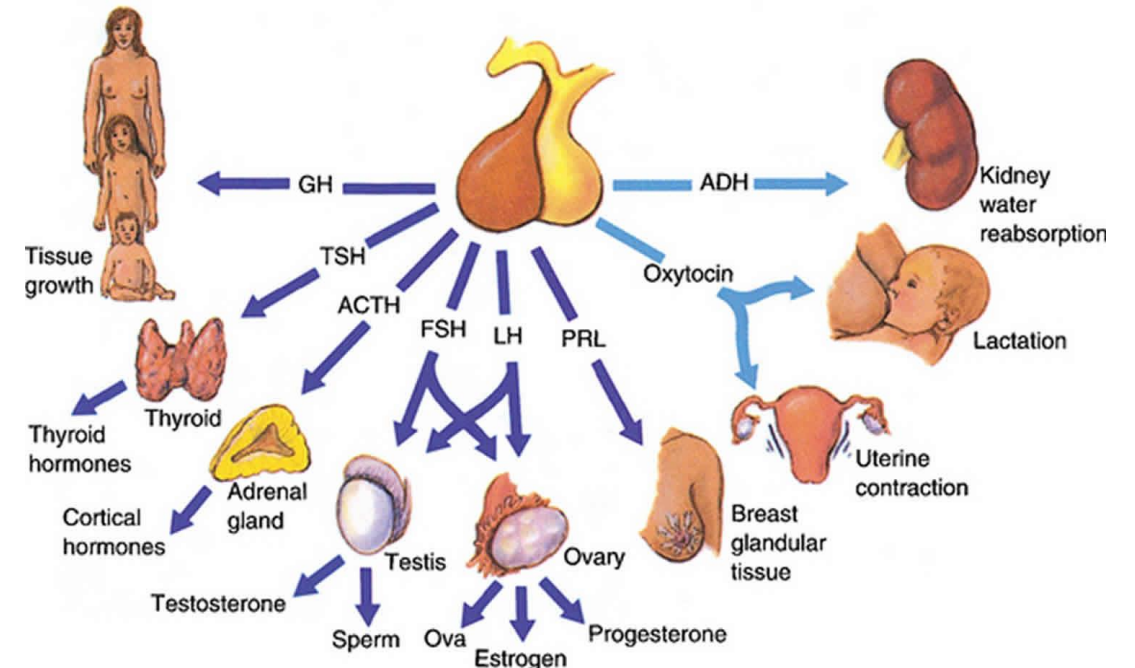
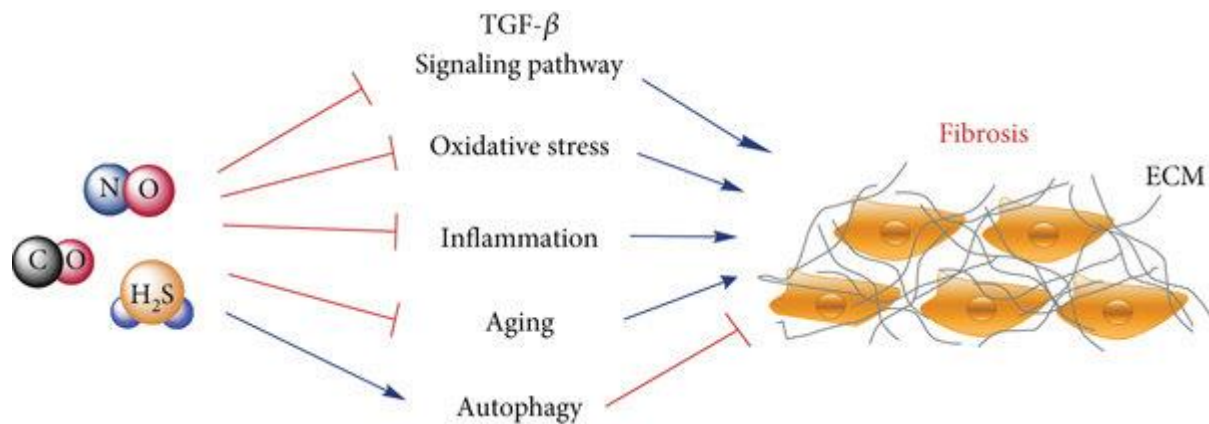


Vybrané mechanismy signálních regulací buňky

Prof. Ing. Ol'ga Križanová, DrSc.

Signální molekuly jsou nízkomolekulové látky, plyny, nebo ionty, které jsou schopny přenášet signál v rámci jedné buňky, ale také mezi buňkami. Jsou potřebné pro koordinaci buněčných odpovědí. Zpravidla mohou působit jako ligandy a vázat se na buněčné receptory.

- plynné transmittery
- ionty
- hormony
- neurotransmitery

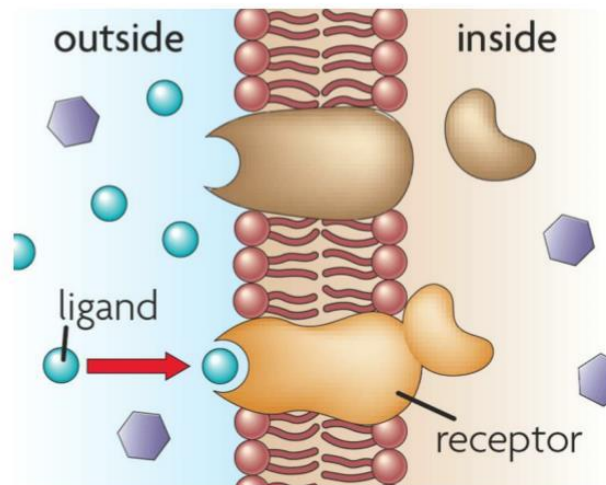


Membránové receptory

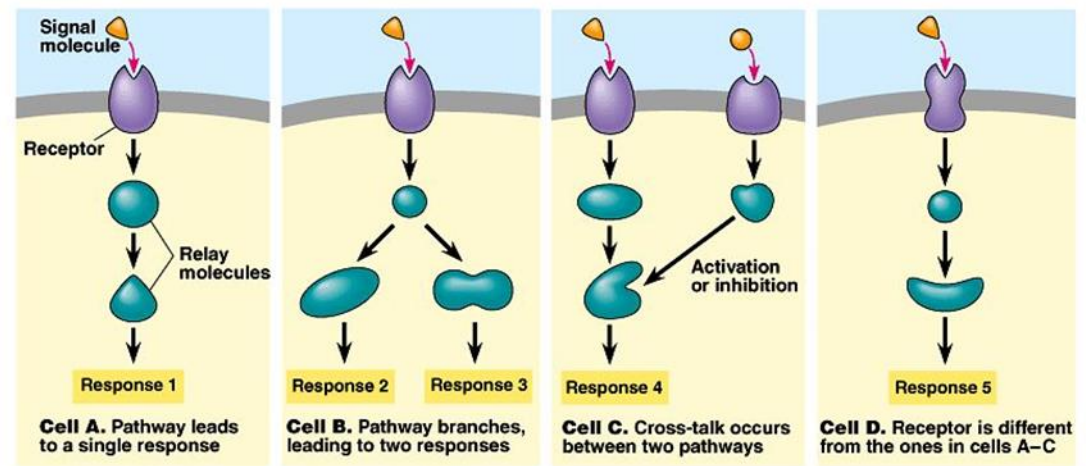
Membránové receptory jsou transmembránové struktury, které po navázání signální molekuly jsou schopné přenést signál dovnitř buňky.

Membrane Receptor

- The ligand binds to the receptor molecule in the cell membrane.
- The receptor sends a message to the cell's interior.
- The entire receptor changes shape.
- The change in the receptor causes molecules in the cell to respond – telling the cell what to do.



Signal molecule



Copyright © Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Plynné transmitery (Gazotransmitery)

Oxid dusnatý – NO, Sirovodík – H₂S, Oxid uhelnatý – CO



Základní vlastnosti plynných transmiterů:

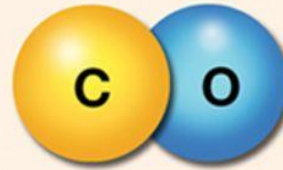
- ☐ je to malá molekula plynu
- ☐ volně přechází přes membránu, proto nepotřebuje svoje receptory. Může působit endokrinně, parakrinně a autokrinně.
- ☐ je endogenně generovaný pomocí specifických enzymů a jeho produkce je regulovaná.
- ☐ má přesně definované a specifické funkce ve fyziologicky-relevantních koncentracích. To znamená, že ovlivnění endogenních hladin vyvolá specifické fyziologické změny.
- ☐ funkce tohoto endogenně produkovaného plynu může být mimikována aplikováním plynu z exogenních zdrojů.
- ☐ buňkové efekty plynu mohou, ale nemusí být mediovány jinými posly, ale měly by mít specifické buňkové a molekulární cíle.

ENDOGENOUS GASOTRANSMITTERS

Nitric Oxide



Carbon Monoxide

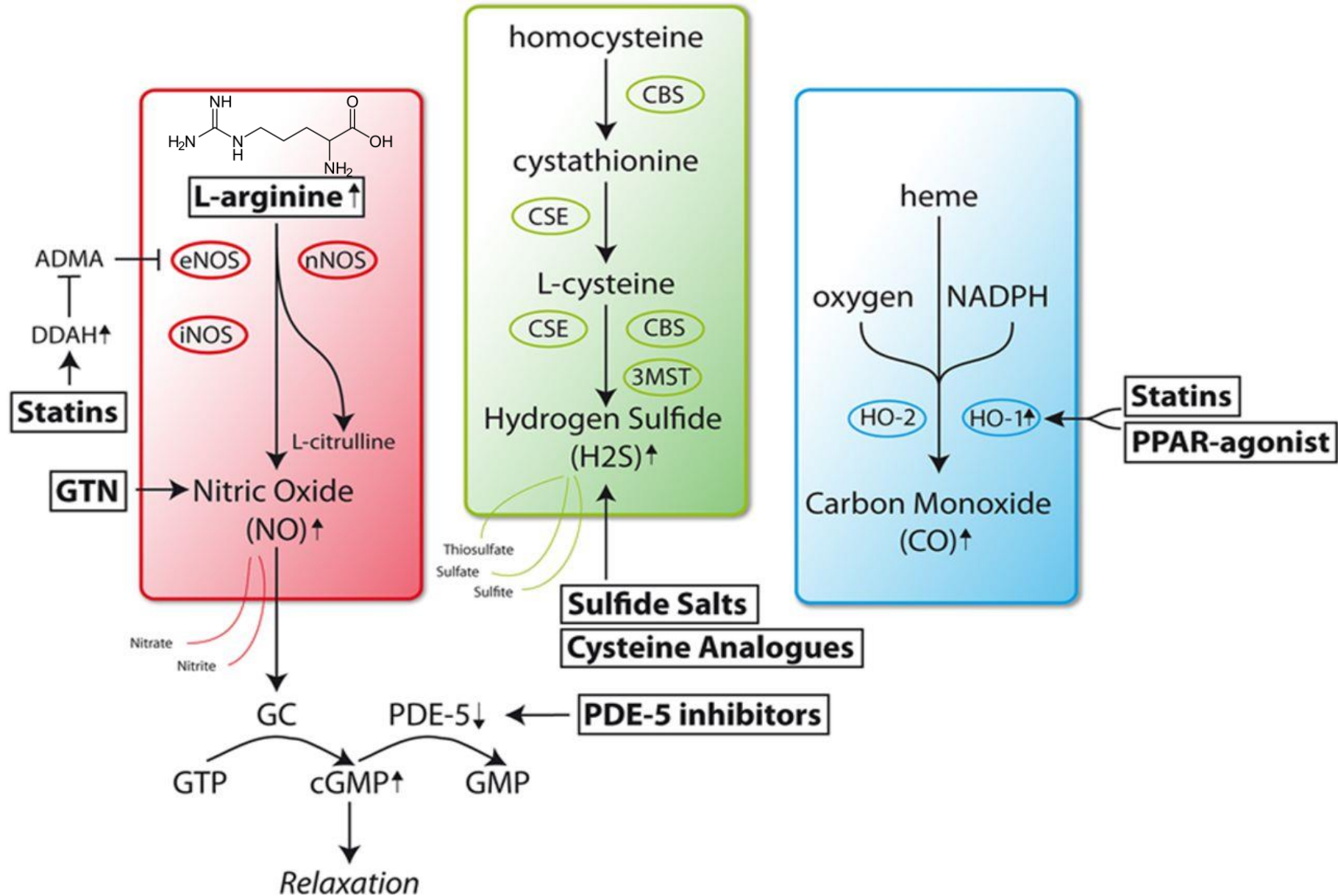


Hydrogen Sulfide



Enzymatic Production	nNOS iNOS eNOS	HO-1	CBS CSE (CGL) 3MST
Blood Concentration	low nM	nM- μ M	high nM – low μ M
Half-life (<i>in vivo</i>)	seconds	minutes	seconds – minutes
Year of Discovery as a Physiological Modulator	1987	1991	1996
Second Messenger Signal	sGC-cGMP	sGC-cGMP	K _{ATP} Channel
Cardioprotective	Yes	Yes	Yes
CV Therapeutic in Patients	Yes (BiDil [®] PDE5 inhibitors)	No	No

Plynné transmitters (Gazotransmitters)

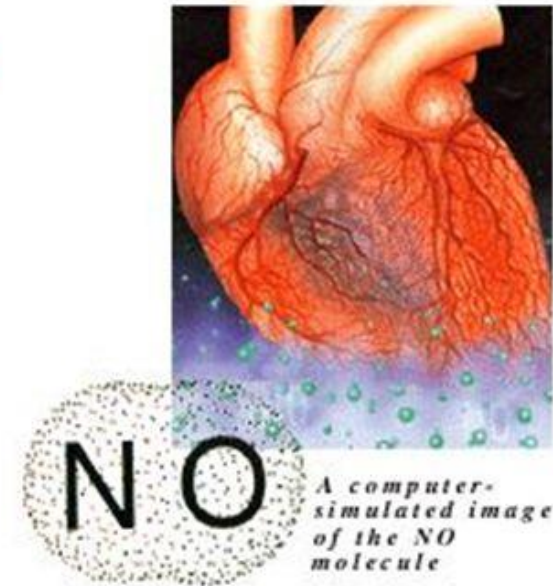
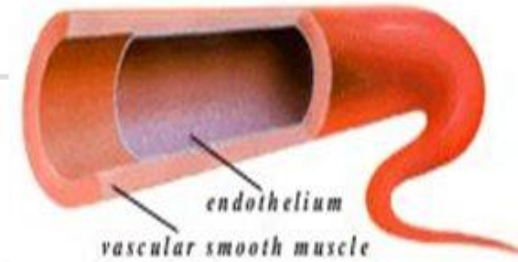
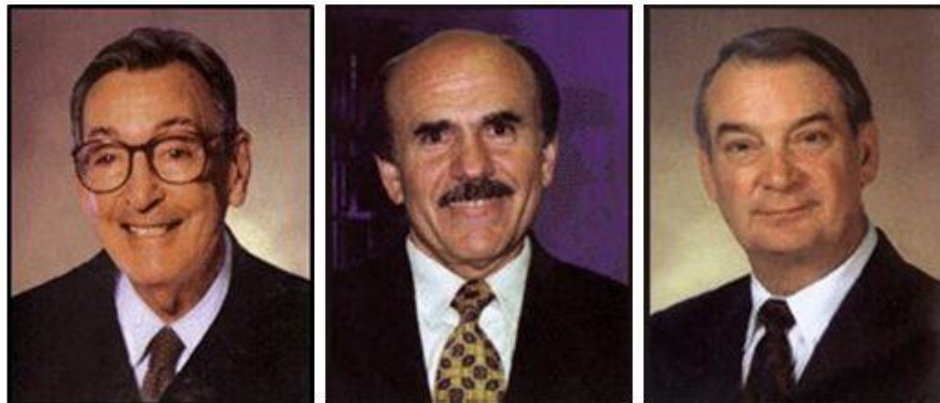


OXID DUSNATÝ

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1998



The Nobel Assembly at the Karolinska Institute in Stockholm, Sweden, has awarded the Nobel Prize in Physiology or Medicine for 1998 to **Robert F Furchgott**, **Louis J Ignarro** and **Ferid Murad** for their discoveries concerning "**the nitric oxide as a signalling molecule in the cardiovascular system**".



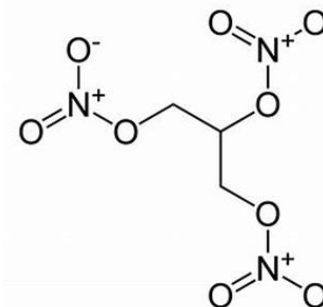
OXID DUSNATÝ

- rozšiřuje průsvit cévy relaxováním hladkých svalů v cévní stěně
- zabraňuje vzniku nedostatku kyslíku v plicích
- příznivě ovlivňuje kardiovaskulární systém
- optimalizuje procesy přenosu signálů v nervovém systému
- pozitivně ovlivňuje hladinu inzulínu
- zabraňuje vzniku křečí svalů dělohy a zamezuje tak předčasnému porodu
- zúčastňuje se imunity organismu
- vylučuje volných radikálů
- zpomaluje alergické reakce

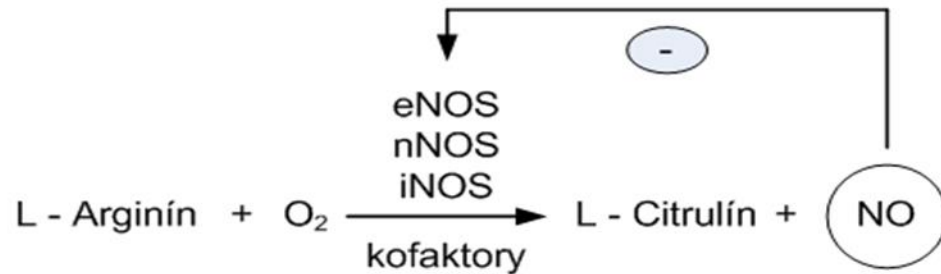
Zdroje NO v potravě:- Listová zelenina, např. špenát, rukola, ale také červená řepa – mají kardioprotektivní účinky.



Nitroglycerín a amylnitrit působí jako vazodilatátory, protože v organismu se rozkládají na NO. Sildenafil citrát (Viagra), stimuluje erekci primárně zvýšením signalizace přes NO signální dráhu – inhibuje cGMP-závislou PDE5.



Vlastnosti NOS

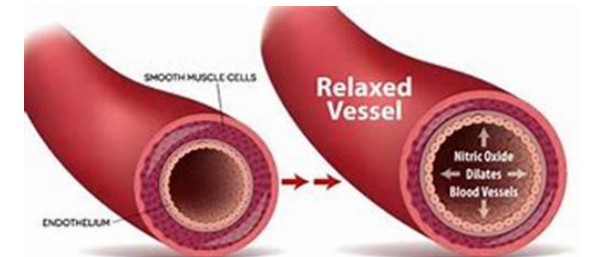


Syntázy oxidu dusnatého (EC1.14.13.39) (NOSs) – skupina enzýmů, které katalyzují produkci oxidu dusnatého z L-arginínu. Existují tři hlavní typy nNOS, iNOS a eNOS.

