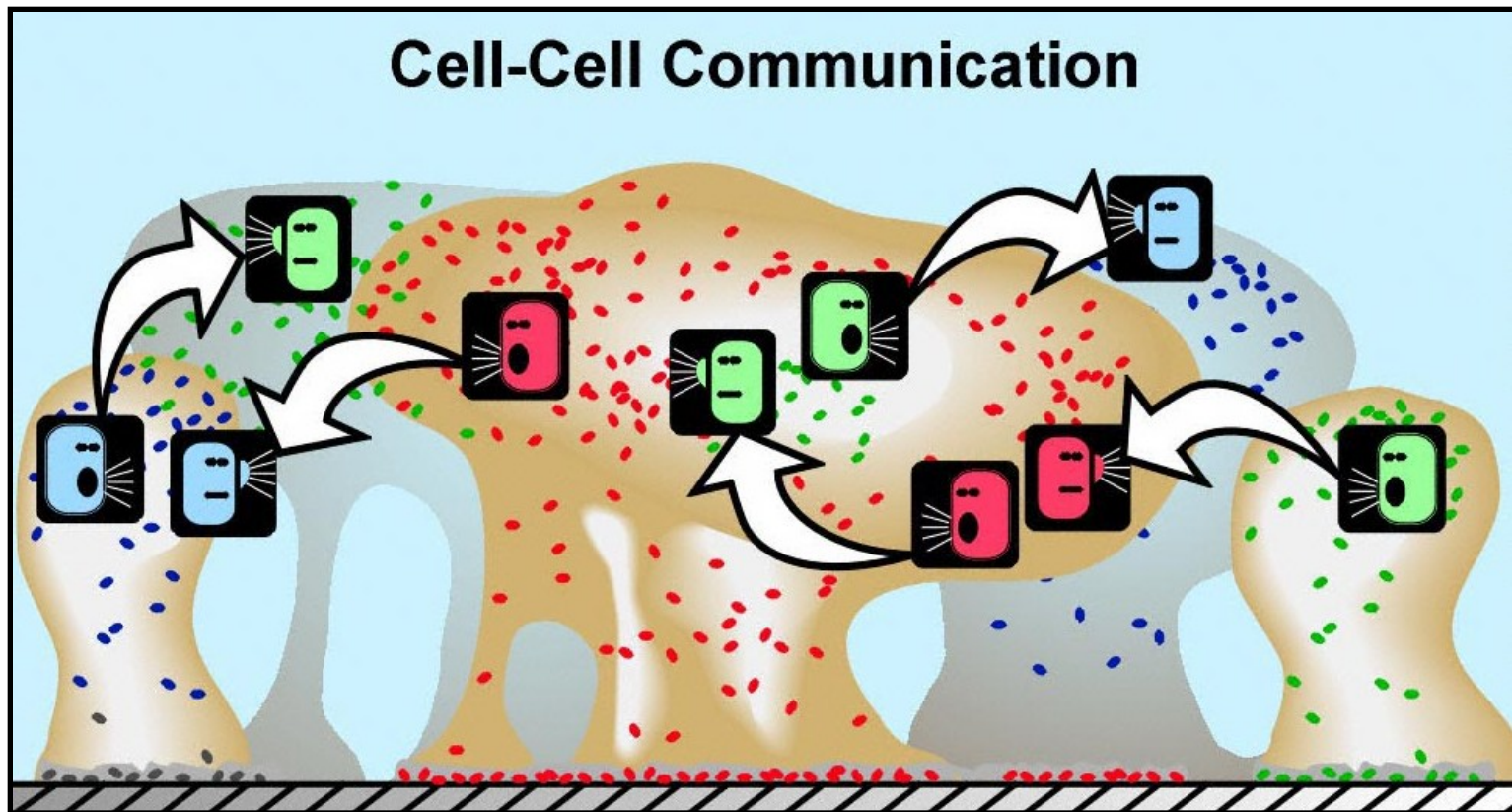


Patofyziologie endokrinního systému

I

Signalizace mezi buňkami



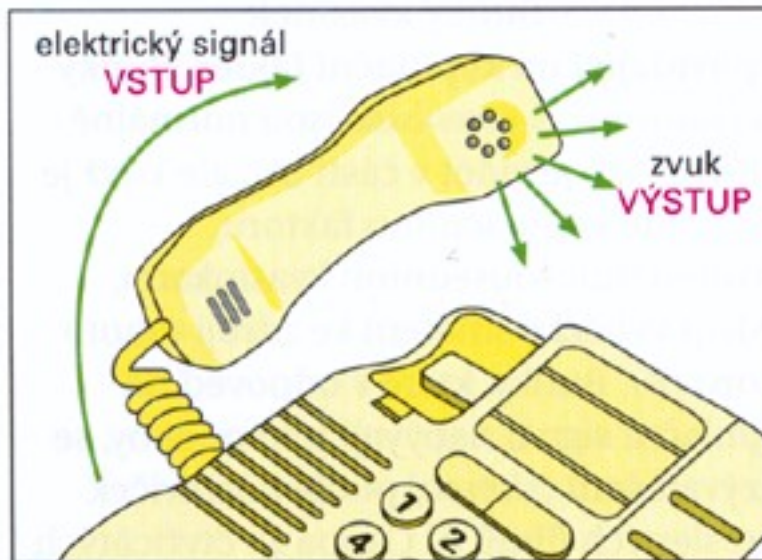
Co musí buňka vnímat?

- přítomnost živin/růstových faktorů
- přítomnost toxických látek
- přítomnost signálů produkovaných okolními buňkami (podmínka správného růstu, vývoje celého mnohobuněčného organismu – koordinace)

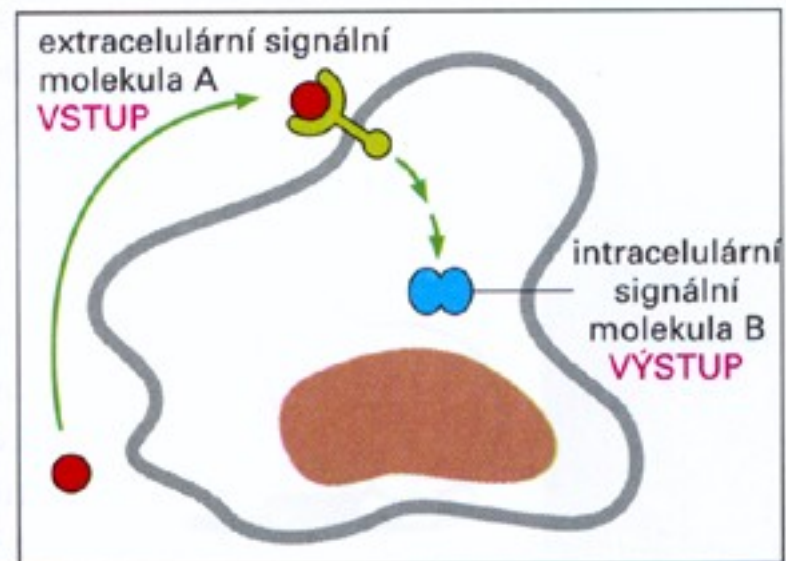
Signál je receptorem zachycen buď na vnějším povrchu buňky nebo v cytoplazmě

Princip signalizace

- úlohu signálů zajišťují speciální molekuly
- pro jejich detekci jsou buňky vybaveny příslušnými receptory

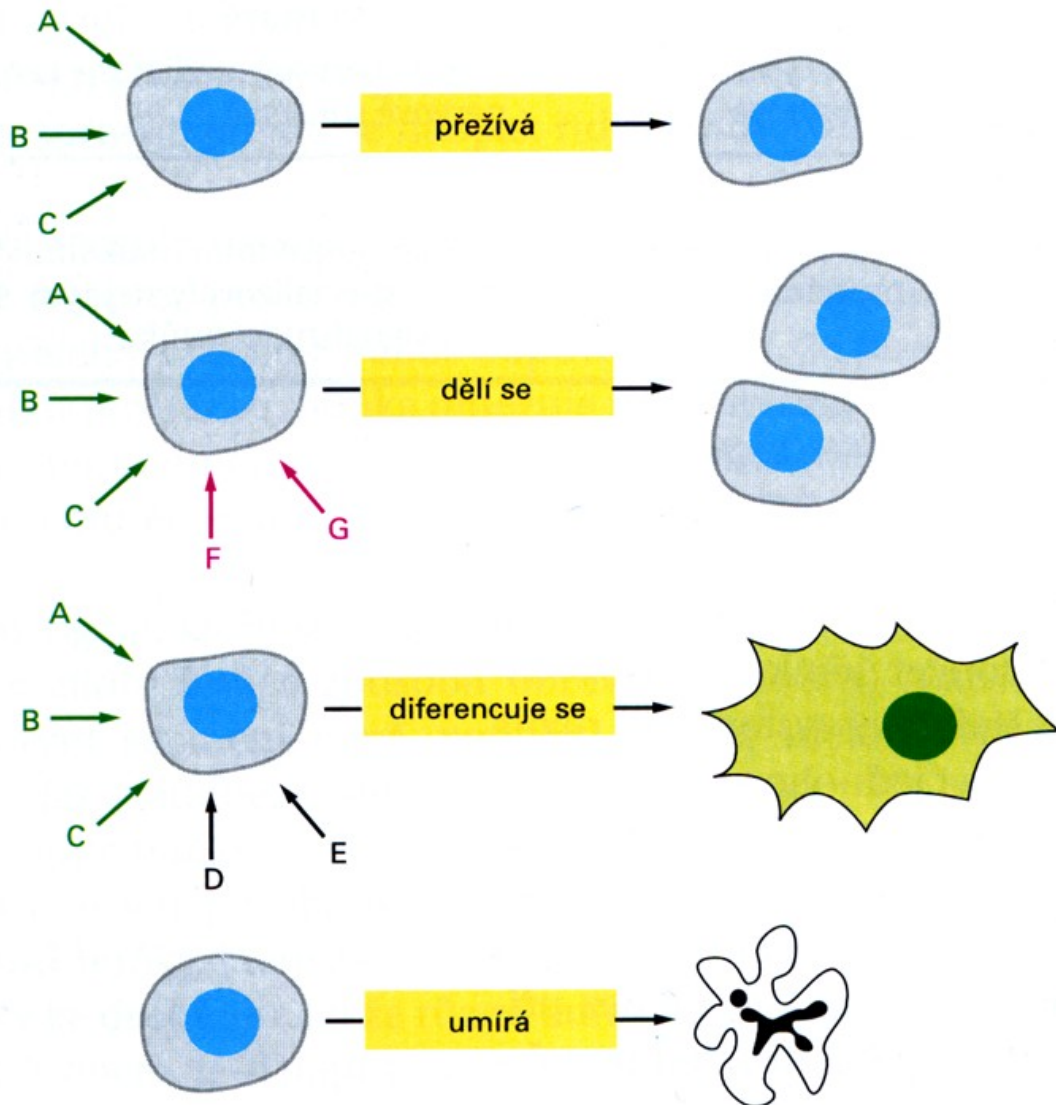


(A)



