Mehanizam djelovanja steroidnih hormona i regulacija ekspresije gena

Jurki, Iris

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Agriculture / Sveučilište u Zagrebu, Agronomski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:204:259363

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Repository Faculty of Agriculture University of Zagreb







Sveučilište u Zagrebu
Agronomski fakultet

University of Zagreb
Faculty of Agriculture

MEHANIZAM DJELOVANJA STEROIDNIH HORMONA I REGULACIJA EKSPRESIJE GENA

DIPLOMSKI RAD

Iris Jurki

Zagreb, rujan,2020.

Sveučilište u Zagrebu
Agronomski fakultet
University of Zagreb
Faculty of Agriculture

Diplomski studij:

Genetika i oplemenjivanje životinja

MEHANIZAM DJELOVANJA STEROIDNIH HORMONA I REGULACIJA EKSPRESIJE GENA

DIPLOMSKI RAD

Iris Jurki

Mentor:

Prof. sur. sc. Krešimir Salajpal

Zagreb, rujan, 2020.

Sveučilište u Zagrebu
Agronomski fakultet

University of Zagreb
Faculty of Agriculture

IZJAVA STUDENTA

O AKADEMSKOJ ČESTITOSTI

Ja, **Iris Jurki**,JMBAG 01781061739, rođen/a 02.05.1996 u Zagreb, izjavljujem da sam samostalno izradila/izradio diplomski rad pod naslovom:

MEHANIZAM DJELOVANJA STEROIDNIH HORMONA I REGULACIJA EKSPRESIJE GENA

Svojim potpisom jamčim:

- da sam jedina autorica/jedini autor ovoga diplomskog rada;
- da su svi korišteni izvori literature, kako objavljeni tako i neobjavljeni, adekvatno citirani ili parafrazirani, te popisani u literaturi na kraju rada;
- da ovaj diplomski rad ne sadrži dijelove radova predanih na Agronomskom fakultetu ili drugim ustanovama visokog obrazovanja radi završetka sveučilišnog ili stručnog studija;
- da je elektronička verzija ovoga diplomskog rada identična tiskanoj koju je odobrio mentor;
- da sam upoznata/upoznat s odredbama Etičkog kodeksa Sveučilišta u Zagrebu (Čl. 19).

U Zagrebu, dana _____

_____
Potpis studenta / studentice

Sveučilište u Zagrebu
Agronomski fakultet

University of Zagreb
Faculty of Agriculture

IZVJEŠĆE

O OCJENI I OBRANI DIPLOMSKOG RADA

Diplomski rad studenta/ice **Iris Jurki**, JMBAG01781061739,naslova

MEHANIZAM DJELOVANJA STEROIDNIH HORMONA I REGULACIJA EKSPRESIJE GENA

obranjen je i ocijenjen ocjenom _____ , dana _____ .

Povjerenstvo:			potpisi:
1.	Prof. sur. sc. Krešimir Salajpal	mentor	_____
2.	Doc. dr. sc. Bruna Tariba	član	_____
3.	Doc. dr. sc. Dragica Šalamon	član	_____

Sadržaj

1. Uvod 1

1.1. Cilj rada 2

2. Nadzor nad genetskom ekspresijom 3

2.1 Transkripcija 3

2.2 Heat shock proteini 4

3. Steroidni hormoni 6

3.1 Steroidni receptori 6

3.2 Struktura unutarstaničnih receptora 7

4. Steroidni hormoni i ekspresija gena 9

4.1 Estrogeni 9

4.1.2 Mehanizmi ER-a u ekspresiji gena kod tumora dojke 10

4.2 Progesteroni 12

4.2.1 Funkcija PR-a u mozgu 13

4.3 Androgeni 14

4.3.1 Mehanizmi djelovanja androgena kod spolnog ponašanja i agresije 15

4.4 Glukokortikoidi i mineralokortikoidi 16

4.4.1 Glukokortikoidni i mineralokortikoidni mehanizmi borbe protiv upalnih i zaraznih bolesti 18

4.5 Vitamin D 19

5. Posttranskripcijska regulacija steroidnim hormonima 21

6. Ekspresija gena s obzirom na konformaciju kromatina 23

7. Mehanizam djelovanja steroidnih hormona na ekspresiju gena mitohondrija 25

8. Zaključak 27

9. Literatura 28

Životopis 32

Sažetak

Diplomskog rada studenta/ice **Iris Jurki**, naslova

MEHANIZAM DJELOVANJA STEROIDNIH HORMONA I REGULACIJA EKSPRESIJE GENA

Proces uključivanja gena u cilju produkcije RNK i proteina naziva se genska ekspresija, dok se proces regulacije koji će se geni u stanici DNK koristiti da se napravi funkcionalni produkti naziva nadzor nad genskom ekspresijom. Steroidni hormoni su bilo koja grupa hormona koji pripadaju skupini kemijskih spojeva steroida. Njihov mehanizam rada temelji se na interakciji sa tkivno specifičnim vezivnim mjestima i nastanku hormon-receptor kompleksa. Iako se steroidi mogu podijeliti u nekoliko grupa, generalni mehanizam djelovanja im je zajednički. Oni potiču sintezu specifičnih proteina u staničnim reakcijama što utječe na razne tipove stanica i to daje vrlo različite odgovore od kojih je svaki karakterističan za određeni steroid i njegovo ciljno tkivo. Detaljnije istraživanje steroidnih hormona i ekspresije gena omogućiti će manipuliranje rezultatima njihovog utjecaja.

Ključne riječi: ekspresija gena, steroidni hormoni, steroidni receptori, transkripcija

Summary

Of the master'sthesis – student **Iris Jurki,** entitled

MECHANISM OF STEROID HORMONE ACTION AND GENE EXPRESSION REGULATION

The process of gene incorporation to produce RNA and proteins is called gene expression, while the process of regulating which genes in a DNA cell will be used to make functional products is called gene expression control. Steroid hormones are any group of hormones that belong to the class of chemical compounds od steroids. Their mechanism of action is based on the interaction with tissue specific binding sites and the formation of hormone-receptor complexes. Although steroids can be divided into several groups, the general mechanism of action is the same. They stimulate the synthesis of specific proteins in cellular reactions which affects different cell types and gives various responses, each characteristic for a particular steroid and its target tissue. A more detailed study of steroid hormones and gene expression will make it possible to manipulate the results of their influence.

Keywords: gene expression, steroid hormones, steroid receptors, transcription

1. Uvod

Višestanični organizmi sadrže pojedine vrste stanica koje se međusobno razlikuju te zbog tih razlika, kao i zbog činjenice da su te stanice visoko diferencirane, one su promijenjene ireverzibilno. Diferencijacija tih stanica je posljedica izražavanja ili ne izražavanja određenih gena, a ne njihovog gubitka kako se mislilo u prošlosti. Stanice se jedna od druge počinju razlikovati iz razloga jer počinju nakupljati i proizvoditi nizove ili skupove molekula ribonukleinskih kiselina (mRNK) i proteina koji su međusobno različiti, odnosno oni su svojstveni za pojedine organske sustave ili njihove dijelove. Na primjeru viših eukariota stanice proizvode između 10 000 i 20 000 različitih proteina te je utvrđeno da bez obzira na vrstu stanice i njenu diferencijaciju, samo se nekoliko postotaka proteina nalazi u različitim stanicama eukariota. Iz toga se zaključilo da je samo manji dio proteina odgovoran za stvaranje velikih morfoloških i fizioloških razlika između pojedinih tipova stanica. Dakle, postavlja se pitanje na kojoj točno razini se vrši nadzor nad ekspresijom. Utvrđeno je da se na ekspresiju utječe na različitim mjestima o kojim ćemo govoriti nešto kasnije. Najučinkovitije upravljanje genima je transkripcijski nadzor i njega u genomu vrši dio DNK zapisa koje se označava kao regulacijsko područje. To područje može biti izgrađeno jednostavno ili složeno. Jednostavno djeluje poput prekidača kojeg uključuje pojedinačni signal dok je složeno poput mikroprocesora koji reagira na različite podražaje i time vrši uključivanje ili isključivanje gena (Liker, 2003.).

Hormon je tvar koja djeluje kao glasnik u organizmu i sintetizira se u endokrinim žlijezdama. Hormoni se stvaraju u maloj koncentraciji u specifičnim stanicama te isti putem različitih načina prijenosa dolazi do druge stanice gdje izazivaju reakciju. Kod kralježnjaka postoje razni, međusobno nepovezani kemijski spojevi kao što su polipeptidi, aminokiseline, derivati masnih kiselina , amini i steroidi koji mogu djelovati kao hormoni (Tomkins i Martin, 1970.). Mehanizam rada steroidnih hormona temelji se na njihovoj interakciji sa tkivno specifičnim vezivnim mjestima i rezultira preciznom modifikacijom genske ekspresije. Receptori visokog afiniteta i sekundarna vezivna mjesta postoje za steroidne hormone u ciljanim tkivima. Samo su steroid-receptor kompleksi u nekolicini slučajeva jasno pokazali da direktno reguliraju transkripciju, interakcijom sa DNK regijama koje su blizu gena kontroliranih steroidima. Međutim, druge indikacije sugeriraju da se utjecaj steroidnih hormona na modifikaciju transkripcije događa zbog njihovog utjecaja na konformaciju kromatina. Osim transkripcije,

postoje dokazi da steroidni hormoni mogu utjecati na gensku ekspresiju regulacijom određenih RNK dorada. Dakle postoji više razina na kojima steroidni hormoni precizno mogu utjecati na regulaciju ekspresije gena (Bechet, 1986.).

1.1. Cilj rada

Cilj rada je dati pregled mehanizama kojima steroidni hormoni reguliraju ekspresije gena s naglaskom njihova utjecaja na regulaciju transkripcije.

2. Nadzor nad genetskom ekspresijom

Proces uključivanja gena u cilju produkcije RNK i proteina naziva se genska ekspresija, dok se proces regulacije koji će se geni u stanici DNK koristiti da se napravi funkcionalni produkti naziva nadzor nad genskom ekspresijom. Iako različite stanice sadrže isti DNK, svaka može izraziti drugačiji skup gena koji određuju funkcionalnu RNK i skup proteina sa jedinstvenim svojstvima (Lumen, 2017.).

