

Bi1100

Mechanismy hormonálního řízení

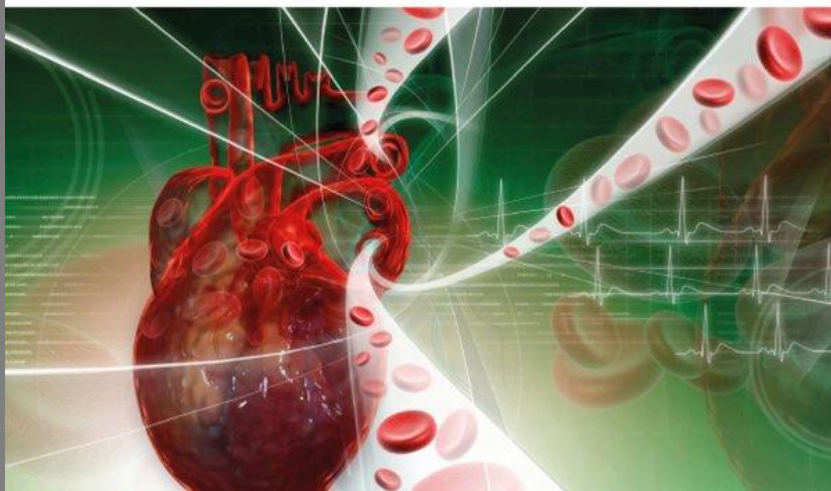
Sylabus

1. Obecná funkce a dělení hormonů
2. Hormony bezobratlých, endokrinní soustava korýšů a hmyzu
3. Hypotalamo-hypofyzární systém (hypothalamus, adenohypofýza, neurohypofýza) a hormonální funkce epifýzy
4. Štítná žláza a příštítná tělíska, hormonální kontrola hospodaření s vápníkem
5. Kůra a dřeň nadledvin, ledviny a hospodaření s vodou
6. Slinivka břišní a hormony gastrointestinálního traktu
7. Ovária, testes, hormonální kontrola menstruačního cyklu a těhotenství
8. Feromony
9. Neurotransmitery, eikosanoidy a další hormonálně aktivní látky

Stefan Silbernagl, Agamemnon Despopoulos

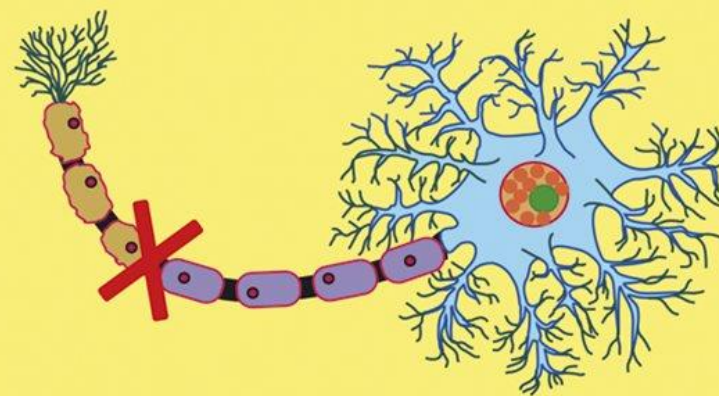
Atlas fyziologie člověka

překlad 8. německého vydání



Stefan Silbernagl, Florian Lang

Atlas patofyziologie



Endokrinní systém a hormonální akce

Endokrinní systém řídí prostřednictvím hormonů jednotlivé funkce organismu a udržuje jeho vnitřní rovnováhu (homeostázi).

- buňka produkující hormon ovlivňuje buňku, která na hormon reaguje
- hormonální akcí rozumíme procesy, ke kterým dochází v cílové buňce poté, co přijme určitý hormon prostřednictvím svých receptorů a zareaguje na něj
- reakce buňky závisí nejen na vlastnostech přijatého hormonu, ale také na specifických vlastnostech samotné cílové buňky; tzn. stejný hormon působí na různé buňky různým účinkem
- nezbytným předpokladem reakce buňky na příslušný hormon je přítomnost bílkovinných receptorů, které daný hormon vážou

Výsledkem hormonální akce je specifická odpověď cílové buňky.

- produkce hormonu > sekrece > uskladnění a transport > vazba na receptor > transdukce signálu > ovlivnění cílové buňky > degradace hormonu

Funkce endokrinního systému

Udržování optimálního biochemického složení vnitřního prostředí organismu.

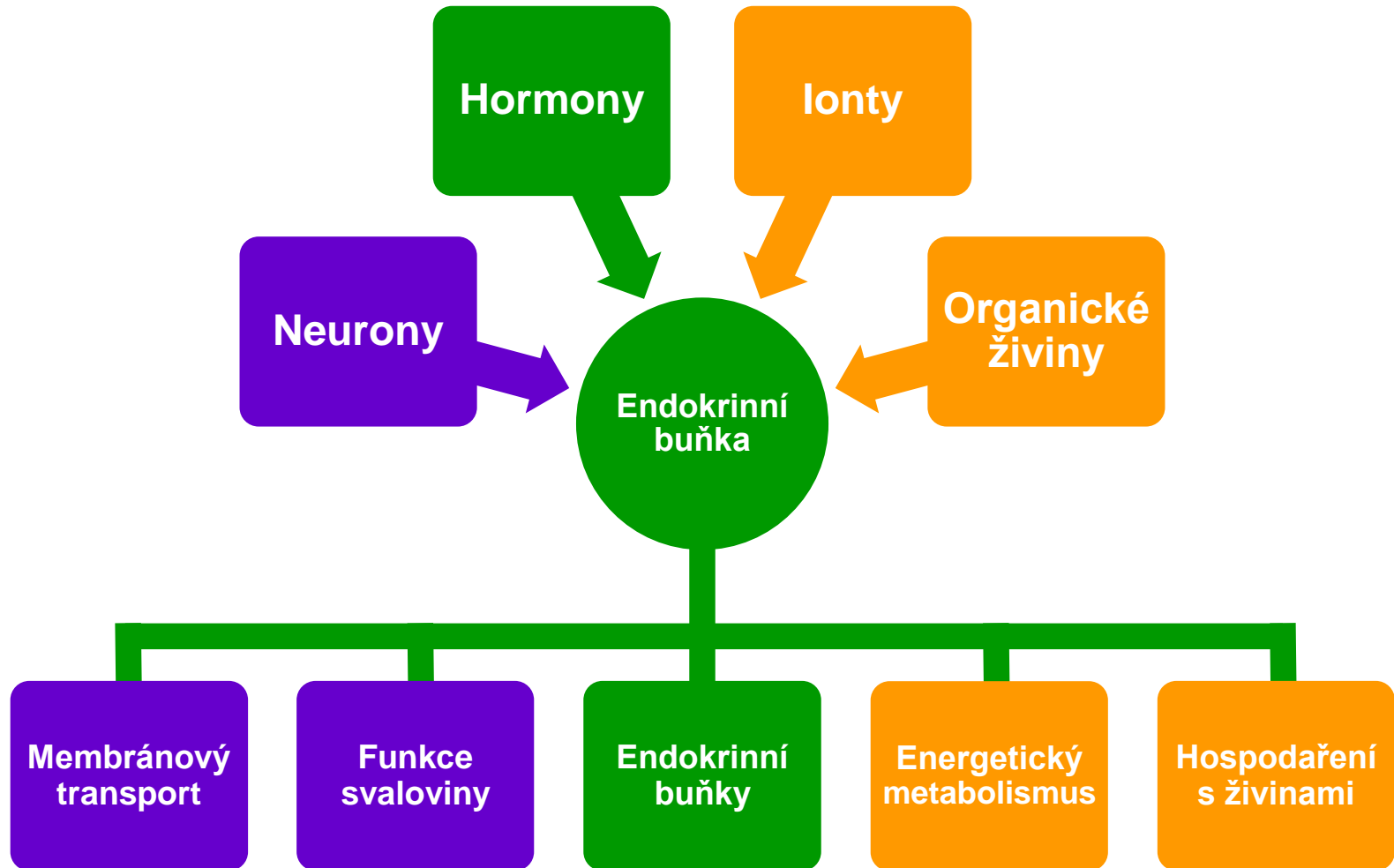
Řízení fyziologických procesů:

- celkový metabolismus i jeho jednotlivé úrovně (trávení, respirace, hospodaření s vodou...)
- kontrola růstu a vývoje, regenerace, diapauza
- regulace reprodukčních dějů od gametogeneze až po vývoj plodu
- funkce specializovaných tkání (osmoregulace, srdeční aktivita, barvoměna)

Řízení chování:

- celková aktivita organismu, spánek, nálady
- vnímání a funkce smyslů
- reprodukční aktivita

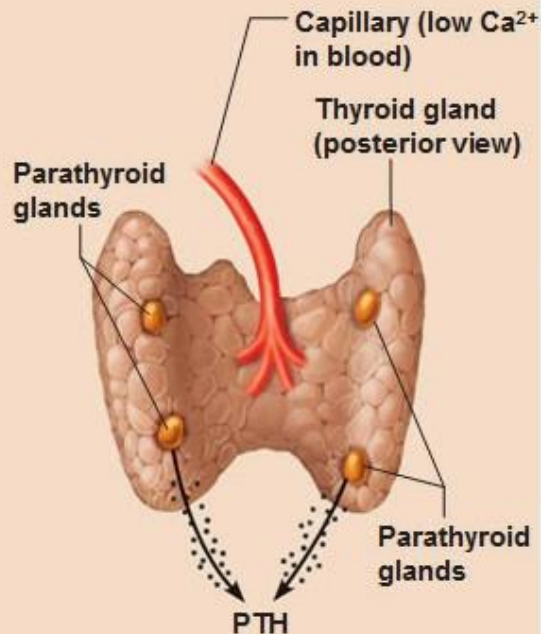
Vstupy a výstupy endokrinních buněk



Vstupy a výstupy endokrinních buněk

(a) Humoral stimulus

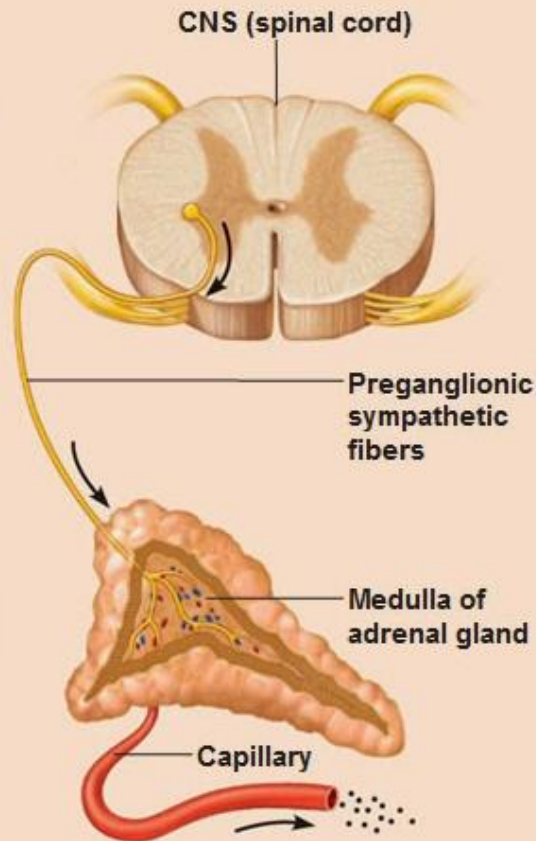
① Capillary blood contains low concentration of Ca^{2+} , which stimulates...



