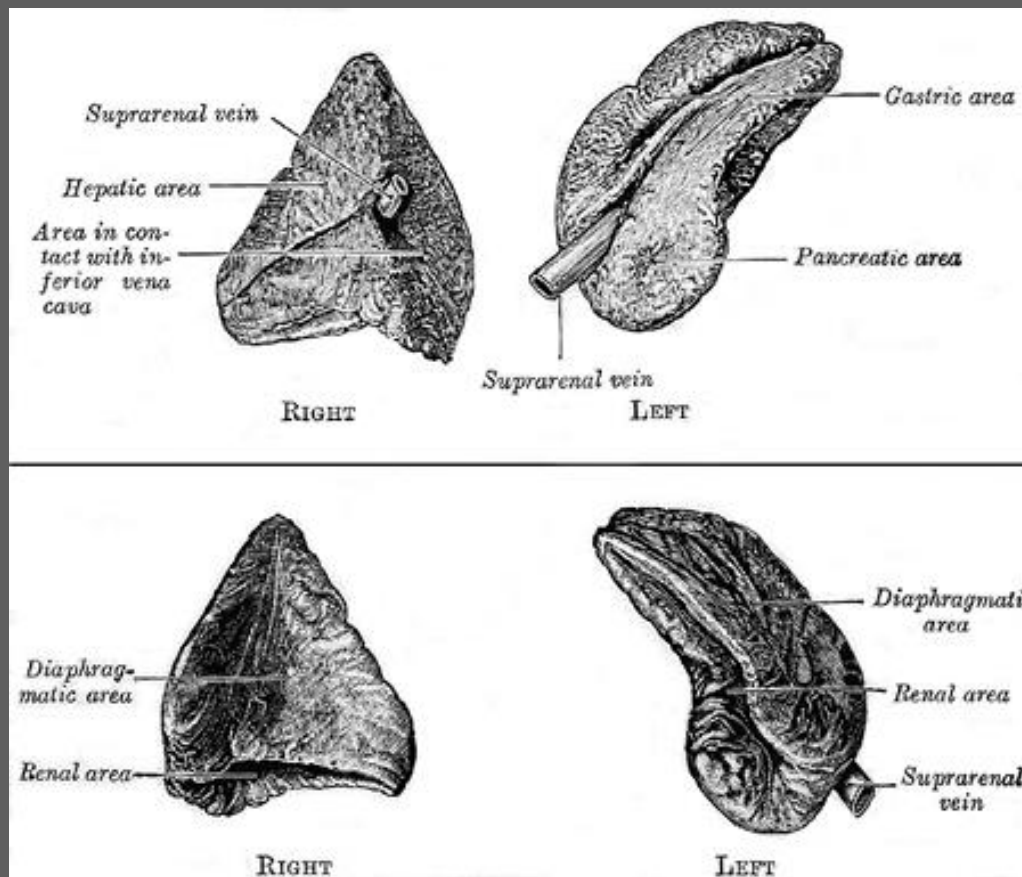


Nadledviny (*glandula suprarenalis*)



Nadledviny

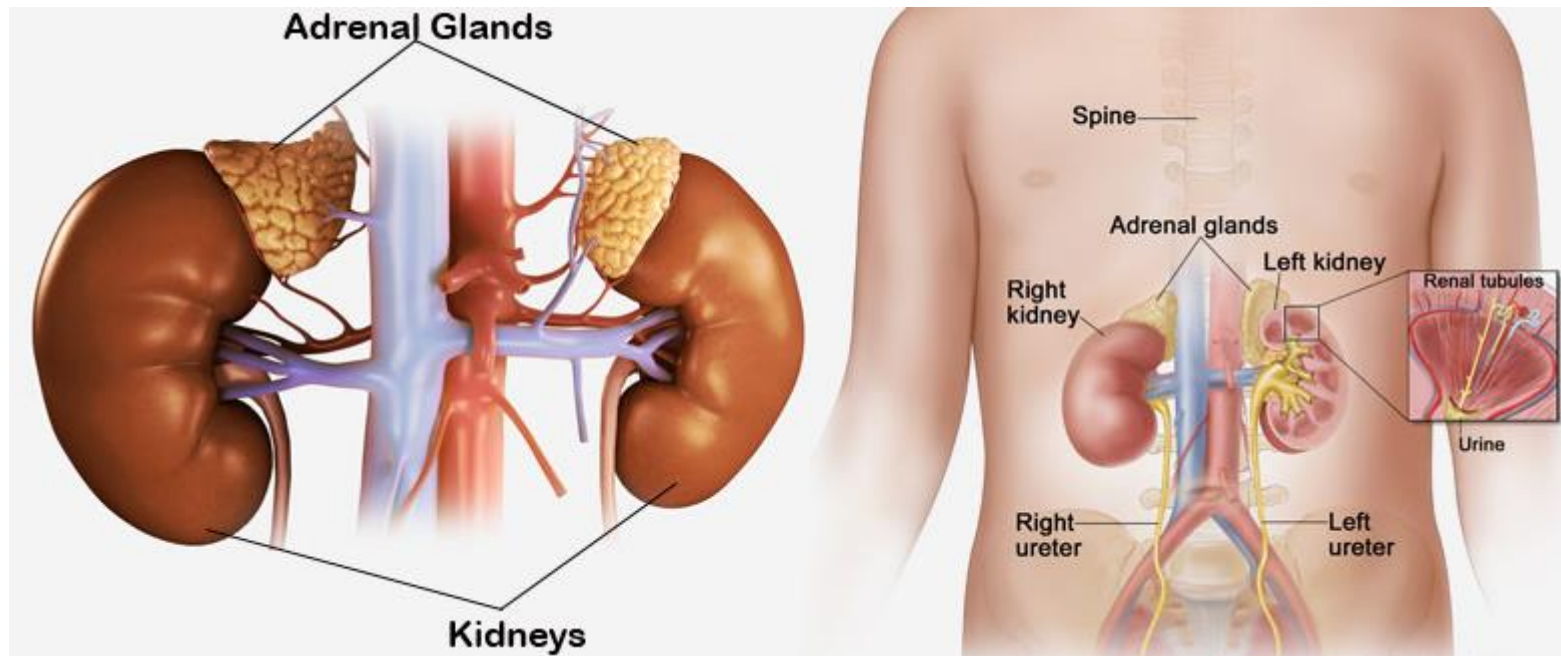
- párová endokrinní žláza (trojhranný a poloměsíčitý tvar; člověk cca 8 g)
- horní pól ledvin, v jejich tukovém pouzdře (pravá níže)
- arterie přes pouzdro a kůru až do žil dřeně (glukokortikoidy > NA > A)
- vazivové pouzdro > septa + parenchym:

1. Kůra – mezoderm

– **produkce steroidů**

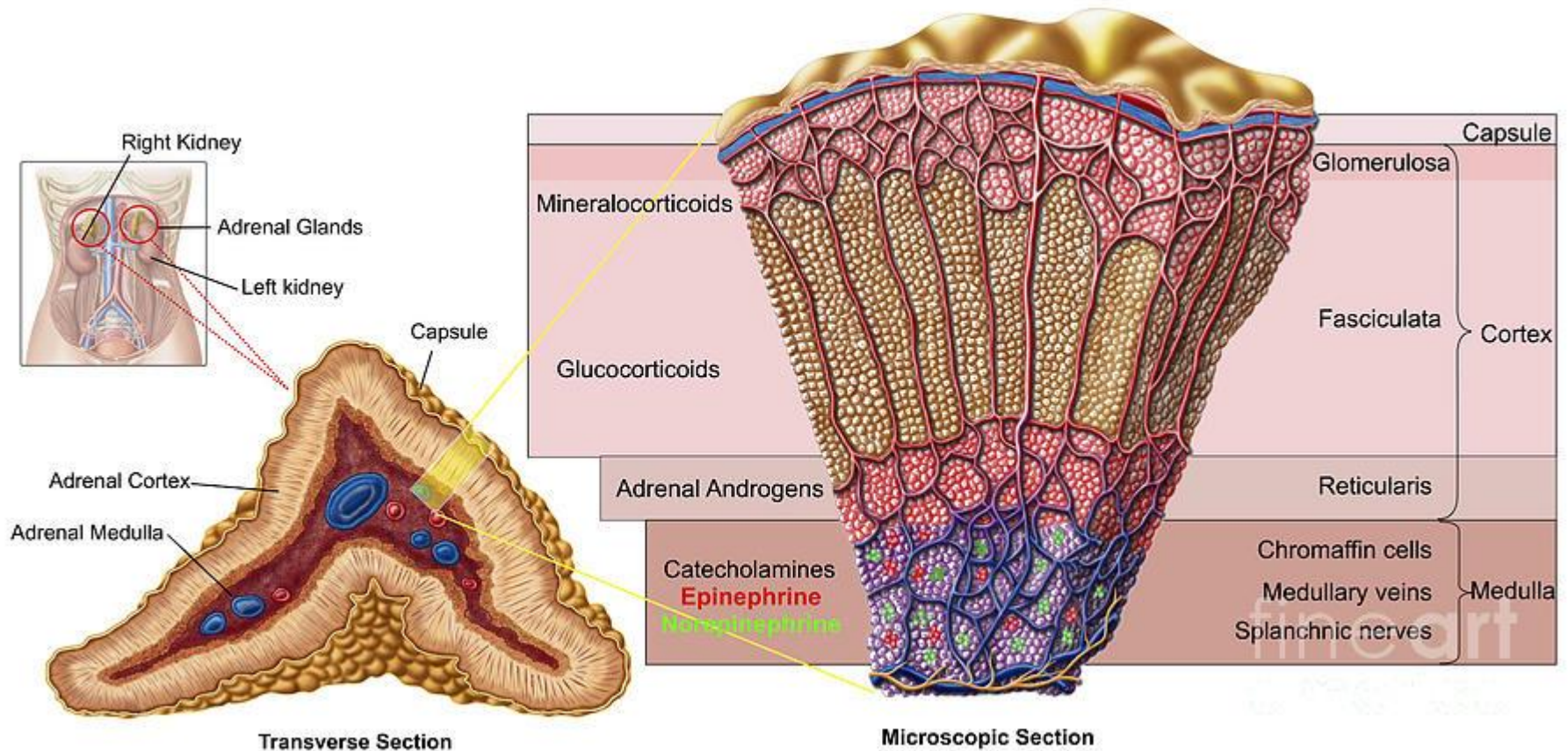
2. Dřeň – neuroektoderm neurální lišty

– **produkce katecholaminů**



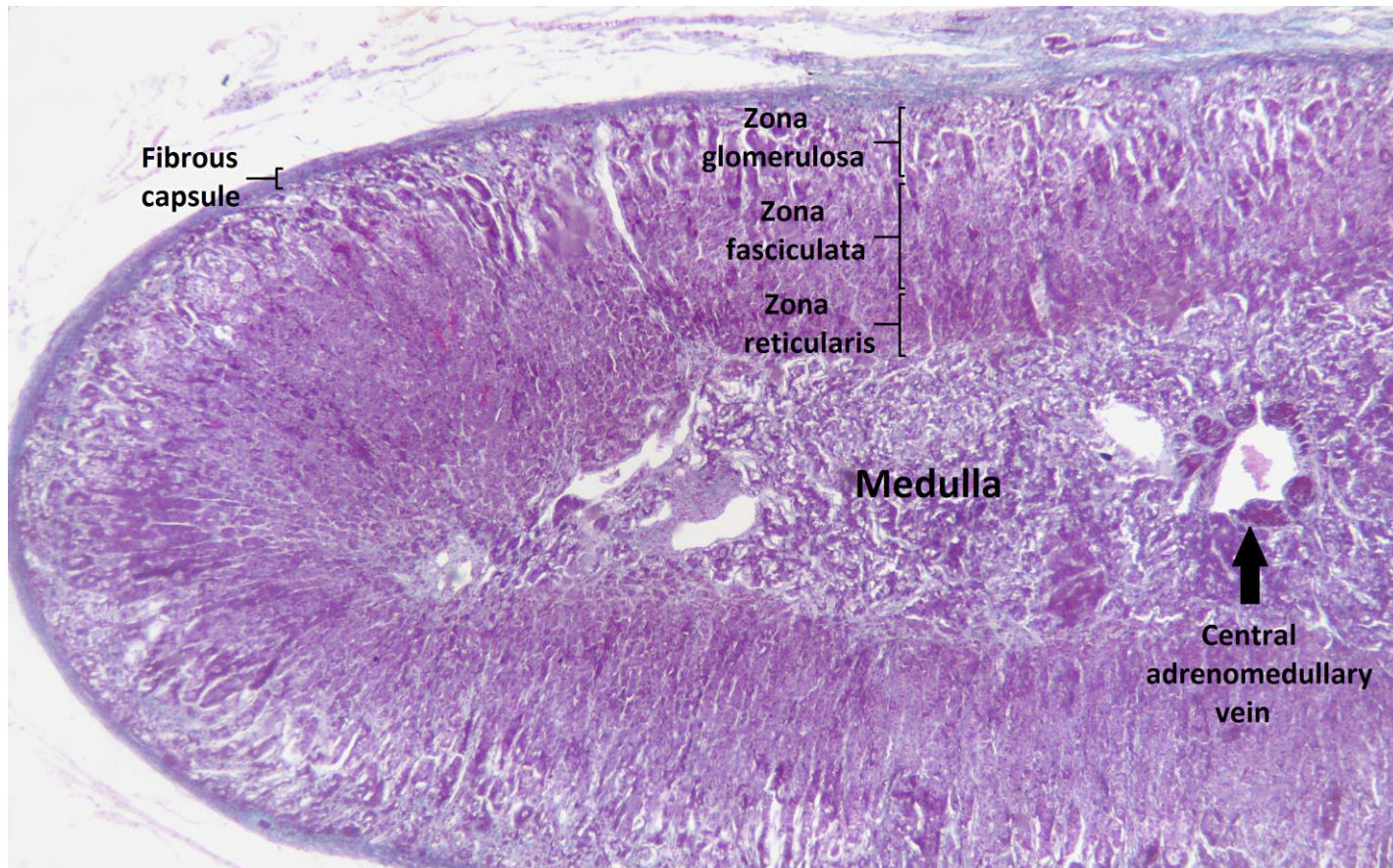
Nadledviny - vnitřní stavba kůry (cortex)

- až 70 % objemu nadledvin; trámce obklopené krevními cévami:
 - zona glomerulosa** (15 %) – oválné skupiny cylindrických buněk, četné kapiláry
 - zona fasciculata** (75 %) – buňky polyedrického tvaru uspořádané radiálně
 - zona reticularis** (10 %) – menší buňky s lipofuscinem v cytoplazmě



Nadledviny - vnitřní stavba dřeně (medulla)

- trámce nepravidelného tvaru s kapilárními sinusoidy
- granula buněk barvitelná solemi chromu a stříbrem
- **A-buňky** produkující adrenalin
- **N-buňky** produkující noradrenalin