Regulacija genske ekspresije kod stanica eukariota ovisi o mnogim interaktivnim regulatornim elementima koji uključuju i isključuju gene na pravom mjestu u pravo vrijeme. Genska regulacija ne određuje samo karakteristike spola već i različitost i poziciju tkiva i organa. Otkrićem da posttranskripcijski mehanizmi uvelike utječu na kontrolu ekspresije gena, stajalište da je transkripcija primarni proces regulacije genske ekspresije se radikalno promijenilo. Kao rezultat moderni modeli za aktivnost genetske kontrole vizualiziraju kompleksnu i visoko dinamičnu mrežu genske ekspresije unutar koje se nalaze različiti biokemijski ustroji odgovorni za transkripciju, izrezivanje RNK i ostale molekularne procese. Bez obzira na to, i dalje je istina da se važne odluke u vezi količine genetske produktivnosti u stanici događaju tijekom inicijacije transkripcije kada RNK polimeraza započinje primarnu transkripciju (Hartwell i sur., 2011.).

Kao što je prethodno navedeno, utjecaj na genetsku ekspresiju vrši se na različitim mjestima. Postoji transkripcijski nadzor, nadzor nad procesuiranjem ribonukleinske kiseline (RNK) u kojem ona prelazi u zrelu mRNK, zatim nadzor u prijenosu mRNK iz jezgre u citosol nakon čega slijedi nadzor u translaciji koja se odvija u citosolu kao i nadzor nad razgradnjom mRNK u kojem dolazi do isključivanja određenih mRNK iz translacijskog postupka te konačno nadzor proteinske aktivnosti u kojoj se aktiviraju, inaktiviraju ili ubacuju specifične proteinske molekule u zatvorene sustave (Liker, 2003.).

2.1 Transkripcija

Transkripcijski nadzor je najučinkovitije upravljanje radom gena te bez obzira na složenost sustava regulacijskog područja DNK, ono se uvijek sastoji od dva temeljna dijela, a to su kratki odsječak DNK-a određene sekvence baza i regulacijskih ili upravljačkih genskih proteina koji prepoznaju određenu sekvencu te se na nju vežu. Većina genskih regulacijskih

proteina koji su vezani na regulacijske sekvence mogu utjecati na aktivnost promotora odnosno mjesta gdje se veže regulacijski protein. U slučajevima kada su regulacijski proteini vezani na udaljenim dijelovima gena koja može iznositi po nekoliko tisuća nukleotidnih parova, onda na pojedini promotor može utjecati jako veliki broj regulacijskih nukleotidnih nizova koji su razbacani duž DNK. Zbog tog utjecaja genskih regulacijskih proteina na genom i određenih dijelova DNK koji su vrlo udaljeni od samog promotora, ta područja su također sastavni dio gena i ubrajaju se u nadzorno područje gena. Spomenuto područje sastoji se još i od promotornog područja na koje se veže RNK polimeraza sa svojim općim transkripcijskim faktorima zajedno sa regulacijskim sekvencama koje su zapravo niz nukleotidnih parova na koje se vežu genski regulacijski proteini. Genski regulacijski proteini građeni su od najmanje dva dijela, od kojih se jedan specifično veže za regulacijski niz na DNK, a drugi sudjeluje u povezivanju s transkripcijskim sustavom djelujući na njegovu aktivnost. U regulaciji ekspresije gena važnu ulogu ima i razina kondenzacije kromatina, iz razloga što prejaka razina kondenziranosti onemogućuje transkripciju (Liker, 2003.).

2.2 Heat shock proteini

Heat shock proteini (HSP) su specifični proteini koji nastaju kad su stanice kratkotrajno izložene temperaturama iznad njihove normalne temperature rasta. Sinteza HSP-a događa se u svim biljkama i životinjama, uključujući i ljudima te ih proizvode i prokariotske stanice, uglavnom bakterijske i arhejske. S obzirom da HSP-e mogu inducirati oksidanti, toksini, teški metali, slobodni radikali, virusi te ostali stresori, ponekad se nazivaju i stres proteini. Većina HSP-a su molekularni šaperoni koji u normalnim okolnostima iniciraju samo-okupljanje novo sintetiziranih polipetidnih lanaca proteina u prostornu strukturu, sklop njihovih kompleksa te njihov transport kroz membrane kao i njihovu participaciju u transdukciji signala. Ne letalni porast temperature iznad fiziološke norme za biološku vrstu, potiskuje sintezu proteina u stanici, aktivira heat shock faktor (HSF) i pojačava transkripciju gena koji kodiraju HSP-e dok izlaganje stanica letalnoj temperaturi započinje apoptozu ili programiranu smrt stanice. Zauzvrat, HSP inhibiraju apoptozu i pružaju stanicama toplinsku stabilnost prilikom ponovne pojave stresora te na taj način šaperoni sprječavaju nepovratnu agregaciju nerazvijenih proteina i pomažu u obnavljanju njihove primarne strukture i/ili degradaciji denaturiranih proteina. Odgovor na toplinski šok se oslabljuje kad se stanica vrati

u normalu nakon uklanjanja stresa te HSF prelazi u svoj neaktivni oblik i transportira se u citoplazmu, a u promotorima gena koji kodiraju HSP-e akumuliraju se označeni kompleksi inicijacije. Polimorfizmi gena koji kodiraju HSP-e asocirani su s upalnim, autoimunim, kardiovaskularnim i neurodegenerativnim bolestima te starenjem (Ponomarenko i sur., 2013.).

3. Steroidni hormoni

Molekule koje proizvode određene stanice u organizmu i čiji su efekti vidljivi u drugom tkivu ili tipu stanice nazivaju se hormoni. Kod sisavaca hormoni mogu biti proteini ili steroidi te se razlikuju po tome što proteinski hormoni ne ulaze u stanicu dok steroidni ulaze i vrše interakciju sa steroidnim receptor proteinima u svrhu kontrole genske ekspresije (McClean, 1997.).

Steroidni hormoni su bilo koja grupa hormona koji pripadaju skupini kemijskih spojeva steroida koji se luče iz kore nadubrežne-žijezde, testisa, jajnika i tijekom trudnoće iz placente. Vitamin D čiji derivati su blisko povezani sa steroidnim hormonima i sadrže homologne receptore također djeluje na ekspresiju gena te će njegovo djelovanje biti opisano kasnije u ovom radu. Svi steroidni hormoni nastaju iz kolesterola te se transportiraju putem krvi do stanica različitih organa gdje ispoljavaju svoje djelovanje tj. regulaciju brojnih fizioloških funkcija. Nadbubrežna žlijezda luči glukokortikoide, od kojih su najaktivniji hormoni kortizol i kortikosteron te mineralokortikoide od kojih je najaktivniji hormon aldosteron. Testosteron je steroidni hormon koji primarno proizvode testisi kod mužjaka i jajnici kod ženki te u manjoj količini nadbubrežna žlijezda dok su estrogeni i progestageni dvije grupe ženskih spolnih hormona. Najvažniji estrogen je estradiol kojeg luče primarno jajnici kod ženki i testisi kod mužjaka i sekundarno se luče u nadbubrežnoj žlijezdi, a najvažniji progestagen je progesteron koji je poznat kao čuvar trudnoće (Britannica, 2020.).

3.1 Steroidni receptori

Receptori za steroidne hormone mogu se pronaći u jezgri, citosolu i na plazmatskoj membrani ciljanih stanica. Oni spadaju u unutarstanične receptore koji prenose signale steroidnih hormona te dovode do promjene u genskoj ekspresiji tijekom određenog vremenskog perioda koji može biti od nekoliko sati do nekoliko dana (Creative-diagnostics.com 2009.).

Receptori u jezgri ciljane stanice igraju veliku ulogu u regulaciji glavnih gena bitnih za razvoj i funkciju organa, što uključuje i gene koji moduliraju razvoj mozga, reproduktivnog trakta, kostiju, metaboličke i imunološke stanične funkcije i dr. (Szego i sur., 2017.).

Iako se steroidi mogu podijeliti u nekoliko grupa, generalni mehanizam djelovanja im je zajednički. Lipofilni ne ionski karakter steroidnih hormona omogućuje njihov transport

jednostavnom difuzijom preko citoplazmatske membrane što omogućuje njihovo vezanje za unutarstanične steroidne receptore. Selektivno djelovanje steroidnih hormona na veliki broj metaboličkih procesa specifičnih za određeno tkivo uglavnom ovise o prisutnosti visoko afinitetnog tkivnog receptora (tip 1) koji posjeduju selektivnost za definiranu klasu steroidnih hormona ili ovise o drugim mjestima vezanja (tip 2) koji pokazuju niži afinitet i specifičnost, ali veći kapacitet za steroide. Interakcije steroida s takvim vezivnim mjestima omogućuje steroidima kontrolu nad genetskom ekspresijom. S obzirom na tip 1 i tip 2, steroidni hormoni ne utječu samo na kontrolu RNK polimeraze već također reguliraju proces sazrijevanja pre-RNK u RNK (Bechet, 1986.).

Vezanje hormona na receptor pokreće niz karakterističnih događaja. Aktivacija receptora je izraz koji opisuje konformacijske promjene receptora inducirane vezanjem hormona te glavna posljedica toga je da receptor postane sposoban za vezanje DNK. Aktivirani receptori vežu specifične sekvence DNK koje su locirane u promotorskim regijama gena i u većini slučajeva hormon-receptor kompleks se veže na DNK te se vrši transkripcija gena na koje je receptor vezan. Najčešće receptor stimulira transkripciju te zbog toga hormon-receptor kompleks funkcionira kao transkripcijski faktor (VIVO Pathophysiology, 2012.).

3.2 Struktura unutarstaničnih receptora

Steroidni receptori su podskupina veće skupine nuklearnih receptora koji se sastoje od pet članova: estrogen receptori (ESR), progesteron receptori (PGR), androgen receptori (AR), glukokortikoidni receptori (GR) i mineralokortikoidni receptori (MR). Svi oni vjerojatno potječu od zajedničkog ancestralnog gena i dijele visoko očuvane strukture i funkcije. Ti receptori reguliraju široki raspon gena i proteina preko genomskih i ne genomskih puteva što dovodi do promjena mnogih bioloških procesa (Li i DeMayo., 2018.).