② ...secretion of parathyroid hormone (PTH) by parathyroid glands. PTH acts to increase blood Ca^{2+} .

(b) Neural stimulus

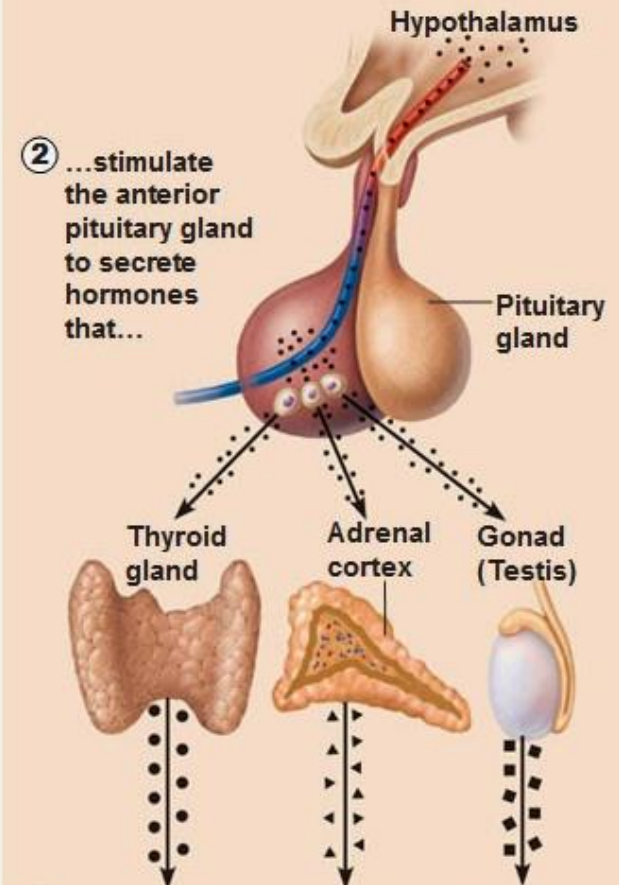
① Preganglionic sympathetic fibers stimulate adrenal medulla cells...



② ...to secrete catecholamines (epinephrine and norepinephrine)

(c) Hormonal stimulus

① The hypothalamus secretes hormones that...



③ ...stimulate other endocrine glands to secrete hormones

Endokrinní vs. nervový systém

- hlavní komunikační systémy živočichů
- zpracování signálů a odpovědí na změny vnitřního a vnějšího prostředí
- koordinace funkcí diferenciovaných buněk, tkání a orgánů

NS vysoká rychlost

NS přímé spojení dvou bodů přes nerv

NS elektrochemické šíření (1/0)

ES velký rozsah

ES prodloužená odezva


ES anatomicky nevázaný

ES chemické šíření (koncentrace a receptory)

Regulace hormonální aktivity

Recepce a signalizace - pokud je detekována biologická potřeba, endokrinní systém vysílá signál cílovým buňkám, které zajistí její uspokojení.

Klíčové kroky:

- přijetí stimulu (humorální: Ca^{2+} > PTH; nervový: sympatikus > adrenalin; hormon: hypotalamus > hypofýza)
 - syntéza a sekrece hormonu
 - přenos hormonu k cílové buňce
 - vyvolání buněčné odpovědi
 - degradace hormonu
- 

Fyziologický účinek hormonů závisí na jejich koncentraci v krvi a extracelulárních tekutinách.

Pokud je příliš vysoká nebo nízká, dochází ke vzniku různých poruch a onemocnění.

Regulace hormonální aktivity

Míra produkce

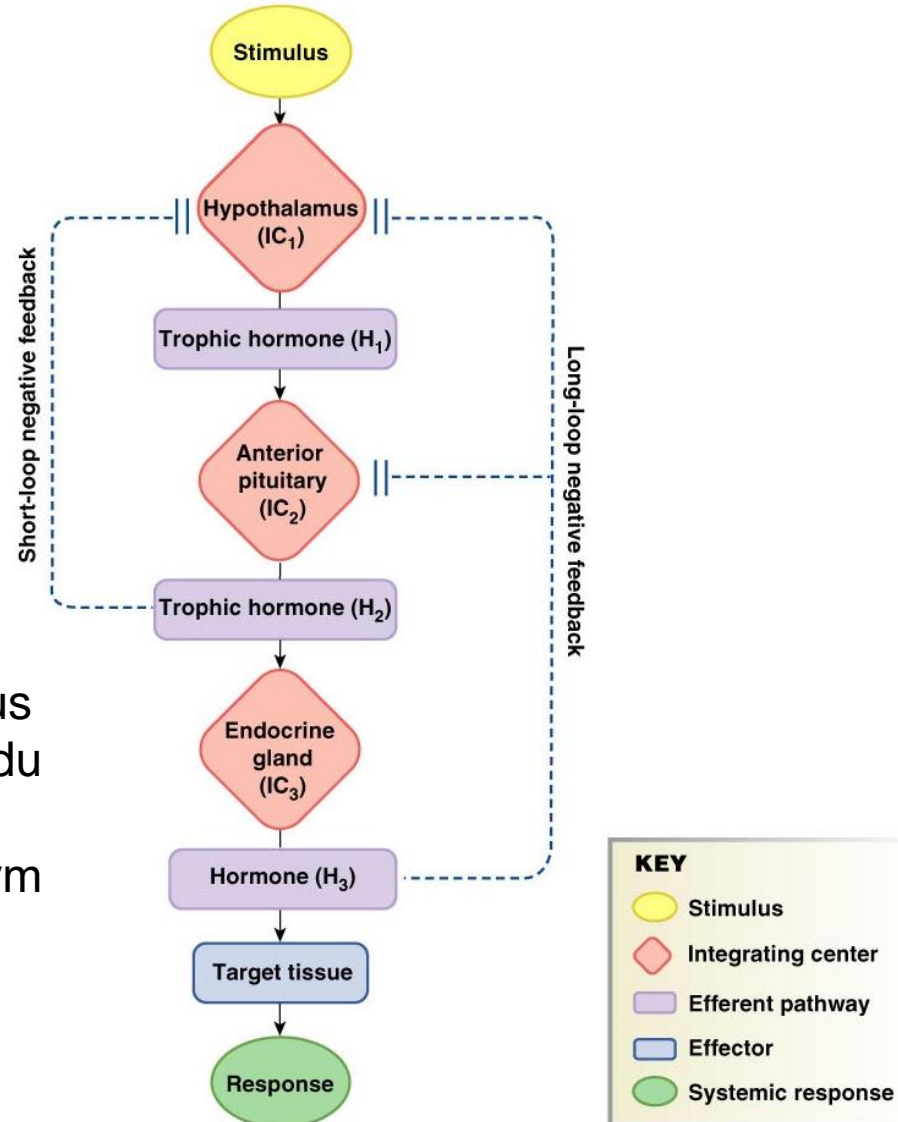
- hlavní kontrola
- pozitivní a negativní zpětná vazba
- hypothalamus – hypofýza

Míra přenosu

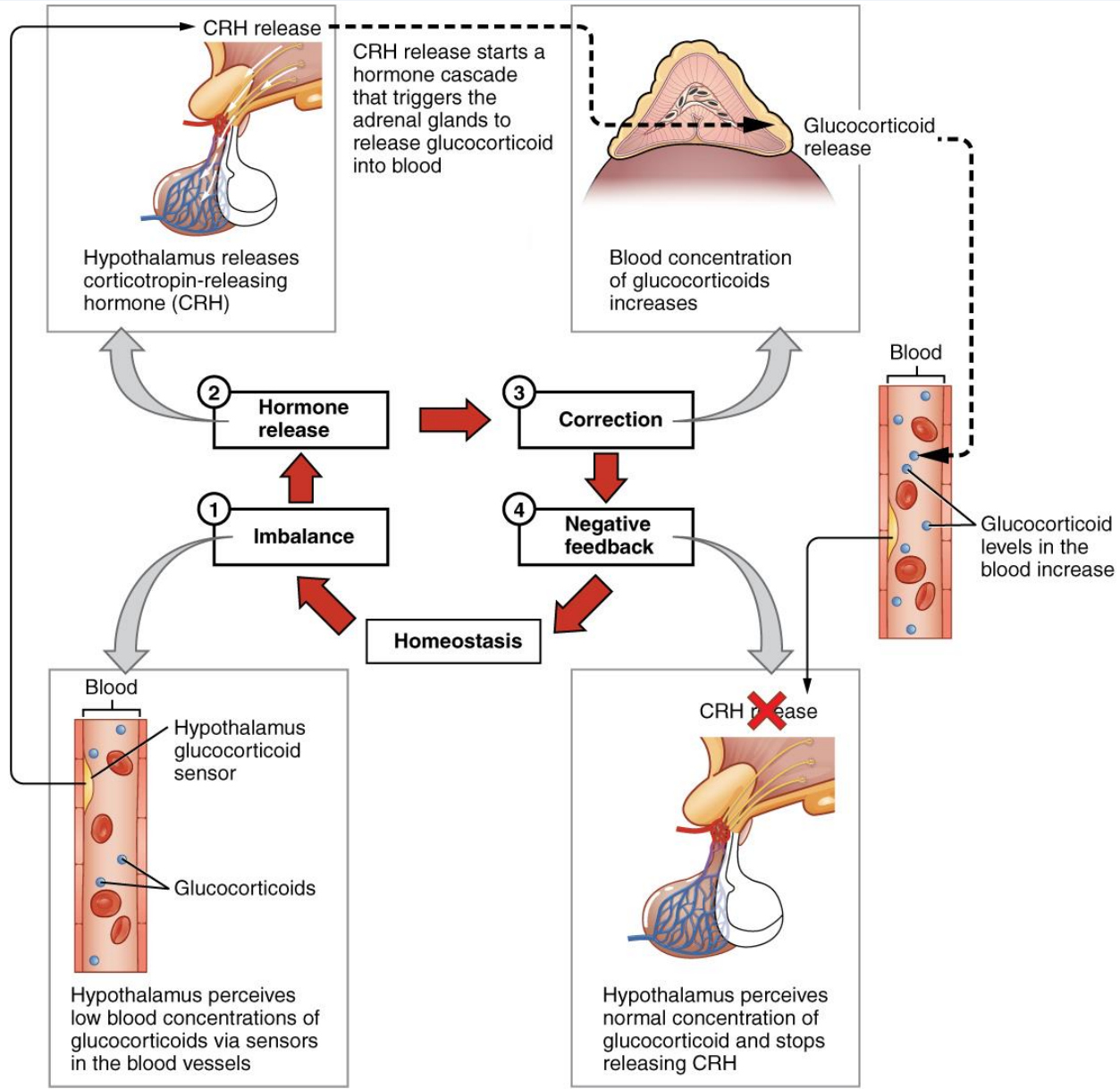
- regulace krevního průtoku
- množství přenašečů