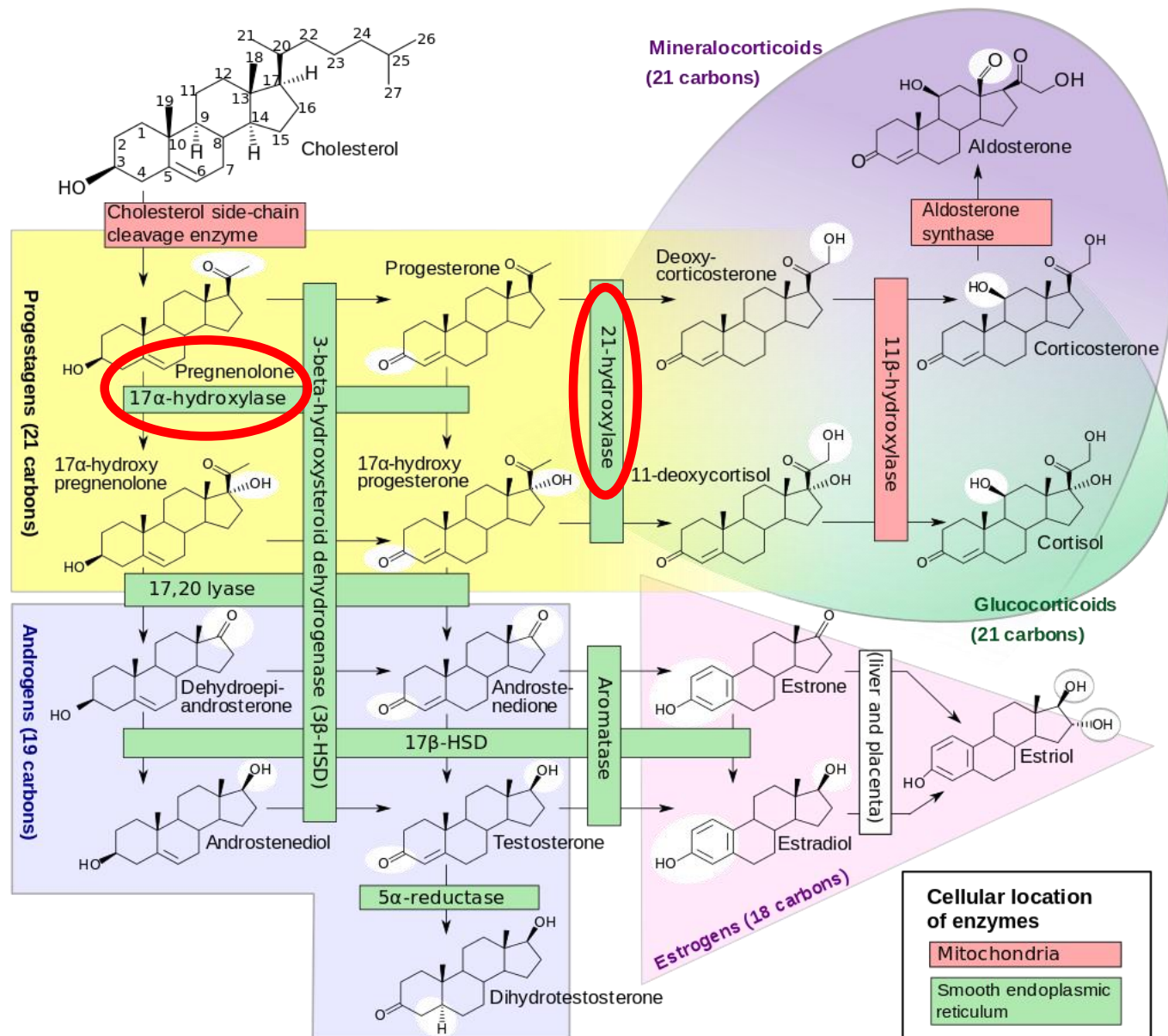
Syntéza steroidních hormonů v nadledvinách

- cholesterol přeměněný na pregnenolon
- skladovány pouze v malém množství (de novo syntéza)
- receptor pro ACTH
- enzymy:

21-hydroxyláza
(mineralokortikoidy)

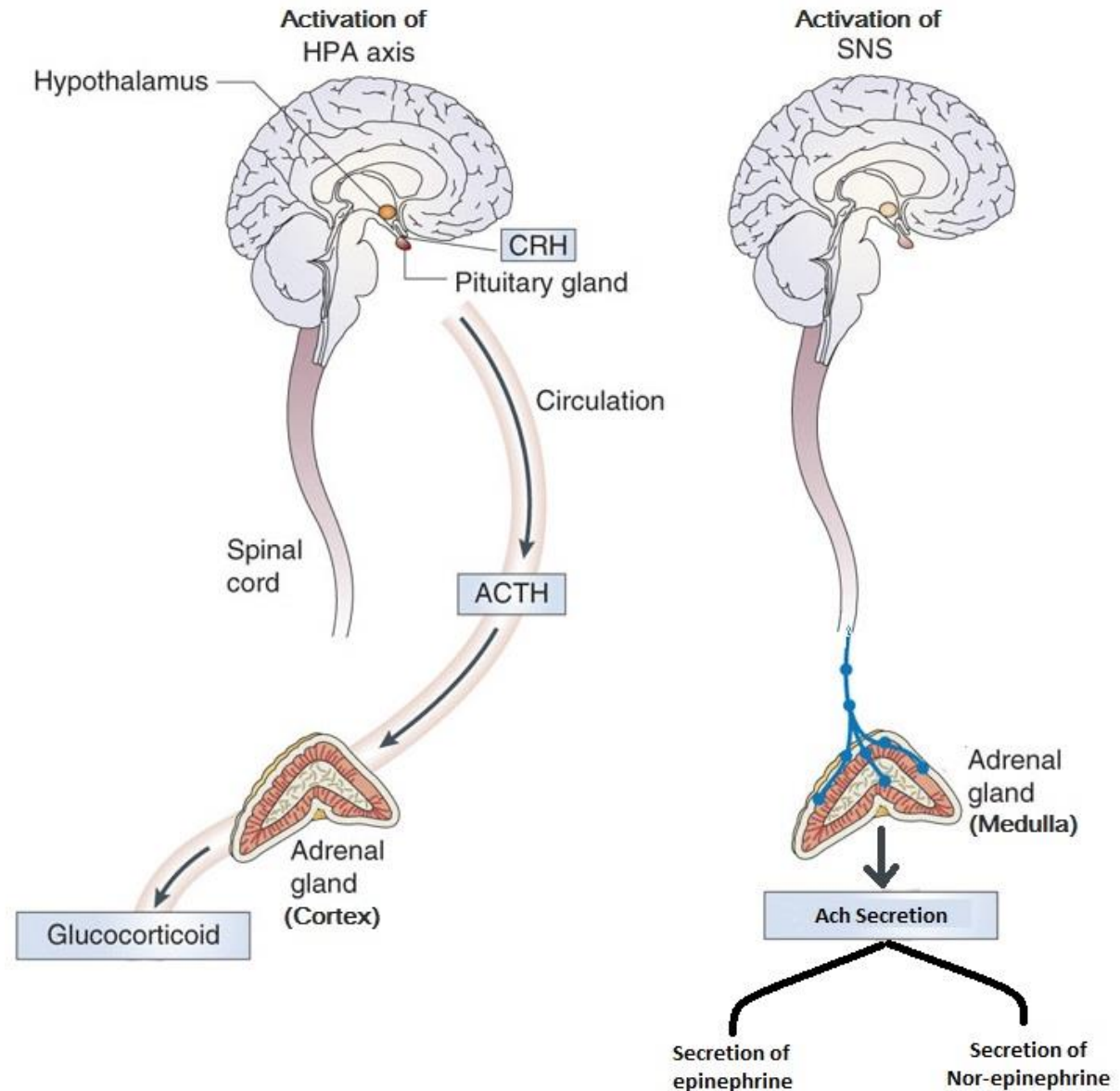
17-hydroxyláza
(glukokortikoidy)

11-hydroxyláza



Regulace tvorby hormonů v nadledvinách

- **hormonálně (ACTH)**
> StAR a steroidogenní enzymy > hormony kůry > negativní zpětnovazební smyčka
- **renin-angiotenzin-aldosteron systém** (koncentrace Na^+)
- **sympatikus**
> hormony dřene
- hlavně syntéza a degradace; skladovány minimálně



Mineralokortikoidy: aldosteron

- kůra nadledvin - zona glomerulosa
- **aldosteron**, kortikosteron, 11-deoxykortikosteron
- aldosteron transportován v plazmě převážně volně (0,17 nmol/l) + nízká vazba na proteiny
- krátký poločas rozpadu (20 min)
- na receptory pro aldosteron se váže také kortizol (v normálních koncentracích neúčinný, protože je v buňkách přeměňován na kortizon)

Regulace:

- stimulace ACTH, renin-angiotenzinový systém (při snížení objemu krve a krevního tlaku)
- uvolňován při hyperkalemii
- inhibice atriální natriuretický hormon

Degradace:

- konjugace s kyselinou glukuronovou v játrech
- vylučování žluč/stolice, ledviny