(B)

Buňka je běžně vystavena mnoha signálům zároveň



každá buňka disponuje sadou receptorů, které určují na jaké signály bude reagovat

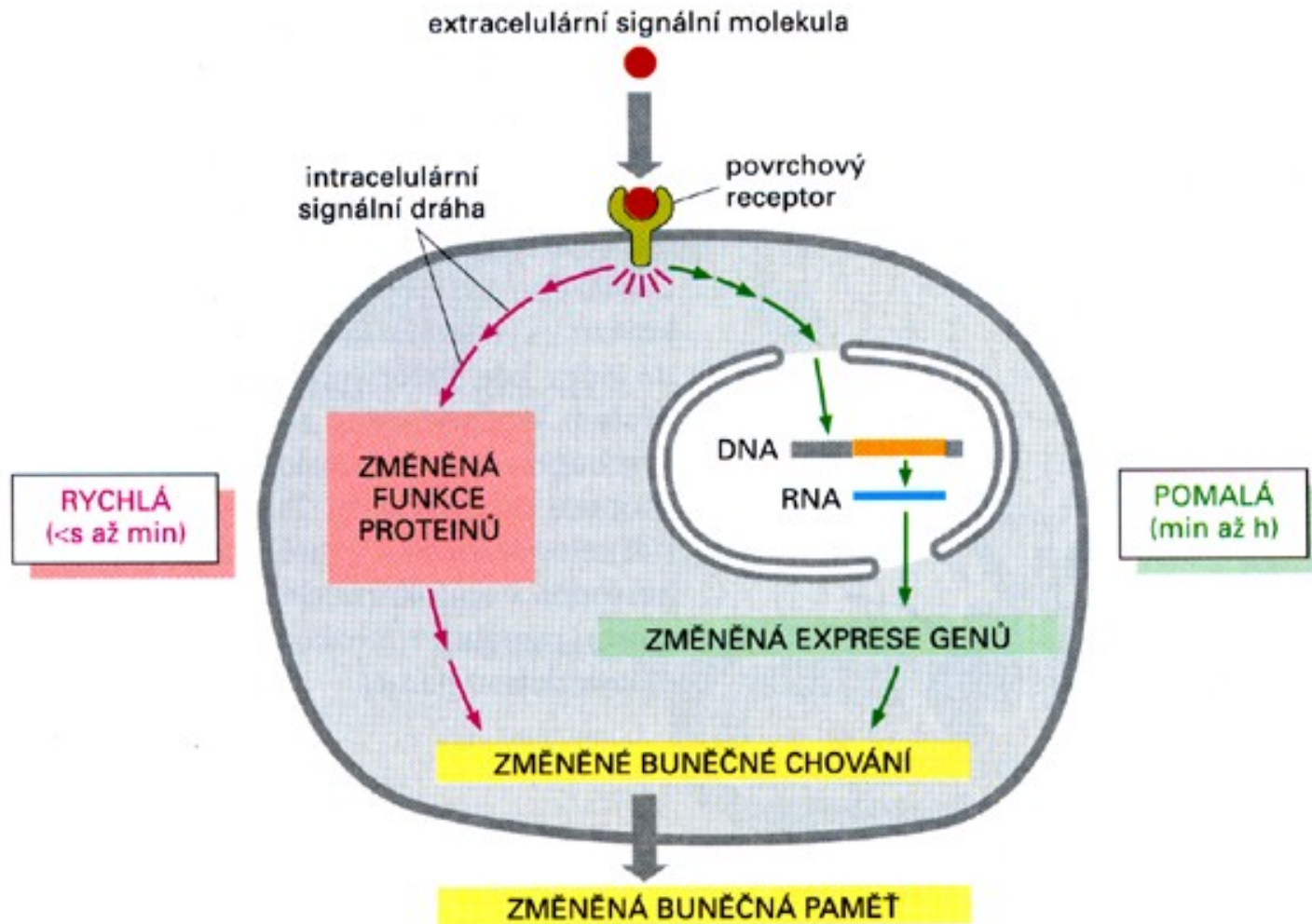
zelená šipka: přežití
červená šipka: dělení
černá šipka: diferenciaci

Uvnitř buňky přítomnost komplexu signál-receptor vyvolá specifickou odpověď

- změnu genové exprese
- změnu aktivity metabolických enzymů
- změnu konfigurace cytoskeletonu
- změnu permeability membrány pro ionty
- aktivaci syntézy DNA
- smrt buňky

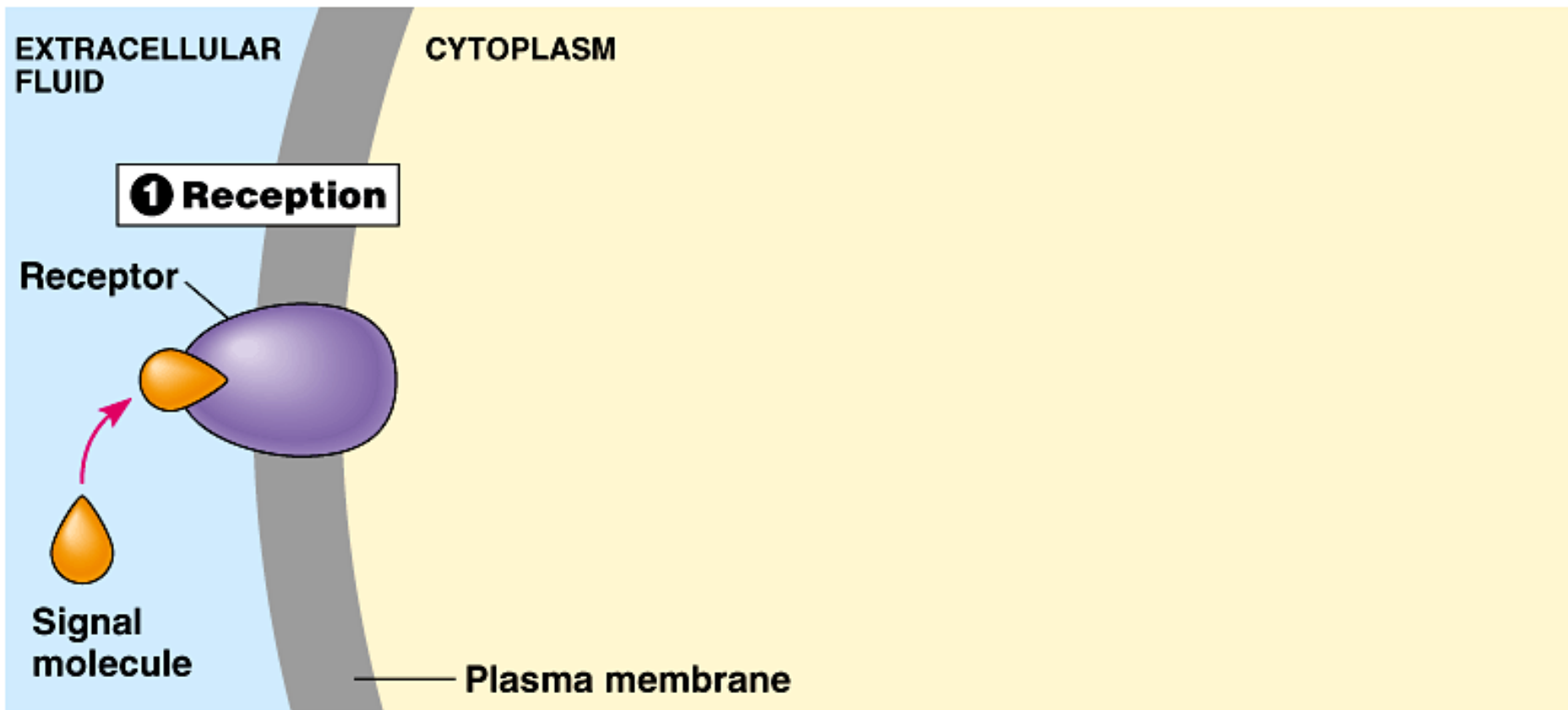
**Zastavení buněčné odpovědi je
podmíněno degradací nebo
inaktivací signální molekuly**