- Rozpustné, lokalizované v cytosole
- Vyžadují **5 kofaktorů** - flavin adenindinukleotid (FAD), flavin mononukleotid (FMN), hém, tetrahydrobiopterin (BH₄) a kalmodulin.
- Jejich geny jsou lokalizovány na různých chromozomech – NOS1 – chr.12, NOS2 – chr.17, NOS3 – chr.7
- V roce 1996 byla popsána i čtvrtá forma NOS – mitochondriální (mtNOS)

Patofyziologie v důsledku nadprodukce NO

- ❑ Vysoké koncentrace NO působí také prokonvulzivně a vyvolávají migrenozní bolesti.
- ❑ Oxid dusnatý produkovaný ve spinální míše společně s NO v periferním nervovém systému se podílí i na propioceptivní a nociceptivní transmisi.
- ❑ Z literárních údajů je známo, že inhibitory NO syntáz dokážou inhibovat účinky opiátových analgetik.
- ❑ V patologických podmínkách se účinky NO spojují s neuronálním poškozením a neurodegenerativními nemocemi včetně Parkinsonovy nemoci, Alzheimerovy demence, Huntingtonovy nemoci apod. V patogenu těchto nemocí je popisována souvislost NO především s nitrozylací tyrozinu, excitotoxicitou, inhibicí mitochondriálního respiračního komplexu fragmentací buňkových organel apod.
- ❑ Oxid dusnatý se částečně podílí i na kontrole příjmu potravy. Opakované podávání látek blokujičích syntézu tohoto mediátora snížilo chuť do jídla a tělesnou hmotnost obézních experimentálních zvířat (potkani, myši).
- ❑ Účast NO byla potvrzena v patogeneze astmy, chronické obstrukční nemoci plic, kašle, primární ciliární dyskinezy a akutních respiračních onemocnění.
- ❑ Nadprodukce NO a následná tvorba reaktivních forem kyslíku je spojená se vznikem muskulární dystrofie.

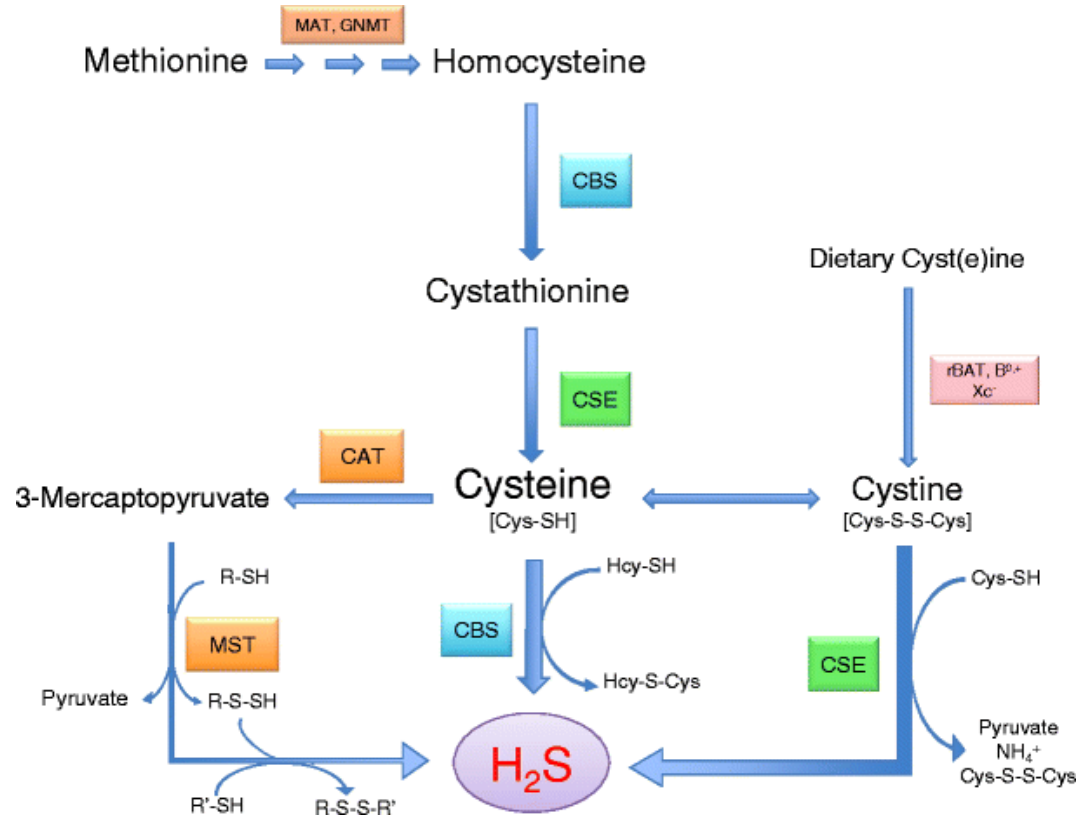


SIROVODÍK

Sirovodík – H₂S – plyn, ve vysokých dávkách jedovatý, hořlavý a má korozivní účinky. V organismu – významná signální molekula. V krvi a mozku člověka se dokázalo přibližně 10 – 160 μM H₂S.

Zdroje H₂S v potravě:- česnek, některé druhy hub, brokolice

Endogénna produkcia – 3 enzymy: cystathionin β-syntáza (CBS), cystathionin γ-lyáza (CSE) a merkaptopyruvát-sulfurtransferáza (MST, MPST)

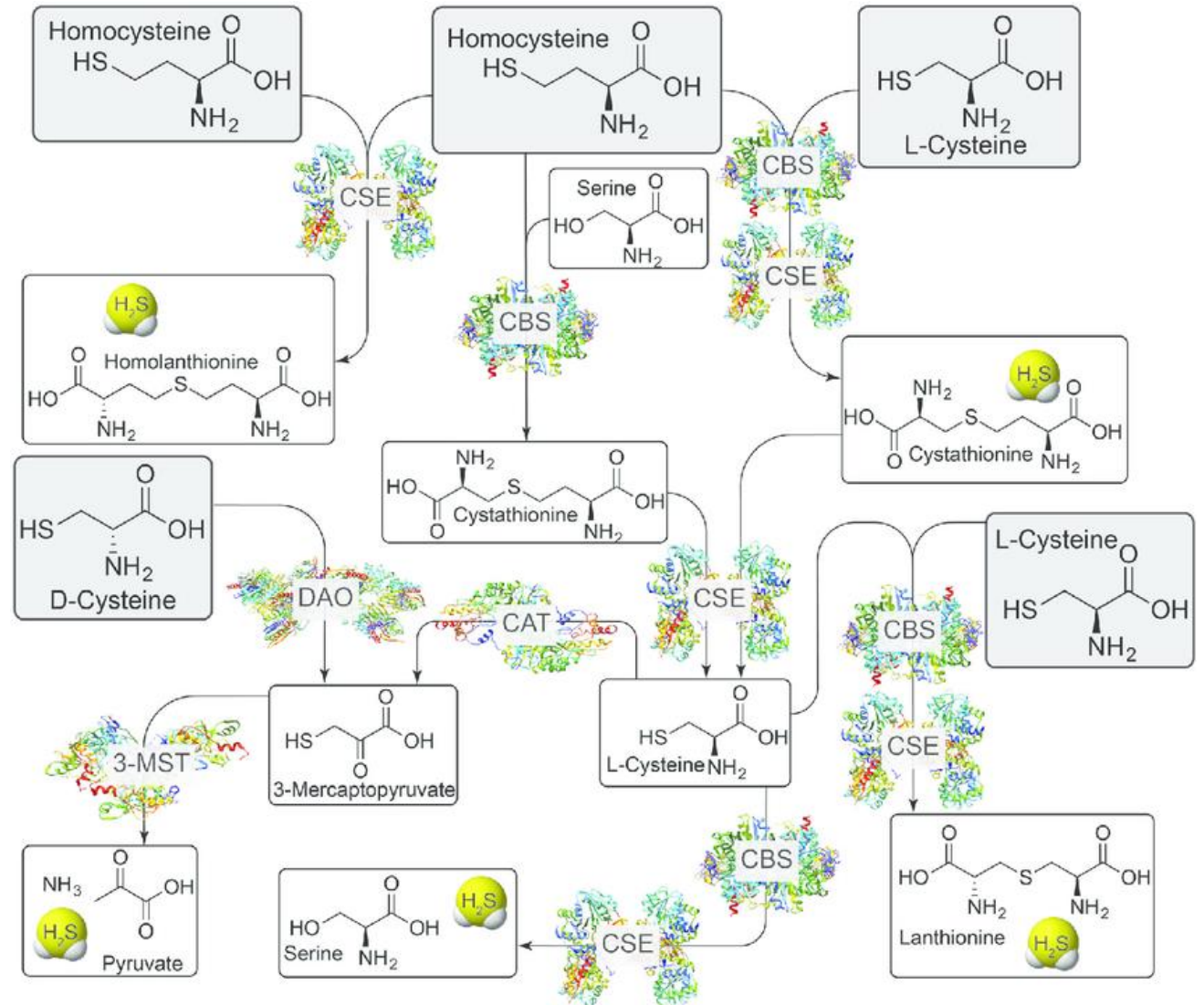


sirovodík

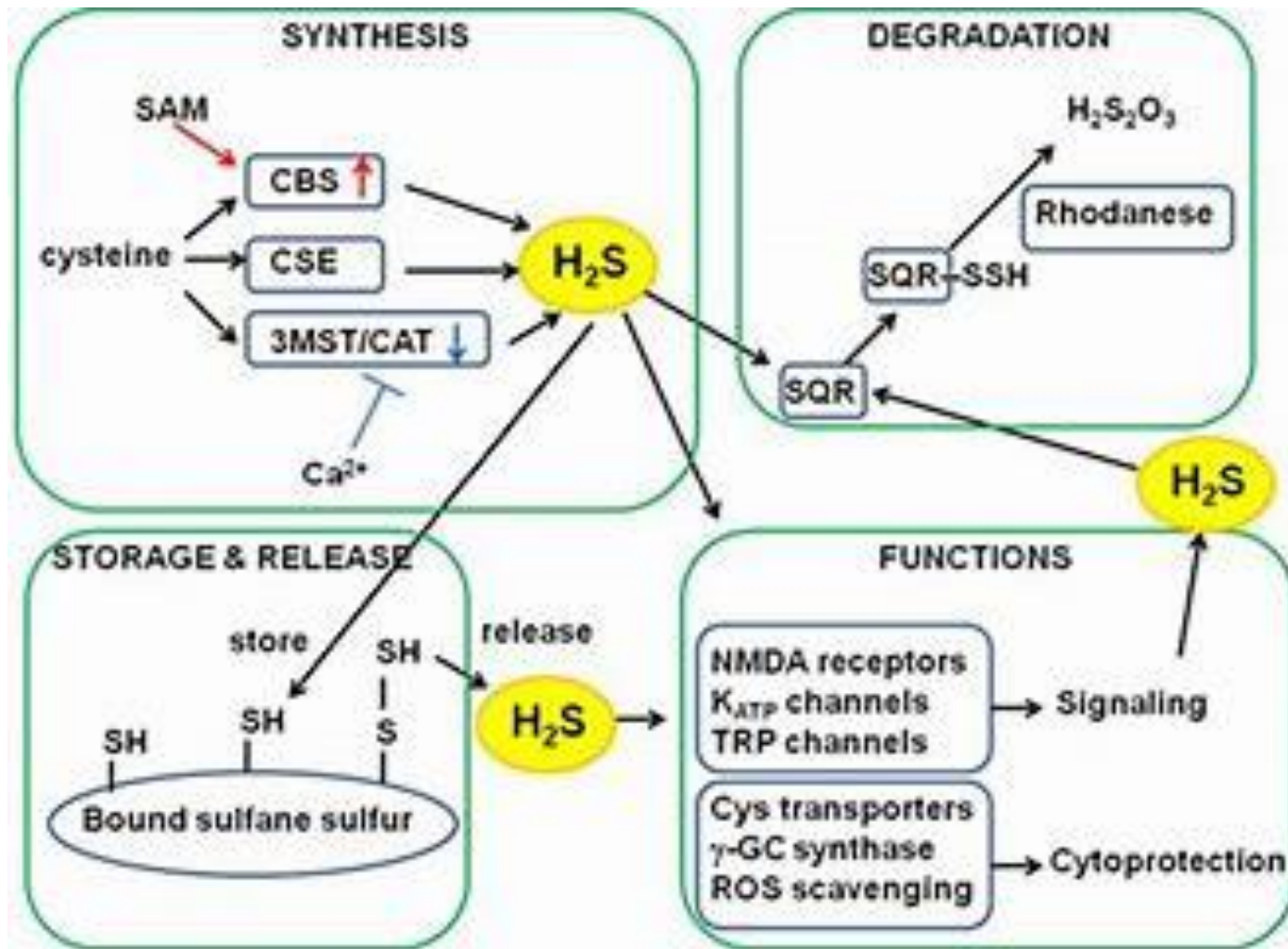
Homocystein – neproteinogenna AK. Je syntetizovaná z metioninu odstraněním jeho terminální Cε metylové skupiny. HC může být recyklován na metionin, a nebo konvertován na cystein v přítomnosti B-vitaminů (B6, B12, kyselina listová).

Hladiny HC jsou typicky vyšší u mužů než u žen a zvyšují se věkem.

Vysoké hladiny HC v séru jsou zodpovědné za stav – **homocysteinemii**. Tato je významným rizikovým faktorem pro vícero onemocnění, např. Trombózu (tvorba plaku), neuropsychiatrické onemocnění, atd. Jsou indikátorem riziku rozvoje kardiovaskulárních onemocnění a renální dysfunkce.



Endogenní produkce sirovodíku



SQR – Sulfide-quinone oxidoreductase

SAM - S-adenosylmethionine

CAT– cysteine aminotransferase

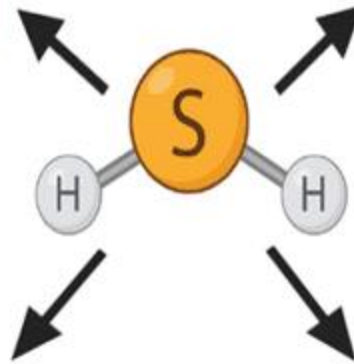
H₂S Signaling

(a) Binding to Metalloproteins

- H₂S can bind to heme centers, such as in hemoglobin, myoglobin, and neuroglobin