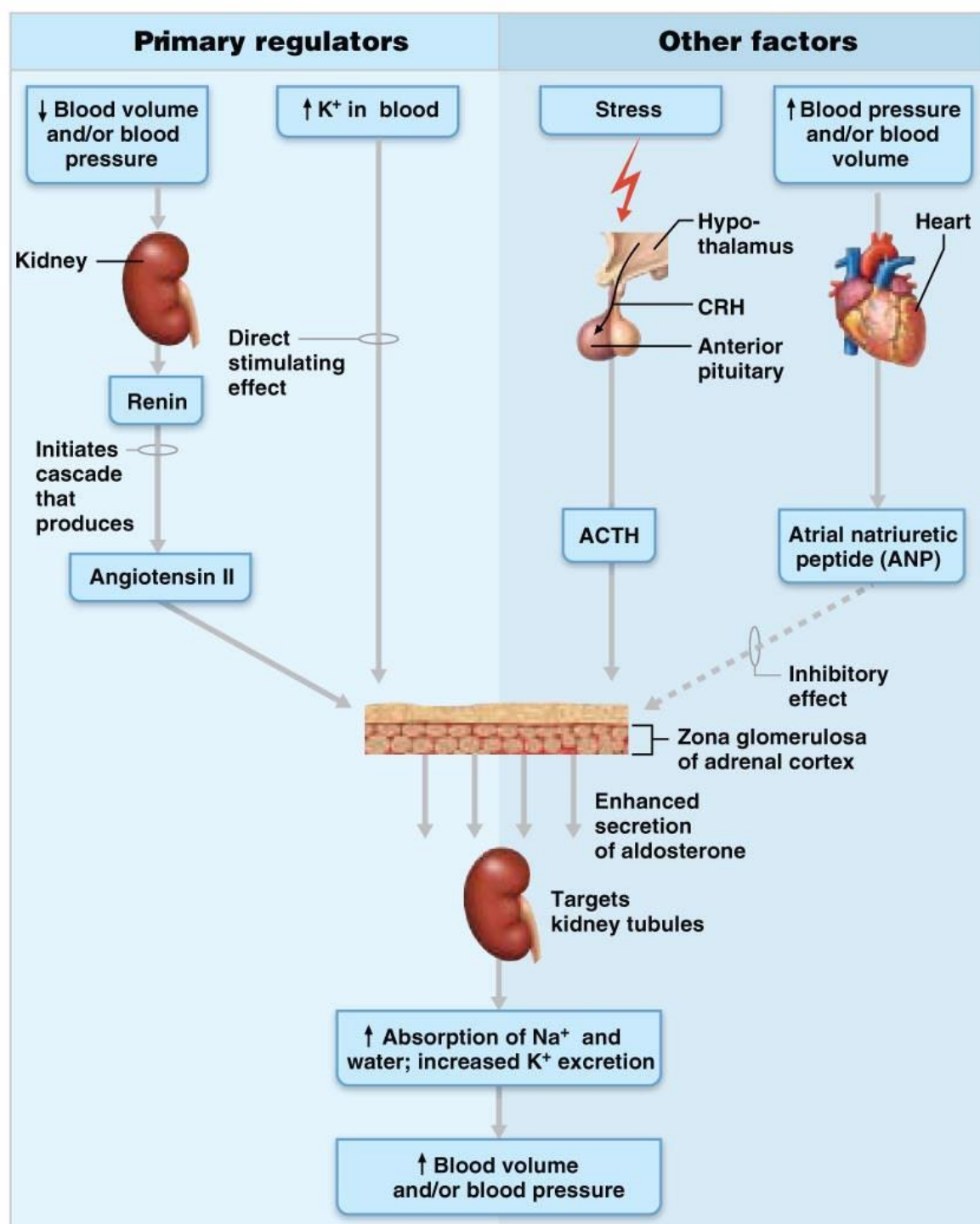
Mineralokortikoidy: aktivita a působení

- vazba na jaderné receptory (mineralocorticoid receptor) a ovlivnění genové exprese

Účinky:

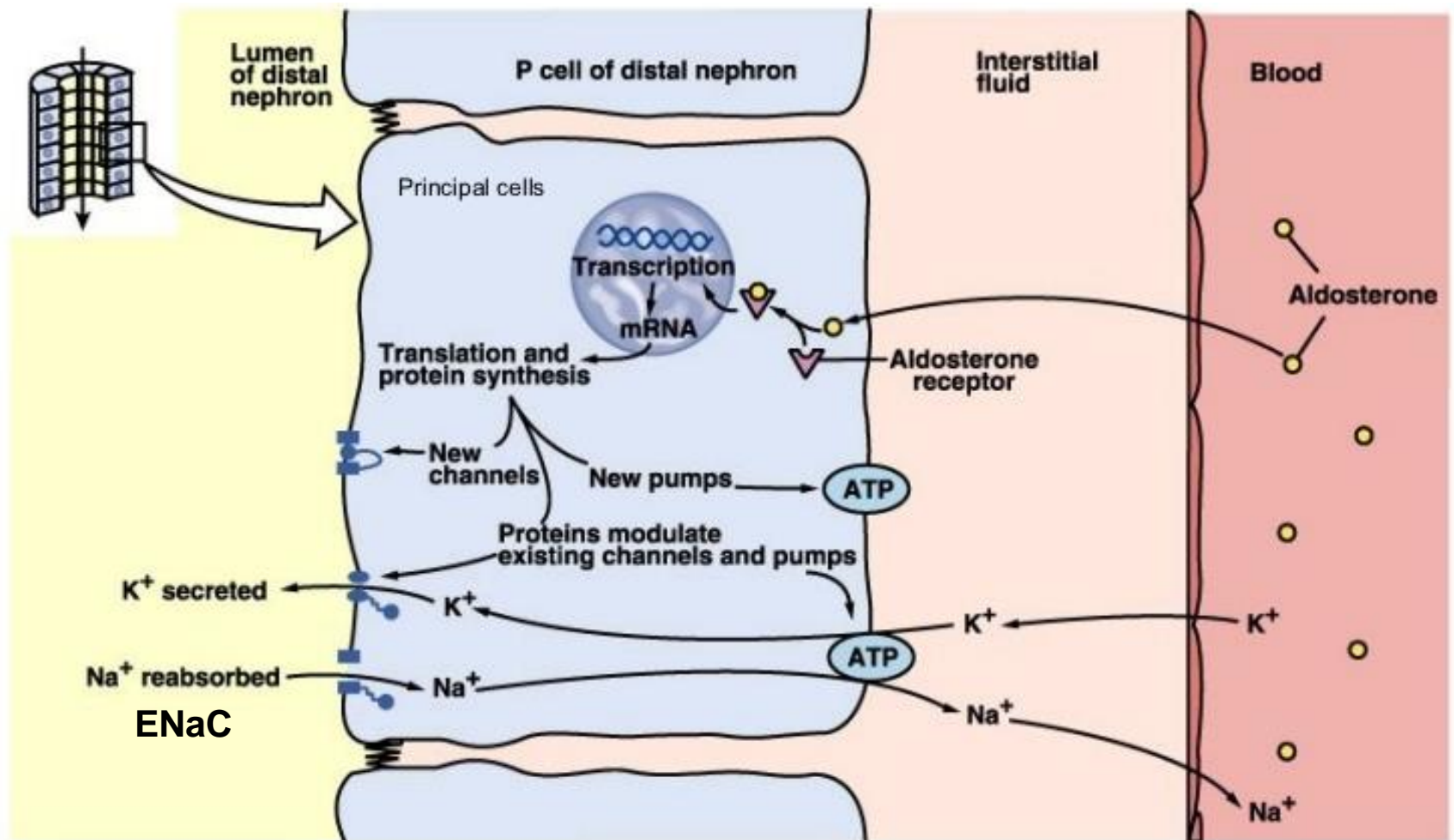
- vychytávání Na^+ v tubulech ledvin > resorpce vody po osmotickém gradientu (synergie ADH x antagonist ANP)
- exkrece K^+ a H^+ ledvinami
- vychytávání Na^+ a exkrece K^+ v tlustém střevě
- dalšími cílovými orgány jsou potní a slinné žlázy, žlučník
- zvýšení počtu **Na^+/K^+ ATPázy** v buňkách

Zvýšení krevního tlaku díky retenci Na^+ v organismu.