Receptori za steroidne hormone funkcioniraju kao faktori transkripcije ovisni o ligandu, što zapravo znači da se hormon-receptor kompleks veže za regiju promotora gena i stimulira ili inhibira transkripciju tih gena. Svi steroidni hormon-receptori su sastavljeni od pojedinačnog polipeptidnog lanca koji sadrži tri jasne domene. Prva je amino-terminalna domena koja je u većini slučajeva uključena u aktivaciji ili stimulaciji transkripcije vršeći interakciju sa drugim transkripcijskim faktorima te je visoko varijabilna među različitim receptorima. Zatim postoji DNK vezivna domena gdje su aminokiseline ove regije odgovorne za vezanje receptora za

specifičnu sekvencu DNK i postoji još karboksi-teminalna ili ligand-vezivna domena što je regija koja veže hormone.



Slika 1. Polipeptidni lanac steroidnog hormon receptora

(http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathphys/endocrine/moaction/intracell.html)

Osim ove tri domene, dvije regije receptor proteina koje su također bitne su jezgrina lokalizacijska sekvenca koja navodi protein u nukleus i domena dimerizacije koja je odgovorna za spajanje dva receptora u oblik koji je sposoban vezati se za DNK (VIVO Pathophysiology 2012.).

4. Steroidni hormoni i ekspresija gena

Glavni biološki aktivni steroidi kod kralježnjaka su androgeni, estrogeni, progesteroni, steroidi nadbubrežne žlijezde i vitamin D. Oni potiču sintezu specifičnih proteina u staničnim reakcijama što utječe na razne tipove stanica i to daje vrlo različite odgovore od kojih je svaki karakterističan za određeni steroid i njegovo ciljno tkivo. Odgovor stanice ili organa na određeni hormon predstavlja niz događaja od kojih su samo neki direktno posredovani hormonima (Tomkins i Martin, 1970.).

U nastavku rada opisano je pojedinačno djelovanje steroidnih hormona i vitamina D na ekspresiju gena.

4.1 Estrogeni

Estrogeni su ženski steroidni hormoni koji se proizvode u jajnicima, nadbubrežnoj žlijezdi, placenti i u maloj količini u muškim spolnim žlijezdama testisima. To je hormon bitan za seksualno dozrijevanje uključujući i fizičke promjene povezane sa pubertetom te utječe na ovulaciju, laktaciju nakon trudnoća, aspekte raspoloženja i proces starenja. Lučenje estrogena prirodno se mijenja tijekom života, najveće razine su tokom puberteta, sukladno tome se postupno smanjuje od središnjeg razdoblja života do menopauze (MedicineNet, 2018.).

Pod estrogene spadaju estron (E1), estradiol (E2) i estriol (E3) gdje je 17β-estradiol najjači estrogen hormon u cirkulaciji. E2 je uključen u širok raspon vitalnih fizioloških funkcija, obuhvaća razvitak i održavanje reproduktivnih organa sve do regulacije homeostaze kardiovaskularnog, mišićno-koštanog, imunološkog i središnjeg živčanog sustava. Efekti E2 su regulirani receptorima ERα (NR3A1) i ERβ (NR3A2) gdje u različitim tkivima prevladava ERα dok ERβ igra manju ulogu u maternici, mliječnim žlijezdama, hipofizi, skeletnim mišićima, masnom tkivu i u kostima. Vezanje E2 je središnji proces u staničnom djelovanju gdje su prisutni estrogen receptori kao dimeri na membrani, mitohondrijima i jezgri. Taj proces inducira glavne strukturne organizacije ligand-vezivne domene koja mijenja inaktivni ER u funkcionalno aktivni oblik stvaranjem površina za pojačanu stabilnost ER dimera i međusobno interaktivnih proteina. Integracija ER signalizacije koja se generira iz različitih staničnih lokacija igra ključnu ulogu u regulaciji stanične proliferacije, diferencijacije, pokretljivosti i smrti. Kod signalizacije ER-a preko membrane, koja se još naziva i ne

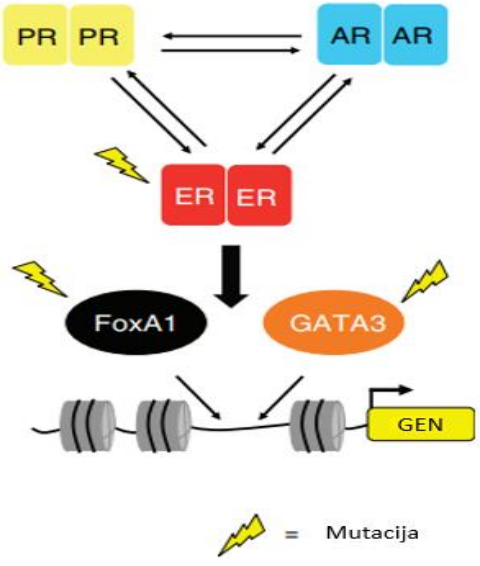
genomska signalizacija, izloženost stanica ciljnih tkiva E2-u mogu brzo inducirati protok iona i aktiviranje mnogih proteinskih kinaza te tako E2 neposredno može djelovati na staničnu proliferaciju, migraciju i mnoge druge procese. Međutim zaključeno je da su nuklearni ER dominanti u manifestaciji staničnog odgovora na E2 te je za njegov ulazak u jezgru potrebna nuklearna lokalizacijska sekvenca. Točan mehanizam kojim se receptor prenosi u jezgru nije još otkriven (Yaşar i sur., 2016.).

Ligandom aktivirani ER se polimerizira i translocira u jezgru gdje prepoznaje specifične elemente na ili u neposrednoj blizini promotorskih regija ciljanih gena, zatim se E2 veže za ER u nukleusu i uzrokuje konformacijske promjene u receptorima koji uzrokuju disocijaciju proteina, dimerizaciju i aktivaciju domene transkripcijskih receptora. Takav put signalizacije kroz nukleus još se naziva i genomskom signalizacijom. ER također modulira aktivnosti transkripcijskih faktora kao što su protein aktivatori, nuklearni faktor-B i proteina-1 tako što stabilizira kompleks DNK proteina i/ili regrutacijom koaktivatora. Regulacija ekspresije gena pomoću E2 proces je koji ovisi o mnogim faktorima koji uključuju genomske i ne-genomske radnje koje se konvergiraju na određenim elementima odgovora koji se nalaze u promotorima ciljanih stanica. Ipak, konačni odgovor gena može ovisiti o brojnim uvjetima kao što su kombinacija transkripcijskih faktora vezanih za određeni promotor gen, stanična lokalizacija ER-a, razine proteina koregulatora i komponente prijenosa signala te priroda izvanstaničnih podražaja. Dakle, E2 koristi različite signalne putove ovisno o staničnoj vrsti i fiziološkom statusu stanice i na taj način izaziva različite genske odgovore u različitim vrstama ciljne stanice (Marino i sur., 2006.).

4.1.2 Mehanizmi ER-a u ekspresiji gena kod tumora dojke

Kao faktor transkripcije koji regulira ekspresiju gena koja dovodi do proliferacije stanica, ER ima kritičnu ulogu u razvoju mliječnih žlijezda. Uloga ER u inicijaciji vremena i kontrole kod dijeljenja stanica tijekom razvoja mliječnih žlijezda i tijekom post-pubertetskih psiholoških funkcija, kao što je trudnoća, koordiniran je proces koji uključuje druge hormone kao i njihove nuklearne receptore. Sposobnost ER-a da se poveže sa DNK i pokrene transkripciju gena mijenja se kod bolesti kao što je tumor dojke. U tom slučaju ER postaje vodeći transkripcijski faktor koji više nije reguliran kontrolnim mehanizmima te rezultira nekontroliranim dijeljenjem stanica uzorkovanim estrogenom. U osnovi ER i dalje djeluje u

svojoj normalnoj ulozi kao faktor koji regulira transkripciju gena, ali stanice posredovane tim receptorom počinju se nekontrolirano dijeliti što rezultira inicijacijom i napredovanjem tumora. Tumori uzrokovani prisutnošću estrogen receptora su definirani kao ER^+ te žene s takvim tumorom su kandidati za specifične tretmane koji vrše blokiranje aktivnosti tih receptora. Mali udio tumora (10 - 20%) izgube ER ekspresiju. Za njih postoje dokazi da dodatni nuklearni receptori mogu zamijeniti estrogen receptor. ER se može zamijeniti progesteron receptorima (PR), ali se češće zamjenjuju androgen receptorima (AR) koji se eksprimiraju u 80-90% ER^+ tumora. Nedavni dokazi pokazuju da AR inicira proliferaciju stanica umjesto ER-a. Unutar regije za koju se veže ER otkrivena su dva bitna proteina. FOXA1 je protein koji je potreban za svako vezanje receptora u modelima ER^+ raka dojke. Taj protein tijekom nedostatka estrogen receptora veže androgen receptore te je korelacija FOXA1 proteina i receptora vrlo visoka. Osim FOXA1 i ER, bitan je i GATA3 protein koji je inhibiran u stanicama raka dojke i zbog toga povećava interakciju FOXA1 i estrogenog receptora. Sva tri faktora moraju biti asocirana sa sekvencama DNK kako bi zajedničkim djelovanjem formirali kompleks estrogena koji je sposoban generirati stabilnu DNK interakciju.



(izvor: J.S. Carroll, 2016.)

Najveći izazov je identifikacija i iskorištavanje postojećih PR i AR liganda za terapijsku upotrebu i kako mutacije u ER, FOXA1 i GATA3 utječu na vezanje estrogena. ER se asocira sa stotinama proteina i vrši interakciju sa tisućama regija u genomu te može regulirati bezbroj

ciljanih gena i ne kodirajućih RNK. Istraživanjem su identificirani mehanizmi otpornosti na lijekove i novi načini rješavanja ove bolesti te su poboljšane stope preživljavanja kod žena koje boluju od raka dojke uzrokovanu estrogen receptorima (Carroll, 2016.).

