

Enzymes & Hormones

2017-2018

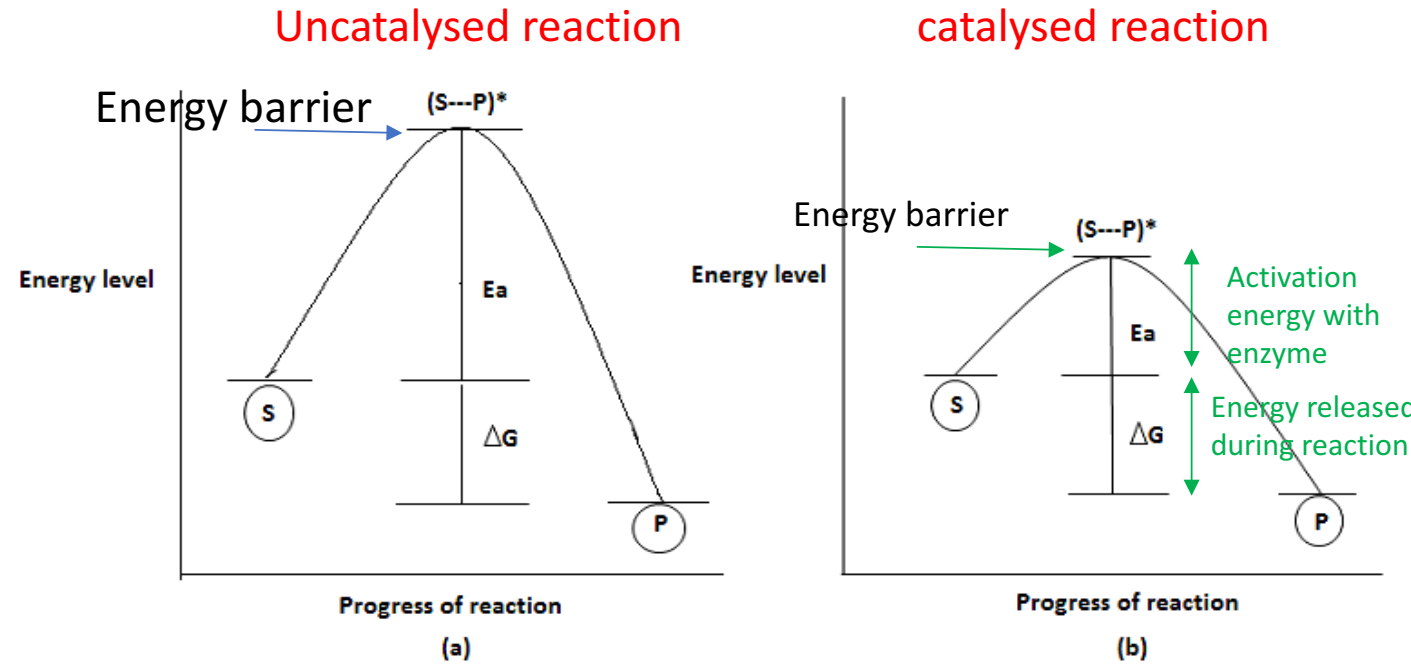
3rd year undergraduate – class B

Supporting information

المحاضرة السابعة في ١٦-٤-٢٠١٨

د. زهراء سالم محسن

تتحدد سرعة التفاعل بعدد الجزيئات المتصادمة, كلما كانت طاقة التنشيط واطئة كلما زاد عدد الجزيئات المتصادمة بالتالي زادت سرعة التفاعل. وجود الانزيمات سوف تعمل على تسريع التفاعل بتخفيض طاقة التنشيط



Enzyme nomenclature:

1. Recommended name:

Most commonly used enzyme names have the suffix "-ase" attached to the substrate of the reaction (for example, glucosidase, urease, lipase), or to a description of the action performed (for example, lactate dehydrogenase and adenylyl cyclase). Some enzymes retain their original trivial names, which give no hint of the associated enzymatic reaction, for example, trypsin and pepsin.

Protease=?

Peptidase=?

Maltase = ?

Glucose oxidase= ?

Maleate isomerase = ?

Lactate dehydrogenase=?

تسمية الانزيمات

كل انزيم يحتمل تسميتين حسب نظام التسمية العالمي:
الأول: الاسم الاعتيادي و هو الاسم القصير المرافق له حيث يدل المقطع الاخير من الكلمة ase الى وجود انزيم
 مثال peptidase, glucosidase.
 اما المقطع الأول فانه يصف المادة الأساس التي يعمل عليها
 الانزيم, protease, peptidase, amylase او نوع
 التفاعل الانزيمي lactate dehydrogenase وأحيانا لايمت
 الاسم بصله لشيء مثل انزيم pepsin.

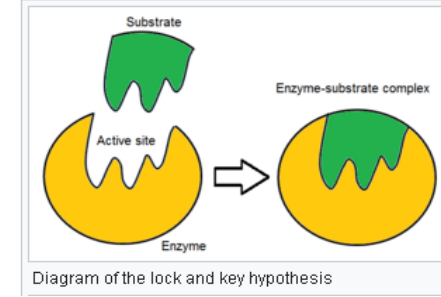
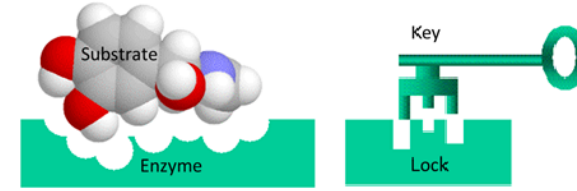
Two models of Enzyme – Substrate binding

نوعين من تآصر الانزيم - المادة الاساس

1. Lock and key model

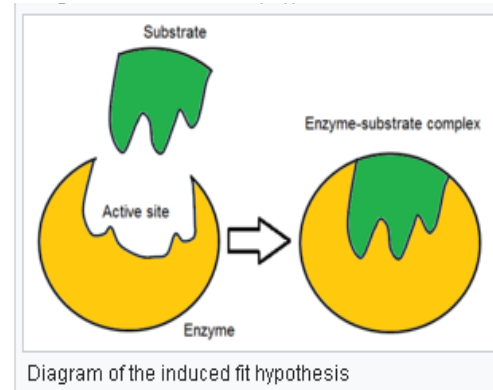
[Emil Fischer](#) proposed, in 1894, that both the enzyme and the substrate possess specific complementary geometric shapes that fit exactly into one another. This is often referred to as "the lock and key" model. This early model explains enzyme specificity, and assumes that the active site is a perfect fit for a specific substrate and that once the substrate binds to the enzyme no further modification occurs

يكون الانزيم بشكل هندسي مكافئ لشكل المادة الأساس بحيث يكمل احدهما الآخر. عندما ترتبط المادة الأساس بالانزيم ستتكون جزيئه متكافئة و لا مجال لان يحور الانزيم شكله لكي يناسب شكل المادة الأساس



1. Induced fit model

The induced fit model (suggested by [Daniel Koshland](#) in 1958) is a development of the lock-and-key model and assumes that an active site is flexible and it changes shape until the substrate is completely bound. The substrate is thought to induce a change in the shape of the active site. The hypothesis also predicts that the presence of certain residues ([amino acids](#)) in the active site will encourage the enzyme to locate the correct substrate. Conformational changes may then occur as the substrate is bound. After the products of the reaction move away from the enzyme, the active site returns to its initial shape.



٢. موديل محور:

يكون الموقع الفعال للانزيم في هذا الموديل مرن نوعا ما , حيث يمكن ان يتغير شكله حتى تتمكن المادة الأساس كليا من الارتباط . هناك نظريتين لهذا التحويل:
أ- عندما تقترب المادة الأساس من الانزيم فانها تحت على تغيير شكل الموقع الفعال حتى يتم التآصر
ب- وجود احماض امينية معينة بالموقع الفعال تلتقط المادة الأساس المناسبة مما يشجع على تحويل شكل الموقع الفعال ليناسب جزيئة المادة الأساس.
عندما ينتهي التفاعل التحفيزي يرجع الانزيم الى شكله الرئيسي.

العوامل المؤثرة على سرعة التفاعل الانزيمي

1. تركيز المادة الأساس (موديل Michaelis- Menten)

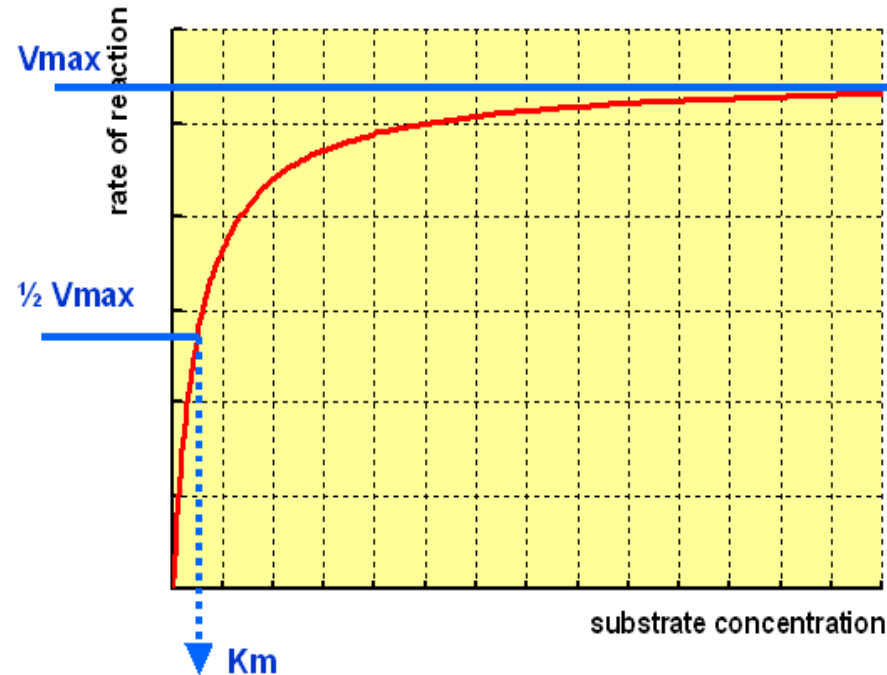
تزداد سرعة التفاعل الانزيمي كلما ازداد تركيز المادة الأساس [S] حتى تصل الى السرعة القصوى V_{max} و بعدها لاتتأثر سرعة التفاعل مهما ازداد تركيز [S].

