

Některé všeobecné aspekty patofyziologie hormonů

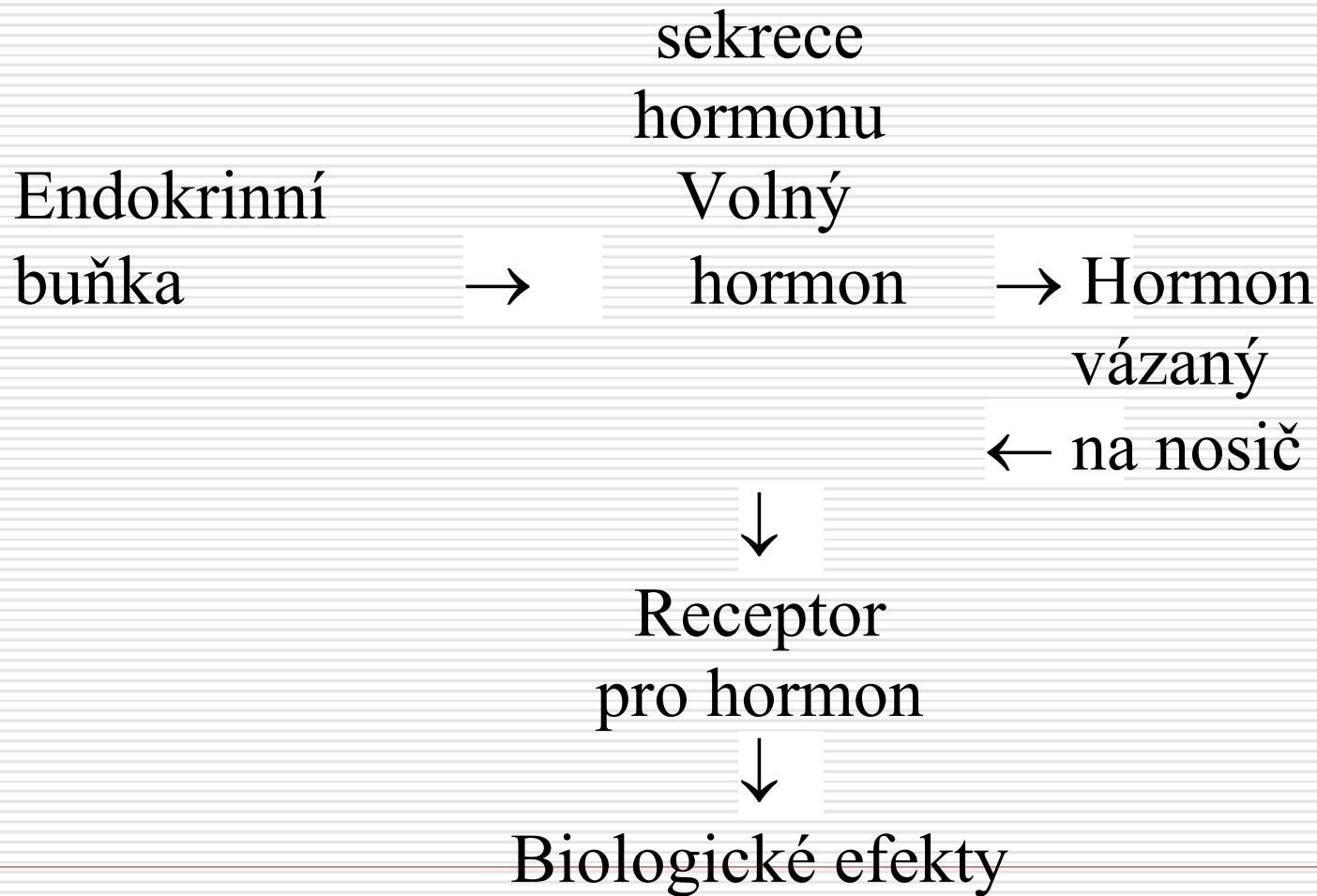
VL

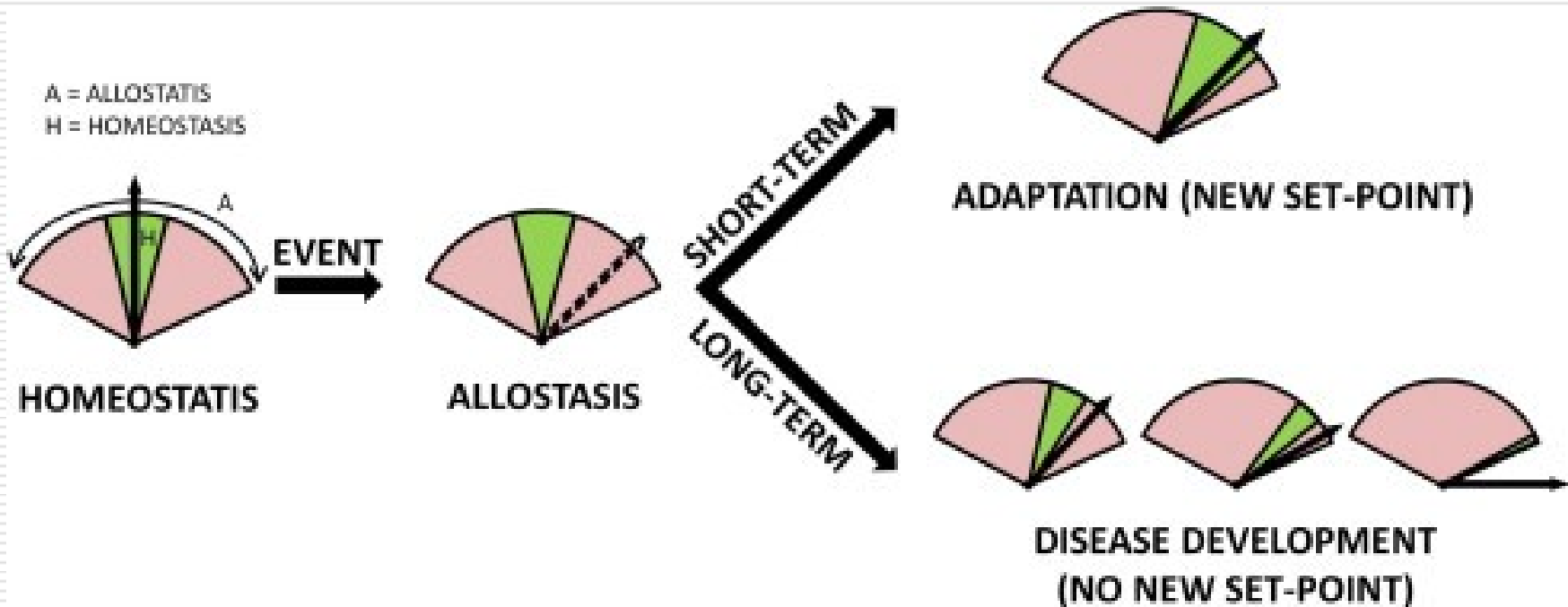
14. 3. 2018

Hormony

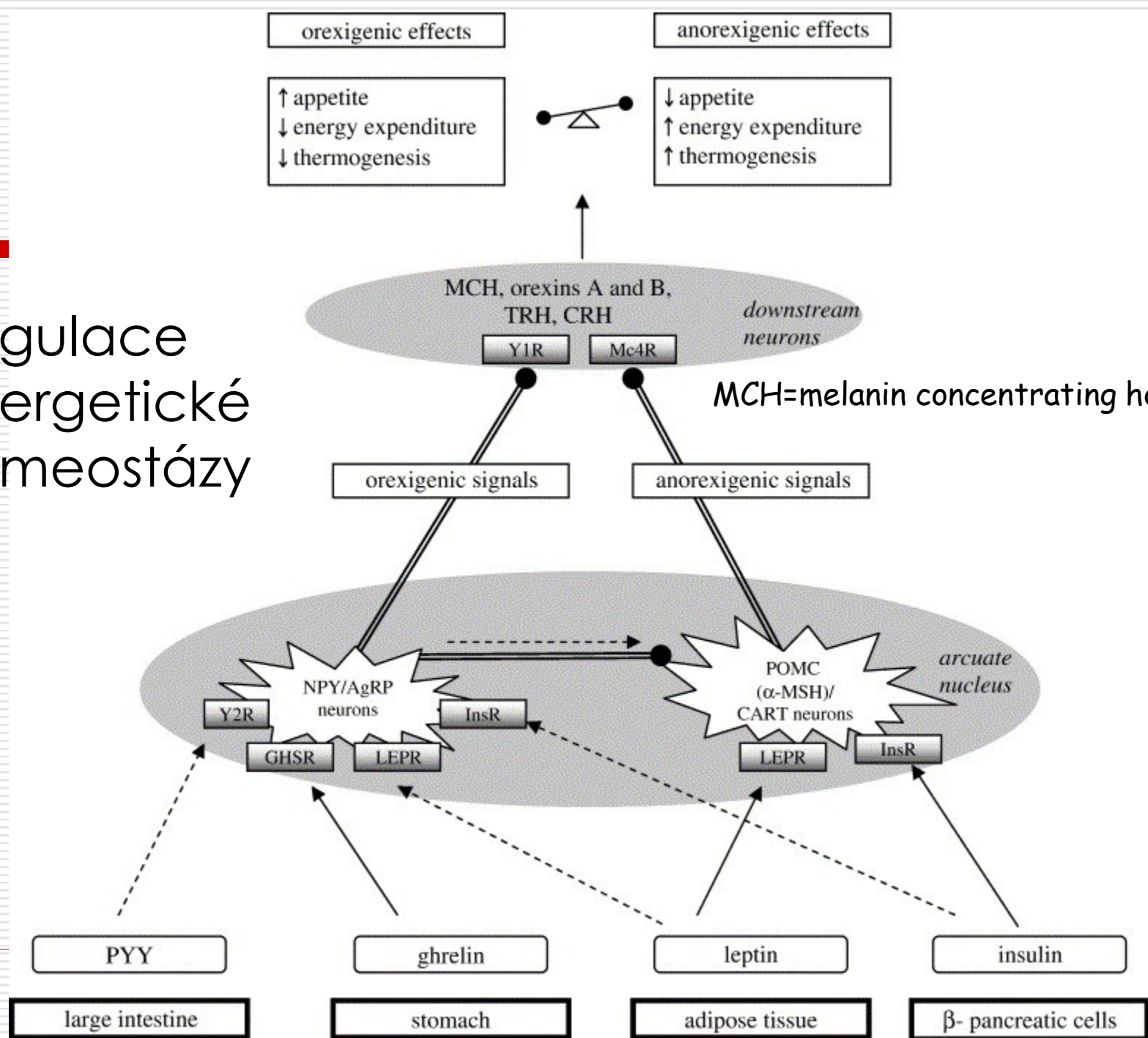
- ❑ chemické messangery, které jsou transportovány v tělesných tekutinách
 - ❑ Funkce: modulátory systémových a celulárních odpovědí
 - ❑ Účinky:
 - ❖ lokální
 - ❖ generalizované
-