(b) ROS/RNS Scavenging

- H₂S acts as an antioxidant and scavenges for free radicals



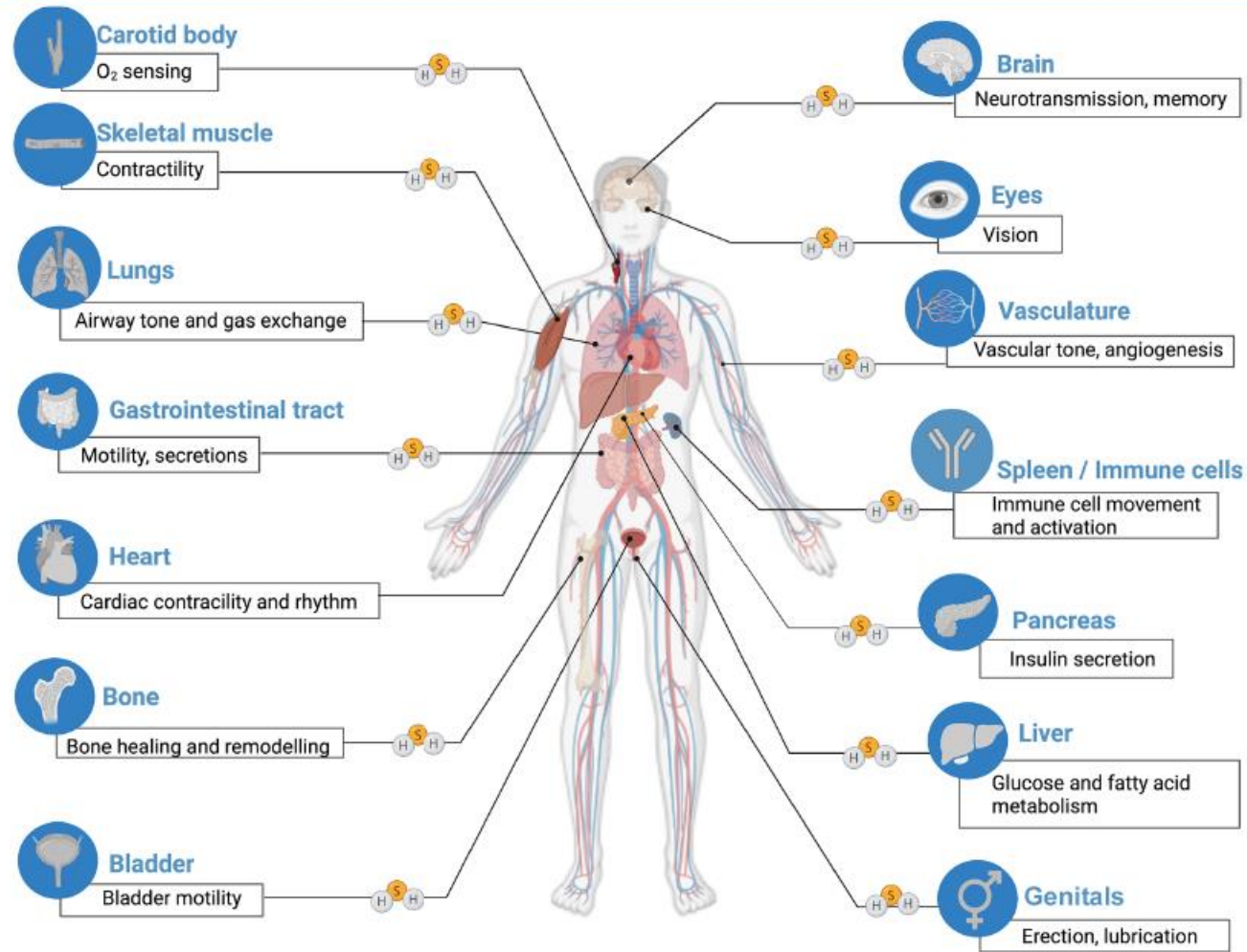
(c) Sulfhydration

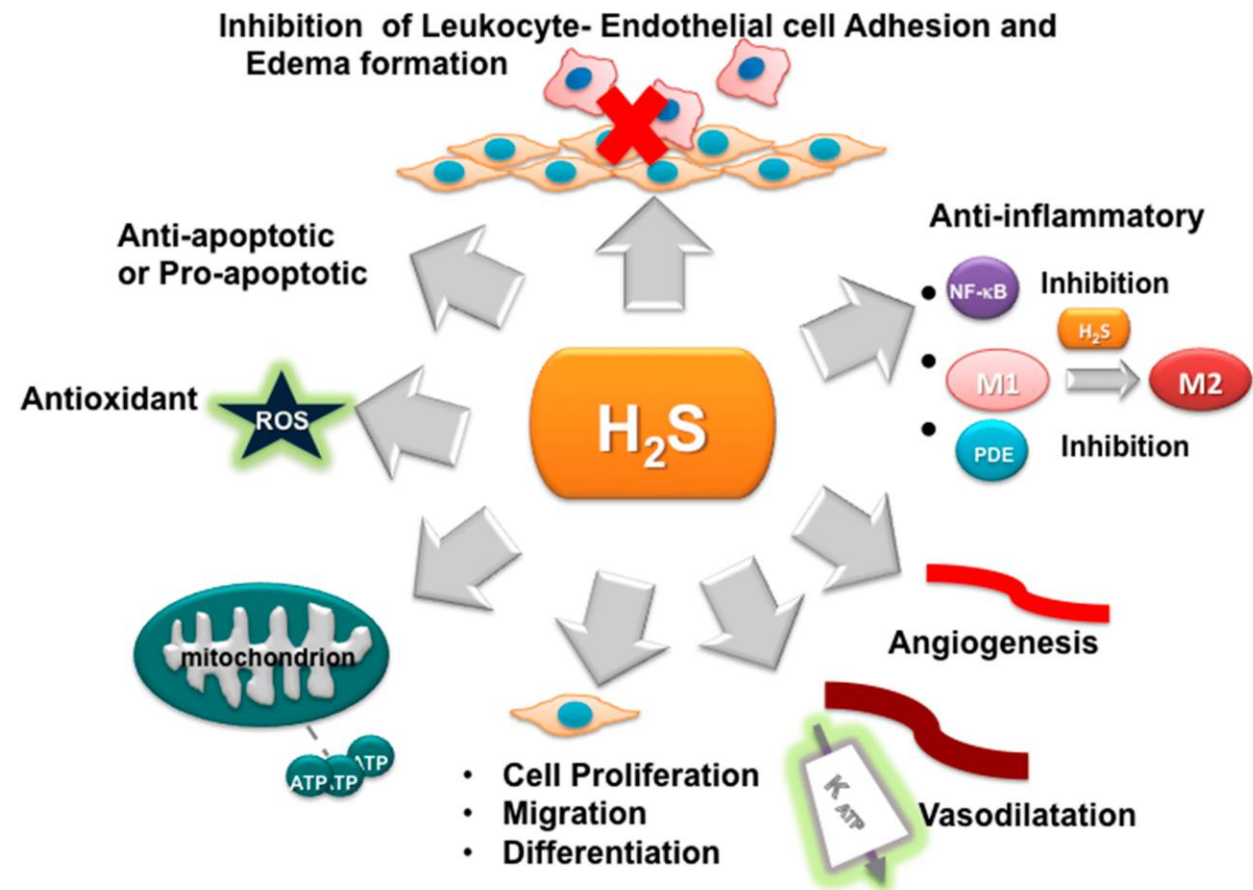
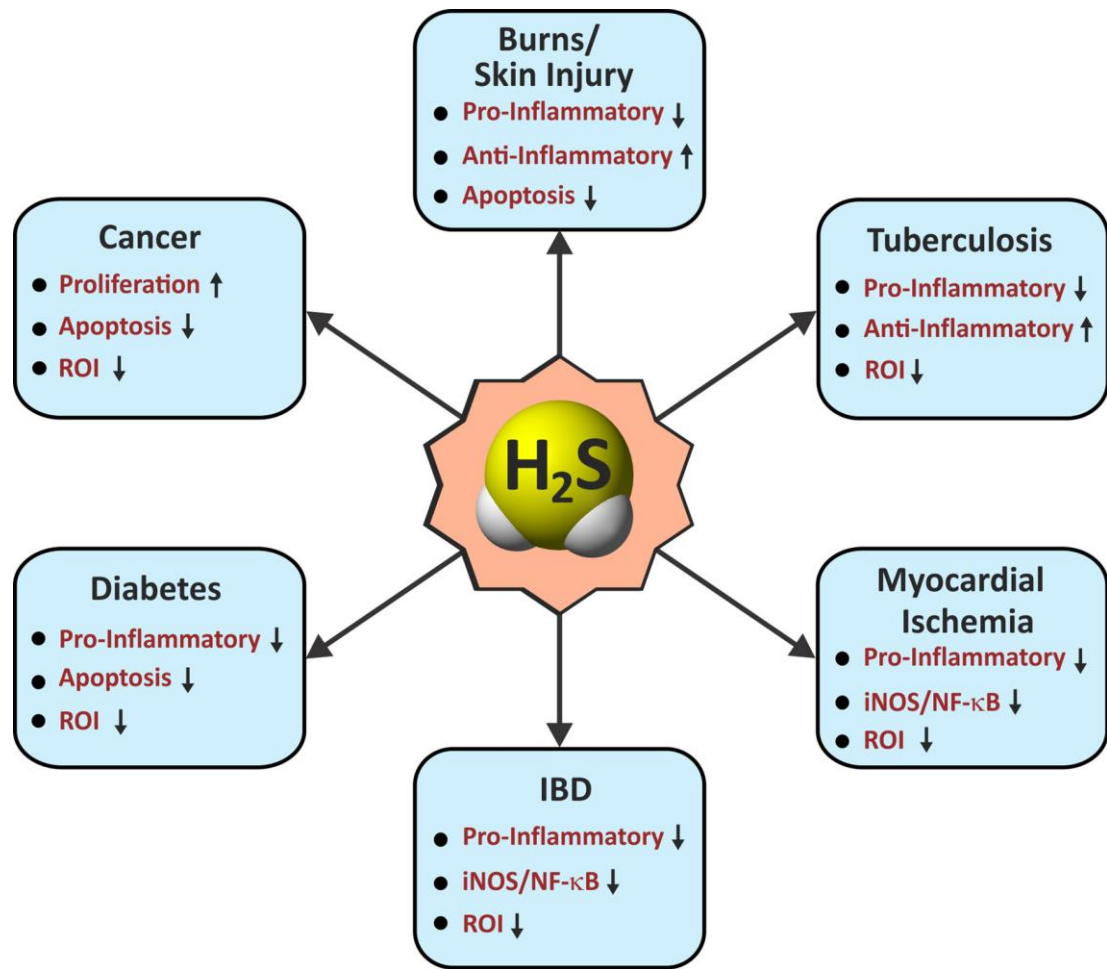
- Post-translational modification
- Indirectly converts receiving cysteine residues from Cys-SH to Cys-SSH

(d) Others

- Acetylation/phosphorylation
- cGMP/cAMP
- microRNAs
- Cross-talk with other gasotransmitters

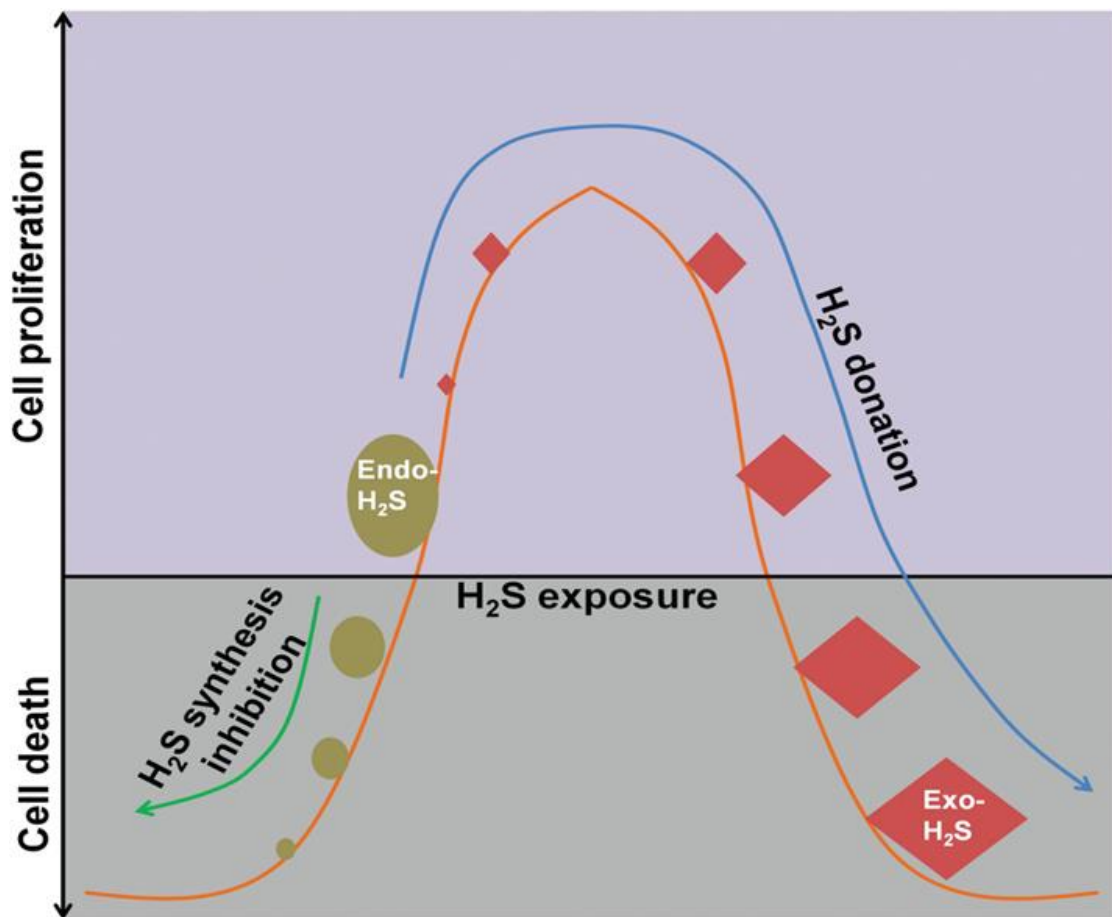
Fysiologická funkce H₂S





IBD – ischemická choroba srdce

Sirovodík a sulfidové donory



Přírodní donory

Odvozené hlavně z česneku – diallyl disulfid (DADS), diallyl sulfid (DAS), diallyl trisulfid (DATS)

Syntetické donory

Sulfidové soli - NaHS, Na₂S (protizápalový efekt, kardioprotektivní efekt, zlepšení stavu cukrovky)

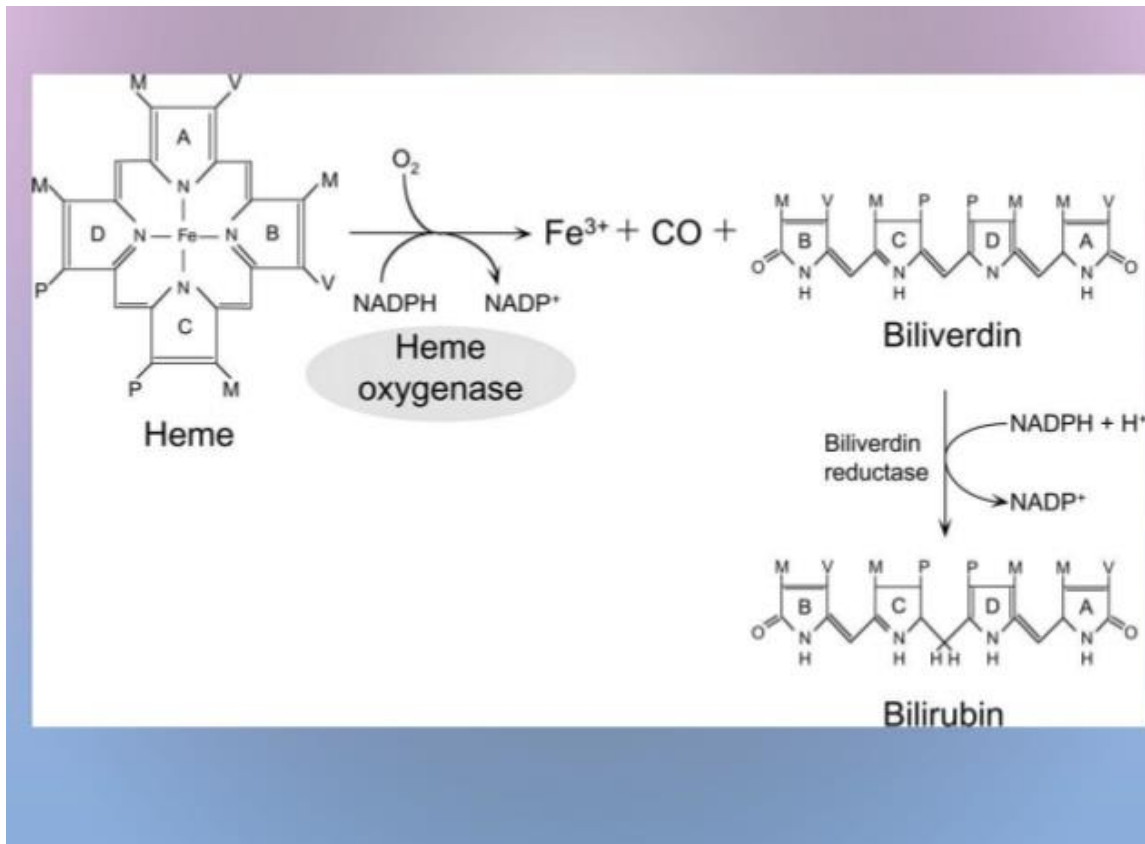
Lawessonova reagent - protizápalový účinek, vazodilatace, protinádorové účinky

GY4137 - modulace iontových kanálů, protizápalové účinky

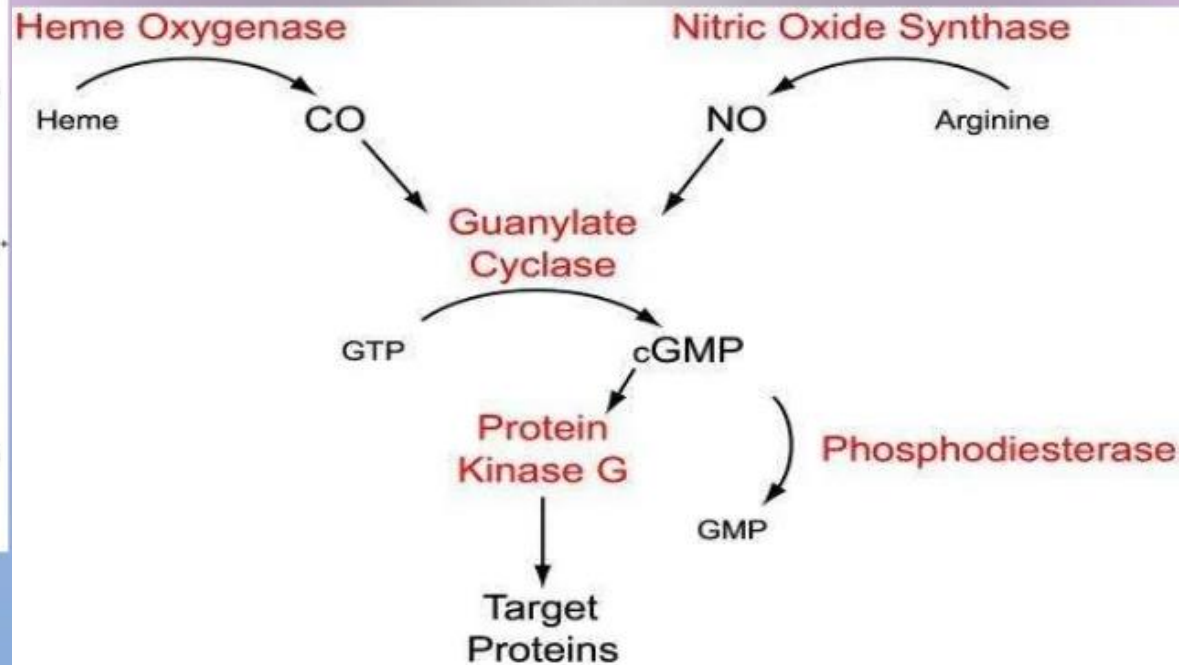
OXID UHELNATÝ

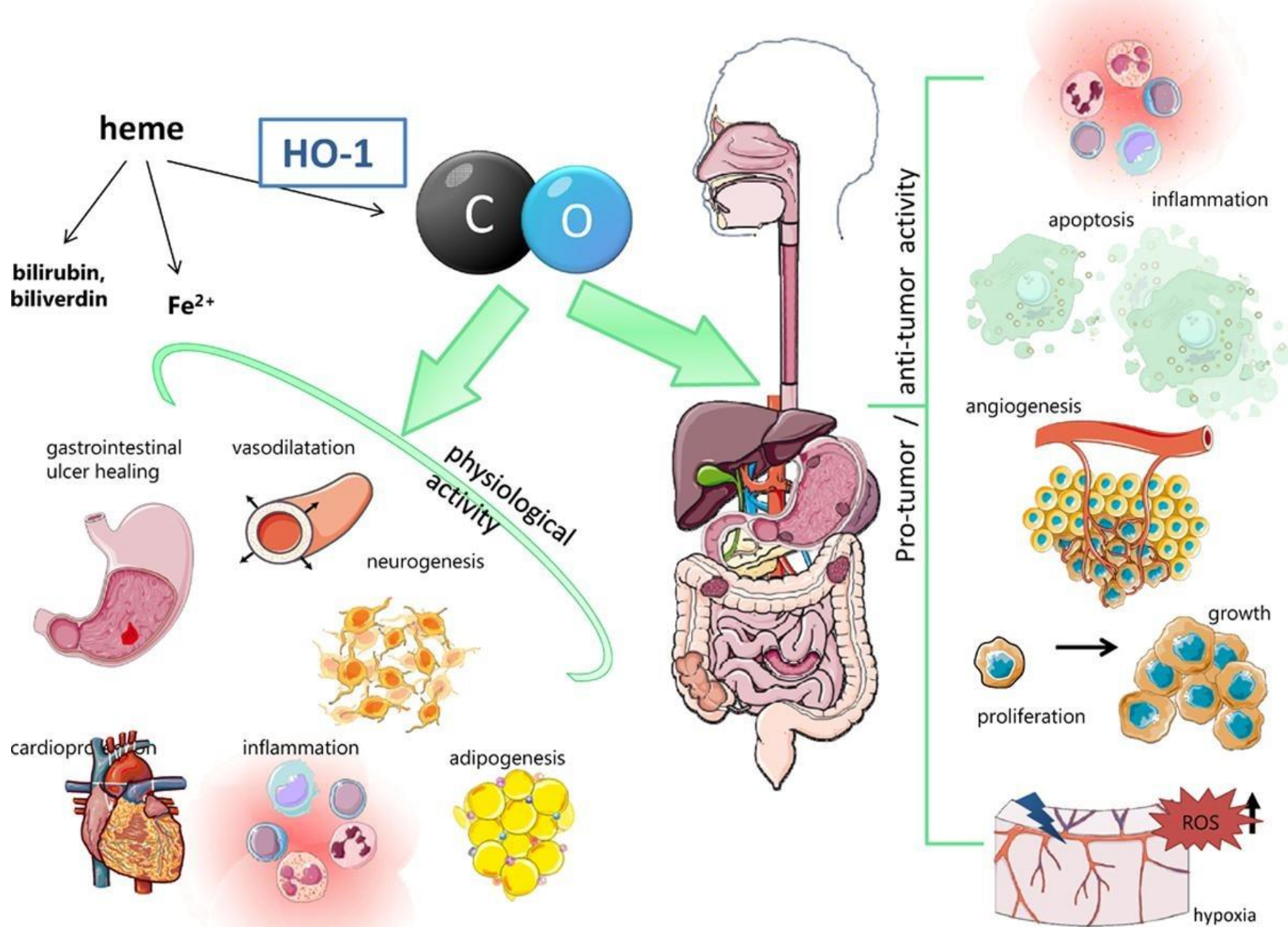
Oxid uhelnatý – CO – bezbarevný plyn, nedetekovatelný smysly

Endogenní produkce – vedlejší produkt katabolismu hemu. Vzniká působením enzymu hemoxygenázy – 2 izoformy 1 a 2



Target of NO & CO





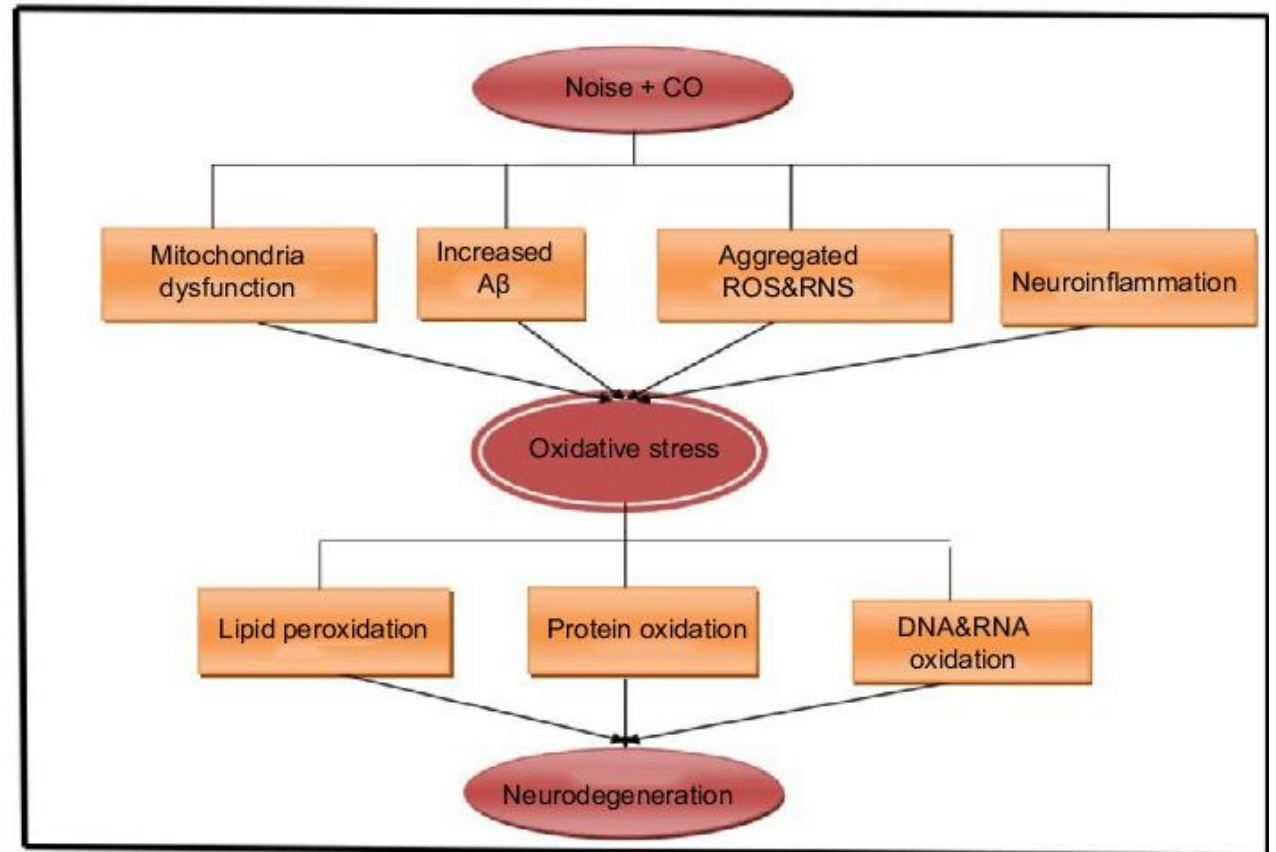
Fyziologie a patofyziologie endogenního CO