Míra degradace

- rozklad biomolekul a jejich metabolismus
- krátký vs. dlouhý poločas rozpadu (sekundy až hodiny)
- ukončení sekrece a degradace cílovým orgánem
- odstranění přes ledviny a játra

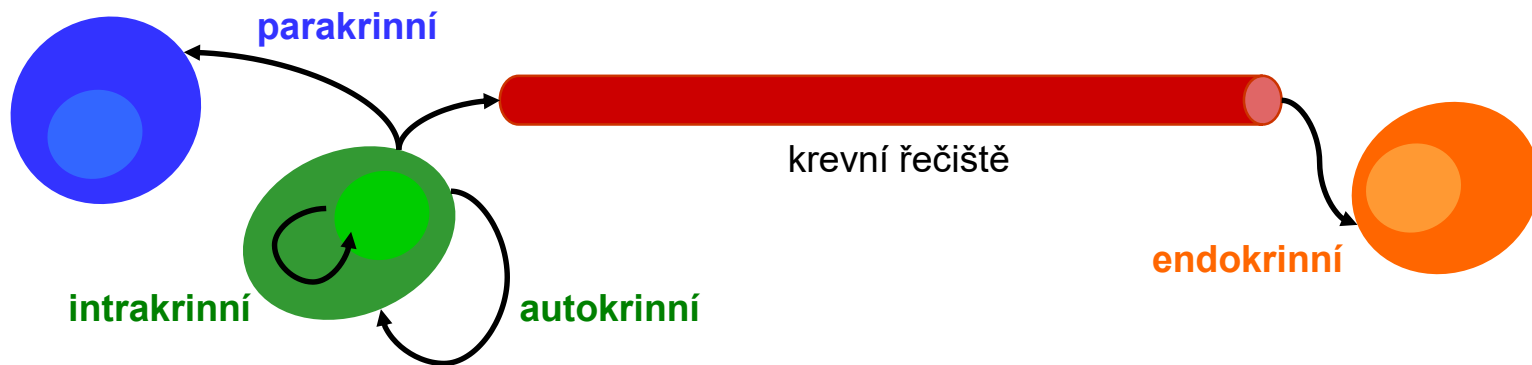


Regulate hormonální aktivity



Hormonální signalizace mezi buňkami

- **neurohormony** – oběhová soustava (vstup přes synapse)
- **endokrinní hormony** – oběhová soustava (klasické hormony)
- **intrakrinní signály** – uvnitř buňky, která hormon produkuje (angiotenzin II)
- **autokrinní sekrece** – působí na samotnou sekreční buňku (gastrin, cytokiny)
- **parakrinní sekrece** – intersticiem (krátký poločas rozpadu)
- **exokrinní sekrece** – tělní dutiny a mimo tělo (ektohormony)



Dělení podle vzdálenosti cílových buněk:

- mimo vlastní organismus (exokrinní)
- vzdálené (neurohormony a endokrinní působení)
- blízké (parakrinní)
- cílem je zdrojová buňka (autokrinní a intrakrinní)

Hormonální signalizace mezi buňkami

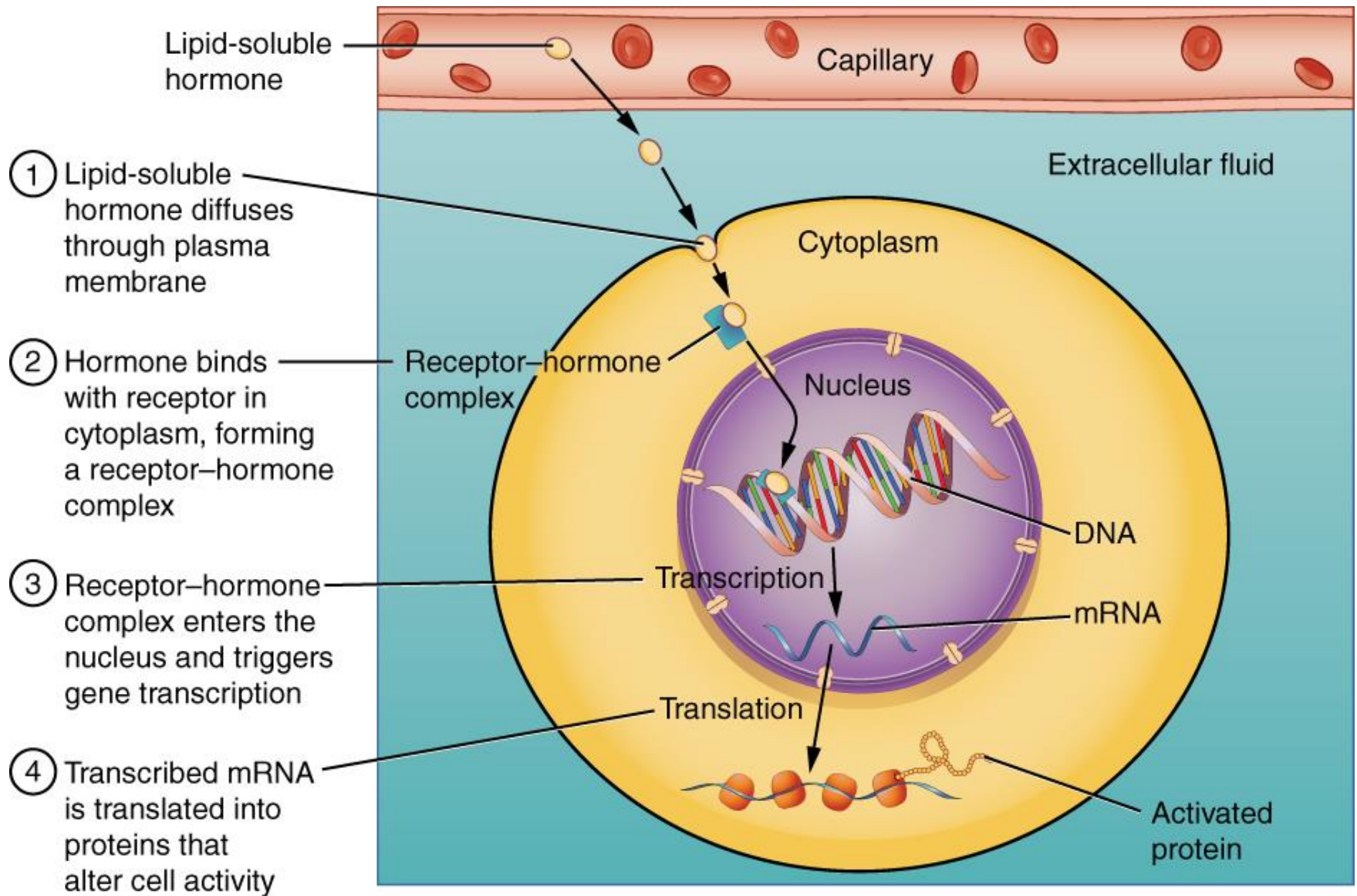
Většina hormonů cirkuluje v tělních tekutinách a může tak přijít do kontaktu s téměř kteroukoli buňkou organismu. Hormony však ovlivňují pouze **cílové buňky**, které mají pro daný hormon receptory.

- hormony fungují jako **první poslové** (extracelulární přenos)
- transport krví volně nebo po vazbě na bílkovinné přenašeče
- rychlý negenový účinek (aktivace proteinů) nebo pomalejší genová odpověď přes ovlivnění transkripce a zvýšenou expresi cílových genů

1) Steroidní (lipofilní) hormony

2) Peptidové/proteinové (hydrofilní) hormony

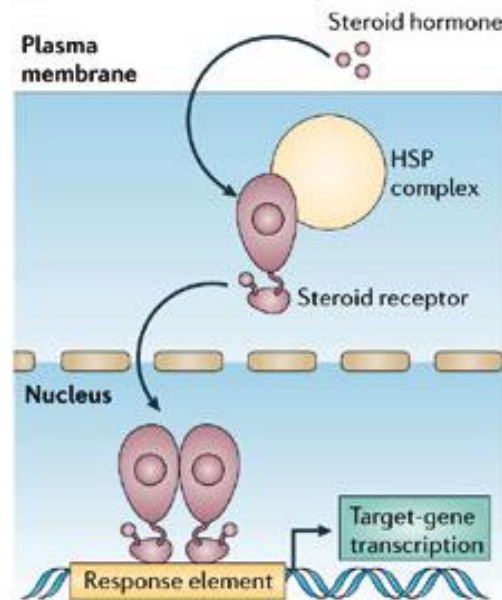
Steroidní (lipofilní) hormony



Steroidní (lipofilní) hormony

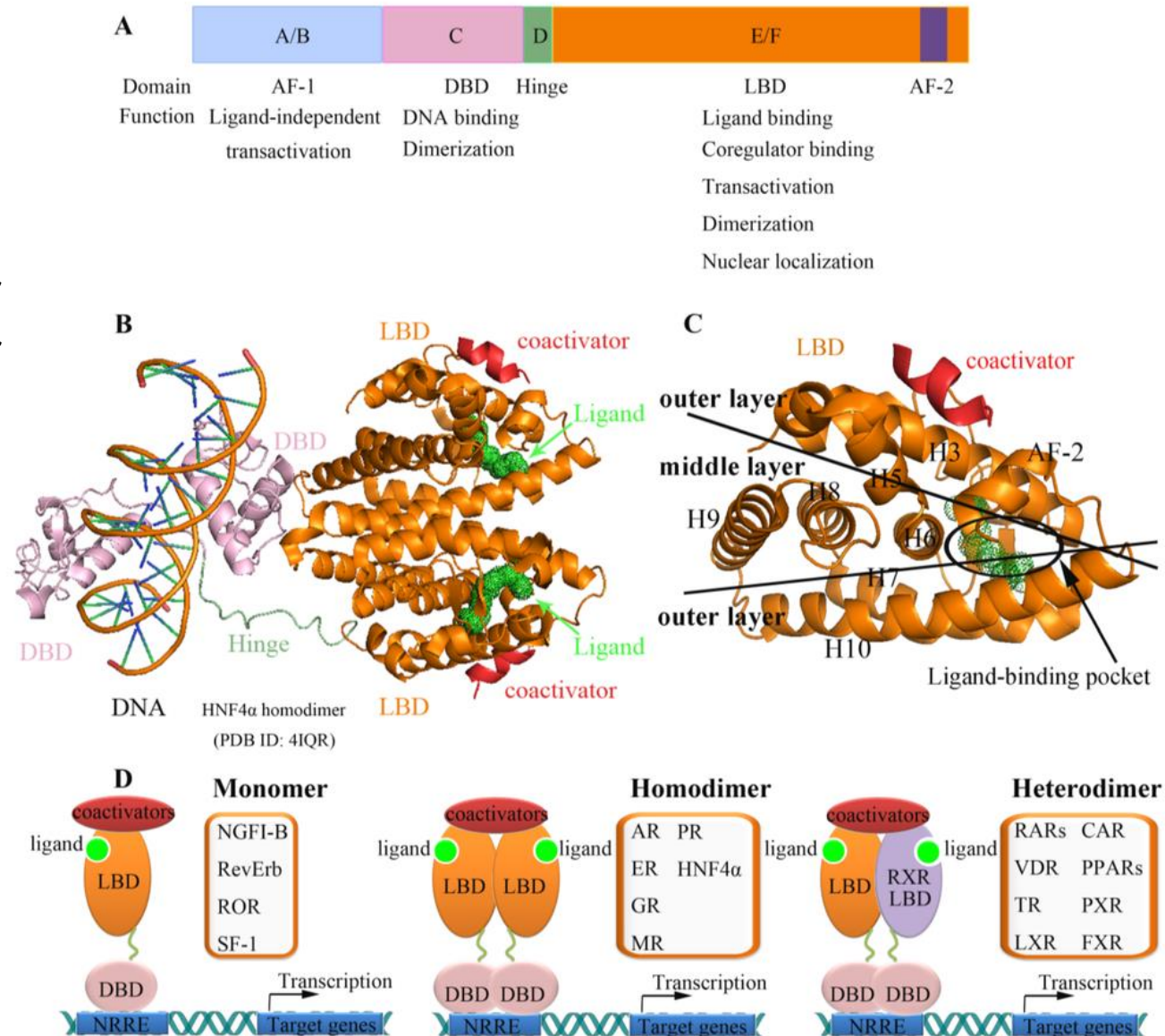
Působení:

- difundují do buněk a vstupují do jádra
- vazba na receptory (místo HSP) a tvorba komplexu
- vazba komplexu (dimery/heterodimery) na DNA
- transkripce DNA do mRNA
- tvorba proteinů na ribozomech (translace)
- vytvořené proteiny zahrnují např. enzymy stimulující metabolismus

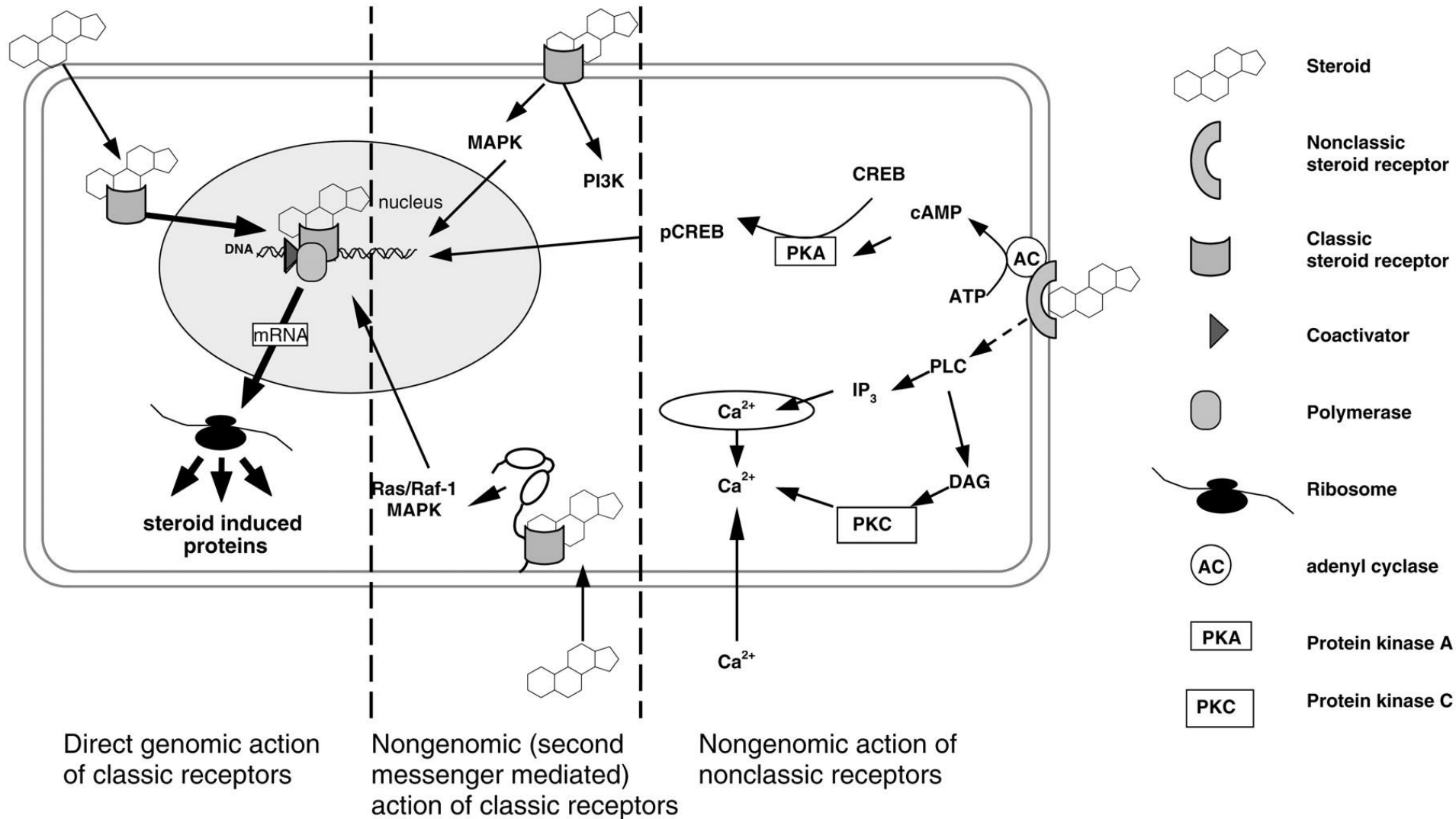


Steroidní (lipofilní) hormony

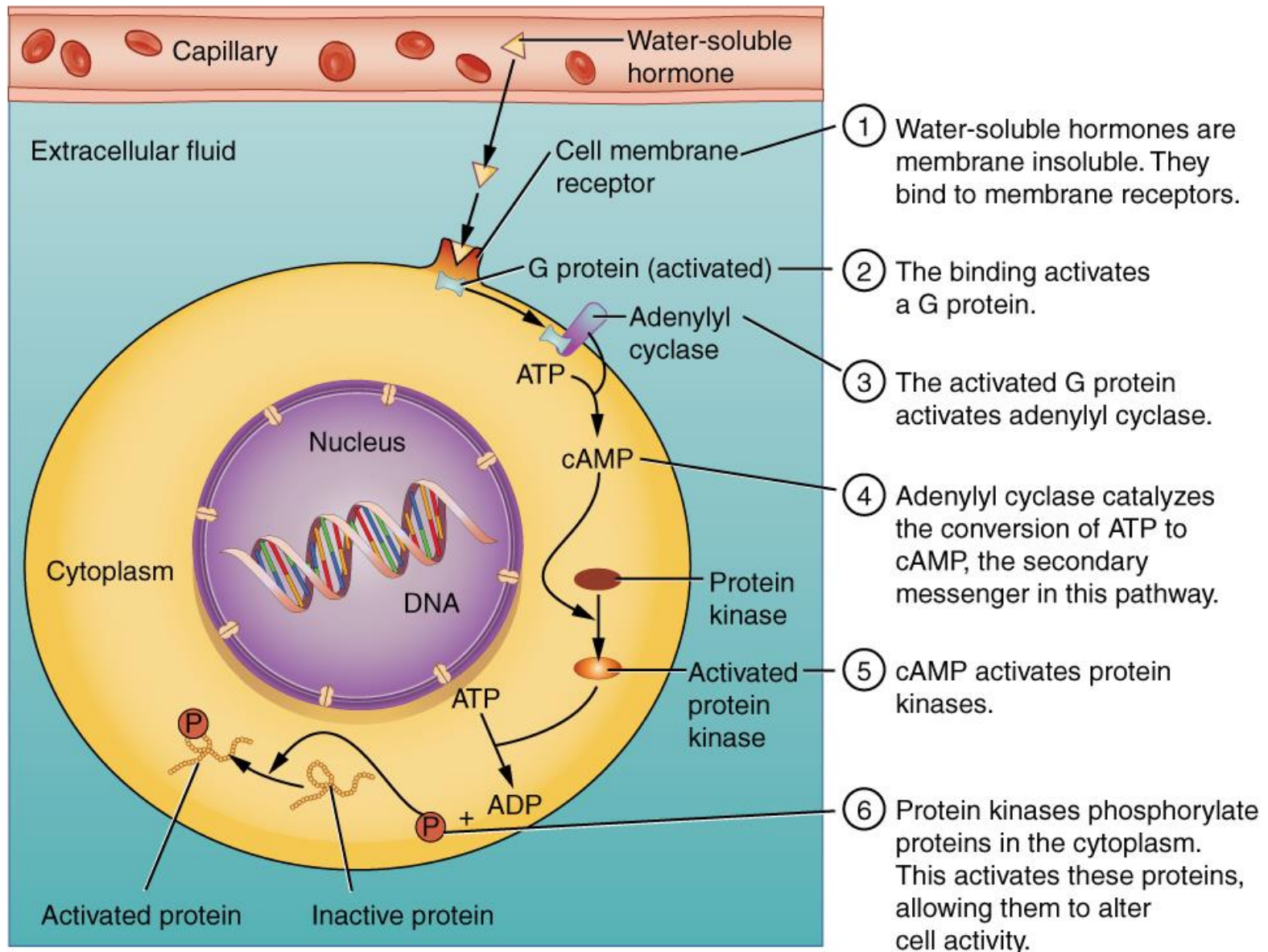
- AR androgen receptor
- ER estrogen receptor
- PR progesterone receptor
- GR glucocorticoid receptor
- MR mineralcorticoid receptor
- TR thyroid hormone receptor
- RAR retinoic acid receptor
- RXR retinoid X receptor
- VDR vitamin D receptor