Účinek hormonů





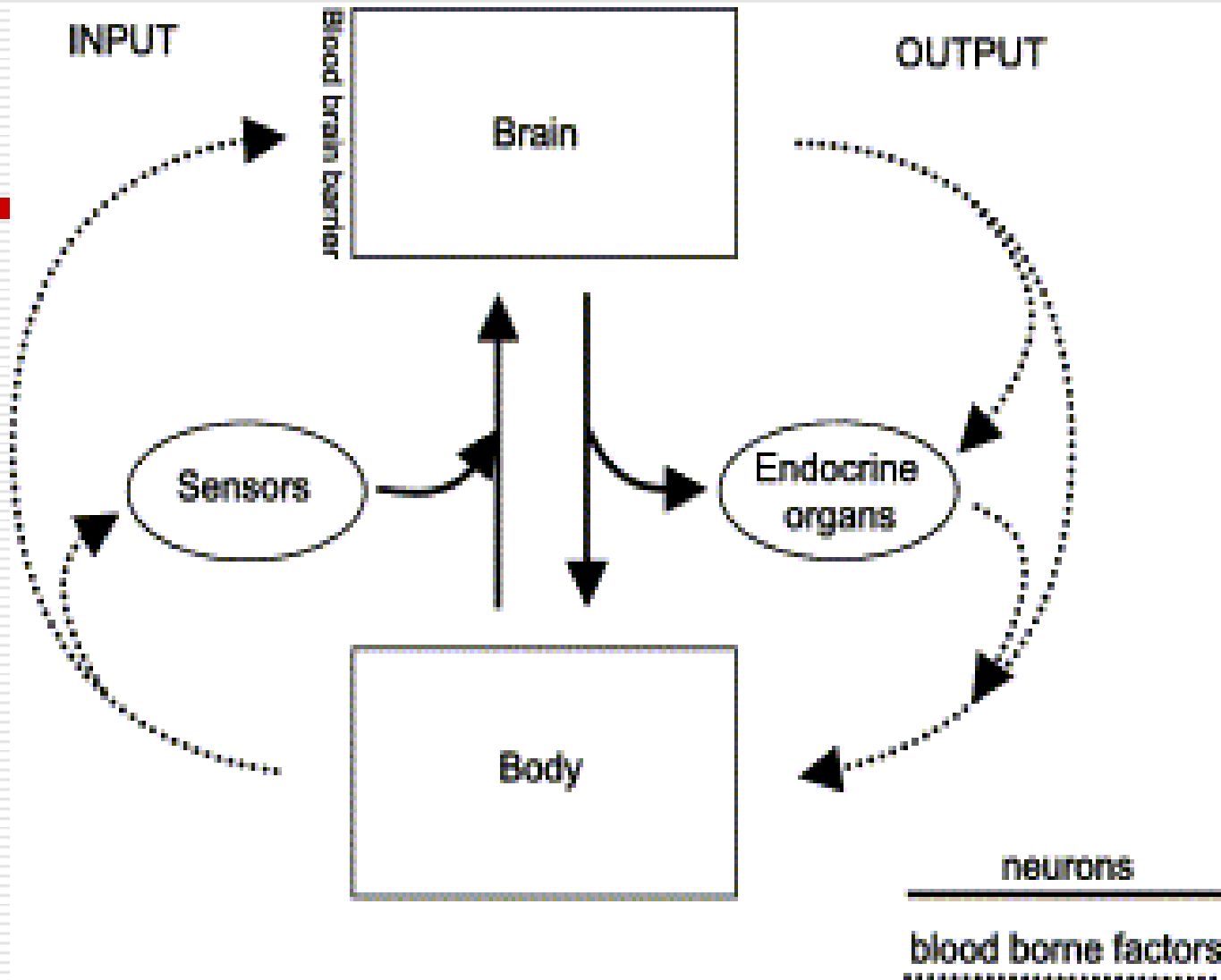
Regulace energetické homeostázy



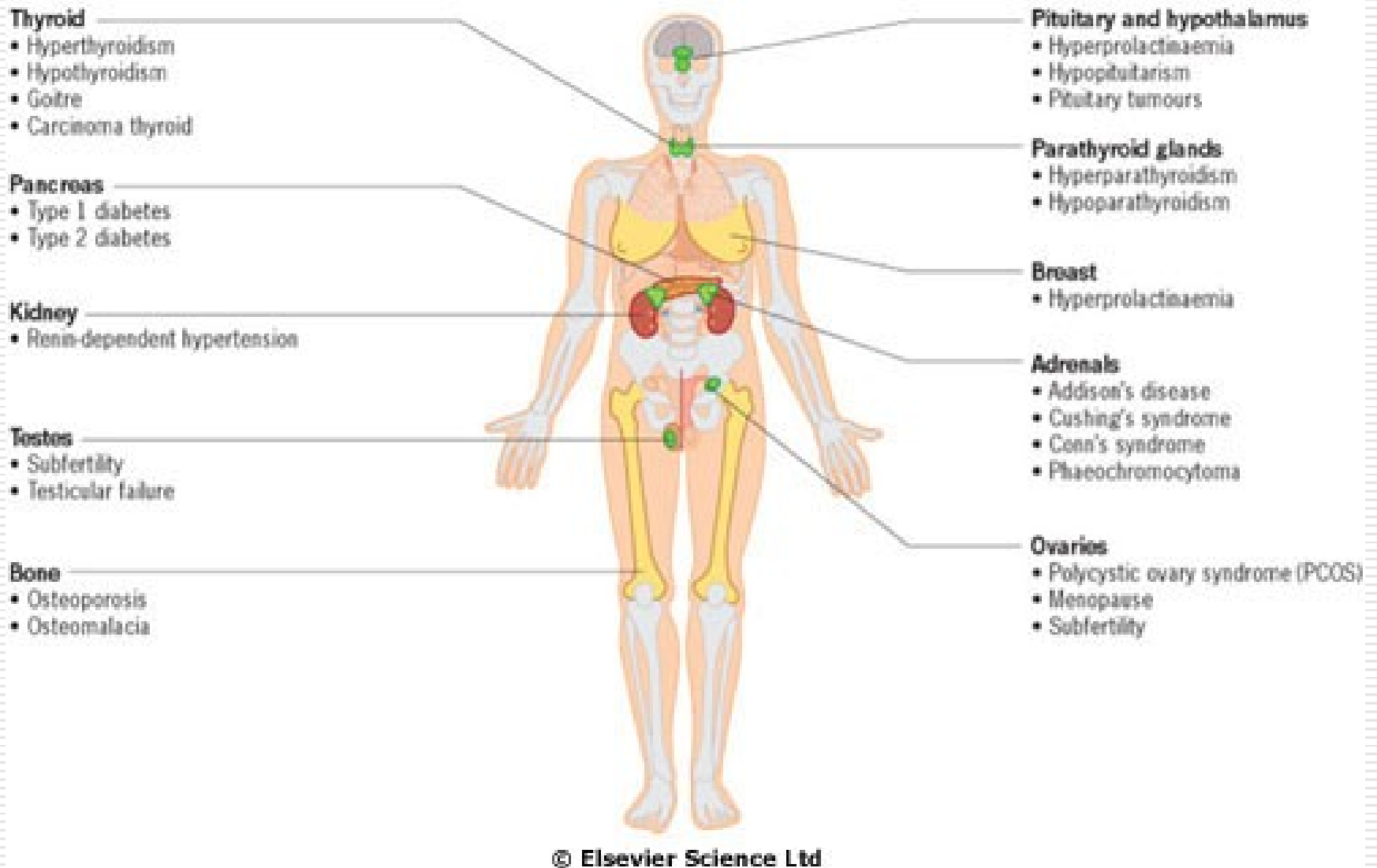
Účinky hormonů

□ Pleoitropismus:

- ❖ jeden hormon má více účinků v různých tkáních
 - ❖ více hormonů se účastní na modulaci jedné funkce
-



Interakční homeostatický systém: komunikace mezi tělem a mozem prostřednictvím neuronů a faktorů cirkulujících v krvi



Endokrinopatie

Výkon buňky

- *Akutní-monotropní*
 - *Chronický-pleiotropní*

 - *Responsivní buňka-schopná postreceptivně realizovat přiměřenou odpověď*
 - *Receptivní buňka-vybavená receptorem*
-

Způsoby působení hormonů

- **Akutní účinky**-postranslační
- **Pozdní účinky**→genomové-→trofické
(buněčný růst a buněčné dělení)

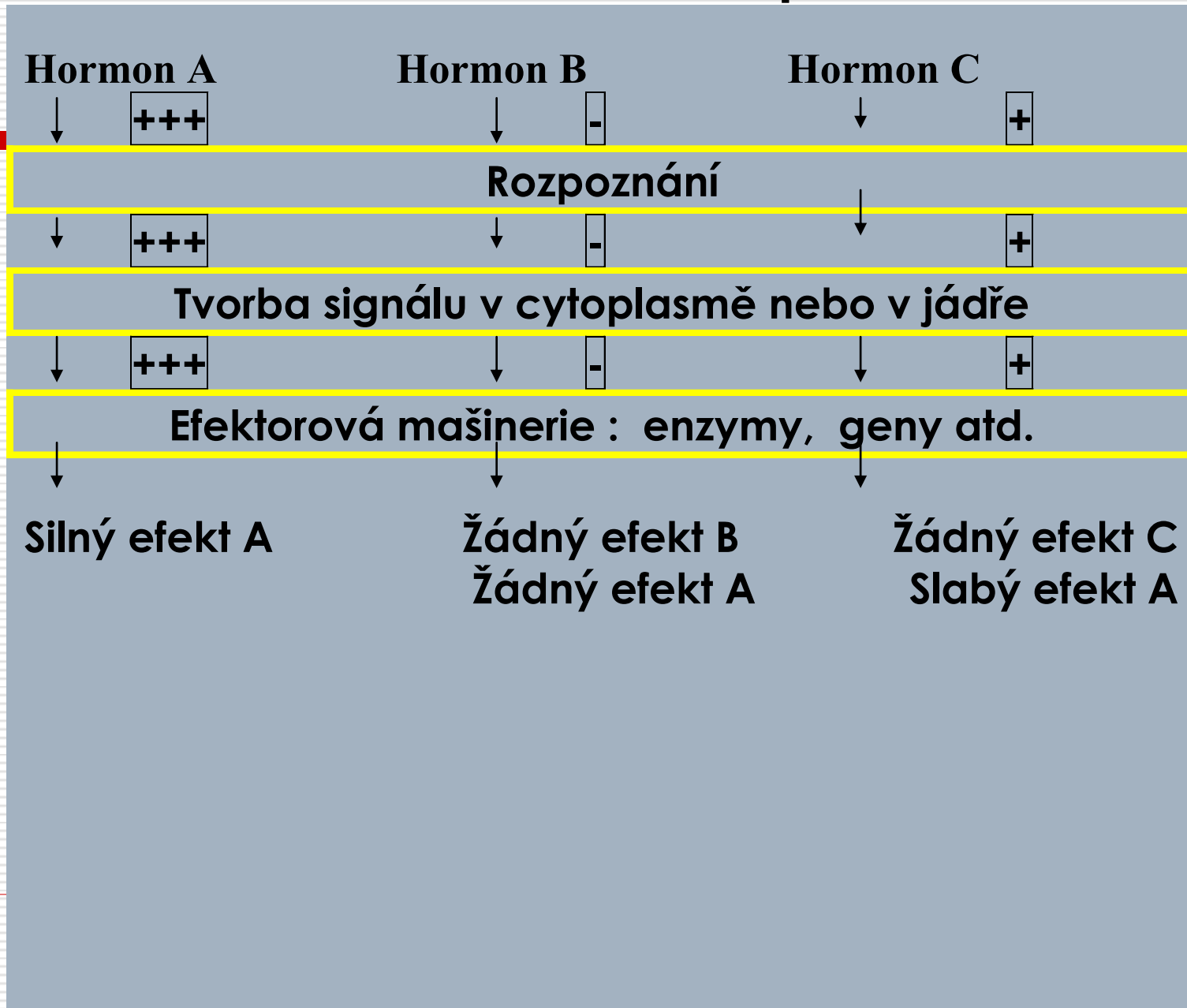
Regulace receptorů:

- **up-regulace (genomová)**
 - ❖ homologní
 - ❖ heterologní
 - **down-regulace (membránová)**
-

Způsoby sekrece hormonů

- **Sekrece endokrinní**-do krve přímo či nepřímo přes ECT
 - **Sekrece parakrinní** - nepřechází nutně do krve (zejména růstové faktory, neuroparakrinie)
 - **Sekrece autokrinní** - např. presynaptická neuromodulace uvolňování NE.
-

Interakce hormon-receptor



Interakce hormon-receptor

Fixované interakce
s messengerem

Glukagon

Insulin

Noradrenalin

PTH

TSH

ACTH

FSH

LH

ADH

Sekretin

Mobilní interakce
hormon-nosič-
jádro

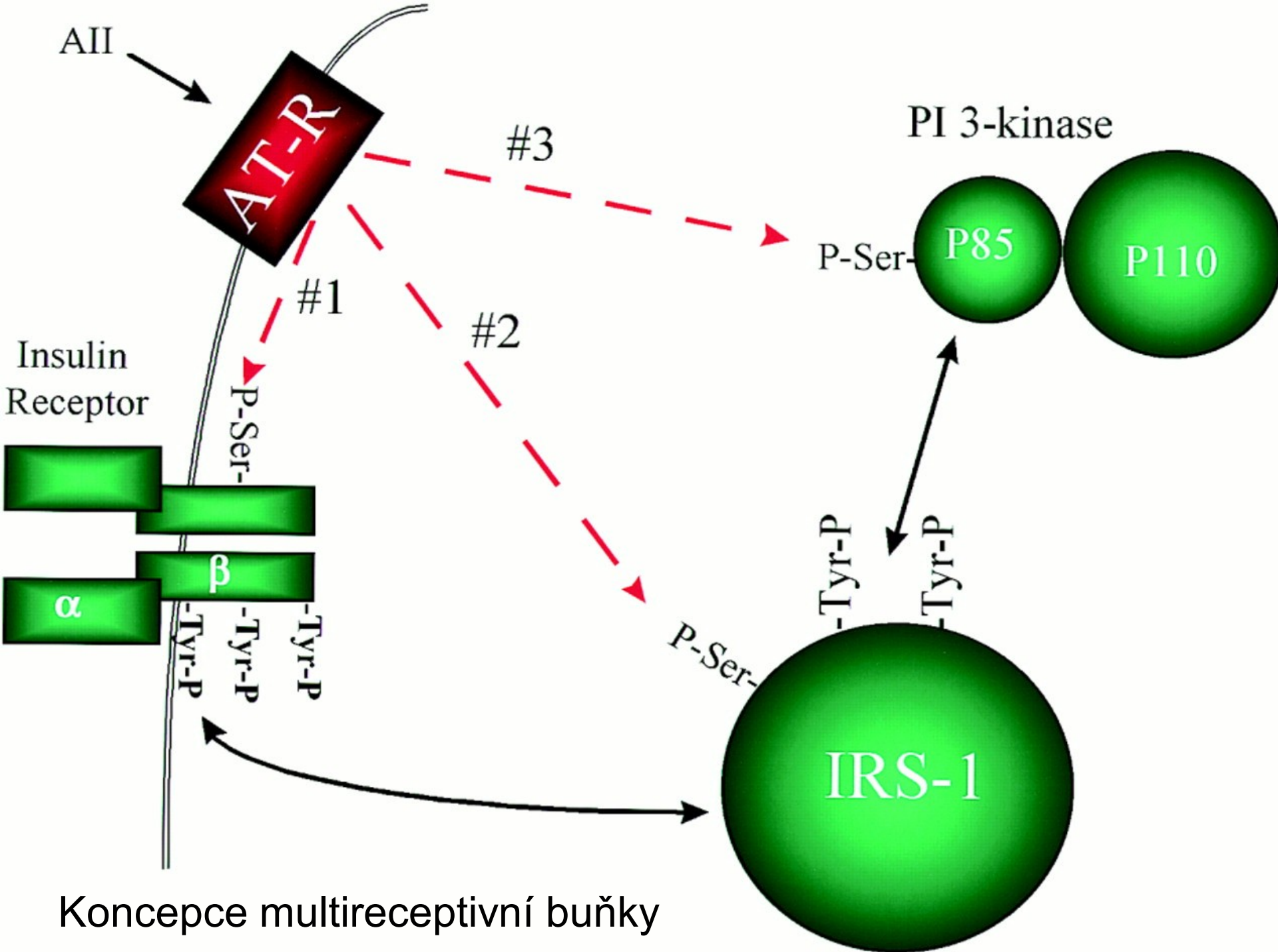
Estrogeny

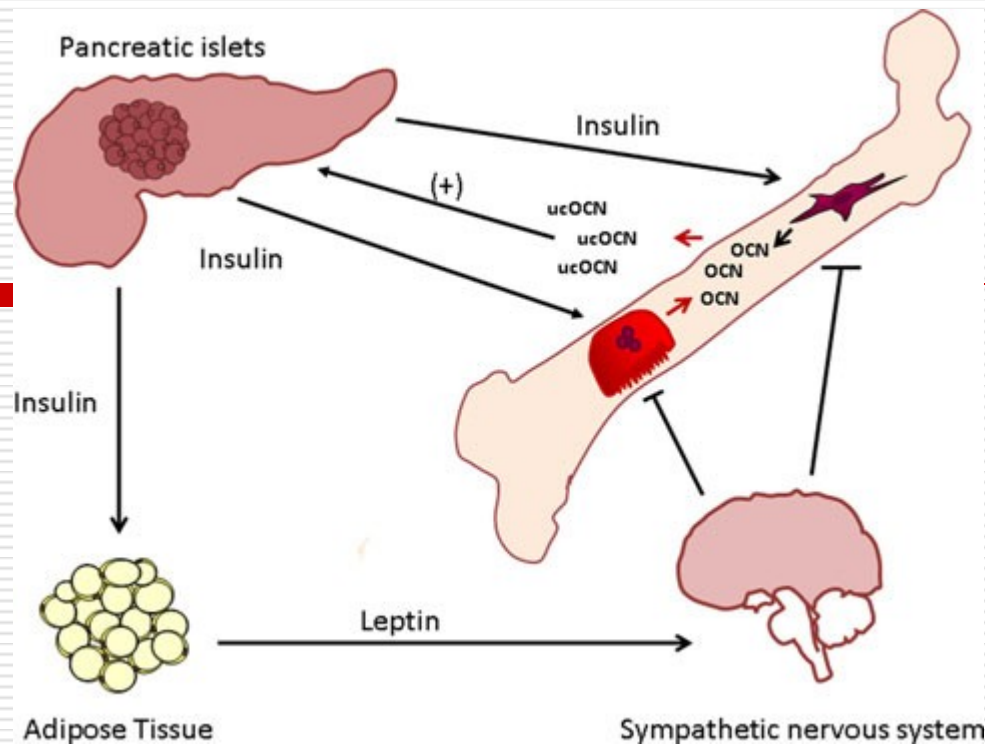
Testosteron

Progesteron

Adrenální kortikální
hormony

Thyreoidní
hormony





Předpokládaná reciproční endokrinní regulace funkce kosti a tukové tkáně. Osteoblasty produkují karboxylovaný osteokalcin (OCN), který se následně váže na kostní minerál zralé kosti. Resorbce kosti řízená osteoklasty vede k uvolnění nekarboxylovaného osteokalcinu (ucOCN) do krve, což vede ke zvýšené produkci insulínu v pankreatu.