4.2 Progesteroni

Progesteron je spolni steroidni hormon koji se najviše stvara u *corpus luteumu* s čijom veličinom korelira njegova razina u krvi te tijekom trudnoće u posteljici. Nešto malo progesterona stvara se i u nadbubrežnoj žlijezdi i testisima pošto se progesteron stvara kao intermedijer tijekom biosinteze kortikosteroida i androgenih hormona. Ovaj hormon zajedno sa estrogenima sudjeluje u regulaciji menstrualnog ciklusa gdje je u početku njegova razina neznatna, dan pred ovulaciju poraste i služi kao mjera prisustva ovulacije. Progesteron još služi i za pripremu sluznice maternice za trudnoću, ujedno sprječavajući kontrakcije miometrija u trudnoći (Breyer.hr, 2020.).

Progesteron receptori (PR) imaju dva oblika, PRA i PRB koji su strukturno slični osim što kod ljudi PRB sadrži 164 dodatnih amino kiselina u N-terminalnom dijelu koji aktivira amino-terminalnu regiju. Transkripcija posredovana PR-om sastoji se od nekoliko koraka. Prvo citoplazmatski receptori, koji nisu povezani u ligand, vežu se na HSP-e u odsutnosti progestina. Zatim se ligand receptori oslobađaju iz tih proteina i dolazi do procesa dimerizacije i translokacije u jezgru gdje lociraju specifična palindromska DNK vezivna mjesta koja se nazivaju progesteron odgovarajući elementi. Nakon lociranja tih mjesta dolazi do inicijacije transkripcije preko transkripcijskog kompleksa. Ovakav proces se događa u mnogim tkivima, međutim u određenom kontekstu, na nekim promotorima, ovaj jednostavan model ne objašnjava podatke koji prikazuju da su PR-i uvelike lokalizirani u jezgri u odsustvu progestina i da dimerizacija možda nije potrebna za transkripciju posredovanu PR-om. Također, endogene strukture progesteron odgovarajućih elemenata nisu definirane nepristranim *in vivo* analizama te PR također signalizira kroz staničnu membranu i citoplazmatske putove. Iz ovih razloga osnovni mehanizmi akcije progesterona još nisu u potpunosti poznati. Kumulativni podaci upućuju na kooperativne interakcije između PR monomera i susjednih kodirajućih proteina koji transkripcijskim odgovorima daju progesteronsku specifičnost (Jacobsen i Horwitz, 2012.).

Kao ključan fiziološki hormon žena, njegovi receptori imaju veliku ulogu u dijagnozi i liječenju raka dojke. Kao i receptori estrogena, progesteron receptori selektiraju i kontroliraju

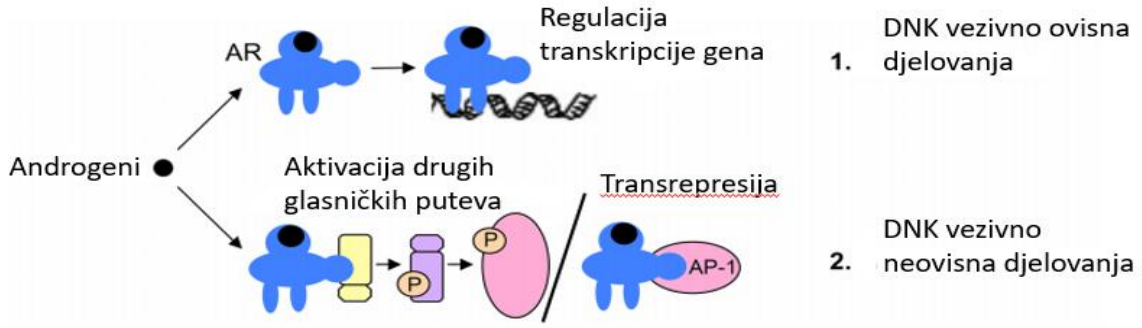
ekspresiju gena u dojci tijekom normalnog razvoja mliječnih žlijezda i utječu na adheziju, proliferaciju i apoptozu stanica te procesi pokrenuti progesteronom pridonose inicijaciji i/ili progresiji raka dojke (Daniel i sur., 2009.).

4.2.1 Funkcija PR-a u mozgu

Veliki broj podataka ukazuju da progesteron ima više ne reproduktivnih funkcija u središnjem živčanom sustavu gdje regulira raspoloženje, upale, mitohondrijsku funkciju, neurogenezu i regeneraciju neurona, mijelinizaciju i oporavak od traumatičnih ozljeda mozga. PR-i su visoko izraženi u mozgu i nalaze se u svakoj vrsti neuronske stanice gdje potiču klasičnu regulaciju ekspresije gena, istovremeno transformirajući signale koji potječu od stanične membrane i u konačnici aktiviraju faktore transkripcije. Progesteron dovodi do više efekata u mozgu kroz tri osnovna mehanizma, regulacijom genske ekspresije, modeliranjem neurotransmiter sistema i aktivacijom signala. PRA i PRB se premještaju između jezgre i citoplazme sa vezanjem liganda koji potiču interakcije između receptora i nuklearnih koaktivatora te ti receptori drugačije reguliraju ekspresiju gena čime povećavaju kompleksnost regulatornog sistema. Na primjer PRA je manje moćan faktor transkripcije od PRB-a. Također PRA utječe na aktivnost PRB-a ovisno o stanici i promotoru. Efekti progesterona mogu se pripisati i mehanizmima koji ne uključuju transkripciju posredovanu ovim receptorima. Vezivna mjesta progesterona otkrivena su i na površini neurona hipotalamusa i kralježnice identificirani kao 25-Dx ili PGRMC1 vezivna mjesta koja posreduju apoptozu uzrokovanu progesteronom u granuloznim i lutealnim stanicama. Progesteron je također povezan sa regulacijom patologije Alzheimerove bolesti s obzirom da vrši endogenu regulaciju metabolizma proteina β-amiloid (Aβ) čija visoka koncentracija dovodi do ove bolesti. Povišena razgradnja Aβ proteina dovodi do stvaranja nerazgradivog vlaknastog tipa tog proteina koji su na različite načine povezani sa neurodegenerativnim djelovanjem, stoga faktori koji reguliraju i imaju mogućnost smanjiti količinu Aβ protein mogu potencijalno postati dio strategije za sprječavanje razvitka Alzheimerove bolesti. U konačnici zapravo se malo zna o točnom utjecaju progesterona na neurološku funkciju bilo to akutno ili kronično djelovanje, ali široka distibucija PR-a u mozgu sugerira da ovaj steroid ima značajnu ulogu u neuralnoj funkciji (Brinton i sur., 2008.).

4.3 Androgeni

Androgeni, testosteron i dihidrotestosteron (DHT) su muški spolni hormoni potrebni za razvoj muškog reproduktivnog sustava i sekundarnih spolnih karakteristika. Testosteron se može konvertirati u svoju više biološki aktivnu formu, DHT. Djelovanja oba hormona su posredovana androgen receptorom (AR). AR lociran na X kromosomu izražen je u raznolikim vrstama tkiva te iz tog razloga androgeni ispoljavaju svoje djelovanje u kostima, mišićima, prostati, masnom tkivu i u reproduktivnom, kardiovaskularnom, imunološkom, živčanom i hematopoetskom sustavu. Ovaj receptor veže androgene hormone sa visokim afinitetom, s time da DHT veže jače od testosterona. Unutar AR-a postoji veliki broj signalnih sekvenci te su definirane dvije funkcije aktivacije transkripcije. Prva je ligand-neovisna AF-1, locirana u N-terminalnoj domeni koja je potrebna za maksimalnu aktivnost AR-a i ona se uključuje fosforilacijom AR-a ili interakcijom sa koaktivatorima. Druga je ligand-ovisna AF-2, locirana u ligand-vezivnoj domeni koja je bitna za formiranje koregulatornih vezivnih mjesta kao i direktno posredovanje interakcije između N-terminalne i ligand-vezivne domene. Dva su jasna mehanizma djelovanja AR-a, ovisna i neovisna o DNK vezanju. DNK vezivno ovisna djelovanja AR-a se još nazivaju i genomska, klasična ili kanonska AR signalizacija. U nedostatku liganda AR je citoplazmatski, asociran sa HSP-ma i drugim šaperon proteinima. Androgeni se vežu za receptor što rezultira konformacijskim promjenama, disocijacijom od šaperon proteina i izlaganjem nuklearnog lokalizacijskog signala nakon čega se androgen/AR kompleks translocira u jezgru gdje se dimerizira i veže za AR unutar ciljanih gena kako bi modulirao transkripciju. Transkripcijska aktivnost androgena vezanog za receptor nadziru proteini koregulatori koji se vežu za aktivirani AR. Ako se veže koaktivator on pojačava sposobnost aktivacije ciljanog gena, a ako se veže korepresor onda se ta sposobnost smanjuje.



Slika 3. Mehanizmi djelovanja AR-a

(izvor:Davey i Grossmann, 2016.)

DNK vezivno neovisna djelovanja AR-a su još poznata i kao ne genomska, ne klasična i ne kanonska AR signalizacija gdje androgen/AR kompleks vrši signalizaciju uključujući druge glasničke putove. AR također može indirektno utjecati na transrepresiju gena vezanjem i sekvestriranjem transkripcijskih faktora kao što je aktivator protein-1 koji su potrebni za reguliranje ciljane ekspresije gena u nedostatku AR vezanja za DNK. Ovi efekti nastaju u roku nekoliko sekundi do nekoliko minuta nakon tretiranja sa androgenom te su stoga prebrza da bi bila pod genomskim utjecajem AR-a koji regulira transkripciju i translaciju ciljanih gena. Aktivacija AR-a ima raznovrsne biološke efekte. Razumijevanje androgen procesa i njegova receptora je krucijalno za budući razvoj ciljanih terapija za širok raspon kliničkih stanja povezanih s AR-om (Davey i Grossmann, 2016.).