يرجع زياده سرعة التفاعل الى وجود عدد اكبر من جزيئات [S] القابلة للتاصر مع الموقع الفعال للانزيم ولذلك يتكون مركب E-S بوفرة .

عندما يزداد تركيز S يصبح هناك تشبع على الموقع الفعال و أي زيادة بتركيز [S] بعد ذلك لاتؤثر على سرعة التفاعل .
تدعى السرعة القصوى V_{max}

يدعى تركيز [S] الذي يقابل نصف السرعة القصوى ب K_m ثابت مايكلز
Michaelis- Menten بموديل

التفاعل التحفيزي المثالي يمتلك سرعة قصوى عالية و قيمة K_m واطئة



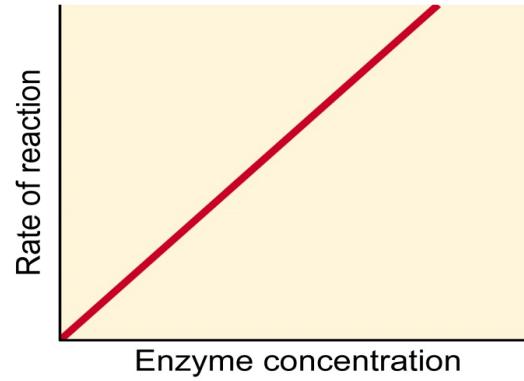
Factors Affecting the Rate of Enzyme Reactions:

1. Effect of substrate Concentration:

Reaction velocity of an enzymatic process increases with constant enzyme concentration and increase of substrate concentration. The velocity (V) is expressed in micromoles of substrate converted per minute. As the substrate concentration increases, the rate of the reaction increases because more substrate molecules can collide with active sites, so more enzyme-substrate complexes form. At higher concentrations the enzyme molecules become saturated with substrate, and there are few free active sites, so adding more substrate doesn't make much difference (though it will increase the rate of E-S collisions). The maximum rate at infinite substrate concentration is called V_{max} , and the substrate concentration that gives a rate of half V_{max} is called K_m . These quantities are useful for characterising an enzyme. A good enzyme has a high V_{max} is and a low K_m .

2. Effect of enzyme Concentration

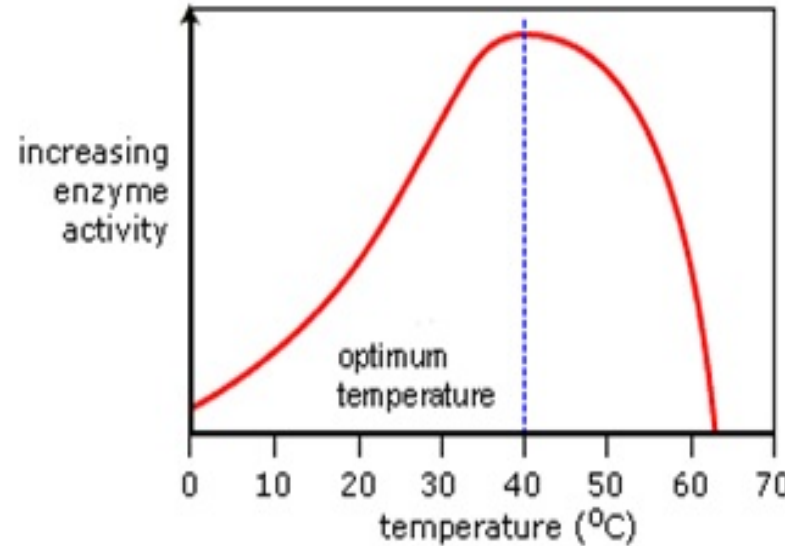
As the enzyme concentration increases the rate of the reaction also increases, because there are more enzyme molecules (and so more active sites), available to catalyse the reaction therefore more enzyme-substrate complexes form. It is worthy of note that the enzymes are rarely saturated with substrates under physiological conditions.



1. Effect of temperature:

Enzymes have an optimum temperature at which they work fastest. For mammalian enzymes this is about 37°C, but there are enzymes that work best at very different temperatures, e.g. enzymes from the arctic snow flea work at -10°C, and enzymes from thermophilic bacteria work at 90°C. Up to the optimum temperature the rate increases geometrically with temperature (i.e. it's a curve, not a straight line). The rate increases because the enzyme and substrate molecules both have more kinetic energy and so collides more often and also because more molecules have sufficient energy to overcome the activation energy.

Above the optimum temperature the rate decreases as more of the enzyme molecules denature. The thermal energy breaks the hydrogen bonds holding the secondary and tertiary structure of the enzyme together, so the enzyme loses its shape and becomes a random coil and the substrate can no longer fit into the active site.



٢. تأثير التركيز الانزيمي

تزداد سرعة التفاعل الانزيمي كلما ازداد تركيز الانزيم بسبب وجود وفرة من جزيئات الانزيم وبالتالي وفرد من المواقع الفعالة القابلة للتاصر مع المادة الأساس S

٢. تأثير الحرارة

تحفز الانزيمات التفاعلات الكيميائية تحت درجة حراره مثلى. اغلب انزيمات الثدييات تعمل بدرجة حرارة ٣٧ م و لكن هناك انزيمات تعمل بدرجات حرارة مختلفة كـ بعض الانزيمات في البكتريا thermophilic bacteria تعمل بدرجة ٩٠ م.

تزداد سرعة التفاعل الانزيمي بارتفاع درجة الحرارة حتى تصل السرعة القصوى وذلك لكثرة التصادمات بين E و S مما يعطي فرصة اكبر لتكوين E-S .

عند ارتفاع درجة الحرارة اكثر من الدرجة المثلى, عندئذ سترتفع الطاقة الاهتزازية لجزيئات E مما يؤدي الى تكسر أو اصر التركيب الثانوي للبروتين و تمسخه مما يقلل سرعة التفاعل الانزيمي الى درجه كبيرة, لاحظ الشكل .

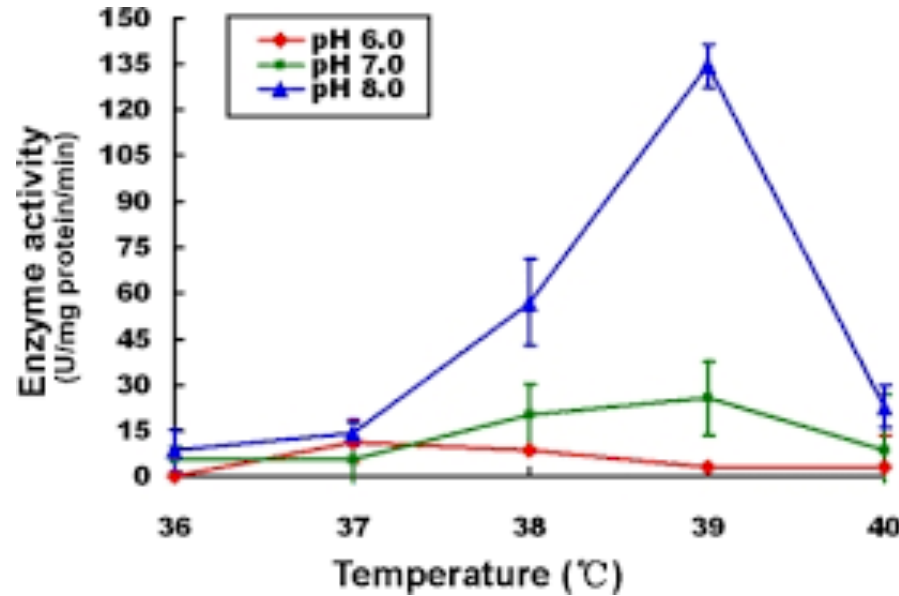
تأثير الأس الهيدروجيني

4. Effect of pH:

Like temperature, all enzymes have an optimum pH, at which the enzymatic activity will be at maximum. Many enzymes are most efficient in the region of pH 7-8 (normal body pH), which is the pH of the cell. Outside this range, enzyme activity drops off very rapidly. Reduction in efficiency caused by changes in the pH is due to changes in the degree of ionization of the substrate and enzyme. Highly acidic or alkaline conditions bring about a denaturation and subsequent loss of enzymatic activity. Some exceptions such as pepsin (with optimum pH 1-2), trypsin (with optimum pH about 7.5-8.5), alkaline phosphatase (with optimum pH 9-10) and acid phosphatase (with optimum pH 4-5) are even noticed

كل الانزيمات تعمل بوسط حامضي امثل يعطي السرعة القصوى للتفاعل. اغلب الانزيمات تعمل بوسط حامضي معتدل $\text{pH} \sim 7-8$. تزداد سرعة التفاعل بارتفاع درجة الحموضة حتى تصل السرعة القصوى عند التركيز الحامضي الأمثل (لاحظ الشكل) بسبب ازدياد فرصة الترابط الايوني بين E مع S.