Insulin podporuje sekreci OCN osteoblasty stejně jako dekarboxylaci OCN osteoklasty. Insulin má také pozitivní efekt na sekreci leptinu adipocyty. Novotvorba a resorbce kosti prostřednictvím hypotalamických účinků leptinu představuje mechanismus vedoucí k supresi produkce ucOCN a modulaci ucOCN insulínem v závislosti na příjmu potravy.

Třídy hormonů podle struktury

Aminy a aminokyseliny	Peptidy, polypeptidy a proteiny	Steroidy
Adrenalin Noradrenalin Dopamin Thyreoidní hormony	ACTH, angiotensin calcitonin, erythropoietin FSH, gastrin Glukagon, STH Insulin LH, Oxytocin PTH, prolaktin Sekretin, TSH, ADH	Aldosteron Glukokortikoidy Estrogeny Progesteron Testosteron

Funkční klasifikace hormonů

Funkce	Hormon	Hlavní zdroj
Kontrola vodního a elektrolytového hospodářství	<ul style="list-style-type: none">❖ Aldosteron❖ ADH❖ Calcitonin❖ Parathormon❖ Angiotensin	Kůra nadledvin Neurohypofýza C-buňky thyreoidey Parathyreoidea Ledviny
Kontrola funkce GIT	<ul style="list-style-type: none">❖ Cholecystokin❖ Gastrin❖ Sekretin	GIT GIT GIT
Regulace energie, metabolismu a růstu	<ul style="list-style-type: none">❖ Insulin❖ Glukagon❖ STH❖ Thyreoidní hormony	β buňky pankreatu α buňky pankreatu Adenohypofýza Thyreoidea

Zpětnovazebná kontrola

Hormon-hormon
Substrát-hormon
Minerály-hormon

Neurální kontrola

Adrenergní

Cholinergní

Dopaminergní

Serotoninergní

Endorfinergní

-enkefalinergní

Gabaergní

Chronotropní kontrola

Oscilační

Pulzatilní

Diurnální rytmus

Sleep-wake rytmus

Menstruační rytmus

Sezonní rytmus

Vývojový rytmus

VAZEBNÉ GLOBULINY HORMONŮ

- *s malou afinitou a specifitou pro hormon*
 - albumin, orozomukoid, α_1 -kyselý glykoprotein
 - *vysokoafinitní s vyšší specifitou*
 - TBG, Transkortin (CBG), SHBG
 - ↓ vazebných proteinů: Dysproteinemie
akutní a chronické
 - ↑ vazebných proteinů: Jaterní cirhóza
-

Hormone (H)

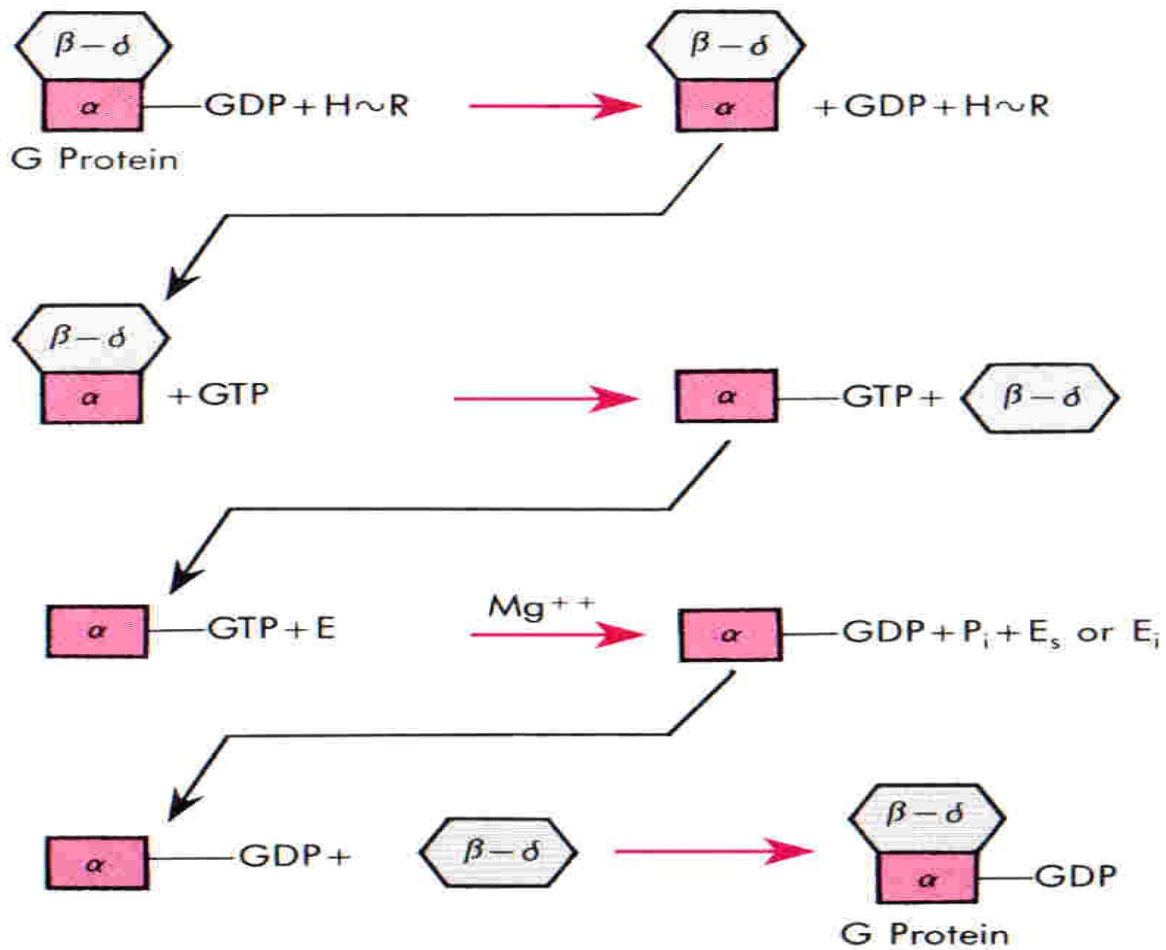
+

Receptor (R)

G protein

Effector (E)

