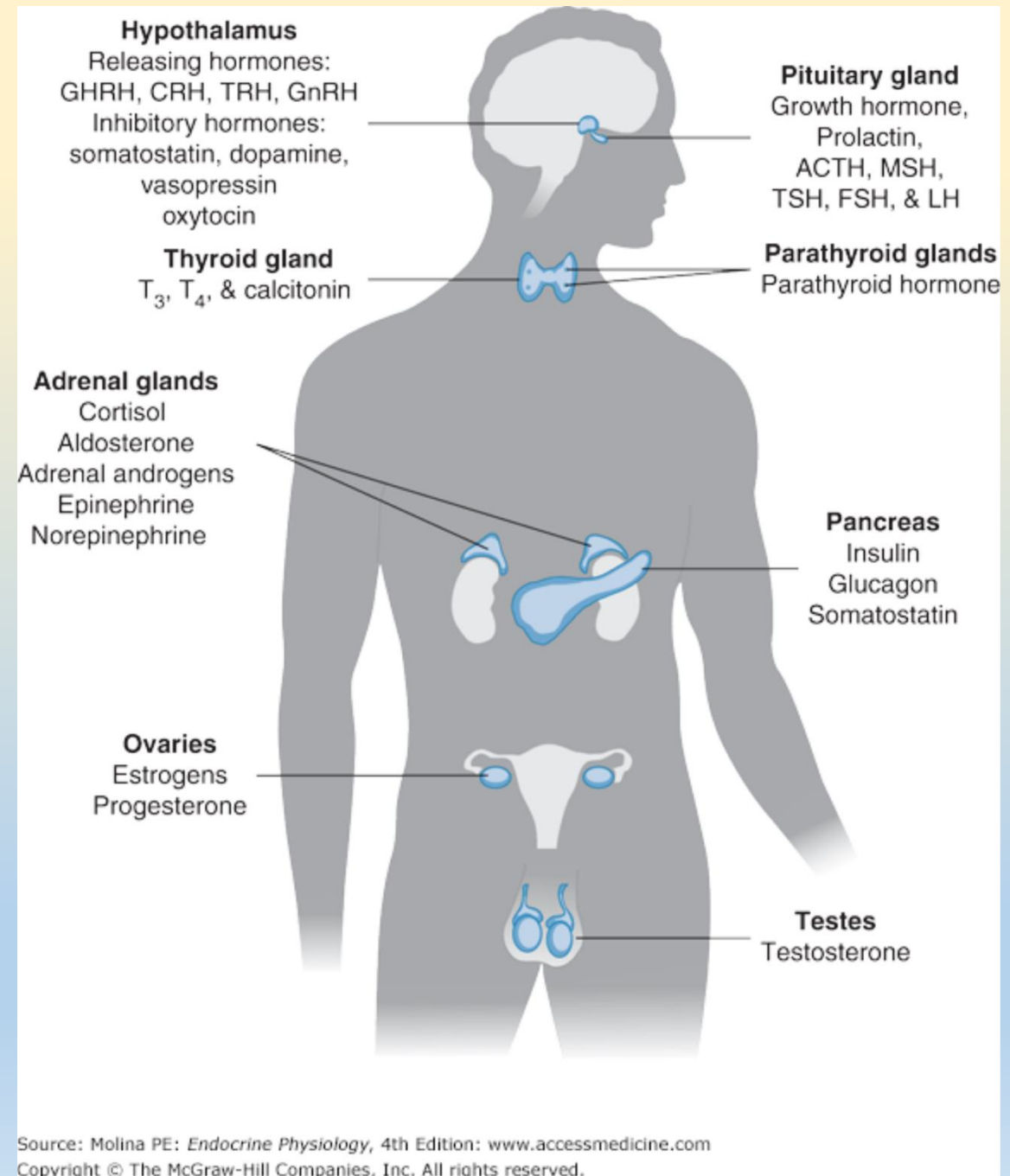


# Obecné principy endokrinních funkcí.

**MUNI**  
**MED**

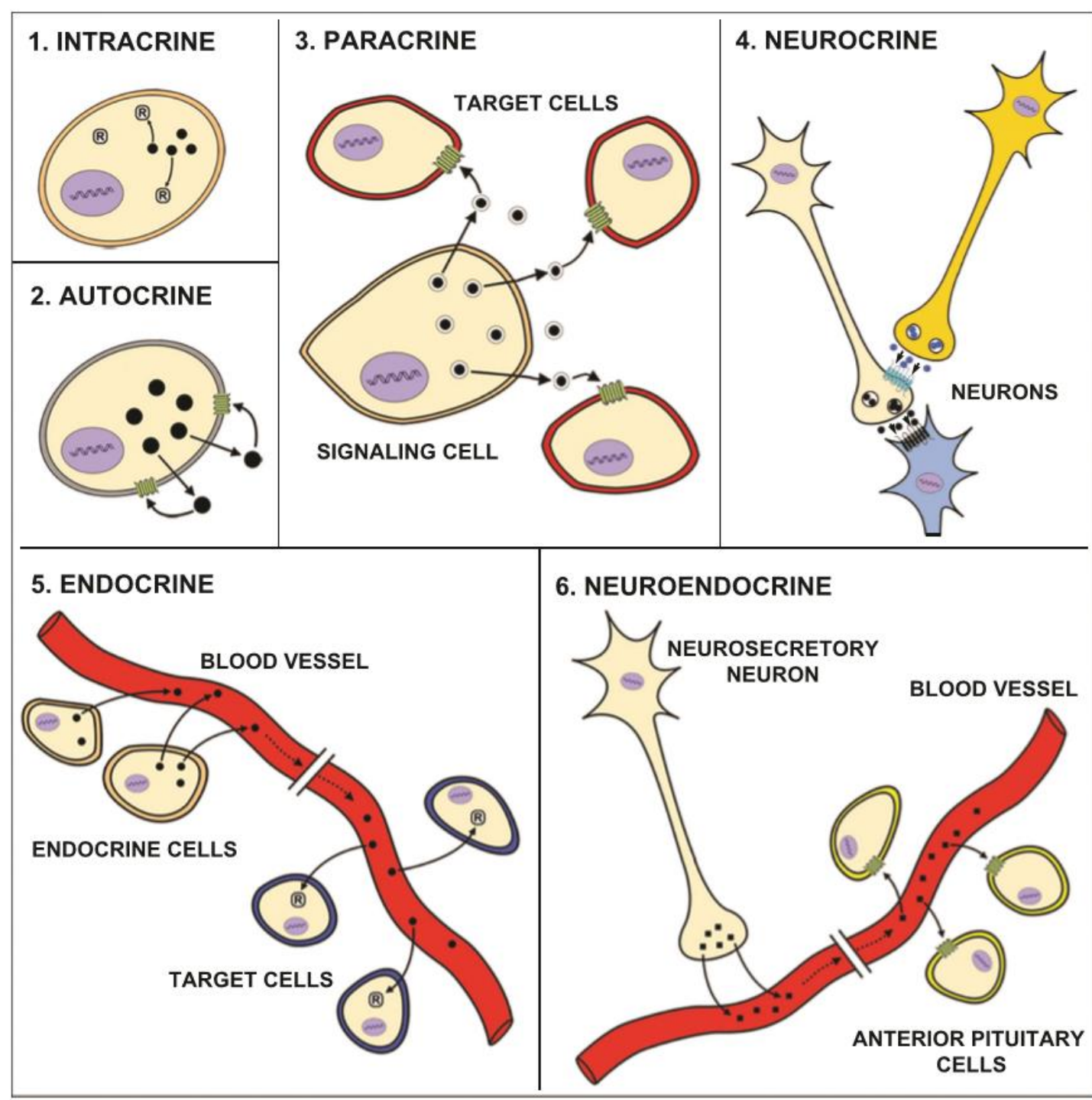
# Hormony

- Starling 1905 - *sekretin*
- Glandotropní hormony
- Aglandotropní hormony
- Cílové buňky



# Jak spolu buňky komunikují?

- Intrakrinie
- Autokrinie
- Parakrinie
- Neurokrinie
- Endokrinie
- Neuroendokrinie





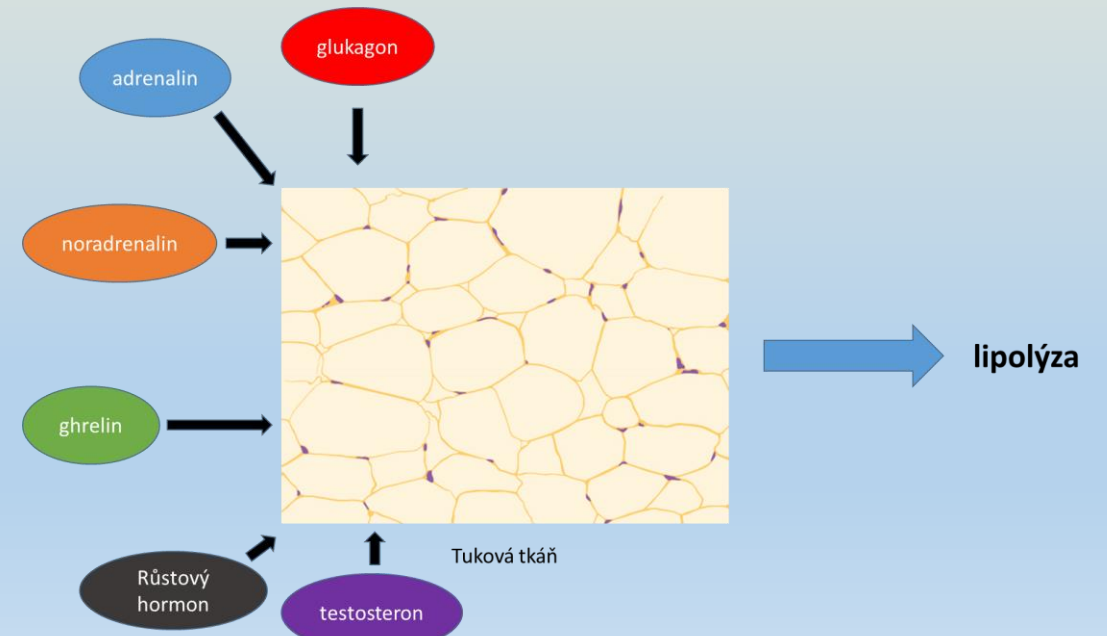
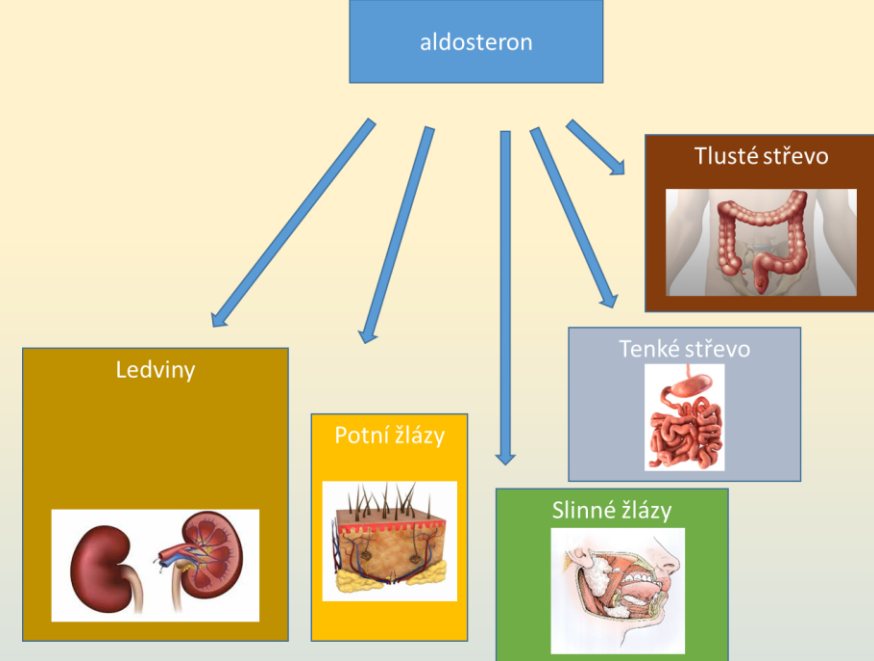
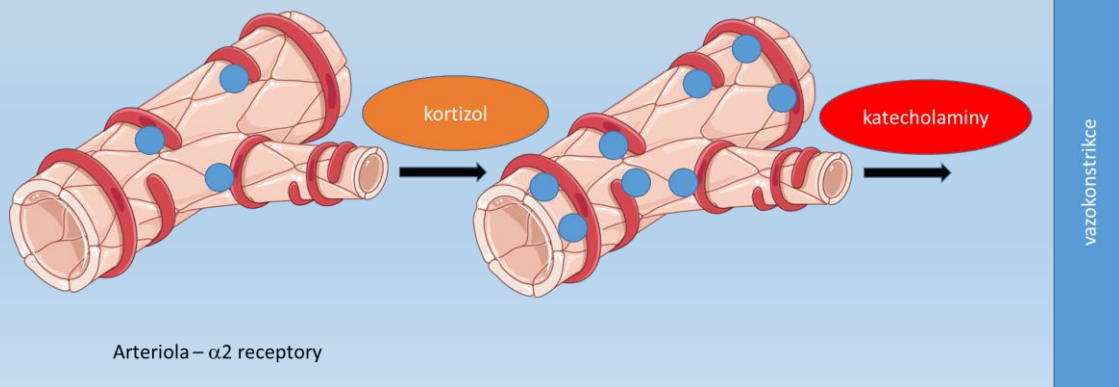
# Chemická povaha hormonů

| Hormon - charakteristika | Peptidy - proteiny           | Katecholaminy               | Steroidní hormony              | Tyreoidální hormony        |
|--------------------------|------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| F-CH vlastnosti          | hydrofilní                   | hydrofilní                  | lipofilní                      | lipofilní                  |
| syntéza                  | proteosyntéza                | modifikace Tyr              | prekurzory CH                  | modifikace Tyr             |
| zásoba                   | sekreční granula             | sekreční granula            | není                           | koloid                     |
| sekrece                  | řízená exocytóza             | řízená exocytóza            | difúze                         | difúze                     |
| transport                | volné                        | volné/ slabě vázané         | vázané                         | vázané                     |
| eliminační poločas       | krátký<br>(4 – 40 – 170 min) | velmi krátký<br>(2 – 3 min) | středně dlouhý<br>(až 180 min) | Dlouhý<br>(20 hod – 7 dní) |
| receptory                | membránové                   | membránové                  | cytosolové                     | jaderné                    |
| účinek                   | krátkodobý                   | velmi krátkodobý            | dlouhodobý                     | dlouhodobý                 |
| buněčná odpověď          | rychlá                       | velmi rychlá                | pomalá                         | pomalá                     |