4.3.1 Mehanizmi djelovanja androgena kod spolnog ponašanja i agresije

Stanice koje sadrže mRNK AR-a nalaze se u leđnoj moždini, prednjem i srednjem mozgu. Nadalje velike koncentracije AR-a su prisutne i u medijalnom preoptičkom području, ventromedijalnom hipotalamusu, medijalnoj amigdali, *nucleus accumbensu*, *stria terminalisu* i septumu. Medijalno preoptičko područje i medijalna amigdala su uključeni u neuronsku kontrolu nad muškim seksualnim ponašanjem dok septum, *stria terminalis* i *nucleus accumbens* su asocirani sa regulacijom agresije. Sva reproduktivno spolna ponašanja, uključujući kopulaciju, agresiju, označavanje mirisom i ultrazvučne vokalizacije ovise o androgenim hormonima. Najpopularnija metoda za provjeru AR efekta na ponašanje je preko anti-androgena koji su davani sustavno kako bi se odredilo da li blokada AR-a u cijelom mozgu suzbija muško reproduktivno ponašanje. Muška agresija je posredovana androgenima

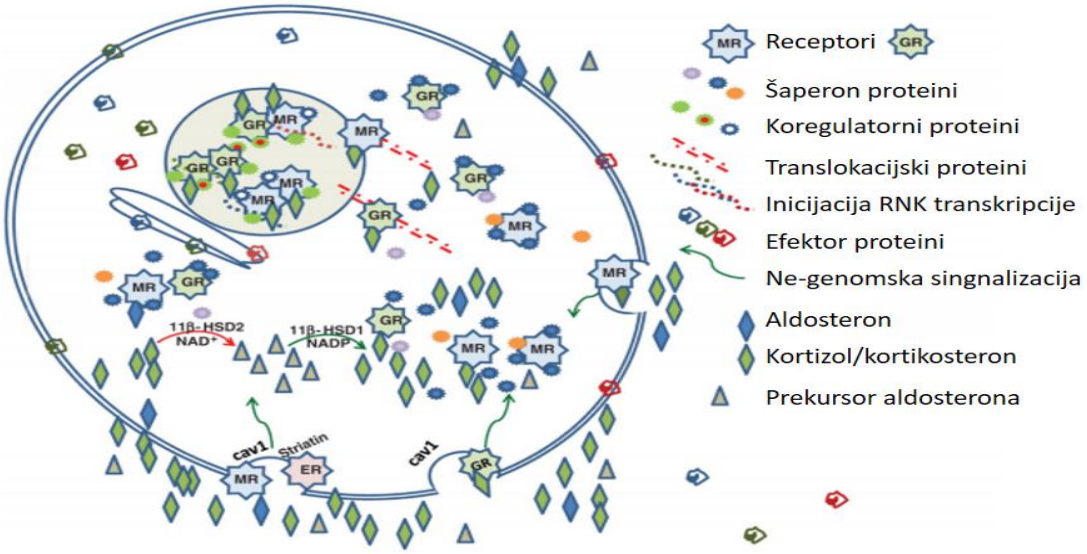
te je uklanjanje endogenih androgena kastracijom abolirala agresiju u raznim vrstama. Vrijeme davanja anti-androgena s obzirom na hormonalni status se pokazao kao bitan faktor gdje su na primjer u nekim istraživanjima anti-androgene i testosteronske zamjene davane za vrijeme kastracije, a u drugim je istraživanjima administracija napravljena tri tjedna nakon kastracije u kojem su slučaju muški štakori bili u androgenoj deficijenciji. Kod kastriranih štakora tretiranih sa testosteronom administracija anti-androgena za vrijeme kastracije pokazala se neznatno učinkovita u suzbijanju spolnog ponašanja, dok je kod primjera gdje su tretirani tri tjedna nakon kastracije inhibirana spolna ponašanja. Velika većina studija se fokusirala na osobine muškog seksualnog ponašanja. U obzir se trebaju uzeti dva faktora kao motivacijske komponentne spolnog i reproduktivno asociranog ponašanja, u nedostatku spolne motivacije kopulacija je uvelike smanjena i restauracija spolne motivacije s androgenima sprječava se s anti-androgenima. S obzirom na reproduktivno asocirana ponašanja, sistematska administracija anti-androgena je smanjila ultrasoničnu vokalizaciju i označavanje mirisima, ali neuralna mjesta uključena u proces još nisu identificirana. Rezultati istraživanja su prikazala da AR-i igraju ključnu ulogu u ekspresiji spolnog ponašanja, spolne motivacije i reproduktivno asocirana ponašanja kod štakora (Cunningham i sur., 2012.).

4.4 Glukokortikoidi i mineralokortikoidi

Kortikosteroidi su bilo koji steroidni hormoni proizvedeni u nadbubrežnoj žlijezdi. Postoje dva tipa takvih hormona, glukokortikoidi koji se stvaraju tijekom reakcije na stres te također pomažu u metabolizmu masti, ugljikohidrata i proteina kao i mineralokortikoidi koji reguliraju homeostazu soli i vode unutar tijela (MedicineNet, 2018.).

Primarni nadbubrežni steroidni hormoni - mineralokortikoid, aldosteron te glukokortikoidni hormoni kortizol i kortikosteron djeluju kroz strukturalno slične mineralokoritkoidne (MR) i glukokortikoidne (GR) receptore. Aldosteron je krucijalan za homeostazu tekućine, elektrolita i hemodinamike te za oporavak tkiva dok su glukokoritkoidi neophodni za homeostazu energije, odgovarajuće reakcije na stres i limitiranje upale. Kao transkripcijski faktori MR i GR vežu iste ligande, stvaraju homodimere i heterodimere jedni s drugim, vežu mnogo istih elemenata hormonskog odgovora na DNK te dijele mnogo koregulatornih proteina potrebnih za uspješnu inicijaciju transkripcije gena. Bez obzira na to jasno je vidljivo da postoje razdvojeni mineralokorikoidni i glukokortikoidni efekti i njihovi primarni ligandi,

aldosteron i kortizol ili kortikosteron služe u različite svrhe i različito se reguliraju. Mineralokortikoidi su se razvili pod pritiskom održavanja unuturanje ravnoteže vode i elektrolita u okolini gdje je količine vode i natrija limitirana, a glukokortikoidi su preuzeli zadatak osiguravanja energetske homeostaze kada bi se susreli s čestim i naglim promjenama u stupnju potrošnje energije. GR i MR su visoko homologni članovi steroidnih receptora koji iniciraju ili inhibiraju transkripciju proteina te iniciraju brze ne genomske ili izvan jezgrine događaje kroz nekoliko staničnih puteva. Izraženi su u raznovrsnim tipovima tkiva, pretežno u istoj stanici gdje dolazi do njihove interakcije na molekularnoj i funkcionalnoj razini, ponekad u sinergiji, ponekad s antagonističkim djelovanjem. Oba receptora djeluju kao ligandi aktivirani transkripcijskim faktorima koji se primarno nalaze u citoplazmi vezani za šaperone i druge regulatorne proteine ako nisu vezani za antagoniste. Nakon vezanja liganda, receptori su transportirani u jezgru gdje stvaraju homodimere i heterodimere koji vežu odgovarajuće hormonske elemente na kromosomu i asociraju se sa koaktivatorskim i korepresorskim proteinima kako bi modelirali transkripciju efektor proteina. Neki šaperoni i koaktivatori vežu oba receptora. MR i GR asocirani sa plazmatskom membranom iniciraju rapidne izvanstanične efekte kroz klasične mehanizme stanične signalizacije. 11β-HSD2 enzimi unutar endoplazmatskog retikuluma reguliraju koncentracije glukokortikoida za oba receptora.



Slika 4. MR i GR kao ligand aktivirani transkripcijski faktori

(izvor: Gomez-Sanchez i Gomez-Sanchez, 2014.)

MR ima isti vezivni afinitet za aldosteron, kortizol i kortikosteron te u većini tkiva glukokortikoidi su ti koji aktiviraju MR kod bazne razine i uključuju GR u stresnim razinama.

Inaktivaciju kortizola i kortikosteroida preko enzima 11β-HSD2 omogućuje aldosteronu da aktivira MR unutar aldosteron ciljanih stanica i limitira aktivaciju GR. Antagonisti 11β-HSD2 i MR-a ublažavaju neprikladnu aktivaciju MR-a u uvjetima oksidativnog stresa koji pridonosi patofiziologiji kardiometaboličkog sindroma, ali ti isti antigonisti smanjuju normalne MR/GR funkcionalne interakcije što je posebno zabrinjavajuće kod neurona koji posreduju kogniciji i pamćenju. Pošto MR i GR često djeluju zajedno, većinom u kontradikciji, kako bi se suočili s izazovima vezanim za okoliš i na odgovarajući način reagirali, njihov omjer je ključan za normalnu funkciju i održavanju homeostaze. Nepravilan omjer je povezan s hipertenzijom, metaboličnim sindromom, kardiometaboličnim sindromom i depresijom (Gomez-Sanchez i Gomez-Sanchez, 2014.).

4.4.1 Glukokortikoidni i mineralokortikoidni mehanizmi borbe protiv upalnih i zaraznih bolesti

Glukokortikosteroidi imaju važne efekte na mnoge fiziološke funkcije zbog svojih uloga kod upale, rasta, metabolizma i razvoja. Zbog svojih antiproliferativnih i protuupalnih svojstava, glukokortikosteroidi su već desetljećima koriste za liječenje zloćudnih i autoimunih bolesti te raznih upala. Važan aspekt djelovanja GR-a uključuje interakcije sa raznovrsnim proteinima kao što su transkripcijski faktori, kofaktori i modificirani enzimi koji determiniraju funkciju receptora. Endogeni glukokortikoidi proizvedeni u nadbubrežnoj žlijezdi su striktno regulirani sa HPA osi i njihova lipofilnost omogućuje im laku difuziju kroz staničnu membranu. U nedostatku glukokortikoida, GR se premješta u citoplazmu u kompleks sa šaperon proteinima koji održavaju njegovu inaktivnost i organiziraju strukturu konformacije receptora kako bi mogao prihvatiti ligand kada bude prisutan u citoplazmi. Nakon vezanja liganda GR postaje aktivan i premješta se dinamično između citoplazme i jezgre gdje djeluje kao transkripcijski faktor i pozitivno ili negativno regulira mnoge gene ovisne o GR-u. Indukcija transkripcije GR-om je uključena vezanjem GR homodimera za promotor regije koje sadrže odgovarajuće elemente te se takav mehanizam naziva GR ovisna transaktivacija. U drugu ruku taj mehanizam je posredovan i interakcijom GR-a sa DNK vezivnim transkripcijskim faktorima kao što je aktivator protein-1 što rezultira represijom upalne signalizacije (Petta i sur., 2016.).