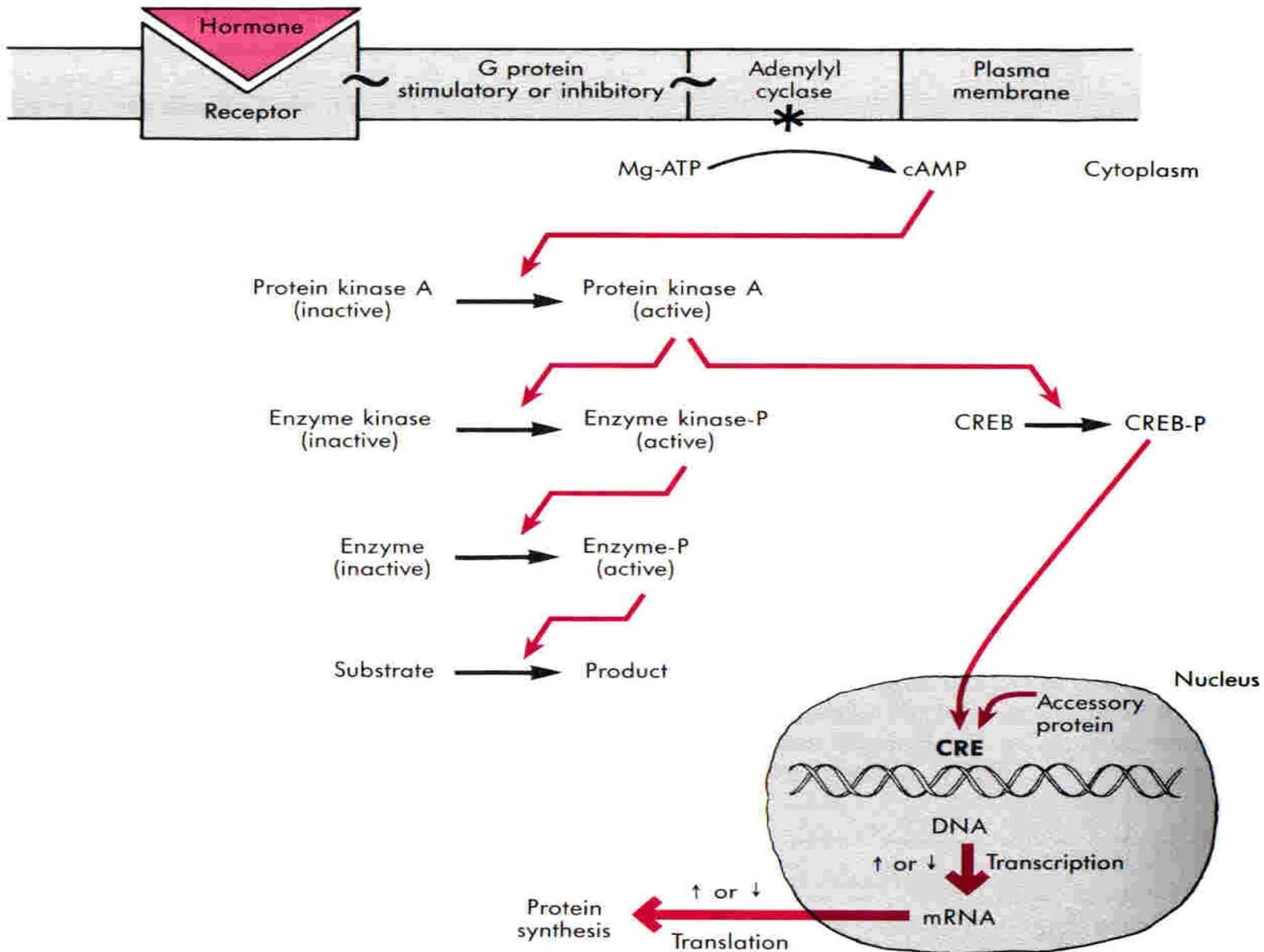
Plasma membrane

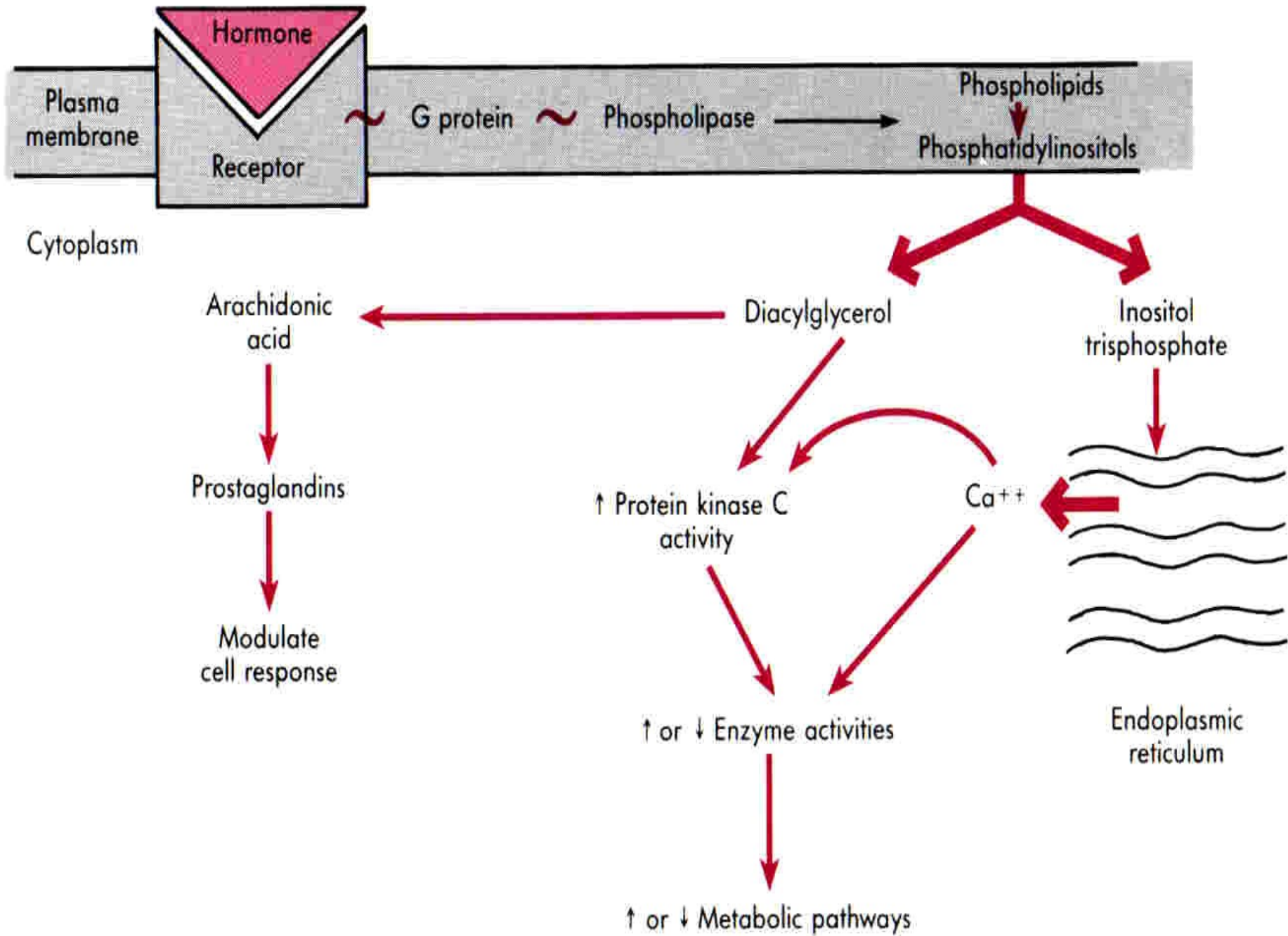


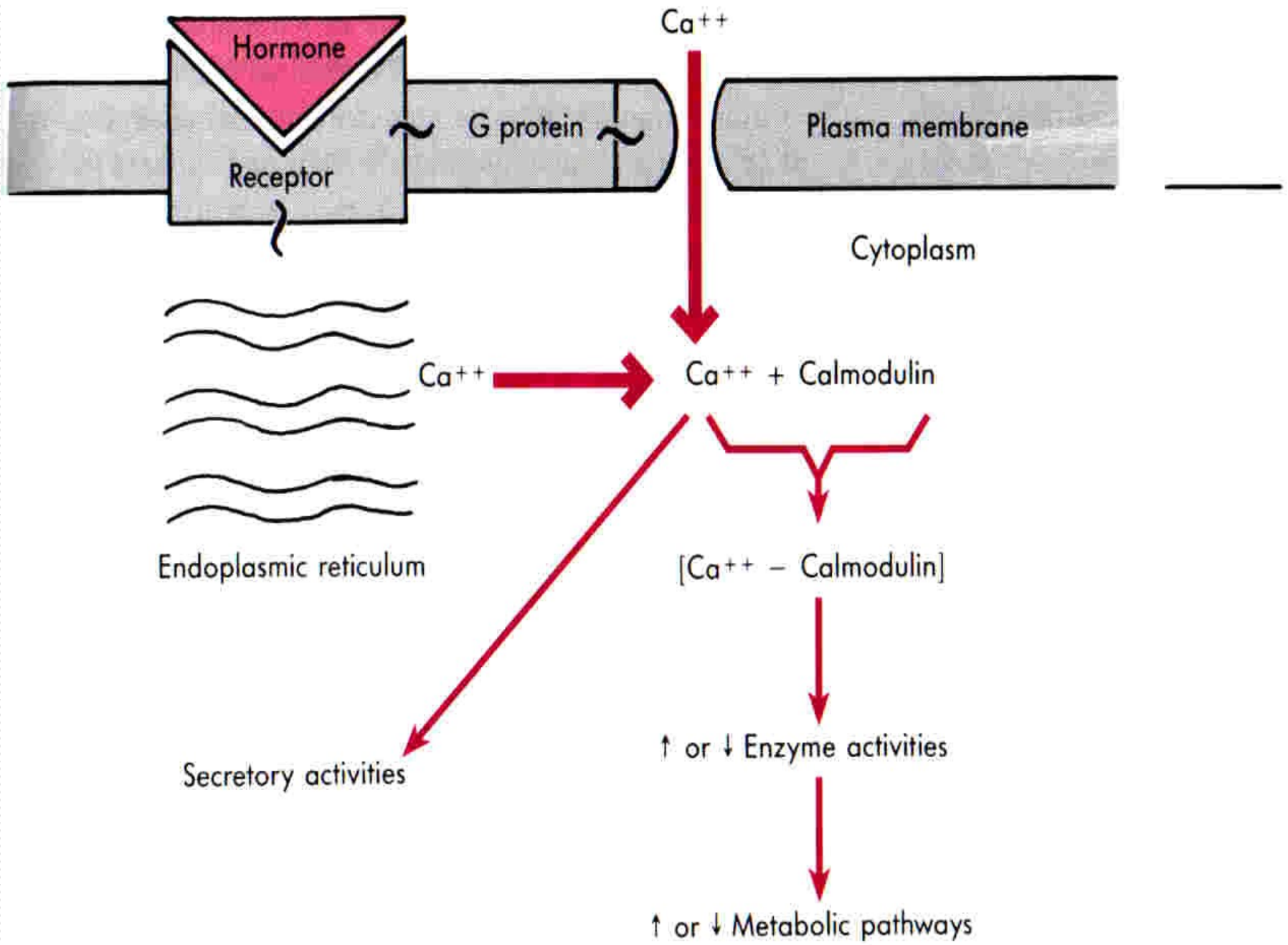
GDP = Guanosine diphosphate
E = Effector

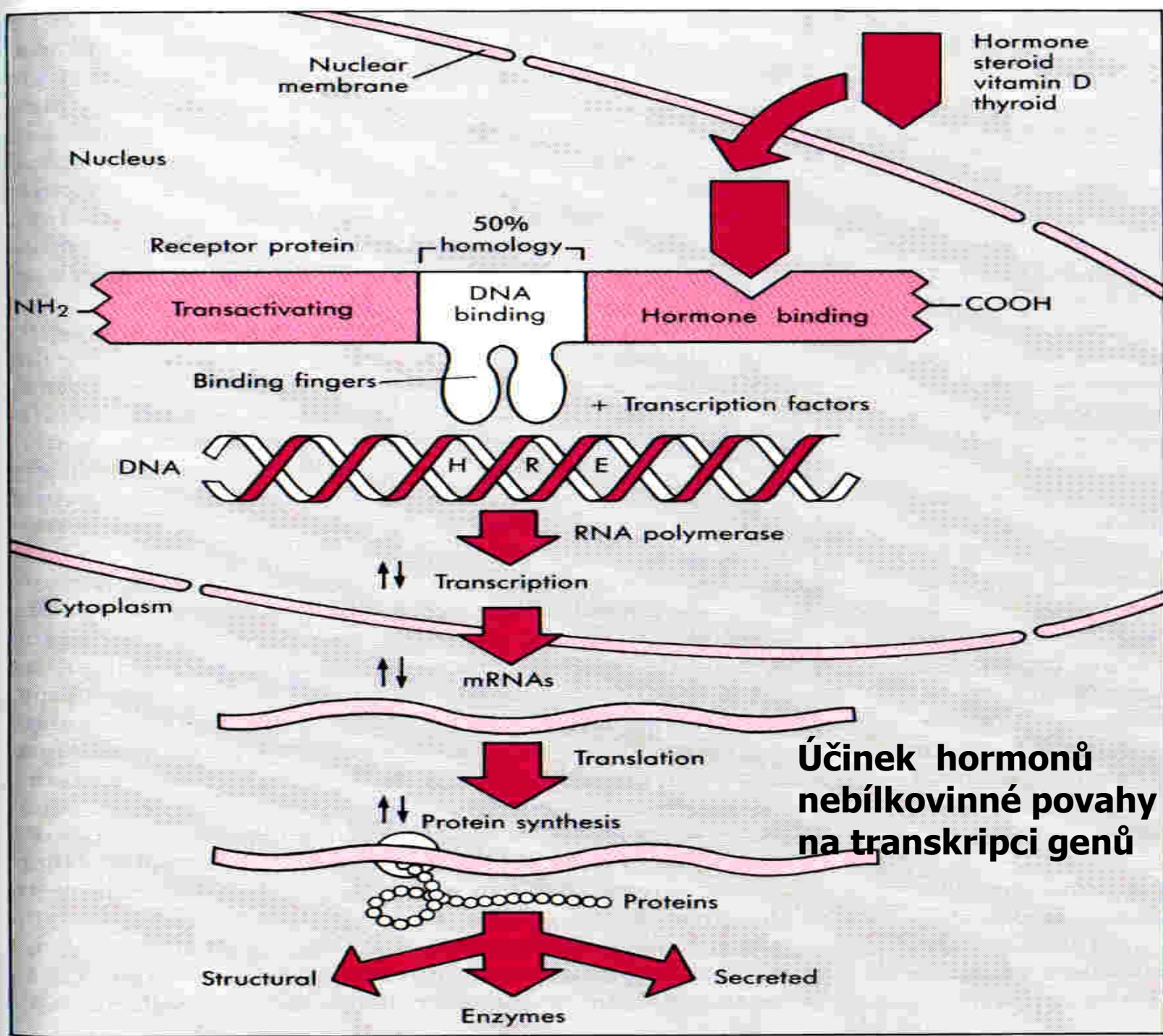
GTP = Guanosine triphosphate
E_s = Stimulated effector

P_i = Inorganic phosphate
E_i = Inhibited effector





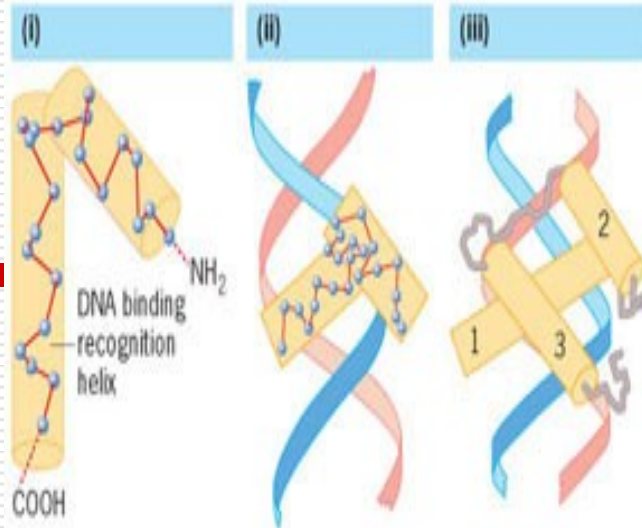




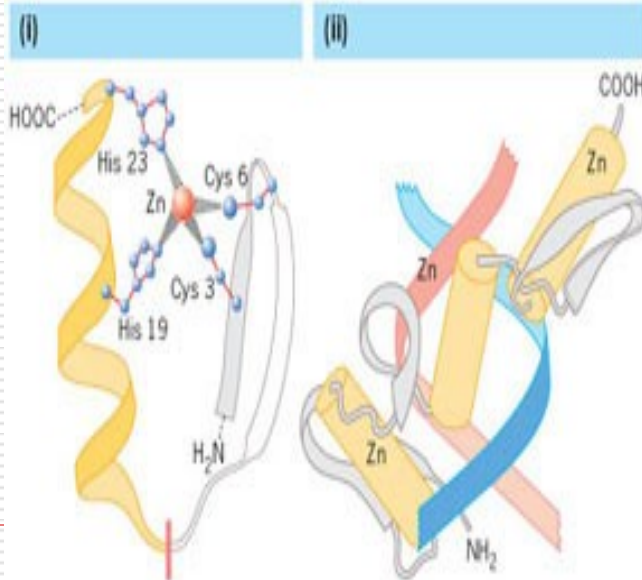
**Účinek hormonů
nebílkovinné povahy
na transkripci genů**