**CHEMICKÁ STRUKTURA HORMONŮ URČUJE JEJICH BIOSYNTÉZU, SKLADOVÁNÍ, UVOLNĚNÍ, TRANSPORT, POLOČAS ELIMINACE, ZPŮSOB ELIMINACE A MECHANISMUS ÚČINKU NA CÍLOVÉ BUŇKY**

# Hormony

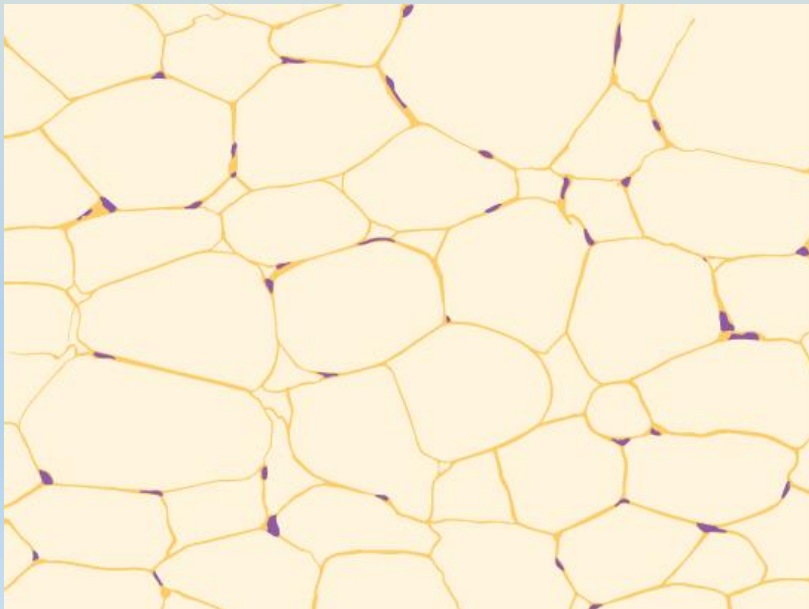
- Pleiotropní účinek
- Multiplicita
- Permisivní působení



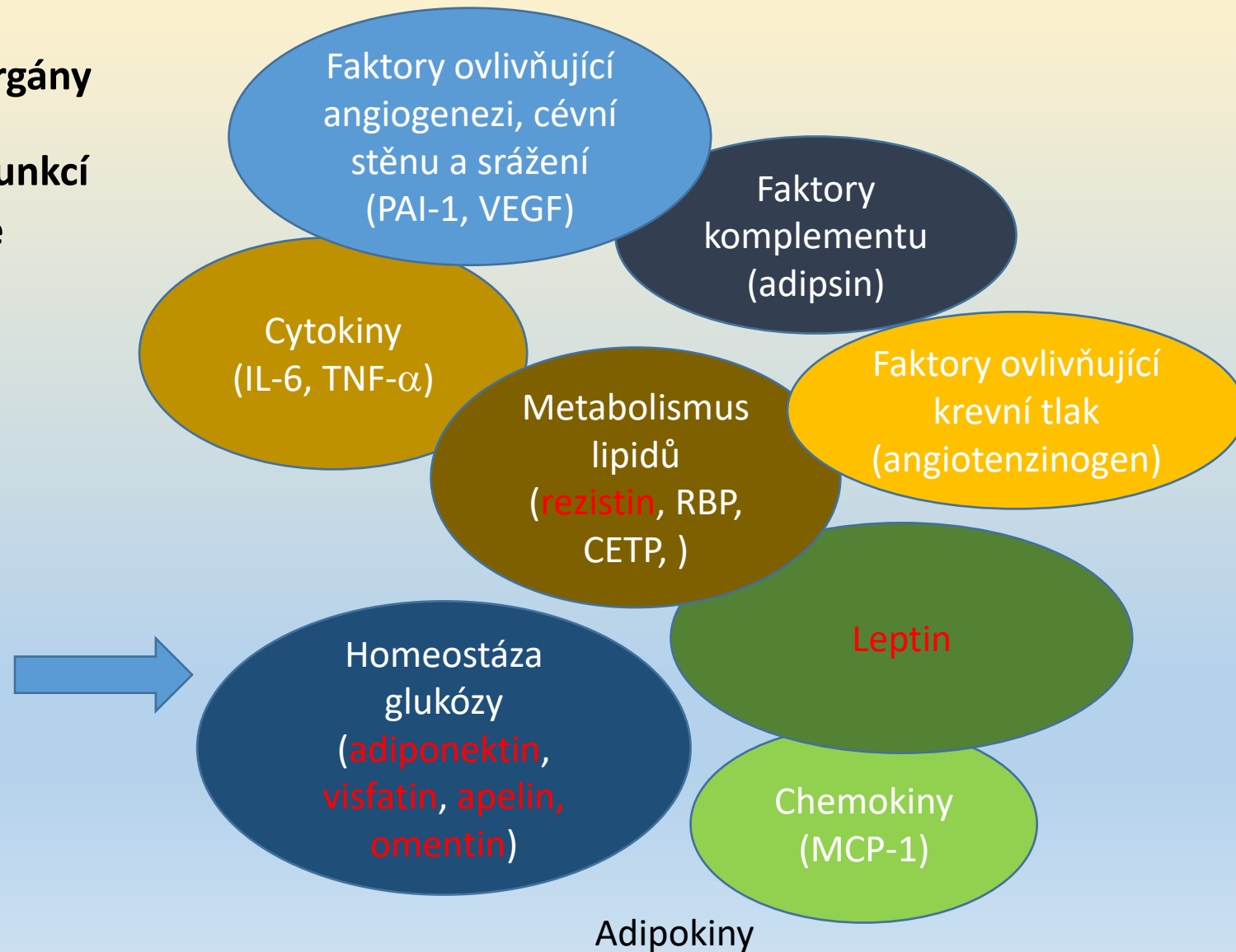


# Endokrinní orgány

- specializované buňky – specializované orgány (endokrinní)
- „sekreční“ buňky – orgány s endokrinní funkcí
- buňky bez specializované sekreční funkce
- buňky konvertující prekurzory hormonů



Tuková tkáň



# Klinické aspekty

## • Produkce hormonů nádory – PARANEOPLASTICKÉ SYNDROMY

### Nádory plic

- ADH (hyponatrémie)
- ACTH (Cushingův syndrom)
- PTHrP (hyperkalcémie)

### Nádory jater a ledvin

- erythropoietin  
(polycytémie)

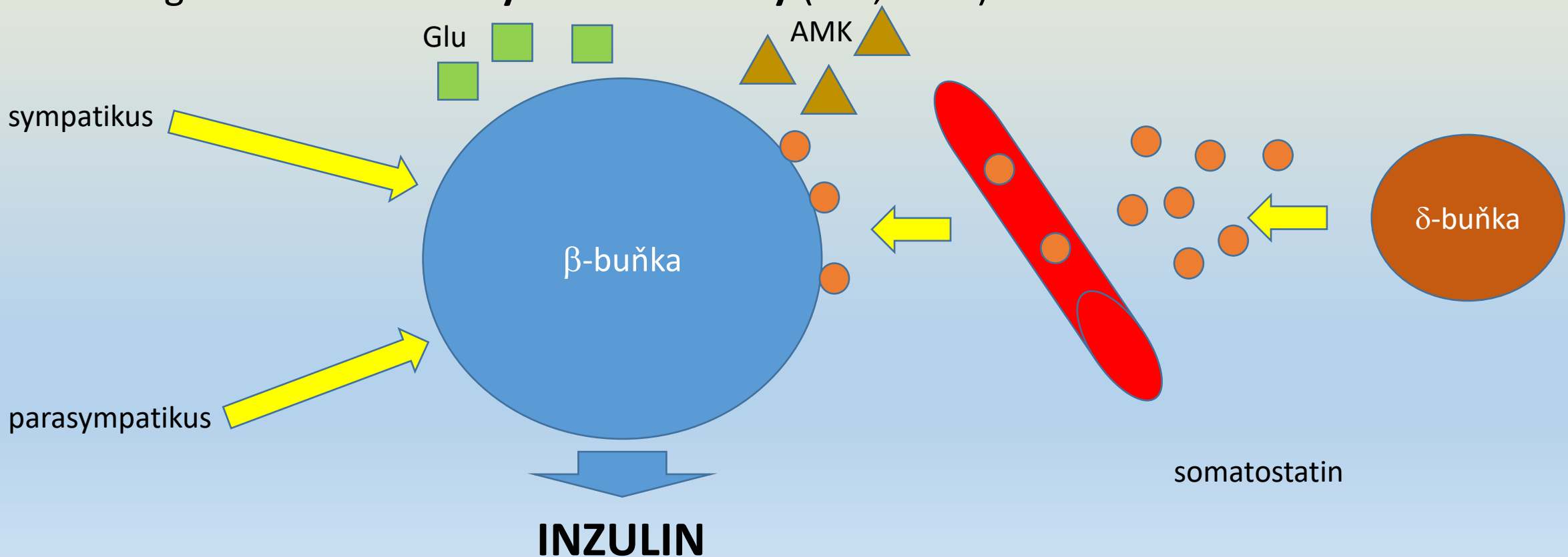
### Nádory GIT

- ACTH (Cushingův syndrom)

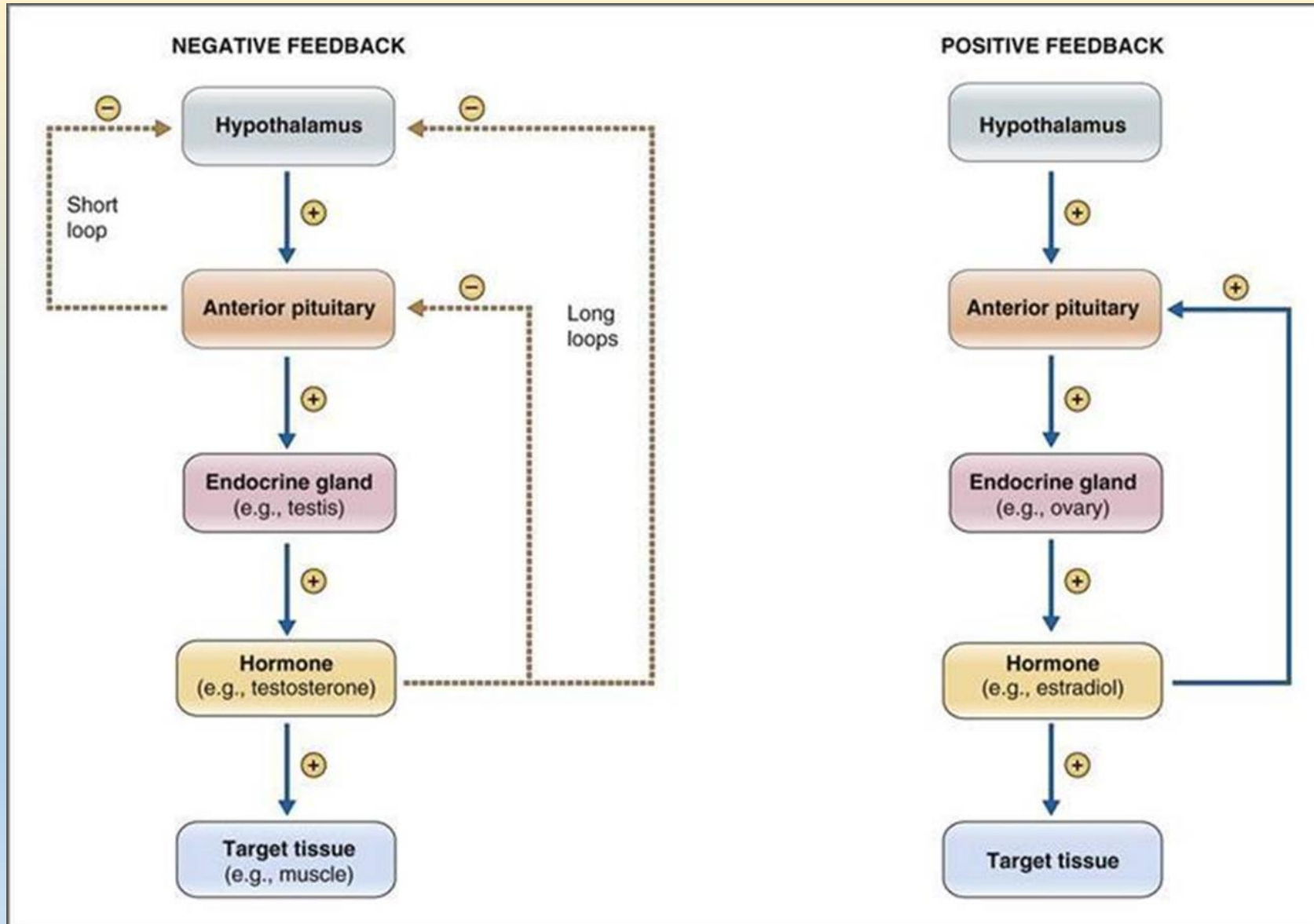


# Sekrece hormonů a její regulace

- **Neurální kontrola**
  - hypothalamus
  - sympatikus, parasympatikus
- **Hormonální kontrola**
- Regulace sekrece **ionty** nebo **substráty** (Glu, AMK)