Fyziologické účinky

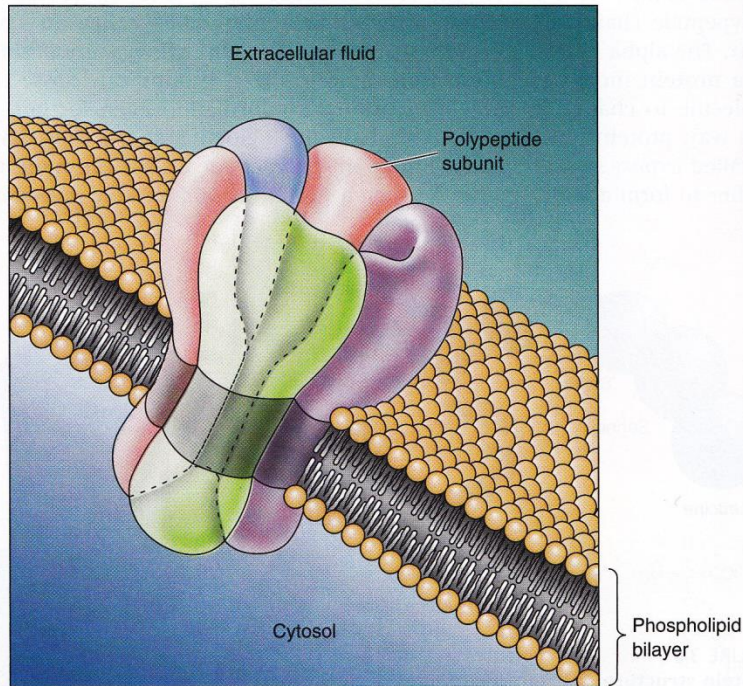
- Vazodilatace
- Inhibice produkce prozápalových cytokinů
- Antiproliferační účinek

Patofyziologické účinky

- HO/CO systém participuje na některých neurodegenerativních onemocněních, jako Alzheimerova nemoc, Parkinsonova nemoc, a nebo amyotrofická laterální skleróza
- HO/CO systém je pozměněný i při některých záchvatech



Iontové kanály



- jsou to transmembránové proteinové komplexy, které přenášejí ionty přes membránu
- Rozpoznávají a selektují specifické ionty
- Otvírají a zavírají se v závislosti na specifických elektrických, mechanických, anebo chemických signálech

Přes jeden kanál může přejít až do 100 milionů iontů za sekundu

Rozložení některých iontů přes plazmatickou membránu v nervové buňce

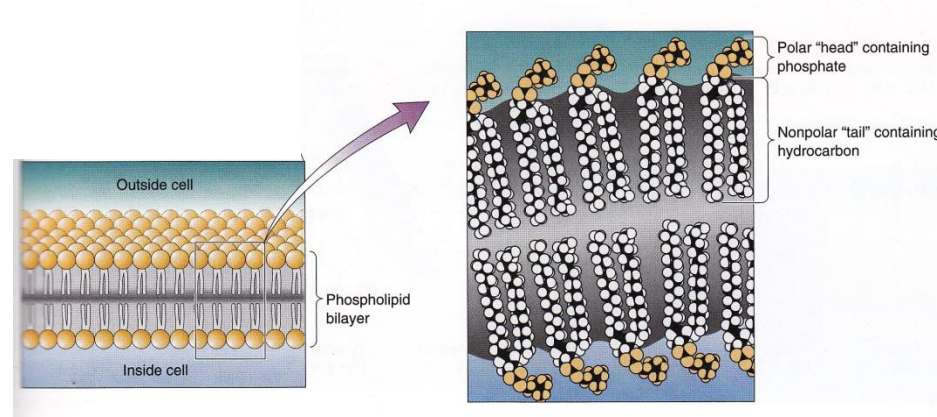
Iont	Extracelul. konc. (mM)	Intracelul. konc. (mM)
Na ⁺	150	15
Cl ⁻	110	10
K ⁺	5	100
Ca ²⁺	2	0.0002

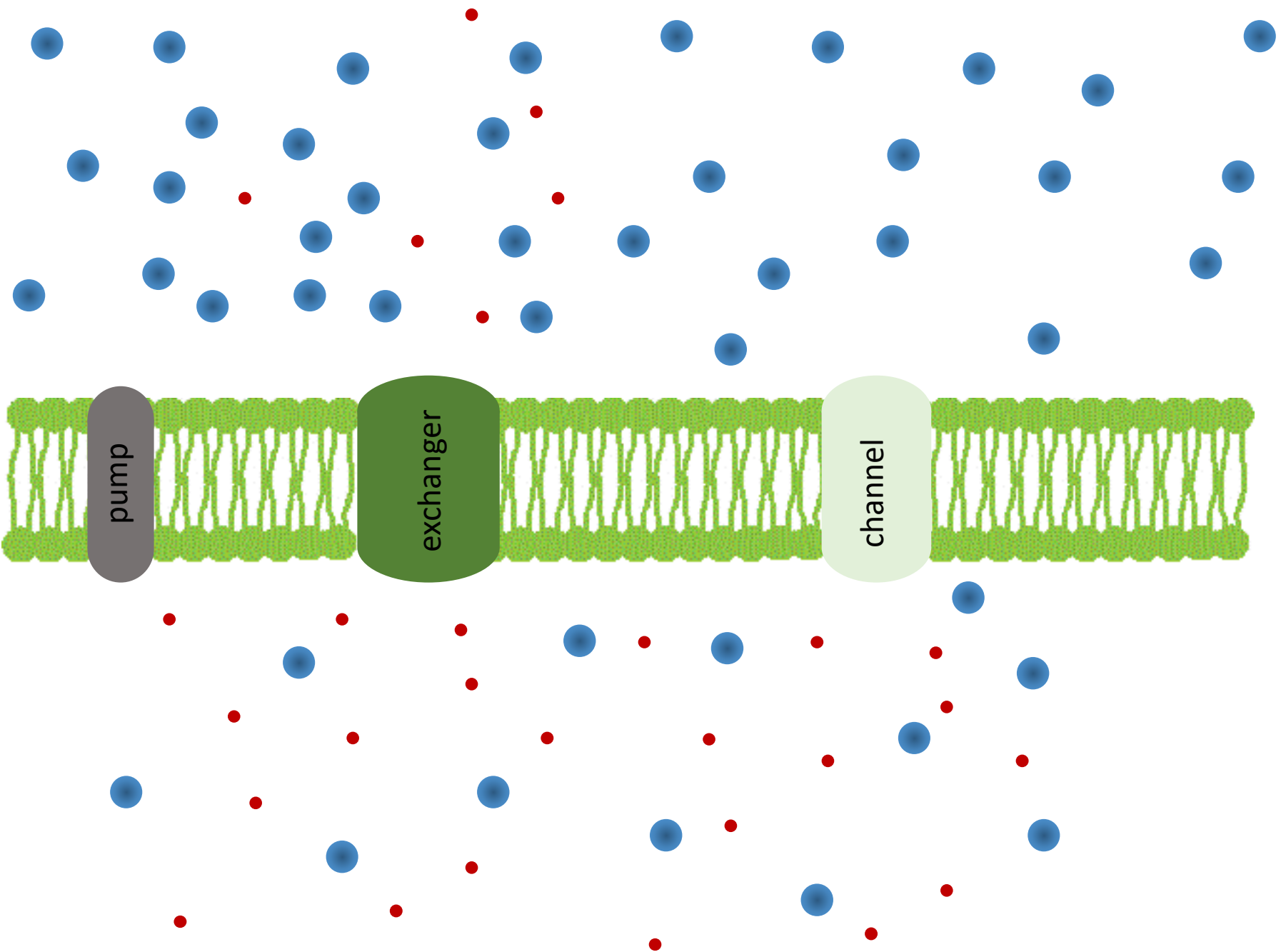
Plazmatická membrána

– fosfolipidová dvojvrstva –

- hydrofobní –

Polární hlavičky obsahují fosfát
a nepolární konce obsahují
uhlovodík

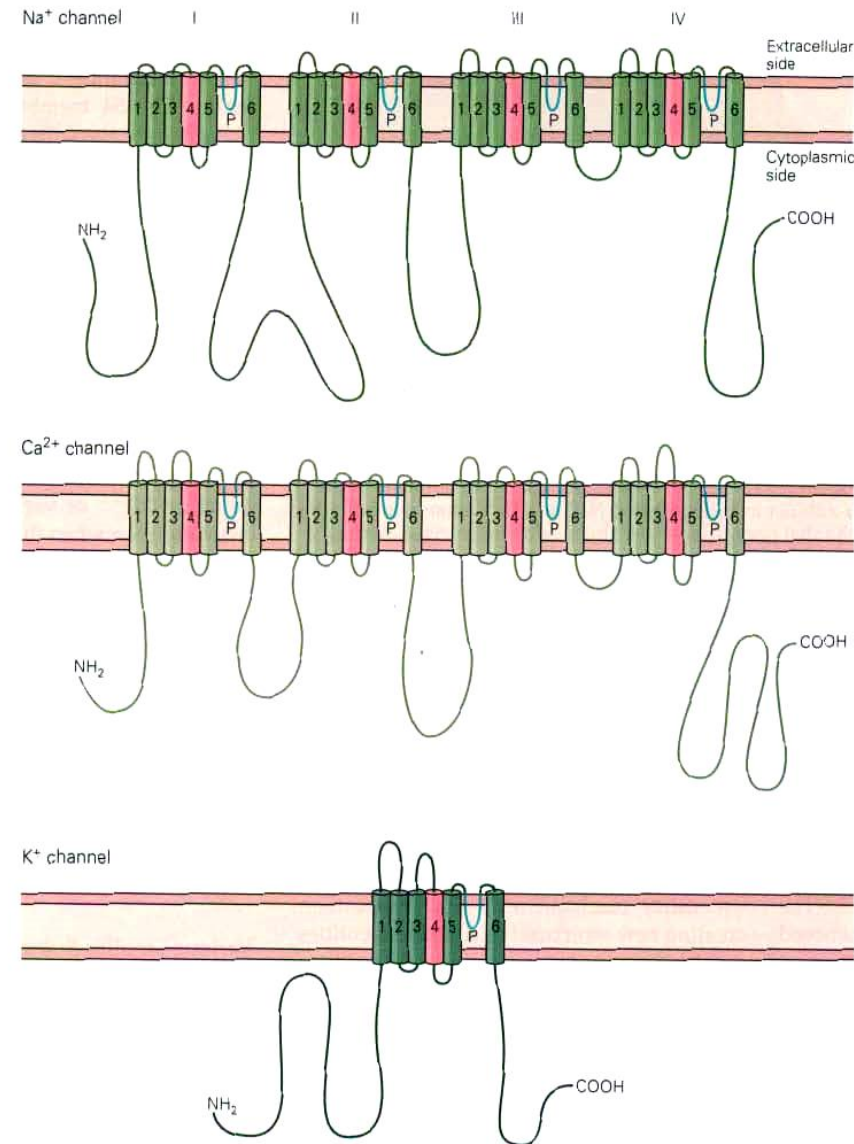




Napět'ově-závislé kanály

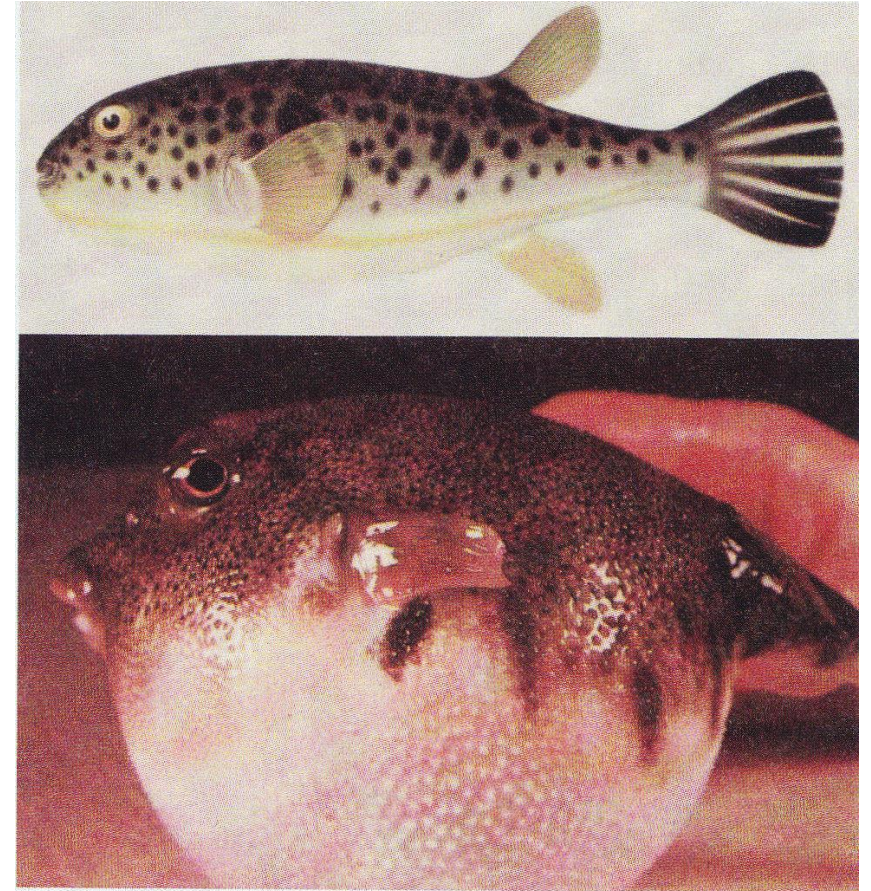
- Draslíkové kanály
- Sodíkové kanály
- Vápníkové kanály

Všechny tyto kanály pocházejí ze stejného ancestrálního genu.

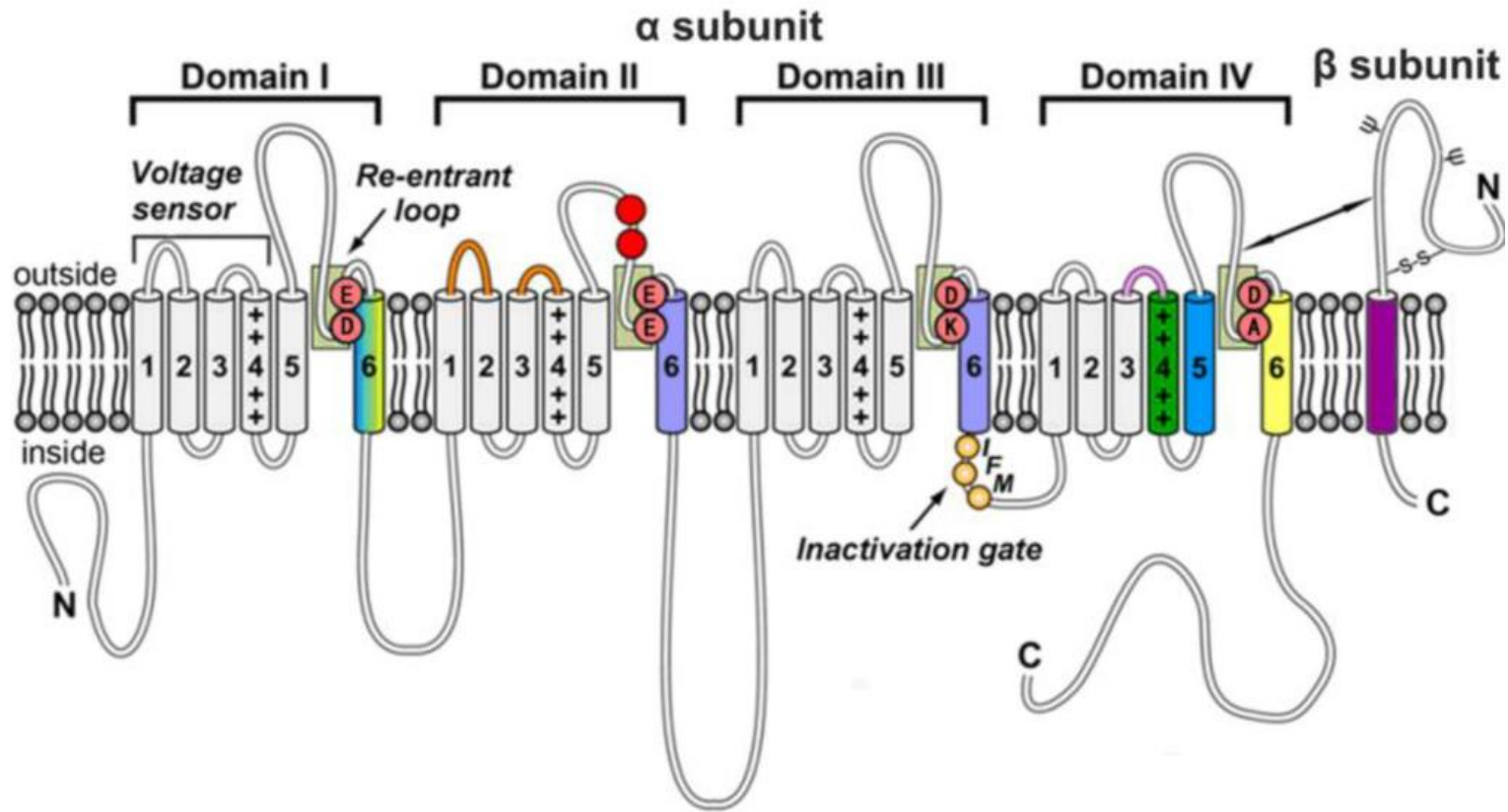


Agonists and antagonists

- **ANTAGONIST** - Compound that blocks current through the channel
 - **AGONIST** - Compound that leave the channel permanently open
- Local anesthetics (lidocain) prevent action potentials by binding to the voltage-gated sodium channels. Lidocain cannot gain the access to its binding site from outside, so it must cross the axonal membrane and then pass through the open gate of the channel to bind its binding site inside the pore.
- Fugu - hlavní producent tetrodotoxinu (TTX). TTX blokuje akční potenciály přes selektivní inhibici sodíkových kanálů bez toho, aby byly ovlivněny draslíkové kanály.