4 třídy DNA-vazných proteinů

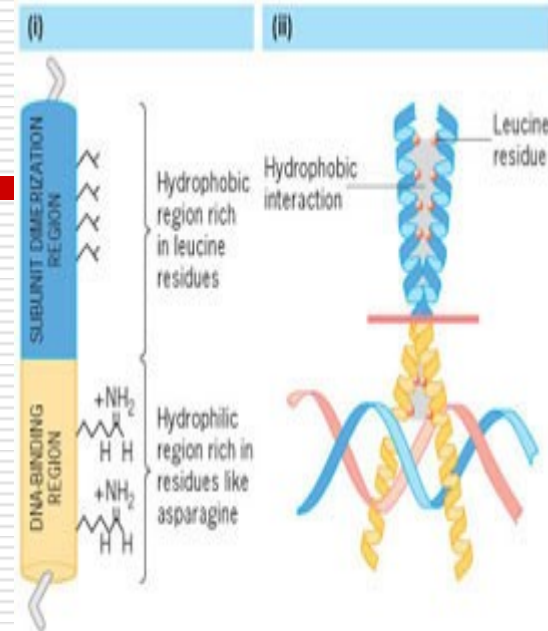
(a) Helix-turn-helix



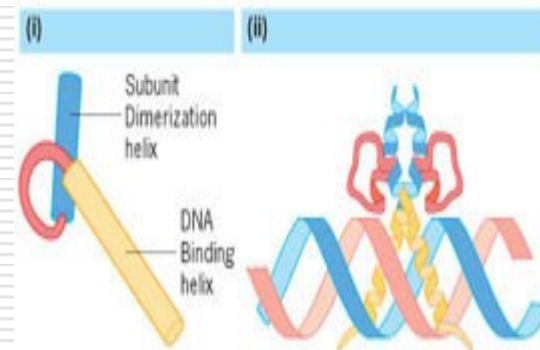
(b) Zinc finger

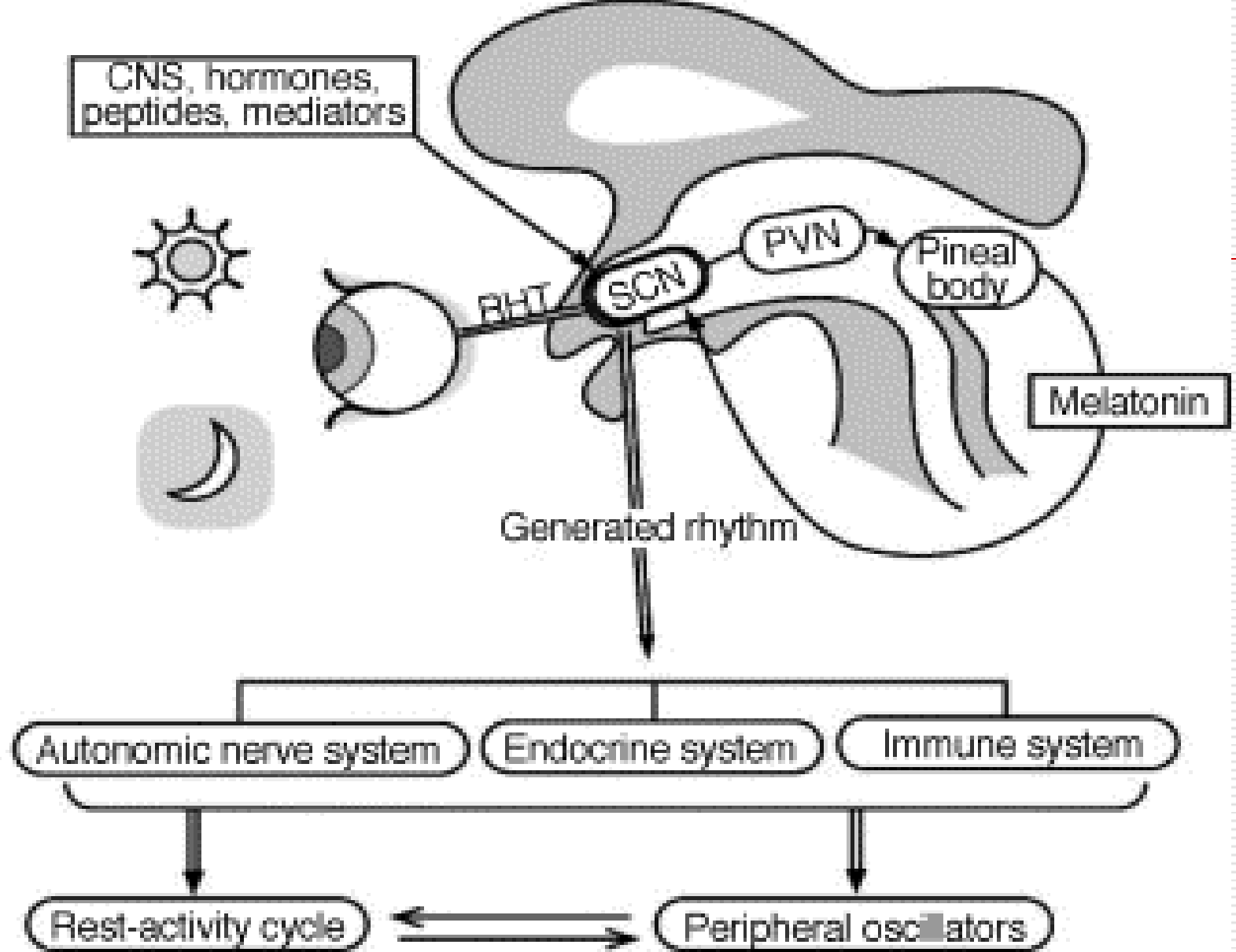


(c) Leucine zipper

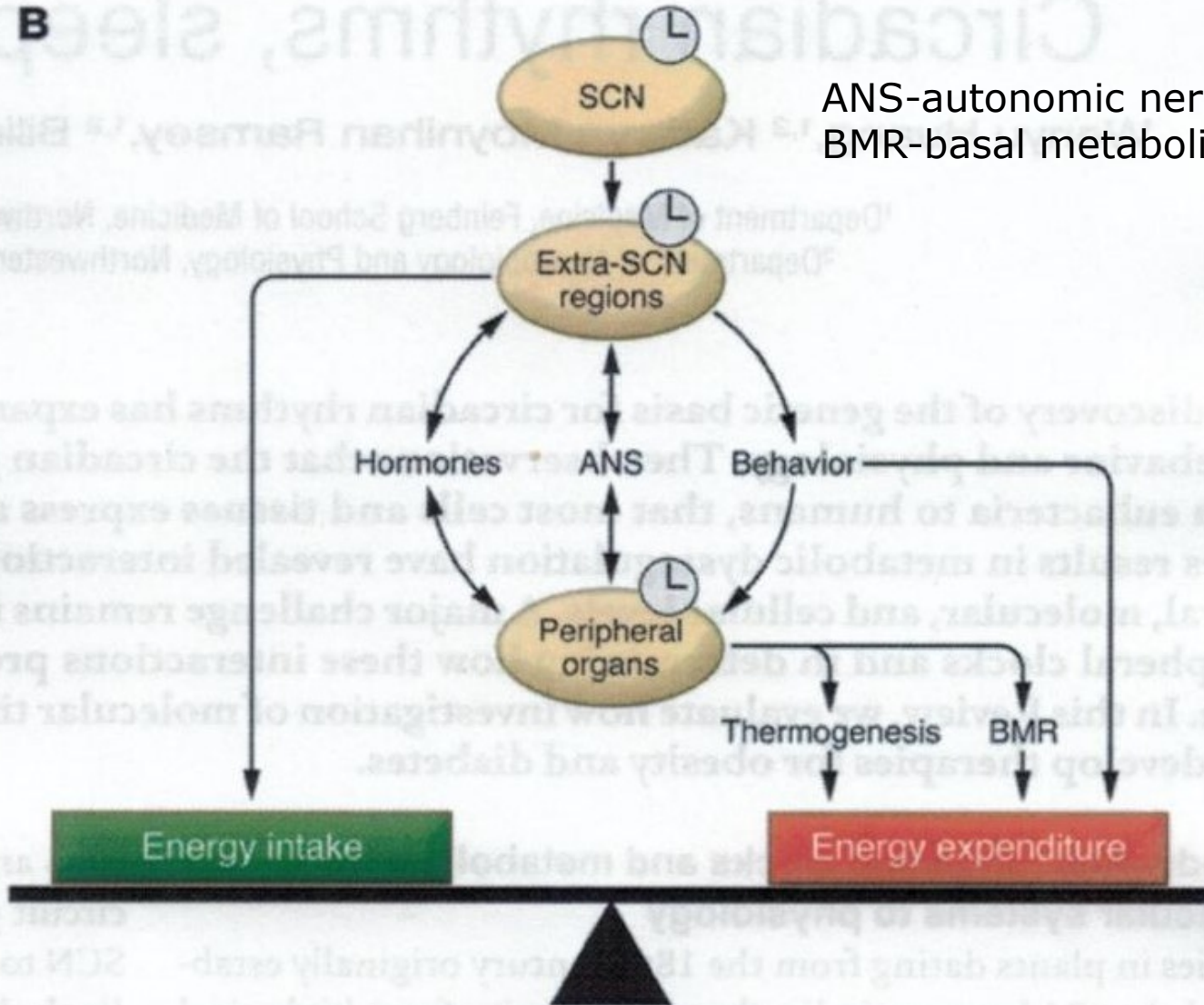


(d) Helix-loop-helix

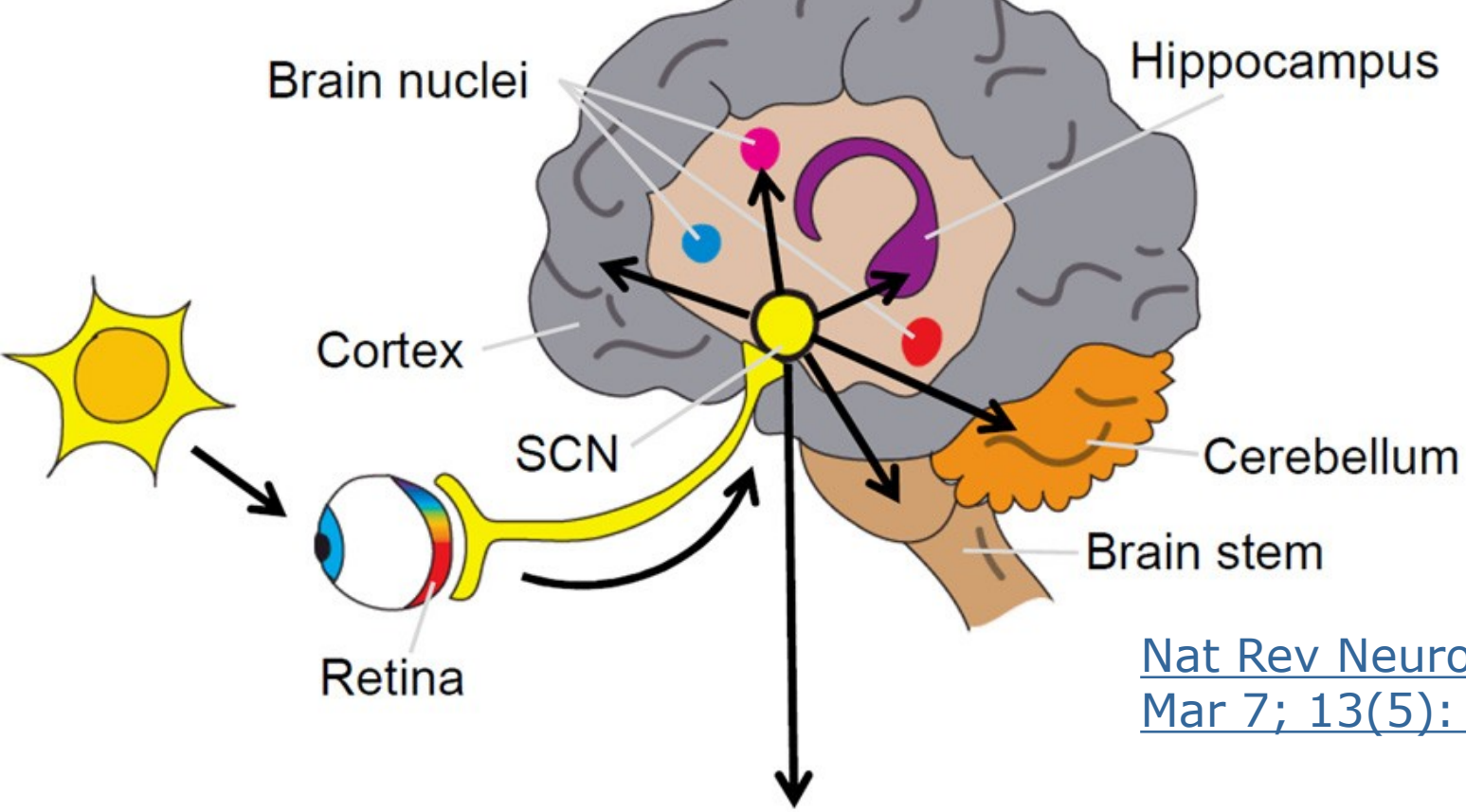




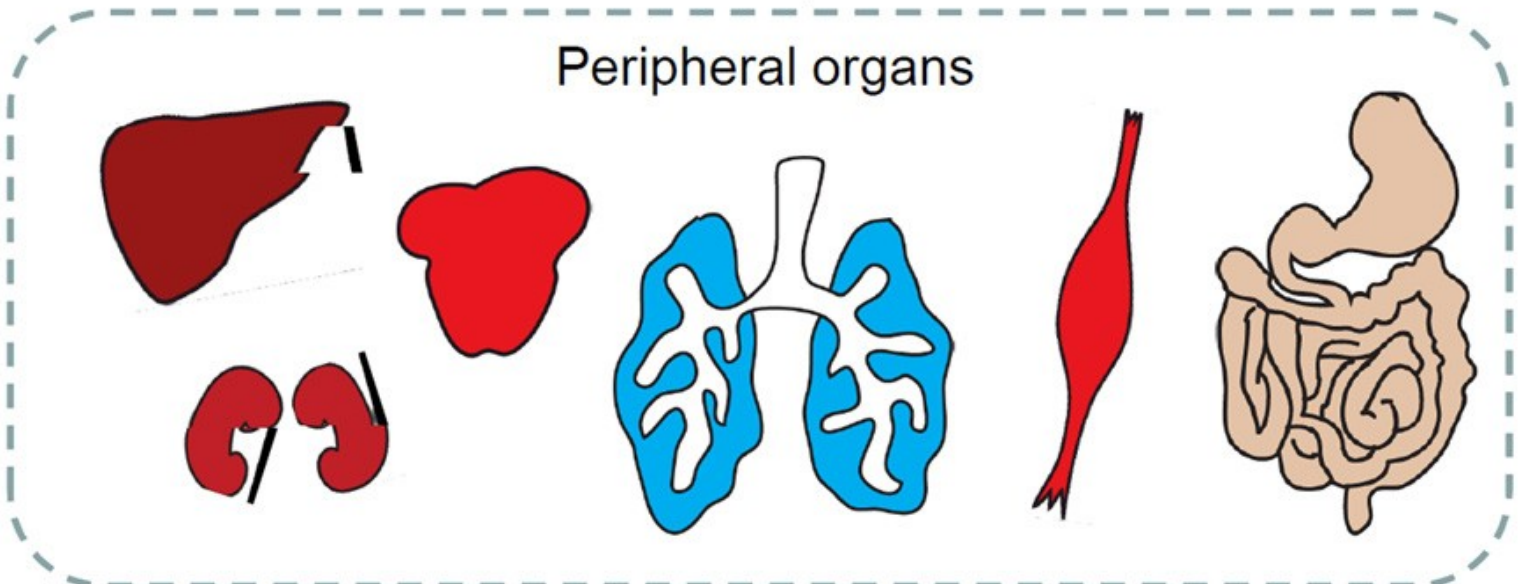
Schema of human circadian system. RHT, retinohypothalamic tract; SCN, suprachiasmatic nucleus; PVN, paraventricular nucleus



ANS-autonomic nerve system
BMR-basal metabolic rate



[Nat Rev Neurosci. 2012 Mar 7; 13\(5\): 325-335](#)



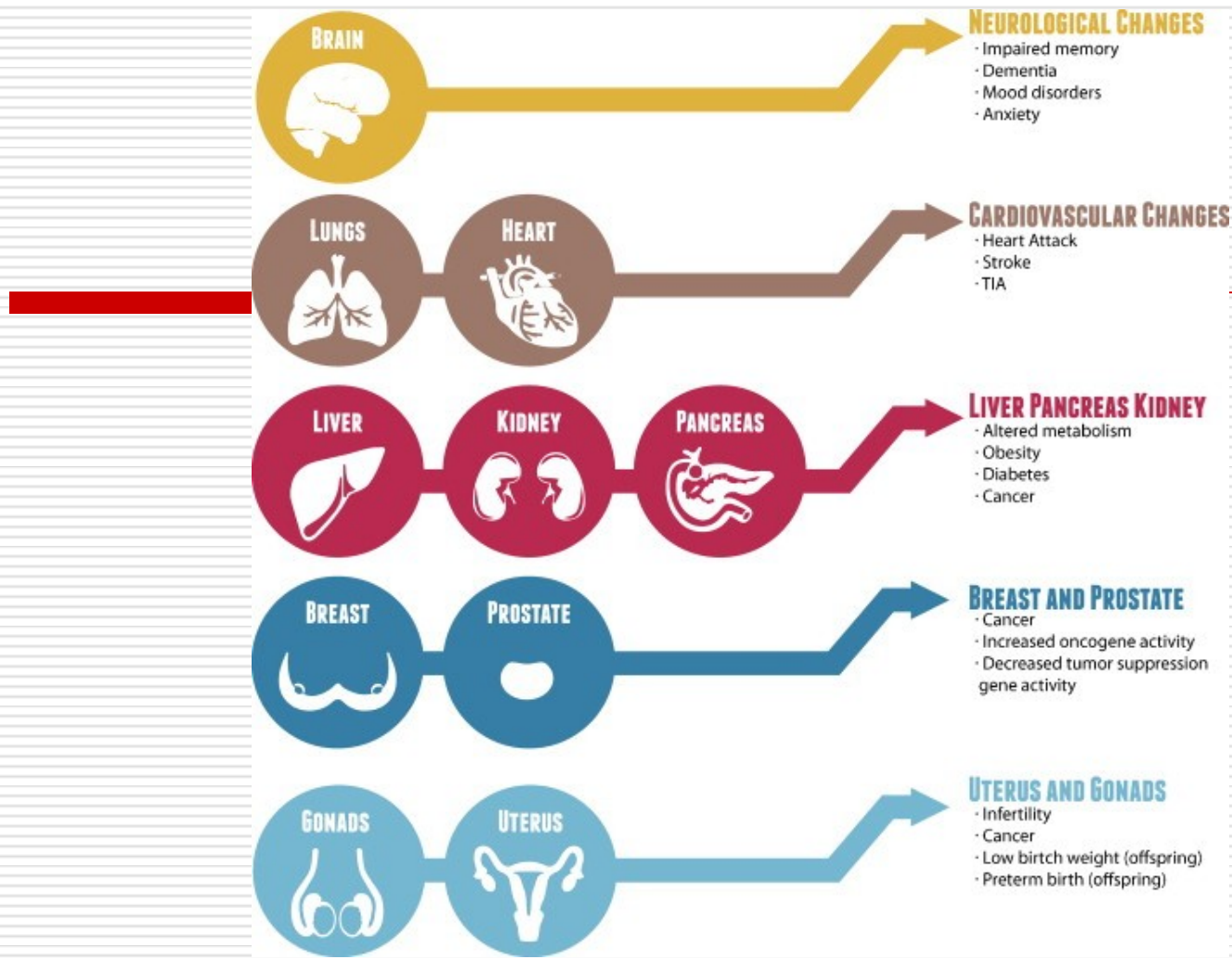
Cirkadiánní rytmicita

Centrální „hodiny“ jsou v n. suprachiasmaticus (přední thalamus). SCN neurony generují rytmicitu, elektrickou aktivitu a produkují synchronizující signály, které řídí fázi oscilace tzv. periferních hodin (játra, ledviny, srdce, plíce a svaly).