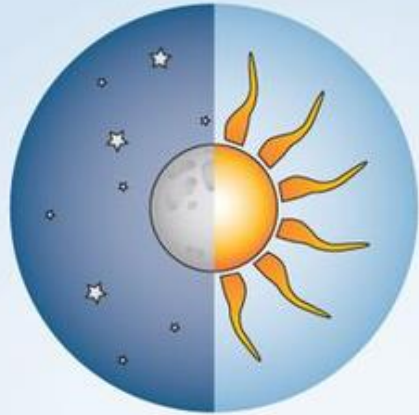


# Sekrece hormonů je regulována zpětnovazebně



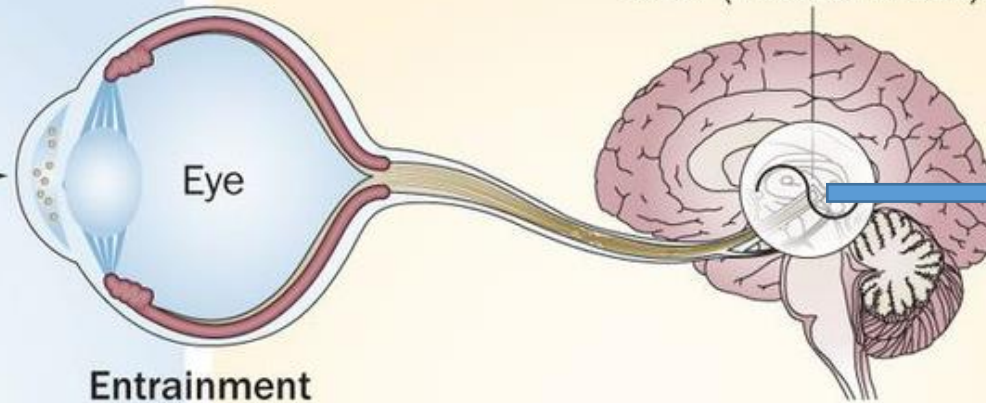
# Cyklické změny sekrece hormonů

External 24h light–dark cycle



Photic Zeitgeber

Endogenous circadian rhythm



Entrainment

Synchronization

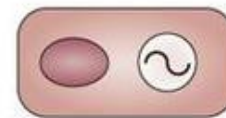
Nonphotic Zeitgeber

- Sleep–wake cycle
- Physical activity
- Social time
- Meals

Peripheral oscillators



Cellular oscillators



SCN:

- Aference – sítnice
- Eference – jádra hypothalamu

- Melatonin
- ADH
- ACTH – kortisol
- Inzulín
- Ghrelin
- Adiponektin
- Leptin

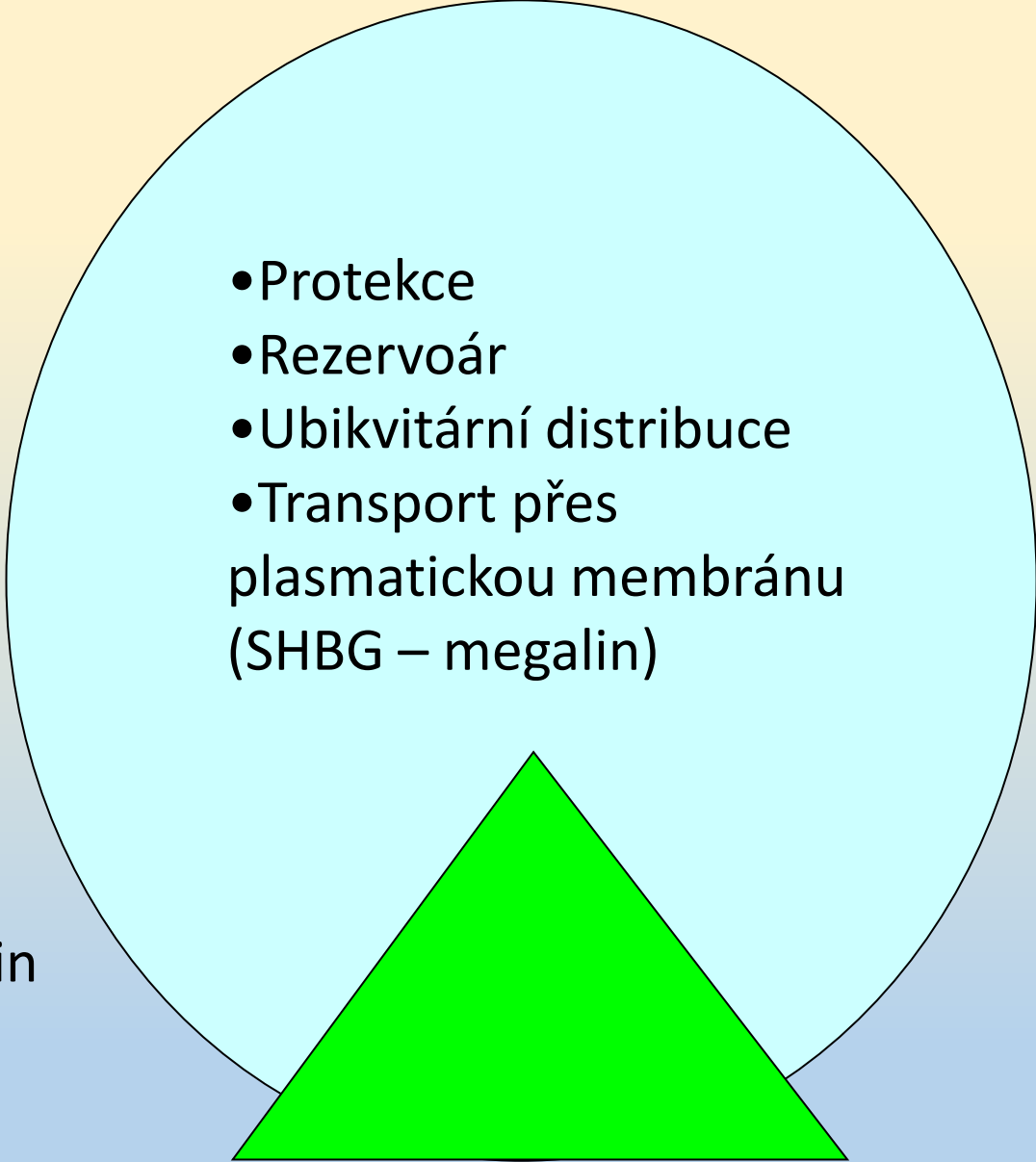
Nervové/hormonální  
= SNC-dependentní

Sytost/hlad

Tělesná teplota

# Transport hormonů

- Chemická povaha hormonu
- Vazba na transportní protein(y) a její význam
  - Albumin
  - Globuliny
  - Specifické proteiny – TBG, SHBG, CBG
- Síla vazby
- „Alternativnost“ vazby – TBG versus transthyretin

- 
- Protekce
  - Rezervoár
  - Ubikvitární distribuce
  - Transport přes plasmatickou membránu (SHBG – megalin)

**MEZI HORMONEM A TRANSPORTNÍM PROTEINEM SE USTAVUJE DYNAMICKÁ ROVNOVÁHA**

# Eliminace hormonů

- Odlišná doba setrvání v cirkulaci
- Metabolizace
  - Cílovými buňkami
  - Enzymovými systémy v krvi
  - Orgány – zejména játra
- Eliminace
  - Játra
  - Ledviny

## FÁZE I

- Hydroxylace, dekarboxylace
- Oxidace, redukce

## FÁZE II

- Glukuronidace
- Sulfatace
- Methylace
- Konjugace s glutathionem

metabolizace



Cévní řečiště



žluč

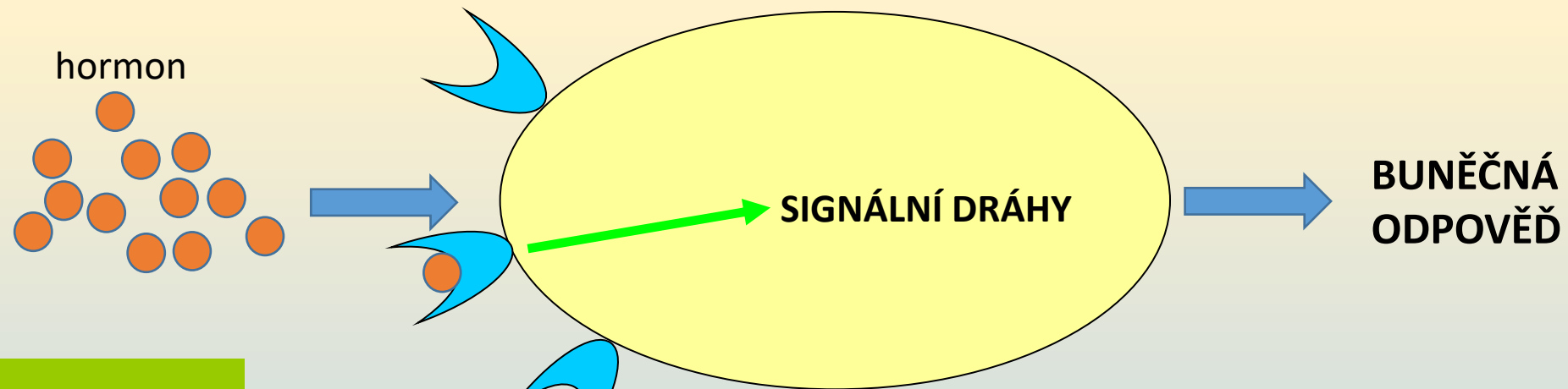


moč

eliminace

# Hormony a buněčná odpověď

- Cílové buňky
- Specifičnost
- Vysoká afinita
- Selektivita



## MECHANISMY

Konformační změny

Fosforylace/defosforylace + nábor proteinů

Vazba GTP (G proteiny)

Vazba cAMP (efektorové proteiny)