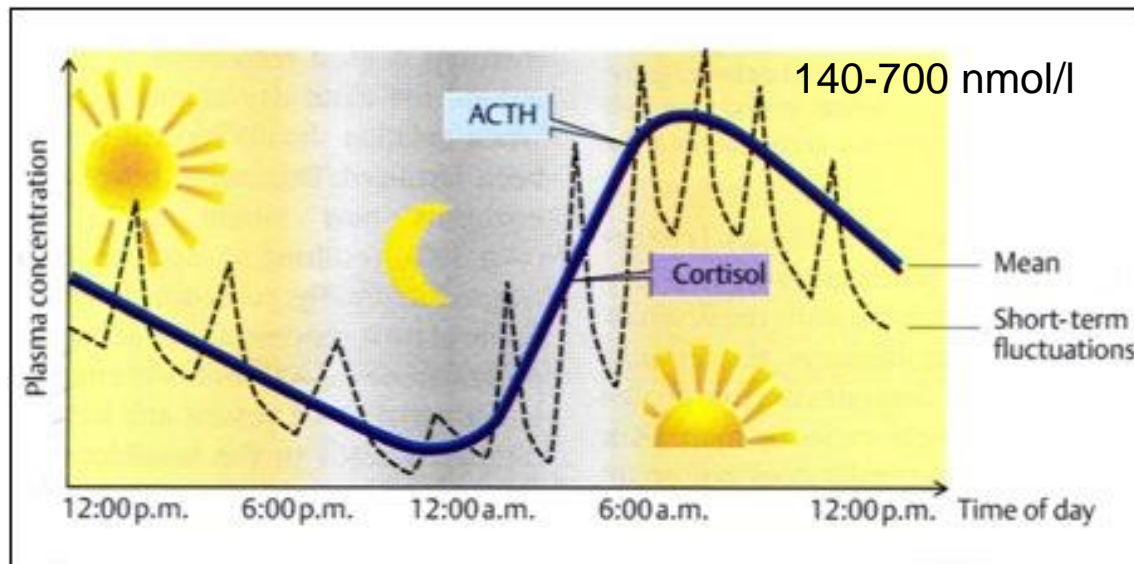
Mineralokortikoidy: aktivita a působení

- genomový (MR) a nengenomový efekt (EGFR, ERK1/2)
- epiteliální Na^+ kanálky (ENaC)



Glukokortikoidy: kortizol a kortikosterol

- kůra nadledvin - hlavně zona fasciculata
- **kortizol** (hydrokortizon), v malé míře kortikosterol
- regulace osou CRH-ACTH
- negativní zpětná vazba (kortizol) x stimulace CRH a adrenalin
- sekrece kortizolu v 2-3 hod intervalech + rytmus den/noc (nejvíce ráno; opak melatoninu) + odpověď na **stres** a nízkou koncentraci glukózy v krvi
- vazba a transport globulinovým přenašečem transkortinem (uvolnění kortizolu např. v místě zánětu po změně konformace transkortinu); část volná a biologický aktivní
- receptory téměř v každé tkáni > rozmanité působení



Glukokortikoidy: aktivita a působení

- vazba na jaderné receptory a ovlivnění genové exprese

Účinky:

- **zvyšuje koncentraci glukózy v krvi** (inhibice translokace GLUT4 v periférii) a stimuluje rozklad bílkovin na AMK (**glukoneogeneze**) v játrech
- tvorba zásobního glykogenu (**glykogeneze**) v játrech
- **lipolýza** triacylglycerolů v tukové tkáni a přeměna na glukózu v játrech (glukoneogeneze)
- zpomalují tvorbu a růst kostí a svalů (**katabolismus a zpomalení syntézy bílkovin**, např. kolagenu)
- zvýšení tvorby adrenalinu v dřeni nadledvin a angiotenzinogenu v játrech
- zesílení účinku katecholaminů > větší síla srdečního stahu a vazokonstrikce
- tlumí lymfokiny (IL-12, IFN- α , IFN- γ , TNF- α), snižuje počet leukocytů, tlumí uvolňování histaminu a stabilizuje lyzosity > protizánětlivé a protialergické působení
- zpomaluje vylučování vody v ledvinách (ve vysokých dávkách působí jako aldosteron)
- oslabuje ochranu žaludeční sliznice (stres)

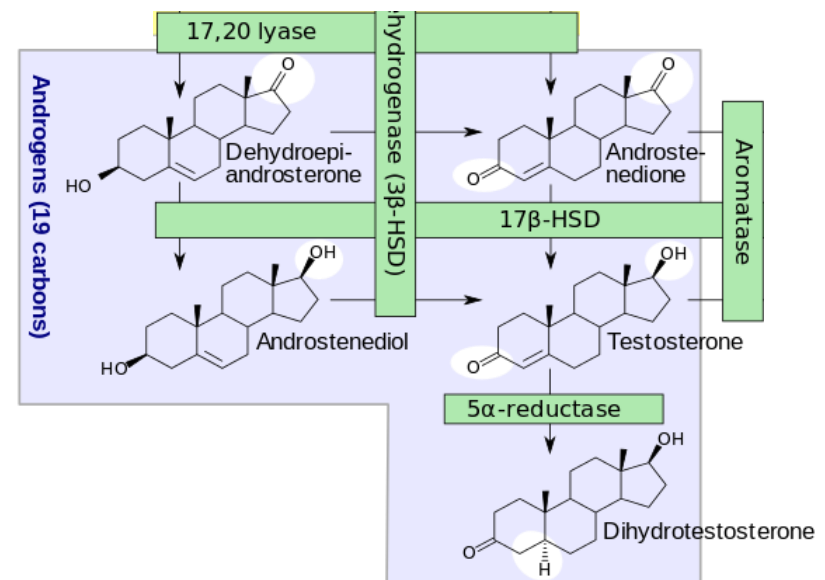
Svaly, kosti a tuková tkáň katabolický účinek x játra anabolický účinek.

Androgeny

- kůra nadledvin - zona reticularis; dále varlata a vaječníky
- dehydroepiandrosteron a jeho sulfát, androstendion a další
- nízká produkce > v organismu nemají výraznou úlohu
- v nadledvinách vznikají především výchozí látky pro tvorbu pohlavních hormonů v gonádách
- transport do dalších orgánů (gonády)

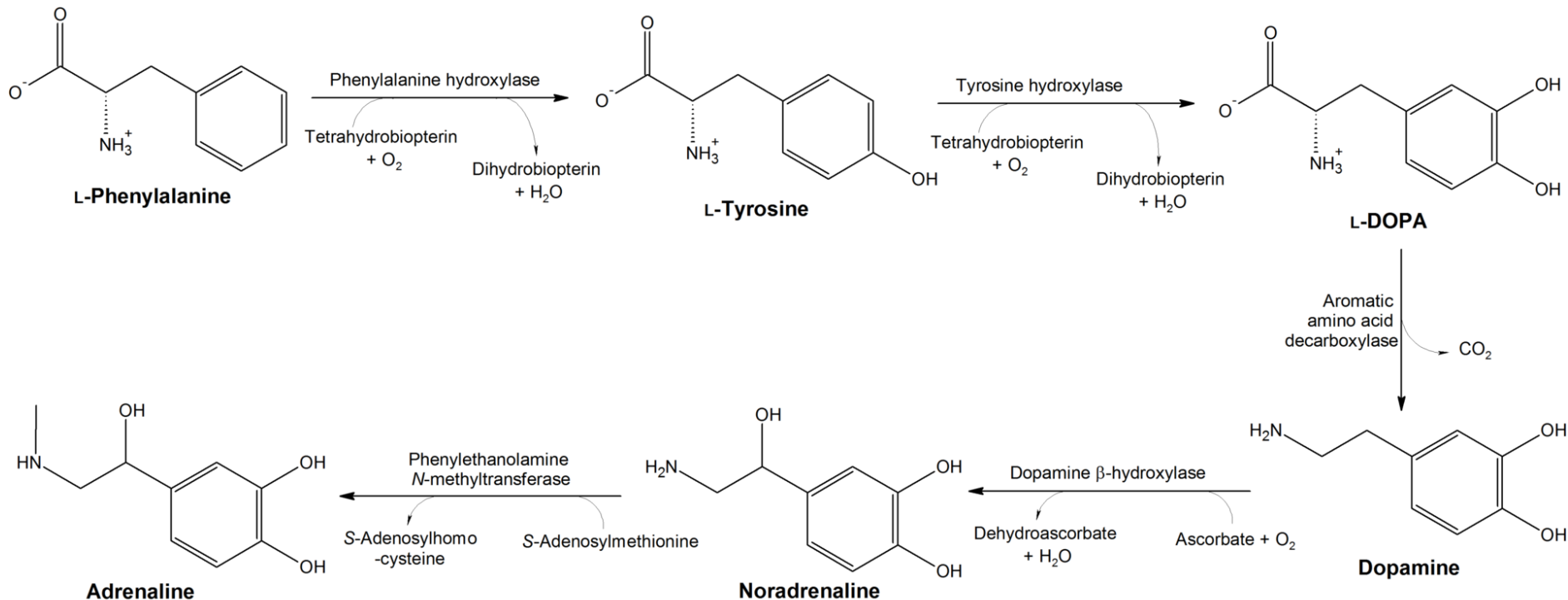
Dehydroepiandrosteron

- mírné maskulinizační (virilizace u žen) a anabolické účinky
- předčasná puberta u žen