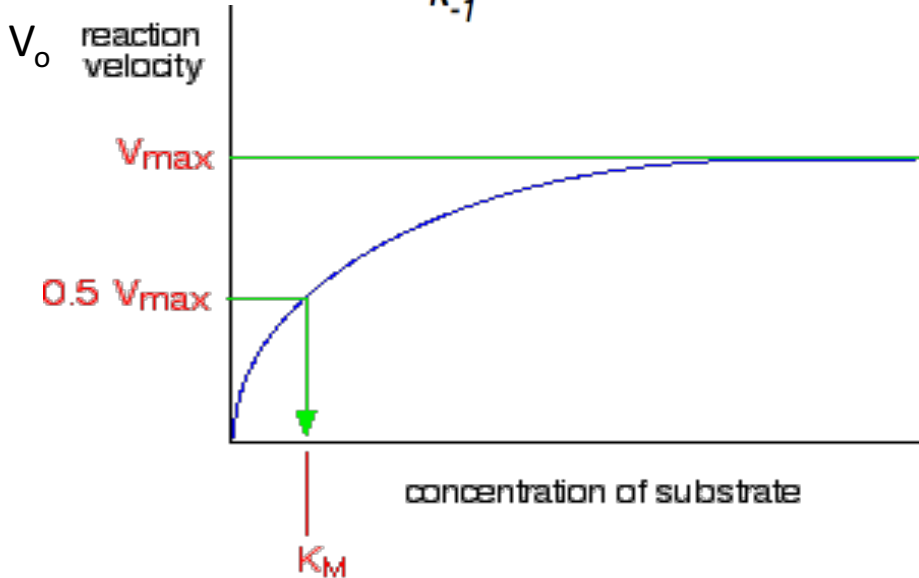
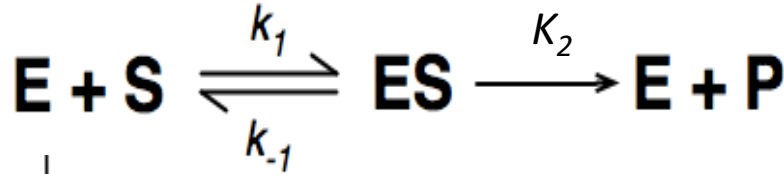
خارج المدى المعتدل, تتأثر سرعة التفاعل كثيرا حيث تتغير طبيعة الأواصر الايونية التي تربط E مع S. ان ارتفاع او انخفاض درجة الحموضة يؤدي الى تمسخ جزيئة الانزيم و بالتالي يضمحل التفاعل الانزيمي.



Enzyme Kinetics:

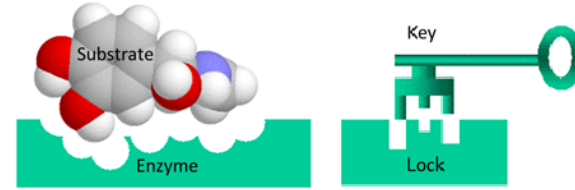
Enzymes are protein catalysts speed up the rate of a chemical reaction without being used up in the process. They achieve their effect by temporarily binding to the substrate and, in doing so, lowering the activation energy needed to convert it to a product.

In 1913, Leonor Michaelis and Maud Menten proposed a simple model to account for many enzyme kinetic characteristics. The model proposed is



حركات الانزيم

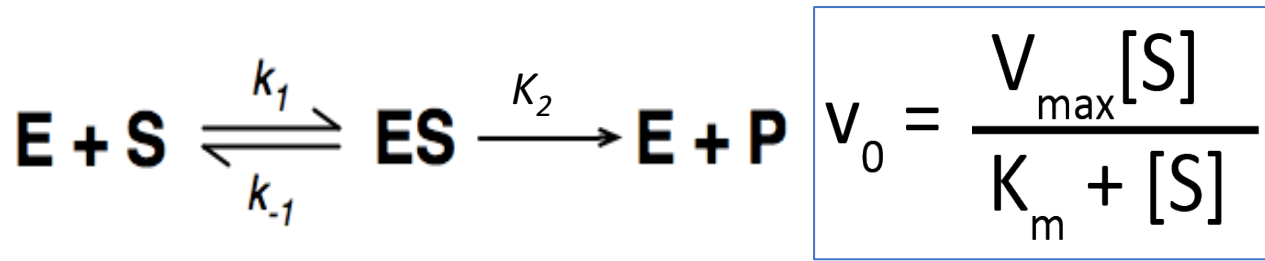
القاعدة الاقدم لفهم ميكانيكية عمل الانزيم هي تعيين سرعة التفاعل الانزيمي و مدى تاثيرها بتغيير الظروف المحيطة و هذا ما يدعى بحركات الانزيم. تستعمل الانزيمات لتنشيط التفاعلات الكيميائية بخفض طاقة التنشيط من دون ان تستهلك.



التمثيل الأنسب لأي تفاعل انزيمي هو موديل مايكلز-مينتن

تصف موديل و معادلة مايكلز-مينتن علاقة سرعة التفاعل الانزيمي مع تركيز المادة الاساس. يرتبط الانزيم أولاً عكسياً مع S لتكوين ES الذي يتفكك بسرعة ابطاً لإعطاء الناتج و جزيئة انزيمية حرة جاهزة للتأثر مع جزيئة S جديدة. تزداد سرعة التفاعل بزيادة تركيز المادة الأساس S حتى تشبع المراكز الفعالة في الانزيم بكل S الموجودة و عندها تكون سرعة التفاعل هي القصوى V_{max} , بعدها مهما زاد تركيز S لا يؤثر على سرعة التفاعل

According to the model above the Michaelis-Menten equation describes how reaction velocity varies with substrate concentration is written as :

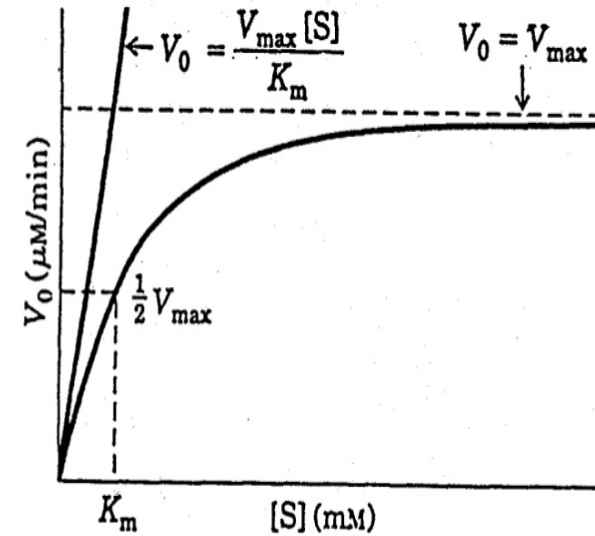


Michealis-Menten equation

Where V_0 is initial reaction velocity, $V_{\max}$ is maximum velocity,
 $[S]$ is substrate concentration

K_m is Michaelis constant $= k_{-1} + k_2 / k_1$

السرعة الابتدائية $= V_0$
 السرعة القصوى $= V_{\max}$
 تركيز المادة الاساس $= [S]$
 ثابت مايكلز $= K_m$



$[S] \sim K_m \rightarrow V_0 = \frac{1}{2} V_{\max}$

$[S] \ll K_m \rightarrow V_0 = (V_{\max}/K_m) [S]$

$[S] \gg K_m \rightarrow V_0 = V_{\max}$

Characteristics of K_m

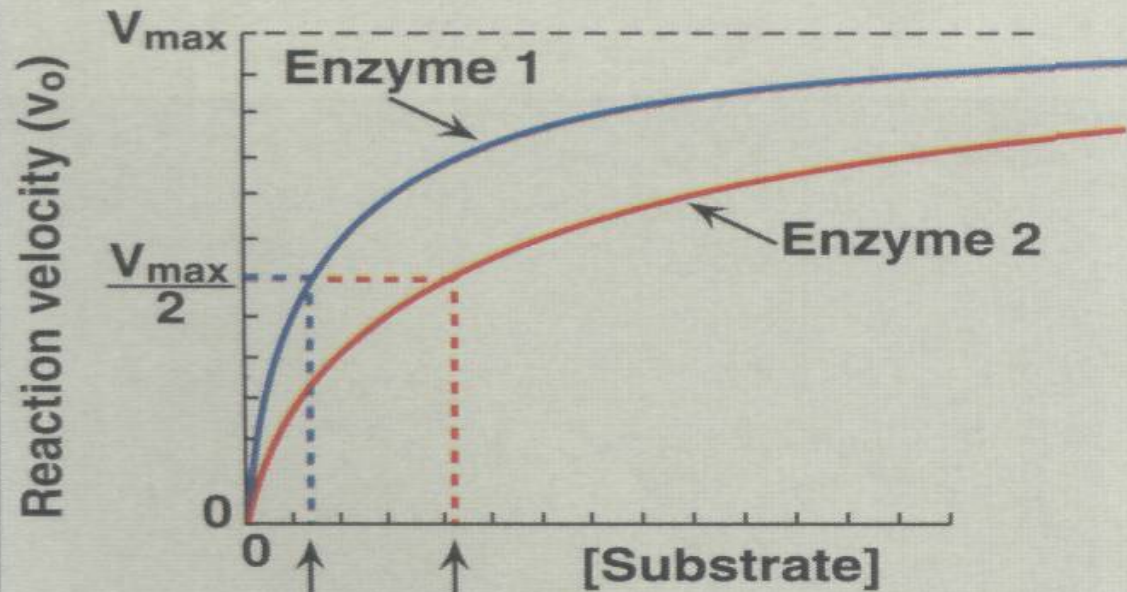
K_m (the Michaelis-Menten constant) is characteristic of an enzyme and its particular substrate, and reflects the affinity of the enzyme for that substrate.