Cirkadiánní rytmicita

Rytmická aktivita SCN je synchronizována externím světlem přes sítnici.

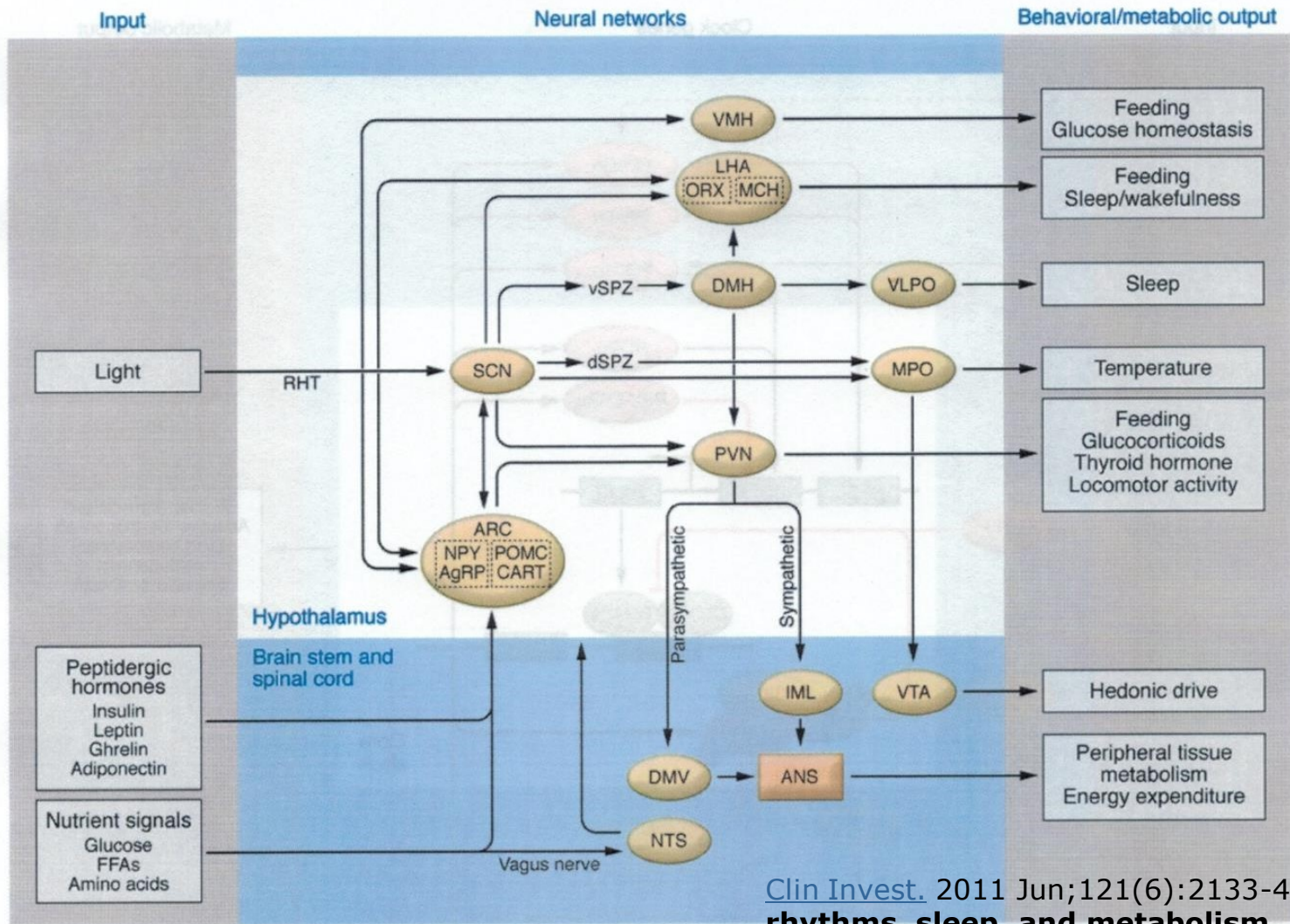
Periferní tkáně produkují rytmické fyziologické výstupy, které jsou vedeny SCN a synchronizovány s prostředím, což má za úkol zajistit optimální aktivitu nebo odpověď na potřeby organismu v příslušné denní nebo noční době.



Circadian disruption affects multiple organ systems. The diagram provides examples of how circadian disruption negatively impacts the brain and the digestive, cardiovascular, and reproductive systems. Though the diagram displays unidirectional affects, there are various feedback loops that exist within the system and interactions that occur between these systems.

Cirkadiánní rytmicita

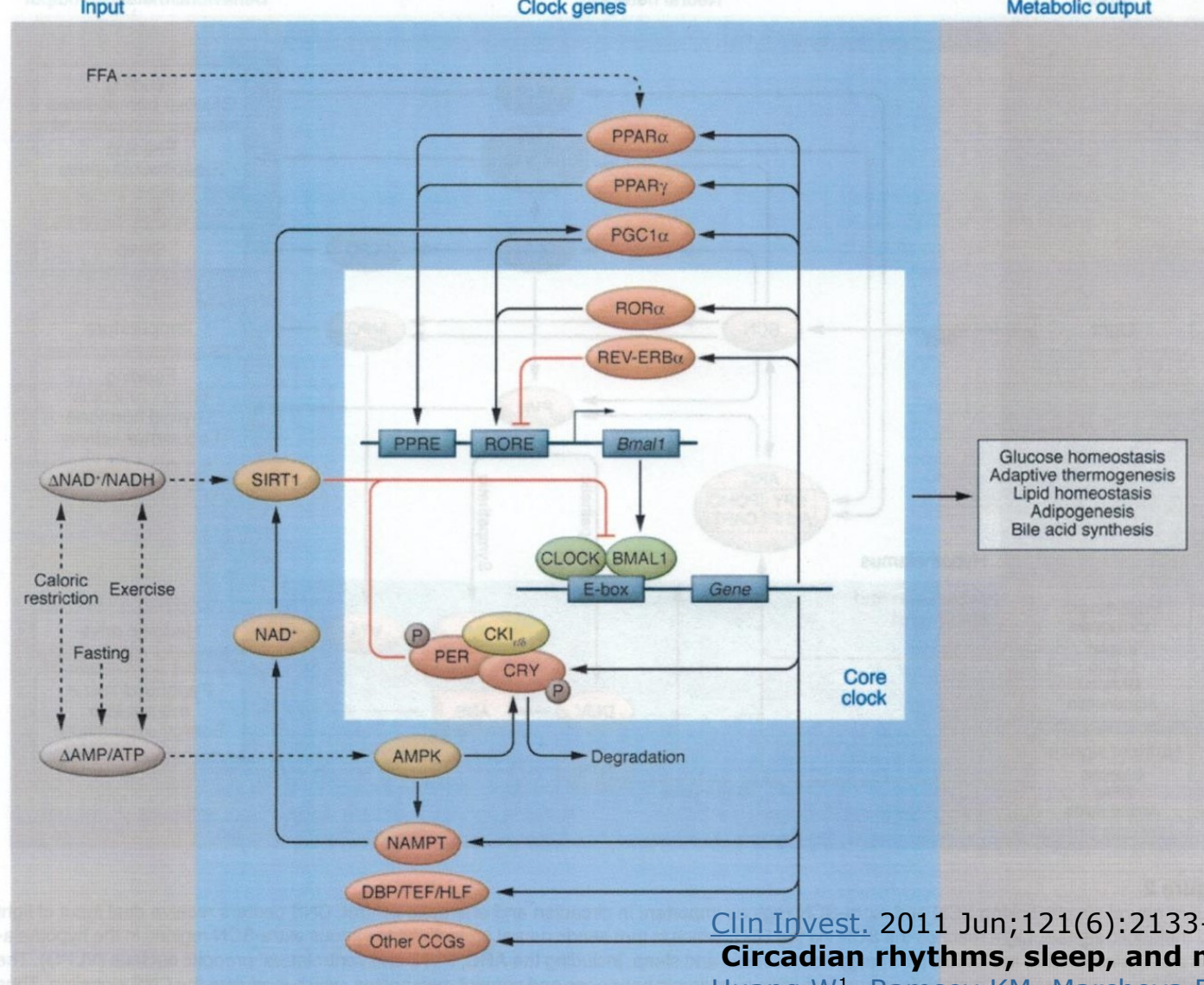
Cirkadiánní oscilace vznikají také na úrovni genové exprese a modifikace proteinů a jejich sekrece. Tyto oscilace jsou řízeny produkty hlavních cirkadiánních genů.



[Clin Invest.](#) 2011 Jun;121(6):2133-41. **Circadian rhythms, sleep, and metabolism.**
[Huang W¹, Ramsey KM, Marcheva B, Bass J.](#)

Figure 2

Map of neural circuits linking SCN and extra-SCN regions important in circadian and energetic control. CNS centers receive dual input of light and metabolic signals. Light reaches the SCN via the RHT, which in turn sends neural projections to various extra-SCN regions in the hypothalamus and brainstem that are critical for energy homeostasis and sleep, including the ARC, PVN, and ventrolateral preoptic nucleus (VLPO). The hypothalamus also receives metabolic inputs, including peptidergic hormones and nutrient metabolites, which modulate the CNS signaling. Thus signals from the exogenous environment (i.e., light) and endogenous metabolism (i.e., metabolic cues) are integrated in the CNS, the output of which in turn imparts rhythmicity on sleep and a variety of metabolic outputs, such as thermogenesis, feeding behavior, hormone secretion, and locomotor activity. IML, intermediolateral nucleus; NTS, nucleus tractus solitarius. dSPZ, dorsal subparaventricular zone; RHT, retinohypothalamic tract; vSPZ, ventral subparaventricular zone; MCH, melanocyte concentrating hormone.



[Clin Invest.](#) 2011 Jun;121(6):2133-41.

Circadian rhythms, sleep, and metabolism.

[Huang W¹](#), [Ramsey KM](#), [Marcheva B](#), [Bass J](#).

Figure 3

Interactions between the molecular clock and downstream metabolic genes. The core molecular clock consists of several transcription/translation feedback loops, including posttranscriptional regulation (yellow), that oscillate with an approximately 24-hour periodicity. CLOCK and BMAL1 heterodimerize to drive rhythmic expression of downstream target genes (shown in red), which in turn regulate diverse metabolic processes, including glucose metabolism, lipid homeostasis, and thermogenesis. Many of these clock target genes in turn reciprocally regulate the clock in response to changes in nutrient status (shown in blue) via cellular nutrient sensors (shown in orange), generating a complex network of interlocking feedback loops that fine-tune the clock and coordinate metabolic processes with the daily cycles of sleep/wakefulness and fasting/feeding. Dashed lines represent metabolic inputs; solid lines depict interactions among core clock genes, clock-controlled genes, and nutrient sensors.

Cirkadiánní rytmicita

- Funkce cirkadiánního systému klesá s věkem. U lidí se ukazuje předstih ve fázi a redukovávané amplitudy cirkadiánní rytmicity teploty a sekrece hormonů (zejména melatoninu a kortizolu).
-

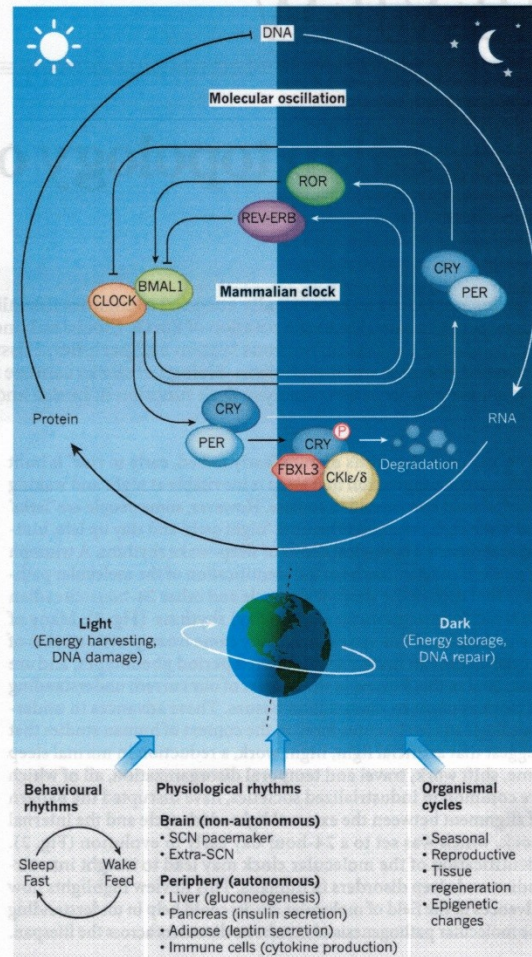


Figure 1 | Circadian adaptation as a unifying model that integrates behaviour and physiology. The circadian clock allows light-sensitive organisms to synchronize their daily molecular oscillations, behavioural rhythms, physiological rhythms and organismal cycles with the rotation of Earth on its axis. Core molecular pathways dictate behavioural and physiological cycles. This core molecular clock in mammals, expressed both in brain and peripheral metabolic tissues, comprises a series of transcription–translation feedback loops that include opposing transcriptional activators (CLOCK–BMAL1) and repressors (PER–CRY)¹. The non-phosphorylated PER–CRY complex represses CLOCK–BMAL1; phosphorylation, in turn, results in the degradation of PER–CRY and the turnover of these repressors. In addition, CLOCK–BMAL1 induces transcription of REV-ERB and of ROR, which regulate BMAL1 expression. During the night, PER–CRY is degraded through the ubiquitylation of CRY by FBXL3. The circadian clock coordinates anabolic and catabolic processes in peripheral tissues with the daily behavioural cycles of sleep–wake and fasting–feeding. SCN, suprachiasmatic nucleus.