Sodíkové kanály



Site 1a Tetrodotoxin; saxitoxin

Site 1b μ -conotoxins

Site 2 Batrachotoxin; veratridine

Site 3 Scorpion α toxins

Site 4 Scorpion β toxins

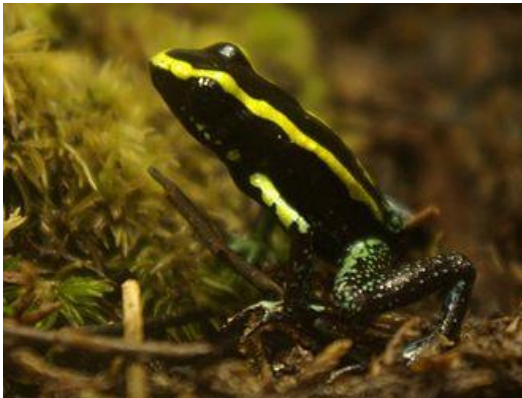
Site 5 Ciguatoxins, brevetoxins

Site 6 δ -conotoxins

Site 7 Pyrethroids

Antagonisté sodíkových kanálů

- **δ-conotoxin** inhibuje rychlou inaktivaci napěťově závislých sodíkových kanálů
- **Batrachotoxin (BTX)** je extrémně účinný kardiotoxický a neurotoxický steroidní alkaloid, který se nachází u některých druhů žab. Batrachotoxin se váže na sodíkové kanály nervových buněk, které zůstávají ireverzibilně otevřené a zabraňuje jejich uzavření. Neuron nemůže dál vysílat signály, což má za následek paralýzu.
- **Veratridine** je steroidní alkaloid, který se nachází v liliovitých rostlinách, specificky rodu *Veratrum* a *Schoenocaulon*. Po absorpci přes kůži anebo mukózu membrán působí jako neurotoxin tím, že se váže na napěťovo-závislé sodíkové kanály a zabraňuje jejich aktivaci. Postižené jsou hlavně srdeční, nervové a kostrosvalové bunkové membrány.
- **Tetrodotoxin** je blokátor sodíkových kanálů. Inhibuje tvorbu akčních potenciálů v neuronech tím, že se váže na napěťovo-závislé sodíkové kanály membrán neuronů a blokuje přechod sodíkových iontů (zodpovědných za růstovou fázi akčního potenciálu) do neuronu. Toto zabrání nervovému systému přenášet signály a následně svalům odpovědět na nervovou stimulaci.



Phylllobates aurotaenia



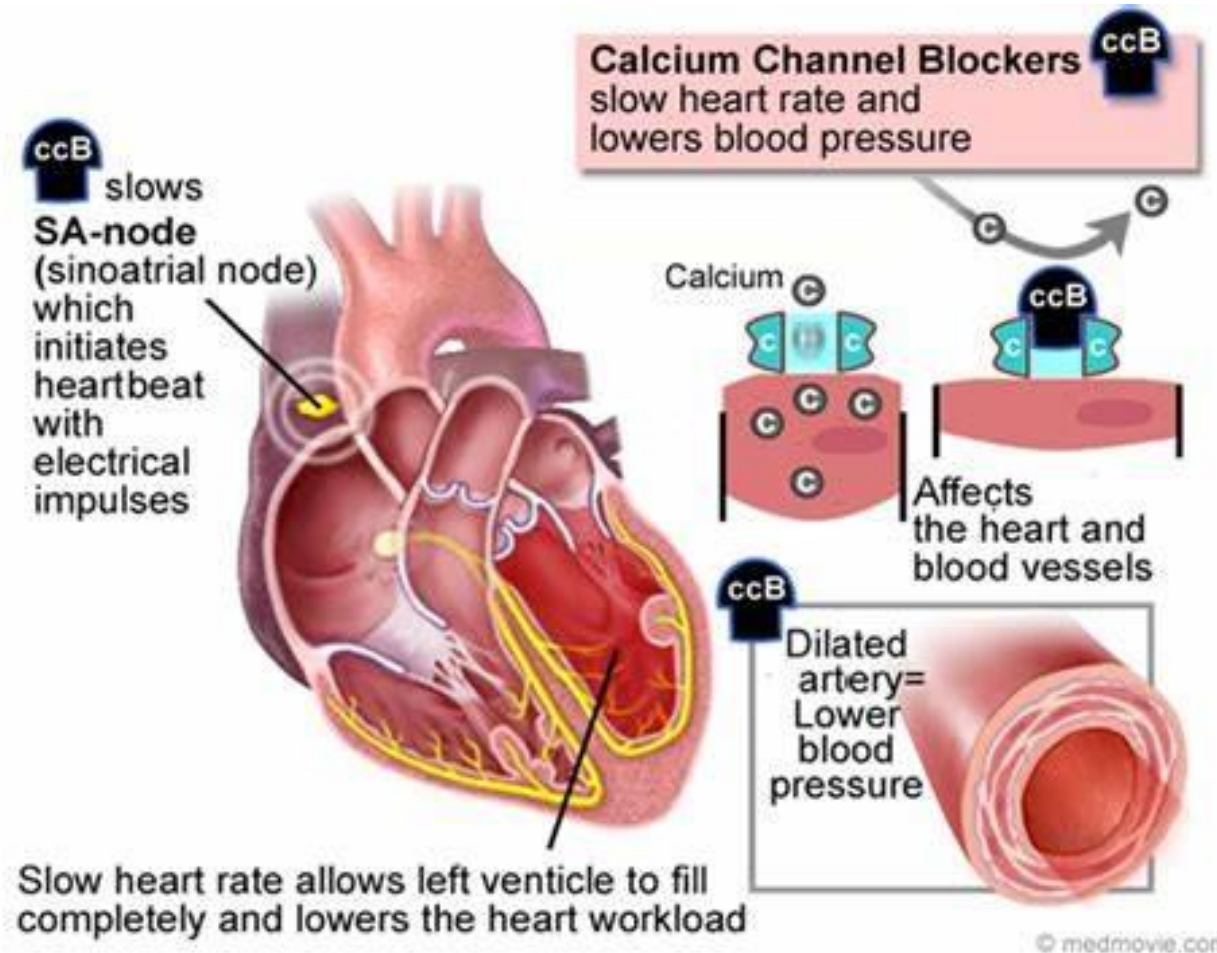
Veratrum album



Fugu

- **lidokain**
- **prokain** – zabraňují tvorbě akčních potenciálů inhibicí napěťově-závislých sodíkových kanálů sensorických neuronů.

Blokátory vápníkových kanálů




Blokátory vápníkových kanálů


- Látky blokující kalciový kanál (blokátory kalciového kanálu) snižují tok kalcia přes membránu do buňky blokem L-typu vápníkového kanálu a způsobují tím dlouhodobou dilataci hladkého svalu. Nejcitlivější je sval cévní, především arteriální, jehož uvolnění vede ke snížení cévní rezistence. Dilatace nastává i u mimocévního hladkého svalstva bronchů, GIT a dělohy.
- Blokátory Ca^{2+} kanálů I. generace = non-dihydropyridiny: nifedipin (je z první generace, ale patří mezi dihydropyridiny, stejně jako nicardipin), verapamil, diltiazem.
- 2. Blokátory Ca^{2+} kanálů II. generace = dihydropyridiny: isradipin, felodopin, nitrendipin, nisoldipin. Jedná se o dihydropyridinové deriváty, které oproti nifedipinu vykazují vyšší vaskulární selektivitu (výraznější vazodilatace při nižším negativně chronotropním a dromotropním účinku) a výhodnější farmakokinetické vlastnosti - delší působení.
- 3. Blokátory Ca^{2+} kanálů III. generace = dihydropyridiny: amlodipin, lacidipin, barnidipin. Jsou vysoce selektivní k cévám a mají pomalý nástup účinku, nedochází k reflexní aktivaci sympatiku. Působí dlouhodobě a antioxidačně.

Blokátory vápníkových kanálů – vedlejší účinky

- Tachykardie
- Hypotenzie
- Bolesti hlavy
- Zčervenání
- Periferní edém
- Nausea
- Dezorientace
- Bradykardie
- Reflexní tachykardie

Calcium Channel Blockers Overview

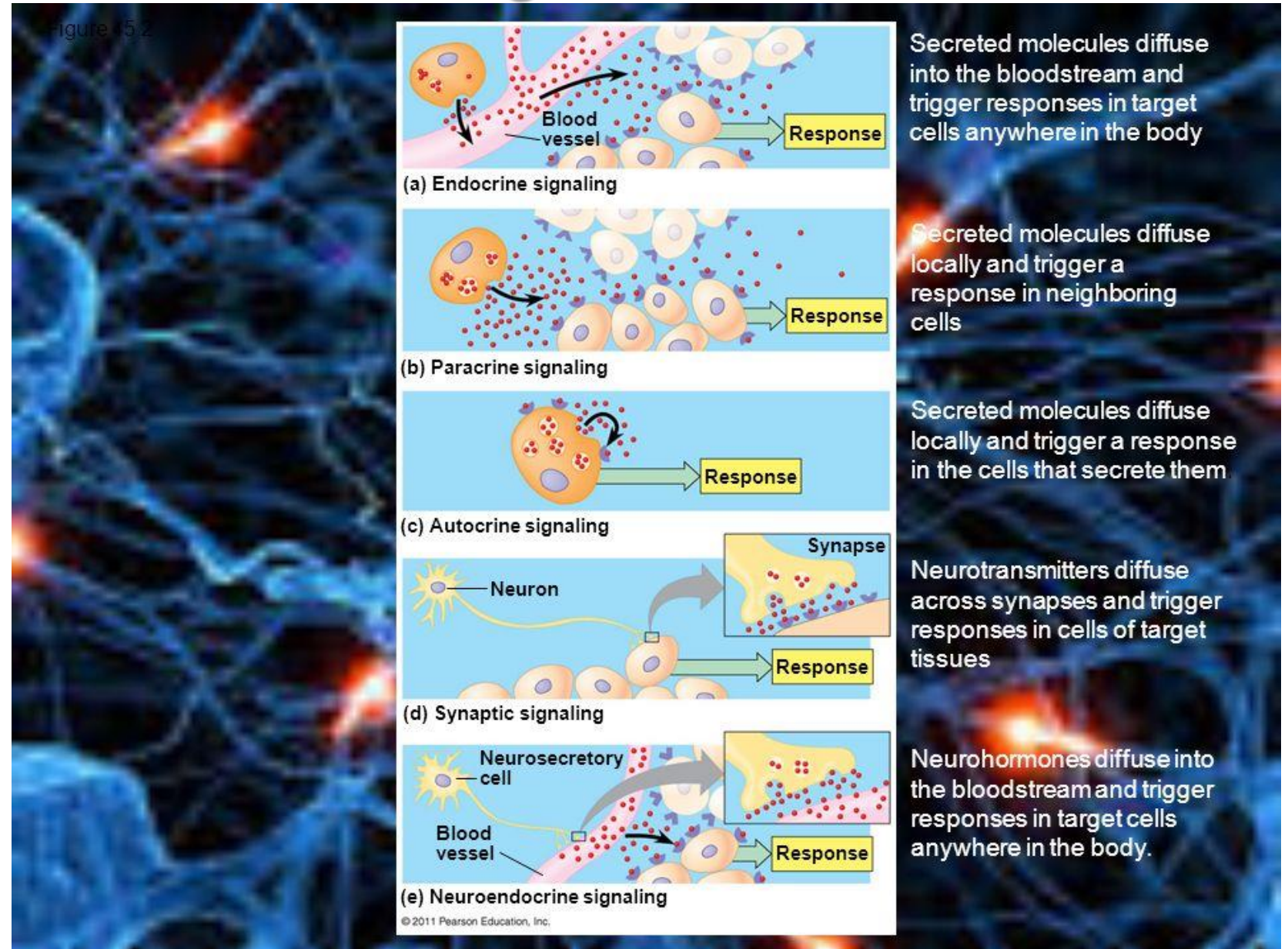
DHPs			
Amlodipine	<ul style="list-style-type: none">▪ Potent vasodilators @RxKeySlides▪ Generally used to treat hypertension and angina  <h4>Safety Considerations</h4> <table border="1"><tr><td>Reflex tachycardia, headache, flushing, peripheral edema...</td><td>Substrate of CYP3A4</td></tr></table>	Reflex tachycardia, headache, flushing, peripheral edema...	Substrate of CYP3A4
Reflex tachycardia, headache, flushing, peripheral edema...		Substrate of CYP3A4	
Felodipine			
Nifedipine			
Nicardipine <small>eto</small>			

Non-DHPs			
Diltiazem	<ul style="list-style-type: none">▪ Negative inotropic & chronotropic▪ Slow cardiac conduction▪ Class IV antiarrhythmic drugs  <h4>Safety Considerations</h4> <table border="1"><tr><td>Bradycardia, cardiac conduction abnormalities...</td><td>Major CYP3A4 Inhibitor</td></tr></table>	Bradycardia, cardiac conduction abnormalities...	Major CYP3A4 Inhibitor
Bradycardia, cardiac conduction abnormalities...		Major CYP3A4 Inhibitor	
Verapamil			
<small>RxKeySlides</small> Avoid use with beta blockers			

DHPs= Dihydropyridines @RxKeySlides

Hormonální regulace

- **Autokrinní** – hormony ovlivňují mateřskou buňku
- **Parakrinní** – hormony ovlivňují sousední buňky
- **Neurokrinní** – hormony ovlivňují vzdálené buňky – přenos neuronální dráhy v kombinaci s krevním řečištěm
- **Endokrinní** – hormony ovlivňují vzdálené buňky – přenos krevním řečištěm



Hormony

Žlázy s vnitřní sekrecí:

Hypotalamovo-hypofýzový komplex – např. somatotropní hormon, vazopresin, oxytocin

Epifýza – melatonin

Štítná žláza – tyreoidální hormony

Příštítní tělíska - parathormon

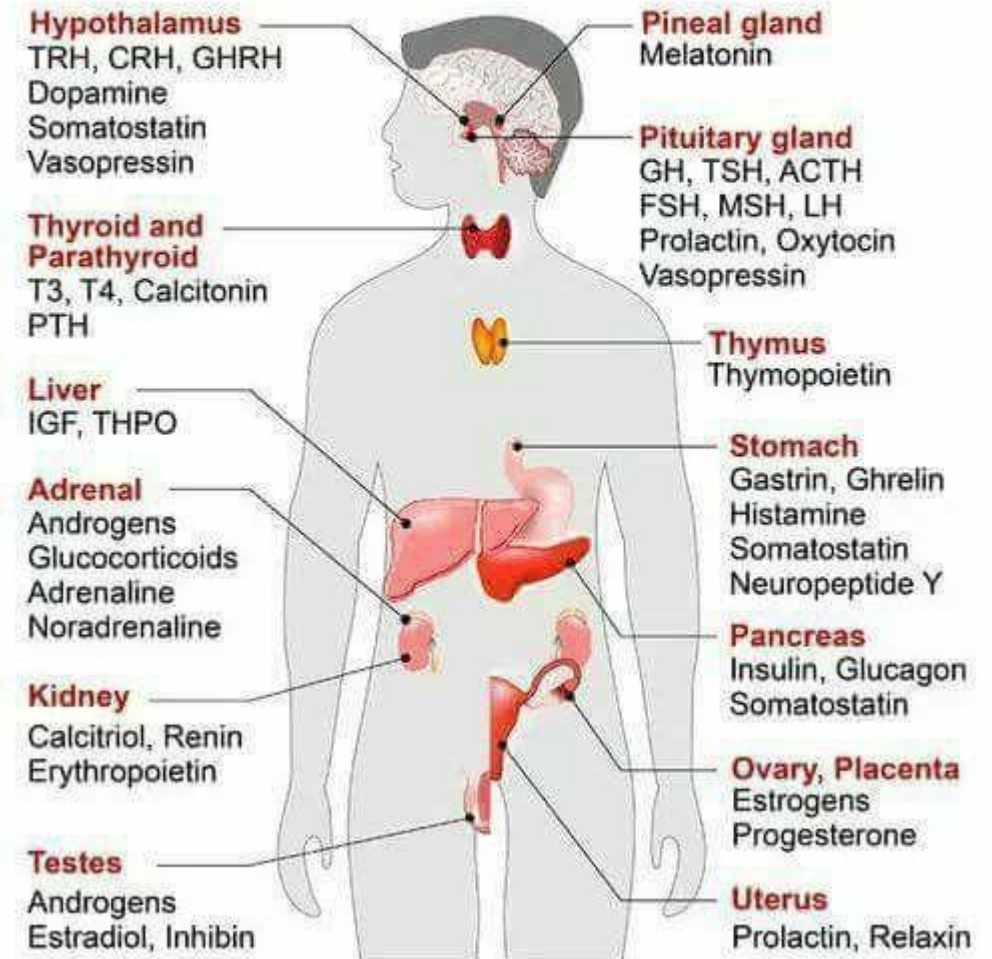
Tymus - tymulin, tymopoetin, atd.

Pankreas – inzulin, glukagon

Nadledviny - adrenalin, noradrenalin

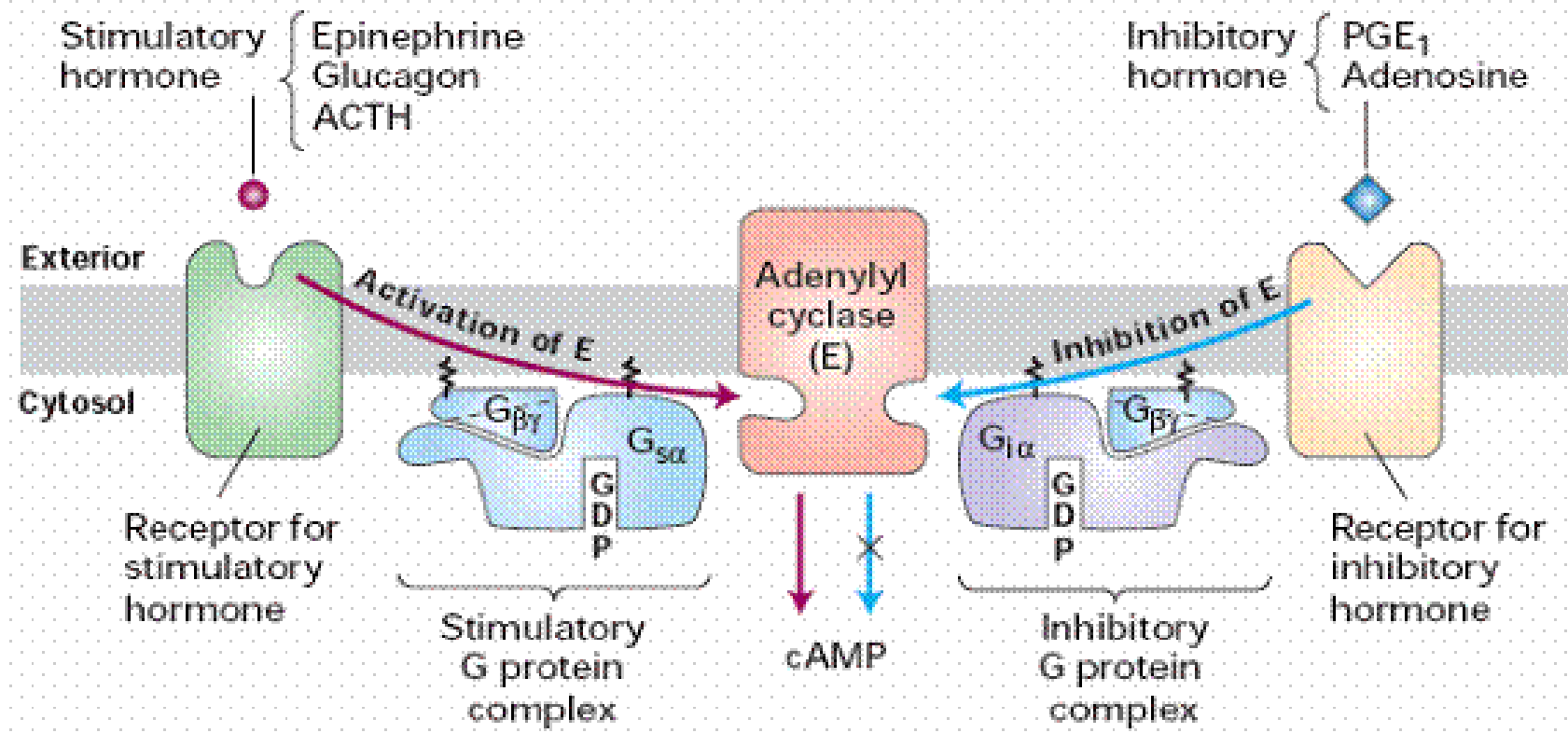
Pohlavní žlázy – testosteron, estrogeny, progesteron