Rozdělení signálních drah podle rychlosti reakce



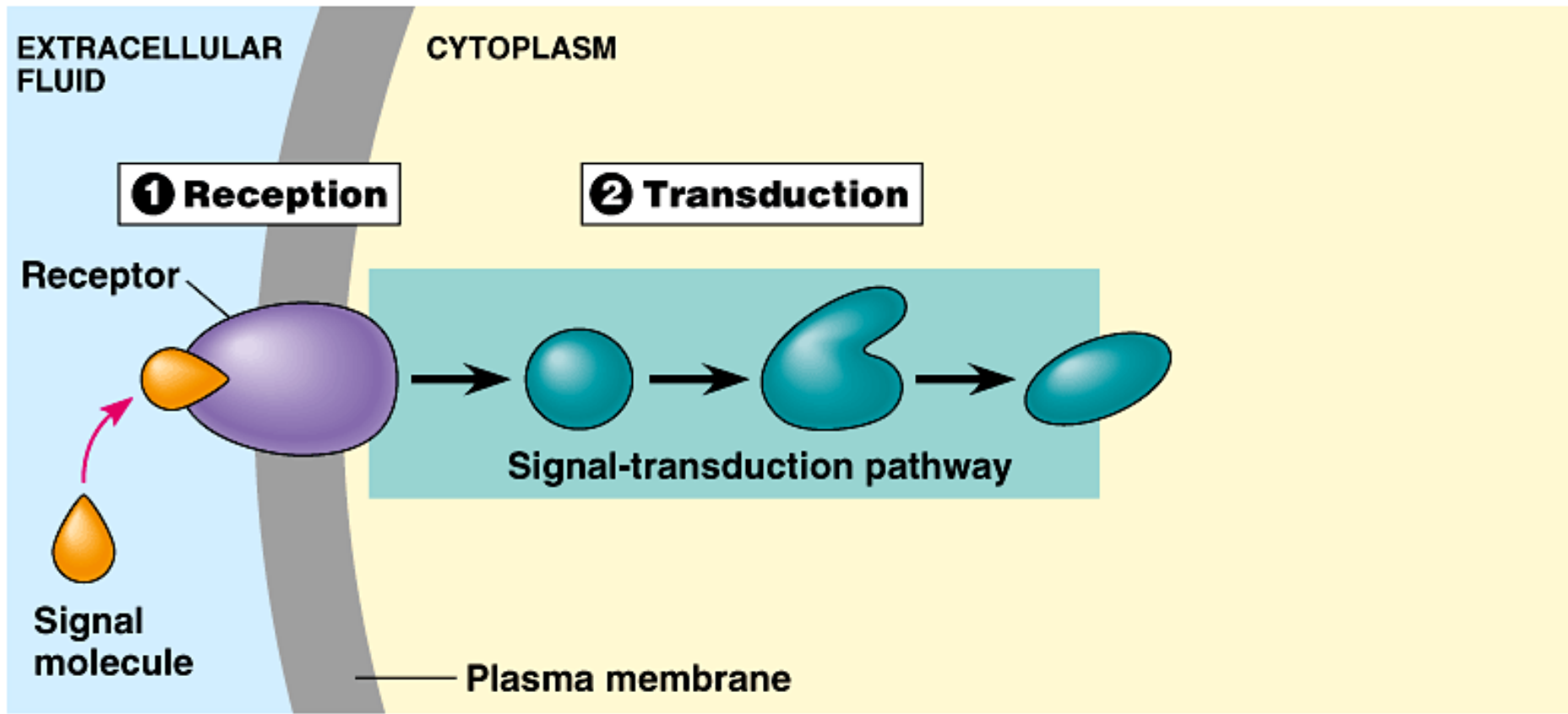
3 fáze zpracování signálu

1. Přijetí signálu a jeho konverze do „srozumitelné“ podoby



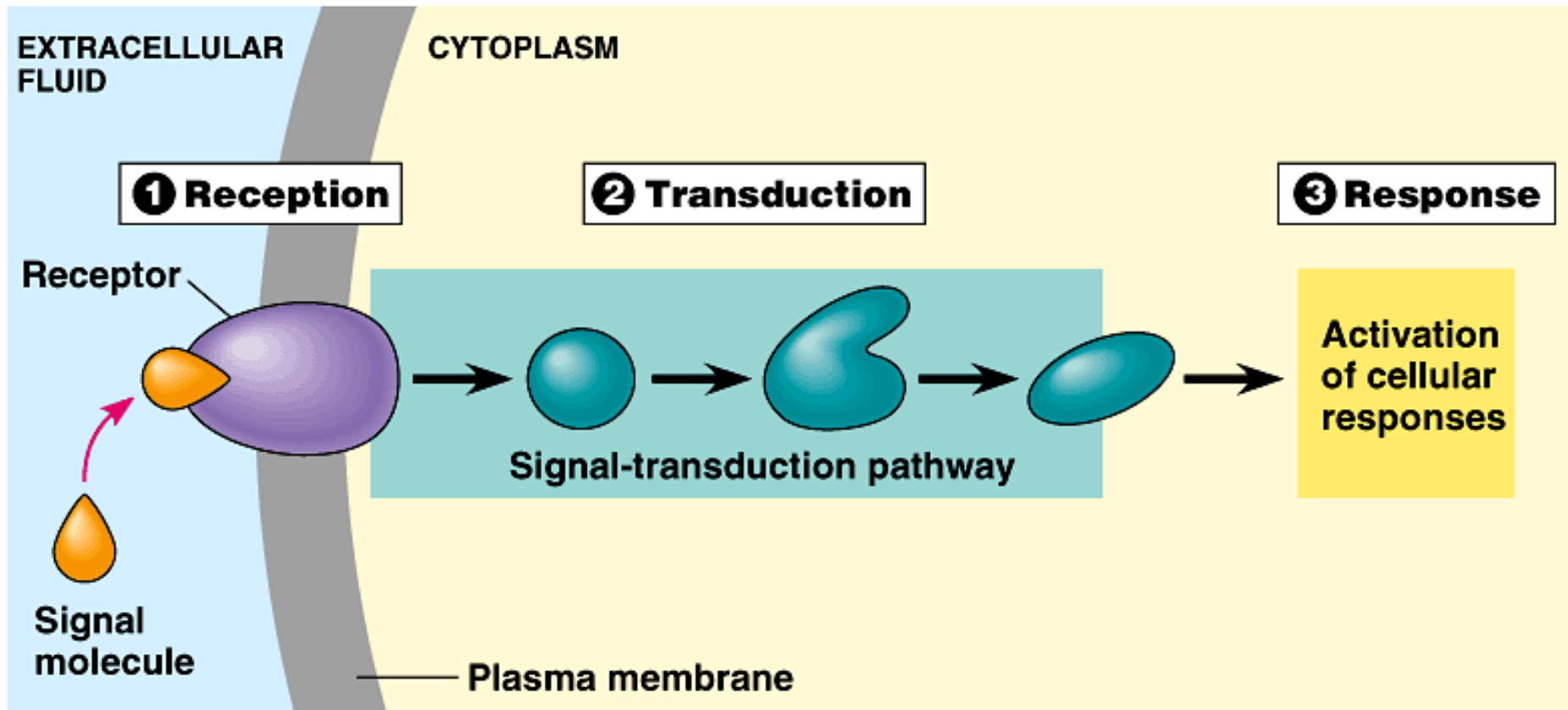
3 fáze zpracování signálu

2. Přenos signálu buňkou



3 fáze zpracování signálu

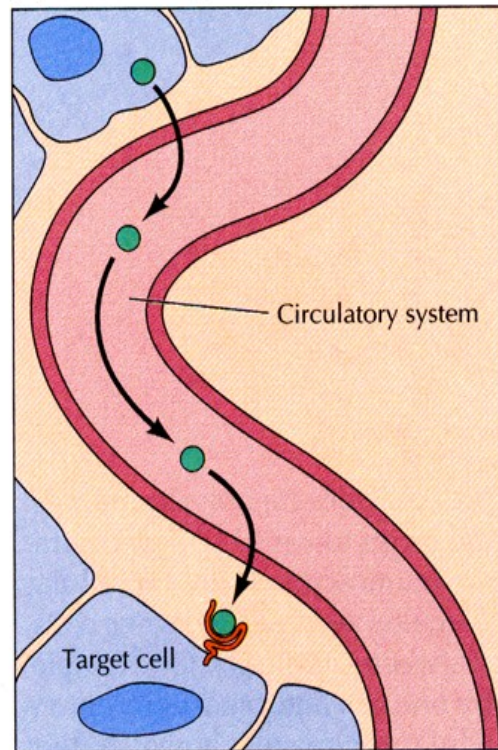
3. Buněčná odpověď



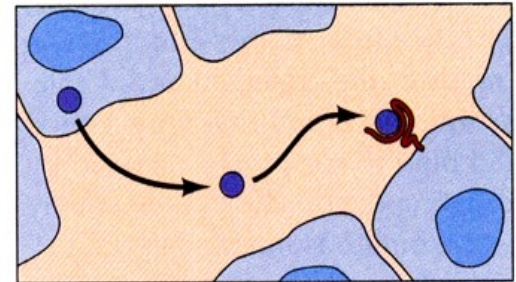
Rozdělení signálů živočišných buněk podle dosahu

- endokrinní (velká vzdálenost, krevní tok, difúze)
- parakrinní (do mimobuněčných tekutin, lokální účinek)
- synaptické (neurony)
- přímý kontakt (signální molekula je ukotvena v membráně a zároveň vystavena receptoru cílové buňky)
- autokrinní (buňka produkční je zároveň buňkou cílovou)