Generování molekul s prekurzory v PM

Nekovalentní vazba  $\text{Ca}^{2+}$

vazba na receptor

amplifikace a transdukce signálu  
efektorové molekuly

% obsazených receptorů  
konformační změna

synergie

antagonismus

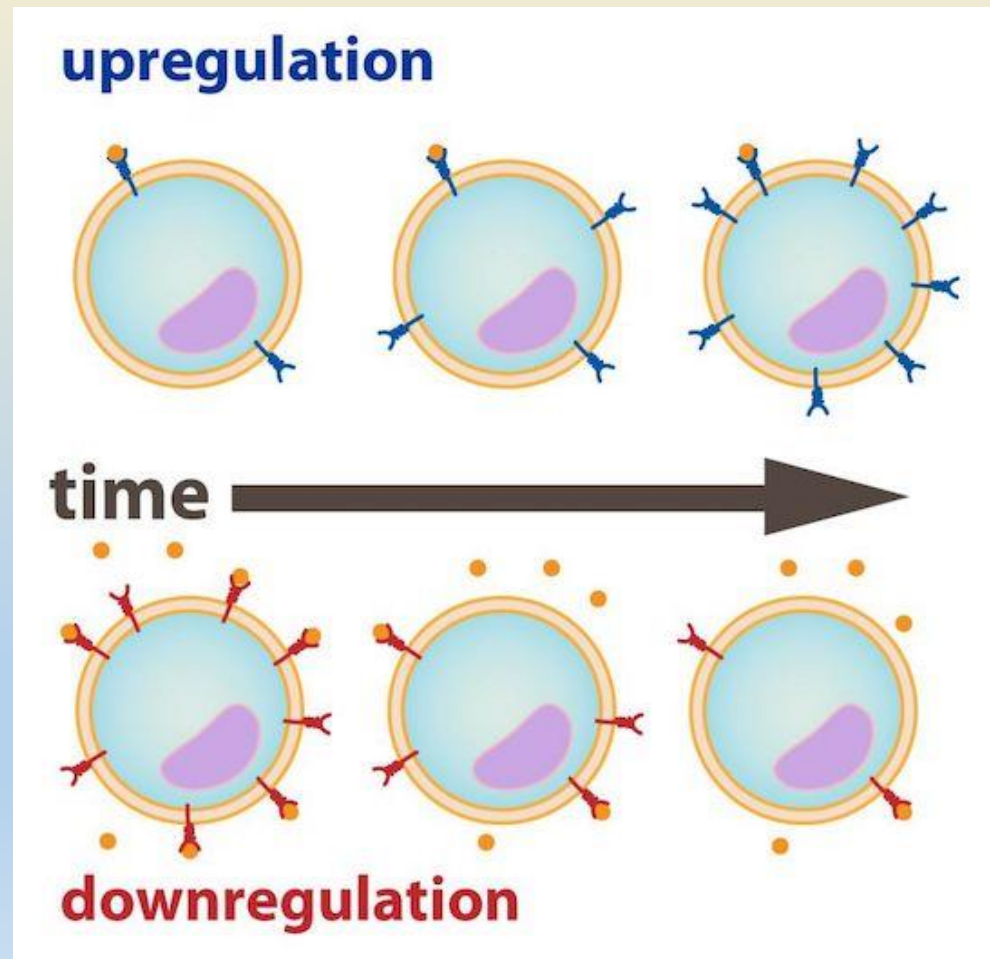
možná ztráta citlivosti

regulace zpětnovazebnými systémy

**BUNĚČNÁ ODPOVĚĚ JE ZPROSTŘEDKOVÁNA PŘÍSLUŠNÝMI RECEPTORY**

# Regulace buněčné odpovědi na úrovni receptorů

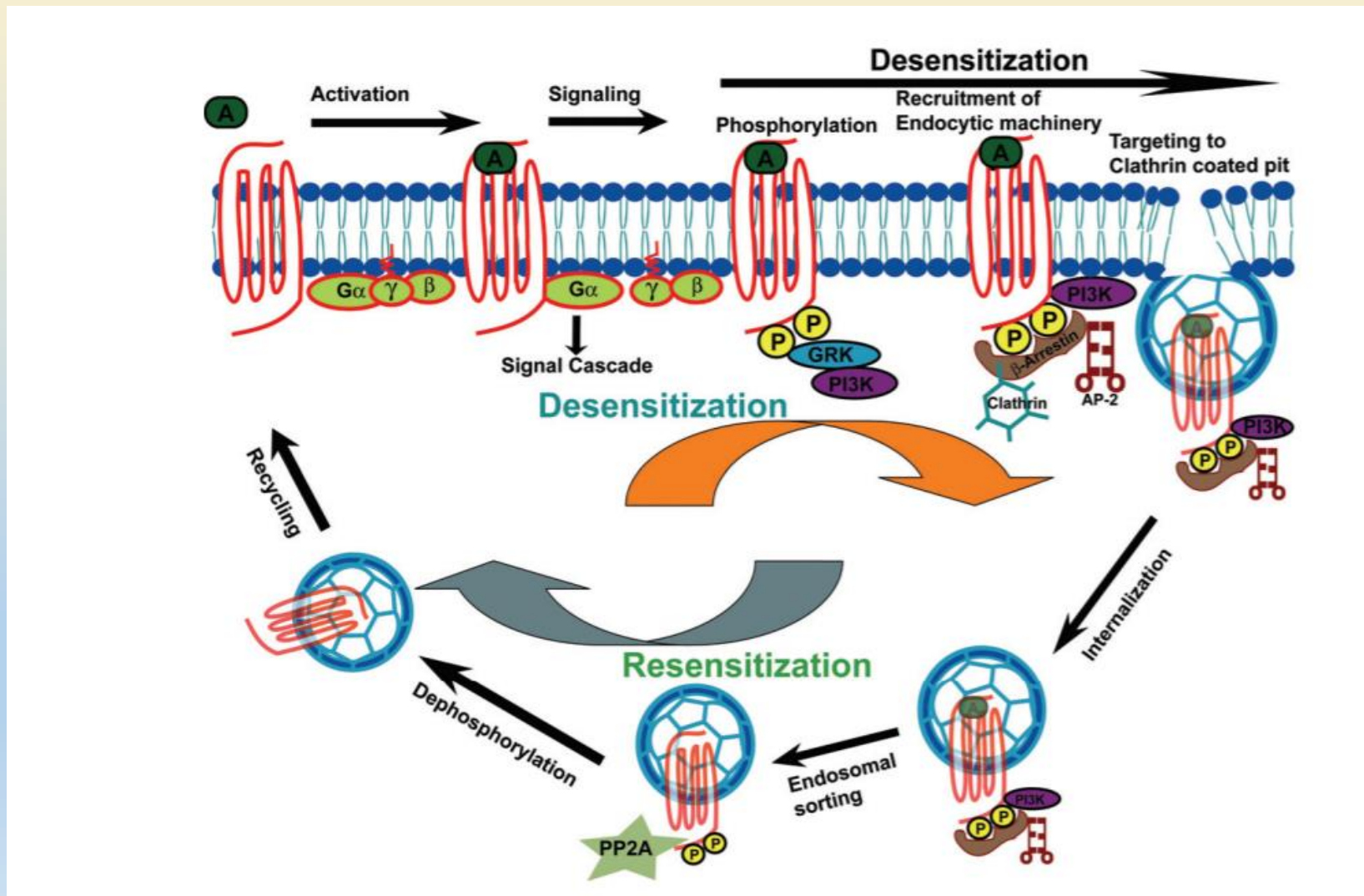
## Downregulace versus upregulace





# Regulace buněčné odpovědi na úrovni receptorů

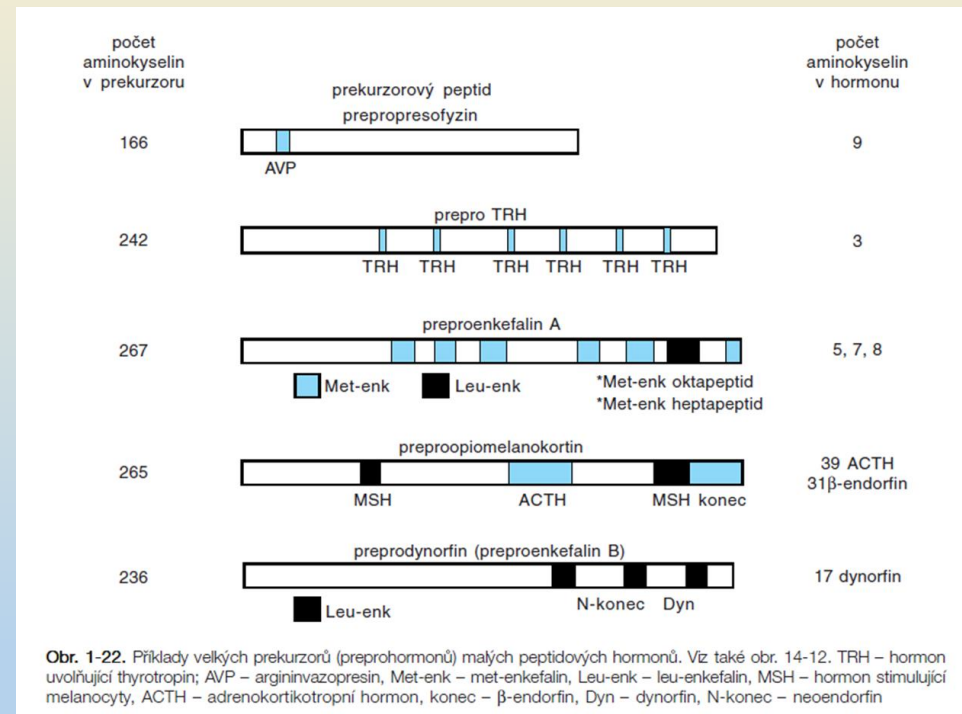
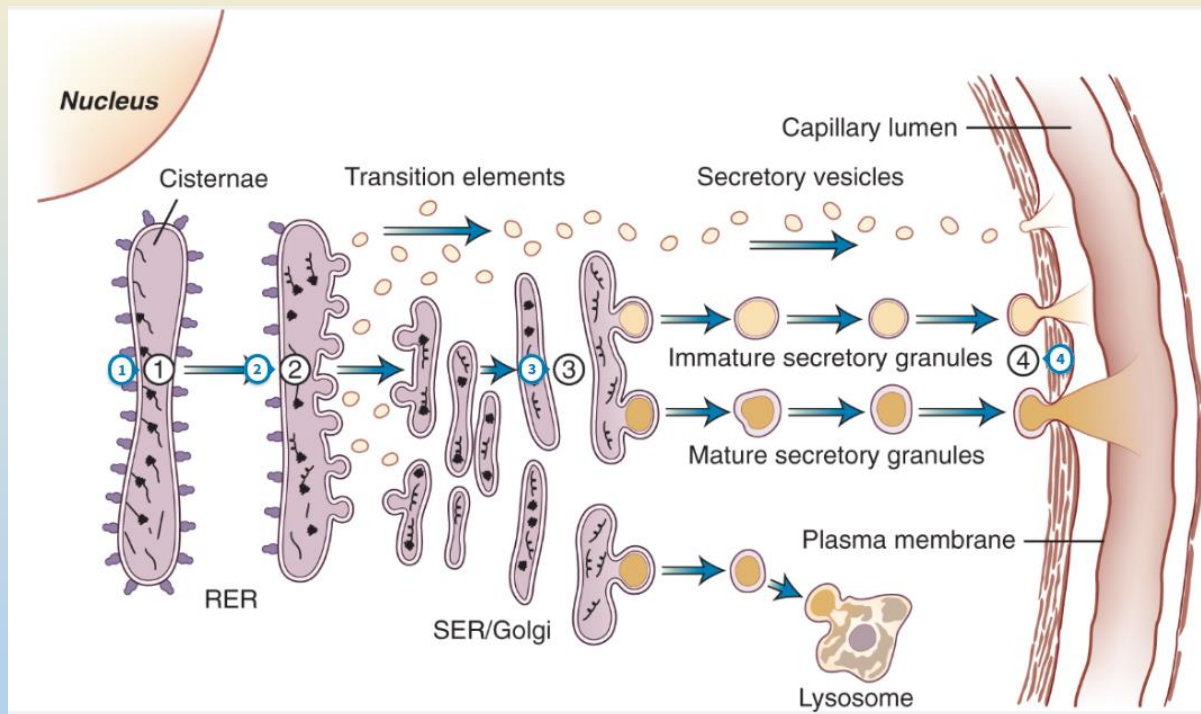
Homologní („s ligandem“) X heterologní desenzitizace („bez ligandu“)



**Hormony** – proteiny a peptidy

# Jak vznikají a jaký je mechanismus působení?

Převzato. Ganong, W. F. Přehled lékařské fyziologie. 20. vydání. Galén 2005.



**preprohormon – prohormon – hormon (+ fragmenty)**

# Receptory spřažené s G proteinem (GPCR)

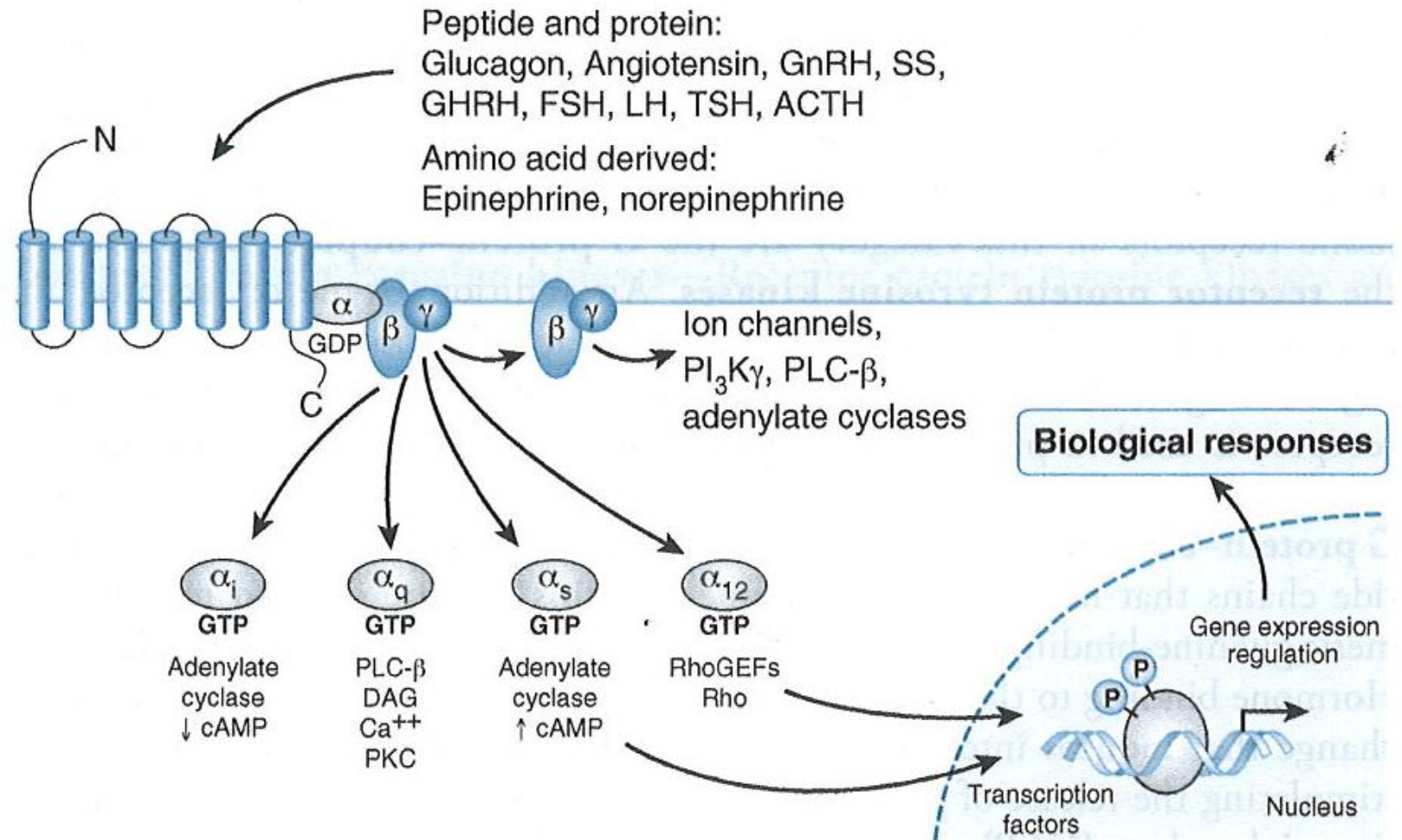
$G_s - G_{s'}, G_{olf}$

$G_i$

- $G_0$  (2, mozek)
- $G_t$  (2, fotorec. – cAMP-PDE)
- $G_z$  (inhibice  $K^+$  kanálů)