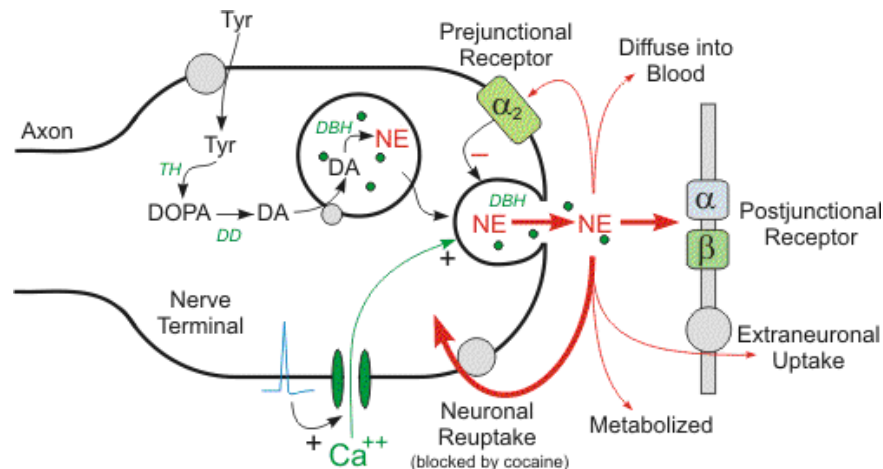
Katecholaminy: adrenalin (A) a noradrenalin (NA)

- deriváty tyrozinu adrenalin/epinefrin (A), noradrenalin/norepinefrin (NA)
- hydroxylace a dekarboxylace tyrozinu
- fenyletanolamin-N-metyltransferáza (PNMT) metyluje NA
- NA přeměňován na A v cytoplasmě
- NA i A skladován ve vezikulech (**chromafinní granula**) > impulz > exocytóza jako peptidové hormony
- buňky dřeně nadledvin uvolňují endokrinně účinný A (95 %) a NA (5 %)



Katecholaminy: regulace

- stimulace tvorby hydroxyláz zapojených do syntézy pod vlivem nervových impulzů **ze sympatických vláken** (hrudní mícha)
- poplachová situace > sympatikus > acetylcholin vyléván na pregangliových synapsích > podráždění receptorů > depolarizace > influx Ca^{2+} přes napěťově vrátkované kanálky > exocytóza chromafinních granul > uvolnění A a NA do krve > zapojení buněk bez přímé sympatické inervace
- stimulace **ACTH a kortizolem** (exprese PNMT)
- zpětné vychytání do nervových zakončení, difúze ze synaptické štěrbin, poločas rozpadu cca 2 min, enzymatický rozklad (monoamin oxidáza, katechol-O-methyl transferáza)
- **adrenalin není regulován negativní zpětnou vazbou!**
- NA tlumí tvorbu dopaminu (negativní zpětná vazba)



Katecholaminy: aktivita a působení

- hormony (A) a neurotransmitery (NA) rozpustné ve vodě
- čtyři hlavní typy adrenergních receptorů pro NA/A: α_1 , α_2 , β_1 , β_2 (různá citlivost) + β_3 (lipolýza)
- A se váže na všechny receptory, NA se neváže na β_2
- všechny receptory působí prostřednictvím G proteinů

α_1 -adrenergní receptory:

- přes PLC > IP3 > \uparrow Ca²⁺ a DAG > PKC
- \uparrow aktivita sympatiku v CNS, \uparrow sekrece ve slinných žlázách, \uparrow **glykogenolýza játrech**, \uparrow **kontrakce hladkého svalstva**, posunuje práh uvolňování reninu v ledvinách
- přes Ca²⁺ aktivace K⁺ kanálků ve střevě > hyperpolarizace > **inhibice motility trávicího ústrojí**

α_2 -adrenergní receptory:

- inhibuje adenylycyklázu a tvorbu cAMP
- podporuje otevření napěťově řízených K⁺ kanálků (hyperpolarizace)
- **inhibice exocytózy a sekrece**
- \downarrow aktivita sympatiku v CNS, \downarrow sekrece ve slinných žlázách, \downarrow sekrece inzulínu v pankreatu, \downarrow lipolýza v tukové tkáni

Katecholaminy: aktivita a působení

β_1 -adrenergní receptory:

- adenylylcykláza > produkce cAMP > aktivace PKA > fosforylace proteinů
- **zvýšení krevního tlaku**
- otevření Ca^{2+} kanálků ve svalovině srdce > \uparrow **tepová frekvence a přenos vzruchu**, \uparrow **uvolňování reninu v ledvinách**

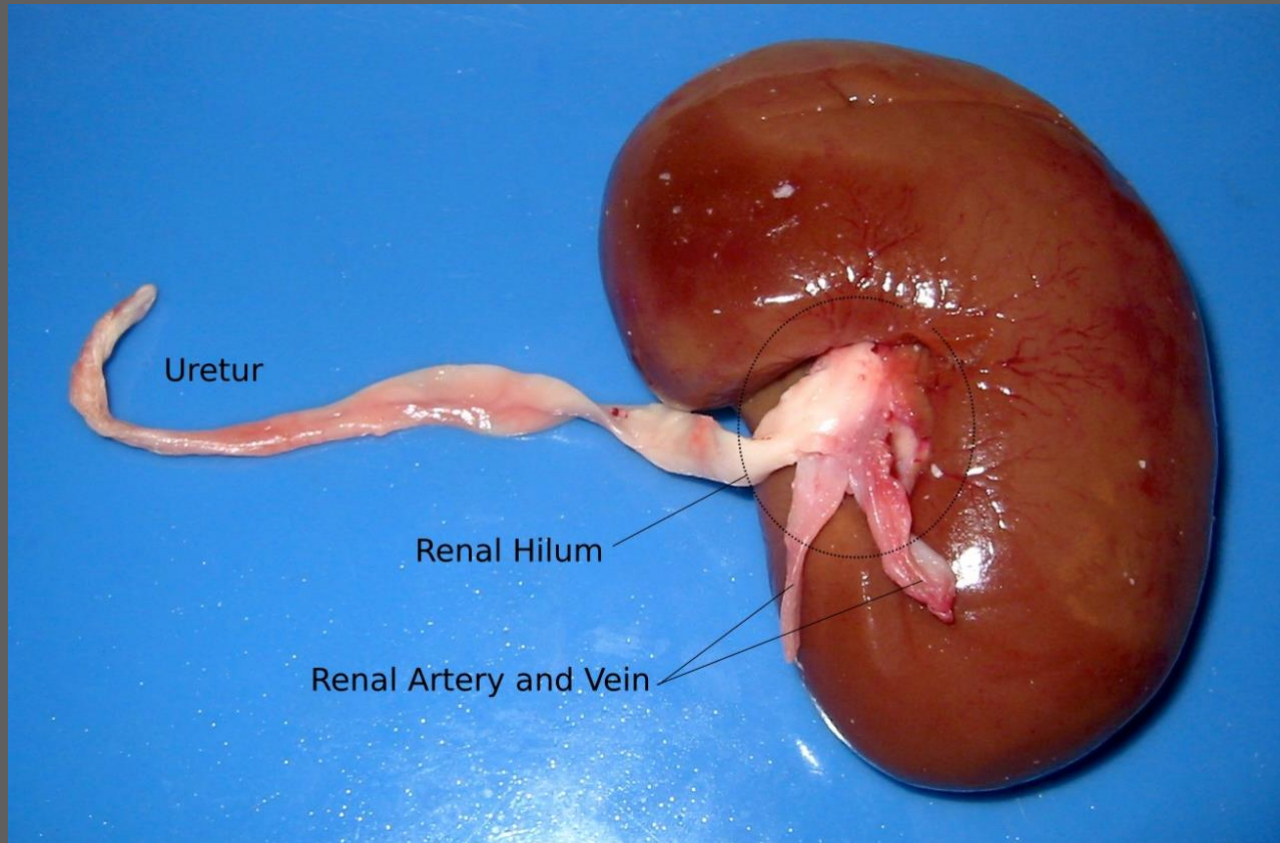
β_2 -adrenergní receptory:

- adenylylcykláza > produkce cAMP > snížení koncentrace Ca^{2+} (mechanismus zatím není zcela objasněn)
- **dilatace bronchiolů a cév ve svalech**, relaxace trávicího ústrojí, \uparrow inzulín, \uparrow glykogenolýza v játrech a svalech, \uparrow uvolnění NA z adrenergních vláken (A)

Při stresové reakci (A):

- mobilizace energie (lipolýza, glykogenolýza), \uparrow vychytávání glukózy v kosterním svalstvu, vzestup srdečního výdeje a prokrvení orgánů kromě trávicího ústrojí, podpora uvolňování hormonů řídících obnovu energetických zásob (ACTH)