K_m is equal to the substrate concentration at which the reaction velocity is equal to $\frac{1}{2} V_{\max}$.

K_m does not vary with the concentration of enzyme.

يعبر ثابت مايكلز K_m عن الفة الانزيم تجاه المادة الأساس.

تساوي قيمة K_m تركيز المادة الأساس عندما تكون سرعة التفاعل مساوية الى $\frac{1}{2} V_{\max}$ و لا تتغير قيمته بتغير تركيز الانزيم.



Large K_m of enzyme 2 reflects a low affinity of enzyme for the substrate.

Small K_m for enzyme 1 reflects a high affinity of enzyme for the substrate.

$K_m \downarrow \downarrow \downarrow$ high affinity of $[S]$ to the enzyme = a low concentration of substrate is needed to half-saturate the enzyme

$K_m \uparrow \uparrow \uparrow$ low affinity of $[S]$ to the enzyme = a high concentration of substrate is needed to half-saturate the enzyme

Lineweaver-Burke plot

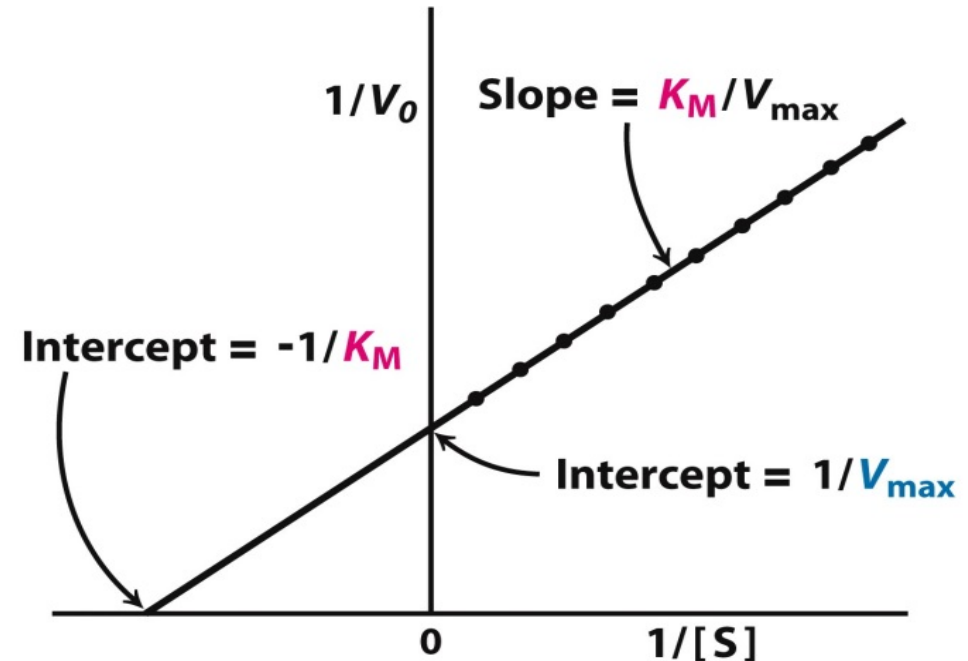
When V_0 is plotted against $[S]$, it is not always possible to determine when $V_{\max}$ has been achieved, because of the gradual upward slope of the hyperbolic curve at high substrate concentrations. However, if $1/V_0$ is plotted versus $1/[S]$, a straight line is obtained (Figure 5). This plot, the Lineweaver-Burke plot (also called a double-reciprocal plot) can be used to calculate K_m and $V_{\max}$ as well as to determine the mechanism of action of enzyme inhibitors. The equation describing the Lineweaver-Burke plot is:

$$\frac{1}{V_0} = \frac{K_m}{V_{\max}} \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_{\max}}$$

Lineweaver-Burke plot

يستخدم هذا القطع لتعيين السرعة القصوى وقيمة ثابت مايكلز بسهولة و كذلك لتحديد ميكانيكية تثبط الانزيم .

توضع قيمة $1/V_0$ مقابل قيمة $1/[S]$ كما في الرسم في الأسفل (أي انها القيم المعكوسة لمنحني مايكلز- مينتن) عندئذ سيتكون خط مستقيم يقطع المحور السيني بالاتجاه السلبى ليعطي قيم $-1/K_m$ ويقطع المحور الصادي بقيمه $1/V_{\max}$.



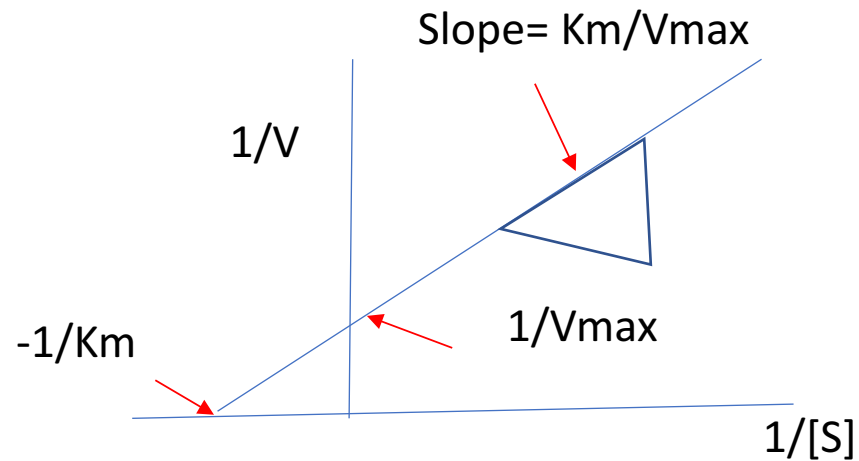
Q= The data below describe an enzymatic reaction. Plot these data using Lineweaver-Burk method and determine K_m and V_{max} .

$[S]$ mM	velocity $\mu\text{M Sec}^{-1}$
2.5	0.024
5.0	0.035
10	0.05
15	0.06
20	0.061

Solution

$$\frac{1}{V_0} = \frac{K_m}{V_{max}} \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_{max}}$$

$1/[S]$ $1/V_0$



تنشيط الفعالية الانزيمية

ما هو المثبط؟

المثبط [I]: المادة التي تتنافس مع المادة الأساس [S] للتأصل مع الموقع الفعال للانزيم, قد يؤدي هذا التنافس الى إيقاف ارتباط الانزيم بالمادة الأساس و بالتالي تنشيط التفاعل الانزيمي.

قد يتأصل المثبط عكسيا او غير عكسيا . المثبطات التي تتأصل لاعكسيا مع الانزيم تعمل على تغيير كيمياء الموقع الفعال و بالتالي لايمكن استرجاع الفعالية الانزيمية بإزالة المثبط.

المثبطات التي تتأصل عكسيا يمكن إزالة تأثيرها بسبب التأصل اللاتساهمي اما مع الانزيم او مع معقد الانزيم-المادة الأساس.

هذا النوع من التنشيط مهم بتصميم الجزيئات الدوائية التي تعمل على تنظيم عمل الانزيمات , مثال استخدام مادة الاسبرين لتنشيط الانزيم عن تصنيع prostaglandin المسؤولة عن الألم

هناك ٣ أنواع من التنشيط العكسي:

Inhibition of enzyme activity:

Any substance that can diminish the velocity of an enzyme-catalyzed reaction is called an inhibitor. The binding of an inhibitor can stop a substrate from entering the enzyme's active site and/or hinder the enzyme from catalyzing its reaction.