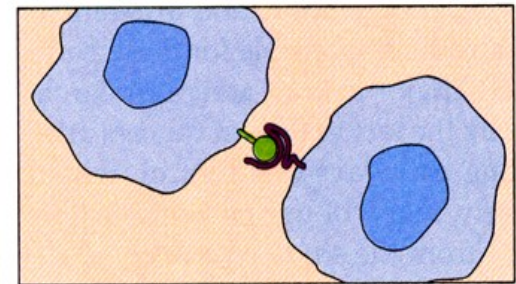
(A) Endocrine signaling



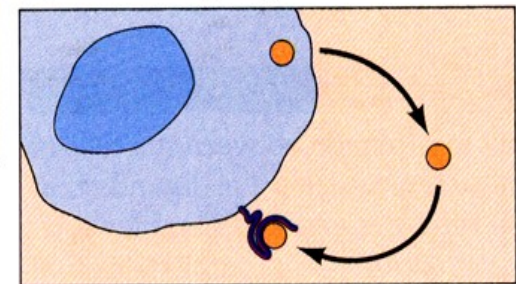
(B) Paracrine signaling



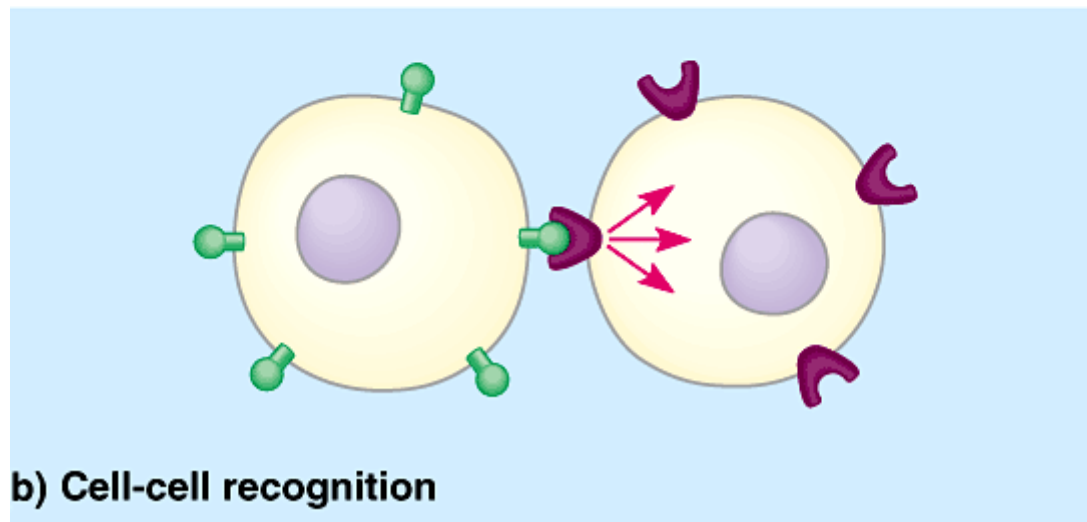
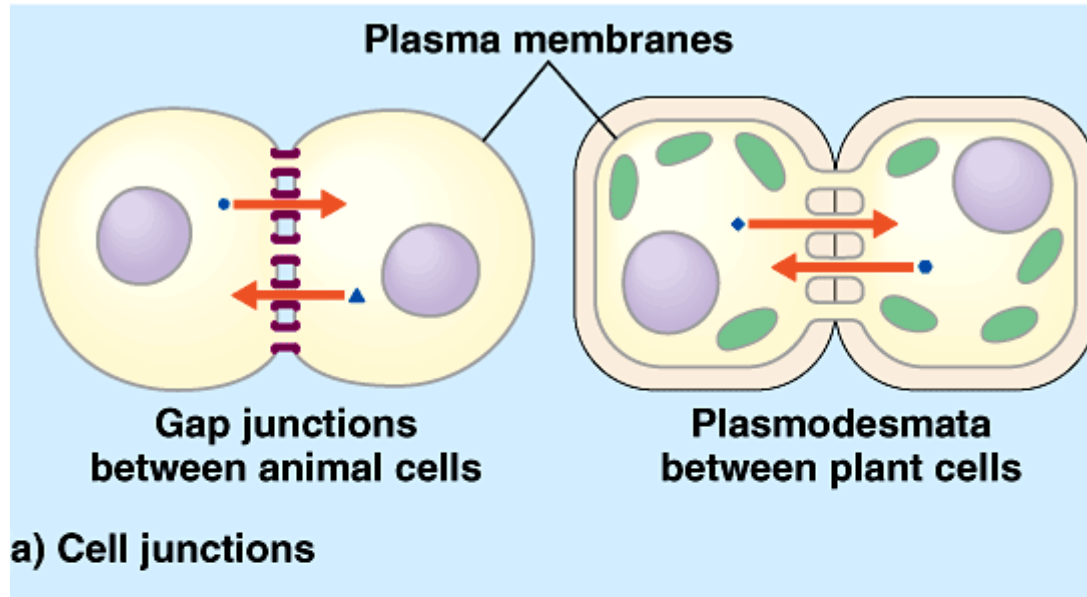
(C) Direct cell-to-cell signaling



(D) Autocrine signaling



Některé buňky využívají i přímého propojení se sousedními buňkami



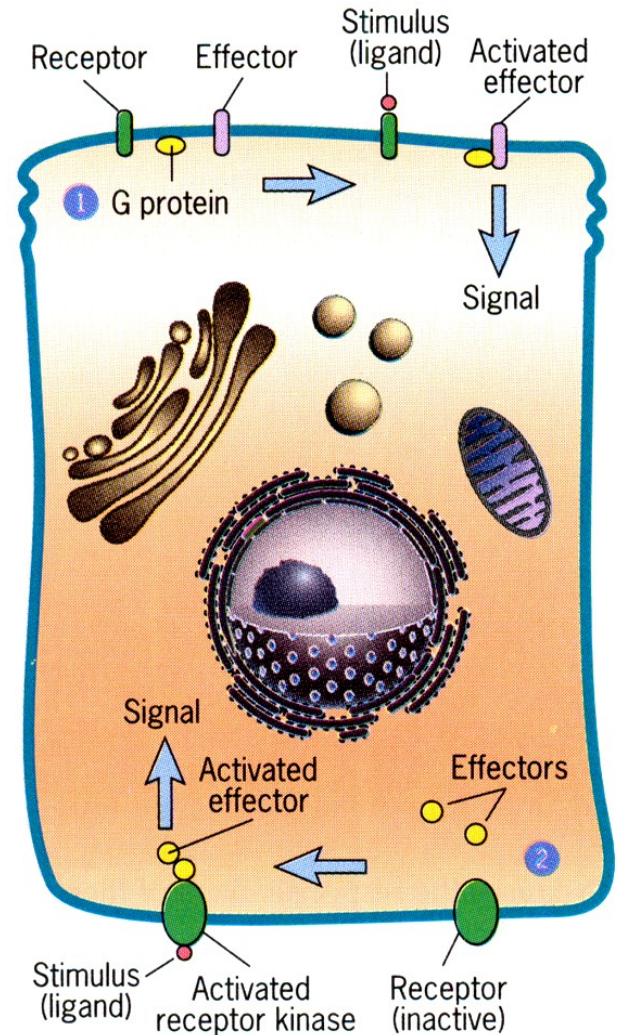
Typy signálů

- proteiny
- peptidy
- aminokyseliny
- nukleotidy
- steroidy
- mastné kyseliny a jejich deriváty
- plyny

Význam rozpustnosti signální molekuly

1. Hydrofilní signály

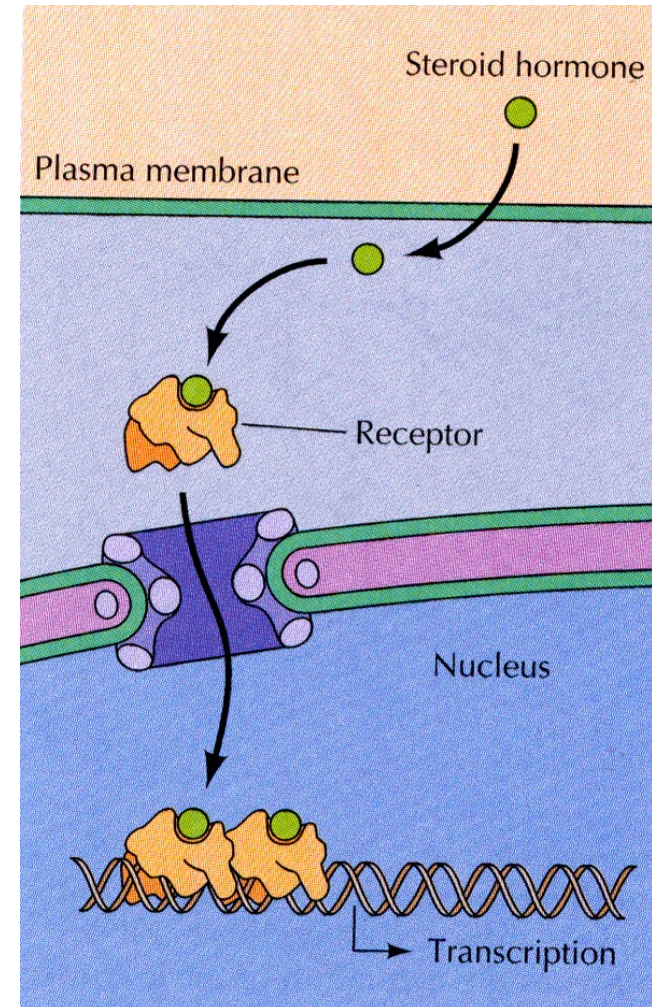
- neprocházejí plazmatickou membránou
- vážou se na povrchové receptory
- z krve se odstraňují během několika minut
- zprostředkovávají krátkodobé odpovědi



Význam rozpustnosti signální molekuly

2. Lipofilní signály

- v krvi se pohybují prostřednictvím nosičů
- volně procházejí plazmatickou membránou
- vážou se na cytoplazmatické nebo jaderné receptory
- v krvi perzistují hodiny až dny
- zprostředkovávají dlouhodobé odpovědi (výjimka prostaglandiny)



Endokrinní systém

- Hypothalamus
- Hypofýza (adenohypofýza, neurohypofýza)
- Periferní endokrinní žlázy
- Cílové tkáně (buňky)

HORMONY

= specializované, vysoce účinné organické molekuly produkované endokrinními buňkami na specifické podněty, působící na specifické cílové buňky

□ Cílové buňky jsou vybaveny receptory (protein, glykoprotein), které vážou hormony (vysoká afinita a specificita)

□ Vazba hormonu na receptor



BIOLOGICKÁ ODPOVĚĎ CÍLOVÉ BUŇKY

Hormony se podílejí na řízení:

1. Trávení, využití a tvorbě zásob živin
2. Růstu a vývoje
3. Metabolismu iontů a vody
4. Reprodukce

Specifita receptorů

A) Účinek hormonu se může projevit pouze tehdy, je-li v cílové buňce přítomen specifický receptor

$H + R \rightarrow H \cdot R$  komplex spouští biologický účinek

Tvorba komplexu závisí na:

a) koncentraci hormonu

b) afinitě receptoru pro hormon

B) Omezení distribuce hormonů – cévní uspořádání (hypotalamus – hypofýza, vyšší koncentrace než v systémovém oběhu)