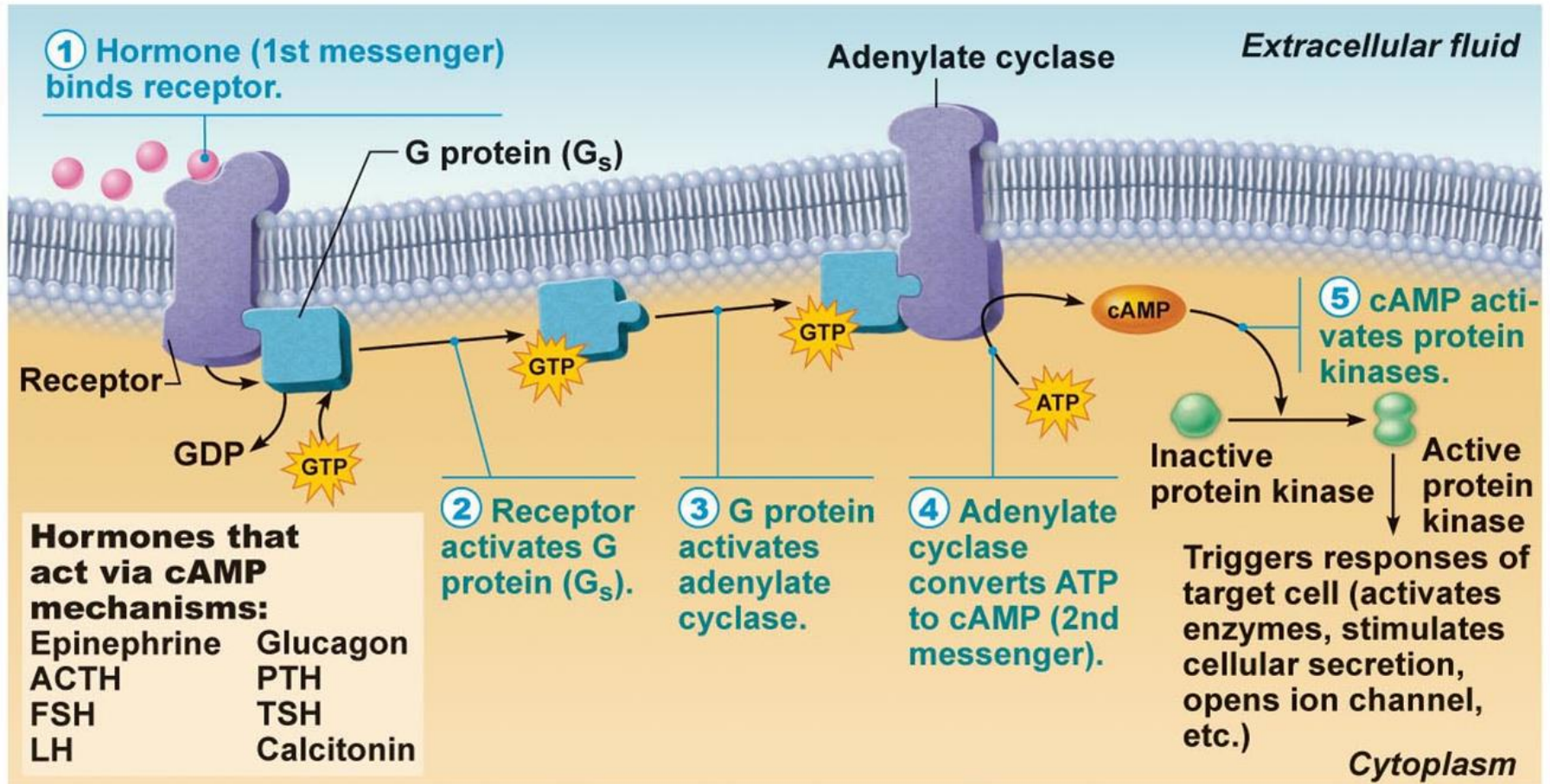
Steroidní (lipofilní) hormony



Peptidové/proteinové (hydrofilní) hormony



Peptidové/proteinové (hydrofilní) hormony cyklický AMP



Peptidové/proteinové (hydrofilní) hormony

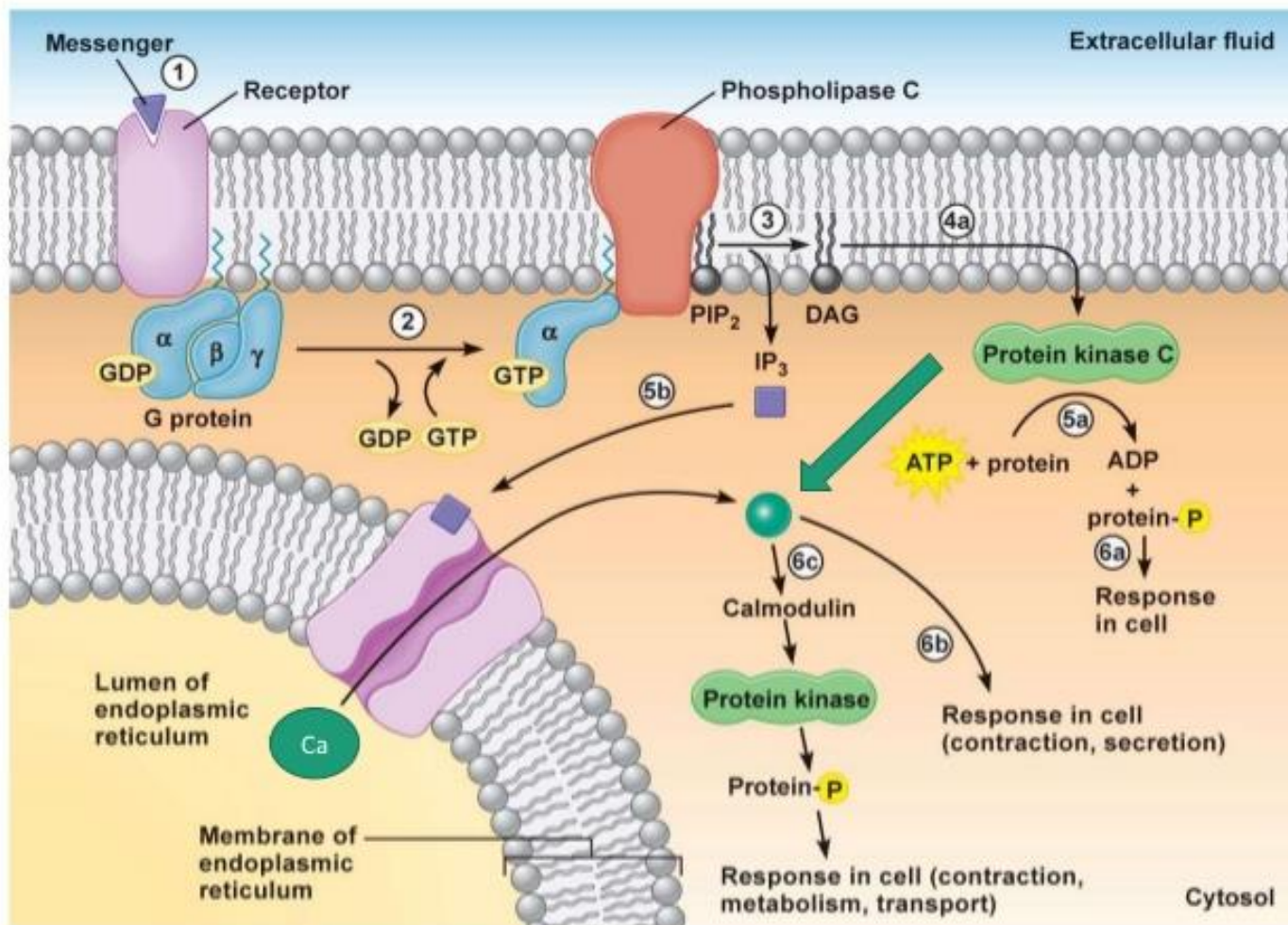
cyklický AMP

Působení:

- vazba hormonu (první posel) na receptor v membráně
- GDP nahrazeno GTP
- aktivace G proteinu
- hydrolýza GTP na GDP
- aktivace **adenylát cyklázy**
- inaktivace G proteinu
- tvorba **cAMP** (druhý posel) z ATP (regulace prostřednictvím fosfodiesterázy, cAMP > 5'-AMP)
- aktivace proteinkináz (**PKA**)
- volná katalytická jednotka translokována do jádra
- fosforylace transkripčních faktorů (cAMP response element-binding protein, **CREB**)
- CREB spolu s koaktivátory posiluje transkripci cílových genů (buněčná odpověď)

Peptidové/proteinové (hydrofilní) hormony

IP₃, DAG, Ca²⁺



Peptidové/proteinové (hydrofilní) hormony

IP_3 , DAG, Ca^{2+}

Působení:

- vazba hormonu (první posel) na receptor v membráně
- GDP nahrazeno GTP
- aktivace G proteinu
- hydrolýza GTP na GDP
- aktivace **fosfolipázy C (PLC)**
- inaktivace G proteinu
- fosfolipáza štěpí fosfolipid fosfatidylinositol-4,5-bisfosfát (PIP_2) na 1,2-diacylglycerol (**DAG**) a inositol-1,4,5-trifosfát (IP_3) = **druzí poslové**
- DAG aktivuje proteinkinázy (**PKC**) a IP_3 spouští uvolňování **Ca^{2+}** (třetí posel) z ER
- Ca^{2+} přímo aktivuje buněčnou odpověď (otevření kanálů v plazmatické membráně) nebo se váže na kalmodulin a aktivuje proteinkinázy

Umístění receptorů pro hormony

Povrchové

- pro velké polární molekuly
- vnější strana cytoplazmatické membrány
- všechny peptidické hormony a některé deriváty AMK (katecholaminy a melatonin)

Intracelulární

- všechny nepolární a malé polární molekuly
- v cytoplasmě (steroidní h.), jádře (thyroidní h.), mitochondriích
- všechny steroidní hormony a některé deriváty AMK (thyroidní hormony)

Typy hormonů

▪ dělení podle místa syntézy:

1) Neuroendokrinní (neurosekreční) systém

- neurohormony/krevní systém x neurotransmitery/synaptická štěrbina (tj. jsou neuroparakrinní)
- neurotransmitery jsou často i hormony
- větší místní i časový dosah působení oproti neurotransmitterům
- nižší rychlost transportu signálu oproti neurotransmitterům