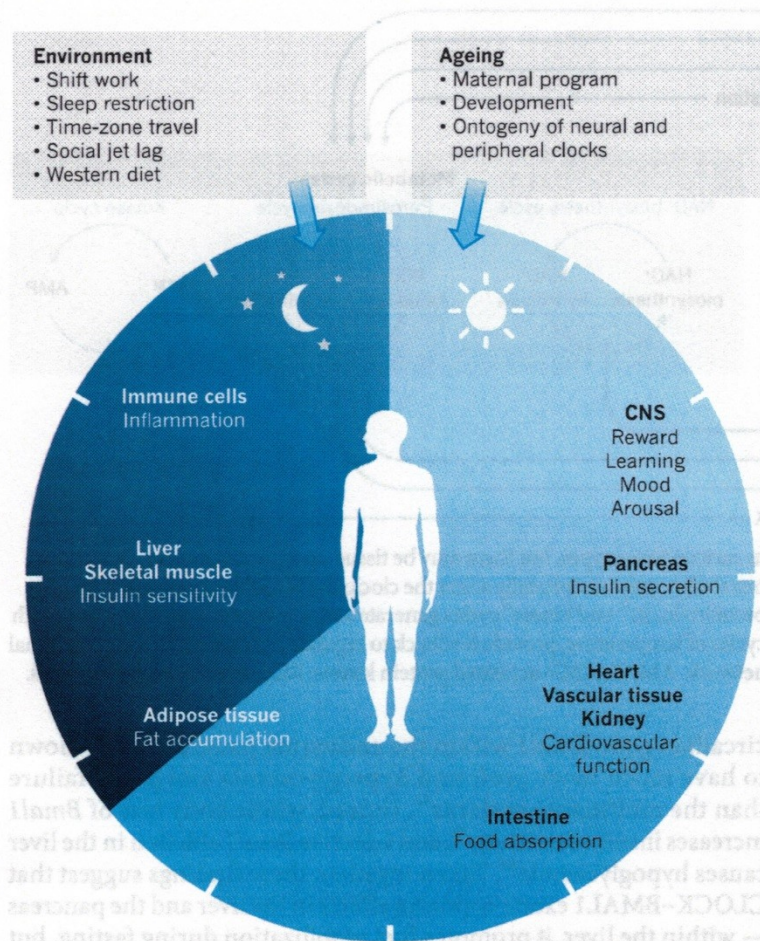


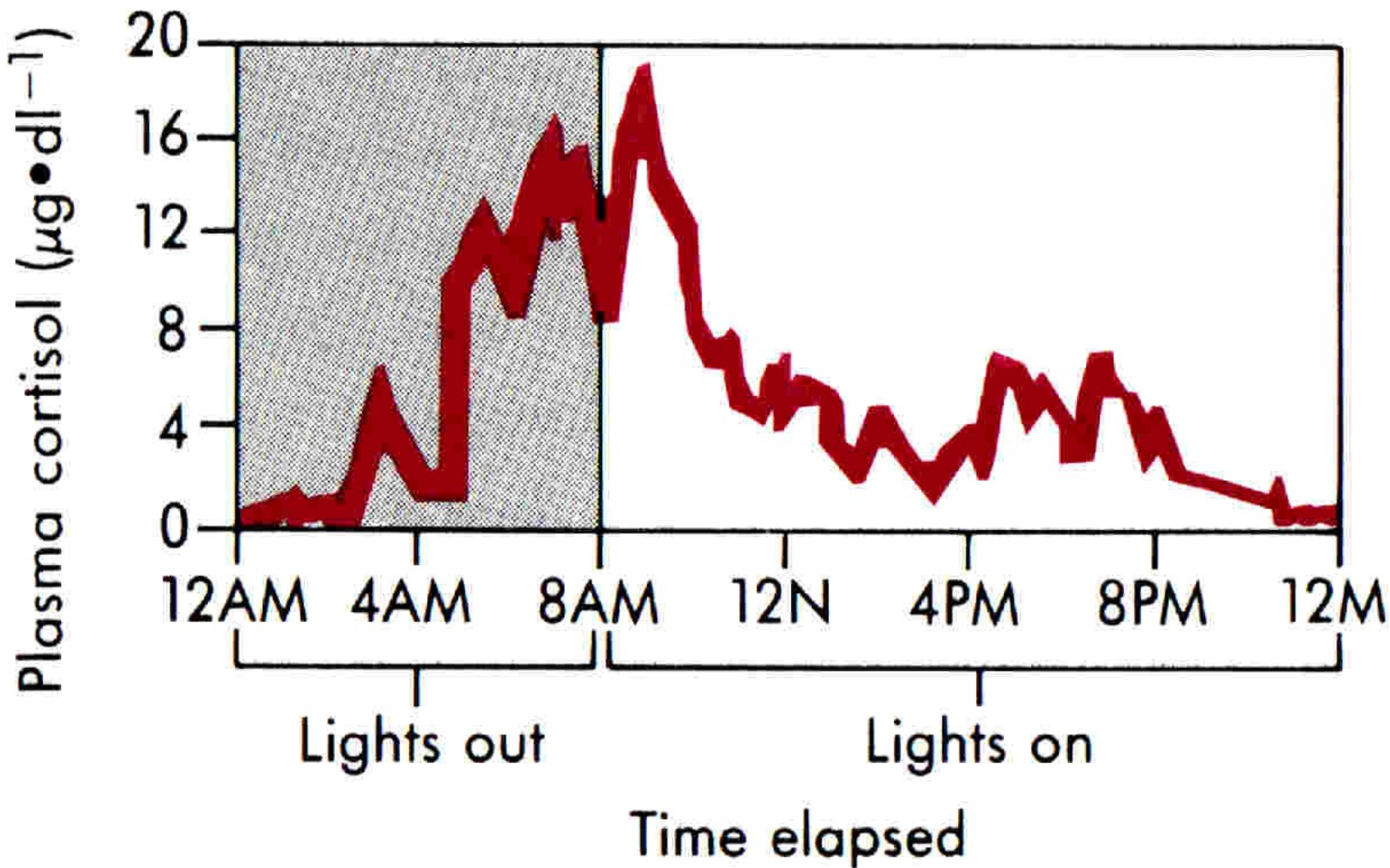
Figure 2 | Affect of ageing and environmental disruption on circadian control of metabolic processes. The circadian clock partitions metabolic processes within the peripheral tissues according to whether we are asleep or awake; for example, the pancreatic clock promotes insulin secretion during the wake-feeding period⁵², but the adipose tissue clock promotes fat accumulation during the sleep as well as the wake period. Synchronization of peripheral tissue clocks and downstream metabolic processes with the environmental cycle is crucial for the maintenance of the health of the organism^{35,39}. We are only just beginning to gain an appreciation of how both ageing^{26,28} and environmental disruption (including changes in diet, time of feeding or jet lag) perturb the integration of the circadian and metabolic networks¹⁰⁰. CNS, central nervous system.

Nature, 491 (2012), pp. 348–356

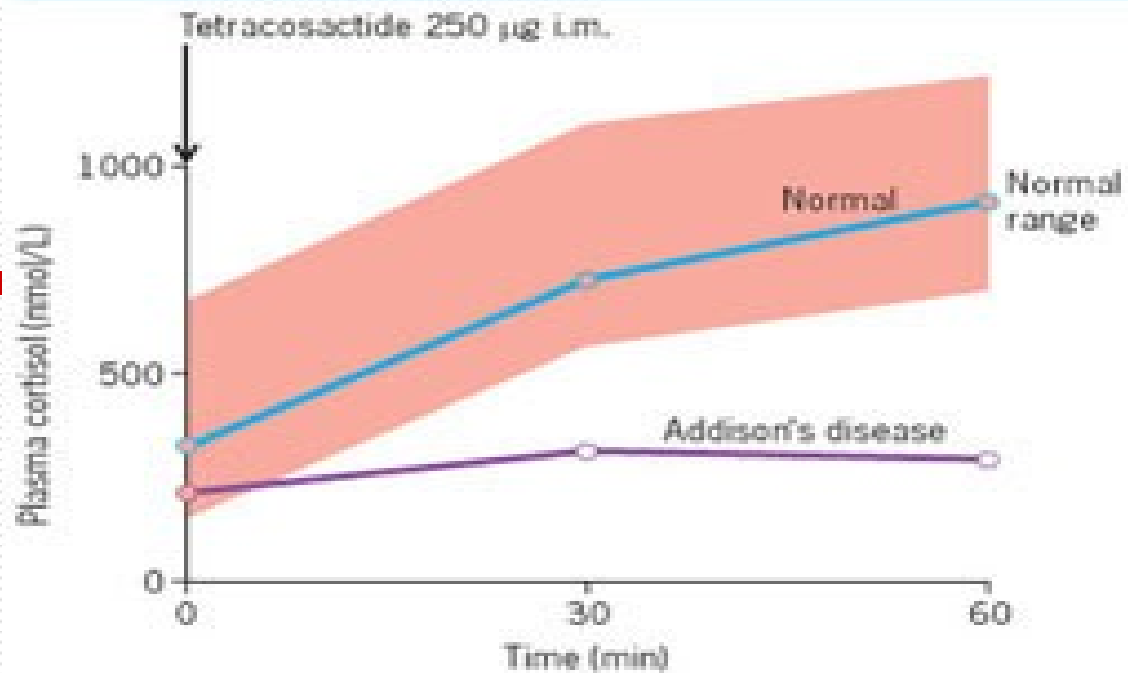
Příklady cirkadiánních rytmů u savců

- Produkce melatoninu
 - Sekrece kortizolu
 - Teplota tělesného jádra
 - Exkrece K^+ , Na^+ , Ca^{++} a vody močí
 - Arteriální krevní tlak
 - Hematologické proměnné (hemoglobin, hematokrit, lymfocyty aj.)
 - Elektroencefalografická aktivita
 - Cyklus odpočinek-aktivita
 - Sekrece růstových hormonů
 - TSH
-

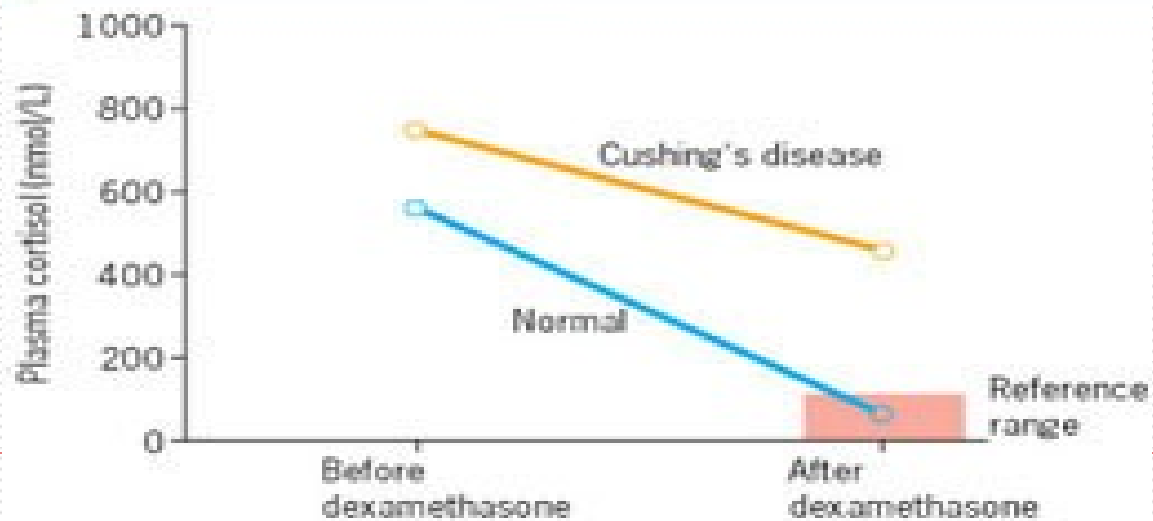
Pulsatilní a diurnální povaha glukokortikoidní sekrece



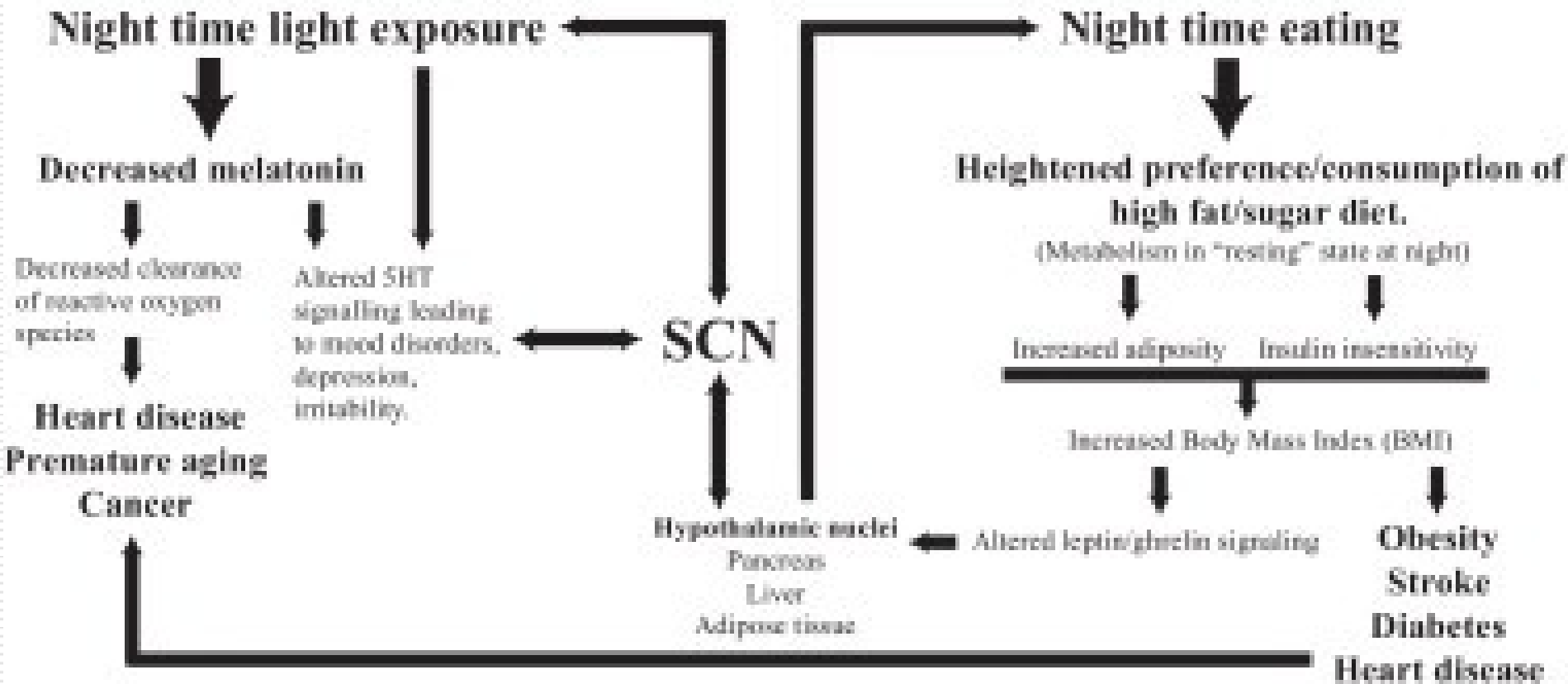
(a) Short ACTH stimulation test



(b) Dexamethasone suppression test



Shiftwork



[Erin L. Zelinski](#), [Scott H. Deibel](#), [Robert J. McDonald](#)