HORMONES



Hormony působící prostřednictvím cyklického AMP

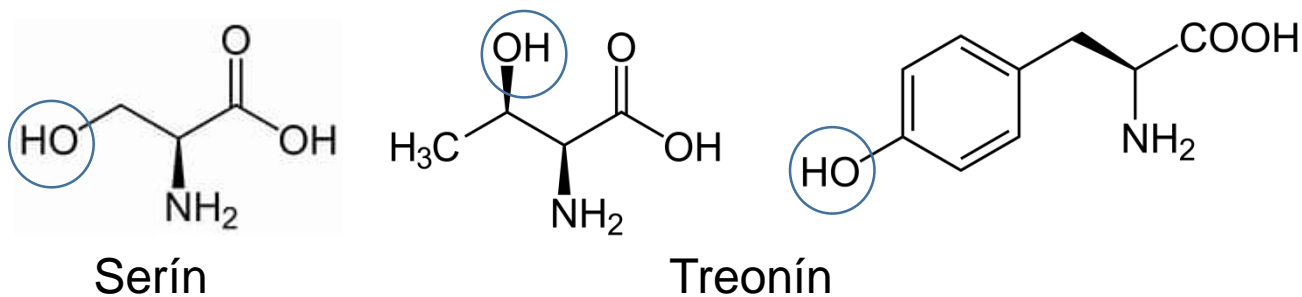
cAMP objevil v roce 1961 Earl Sutherland



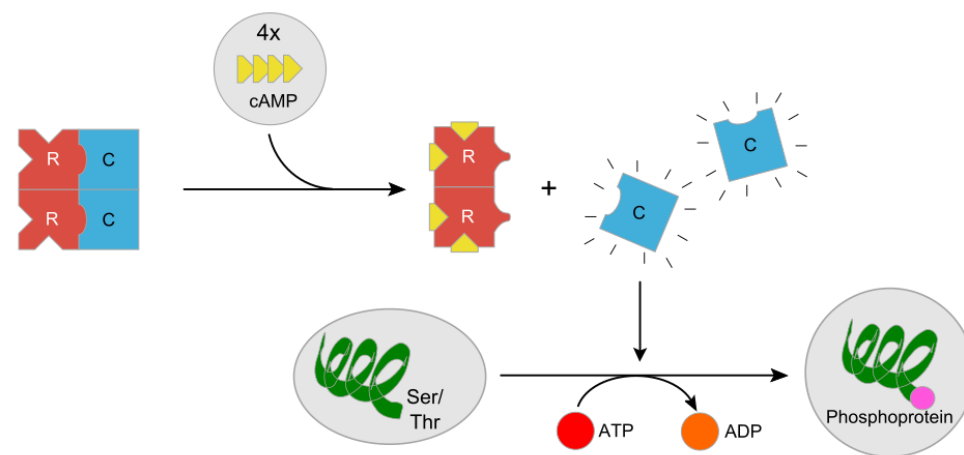
Hormony působící prostřednictvím cyklického AMP

cAMP aktivuje **proteinkinázu A** (PKA) – obsahuje dvě regulační (R) a dvě katalytické (C) podjednotky – R₂C₂. cAMP se váže na R, kinázovou aktivitu má C. Po navázání cAMP na R se disociuje komplex R₂C₂ a C se stává aktivní. C přenáší fosfátovou skupinu z ATP na různé enzymové proteiny. Fosforylace zpravidla probíhá na OH-skupině **serinových, treoninových**, anebo **tyrozinových** zbytcích substrátu.

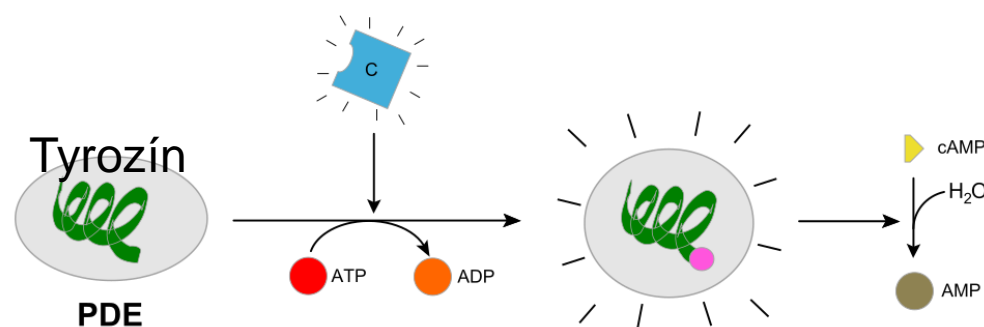
Fosforylace patří mezi **reverzibilní** posttranslační úpravy proteinů.



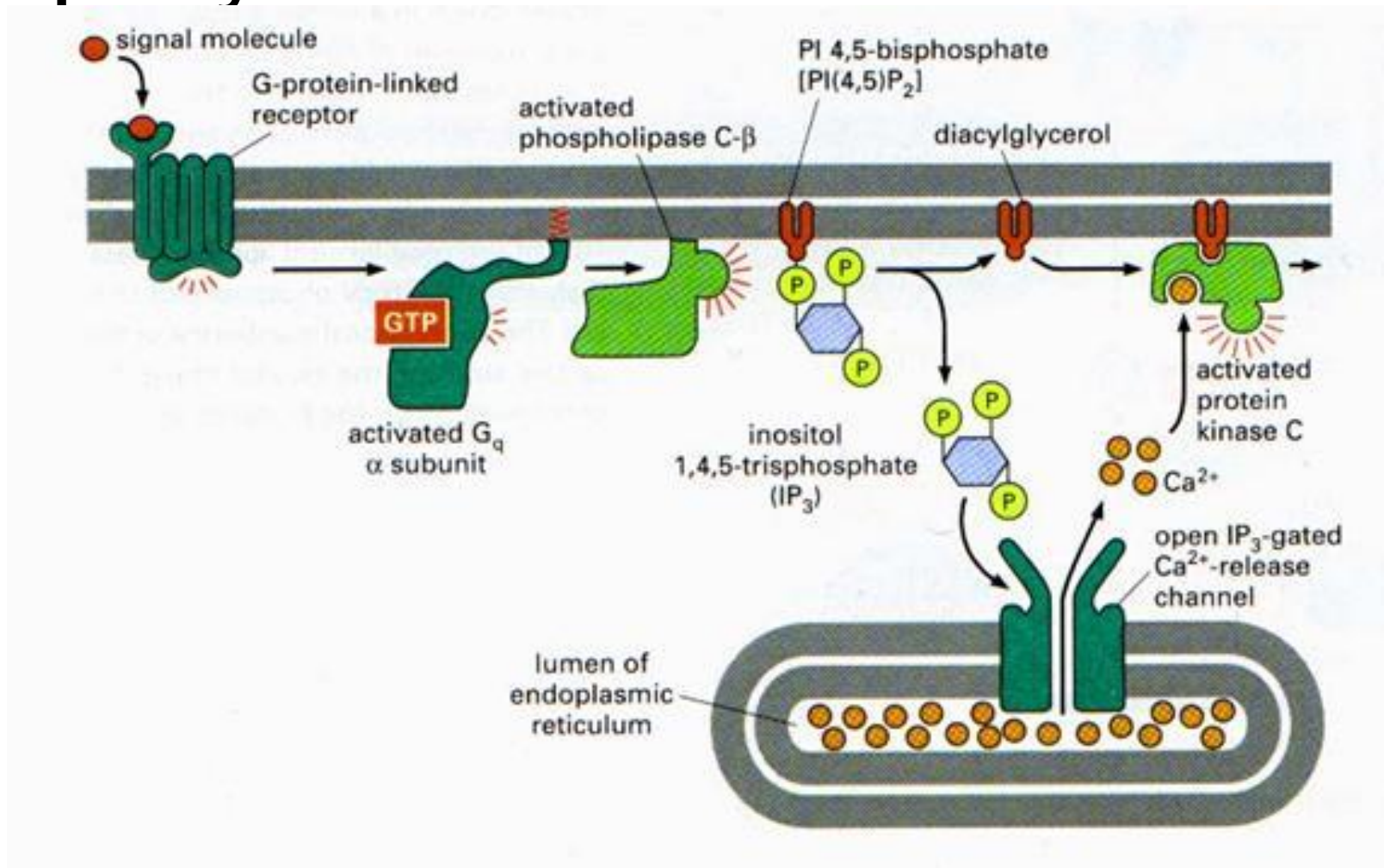
A



B



Hormony působící prostřednictvím fosfolipázy C

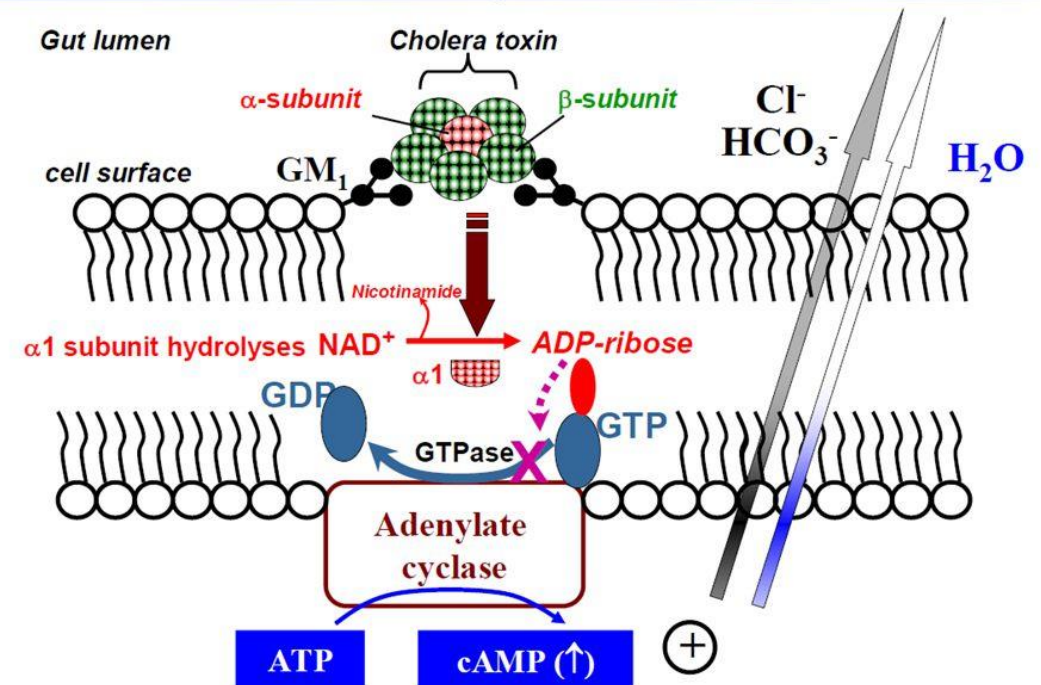


Modulátory G-proteinů

Toxin cholery je kódovaný gramnegativní bakterií *Vibrio cholerae*. Tento enterotoxin obsahuje dvě podjednotky A a pět podjednotek B. Podjednotka B se váže s gangliozidem GM1 na povrchu střevních mukózových buněk. Podjednotka A potom vstupuje do vnitřní vrstvy membrány, což vede k ribozylaci alfa-podjednotky Gs, což má za následek ireverzibilní aktivaci G-proteinu.

Mechanismus účinku cholera genu

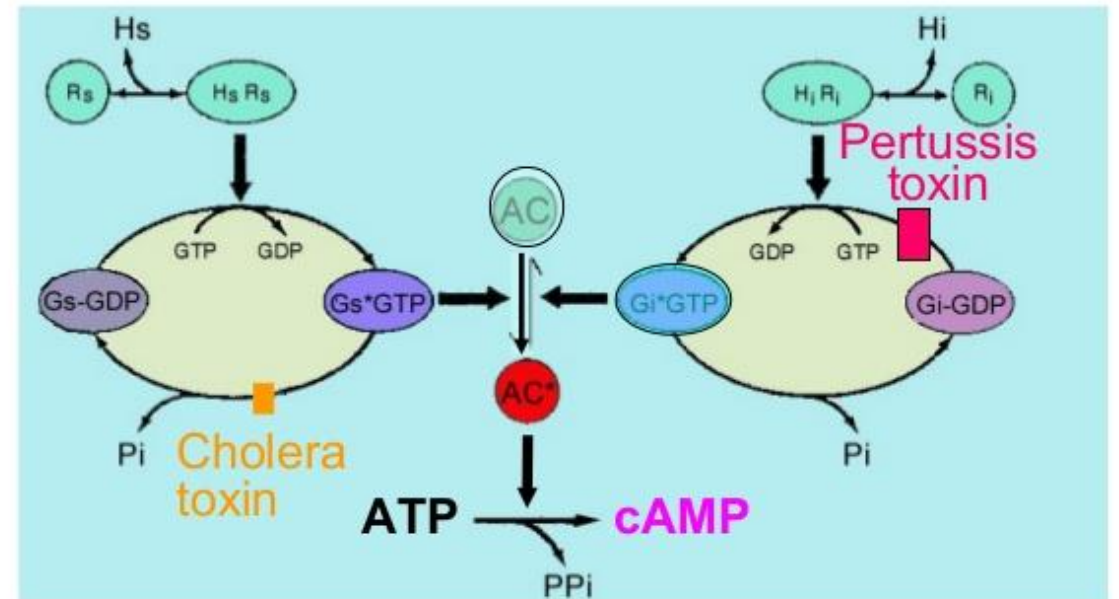
Dr. Barry Campbell
Dept of Gastroenterology
University of Liverpool



Modulátory G-proteinů

Toxín pertussis (z bakterie *Bordetella pertussis*) ribozyluje alfa podjednotku G_i proteinu a brání komplexu G_i -GDP interagovat s aktivovaným receptorem. Tím je inhibováno působení hormonů přes G_i .

Pertussigen: dysregulation of adenylate cyclase



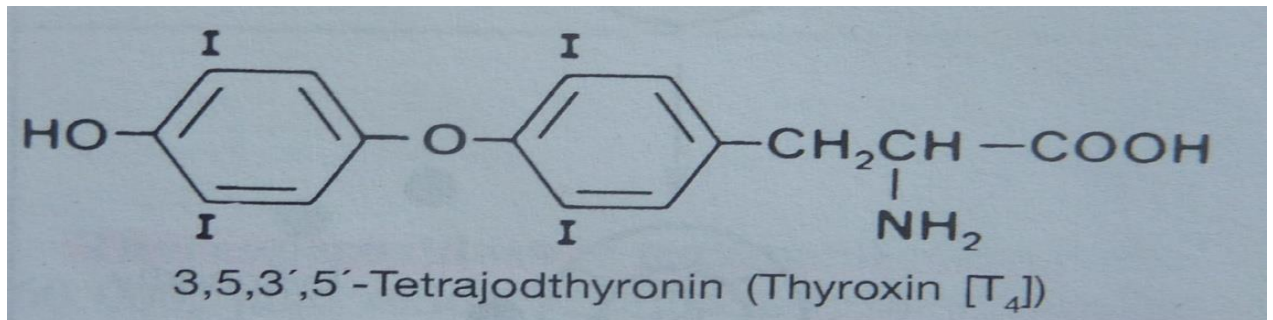
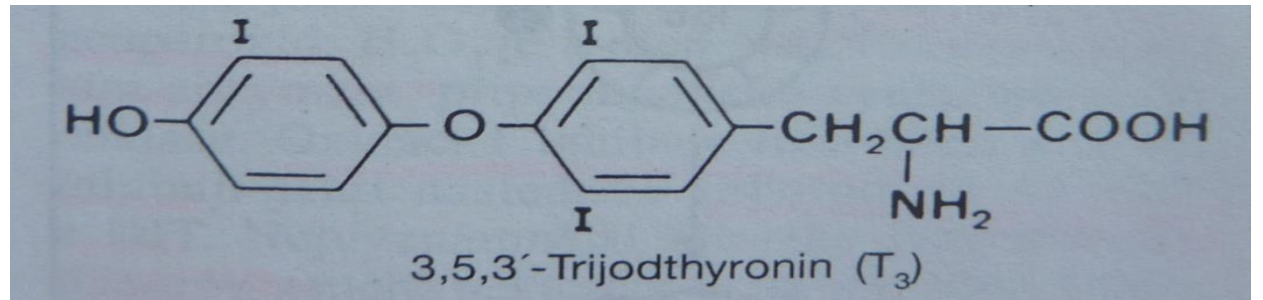
Hormony - funkce

Hormon	Produkce	Funkce	Nedostatek	Modulátory/léčba
Tyroidální hormony	Štítná žláza		hypotyreóza	Substituční léčba
Katecholaminy - dopamin	Hlavně mozek – hypotalamus, dopaminergní buňky	psychické funkce – nálada, emoce, Pociťování požitku	Deprese, anhedonie, Parkinsonova nemoc	Návykové látky, např opiáty Levodopa, Carbidopa
Katecholaminy – adrenalin, noradrenalin	Nadledviny	Příprava organismu na zvýšenou aktivitu, stresový hormon	Mohou selhat životní funkce	α a β -blokátory; β 2- agonisti
Steroidní hormony - pohlavní	Pohlavní orgány	Rozvoj primárních a sekundárních pohlavních znaků		Substituční léčba
Kortikoidy	Kůra nadledvin	Inhibují zápalovou a alergickou reakci	Addisonova choroba – poruchy oběhové soustavy	Substituční léčba (dexametazon, prednizon)
Inzulin a glukagon	pankreas	Metabolismus glukózy	NI - diabetes	Substituční léčba
Angiotenzin II	Cévy, lokálně v tkanivách	Vazokonstriktor, signální molekula		