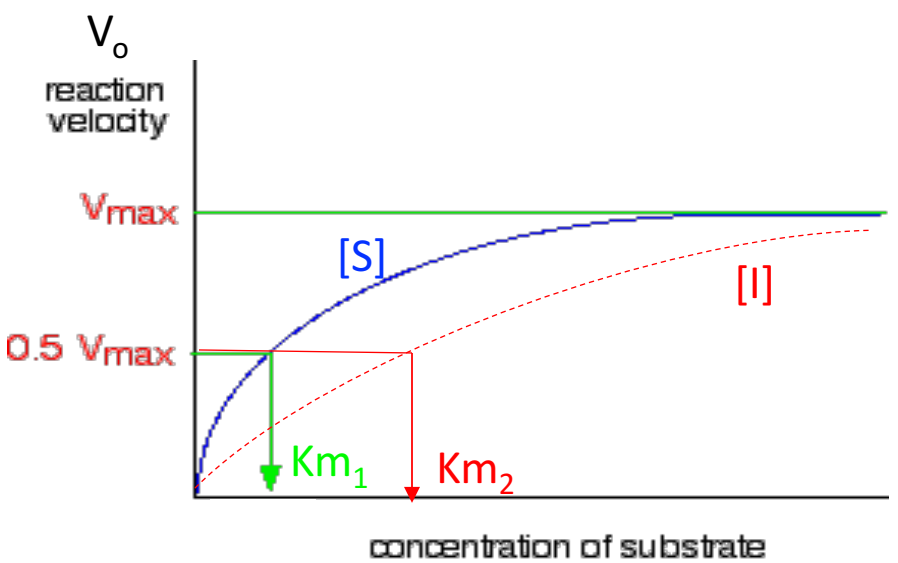
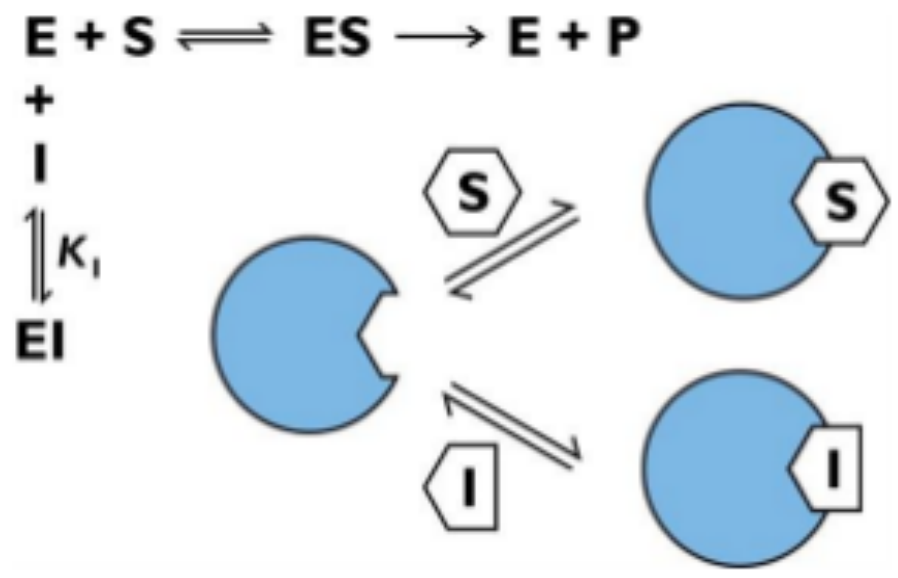
Inhibitor binding is either reversible or irreversible. Irreversible inhibitors usually react with the enzyme and change it chemically (e.g. via covalent bond formation).

In contrast, reversible inhibitors bind non-covalently and different types of inhibition are produced depending on whether these inhibitors bind to the enzyme, the enzyme-substrate complex, or both. In fact, many drug molecules are enzyme inhibitors, so their discovery and improvement is an active area of research in biochemistry and pharmacology. Generally, there are three kinds of reversible enzyme inhibitors.

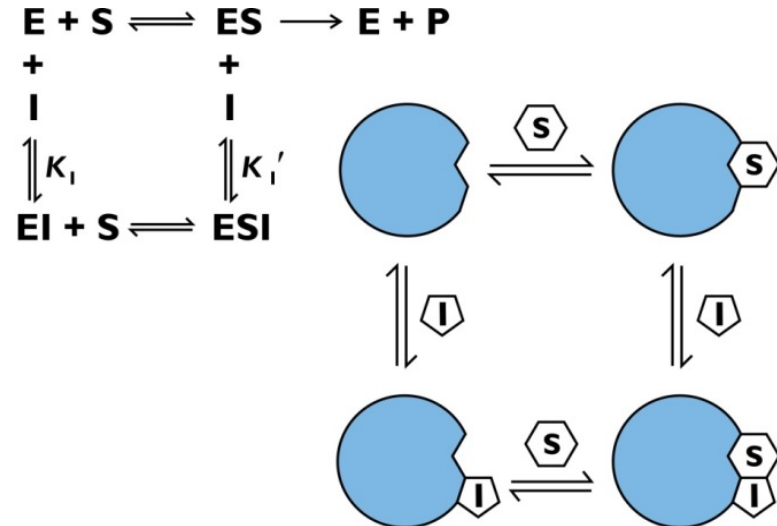
1. **Competitive inhibitors:** A competitive inhibitor molecule has a similar structure to the substrate molecule, and so it can fit into the active site of the enzyme. It therefore competes with the substrate for the active site, so the reaction is slower (the mechanism is illustrated in figure 6). Increasing the concentration of substrate restores the reaction rate and the inhibition is usually temporary and reversible. Competitive inhibitors increase K_m for the enzyme, but have no effect on V_{max} (figure 7), so the rate can approach a normal rate if the substrate concentration is increased high enough.

1. التثبيط التنافسي :

تمتلك جزيئة المثبط تركيب مشابه لجزيئة المادة الأساس وبذلك تتنافس على الموقع الفعال و بذلك تقل سرعة التفاعل الانزيمي. يمكن عكس هذا النوع من التثبيط بزيادة تركيز المادة الأساس



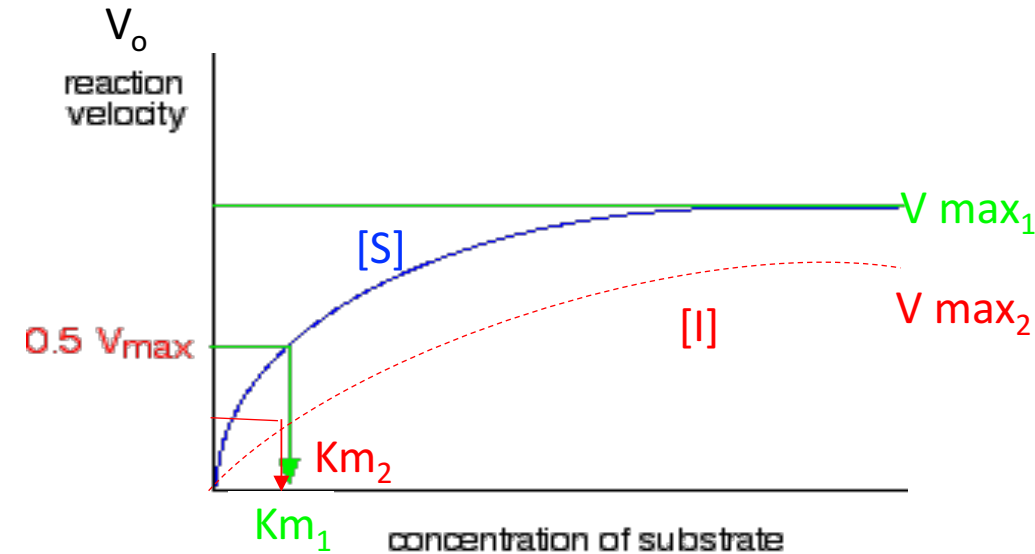
2. Non-competitive inhibitors: A non-competitive inhibitor molecule is quite different in structure from the substrate and does not fit into the active site. It binds to another part of the enzyme molecule, changing the shape of the whole enzyme, including the active site, so that it can no longer bind substrate molecules (the mechanism is illustrated in figure 8). Non-competitive inhibitors therefore simply reduce the amount of active enzyme. This is the same as decreasing the enzyme concentration, so they decrease $V_{\max}$, but have no effect on K_m (figure 7). This kind of inhibitor tends to bind tightly and irreversibly, such as the poisons cyanide and heavy metal ions. Many nerve poisons (insecticides) work in this way too.



٢. التثبيط غير التنافسي

تكون جزيئة المثبط مختلفة تماما عن جزيئة المادة الأساس و لا تتنافس معها على الموقع الفعال بل تتاصر مع موقع اخر على جزيئة الانزيم مما يؤدي الى تغيير شكل الانزيم وبذلك تقل سرعة التفاعل و لكن لا يؤثر على قيمة K_m أي ان الفة الانزيم للمادة الأساس لا تتغير .