$G_{q/11}$

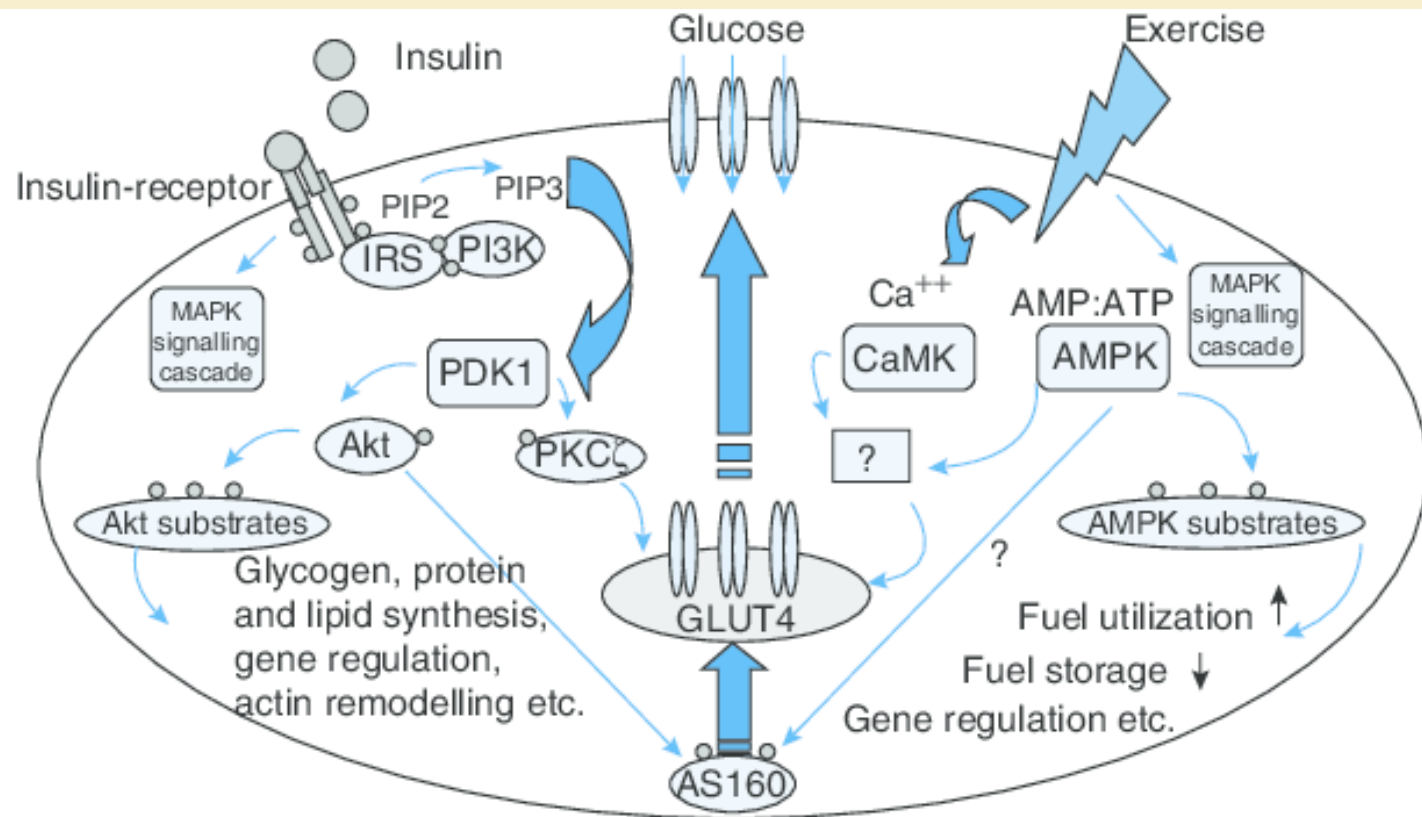
$G_{12/13}$







# Receptorové tyrosinkinázy

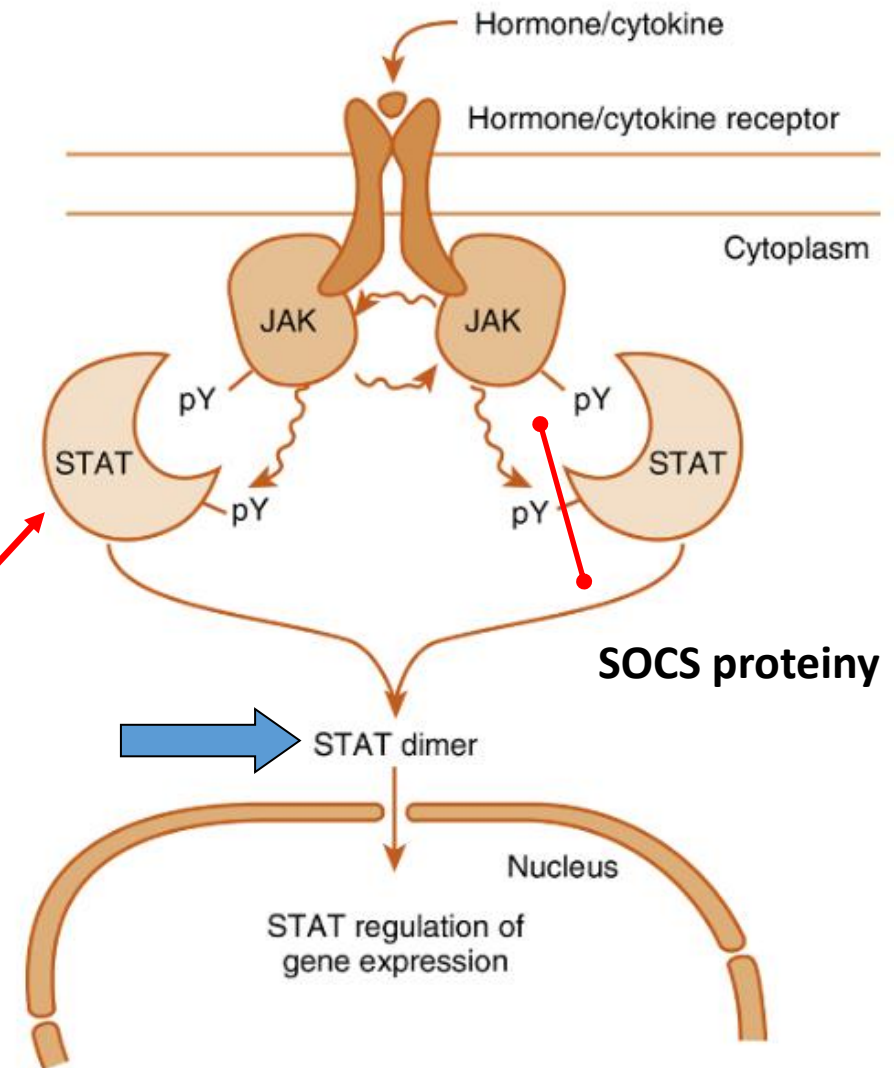


- Po vazbě ligandu obvykle nastává dimerizace
- ATP jako zdroj P pro fosforylaci intracelulárních domén/asociovaných proteinů
- Inzulin
- IGF-1/2
- EGF
- PDFG

[https://www.researchgate.net/figure/Insulin-and-exercise-signalling-in-skeletal-muscle-control-pathways-governing-fuel\\_fig2\\_6653953](https://www.researchgate.net/figure/Insulin-and-exercise-signalling-in-skeletal-muscle-control-pathways-governing-fuel_fig2_6653953)

# Receptory asociované s cytosolickými TK

- GH, prolaktin, leptin, erythropoietin
- Dimerní receptory BEZ vlastní TK aktivity
- Asociace s JAK kinázou
- Po vazbě ligandu – dimerizace, transfosforylace, aktivace

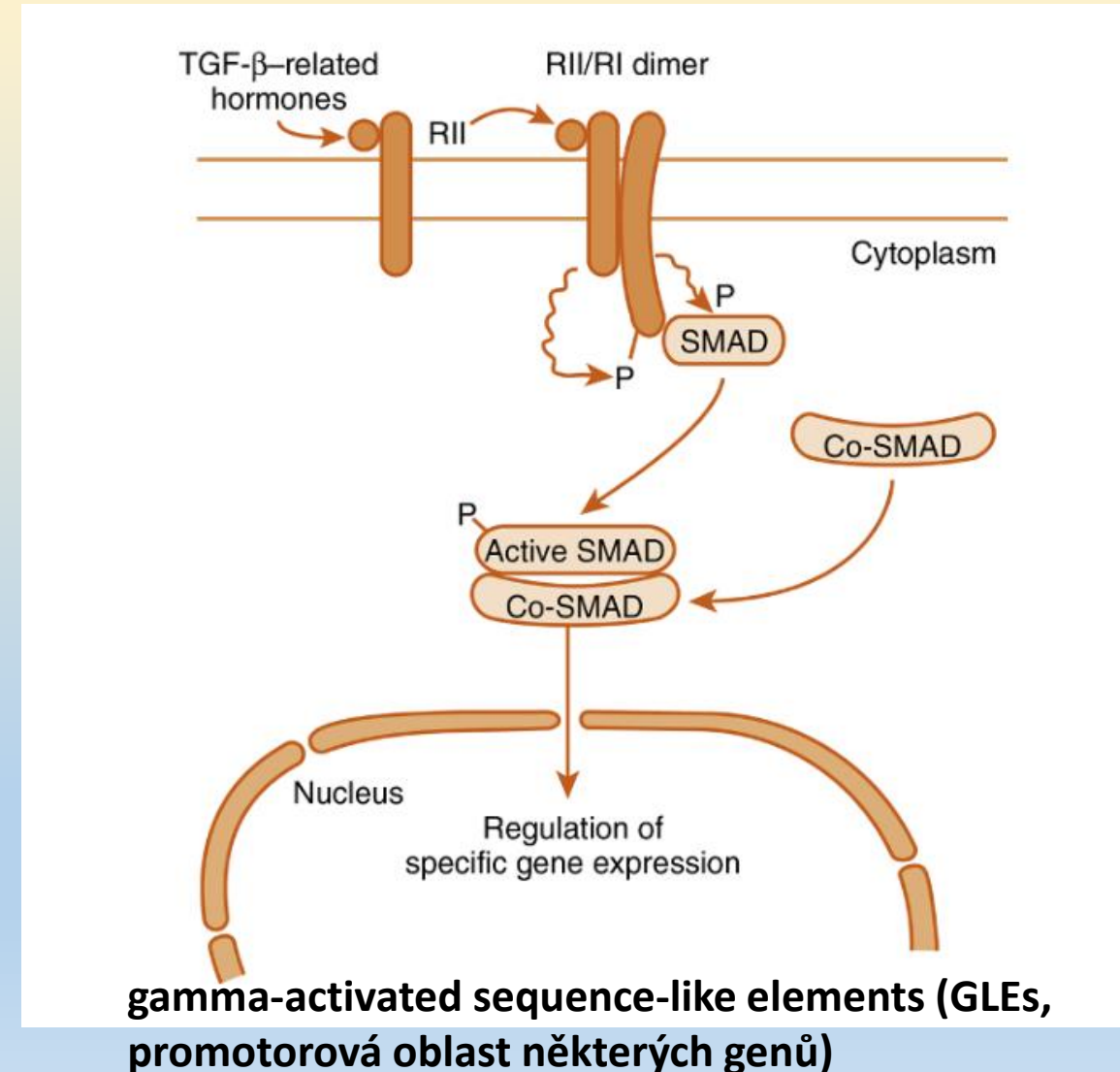


signal transducers and activators of transcription



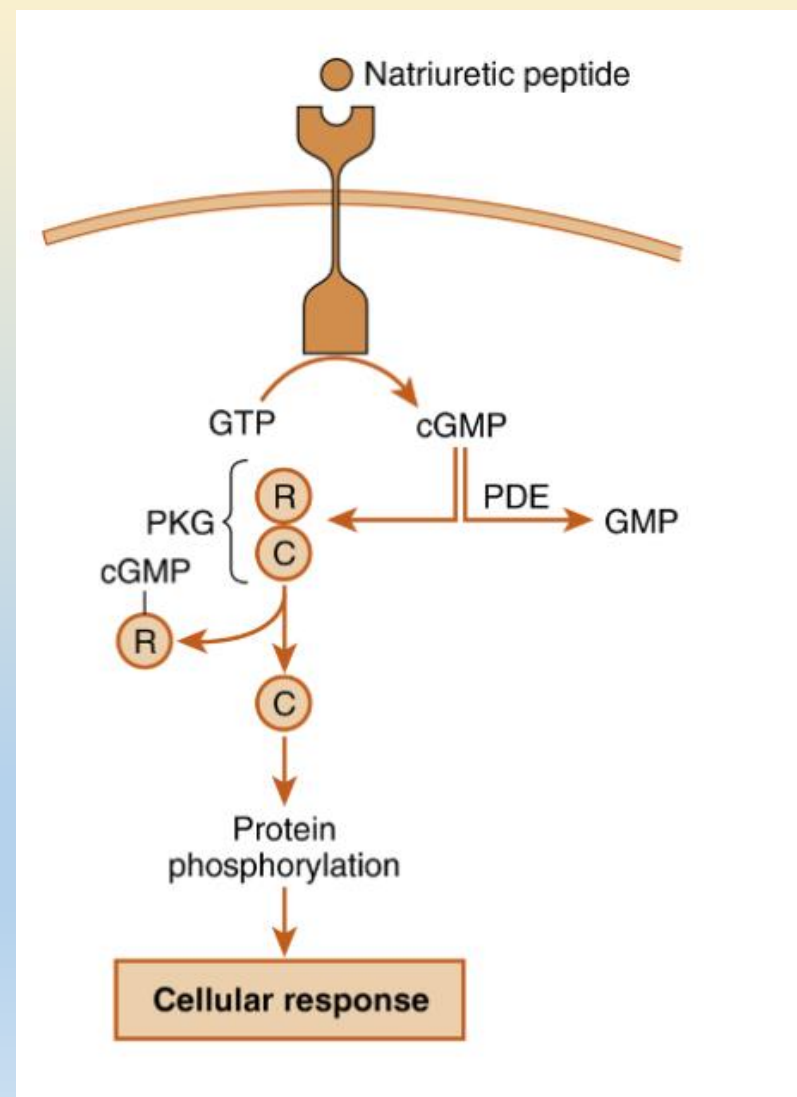
# Receptorové serin/threonin kinázy

- Antimulleriánský hormon, inhibitin
- Forma disociovaného heterodimeru
- SMAD = „latent transcription factors“



# Receptorové guanylát cyklázy

- Natriuretické peptidy
- ANP, BNP, CNP
- NO



# Přenos signálu – systém druhých poselů - přehled

HORMON = PRVNÍ POSEL

INTRACELULÁRNÍ SIGNÁLNÍ MOLEKULA GENEROVANÁ PO VAZBĚ HORMON-RECEPTOR = DRUHÝ POSEL

## • cAMP

- TSH, glukagon, ACTH, hormony hypothalamu, ADH a další
- Proteinkináza A
- Modulace signálních drah kompartmentalizací (A-kinase anchoring proteins (AKAPs))