Ledviny (*nephros*)

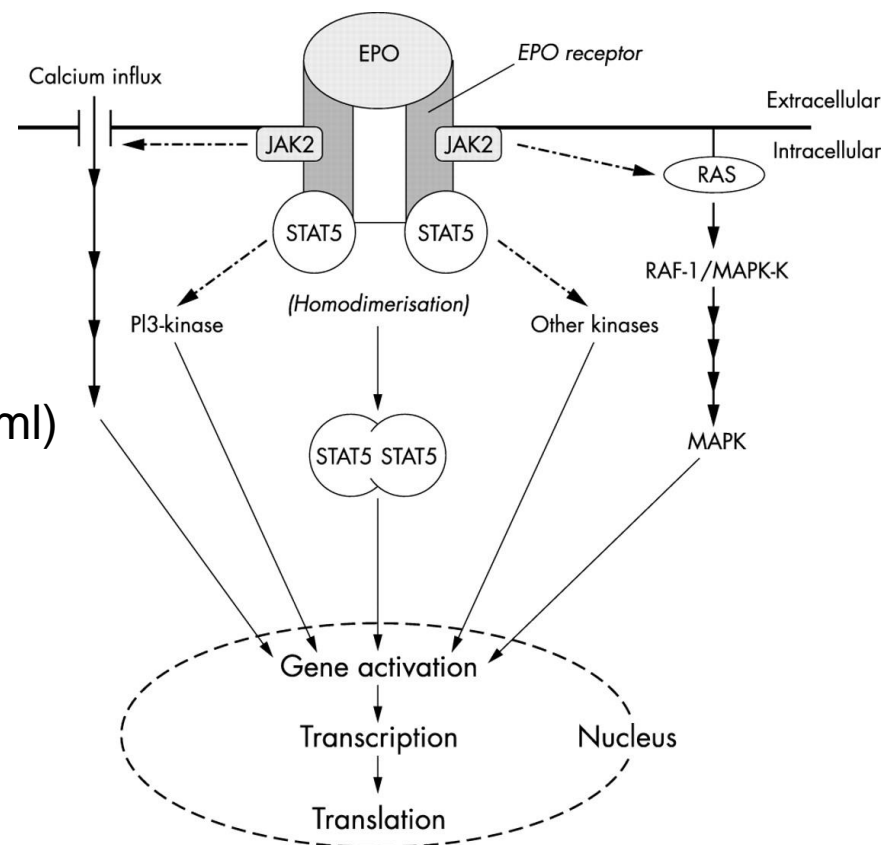


Endokrinní funkce ledvin

- **syntéza erythropoetinu**
- **syntéza kalcitriolu** (resorpce Ca^{2+} ve střevě a ledvinách)
- **produkce eikosanoidů** (prostaglandiny)
- **renin-angiotenzin-aldosteronový systém**

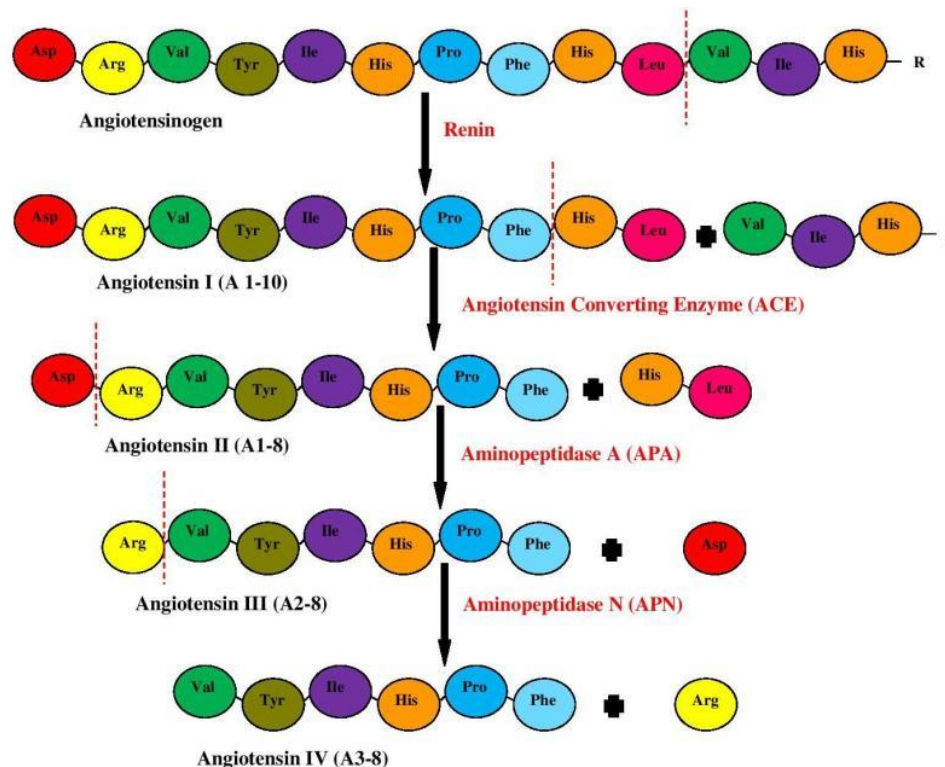
Erythropoetin:

- glykoprotein (34 kDa)
- poločas rozpadu 5 hodin
- tvořen v ledvinách a játrech
- uvolňován v odpovědi na hypoxii
- zvýšení koncentrace 1000x (10000 mU/ml)
- receptory asociované s tyrozinkinázou
- > spojení s tyrozinkinázou > fosforylace cílových proteinů
- stimulace erythropoézy v kostní dřeni



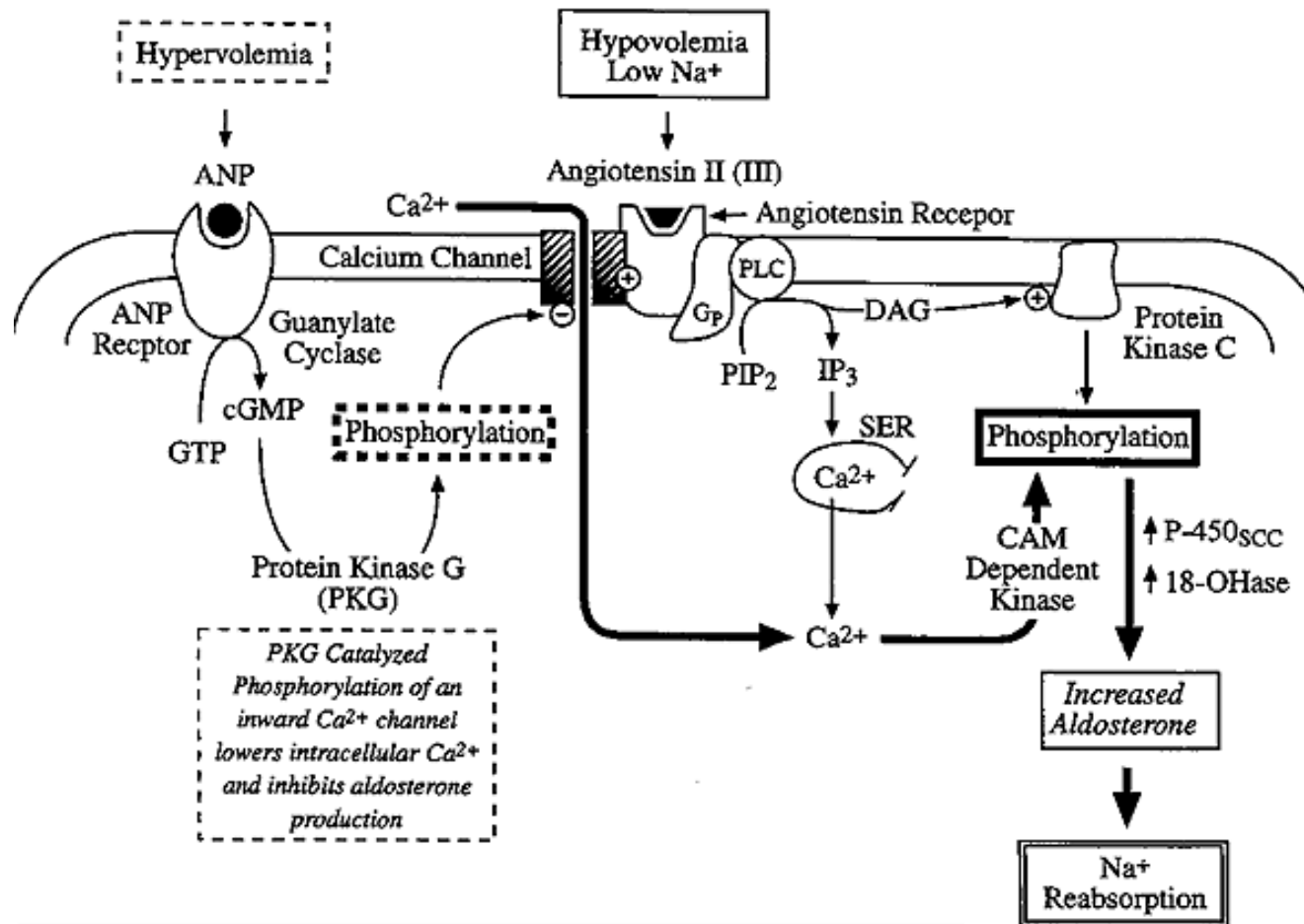
Renin-angiotenzin-aldosteronový systém (RAAS)