Neuroscience and Biobehavioral Reviews 40 (2014) 80–101

Noční práce

- obrací jídelní režim a vede k expozici světlu v nočních hodinách. Expozice světlu v nočních hodinách vede k poruše tvorby serotoninu v SCN, což vede k ovlivnění center zodpovědných za kognici a hypotalamických jader, které ovlivňují metabolismus a periferní cirkadiánní oscilátory. Světlo v noci ovlivňuje sekreci a denzitu receptorů pro melatonin.
-

Noční práce

- Zvýšený BMI vede k alteraci signalizace leptin/ghrelin, což dále alteruje homeostazování energetického stavu organismu. To vede k rozvoji obezity, diabetu nebo kardiovaskulárních nemocí.
-

Noční práce

- Nižší účinnost melatoninu jako antioxidantu se asi účastní v rozvoji předčasného stárnutí, nemocí srdce a malignit. Noční práce vede také k jídlu v noci, které je spojeno s preferencí potravin s vysokým obsahem cukru a tuků. Metabolismus cukrů a tuků přitom nepracuje optimálně, což vede ke zvýšené adipozitě a inzulínové rezistenci.
-

Pásmová nemoc – jet lag

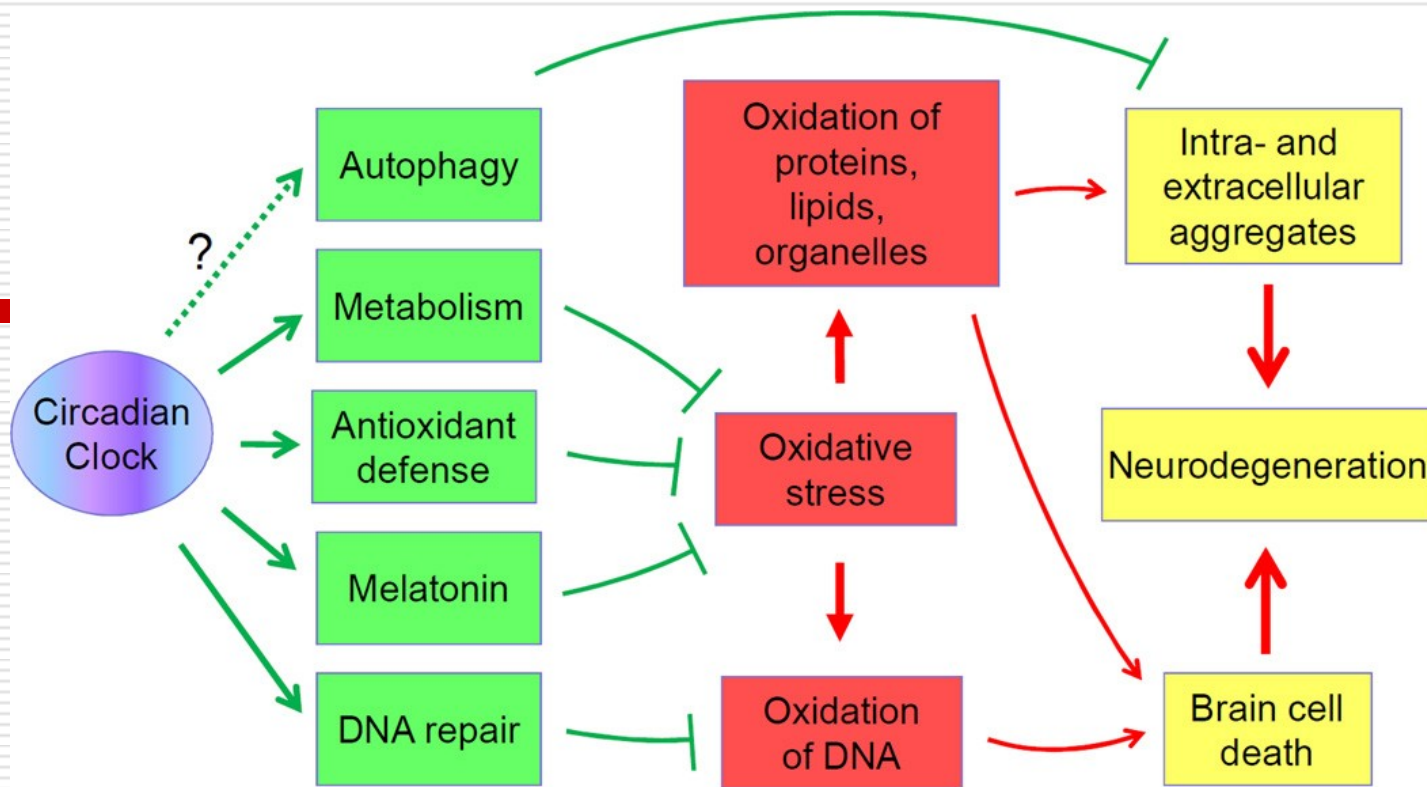
- je únava a poruchy spánku plynoucí z **narušení biorytmů** po rychlém leteckém překonání několika časových pásem. Příznaky bývají obvykle horší při cestování směrem na východ (než na západ) a u starších lidí. Při cestách na východ má člověk problém usnout, při cestách na západ se budí brzy ráno. Mezi typické příznaky patří zejména **únava, nespavost a nechutenství**, částečně též **nevolnost**, dezorientace, **podrážděnost**. Aklimatizace může trvat několik dnů.
-

Melatonin

Rytmicita melatoninu se přizpůsobuje kratším nocím v noci a delším v zimě pouze v případě, že žijeme v přirozeném cyklu světlo – tma.

To, že žijeme v umělém světle, vede k oddálení začátku biologické noci v létě i v zimě. Protože tedy dochází k tomu, že žijeme stále v letní periodě, zůstává stejná biologická délka noci, ale ne cirkadiánní časování.

Díky víkendu dochází k sociálnímu jet-legu.



Potential mechanisms of circadian clock-dependent regulation of neurodegeneration The circadian clock regulates metabolism, ROS homeostasis, DNA repair and, probably, autophagy (circadian clock controlled systems and pathways are shown in green). Disruption of circadian system function will compromise the activities of these systems, which will lead to oxidative stress (shown in red) and accumulation of intra- and extra-cellular aggregates in the brain. This in turn will lead to brain cell death and degeneration of brain structures (shown in yellow). Similar mechanisms can contribute to the changes in the brain during the normal ageing.

Psychosocial Factors

Stress, social relationships, support, coping, emotional expression, personality, anxiety, depression.

A

Endocrine Activation

HPA axis, autonomic activation, other hormones.

B

Circadian Rhythms

Central clocks, sleep, activity, endocrine, metabolic, and immune rhythms.

C

D

E

F

G

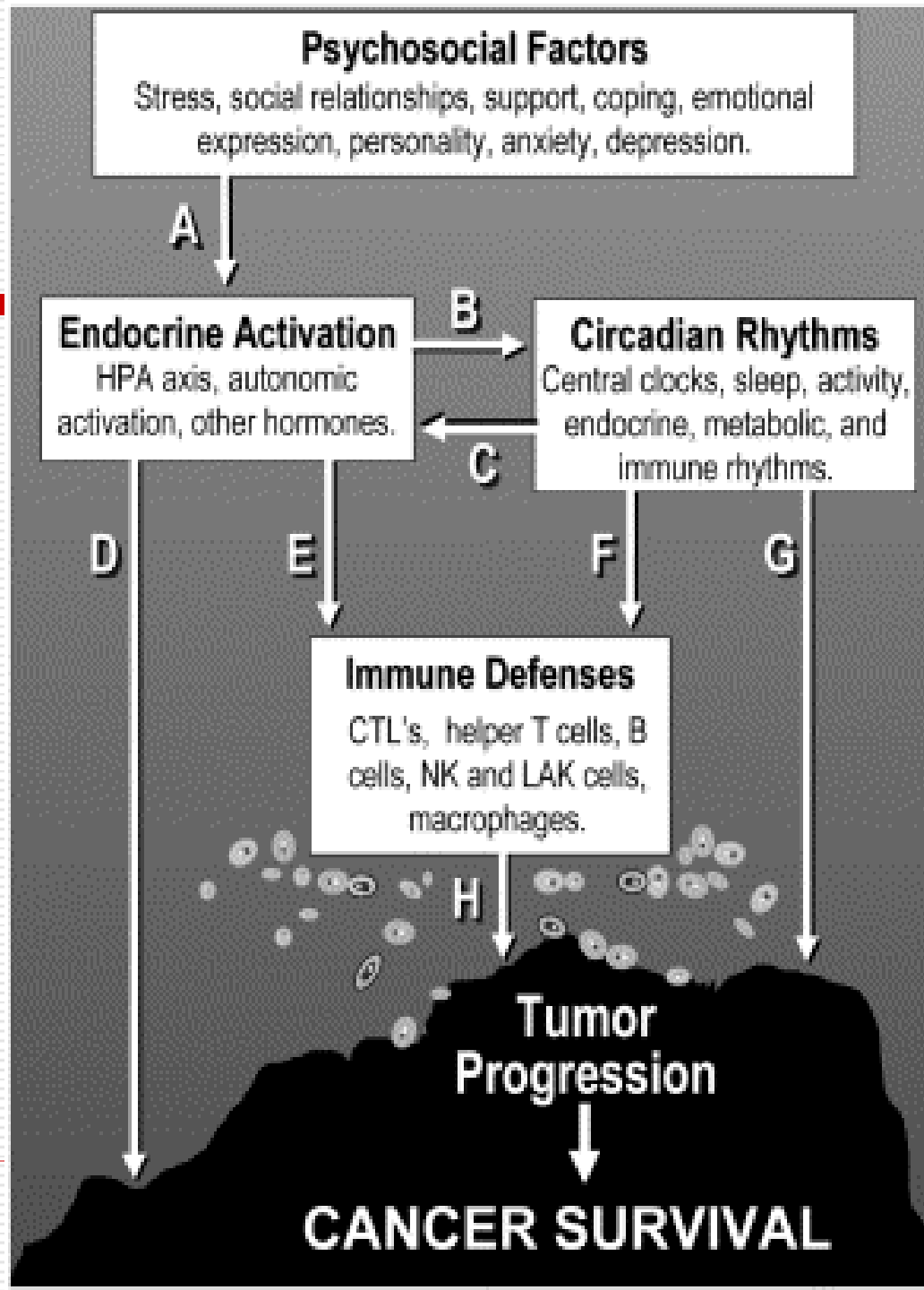
Immune Defenses

CTL's, helper T cells, B cells, NK and LAK cells, macrophages.

H

Tumor Progression

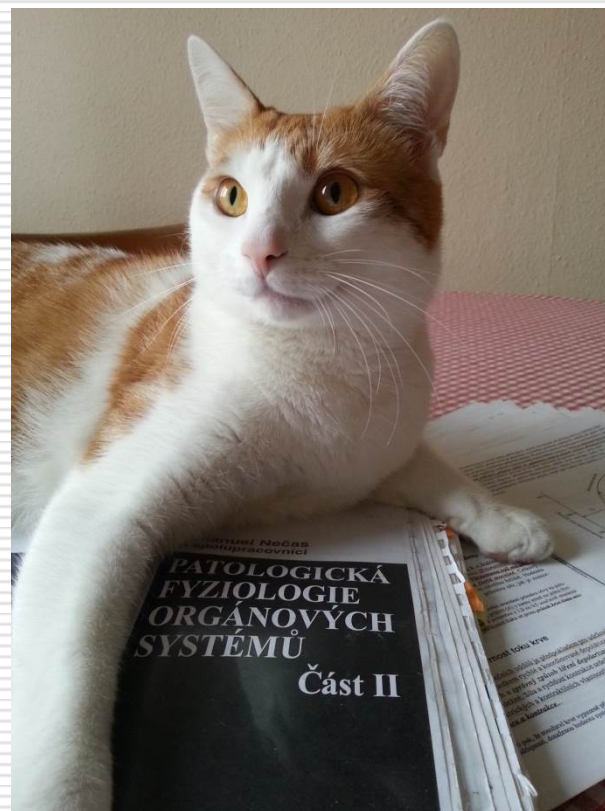
CANCER SURVIVAL



Možné cesty, kterými mohou cirkadiánní dysregulace ovlivňovat psychosociální účinky na progresi rakoviny

- (A) reprezentuje aktivaci endokrinní stresové odpovědi spojenou s psychosociálním distresem a jinými psychosociálními faktory.
- Opakovaná aktivace stresové odpovědi může vést k dysregulaci cirkadiánních rytmů (B), zatímco poruchy spánkových cyklů, rytmů odpočinek-aktivita, genetické defekty nebo poruchy suprachiasmatické poruchy mají za následek endokrinní abnormality (C).
- Hypotézy o přímém vlivu hormonů na růst tumoru počítají s účastí metabolických cest nebo s ovlivněním exprese onkogenů (D).
- Neuroimunitní efekty mají široký dopad a zahrnují vrozenou imunitní konstituci, funkci T a B buněk, expresi cytokinů a adhezivních molekul, pohyb buněk a diferenciaci imunitních buněk (E).
- Porucha cirkadiánních rytmů je asociována s abnormalitami pohybu imunitních buněk a buněčných proliferačních cyklů (F).
- Existuje hypotéza, že „rytmicitní“ geny jsou úzce vázány na růst tumoru a že dokonce tumory mohou být přímým následkem cirkadiánní dysregulace (G).
- Imunitní obrana proti tumorovému růstu zahrnuje jak specifické mechanismy (cytotoxické T-lymfocyty při účasti TH buněk, lýzu protilátkami produkovanými B-lymfocyty), tak nespecifické děje (lytická aktivita NK, makrofágů a granulocytů; H).

Děkuji vám za pozornost



Petra Strocholcová: kocúr Rúfus