Inkretinové hormony, hypotalamo-hypofyzární hormony

Tyreoidální hormony - funkce

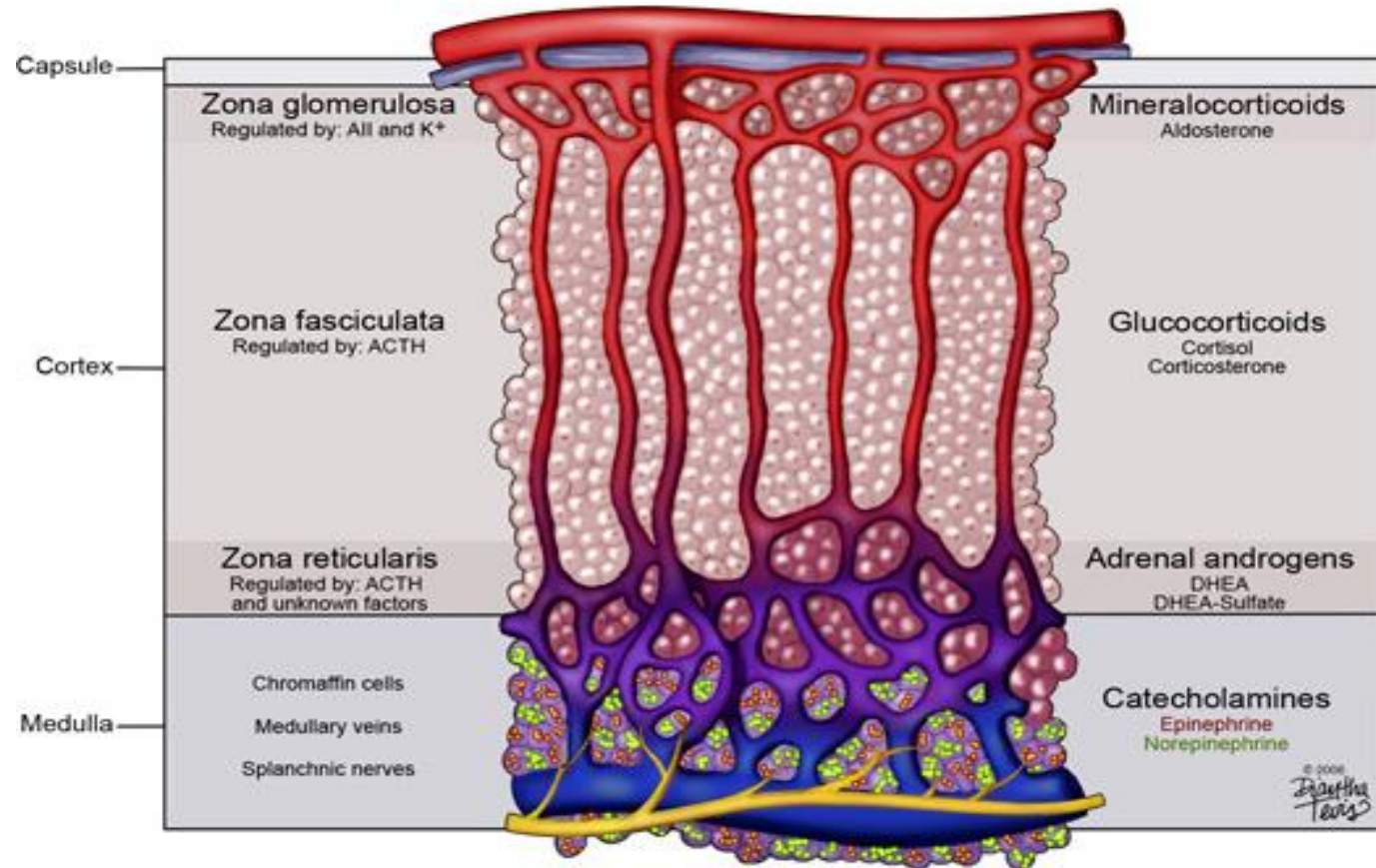
- Zvyšují metabolický obrat
- Stimulují energetický metabolismus
- Zvyšují spotřebu O_2 a tvorbu tepla
- Celkový růst organismu
- Maturace – intrauterinně
- Stimulace tvorby erythropoetinu – krvetvorba
- Počet receptorů pro katecholaminy v srdci



Hormony nadledvin

- Katecholaminy, hlavně adrenalin
- Kortikoidy, hlavně:

- Mineralokortikoidy (aldosteron)
- Glukokortikoidy (kortizol)

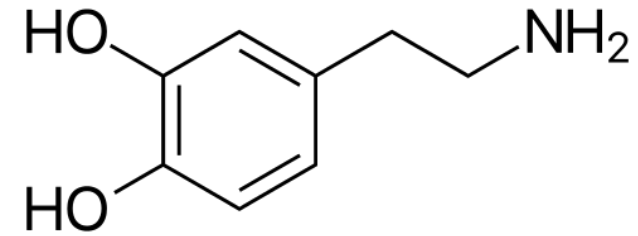


Hormony - funkce

Hormon	Produkce	Funkce	Nedostatek	Modulátory/léčba
Tyreoidální hormony	Štítna žláza		hypotyreóza	Substituční léčba
Katecholaminy - dopamin	Hlavně mozek – hypotalamus, dopaminergné buňky	psychické funkce – nálada, emoce, pociťování požitku	Depresie, anhedónia, Parkinsonova choroba	Návykové látky, napr. opiáty Levodopa, Carbidopa
Katecholaminy – adrenalin, noradrenalin	Nadledviny	Příprava organismu na zvýšenou aktivitu, stresový hormon	Mohou selhat životní funkce	α a β -blokátory; β 2- agonisti
Steroidní hormony - pohlavní	Pohlavní orgány	Rozvoj primárních a sekundárních pohlavních znaků		Substituční léčba
Kortikoidy	Kůra nadledvin	Inhibují zápalovou a alergickou reakci	Addisonova choroba – poruchy oběhové soustavy	Substituční léčba (dexametazón, prednizón)
Inzulín a glukagón	pankreas	Metabolismus glukózy	NI - diabetes	Substituční léčba
Angiotenzin II	Cévy, lokálně v tkanivách	Vazokonstriktor, signální molekula		

Inkretinové hormony, hypotalamo-hypofyzární hormony

Dopamin



Dopamin – hormon, který funguje hlavně jako neurotransmitter v CNS

Působí přes svoje receptory – D1 – D5

Dopaminové receptory v mozku zprostředkovávají účinky dopaminu na mnohé psychické funkce – nálada, emoce, pocitování požitku

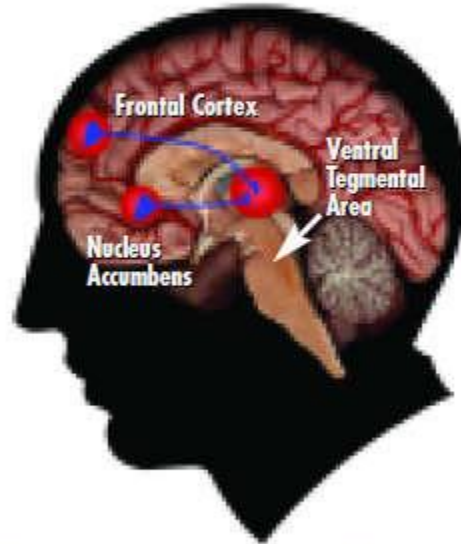
- regulace motivačního a odměňovacího chování
- Kokain a opioidy ovlivňují dopaminergní přenos na synapsách v CNS



Dopaminová odpověď

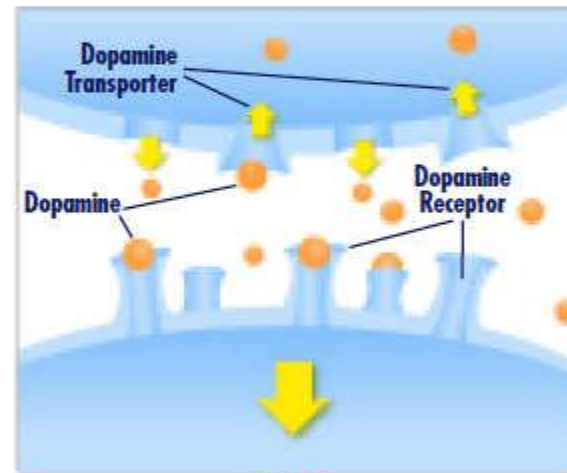
DRUGS OF ABUSE TARGET THE BRAIN'S PLEASURE CENTER

Brain reward (dopamine) pathways

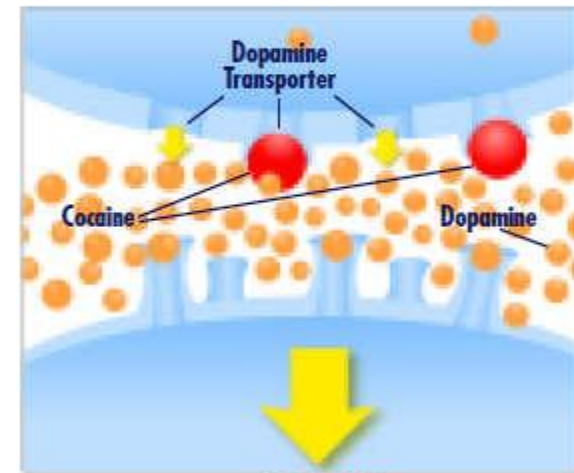


These brain circuits are important for natural rewards such as food, music, and sex.

Drugs of abuse increase dopamine



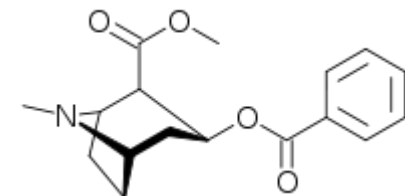
FOOD



COCAINE

Typically, dopamine increases in response to natural rewards such as food. When cocaine is taken, dopamine increases are exaggerated, and communication is altered.

Kokain je inhibítozem zpětného vychytávání dopaminu, noradrenalinu a serotoninu v mozku.

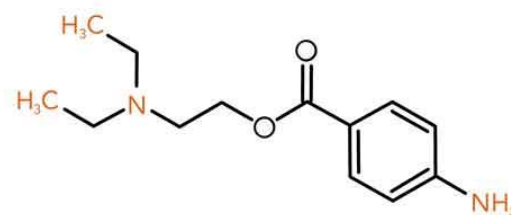
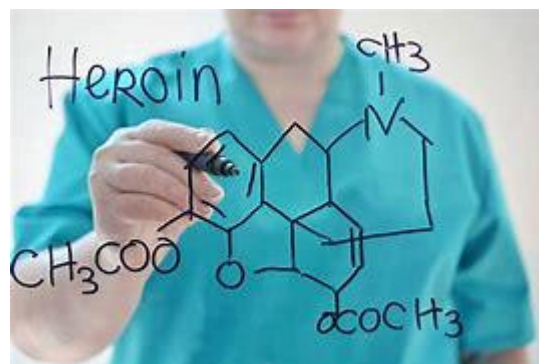


Návykové látky (drogy)

Jsou to psychotropní látky, které ovlivňují duševní stav člověka. Poškozují vnitřní orgány, hlavně játra.

Dělí se na:

- Organické rozpouštědla (alkohol, toluen)
- Stimulační drogy (nikotin, kofein, kokain, pervitin)
- Konopné drogy (marihuana, hašiš)
- Halucinogenní (extáze, LSD, lysohlávky)
- Opiáty (opium, heroin)



kokain



Kokainovník pravý



Konope siate

Návykové látky (drogy)

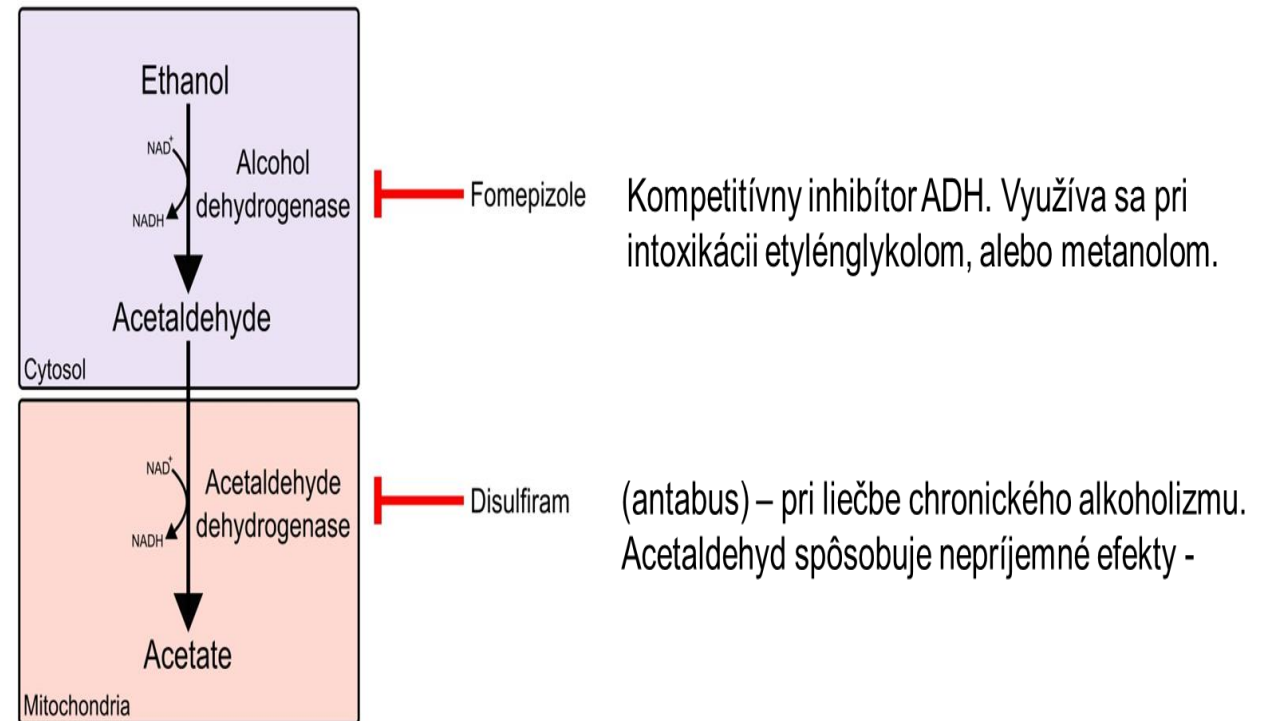
ALKOHOL

Společně s nikotinem je nejrozšířenější drogou na světě. Meziprodukt acetaldehyd – kocovina. Zvyšuje hladinu dopaminu až o 360%.

HEROIN

Vysoké nebezpečí předávkování, protože smrtelná dávka je jen 5x větší než ta, která je potřebná na vyvolání jeho účinků.

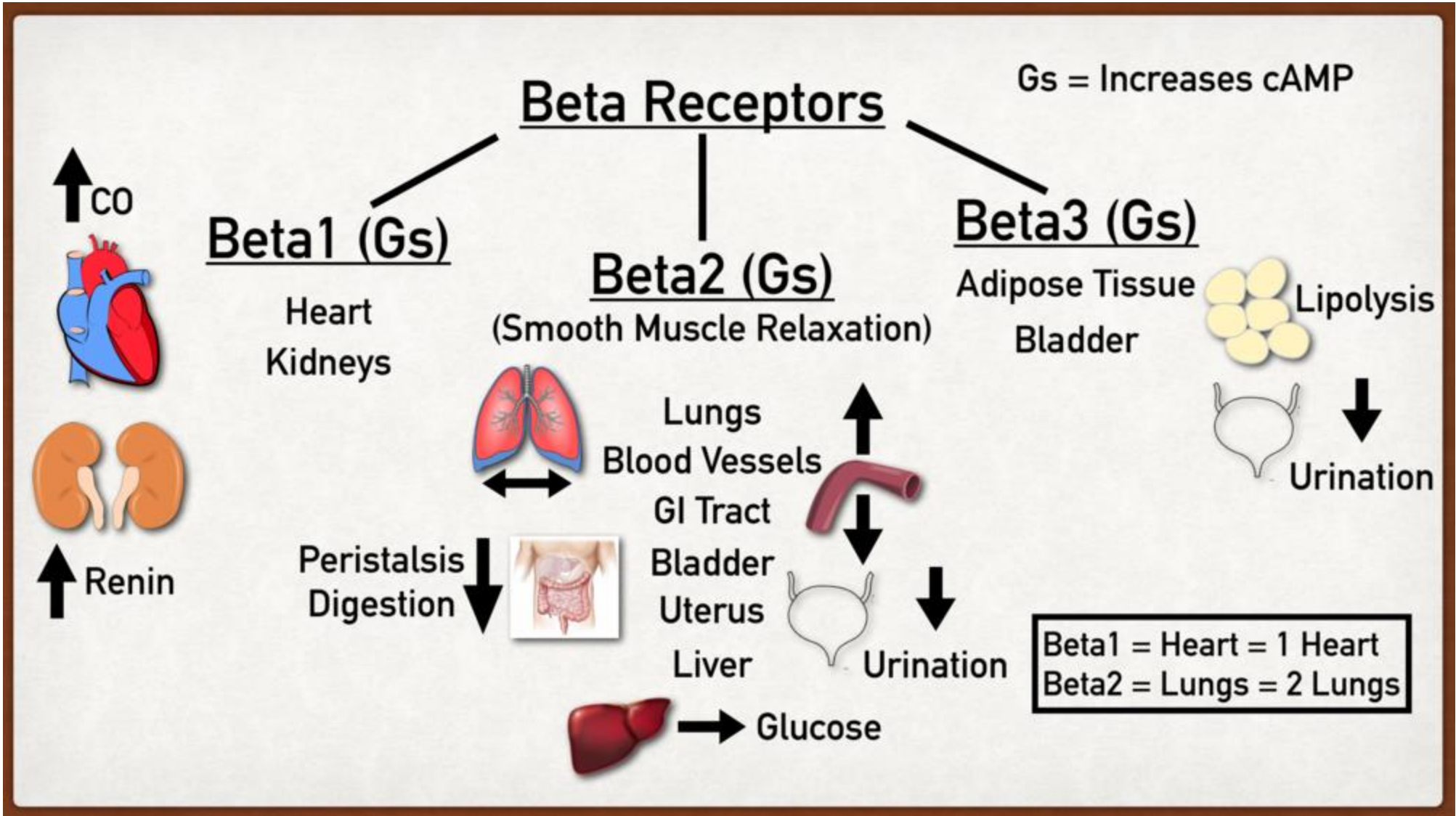
Ethanol Metabolism



Hormony - funkce

Hormon	Produkce	Funkce	Nedostatek	Modulátory/léčba
Tyreoidální hormony	Štítna žláza		hypotyreóza	Substituční léčba
Katecholaminy - dopamin	Hlavně mozek – hypotalamus, dopaminergní buňky	psychické funkce – nálada, emoce, pocitování požitku	Deprese, anhedonie, Parkinsonova choroba	Návykové látky, např. opiáty Levodopa, Carbidopa
Katecholaminy – adrenalin, noradrenalin	Nadledviny	Příprava organismu na zvýšenou aktivitu, stresový hormon	Mohou selhat životní funkce	α a β -blokátory; β 2- agonisti
Steroidní hormony - pohlavní	Pohlavní orgány	Rozvoj primárních a sekundárních pohlavních znaků		Substituční léčba
Kortikoidy	Kůra nadledvin	Inhibují zápalovou a alergickou reakci	Addisonova choroba – poruchy oběhové soustavy	Substituční léčba (dexametazón, prednizón)
Inzulín a glukagón	pankreas	Metabolismus glukózy	NI - diabetes	Substituční léčba
Angiotenzin II	Cévy, lokálně v tkanivech	Vazokonstriktor, signální molekula		

Inkretinové hormóny, hypotalamo-hypofyzární hormóny



Agonisté a antagonisté adrenergických receptorů

Beta-blokátory – představují skupinu léčiv zaměřených na β -adrenergní receptor. Beta-blokátory jsou schopné bránit vazbě adrenalinu (a dalších hormonů) na tyto receptory a bránit tak účinkům těchto hormonů na lidský organizmus. Tato vlastnost z nich dělá vhodná léčiva pro pacienty se srdeční arytmií (na prevenci opakovaného infarktu myokardu), či vysokým krevním tlakem.

Alfa-blokátory – představují skupinu látek zaměřených na α -adrenergní receptor. Mají schopnost relaxovat hladké svaly a nebo cévy.