- sekrece peptidázy **reninu** (juxtaglomerulární buňky) při poklesu středního krevního tlaku v ledvinách pod 90 mm Hg (renální baroreceptory) > zvýšení jeho koncentrace v plazmě
- **angiotenzinogen** (453 AMK) z jater přeměněn na **angiotenzin I** (10 AMK)
- angiotenzin I přeměněn na **angiotenzin II** odštěpením 2 AMK (angiotensin-converting enzyme z plic a endoteliálních buněk)
- stimulace tvorby **aldosteronu** v nadledvinách



Renin-angiotenzin-aldosteronový systém

- stimulace tvorby **aldosteronu** v nadledvinách



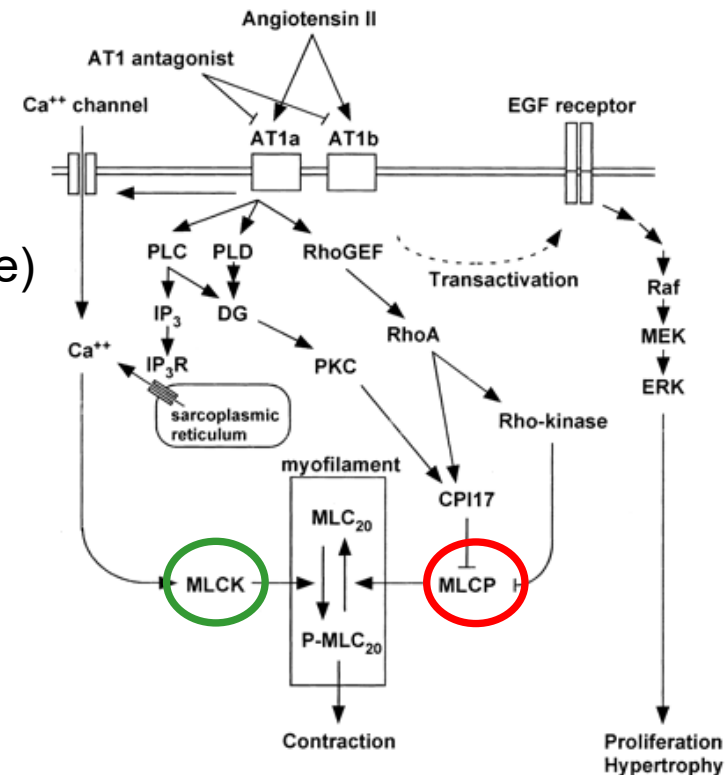
Renin-angiotenzin-aldosteronový systém

Regulace:

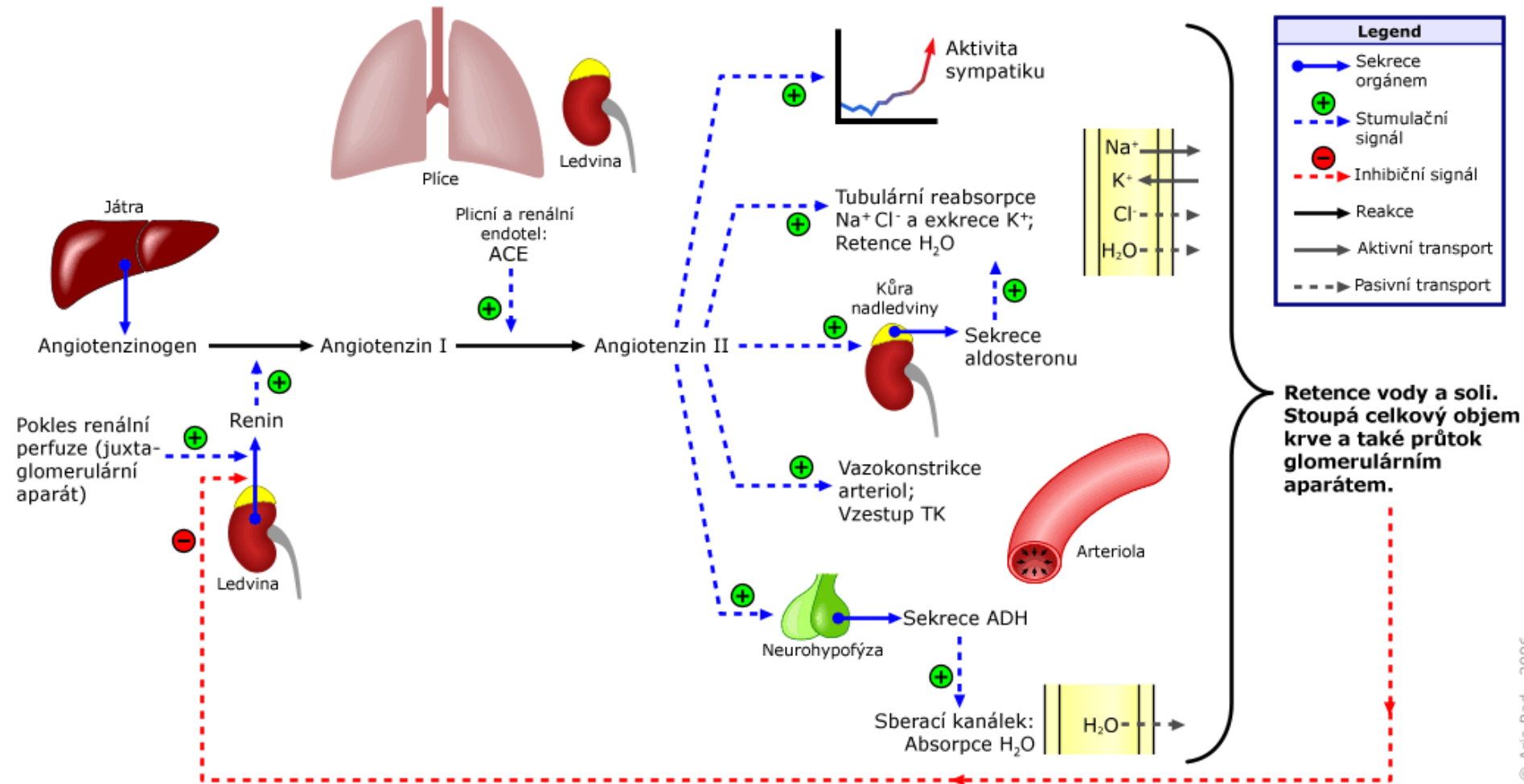
- akutní pokles objemu plazmy a krevního tlaku
- dráždění α_1 -adrenoreceptorů > vyšší střední TK nutný pro sekreci reninu
- dráždění β_1 -adrenoreceptorů > nižší střední TK stačí pro sekreci reninu
- sekrece reninu stimulována prostaglandiny (PGI_2 , PGE_2)
- negativní zpětná vazba (angiotenzin II a aldosteron – renin)

Působení:

- aldosteron snižuje vylučování Na^+ a vody
- angiotenzin II má silný vazokonstrikční účinek (**fosforylace** a defosforylace myozinového řetězce)
- konstrikce v ledvinných cévách
- kardiovaskulární centrum v CNS > vazokon.
- hypothalamus > pocit žízně a chuť na slané
- angiotenzin II zvyšuje sekreci aldosteronu, vazopresinu (ADH) a adrenalinu



Renin-angiotenzin-aldosteronový systém



ACE angiotensin-converting enzyme

Reakce organismu na stres: mobilizace živin a vazokonstrikce