## • cGMP

- ANP, BNP, CNP
- NO jako signální molekula

## • DAG a IP<sub>3</sub>

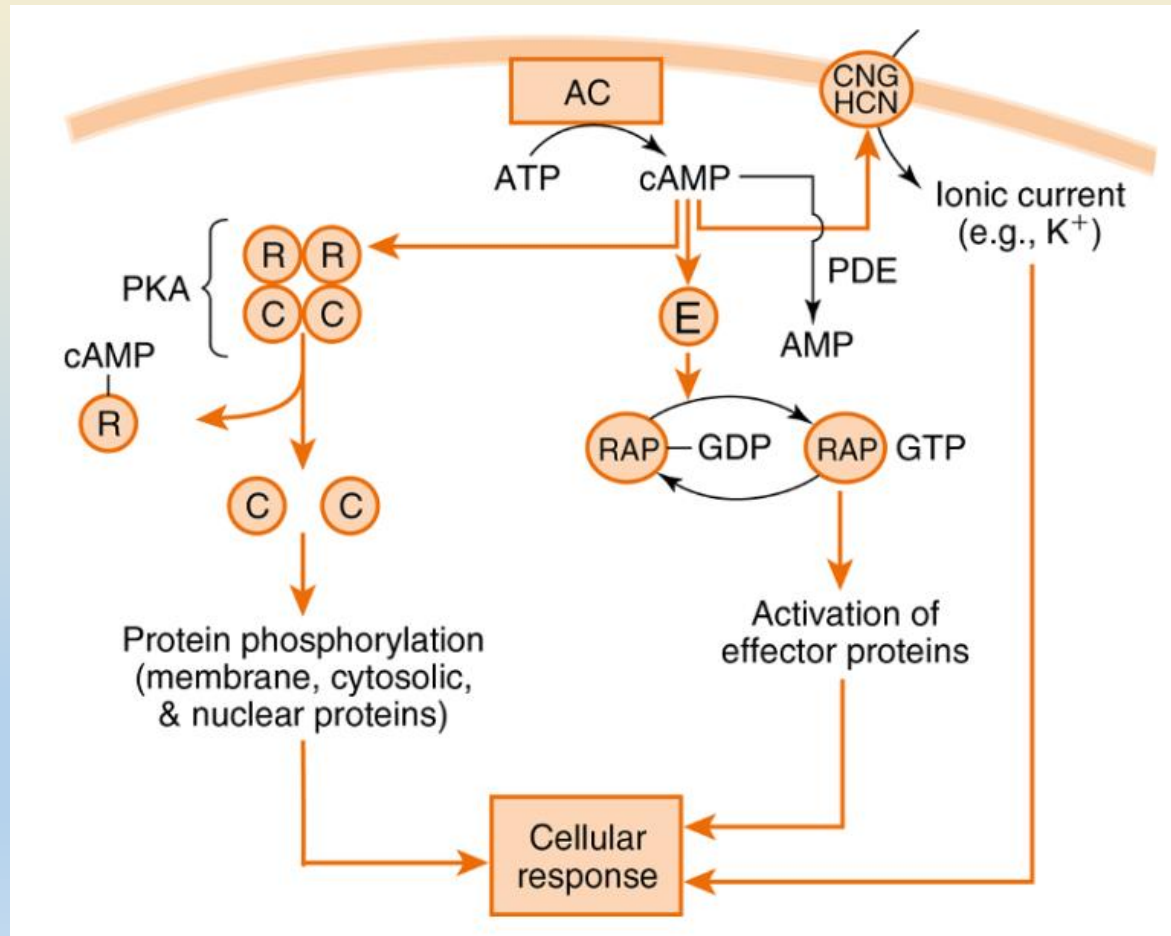
- PIP<sub>2</sub> – fosfolipáza C systém

## • Ca<sup>2+</sup>

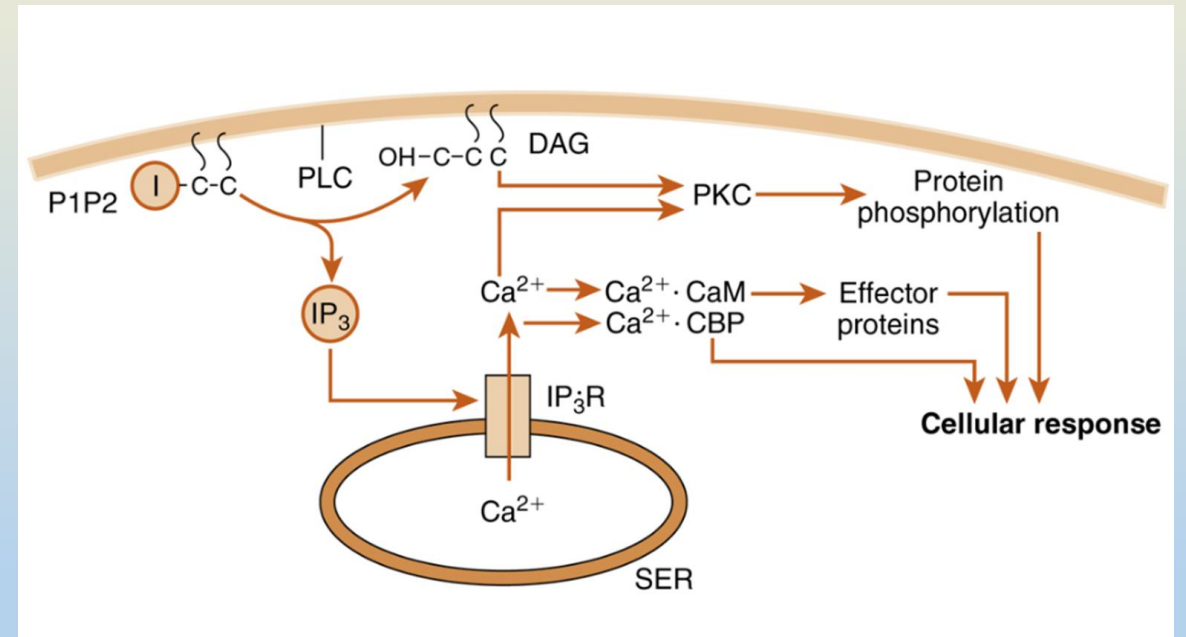
- Ca<sup>2+</sup>/Ca<sup>2+</sup>-kalmodulin

**EXTRACELULÁRNÍ SIGNÁL MUSÍ BÝT PŘEVEDEN DO INTRACELULÁRNÍ ODPOVĚDI**

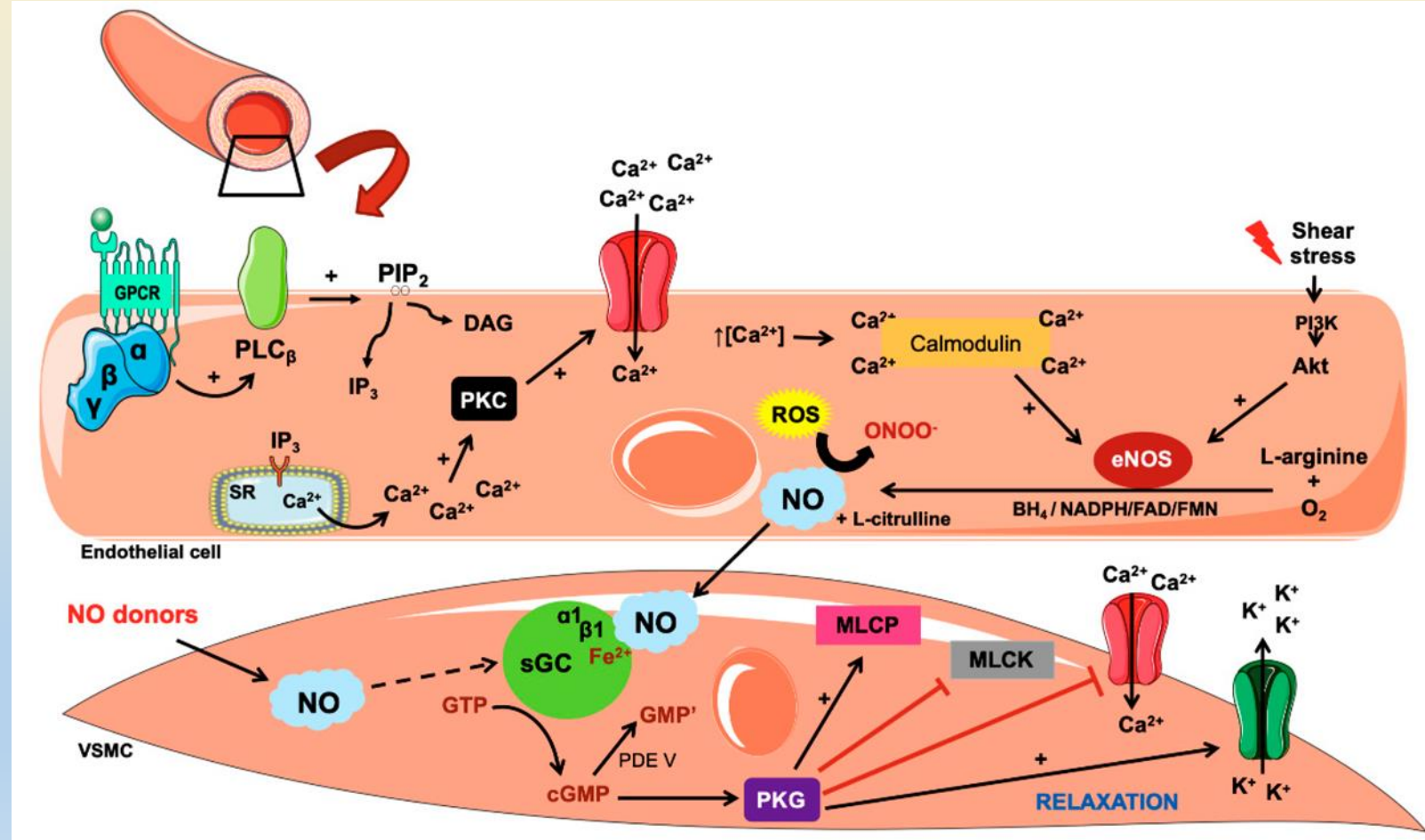
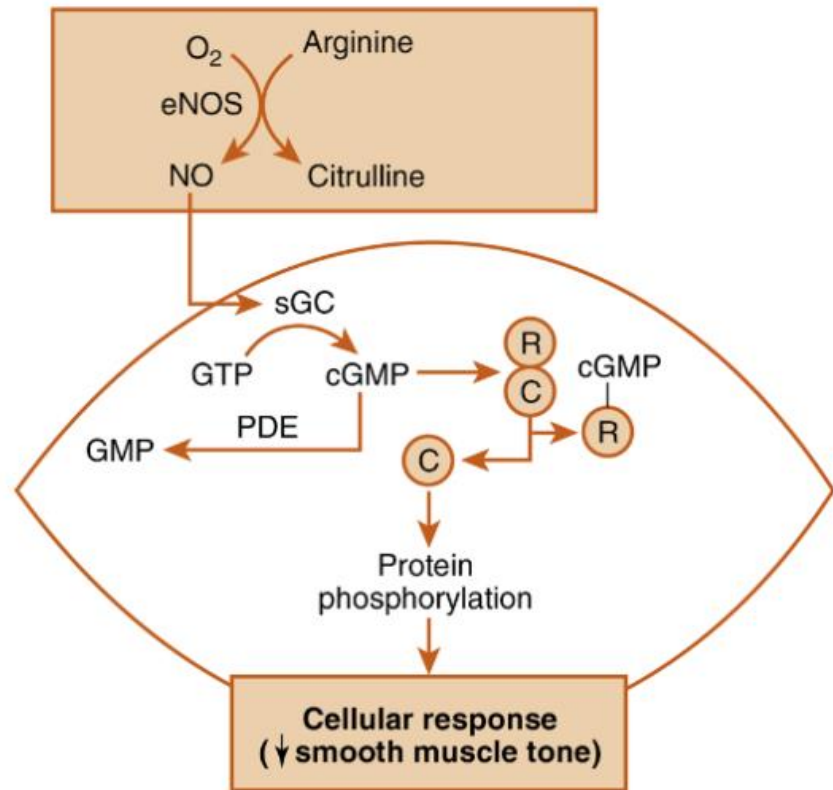
# System AC - cAMP