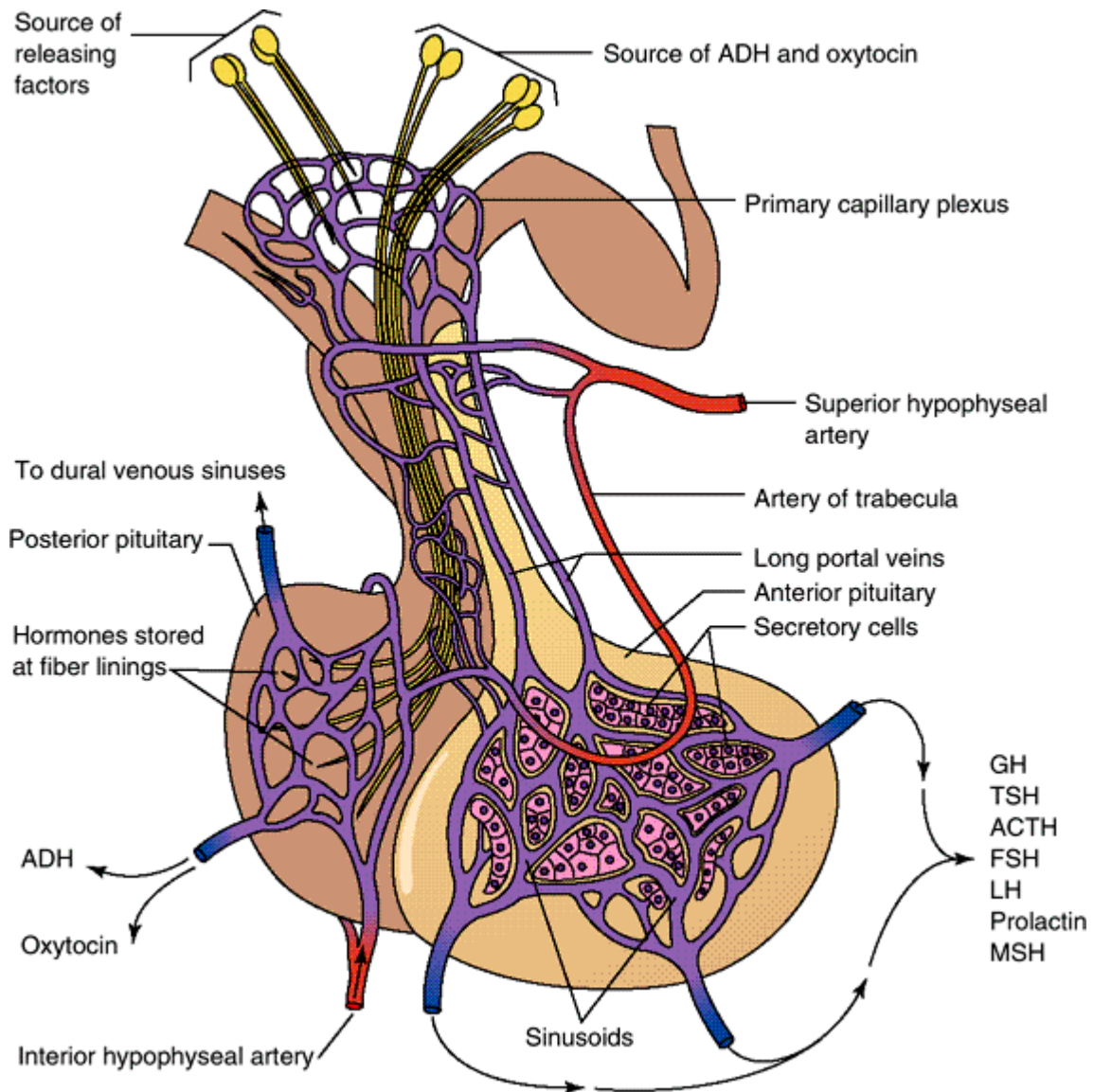
C) Místní přeměna na více aktivní formu (přítomnost enzymů, testosteron na DHT - prostata)

Princip řízení

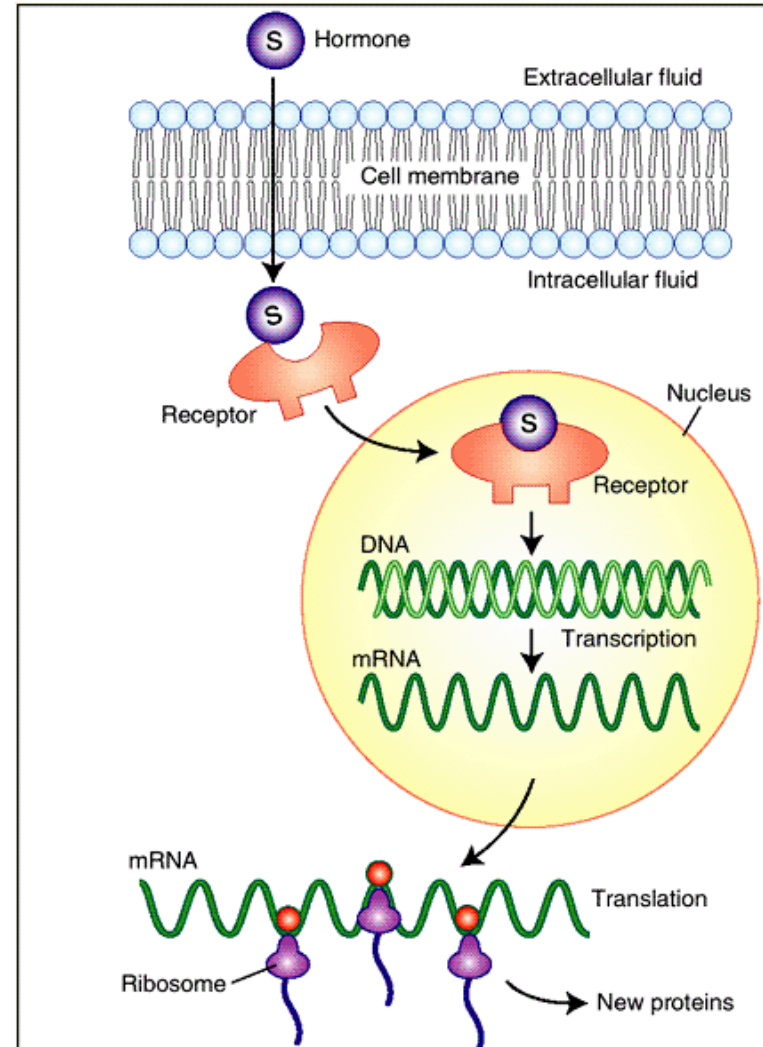
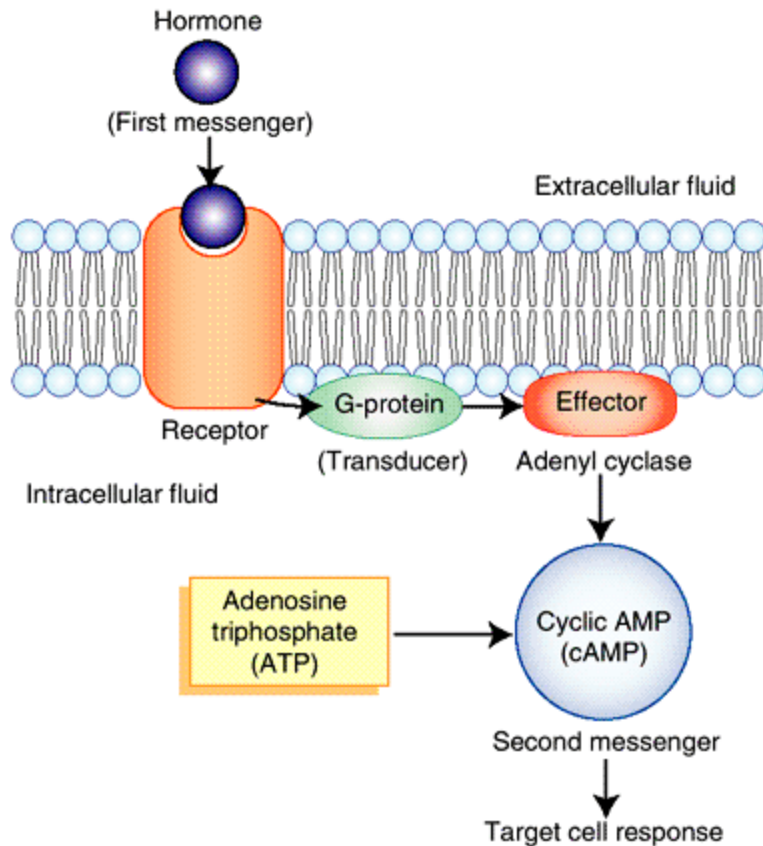
Mechanismus zpětné vazby – negativní
pozitivní (autokrinní)