Indikace pro administraci beta agonistů:

- Bradykardie
- Astma
- Chronická obstrukční plicní choroba
- Srdeční selhání
- Alergické reakce
- Hyperkalémie
- Otrava beta-blokátory

Hormony - funkce

Hormon	Produkce	Funkce	Nedostatek	Modulátory/léčba
Tyreoidální hormony	Štítná žláza		hypotyreóza	Substituční léčba
Katecholaminy - dopamin	Hlavně mozek – hypotalamus, dopaminergní buňky	psychické funkce – nálada, emoce, pocitování požitku	Deprese, anhedonie, Parkinsonova choroba	Návykové látky, např. opiáty Levodopa, Carbidopa
Katecholaminy – adrenalin, noradrenalin	Nadledviny	Příprava organismu na zvýšenou aktivitu, stresový hormon	Mohou selhat životní funkce	a a b-blokátory; b2- agonisti
Steroidní hormony - pohlavní	Pohlavní orgány	Rozvoj primárních a sekundárních pohlavních znaků		Substituční léčba
Kortikoidy	Kůra nadledvin	Inhibují zápalovou a alergickou reakci	Addisonova choroba – poruchy oběhové soustavy	Substituční léčba (dexametazón, prednizón)
Inzulin a glukagón	pankreas	Metabolismus glukózy	NI - diabetes	Substituční léčba
Angiotenzín II	Cévy, lokálně v tkanivech	Vazokonstriktor, signální molekula		

Inkretinové hormony, hypotalamo-hypofyzární hormony

Testosteron

Testosteron – syntetizovaný převážně v testes

Muži 6-10 mg /den, poločas rozpadu 10 min., Ženy 0,4 mg /den

Anabolické účinky – proteosyntéza, růst svalové hmoty a kostí

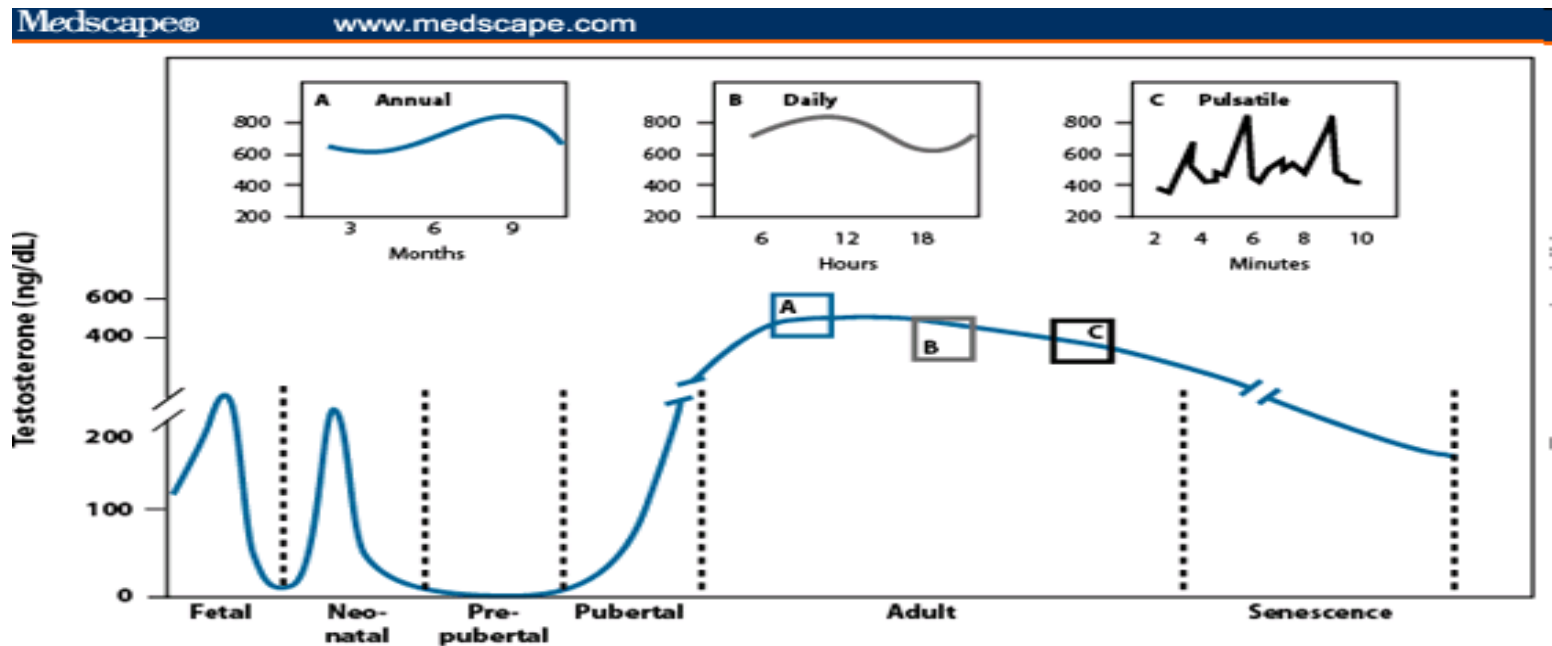
Vývoj a zachování mužských sekundárních pohlavních znaků

Funkce mužské

Reprodukční soustavy

Předčasná smrt

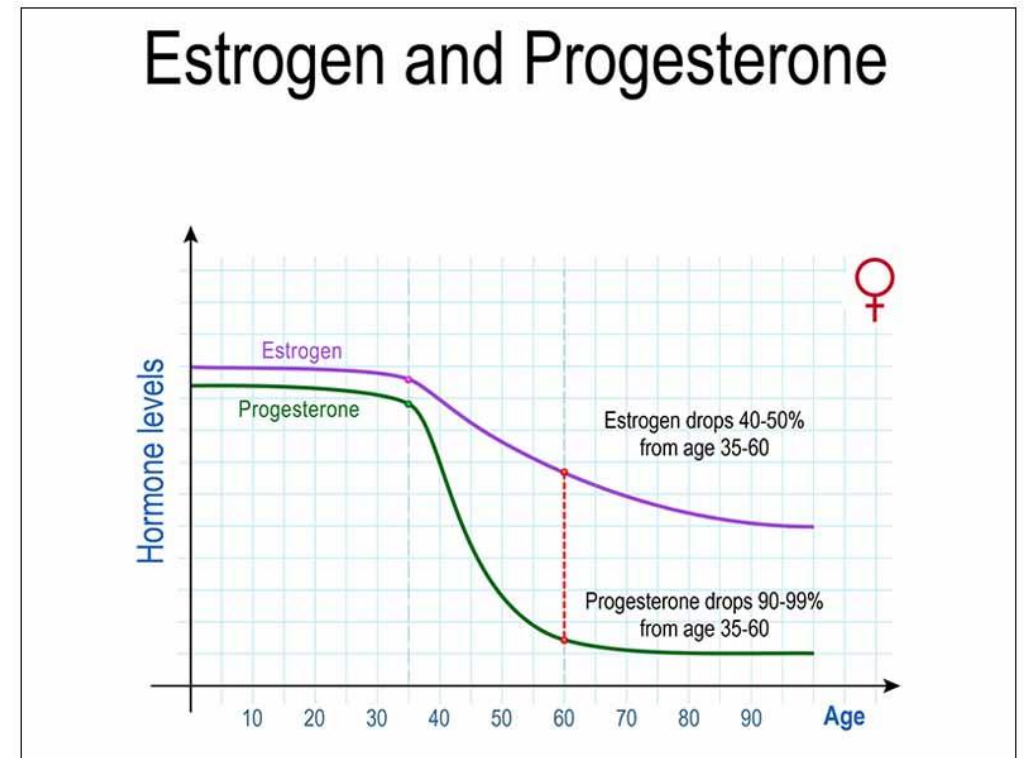
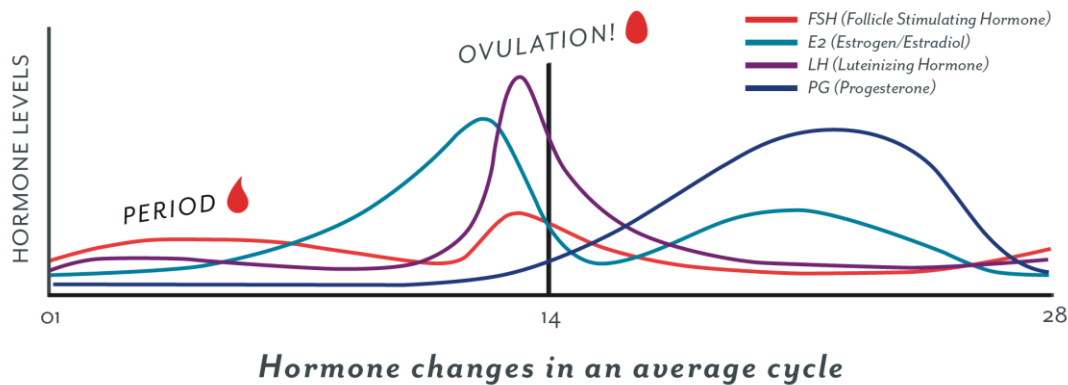
vlasových folikulů



Progesteron

Progesteron – vznik v ovariu a placentě

- příprava dělohy na těhotenství
- udržení plodu
- rozvoj alveol v mléčných žlázách
- Metabolický intermediát na produkci ostatních steroidních hormonů
- Pokles PR –vznik vrásek

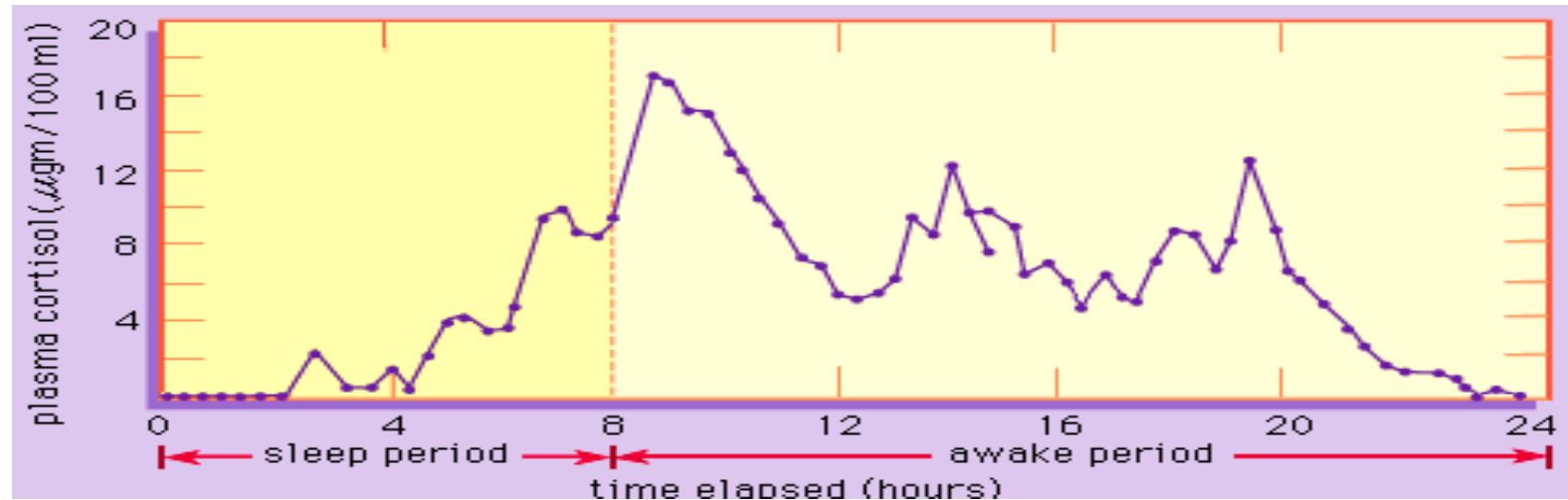


Hormony - funkce

Hormon	Produkce	Funkce	Nedostatek	Modulátory/léčba
Tyreoidální hormony	Štítna žláza		hypotyreóza	Substituční léčba
Katecholaminy - dopamin	Hlavně mozek – hypotalamus, dopaminergní buňky	psychické funkce – nálada, emoce, pociťování požitku	Deprese, anhedonie, Parkinsonova choroba	Návykové látky, např. opiáty Levodopa, Carbidopa
Katecholaminy – adrenalin, noradrenalin	Nadledviny	Příprava organismu na zvýšenou aktivitu, stresový hormon	Mohou selhat životní funkce	α a β -blokátory; β 2- agonisti
Steroidní hormony - pohlavní	Pohlavní orgány	Rozvoj primárních a sekundárních pohlavních znaků		Substituční léčba
Kortikoidy	Kůra nadledvin	kontrolují metabolismus cukrů, tuků a bílkovin a působí protizápalově	Addisonova choroba – poruchy oběhové soustavy	Substituční léčba (dexametazón, prednizón)
Inzulín a glukagón	pankreas	Metabolismus glukózy	NI - diabetes	Substituční léčba
Angiotenzín II	Cévy, lokálně v tkanivech	Vazokonstriktor, signální molekula		

Inkretinové hormony, hypotalamo-hypofyzárne hormony

Biochemie II - Kortizol



Kortizol je nutný pro život

-produkce glukózy

-podpora svalové odpovědi

-vliv na CNS, na funkci ledvin a imunitní odpověď

Sval- bazální hladiny jsou potřebné pro kontraktilitu, nadbytek – atrofie, Cushingův syndrom

Kosti- snižuje hmotnost kostí

Spojivové tkanivo- zvýšená hladina způsobuje ztenčení kůže a kapilárních cév



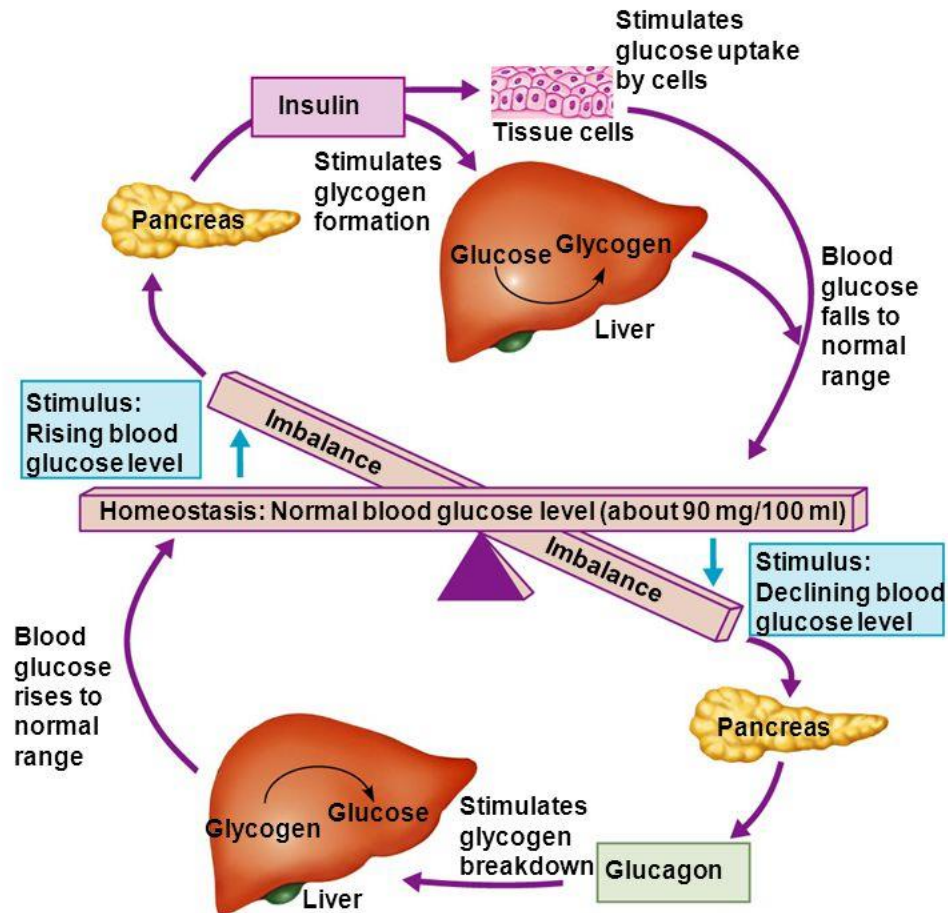
Hormony - funkce

Hormon	Produkce	Funkce	Nedostatek	Modulátory/léčba
Tyreoidálne hormóny	Štítna žľaza		hypotyreóza	Substituční léčba
Katecholaminy - dopamin	Hlavně mozek – hypotalamus, dopaminergní buňky	psychické funkce – nálada, emoce, pociťování požitku	Deprese, anhedonie, Parkinsonova choroba	Návykové látky, např. opiáty Levodopa, Carbidopa
Katecholaminy – adrenalin, noradrenalin	Nadledviny	Příprava organismu na zvýšenou aktivitu, stresový hormon	Mohou selhat životní funkce	α a β -blokátory; β 2- agonisti
Steroidní hormony - pohlavní	Pohlavní orgány	Rozvoj primárních a sekundárních pohlavních znaků		Substituční léčba
Kortikoidy	Kůra nadledvin	kontrolují metabolismus cukrů, tuků a bílkovin a působí protizápalově	Addisonova choroba – poruchy oběhové soustavy	Substituční léčba (dexametazón, prednizón)
Inzulin a glukagón	pankreas	Metabolizmus glukózy	NI - diabetes	Substituční léčba
Angiotenzín II	Cévy, lokálně v tkanivech	Vazokonstriktor, signálna molekula		

Inkretínové hormóny, hypotalamo-hypofyzárne hormóny

Propojení funkce inzulínu a glukagonu

Figure 16.18: Regulation of blood glucose levels by insulin and glucagon, p. 633.

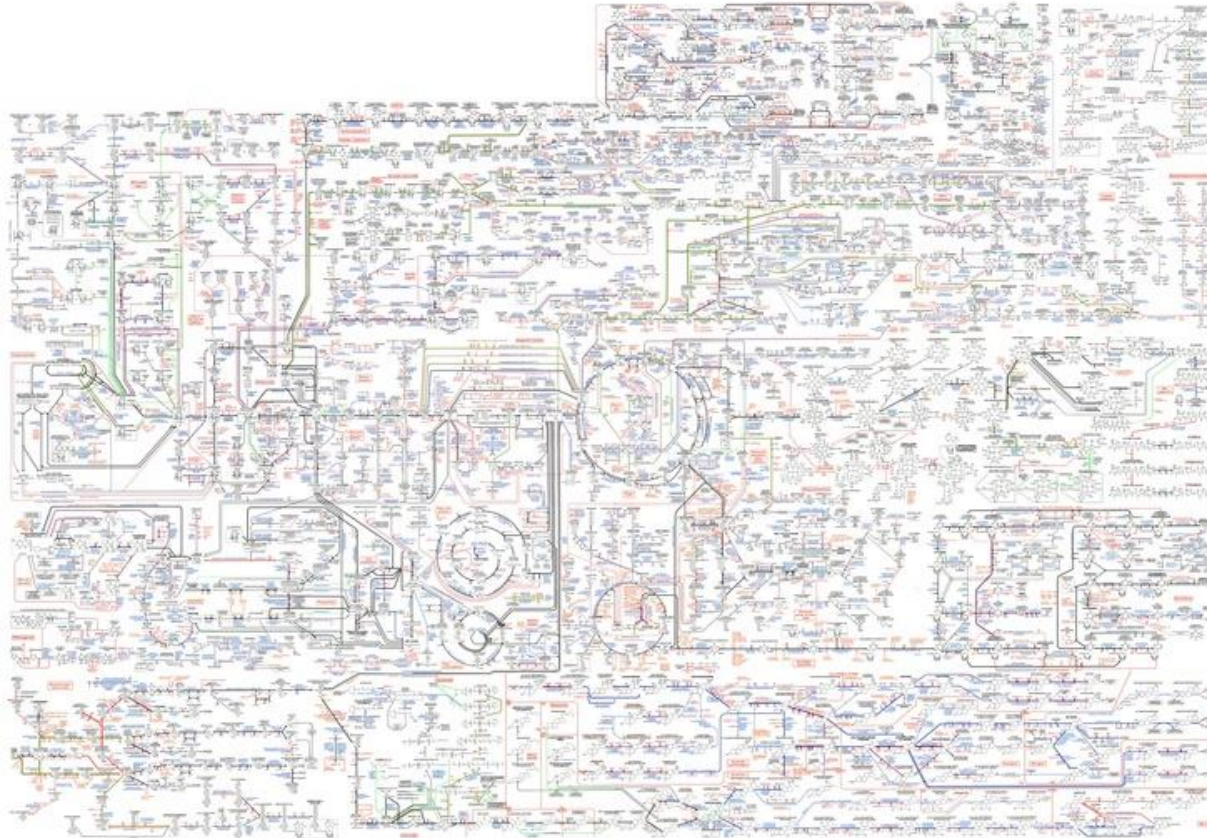


Insulin – Anabolic and Glucagon - Catabolic

Metabolic Action	Insulin	Glucagon
Glycogen synthesis	↑	↓
Glycolysis (energy release)	↑	↓
Lipogenesis	↑	↓
Protein synthesis	↑	↓
Glycogenolysis	↓	↑
Gluconeogenesis	↓	↑
Lipolysis	↓	↑
Ketogenesis	↓	↑

Děkuji za pozornost.

WHAT PART OF



DO YOU NOT UNDERSTAND?