Što se tiče MR-a, on koristi nekoliko mehanizama kako bi utjecao na promjenu stanice. Ti mehanizmi omogućuju raznolikost u vremenu, trajanju, veličini i kontekstu ili prirodi učinaka.

MR regulira transkripciju mnogih gena od kojih su mnogi povezani sa regulacijom elektrolita u bubrežnom epitelu. MR aktivacija u bubrezima i venama prikazala se kao agilan i moćan regulator homeostaze, međutim njegova aktivacija i pokretanje istog gena i signalnih puteva u drugom području i u drugačijim uvjetima može dovesti do regrutacije upalnih stanica i fibroze ili neadaptivnog popravka u odgovoru na ozljede (Ong i Young, 2017.).

4.5 Vitamin D

Bioaktivni vitamin D ili kalcitriol je steroidni hormon koji ima važnu ulogu u regulaciji kalcija i fosfora te u mineralizaciji kostiju. Receptori za vitamin D se nalaze u raznim stanicama te ovaj hormon ima biološke efekte koji se protežu daleko izvan regulacije metabolizma minerala. Vitamin D zapravo nema značajnu biološku aktivnost, nego se mora metabolizirati unutar tijela u svoju hormon aktivnu formu poznatu kao 1,25-dihidroksikolekalciferol ($1,25(OH)_2D_3$). Aktivna forma se veže za unutarstanične vitamin D receptore (VDR) koji funkcioniraju kao transkripcijski faktori. Kao i drugi receptori steroidnih hormona, VRD sastoji se od tri glavne domene, amino-terminalne, DNK vezivne i ligand-vezivne domene. VDR formiraju kompleks sa drugim unutarstaničnim receptorima poznati kao retonoid X receptori (RXR) te takav heterodimer se veže za DNK (VIVO Pathophysiology, 2019.).

VDR prepoznaje specifičnu DNK sekvencu ili vitamin D odgovarajući element koji se sastoji od dva heksimerna nukleotidna polumjesta razdvojena sa tri bazna para, postoje i drugi strukturalni elementi koje može prepoznati, ali su oni manje česti. Dva DNK polumjesta akomodiraju vezanje heterodimera koji se sastoji od VDR molekule i RXR-a molekule. Neka istraživanja sugeriraju da je RXR neovisno vezan za mnoga mjesta u genomu u nedostatku aktivnog liganda te da stoga markira potencijalna regulatorna mjesta za naknadnu aktivaciju $1,25(OH)_2D_3$-a i da on posredovan svojim receptorom vrši supresiju transkripcijske ekspresije mnogih gena. Aktivacija VDR-a direktnom interakcijom sa $1,25(OH)_2D_3$ potiče njegovo vezanje za regulatorne regije ciljanih gena gdje djeluje na smanjivanje formacije velikih proteinskih kompleksa čije aktivacijske funkcije su esencijalne za direktne promjene u transkripciji. U većini ciljanih stanica ovakvo djelovanje pokreće ekspresiju ciljanih gena čije kombinirane aktivnosti upravljaju specifičnim biološkim odgovorima te su ti odgovori specifični za tkivo i u rasponu su od visoko kompleksnih akcija esencijalnih za homeostazu mineralnog metabolizma do reakcije koja utječe na rast, također utječu na diferencijaciju i

funkcionalnost brojnih tipova stanica uključujući one imunološkog sustava, kože, gušterače i kostiju kao i mnogih drugih (Pike i Meyer, 2010.).

Nedavna istraživanja su pokazala set generalnih principa kojima $1,25(OH)_2D_3$ i VDR reguliraju ekspresiju gena i ciljanje stanice te su istraživanja također razotkrila novi koncept u kojem se VDR veže za DNK kao odgovor na aktivaciju $1,25(OH)_2D_3$. Otkriveno je i da se više regulatornih pojačivača VDR-a pojavljuju na pojedinačnom lokusu te da su locirani na mjestima koja su često udaljena u odnosu na gene koje reguliraju. Ovo otkriće naglašava vjerojatnu ulogu DNK petlje što omogućava tim udaljenim pojačivačima da kontaktiraju ustroj transkripcije u blizini promotora i utječu na rezultat transkripcije (Pike i sur., 2016.).

5. Posttranskripcijska regulacija steroidnim hormonima

Istraživanja genoma različitih vrsta ukazuju na posebnost fiziologije sisavaca i to ne zbog većeg broja gena već zbog veće kompleksnosti regulacije tih gena. Posttranskripcijska regulacija ekspresije gena je jedan od načina na koji organizam upravlja i modificira tok genetske informacije proteoma. Usporedbom transkripcijske i posttranskripcijske regulacije ekspresije gena, čini se da je stabilizacija mRNK probitačna za organizam zbog nedostatka faze zaostajanja i povećanih energetskih troškova koji nastaju zbog odgovora koji povećavaju udio transkripcije gena. Fiziološke promjene koje utječu na stabilnost mRNK pojavljuju se tijekom razvoja, prehrambenog stresa, hipoksije, upale, tumora i starenja, stoga nije iznenađujuće da veliki broj različitih hormona reguliraju koncentracije varijabilnih genskih produkata prvenstveno promjenom stabilnosti mRNK. Jedni od tih hormona su i steroidni hormoni koji reguliraju ekspresiju mnogih gena na razini transkripcije te u mnogim slučajevima ti efekti su neadekvatni kod objašnjenja veličine promjene koncentracije mRNK. Postoje slučajevi u kojima steroidni hormoni reguliraju koncentraciju mRNK samo preko posttranskripcijske regulacije. Jedno od upadljivih opažanja kod regulacije stabilnosti mRNK je ta da hormoni obično koriste ovaj mehanizam kako bi autoregulirali ekspresiju mRNK koja kodira njihove receptorske proteine te takva autoregulacija može biti pozitivna ili negativna, ovisno o tkivu i trenutačnoj fiziologiji organizma. Generalno su hormon receptori mRNK-e nestabilni, sadrže duge tri primarne netranslirane regije (3'UTR) sa velikim brojem nestabilnih AU baznih parova. Nestabilnost mRNK receptora čini njihovu koncentraciju izrazito osjetljivu na promjene tijekom transkripcije i degradacije. Pozitivna posttranskripcijska autoregulacija može povećati oporavak koncentracije receptora i odgovor na specifični hormon, dok negativna autoregulacija može produžiti refraktorno razdoblje nakon odgovora na hormone. Estrogen je hormon najbolje poznat po svom učinku na stabilnost mRNK. Estrogen autoregulira stabilnost mRNK kodiranjem vlastitog receptora i stabilizira ga kod jetre riba tijekom inicijacije oogeneze i kod endometrija sisavaca tijekom preovulacijskog porasta estrogena. U oba slučaja stabilizacija i rezultat regulacije ovise o ER proteinima zbog toga što estrogen antagonisti blokiraju efekt. Najpotpunija istraživanja regulacija stabilnosti mRNK estrogenom provedena su u jetri žaba i kokoši. Kod inicijacije produkcije jaja, estrogen destabilizira mRNK koja kodira proteine u serumu

te istovremeno stabilizira mRNK koja kodira proteine vitelogenin i apolipoprotein II koji će se nalaziti u jajetu. Kod jetre žabe estrogen aktivira enzim polisomalnu ribonukleazu 1 kako bi se što brže smanjila razina mRNK koja kodira protein albumin (ALB). Istovremeneo inducira produkciju vigilina koji se veže i čuva cis-elemente unutar 3'UTR regije vitelogenin mRNK kako bi mu produžio poluživot sa 16 na 600 sati. Ovi podaci ilustriraju kako estrogen ima izrazite negativne, ali i pozitivne efekte na stabilizaciju različitih mRNK istog tkiva. Što se tiče progesterona, on kao i estrogen ima stabilizirajuće i destabilizirajuće efekte na mRNK. Kod stanica prednjeg režnja hipofize progesteron stabilizira mRNK koja kodira β-podjedinicu lutenizirajućeg hormona (LH) te taj stabilizacijski efekt proširen je prisutnošću estrogena. Koristeći slične metode primijećeno je da se tretiranje progesteronima mijenja duljina poliadeninskog repa mRNK-e koja kodira α- i β-podjedinice LH-a što može utjecati na njihovu stabilnost. Kod stanica raka dojke progesteron stabilizira mRNK sintetaze masnih kiselina te se njihov poluživot povećava sa 6 na 24 sata te istodobno povećava i transkripciju gena. U stanicama miometrija destabilizira mRNK koja kodira interleukin-1α preko mehanizma ovisnog o PR-u. Androgeni posttranskripcijski reguliraju ekspresiju dva gena koji su kritični kod reprodukcije, Egf i Fshb gene. Oni stabiliziraju mRNK oba gena kod glodavaca. Testosteron povećava stabilnost, poliadenilaciju i translaciju mRNK Egf gena. Kao i kod progesterona postoji malo izvještaja o androgen destabilizaciji mRNK, s izuzetkom androgena koji destabilizira mRNK koja kodira AR u stanicama raka dojke. I konačno glukokortikoidi koji kao i estrogeni imaju efekt na većinu tkiva te iz tog razloga utječu na stabilnost puno različitih mRNK-a. Povećavaju stabilnost mRNK koja kodira hormon rasta (GH) u hipofizi te sintezu masnih kiselina u plućima fetusa. Međutim, većina efekata glukokortikoida na mRNK stabilnost su destabilizacijske prirode uključujući one koje kodiraju mnoge proteine upalnog odgovora, citokine, faktor-α nekroze tumora, monocitne kemoatraktantne proteine i generatore upalnih medijatora. Zaključno, kod regulacije koncentracije hormon-receptora koji kodira mRNK i druge esecijalne proteine, postoje mnogi primjeri gdje primarni mehanizam djelovanja steroidnih hormona mijenja stabilnost mRNK (Ing, 2005.).