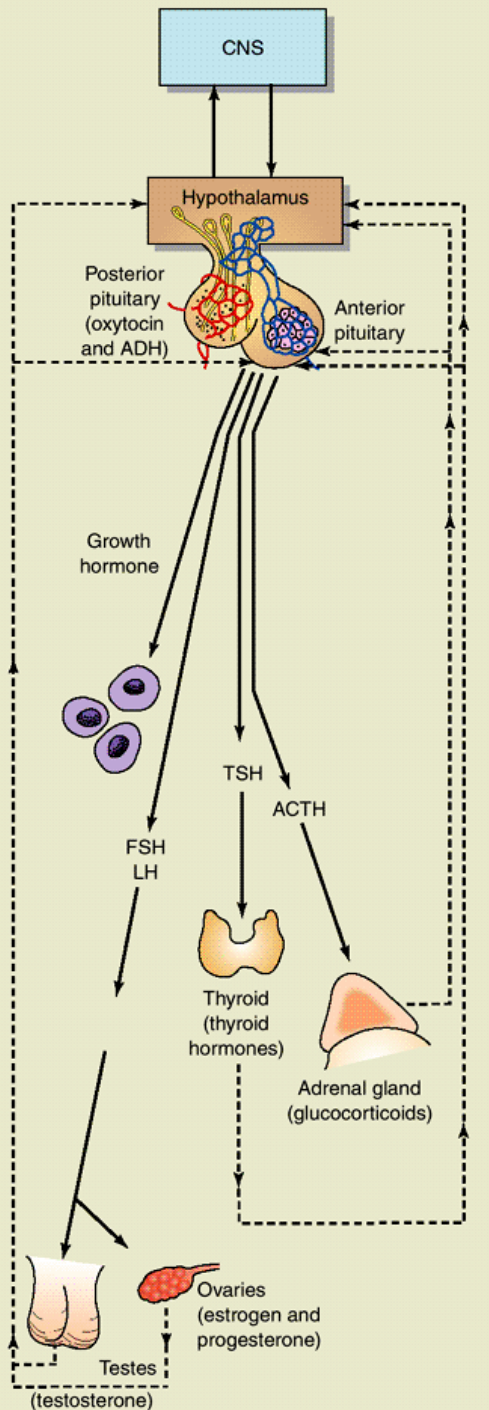
a) jednoduchá

b) komplexní - víceúrovňová



Hormony a jejich receptory

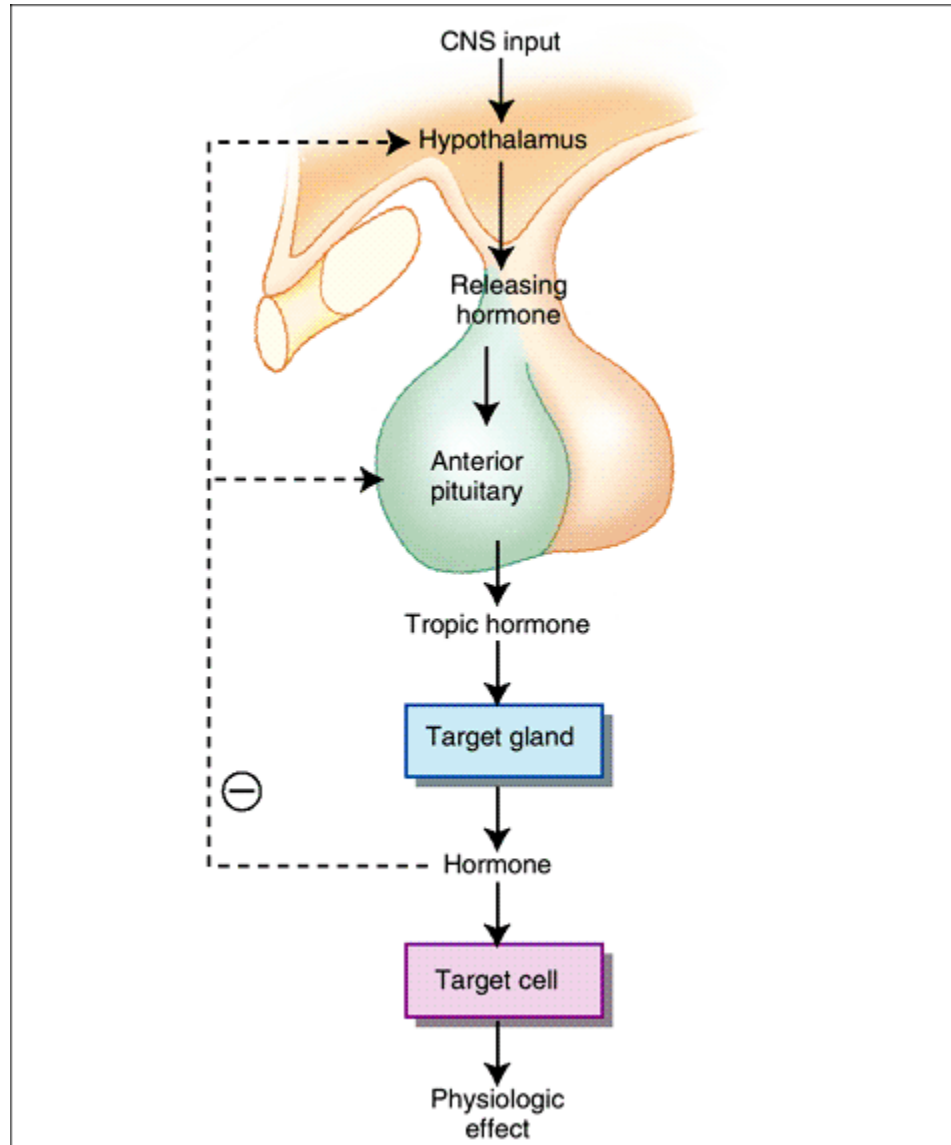
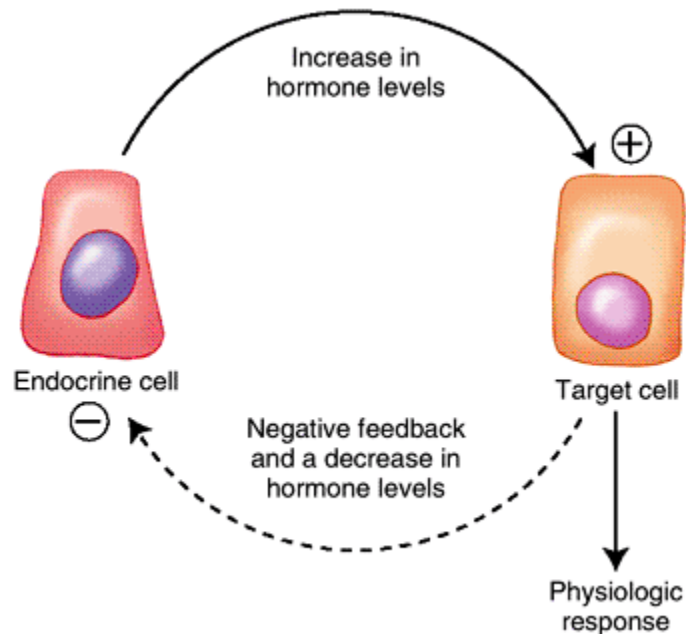




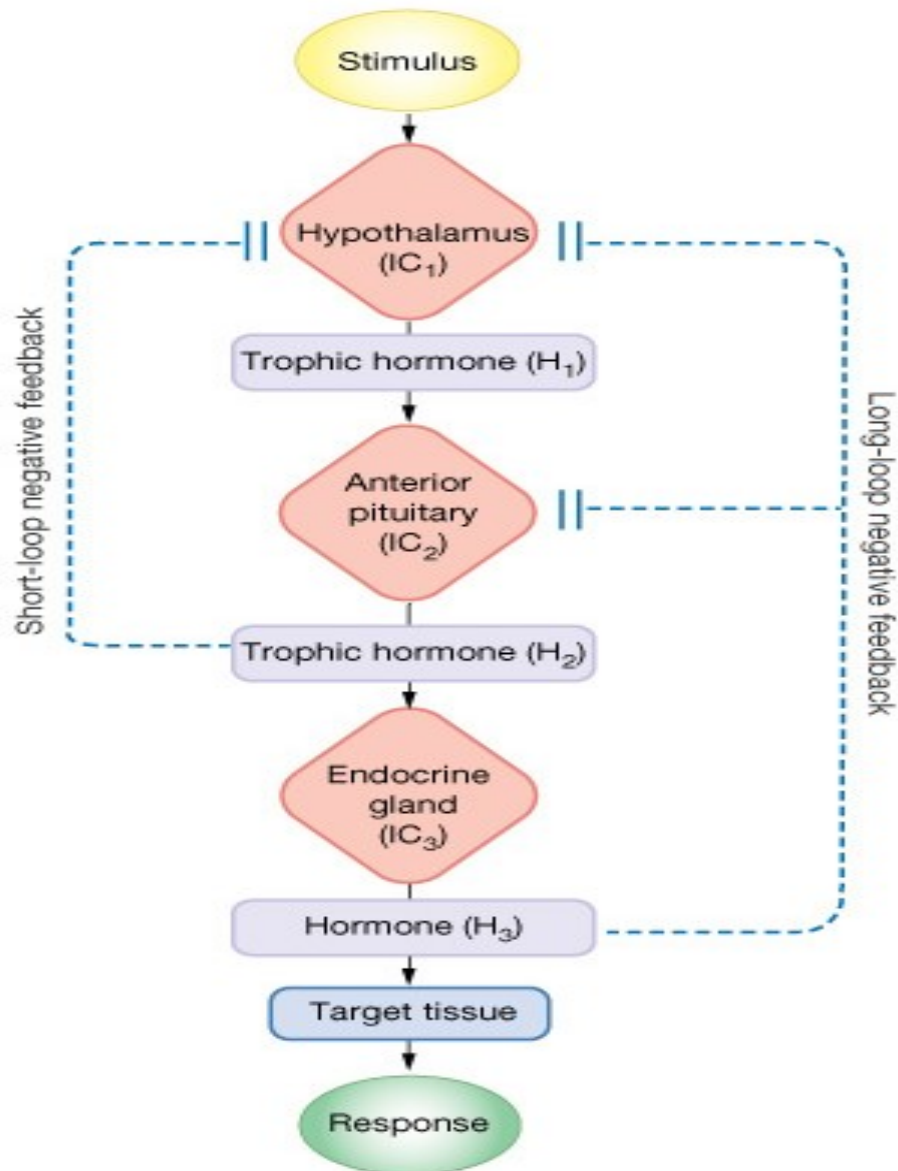
Žlázy nezávislé na ose hypotalamus-hypofýza:

- Endokrinní část pankreatu
- Příštítná tělíska
- Dřeň nadledvin
- Renin-angiotensinový systém