2) Endokrinní systém

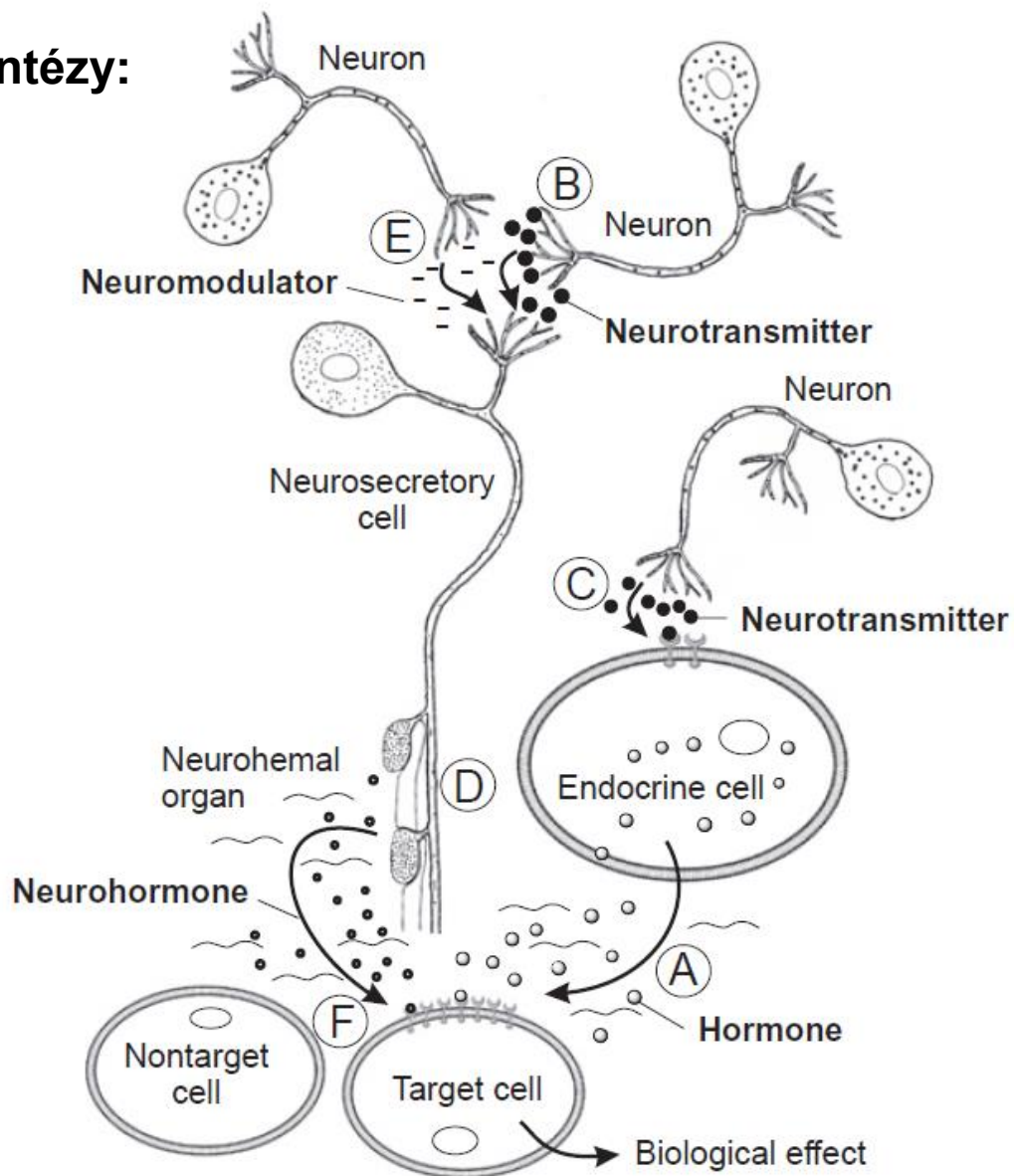
- specializované a jasně odlišitelné sekreční buňky
- sekrece přímo do krve typicky přes fenestrované kapiláry

3) Tkáně a orgány

- tkáňové hormony
- buňky roztroušeny v tkáni, nejsou specializované buněčné populace typické pro endokrinní systém
- tuková tkáň, střevo, žaludek, ledviny, srdce a další

Typy hormonů

- dělení podle místa syntézy:



Typy hormonů

▪ dělení podle struktury:

1) odvozené od aminokyselin
(hormony dřeně nadledvin)

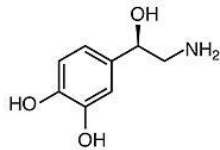
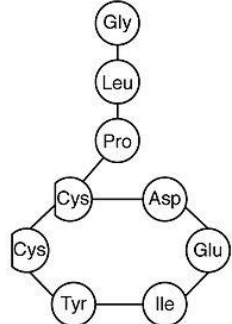
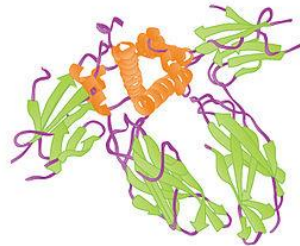
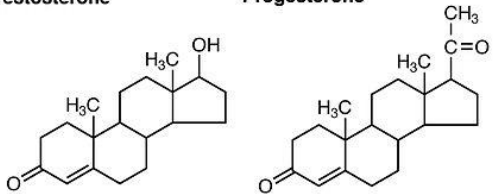
2) peptidové hormony
(hormony neurohypofýzy)

3) proteinové hormony
(> 50 AMK; somatotropin)

4) steroidy
(hormony kůry nadledvin, gonád)

5) eikosanoidy
(deriváty MK; lokální hormony)

6) méně časté struktury
(terpenoidy hmyzu)

Hormone Class	Components	Example(s)
Amine Hormone	Amino acids with modified groups (e.g. norepinephrine's carboxyl group is replaced with a benzene ring)	<p>Norepinephrine</p> 
Peptide Hormone	Short chains of linked amino acids	<p>Oxytocin</p> 
Protein Hormone	Long chains of linked amino acids	<p>Human Growth Hormone</p> 
Steroid Hormones	Derived from the lipid cholesterol	<p>Testosterone Progesterone</p> 

Hormony odvozené od AMK

Tyrozín (1)

- thyroidní hormony (tyroxin)
- katecholaminy z dřeně nadledvin (adrenalin a noradrenalin)

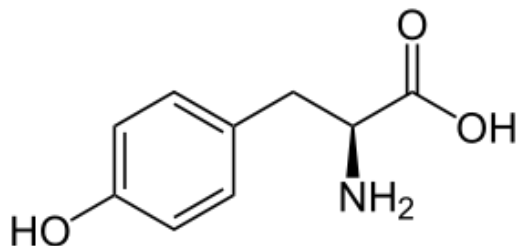
Tryptofan (2)

- prekurzor serotoninu a melatoninu (epifýza)

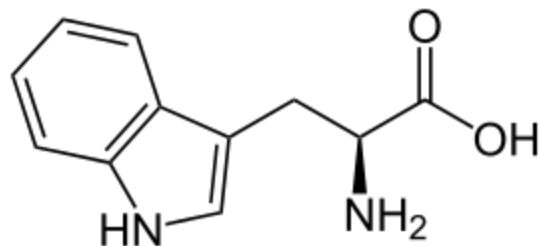
Kyselina glutamová (3)

- syntéza histaminu

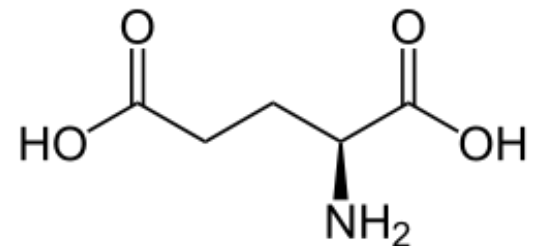
①



②



③



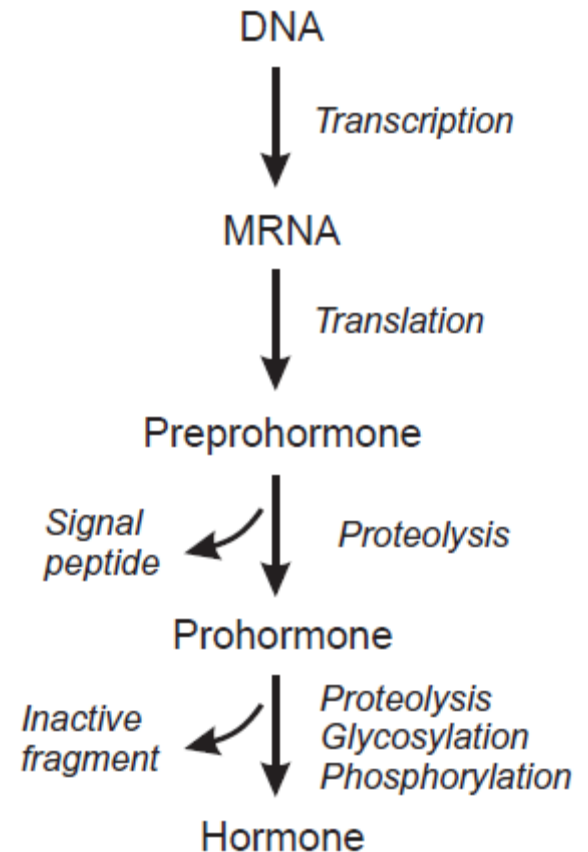
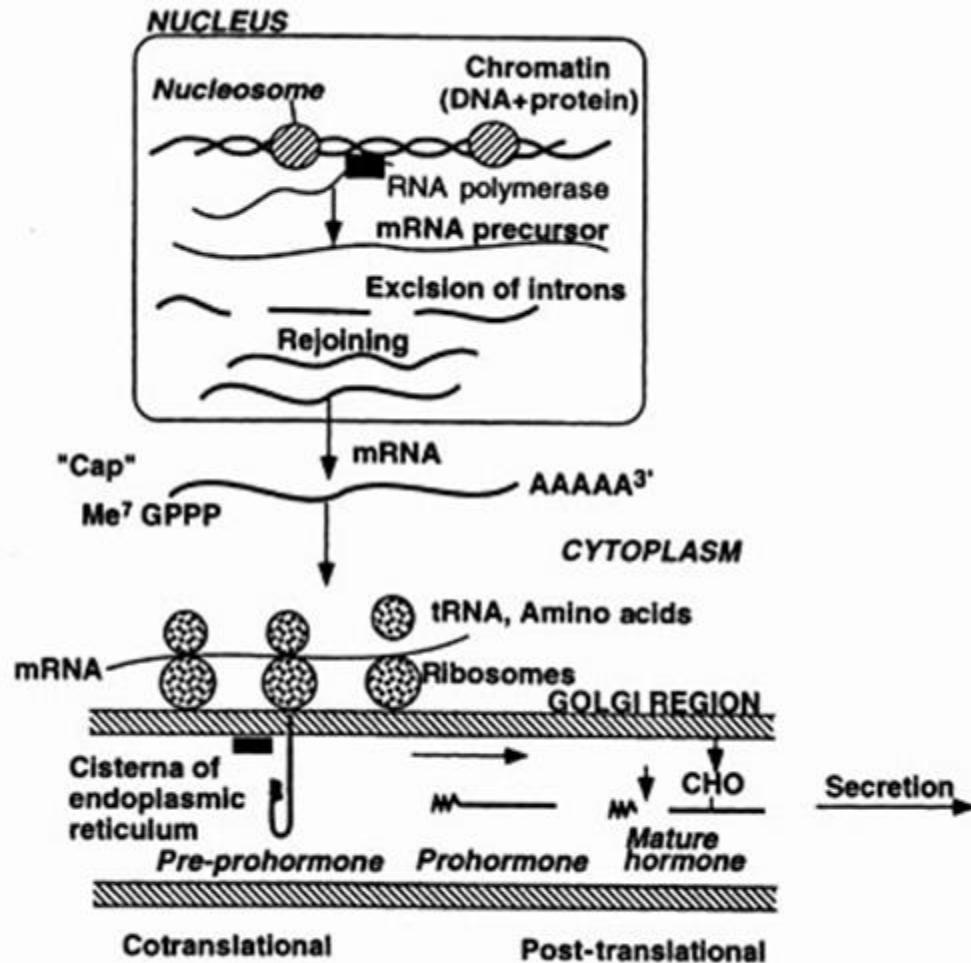
Peptidové a proteinové hormony