6. Ekspresija gena s obzirom na konformaciju kromatina

Eukariotske stanice prilagođavaju se promjeni okoliša modificiranjem svoje ekspresije gena preko regulacije brzine transkripcije. Takva regulacija je kompleksan proces pošto je genomska DNK upakirana unutar jezgre kao visoko organiziran i dinamičan kromatin. Struktura kromatina determinira brzinu inicijacije i elongacije RNK polimeraze te time omogućuje regulaciju gena. Mnogi vanjski signali koji utječu na eukariotske stanice aktiviraju signalne putove enzima koji upravljaju strukturnom dinamikom kromatina. U slučaju steroidnih hormona, njihovi unutarstanični hormon receptori igraju temeljnu ulogu te djeluju kao signalne molekule koje aktiviraju višestruke putove kinaze i kao hormon aktivirani transkripcijski faktori čiji je cilj preoblikovanje enzima koji upravljaju strukturom kromatina, na specifičnim vezivnim mjestima u genomu. Istraženo je djelovanje progesteron analoga R5020 na linija stanica T47D raka dojke koje sadrže PR. Nakon inkubacije stanica sa R5020 u trajanju od šest sati, stanice tisuća gena prikazuju povišeno vezanje PR-a na svoje pojačivače i posljedično povećanje transkripcije. Međutim 649 gena bilo je represirano nakon izloženosti hormonima. Način na koji su geni potisnuti steroidnim hormonima otvoreno je za diskusiju te je predloženo nekoliko indirektnih mehanizama. Pronađeno je da ligandom aktivirani PR regrutira na promotor utišanih gena represijski kompleks sastavljen od HP1γ, lizin demetilaze (LSD1), histon deacetilaze (coREST), nekodirajući RNK hormon-receptora (SRA) i protein interakcijske platforme ATP-aze BRG1. Isti kompleks koristi i PR koji nije aktiviran ligandom kako bi geni u nedostatku hormona ostali utišani. BRG1 potreban je za remodeliranje kromatina i olakšava uklanjanje poveznog histona H1.2 koji kompaktira kromatin te ometa provođenje transkripcije RNK polimerazom. Dakle steroidni hormon receptori vrše represiju gena načinima koji podsjećaju na one za indukciju gena, uglavnom ciljanjem faktora koji remodeliraju kromatin (Nacht i sur., 2017.).

GWAS (Genome-Wide Association Study) istraživanja su prikazala da regulacija transkripcije steroidnim hormonima ovisi o vezanju njihovih receptora na udaljene regulacijske elemente i da ti elementi koji mogu biti pojačivači ili represori, djeluju na regulaciju ciljanih gena stvaranjem kromatinske petlje u području promotora gena . U jezgri je razina sklapanja kromatina integrirana višim dinamičkim genomskim strukturama koje su organizirane na ne slučajan način. Terminalno diferencirane stanice

pokazuju tkivno specifičnu trodimenzionalnu (3D) organizaciju genoma koja omogućuje ili zaustavlja aktivnost transkripcijskih faktora te modulira funkciju steroidnih receptora koji su prolazno aktivirani tijekom izloženosti hormonu. Način organizacije genoma može modulirati aktivnost steroidnih receptora i ostalih transkripcijskih faktora na nekoliko razina: pristupačnost na njihova vezivna mjesta, topološku suzdržanost njihovih potencijalnih meta i olakšavanje učinkovitog vezanja pojačivača i promotora. Suprotno tome integracija hormonskog signala može zahtijevati promjene 3D-e organizacije koja omogućuje odgovarajuće transkripcijske rezultate. Modifikacije koje receptori vrše na kromatinu nakon izlaganja njihovom kognitivnom signalu dovode do specifičnog restrukturiranja kromatina te su one vjerojatno važne za precizno podešavanje transkripcijskog odgovora. Zajedno, ove opservacije podržavaju ulogu steroidnih hormona kao organizatora genoma i to ne samo na lokalnoj već i na globalnoj razini. Osim njihovog direktnog efekta na kromatin, steroidni hormoni ispoljavaju i ne genomske učinke koje aktivno sudjeluju u finalnom transkripcijskom odgovoru. Na primjer estrogeni i progesteroni mogu rapidno aktivirati proteinsku kinazu i kromatin efektore kao što su poli(ADP-Riboze) polimeraze 1 (PARP1). Obje aktivacije važne su za njihova djelovanja na transkripciju. Aktivacija PARP1 eksponiranjem hormonima dovodi do formacije poli-ADP-riboze (PAR) koja direktno djeluje na strukturu kromatina premještanjem histona H1 kao i sintezom jezgrinog ATP-a potrebnog za odgovor na estrogen i progesteron. U konačnici 3D struktura genoma igra ključnu ulogu u transkripcijskoj regulaciji kod normalnih stanica, također tako može favorizirati neprimjerene odgovore. Preslagivanje kromosoma može imati utjecaja na ekspresiju gena modifikacijom normalnog djelovanja pojačivača. Jukstapozicija specifičnih kromosoma ili genomske domene u jezgri normalnih stanica može dovesti do onkogene fuzije proteina u nekim vrstama raka. Na primjer vezanje AR-a zbog utjecaja hormona uzrokovalo je pucanje dvostrukog lanca kod tumora prostate. Bolje razumijevanje ovih procesa je važno kod bolesti asociranih sa odgovorom na steroidne hormone kao što su tumor dojke ili jajnika gdje je genom često preuređivan tijekom procesa transformacije (Dily i Beato, 2018.).

7. Mehanizam djelovanja steroidnih hormona na ekspresiju gena mitohondrija

Regulacija metabolizma energije je jedna od glavnih funkcija steroidnih hormona te mitohondrij putem sustava oksidativne fosforilacije (OXPHOS) igra središnju ulogu. Ovisno o potrebama stanice za energijom, o tkivu, o razvojnom stadiju i intenzitetu, djelovanje hormon odgovora može biti aktivacija već postojećih komponenti dišnog lanca, pojačana transkripcija OXPHOS gena kodiranih nukleusom i/ili mitohondrijem i pojačana transkripcija gena biosinteze podjedinica dotičnih enzima ili povećanje u broju mitohondrija i sadržaju njene DNK po stanici u ekstremnim slučajevima velike energetske potrebe. Proizvodnja energije stanice prilagođena je njezinim potrebama te se većina zadovoljava sa OXPHOS-om koji se odvija u respiratornom lancu mitohondrija gdje se otprilike konzumira 90% kisika. Ovisno o izazovu, okisidativni kapacitet se može malo povećati ili varirati u veličini, u skladu s tim mitohondrij reagira suptilnom promjenom u aktivnosti OXPHOS-a i povećanjem biosinteze nekih njegovih podjedinica ili povećanjem broja i veličine organela odnosno mitogenezom. S obzirom na to mitohondrij je glavna meta regulatornih molekula koje utječu na iskorištenje ATP-a. Steroidni hormoni i hormoni štitnjače smatraju glavnim regulatorima metabolizma energije u mitohondriju. Steroidni hormoni reguliraju široki raspon fizioloških procesa koji zahtijevaju povećanu potrošnju energije, posebice glukokortikoidi sa svojom glavnom ulogom u preživljavanju traumatičnog stresa i ozljeda. Svi steroidni hormoni pokazuju brze ne genomske efekte koji većinom utječu na unutarstaničnu koncentraciju iona. Glukokortikoidi pokazuju brze učinke potencijal membrane miocita što je povezano sa pozitivnim inotropnim učincima steroida. On također hiperpolizira potencijal membrane ganglijskih neurona s kašnjenjem kraćim od dvije minute. Mineralokortikoidi rapidno povećavaju unutarstanične razine slobodnog natrija i povećavaju izmjenu natrija i protona u vaskularno glatkom mišiću. Estrogeni povećavaju Ca^{2+} katione u stanicama endometrija i miometrija. Testosteroni stimuliraju razine Ca^{2+} i formaciju inositol trifofata i diacilglicerola u osteoblastama i povećavaju Ca^{2+} u citosolu Sertolijevih i T-stanica. Progesteron direktno aktivira Ca^{2+} kanale u spermi i stimulira tirozin kinazu. Promjene u koncentraciji unutarstaničnog Ca^{2+} utječe na razne unutarstanične signalne puteve preko Ca^{2+} ovisnim signalnim putevima, Ca^{2+} ovisnim kinazama i fosforilacijom regulatornih molekula. U konačnici steroidni

hormoni utječu na metaboličke procese, rast i razvojne procese koji na različitim razinama zahtijevaju povećano stvaranje energije (Scheller i Sekeris, 2003.).

8. Zaključak

Steroidni hormoni imaju široki raspon djelovanja. Zbog lokacije svojih receptora i načina vezivanja s receptorima sa kojima stvaraju hormon-receptor kompleks, mogu se aktivirati na različitim mjestima.

Mehanizam djelovanja ovih hormona je sličan, ali ne identičan. Oni spadaju u istu skupinu, ali svaki ima svoju funkciju i značajnost te način na koji će utjecati na transkripciju ili drugi proces koji će rezultirati aktivacijom ili represijom gena. Estrogeni i progesteron su hormoni koji kod žena primarno utječu na različite reproduktivne procese. Sekundarno estrogen može inicirati ili dovesti do napredovanja tumora zajedno sa androgenima i progesteronima. Progesteron ispoljava snažan učinak u SŽS-u zbog velikog broja njegovih receptora koji se tamo nalaze. Androgeni hormoni osim svojih utjecaja na razvoj reproduktivnih karakteristika također utječu na transkripciju čime dolazi do represije agresije, spolnih i reproduktivnih ponašanja kod muškaraca. Glukokortikoidi i mineralokortikoidi su važni za metabolizam i održavanje homeostaze te imaju važnu ulogu kod upalnih i zaraznih procesa. Iako se vitamin D svrstava pod vitamine on je po većini obilježja hormon i njegova biološki aktivna forma djeluje po principu hormon-receptor kompleksa te regulira koncentraciju kalcija, a posredno i fosfora. Svi steroidni hormoni mogu genomski, vezanjem za svoje receptore i ne genomski, indirektno djelovati na regulaciju transkripcije u stanici. Nadalje djeluju i na posttranskripciju, konformaciju kromatina, ali i ekspresiju gena mitohondrija čime utječu na stanično disanje.