# System PLC – IP<sub>3</sub>/DAG

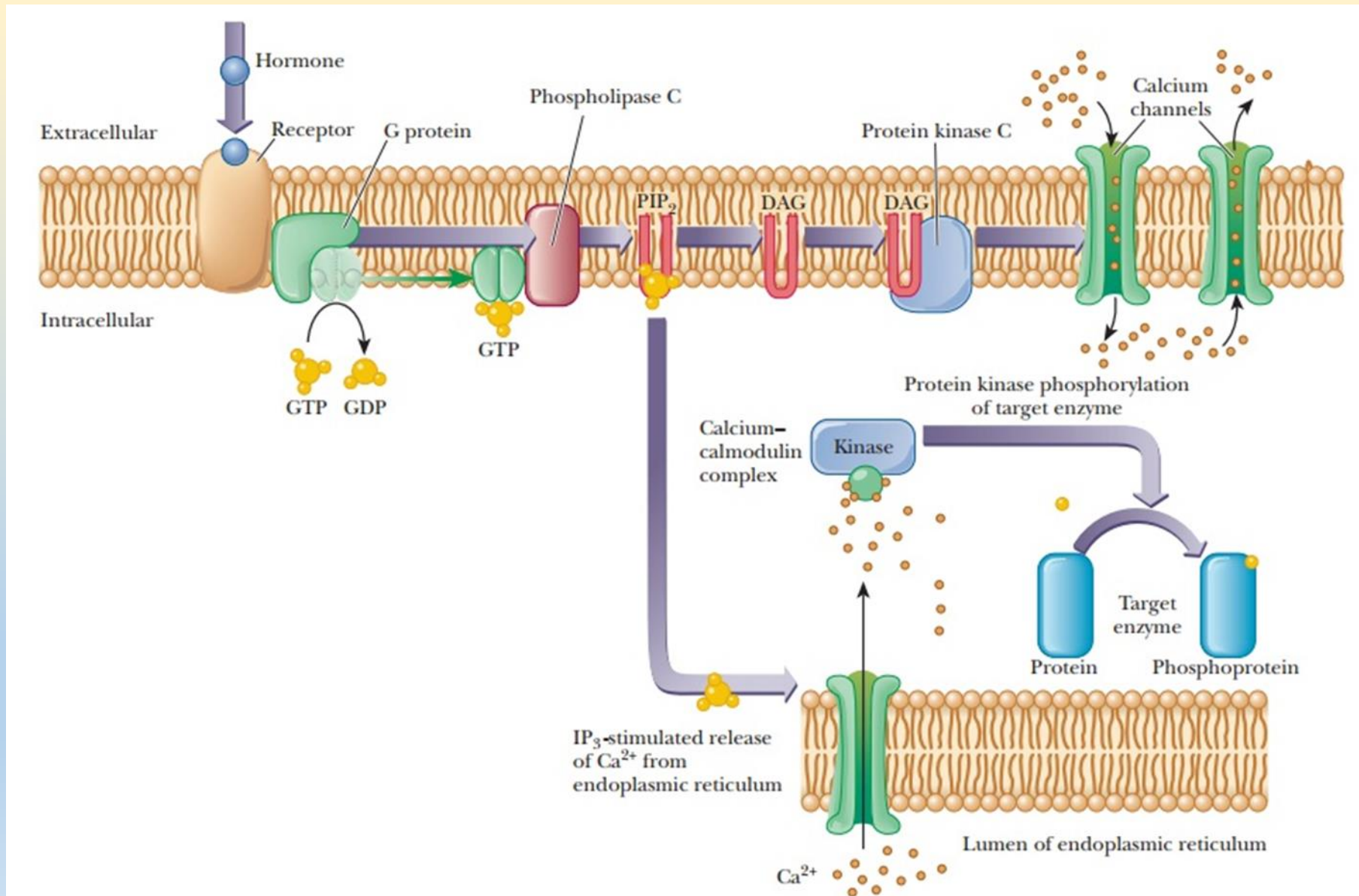


# System cGMP - NO jako signální molekula

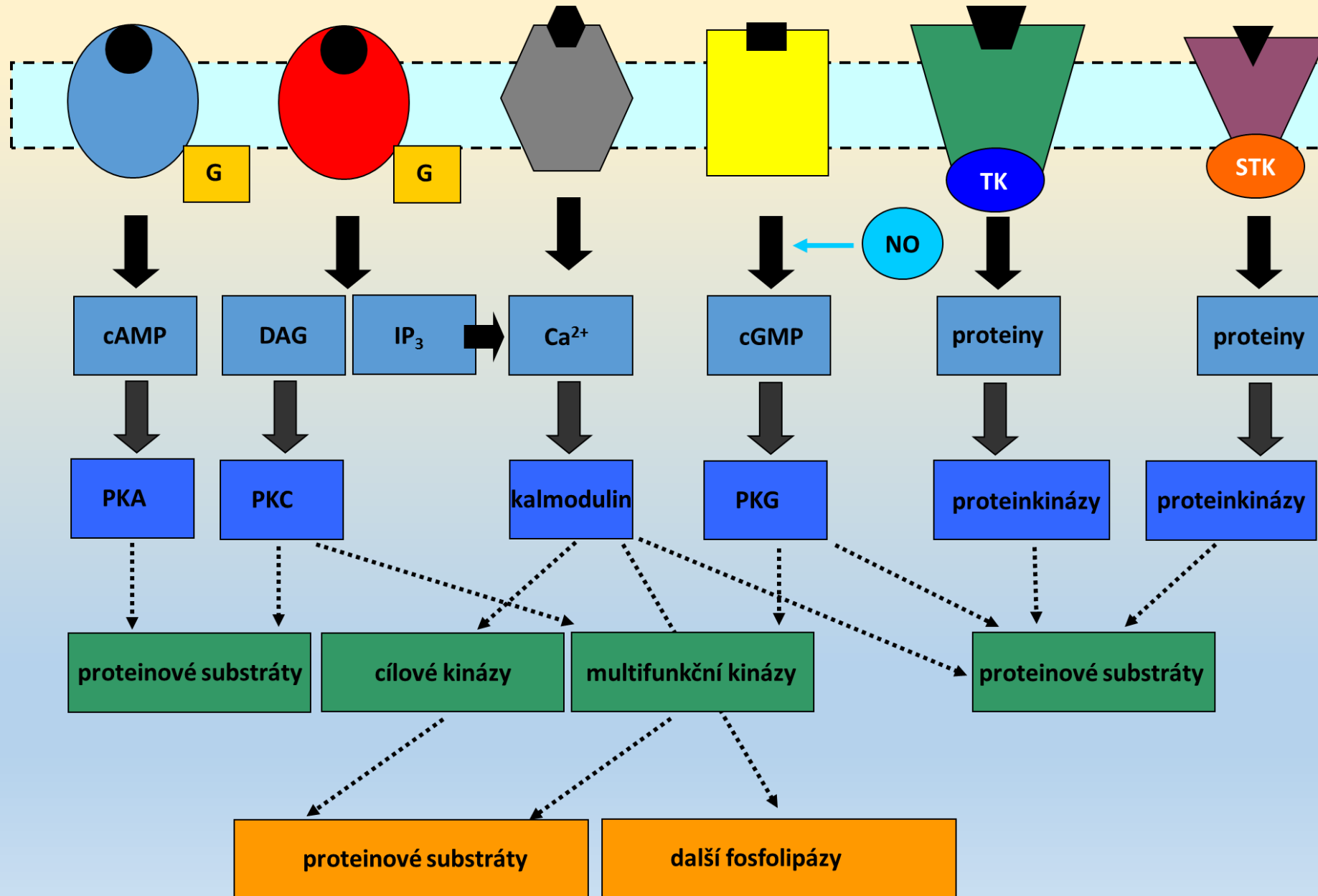




# System $\text{Ca}^{2+}$ - kalmodulin



# Shrnutí – membránové receptory a asociované systémy





# Klinické aspekty

- Syndromy rezistencí k hormonům (př. IR, IGF-1, TR $\beta$ )
- Syndromy způsobené mutacemi CPCRs a G proteinů
  - ADH – nefrogenní diabetes insipidus
  - ACTH – familiární ACTH rezistence
  - GnRH – hypogonadotropní hypogonadismus
  - FSH – hypergonadotropní ovariální dysgeneze
  - LH – mužský pseudohermafroditismus
  - Melanokortin 4 – obezita
  - PTH/PTHrP – Blomstrandova letální chondrodysplazie

Hormony působící přes jaderné receptory

# Hormony působící přes jaderné receptory

## HORMONY

- Hormony štítné žlázy – TR $\alpha/\beta$  ← heterodimery
  - Estrogeny – ER $\alpha/\beta$
  - Testosteron - AR
  - Progesteron - PR
  - Aldosteron - MR
  - Kortizol - GR
- homodimery

## PRODUKTY METABOLISMU A XENOBIOTIKA

- Mastné kyseliny – PPAR  $\alpha,\beta,\gamma$
- Oxysteroly – jaterní X receptor LXR  $\alpha,\beta$
- Žlučové kyseliny - BAR
- Hem – RevErb  $\alpha,\beta$
- Fosfolipidy – homolog jaterního receptoru LRH-1, SF-1
- Xenobiotika – pregnanový X receptor PXR
  - konstitutivní androstanový receptor CAR

## VITAMÍNY

- 1,25-[OH]2D3 - VDR
- All-*trans*-retinová kyselina – RA receptory  $\alpha,\beta,\gamma$
- 9-*cis*-retinová kyselina – retinoid X receptor RXR  $\alpha,\beta,\gamma$

- Orphan „sirotčí“ receptory
- Variantní receptory

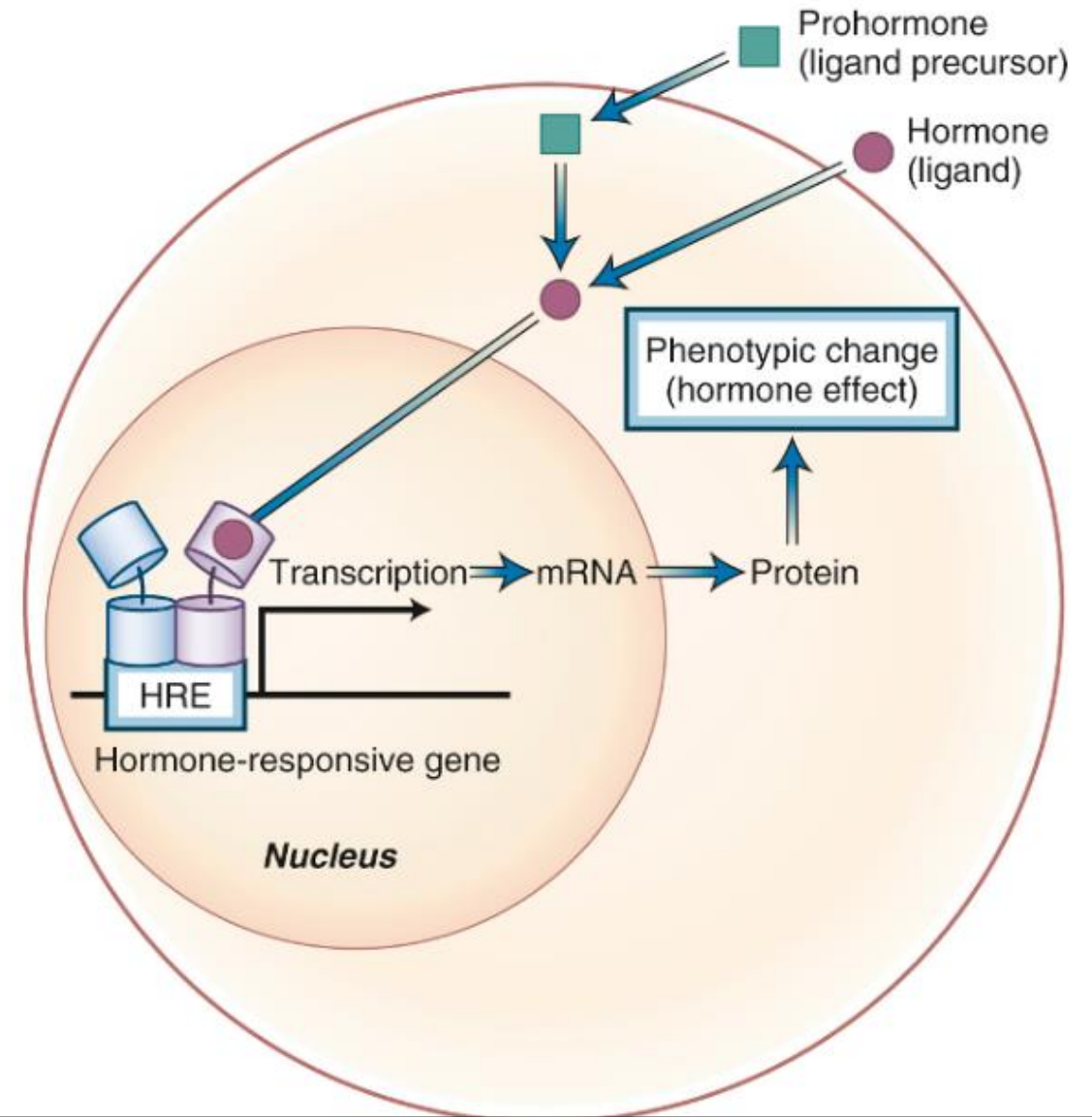
Vysvětlení některých účinků a patologií

# Obecný mechanismus účinku hormonů působících přes jaderné receptory

- Vysoká afinita vazby ligandu = dáno strukturou R
- Rozeznání specifické promotorové oblasti
- Dimerizace receptorů (homodimery, heterodimery)
- Remodelace chromatinu pro genovou expresi (HDAC)
- Genová exprese ve výsledku snižená, nebo zvýšená