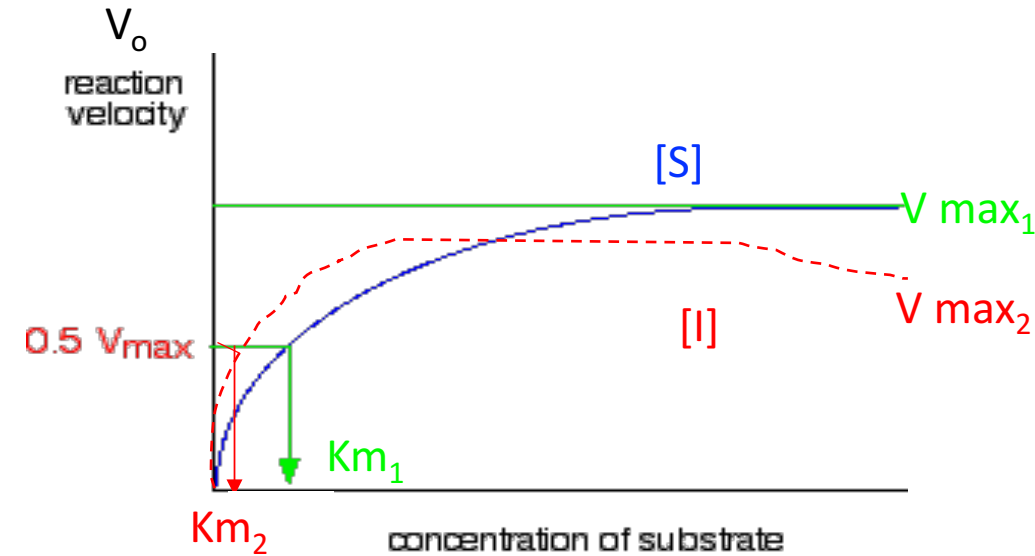
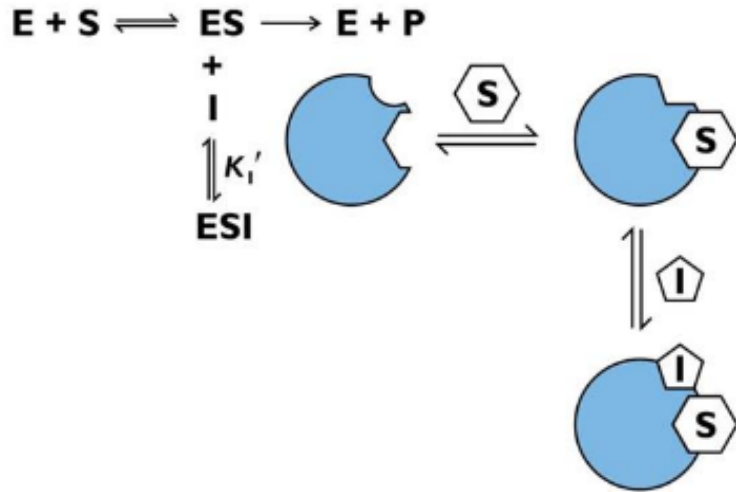
يتاصر المثبط لا عكسيا مع الانزيم مثل تاصر المعادن او مثبطات انزيم الأعصاب.



التثبيط اللا تنافسي :

3. Uncompetitive inhibitors: An uncompetitive inhibitor is an inhibitor that only binds to the enzyme-substrate complex.. The uncompetitive inhibition does not work when additional substrates are trying to be involved. The enzyme-substrate-inhibitor complex does not produce any product. Uncompetitive inhibition decreases the maximum velocity as well as the K_m . Both V_{max} and K_m are reduced by equal amounts.

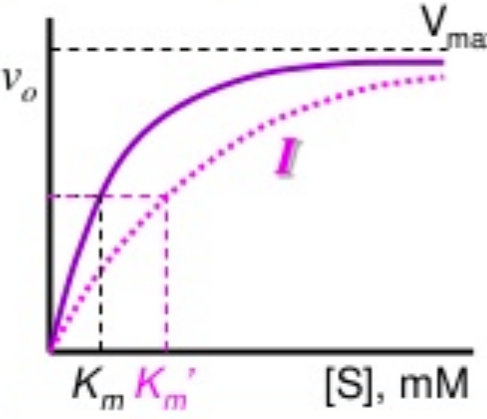
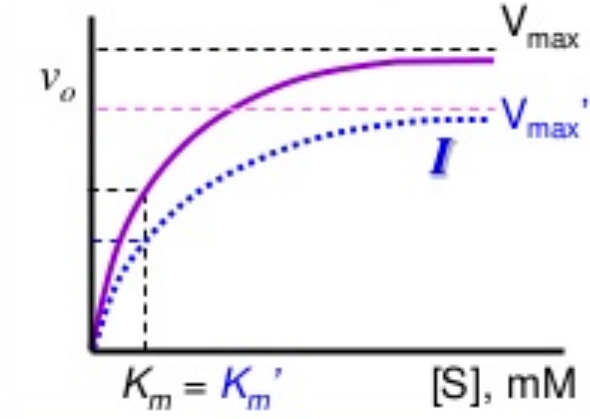
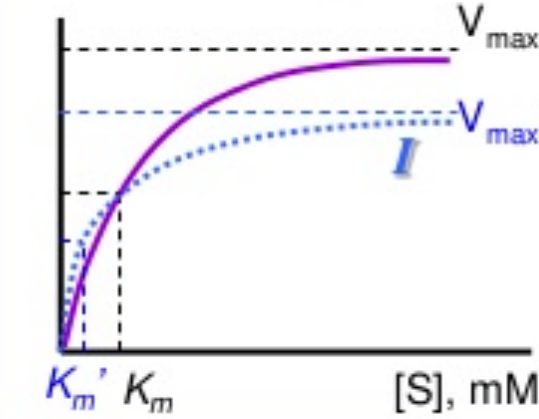
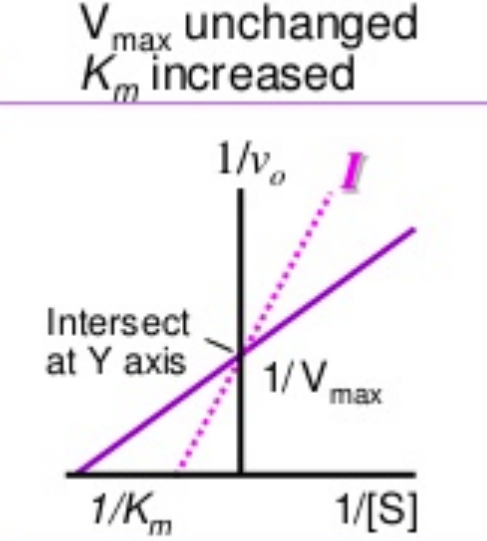
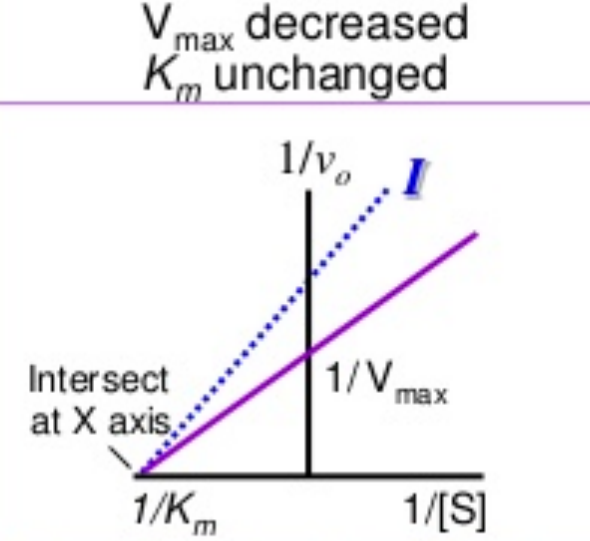
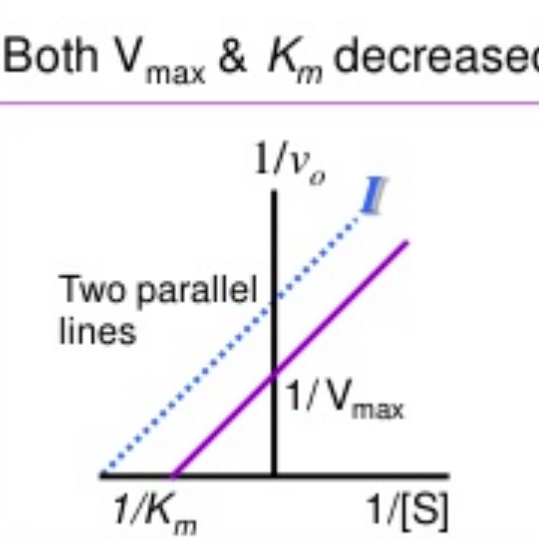
في هذا النوع من التثبيط يتأثر المثبط مع معقد E-S . لا يمكن عكس هذا النوع من التثبيط بزيادة تركيز المادة الأساس.
تقل سرعة التفاعل في هذا النوع من التثبيط و تقل أيضا قيمة K_m



Competitive

Non-Competitive

Un-Competitive

Direct Plots	 $V_{\max}$ unchanged K_m increased	 $V_{\max}$ decreased K_m unchanged	 Both $V_{\max}$ & K_m decreased
Double Reciprocal	 Intersect at Y axis	 Intersect at X axis	 Two parallel lines

Hormones

What are Hormones, and What Do They Do?

Hormones are special chemical messengers in our body which secreted from the glands. Hormones are able to control the major functions of organs. They can control the simplest needs like hunger as well as the more complicated systems such as reproduction , and even our emotions and mood.

- Organs communicate with each other to coordinate their growth and metabolism via hormones: Hormones control the communication between cell to cell Hormones carry information from sensor cells, that sense changes in the environment, to target cells that respond to the changes;
- Hormones tend to coordinate various metabolic processes in the body.

ما هي الهرمونات ؟ ما هي وظيفتها؟

الهرمونات هي مواد كيميائية خاصة في جسمنا تفرز من الغدد و قادرة على التحكم في الوظائف الرئيسية للأعضاء. يمكنها التحكم في أبسط الاحتياجات مثل الجوع وكذلك الأنظمة الأكثر تعقيداً مثل التكاثر، وحتى مشاعرنا ومزاجنا.

تعمل الهرمونات على تنسيق التواصل بين خلية وأخرى لتنظيم التايض الخلوي و بذلك يكون عملها خارج خلوي.

مثال: انتقال المعلومات من خلايا الاستشعار (الخلايا التي تستشعر التغيرات البيئية) الى الخلايا المعينة يتم عن طريق الهرمونات .