Unatoč tome što postoje mnogobrojna istraživanja o ulozi steroidnih hormona i njihovih receptora na staničnoj razini, potrebna su daljnja istraživanja da bi se u potpunosti razumjeli kompleksni mehanizmi njihova djelovanja i interakcija s drugim biološki aktivnim molekulama u stanici.

9. Literatura

1. Bechet D. (1986). Control of gene expression by steroid hormones. Reprod Nutr Dev. 1986;26(5A):1025-55. doi: 10.1051/rnd:19860701 [online] https://rnd.edpsciences.org/articles/rnd/pdf/1986/07/RND_0181-1916_1986_26_5A_ART0001.pdf - pristup 11.05.2020.
2. Brinton R.D., Thompson R.F., Foy M.R., Baudry M., Wang J., Finch C.E., Morgan T.E., Stanczyk F.Z., Pike C.J., Nilsen J. (2008). Progesterone Receptors: Form and Function in Brain. Front Neuroendocrinol. 2008 May; 29(2): 313–339. doi: 10.1016/j.yfrne.2008.02.001 [online] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2398769/ - pristup 05.08.2020.
3. Carroll J.S. (2016). Mechanisms of oestrogen receptor (ER) gene regulation in breast cancer. Cancer Research UK, Cambridge Institute, University of Cambridge, UK. European Journal of Endocrinology (2016) 175, R41–R49. doi: 10.1530/EJE-16-0124 [online] https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/175/1/R41.xml - pristup 06.08.2020.
4. Cunningham R.L., Lumia A.R., McGinnins M.Y. (2012). Androgen Receptors, Sex behaviour, and Agression. Published in final edited form as: Neuroendocrinology. 2012 ; 96(2): 131–140. doi:10.1159/000337663 [online] https://www.karger.com/Article/FullText/337663 – pristup 05.08.2020.
5. Daniel A.R., Knutson T.P., Lange C.A. (2009). Signaling inputs to progesterone receptor gene regulation and promoter selectivity. Mol Cell Endocrinol. 2009 Sep 24; 308(0): 47–52. doi: 10.1016/j.mce.2009.01.004 [online] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3924551/ - pristup 07.08.2020.
6. Davey R.A., Grossmann M. (2016). Androgen Receptor Structure, Function and Biology: From Bench to Bedside. Clin Biochem Rev. 2016 Feb; 37(1): 3–15. [online] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4810760/ - pristup 05.08.2020
7. Dily F.L., Beato M. (2018). Signaling by Steroid Hormones in the 3D Nuclear Space. Int J Mol Sci. 2018 Feb; 19(2): 306. doi: 10.3390/ijms19020306 [online] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5855546/ - pristup 05.08.2020.

8. Gomez-Sanchez E., Gomez-Sanchez C.E. (2014). The Multifaceted Mineralocorticoid Receptor. Compr Physiol. 2014 Jul; 4(3): 965–994. doi:10.1002/cphy.c130044 [online] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4521600/ - pristup 05.08.2020.
9. Hartwell L.H., Hood L. i sur. (2011). GENETICS: FROM GENES TO GENOMES, FOURTH EDITION. McGraw-Hill, New York, NY 10020. Str. 256 – 260.
10. Ing N.H. (2005). Steroid Hormones Regulate Gene Expression Posttranscriptionally by Altering the Stabilities of Messenger RNAs. Biol Reprod. 2005 Jun;72(6):1290-6. doi: 10.1095/biolreprod.105.040014 [online] https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15728791/ - pristup 11.05.2020.
11. Jacobsen B.M., Horwitz K.B. (2012). Progesterone Receptors, their Isoforms and Progesterone Regulated Transcription. Mol Cell Endocrinol. 2012 Jun 24; 357(1-2):18-29. doi: 10.1016/j.mce.2011.09.016 [online] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3272316/ - pristup 05.08.2020.
12. Li. R., DeMayo F.J. (2018). Encyclopedia od Reproduction (Second edition). Elsevier Inc. Str. 142 – 157.
13. Liker B. (2003). Osnove animalne citologije. Agronomski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.
14. Marino M., Galluzzo P., Ascenzi P. (2006). Estrogen Signaling Multiple Pathways to Impact Gene Transcription. Current Genomics, 2006, 7(8), 497-508. Bentham Science Publishers. doi: 10.2174/138920206779315737 [online] https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18369406/ - pristup 06.08.2020.
15. Nacht A.S., Beato M., Vicent G.P. (2017). Steroid hormone receptors silence genes by a chromatin-targeted mechanism similar to those used for gene activation. Transcription. 2017; 8(1): 15–20. doi: 10.1080/21541264.2016.1242456 [online] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5279715/ - pristup 05.08.2020.
16. Ong G.S.Y., Young M.J. (2017). Mineralocorticoid regulation of cell function: the role of rapid signalling and gene transcription pathways. Journal of Molecular Endocrinology (2017) 58, R33–R57. doi: 10.1530/JME-15-0318 [online] https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27821439/ - pristup 22.05.2020.
17. Petta I., Dejager L., Ballegeer M., Lievens S., Tavernier J., De Bosscher,. Libert C. (2016). The Interactome of the Glucocorticoid Receptor and Its Influence on the Actions of Glucocorticoids in Combatting Inflammatory and Infectious Diseases.

Microbiol Mol Biol Rev. 2016 Jun; 80(2): 495–522. doi: 10.1128/MMBR.00064-15 [online] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4867367/ - pristup 08.05.2020.

18. Pike J.W., Meyer M.B. (2010). The Vitamin D Receptor: New Paradigms for the Regulation of Gene Expression by 1,25-Dihydroxyvitamin D3. Endocrinol Metab Clin North Am. 2010 Jun; 39(2): 255–269. doi: 10.1016/j.ecl.2010.02.007 [online] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2879406/ - pristup 06.08.2020.
19. Pike J.W., Meyer M.B. i sur. (2016). Genomic Determinants of Vitamin D-Regulated Gene Expression. Vitam Horm. 2016; 100: 21–44. doi: 10.1016/bs.vh.2015.10.011 [online] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5113140/ - pristup 06.08.2020.
20. Ponomarenko M., Stepanenko I., Kolchanov N. (2013). Brenner's encyclopedia of genetics (Second edition). Str. 402-405.
21. Scheller K., Sekeris C.E. (2003). The effects of steroid hormones on the transcription of genes encoding enzymes of oxidative phosphorylation. Exp Physiol. 2003 Jan;88(1):129-40. doi: 10.1113/eph8802507 [online] https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12525861/ - pristup 11.05.2020.
22. Szego C.M., Nemere I., Pietras R.J. (2017). Membrane Steroid Receptors.
23. Tomkins G.M., Martin D.W. JR. (1970). HORMONES AND GENE EXPRESSION. Annual Review of Genetics Vol. 4:91-106. doi: 10.1146/annuerev.ge.04.120170.000515 [online] https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.ge.04.120170.000515 - pristup 11.05.2020.
24. Yaşar P., Ayaz G. i sur. (2016). Molecular mechanism of estrogen–estrogen receptor signaling. Reprod Med Biol. 2017 Jan; 16(1): 4–20. doi: 10.1002/rmb2.12006 [online] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5715874/ - pristup 05.08.2020.

Web stranice:

1. Breyer.hr, Progesteron (2020). http://breyer.hr/pretrage/sve-pretrage/progesteron - pristup 8.8.2020.
2. Britannica, Steroid hormone (2020). https://www.britannica.com/science/steroid-hormone - pristup 10.5.2020.
3. Creative-diagnostics.com, Steroid hormone receptors and regulators (2009). https://www.creative-diagnostics.com/steroid-hormone-receptors-and-regulators.htm - pristup 10.05.2020.
4. Lumen, Biology for Majors I, Introduction to regulation od gene expression (2017). https://courses.lumenlearning.com/wm-biology1/chapter/outcome-regulation-of-gene-expression/ - pristup 9.5.2020
5. MedicineNet, Medical definition of corticosteroid (2018). https://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=2849 – pristup 6.8.2020
6. MedicineNet, Medical definition of estrogen (2018). https://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=3329 – pristup 6.8.2020
7. NDSU North Dakota State University, Hormonal control of gene expression, Philip McClean (1997). https://www.ndsu.edu/pubweb/~mcclean/plsc431/geneexpress/eukaryex8.htm - pristup 11.5.2020.
8. VIVO Pathophysiology, Endocrine System, Mechanisms od hormone action (2012). http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathphys/endocrine/moaction/intracell.html – pristup 11.5.2020.
9. VIVO Pathophysiology, Endocrine System, Other endocrine tissues and hormones (2019). http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathphys/endocrine/otherendo/vitamind.html – pristup 10.8.2020.

Životopis

Iris Jurki

OSOBNI PODACI:

Adresa: Avenija Marina Držića 79A

Država: Hrvatska

Telefon: 095 506 3301

E-mail: irisjurki@gmail.com

Mjesto i datum rođenja: 02. svibnja 1996, Zagreb

OBRAZOVANJE:

Ekološki tehničar, Prirodoslovna škola Vladimira Preloga, Zagreb – završeno

Inženjerka animalnih znanosti (univ. bacc. ing. agr), Agronomski fakultet u Zagrebu – završeno

Agronomski fakultet u Zagrebu, smjer Genetika i oplemenjivanje životinja – u tijeku

RADNO ISKUSTVO:

Fotokopiraona, Copy Zoma, radno mjesto: kopirantica

Dijeljenje letaka za privatnu polikliniku Afidea

Rad u Hrvatskoj pošti, radno mjesto: hp express pozivi i administracija

Rad u call centru, Meritus, radno mjesto: odgovaranje na informacijske upite

Rad u dućanu, Kaufland i Konzum, radno mjesto: blagajnica

Rad u dućanu s cipelama, ShoeBeDo, radno mjesto: prodavač

Rad u Tisak media, radno mjesto: prodavač

Rad u McDonaldsu, radno mjesto: u kuhinji

DODATNA ZNANJA:

Poznavanje worda i powerpoint prezentacija

STRANI JEZIK:

Engleski jezik (vrlo dobro znanje)