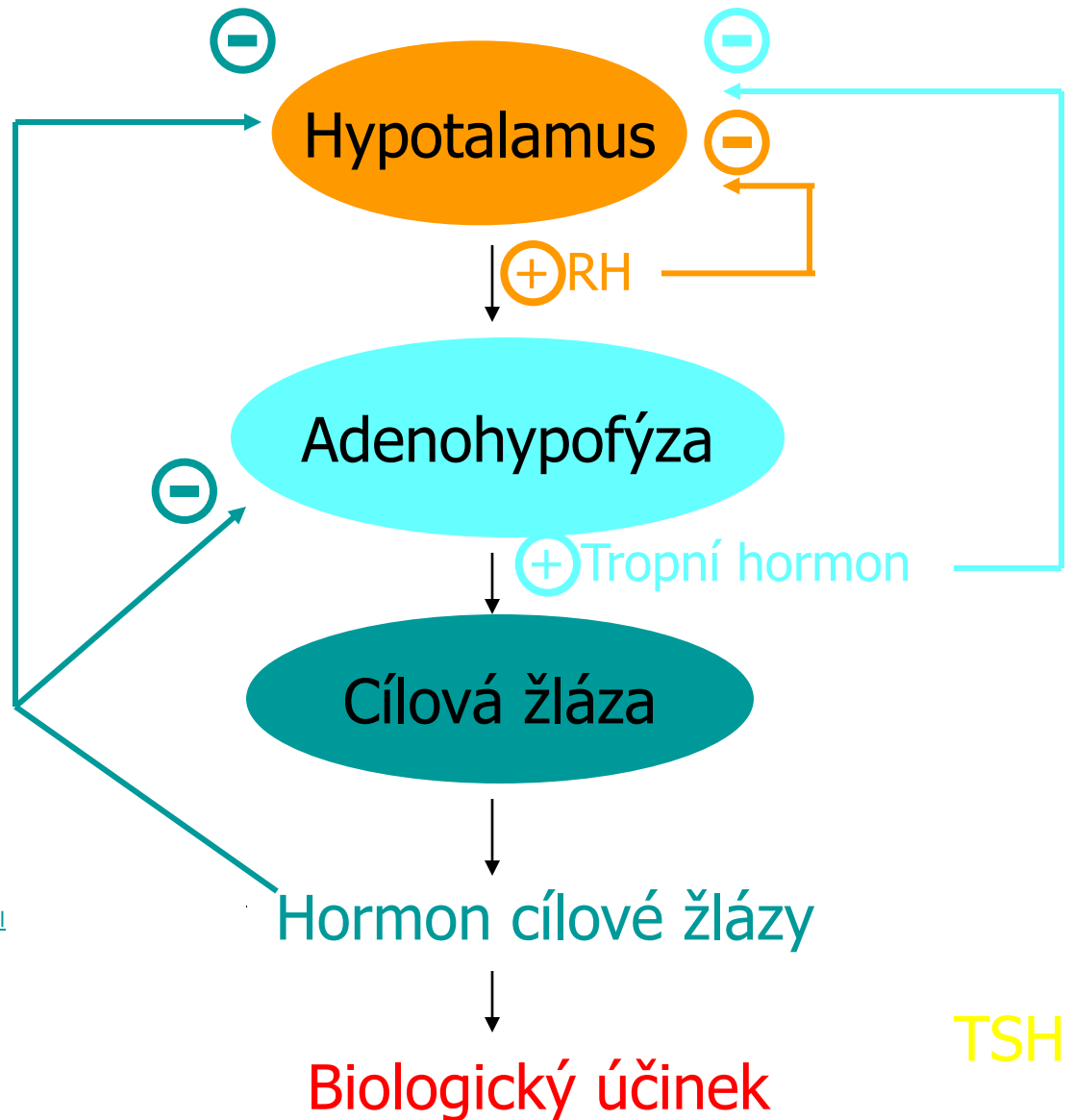
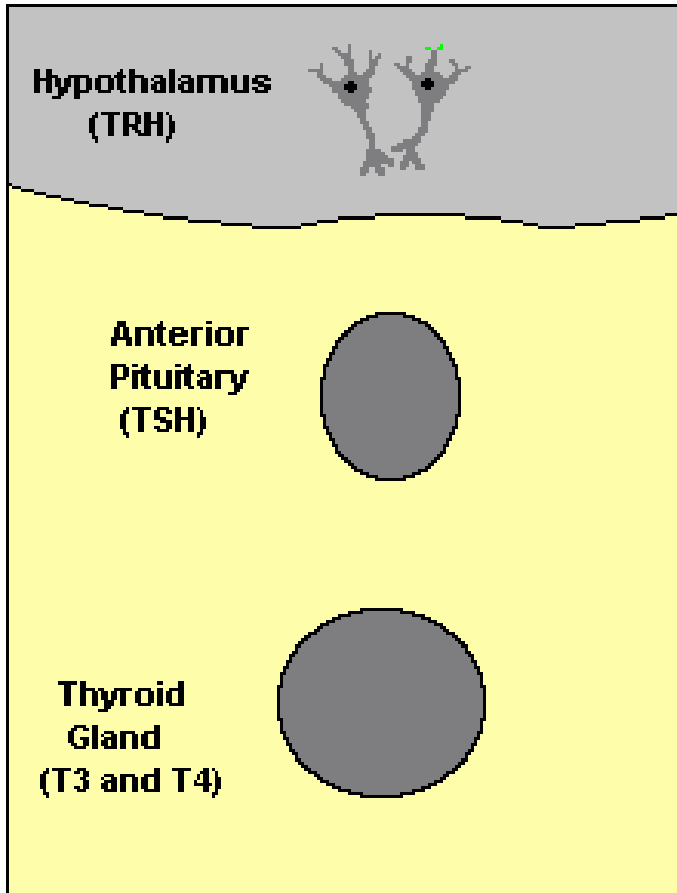
Negativní zpětná vazba



Regulační osy



Komplexní zpětná vazba



<http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathphys/endocrine/basics/control.html>

Zesílení signálu

- ❑ plazmatická hladina hormonů : 10^{-9} - 10^{-12} mol/l
(1 molekula hormonu v 50 milionech molekul vody)
- ❑ působení hormonu založeno na aktivaci jednotlivých enzymových reakcí



kaskáda postupně se zvyšujících členů signálních molekul

Pleiotropní účinek

□ v cílové struktuře ovlivnění více procesů

(př. insulin v kost.svalu: uptake glukózy
příjem AMK
glykogeneze
syntéza proteinů
stimulace glykolýzy
inhibice proteolýzy)

□ stejný hormon - různý účinek v různých tkáních

Multiplicita

- ❑ vstupní informace z různých zdrojů → integrovaná odpověď na různé podněty
(př. glycidový metabolismus v játrech – insulin, glukagon, adrenalin, glukokortikoidy)

Sekrece hormonů

- ❑ stimulovaná nebo inhibovaná definovanými působky z krve
- ❑ vnější faktory
 - rytmy (minuty, dny, měsíce)
 - reflexně (dřeň nadledvin)

Chemická charakteristika hormonů

- AMINY (z tyrosinu, malá velikost, hydrofilní)
 - hydroxylace benzenového jádra- katecholaminy
 - navázání jódu na benzenové jádro - thyroidní hormony

- PEPTIDY/PROTEINY (různá velikost molekuly, různé skupiny = rodiny:
 - Insulinová – insulin, ILFI, ILFII, relaxin
 - Glykoproteinová – LH, FSH, TSH, hCG
 - Růstového hormonu – RH, PRL, hCS
 - Sekretinu – sekretin, glukagon)

- seskupení podle homologní sekvence AMK a struktury – vývojem z původního „prahormonu“ (platí i pro receptory)

Steroidy

- podle biologické aktivity - 6 skupin:

1. glukokortikoidy (kortizol) – regulace metabolismu
2. mineralokortikoidy (aldosteron) – regulace Na⁺ a K⁺
3. androgeny (testosteron) – testes, kůra nadledvin
4. estrogeny (estradiol) – ovarium, placenta
5. progestiny (progesteron) – ovarium, placenta – těhotenství
6. kalciferol (1,25 dihydroxycholekalciferol) – Ca²⁺

Tvorba peptidových a proteinových hormonů

☐ Preprohormon: ER



☐ Prohormon:

a) Golgi aparát (glykosylace a spojování podjednotek)

b) sekreční váčky – proteolýza



☐ Hormon + residua

- prohormon – zdroj více signálních molekul
(propresofyzin – ADH + neurofyzin)

Uvolnění - exocytózou - závislá na koncentraci $[Ca^{2+}]_i$, cAMP (PK),
systém mikrotubulů a mikrofilament