تنظم الهرمونات عمليات التمثيل الغذائي المختلفة في الجسم.

Classification of hormones

Hormones are classified according to:

1. proximity of their site of synthesis to their site of action,
2. their chemical structure,
3. their degree of solubility in aqueous medium

1. Classification of hormones according to the proximity of site of synthesis to site of action

Hormones can be classified into 5 groups:

- **Autocrine Hormones:** which act on the same cells that synthesized from;
- **Paracrine Hormones:** those which are synthesized very close to their site of action;
- **Endocrine Hormones:** hormones are synthesized by endocrine glands and moved via the blood to the target cells that contain the appropriate receptors for this type of hormones, see Fig 1
 - Exocrine hormones: secreted into a duct or tube not the blood.
 - Neurocrine Hormones: hormones secreted from neurons into the blood

يتم تصنيف الهرمونات وفقا لمعايير مختلفة كما يلي:

1. عندما تكون اقرب من موقع تخليقها الى موقع عملها
2. تبعا لتركيبها الكيميائي
3. تبعا لدرجة الذوبان في الاوساط المائية

1. تصنيف الهرمونات نسبة الى موقع تخليقها و الى موقع عملها

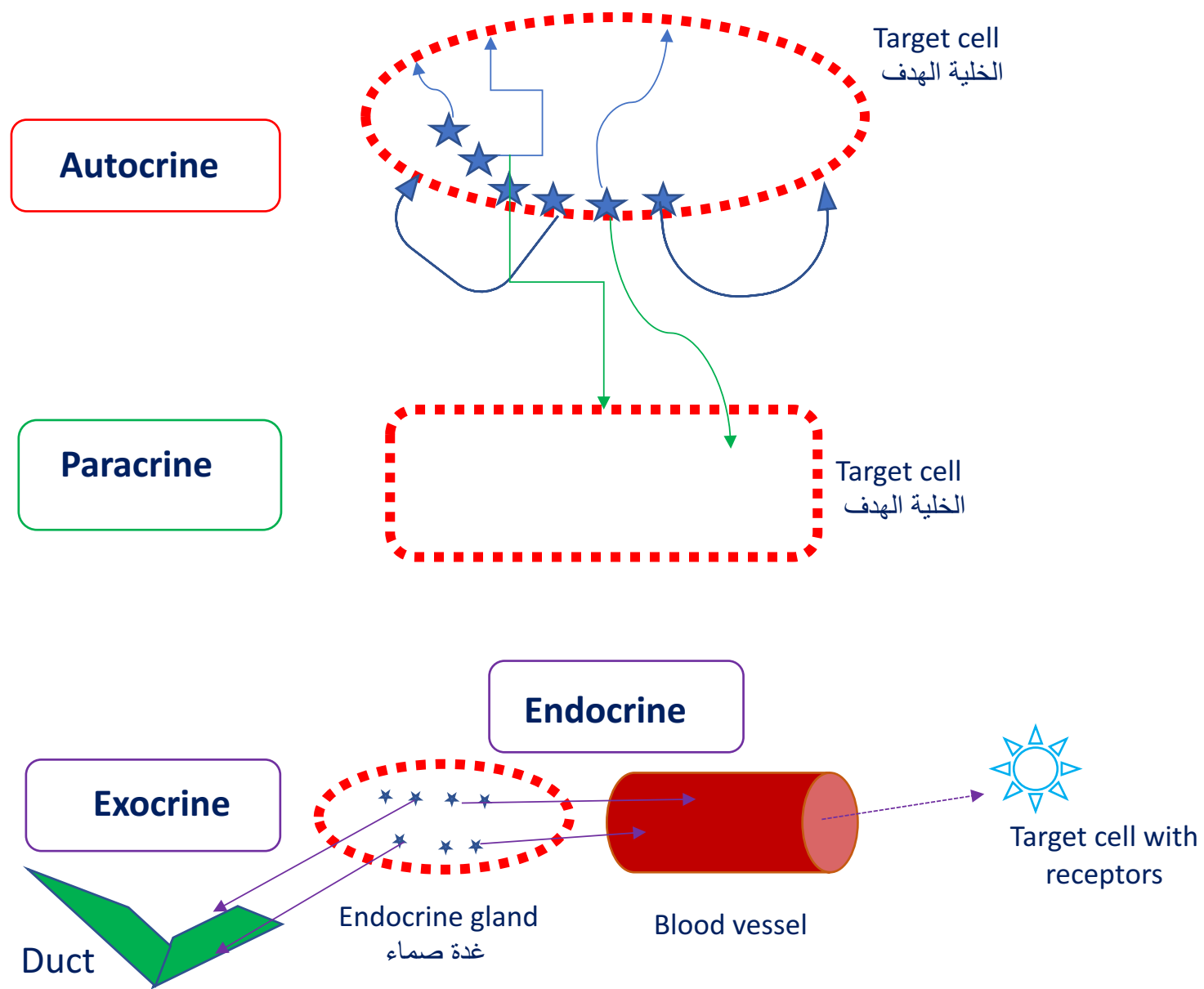
هناك ٣ مجاميع من الهرمونات

- **هرمونات Autocrine:** ترتبط بمستقبلات داخل الخلية التي تخلقها و تؤثر فيها, مثال: عوامل النمو التي تحفز انقسام الخلايا

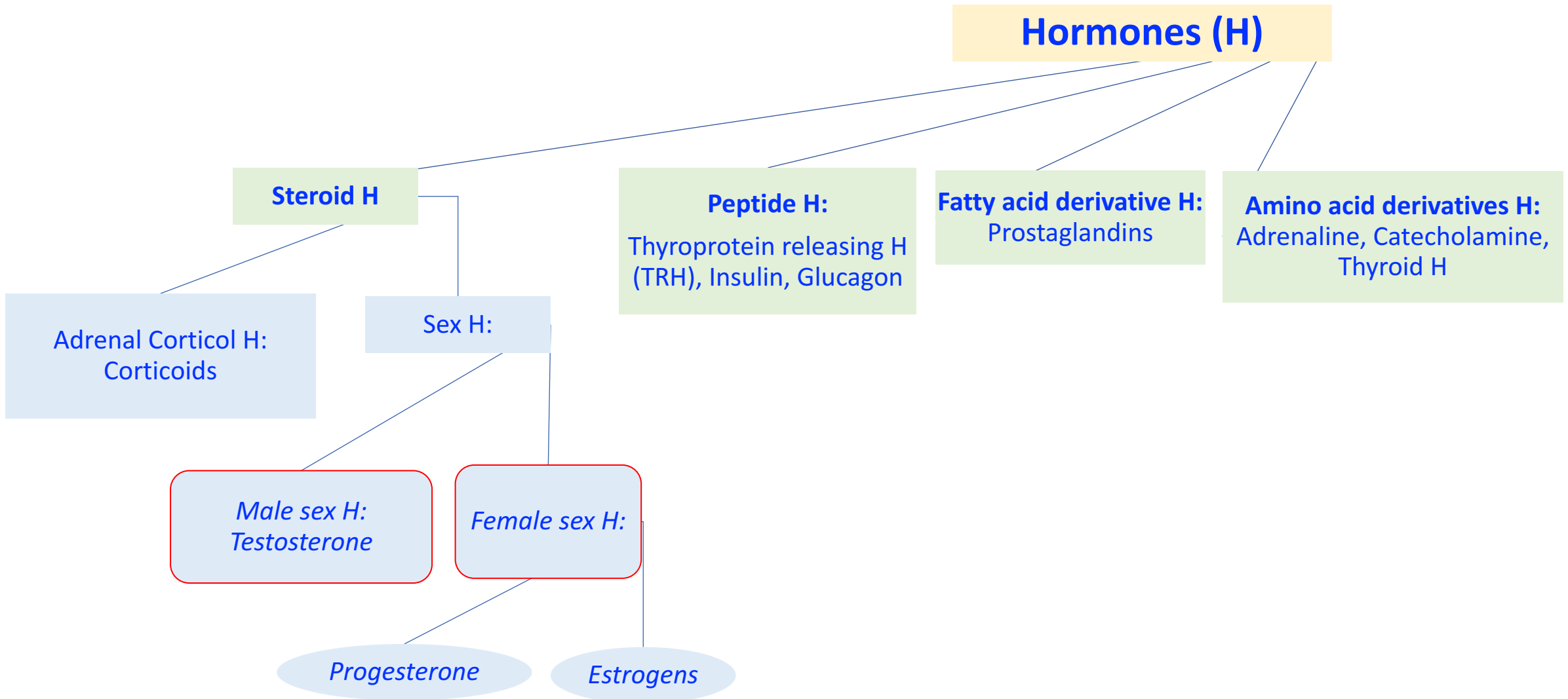
- **هرمونات Paracrine:** التي يتم تصنيعها بالقرب جدا من موقع عملها ؛

- **هرمونات الغدد الصماء Endocrine:** التي يتم تخليقها بواسطة الغدد الصماء و تنتقل بواسطة الدم الى الخلايا التي تحتوي على المستقبلات المناسبة لها ؛ لاحظ الشكل ١