- největší skupina hormonů
- 3 až stovky AMK v řetězci
- často produkován jako větší prekurzor, který je následně proteolyticky štěpen na aktivní hormon
- **rozpuštěné ve vodě**

Syntéza:

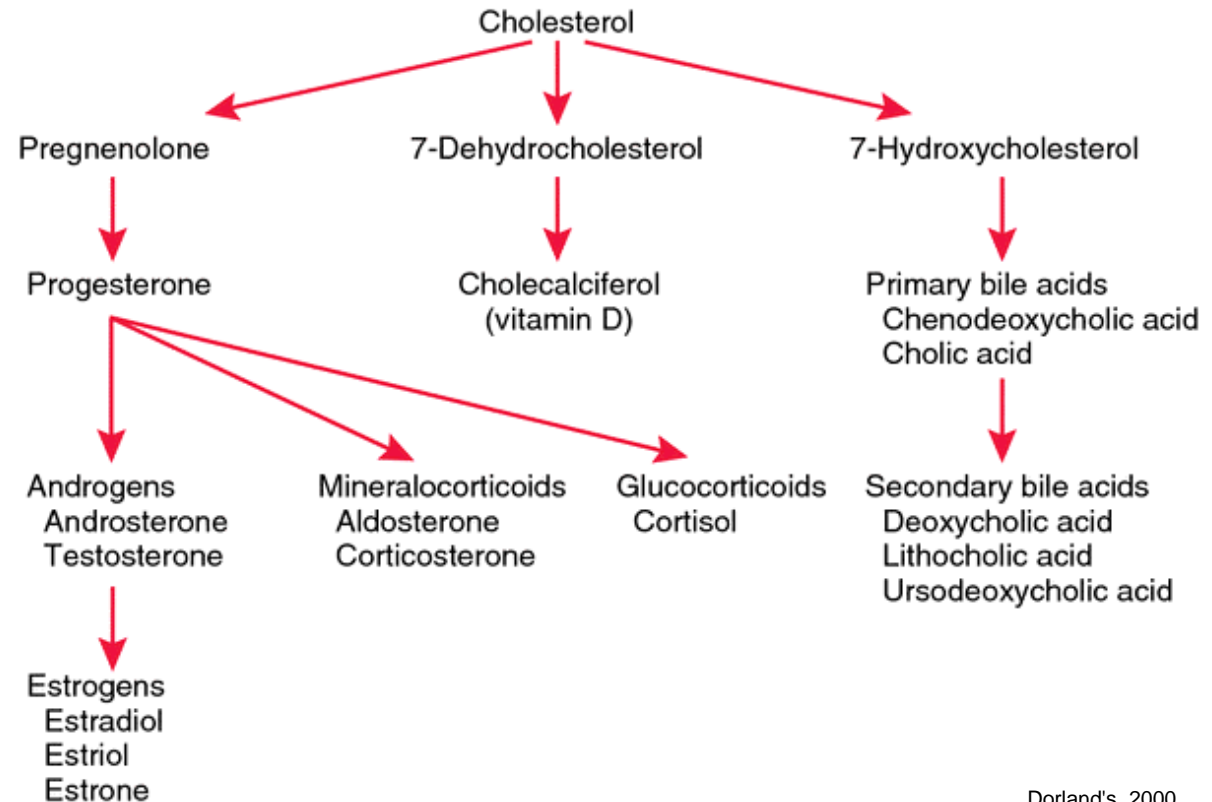
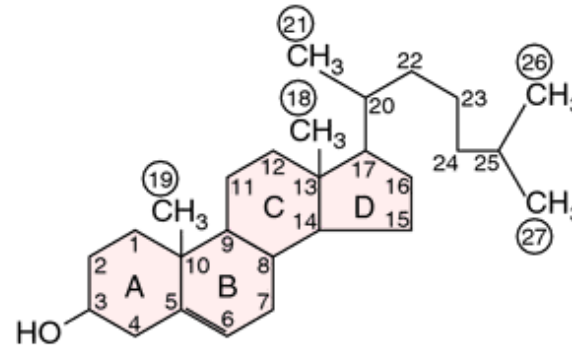
- specifický gen > transkripce do mRNA > translace do prekurzoru (**preprohormon**) > posttranslační modifikace v ER > odštěpení signální sekvence (hydrofobní AMK) v GA (prohormon) > proteolytické štěpení na aktivní hormon (konvertázy) a uskladnění v sekrečních vezikulech > transport vezikulů k plazmatické membráně > exocytóza a sekrece do krevního oběhu
- sekrece prohormonu a aktivace v oběhu (např. angiotenzin sekretován buňkami jater a aktivován v krvi enzymy z ledvin a plic)

Peptidové a proteinové hormony



Steroidy

- odvozeny od cholesterolu (citrát, ATP, acetyl-CoA > farnesyl difosfát > cholesterol) (cytosol + ER)
- rozdíly v kruhové struktuře a vedlejších řetězcích
- **rozpuštěné v tucích**



Steroidy

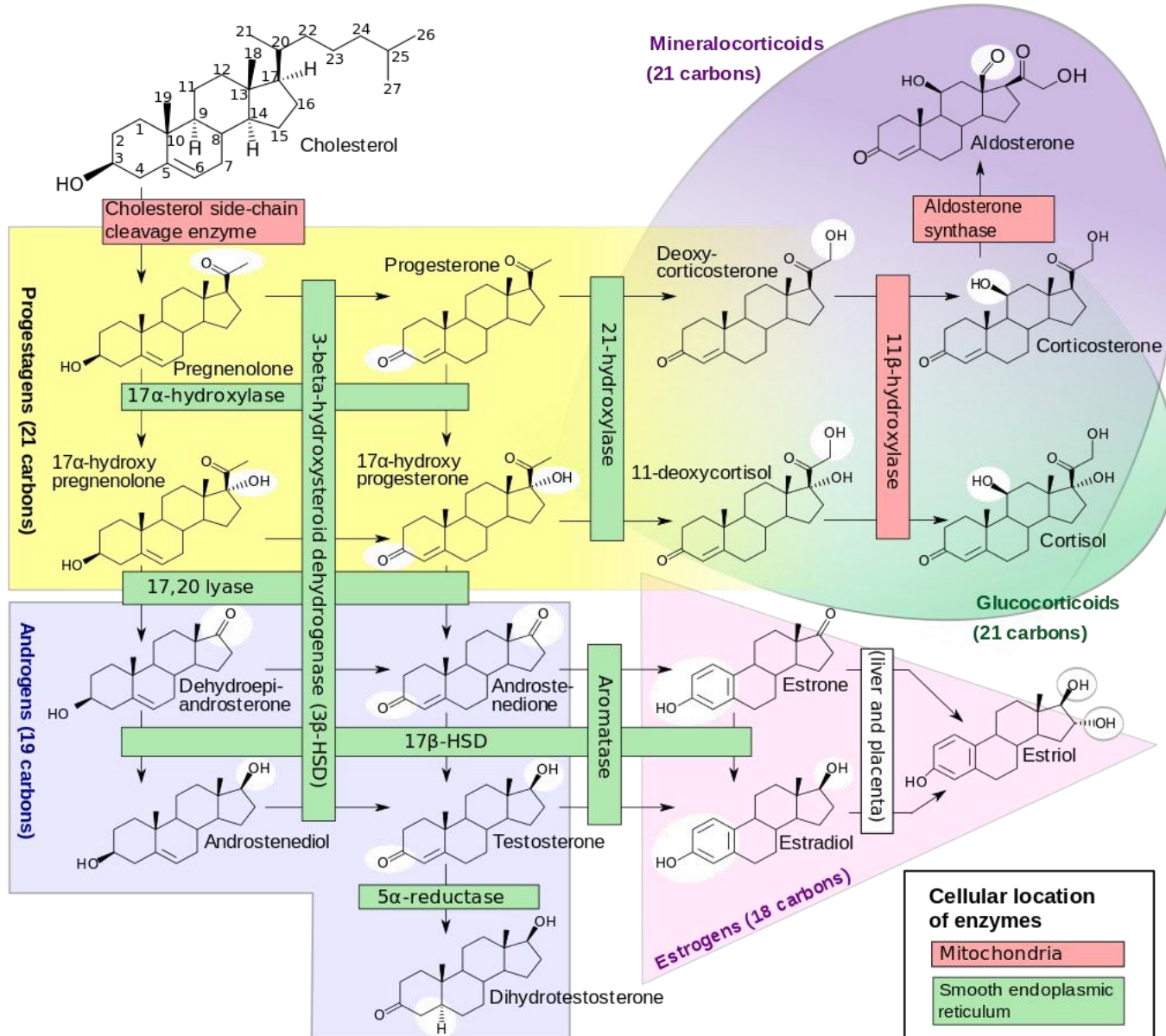
Syntéza:

- cholesterol – pool, syntéza z acetátu uvnitř buňky, extracelulární lipoproteiny
- enzymy v mitochondriích a hladkém ER
- limitujícím je transport volného cholesterolu z cytoplazmy do mitochondrií
- Steroidogenic Acute Regulatory Protein (StAR, STARD1)
- **side-chain cleavage enzyme** / desmolase / P450_{SCC} / CYP11A1
- nejsou baleny a skladovány v buňkách, ale po syntéze ihned uvolněny
- volně prostupují membrány buněk
- v některých případech konverze na aktivní formu až v cílové buňce (např. androgen sekretovaný gonádami je v mozku přeměněn na estrogen)
- 1,25-dihydroxyvitamin D₃ (kalcitriol; odvozen od cholesterolu; tvorba v ledvinách stimulována parathormonem)