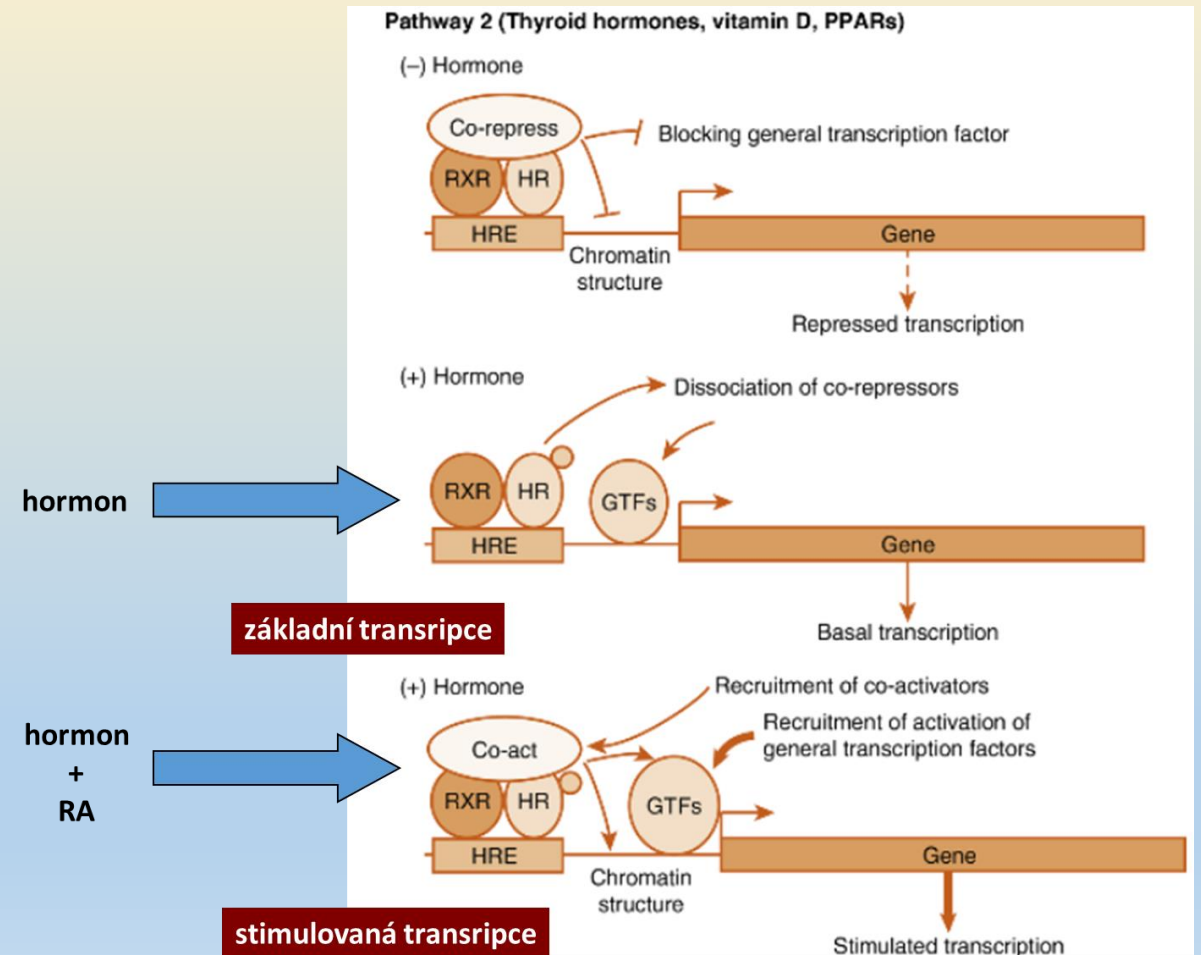
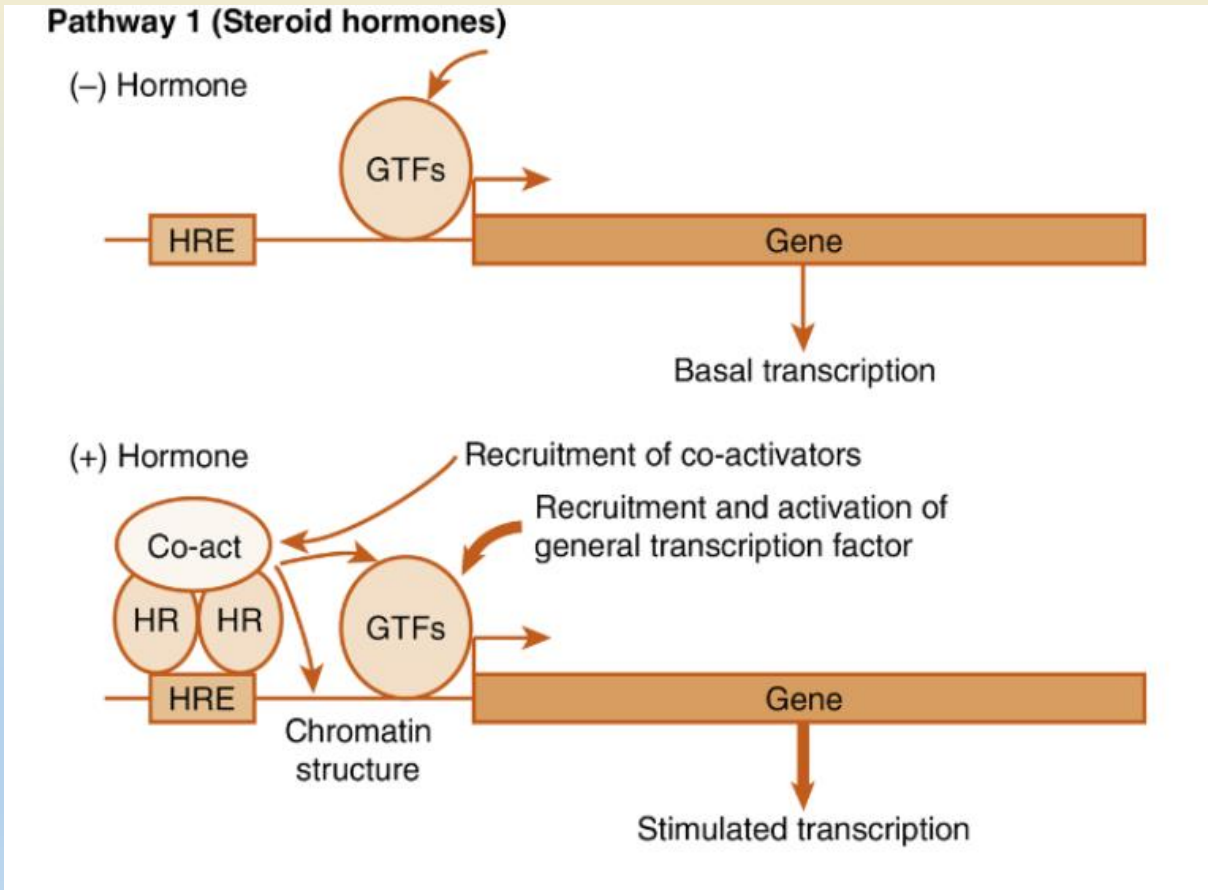
## PROČ POUZE JADERNÉ RECEPTORY?

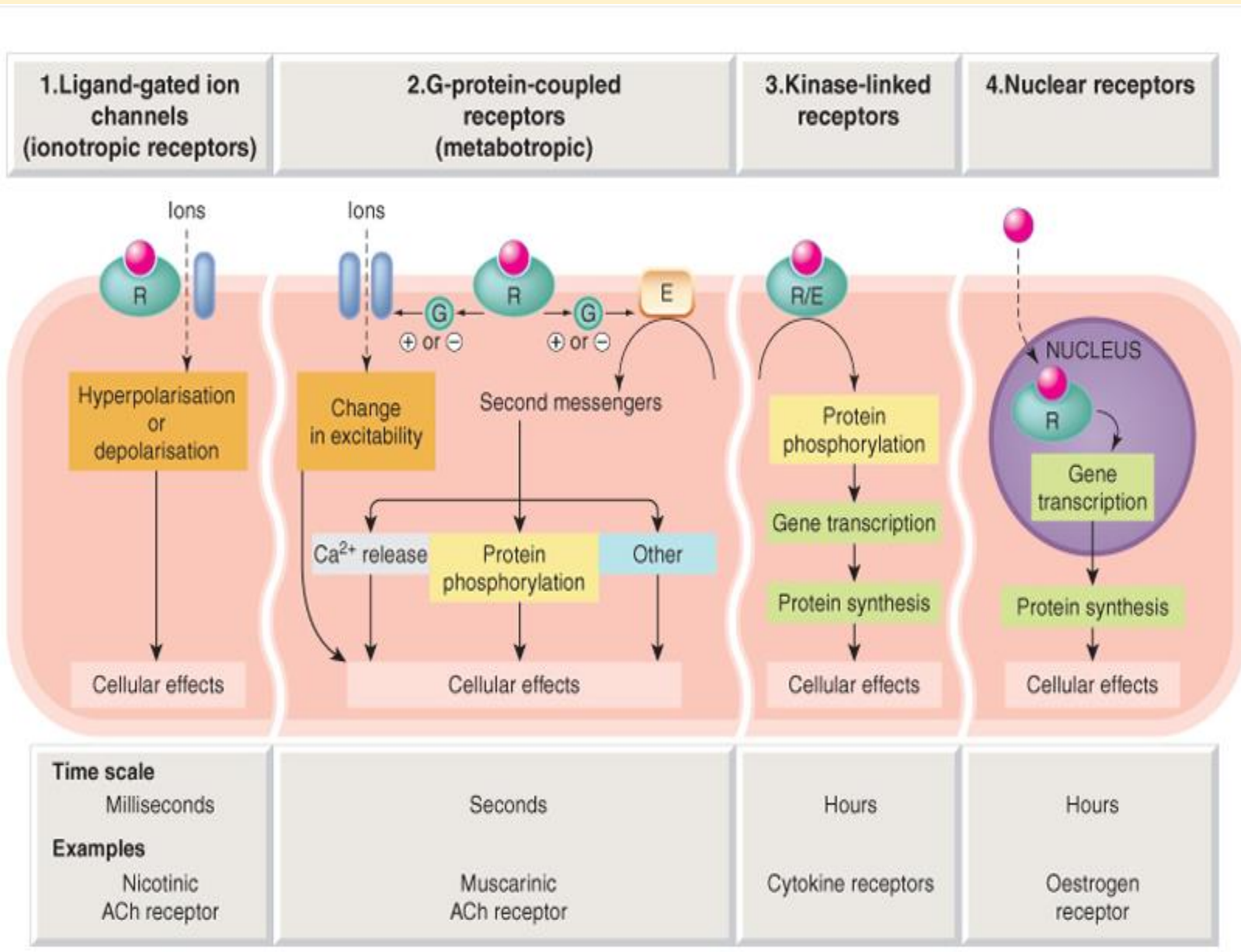
- Syntéza v cytoplasmě
- Zde setrvávají do vazby ligandu, nebo transport do J



- Regulační mechanismus – modifikace a počet receptorů
- Významný parametr – selektivita cílových buněk
- Tkáňově specifické faktory, koaktivátory a korepresory

# Příklad – steroidní hormony a hormony štítné žlázy





# Ukončení účinku hormonu

Receptorem zprostředkovaná endocytóza a následná degradace v lysozómu

Fosforylace/defosforylace receptoru nebo proteinů signální dráhy

Ubikvitinace a proteosomální degradace

Vazba regulačního faktoru na příslušný protein (enzym)

Vnitřní enzymová aktivita a její regulace

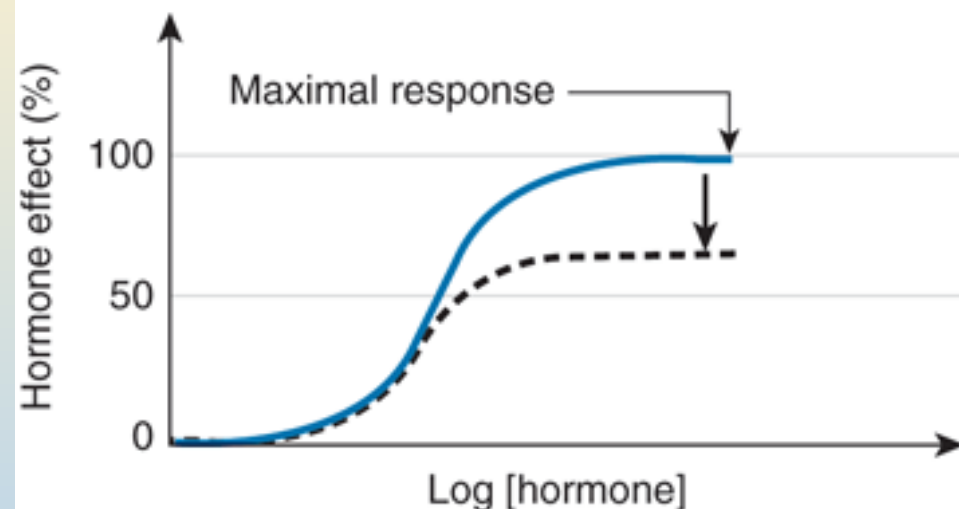


# Klinické aspekty

- Nadprodukce hormonů
- Nedostatečná produkce hormonů
- Změny citlivosti cílových tkání a/nebo změna buněčné odpovědi
- Zvýšená inaktivace nebo degradace hormonů
- Nedostatečná produkce nebo zvýšená degradace transportních proteinů
- Změny produkce transportních hormonů při fyziologických stavech (těhotenství)

# Klinické aspekty

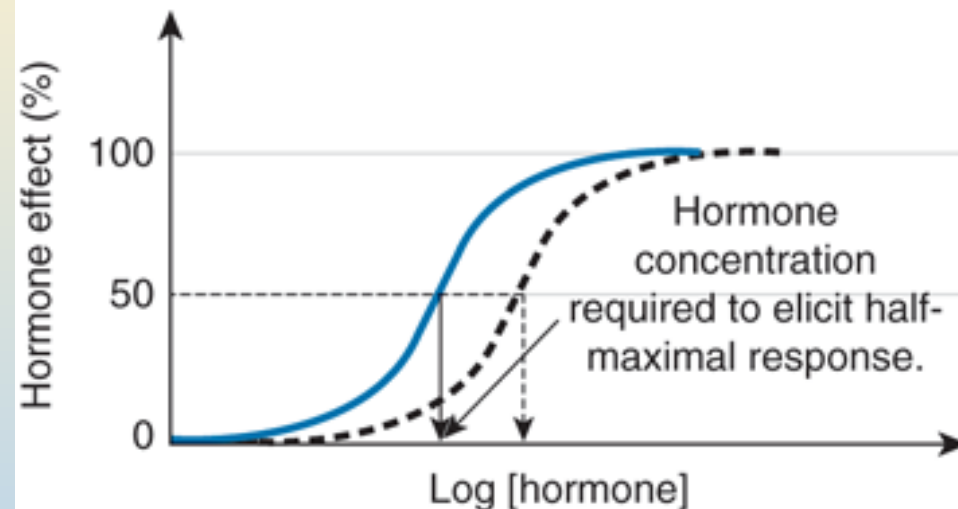
A. Decreased hormone responsiveness



Source: Molina PE: *Endocrine Physiology*, 4th Edition: [www.accessmedicine.com](http://www.accessmedicine.com)  
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

- Snížení počtu receptorů
- Snížení koncentrace enzymu aktivujícího hormon
- Zvýšení koncentrace nekompetitivního inhibitoru
- Snížení počtu cílových buněk

B. Decreased hormone sensitivity



Source: Molina PE: *Endocrine Physiology*, 4th Edition: [www.accessmedicine.com](http://www.accessmedicine.com)  
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

- Snížení afinity hormonu k receptoru
- Snížení počtu receptorů
- Zvýšená rychlost degradace hormonu
- Zvýšená koncentrace antagonistů/competitivních inhibitorů