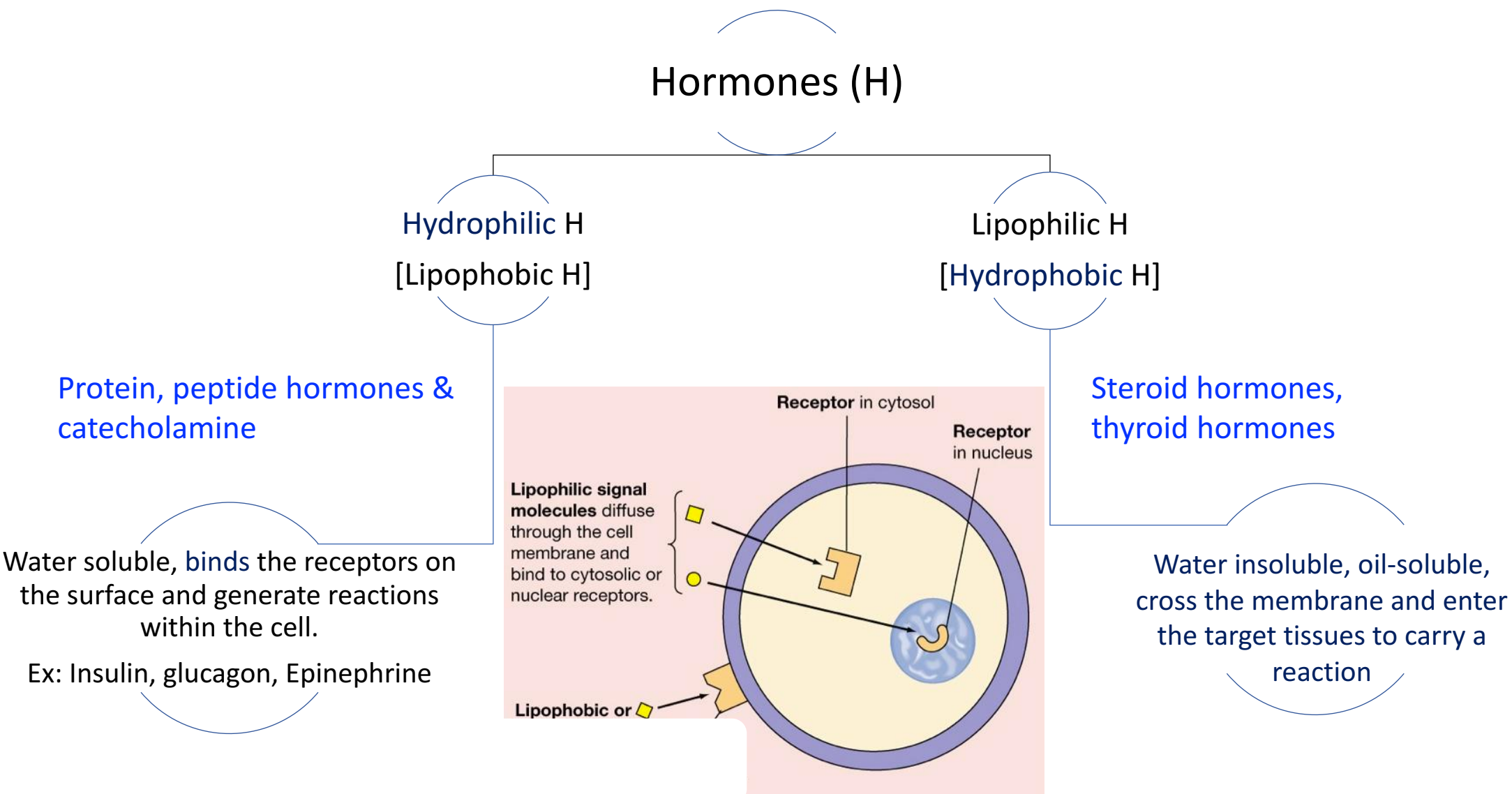
Figure 1. Classification of hormones according to the site of synthesis to the site of action



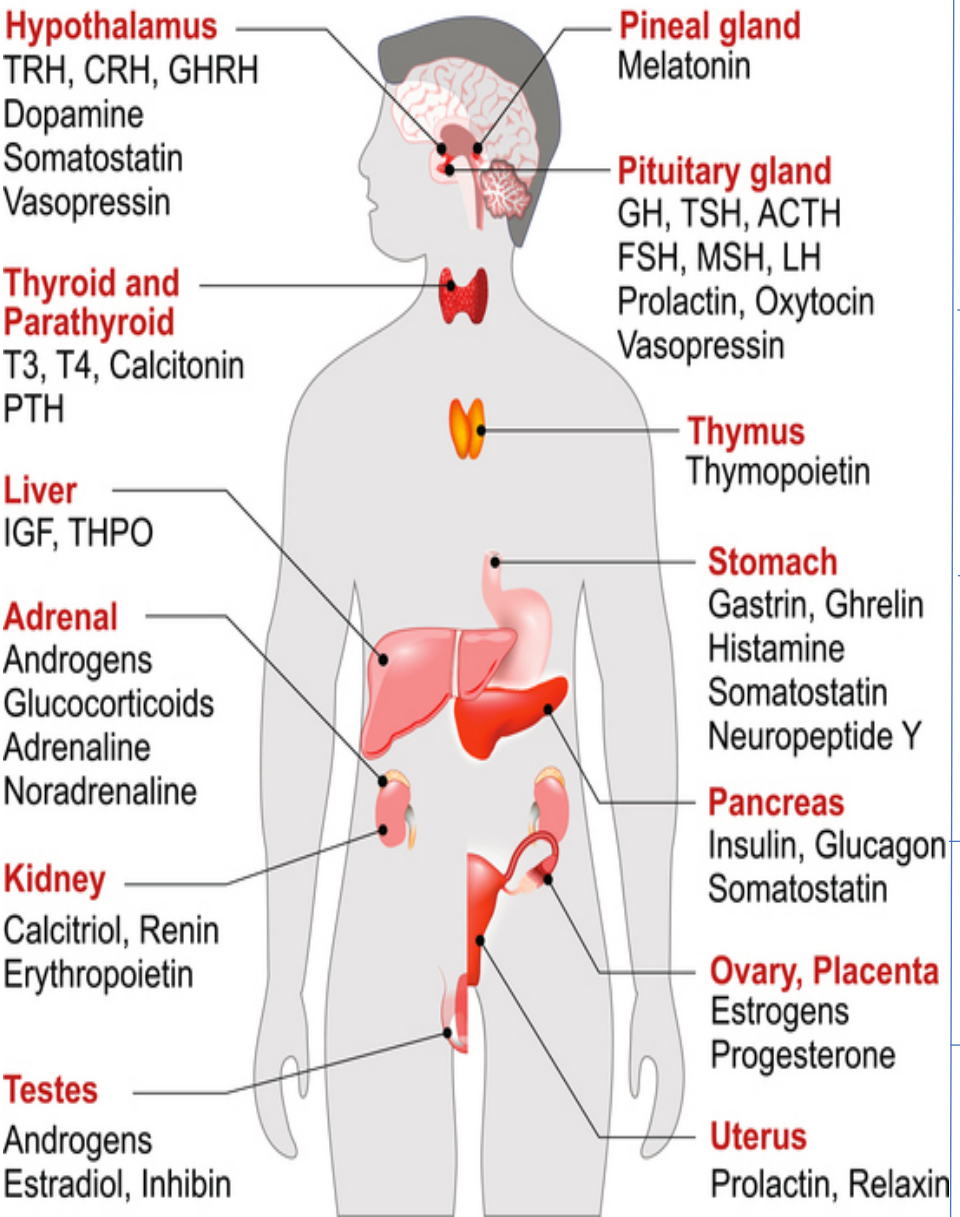
2. Classification of hormones according to their chemical structure:



3. Classification of hormones according to solubility in aqueous medium



نظام الغدد الصم



Adrenal(endocrine)	الرغبة الجنسية
	التوتر
	القلق
	الكورتزول
Pituitary (Endocrine)	الغدة المنظمة الرئيسية
	تخلق هورمونات النمو
Ovaries (female)- Endocrine	الأستروجين
	البروجستيرون
	هورمونات الانوثة
Testes (male)- endocrine	التستوستيرون
	هورمونات الرجولة
Pineal (Thalamus)	انتاج السيروتونين (احد مشتقات الميلاتونين) و مسؤول عن السعادة

Hypothalamus	درجة حرارة الجسم
	الجوع
	المزاج
	العطش
	النوم
	الرغبة الجنسية
Parathyroid	تنظم كمية الكالسيوم بالجسم
Thyroid (endocrine)	تنتج الهومونات المسؤولة عن حرق السعرت الحرارة و معدل ضربات القلب
Pancreas (exocrine)	تنتج هورمون الانسولين المسؤول عن تنظيم السكر بالدم
Thymus	وظائف الجهاز المناعي وإنتاج T-cells

Acronyms of some hormones

Hormones

AdrenoCorticoTrophic Hormone (Corticotrophin)

Arginine Vasopressin (Anti-Diuretic Hormone)

Corticotrophin Releasing Hormone

Follicular Stimulating Hormone

Gonadotrophin Releasing Hormone

Growth Hormone

Growth Hormone Releasing Hormone

Luteinizing Hormone

Parathyroid Hormone

Thyroid Stimulating Hormone

Thyrotrophin Releasing Hormone

Tri-iodothyronine

Thyroxine

Acronym

ACTH

AVP (ADH)

CRH

FSH

GnRH

GH (HGH)

GHRH

LH

PTH

TSH

TRH

T3

T4