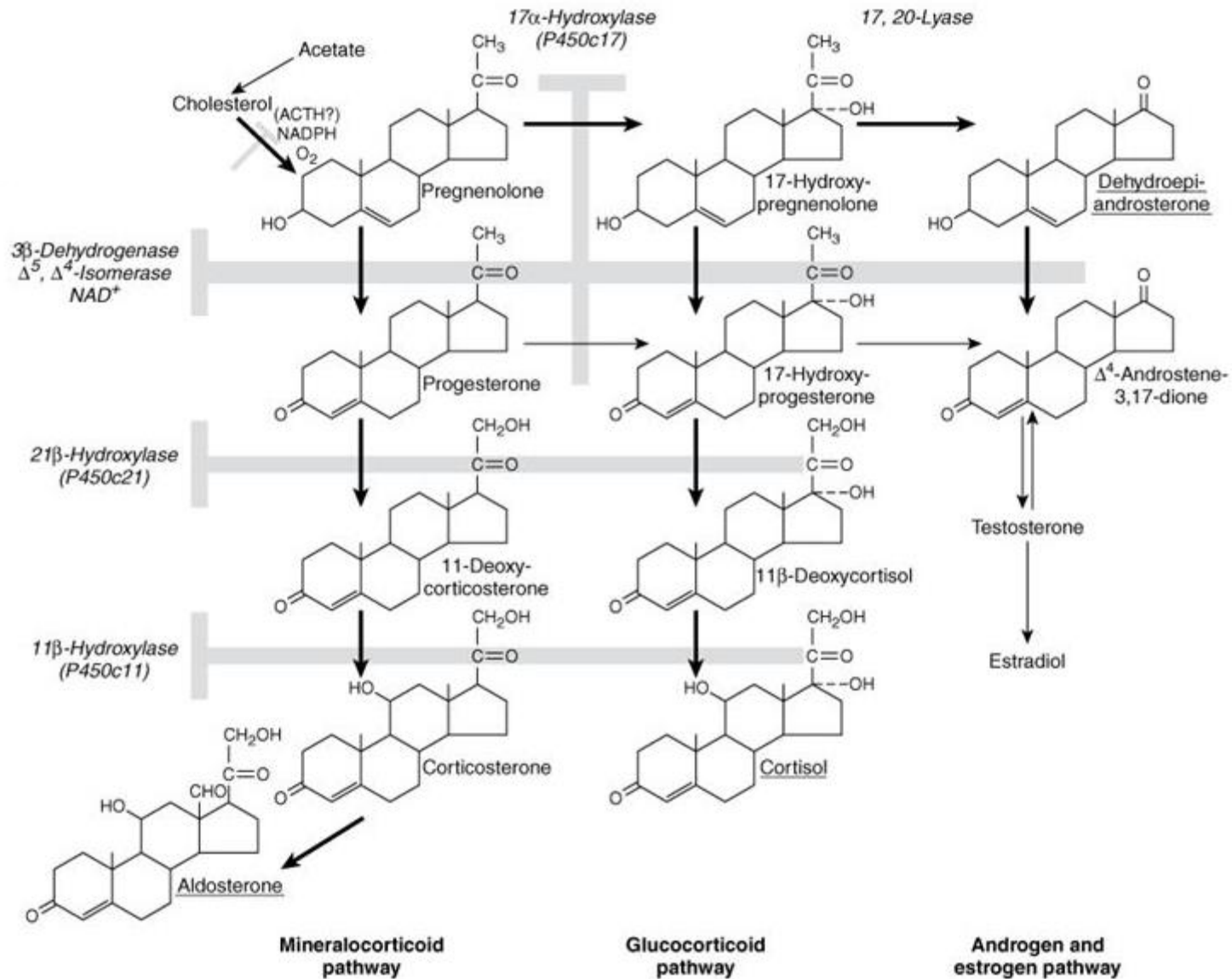
Transport:

- nerozpustné ve vodě > komplexy se specifickými globuliny
- kortikosteroidy vázající globulin (kortizol), pohlavní steroidy vázající globulin (testosteron a estradiol)

Steroidy - syntéza



Steroidy – syntéza

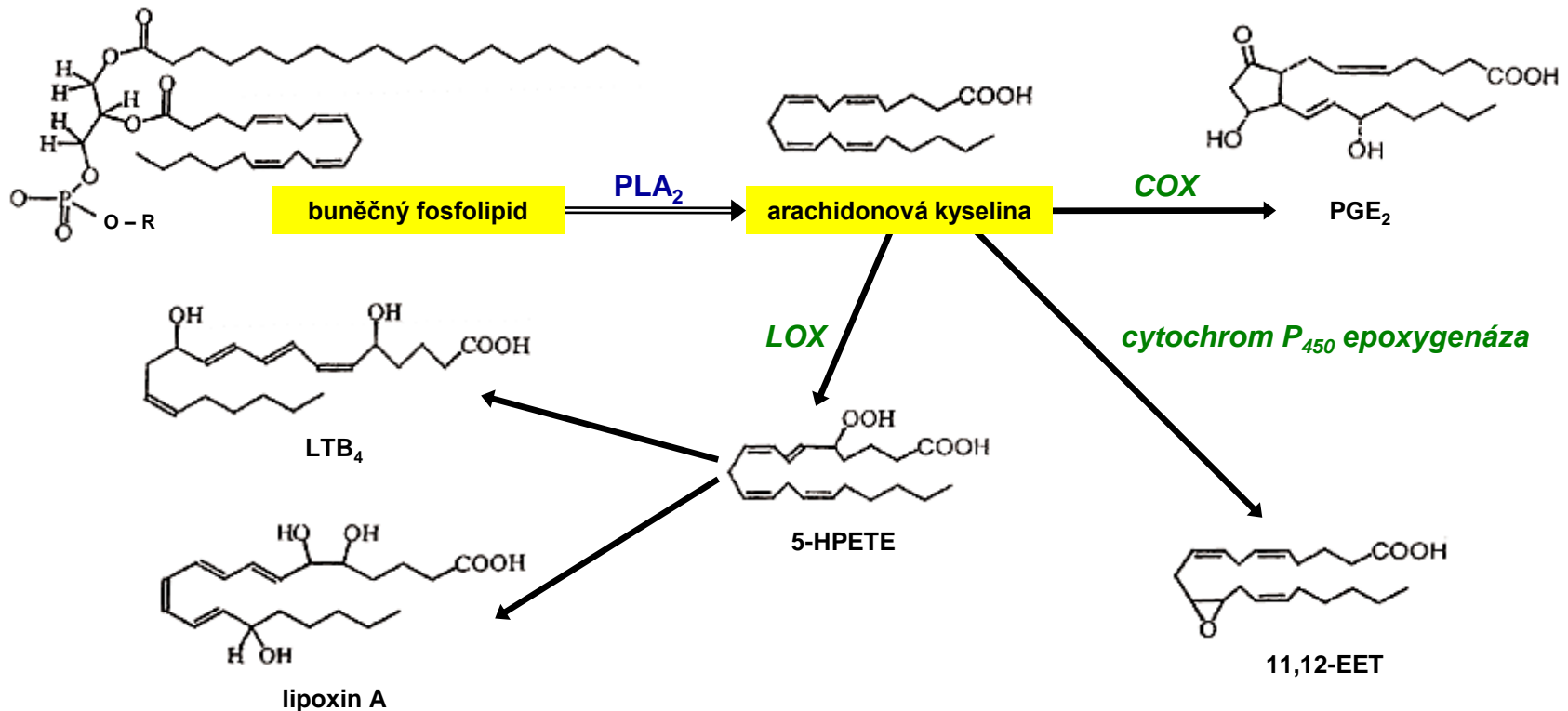


Steroidy – steroidogenní enzymy

Common name	"Old" name	Current name
Side-chain cleavage enzyme; desmolase	P450 _{SCC}	CYP11A1
3-hydroxysteroid dehydrogenase	3 β -HSD	3 β -HSD
17 α -hydroxylase/17,20 lyase	P450 _{C17}	CYP17
21-hydroxylase	P450 _{C21}	CYP21A2
11 β -hydroxylase	P450 _{C11}	CYP11B1
Aldosterone synthase	P450 _{C11AS}	CYP11B2
Aromatase	P450 _{aro}	CYP19

Eikosanoidy

- odvozeny od polynenasycených mastných kyselin
- **kys. arachidonová** (AA; 20:4n-6), kys. eikosapentaenová (EPA; 20:5n-3) a kys. dihomo- γ -linolenová (DGLA; 20:3n-6)
- zdrojem membránové lipidy – fosfolipáza A₂
- exprese cyklooxygenáz, lipoxygenáz a dalších enzymů řídí jejich syntézu



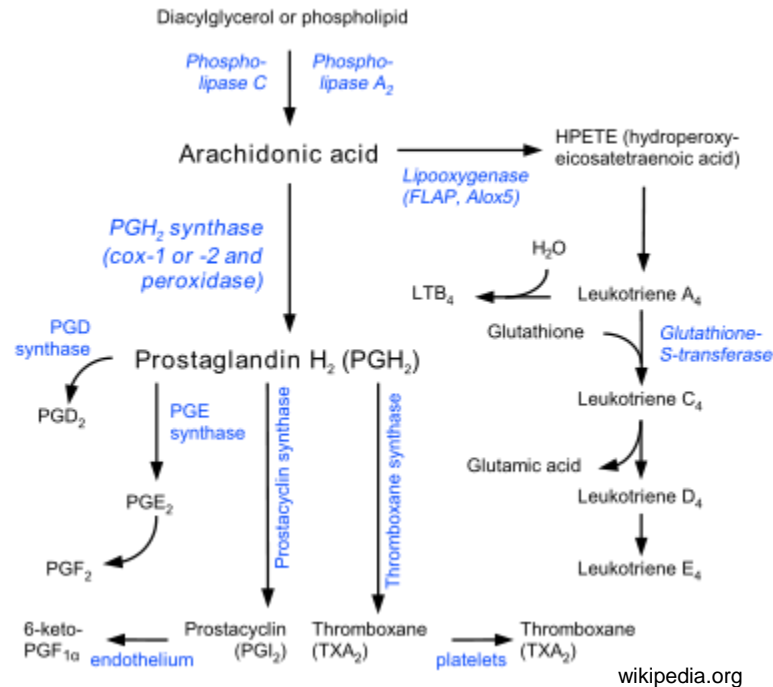
Eikosanoidy

Klasické eikosanoidy (obratlovci, bezobratlí):

- prostanoidy (prostaglandiny, prostacykliny, tromboxany) a leukotrieny

Neklasické eikosanoidy (savci):

- hepoxiliny, lipoxiny, epi-lipoxiny, epoxyeicosatrienové kyseliny, isoprostany

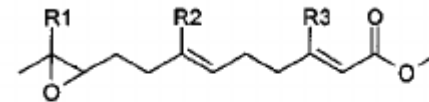


- nejsou v buňkách skladovány; tvorba v případě potřeby
- rychle inaktivovány metabolizováním; typicky aktivní pouze pár sekund

Terpenoidy

- biosyntéza podobná syntéze cholesterolu u živočichů
- probíhá v cytosolu a ER
- citrát, acetyl-CoA, ATP, mevalonát... farnesyl difosfát > difosfatáza > farnesol > NAD⁺ dependentní dehydrogenáza > pharnesoic acid > metylace (pharnesoic acid methyl transferase) a epoxidizace (P450 dependent methyl transferase)
- epoxidová a methylesterová skupina
- volně přestupují přes membrány
- neukládají se v buňkách
- transport ve vazbě na lipoforiny

Insect Juvenile Hormones



JH O : R1 = Et , R2 = Et , R3 = Et

JH I : R1 = Et , R2 = Et , R3 = Me

JH II : R1 = Et , R2 = Me , R3 = Me

JH III : R1 = Me , R2 = Me , R3 = Me

Typy hormonů

v lipidech rozpustné

v lipidech nerozpustné

	STEROIDY	THYROIDNÍ HORMONY	PEPTIDY A PROTEINY	KATECHOLAMINY
sekrece hormonů z buňky	difúze	difúze	Exocytóza	Exocytóza
vazba na proteinový přenašeč	ano	ano	Vzácně	ne
poločas cirkulace v krevní plazmě	hodiny	dny	Minuty	sekundy
časová konstanta účinku	hodiny až dny	Dny	minuty až hodiny	sekundy a méně
lokalizace receptorů	cytosolární nebo jaderné	Jaderné	na plazmatické membráně	na plazmatické membráně