- výskyt prekurzorů (nižší biologický účinek) - význam při nadprodukcii

Transport hormonů

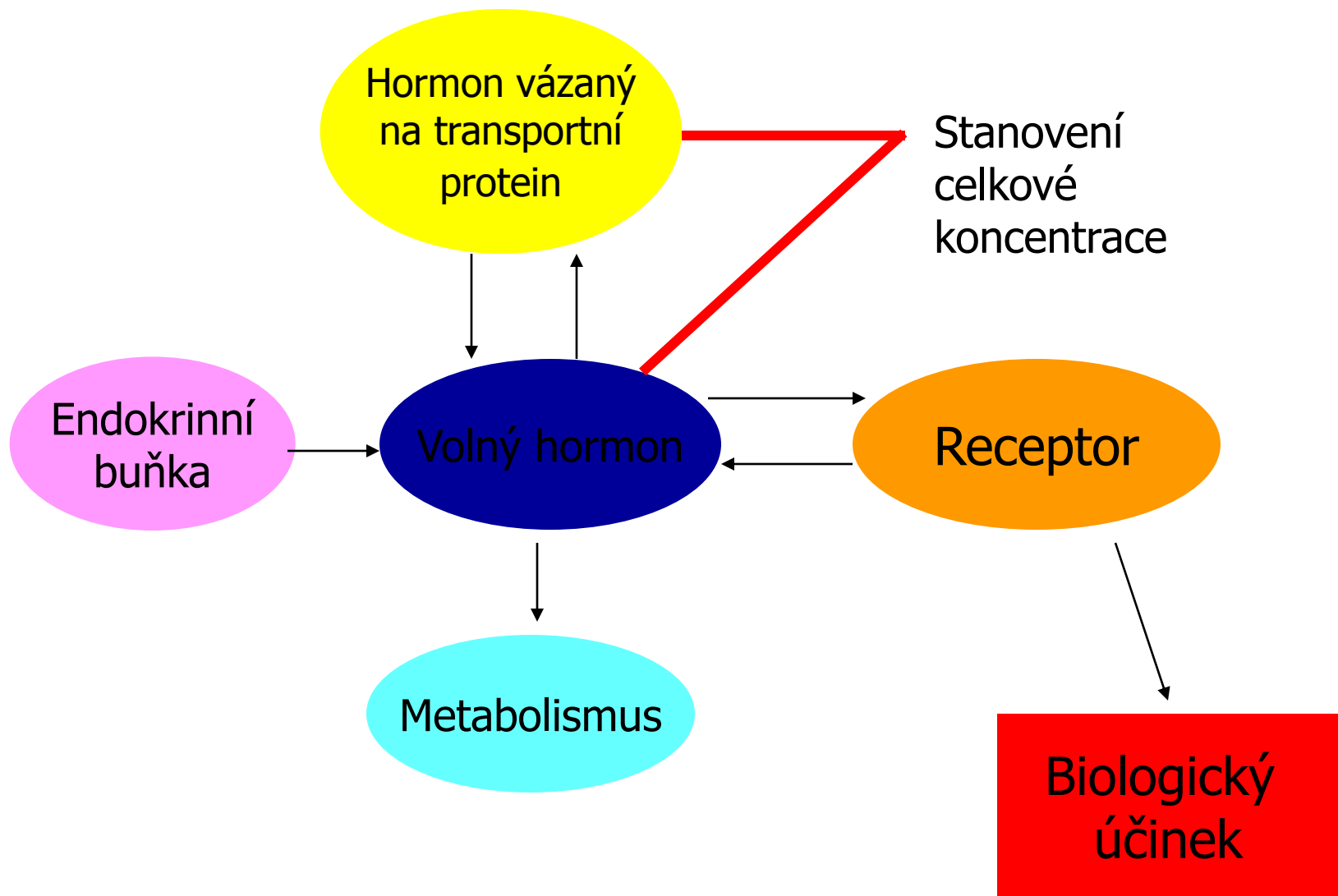
- závisí na místě syntézy a místě působení

Transport krví:

a) rozpustné ve vodě – aminy a peptidové hormony

b) nerozpustné ve vodě – steroidní hormony a TH

 90 % vázané na plazmatické proteiny – specifické
1 – 10 % volné



Receptory

= proteinové nebo glykoproteinové molekuly
lokalizované v membráně nebo uvnitř buňky

- Schopnost rozpoznat a navázat hormon
- Spuštění biologického účinku

= v endokrinním systému je základ komunikace mezi
buňkami založen na receptorech

REGULACE POČTU RECEPTORŮ

1. „Down regulace“ – nadbytek hormonu
2. „Up regulace“

ZMĚNA CITLIVOSTI RECEPTORŮ

- dlouhodobé vystavení působení hormonu - snížení odpovědi na další působení
- desensitizace - homologní (stejný hormon)
heterologní

Membránové receptory

- velké glykoproteiny, často z podjednotek
- typicky 7x membránou
- po aktivaci:
 - disociace od hormonu nebo endocytóza komplexu,
 - pak degradace v lysozómech
 - recyklace

Intracelulární receptory

- lipofilní hormony:

 - Thyreoidní

 - Steroidní

 - Vitamín D

 - vstupují do buňky nebo až do jádra, tam se vážou na receptor (velký oligomerní protein)

- C-terminální doména – váže hormon, zajišťuje specifitu pro hormon

- Střední doména - váže DNA (HRE, hormone regulatory unit, 8-15 bazí)

 - zajišťuje specifitu pro gen

- N-terminální doména – aktivace RNA polymerázy

Poruchy sekrece hormonů

Poruchy sekrece hormonů

- Hypofunkce
- Hyperfunkce

- **Primární** – dochází ke změněné sekreci hormonů, které svým účinkem působí změnu buněčného metabolismu, nebo změnu genové exprese v buňkách cílových tkání
- **Sekundární** – nadměrná stimulace nebo inhibice normální periferní endokrinní žlázy
- **Terciární** – změny v sekreci hormonů periferních žláz způsobená vícestupňovou regulací

Diagnostika

- Analýza hladin hormonů
 - Tonická sekrece
 - Pulsní sekrece
- Dynamické testy

Hypothalamus

- Dochází zde ke koordinaci funkcí autonomního nervového systému, somatického nervového systému, zánětových faktorů a dalších vlivů s fce mi EŽ s cílem udržovat **HOMEOSTÁZU** vnitřního prostředí
- Různé anatomické části hypotalamu plní spec. fce:
 - Produkce hormonů – stimulace endokrinně aktivních buněk adenohypofýzy
 - Tvorba vazopresinu (ADH) a oxytocinu
 - Termoregulace
 - Ovlivňování činnosti autonomního nervstva a reflexního chování
 - Regulace množství tukové tkáně
 - Řízení příjmu potravy

Hypothalamus

Funkce hypotalamu:

1. regulace vegetativních funkcí (tlak, pulz, teplota, spánek)
2. metabolických funkcí (příjem a výdej tekutin, potravy...)
3. endokrinní regulace:

a) **liberiny**: tyreoliberin TRH

gonadoliberin Gn-RH

korikoliberin CRH

somatoliberin GH-RH

b) **statiны**: somatostatin SR-IH

kortikostatin CR-IH

prolaktostatin PIH-dopamin

c) **hormony neurohypofýzy** (antidiuretický hormon, oxytocin)

Poruchy hypotalamu

- tumory, záněty, degenerativní procesy, operace, vrozené poruchy, traumata

- 1. poruchy termoregulace
- 2. poruchy spánku
- 3. poruchy regulace příjmu potravy
- 4. pubertas praecox
- 5. chorobné návaly vzteku
- 6. diabetes insipidus

Adenohypofýza

Hormony:

- **somatotropní STH**
- **tyreotropní TSH**
- **folikuly stimulující FSH**
- **luteinizační LH**
- **adrenokortikotropní ACTH**

(vznik z proopiomelanokortinu: ACTH, beta-endorfin, beta-lipotropin, melanostimulační hormon MSH)

Regulace činnosti adenohypofýzy

-zpětná vazba z periferie (např. T3,T4)

-řízení hypotalamické (liberiny, statiny)

Poruchy funkce adenohypofýzy

1.) snížení činnosti: panhypopituitarismus

jeden nebo dva hormony

2.) zvýšení činnosti: pouze jednotlivé hormony (adenom),

často spojen s hypofunkcí ostatních hormonů

3.) lokální syndrom z útlaku: bolesti hlavy, poruchy zraku

Akromegalie

- nadprodukce STH v dospělosti (v dětství gigantismus)
- adenom
- bolest hlavy, růst akrálních částí těla (nos, uši, brada, tlapovitá ruka, makroglosie, kardiomegalie, hypertenze), kloubní potíže, změny vizu (útlak chiasma opticum)
- při progresi hypopituitarismus ostatních hormonů (nedostatek gonadální, adrenální)

Cushingova choroba

- nadprodukce ACTH
- většinou adenom adenohypofýzy
- projevy podobné Cushingovu syndromu perifernímu (obezita, hypertenze, diabetes, strie, psychosyndrom...), někdy hyperpigmentace (nadprodukce MSH)

Terapie:

- operace event. + radioterapie
- po operaci substituce hormonů

Prolaktinom

- adenom adenohypofýzy
- zvýšená produkce prolaktinu
- u žen poruchy plodnosti, menstruace, galaktorea
- u mužů neplodnost, poruchy spermiogeneze, gynekomastie

Hypopituitarismus

-snížení funkce hypofyzárních hormonů

-izolované nebo kombinované

Příčiny: expanzivní procesy (nádor, metastáza, krvácení), zánět

- procesy v hypofýze event. v hypotalamu

Projevy: -snížení STH, poté gonadotropní, TSH, ACTH

-STH: hypofyzární nanismus, dospělí: snížená svalová síla, tuk v oblasti břicha, osteoporóza, hypoglykemie

-TSH: hypothyreóza

-ACTH: centrální hypokortikalismus (nejsou pigmentace)

-LH,FSH: poruchy sexuálního chování

Hypofyzární koma

- akutní destrukce hypofýzy (krvácení, infekce, úraz..)
- pokles teploty až na 32 stupňů, chladná bledá suchá kůže, apatie, poruchy vědomí, hypotenze, křeče, hypoventilace
- hypoglykemie, acidoza, dehydratace (podobné Addisonově krizi + hypotyreoze)

Diabetes insipidus centralis

- snížení tvorby ADH (antidiuretický hormon) v hypotalamu

- Příčiny:**
- autoimunitní poruchy
 - expanzivní procesy hypotalamu
 - operace, úraz, zánět mozku

Projevy:

- neschopnost ledvin koncentrovat moč: polyurie 8-20 litrů denně, vysoká žízeň (polydypsie)
- možná i těžká dehydratace

Předčasná puberta-pubertas praecox

- telarché (růst prsů) začátek mezi 8,5-13 lety
- menarché (menstruace) v průměru 12,5 let
- chlapci (zvětšování varlat, růst pohl. orgánů) 9,5-13,5 let, maturace zevního genitálu cca za 3 roky

Předčasná puberta:

nástup fyzických známek dospívání: dívky před 8 rokem

chlapci před 9 rokem

Pravá předčasná puberta: pubertas praecox vera

- závislá na gonadotropin-releasing hormonu hypotalamu

Nepravá předčasná puberta: pseudopubertas praecox

- nezávislá na GnRH

Poděkování

- V této prezentaci jsou použity materiály s laskavým svolením:

Prof. RNDr. Jana Šmardy, CSc.

Doc.RNDr. Jany Šmardové, CSc.