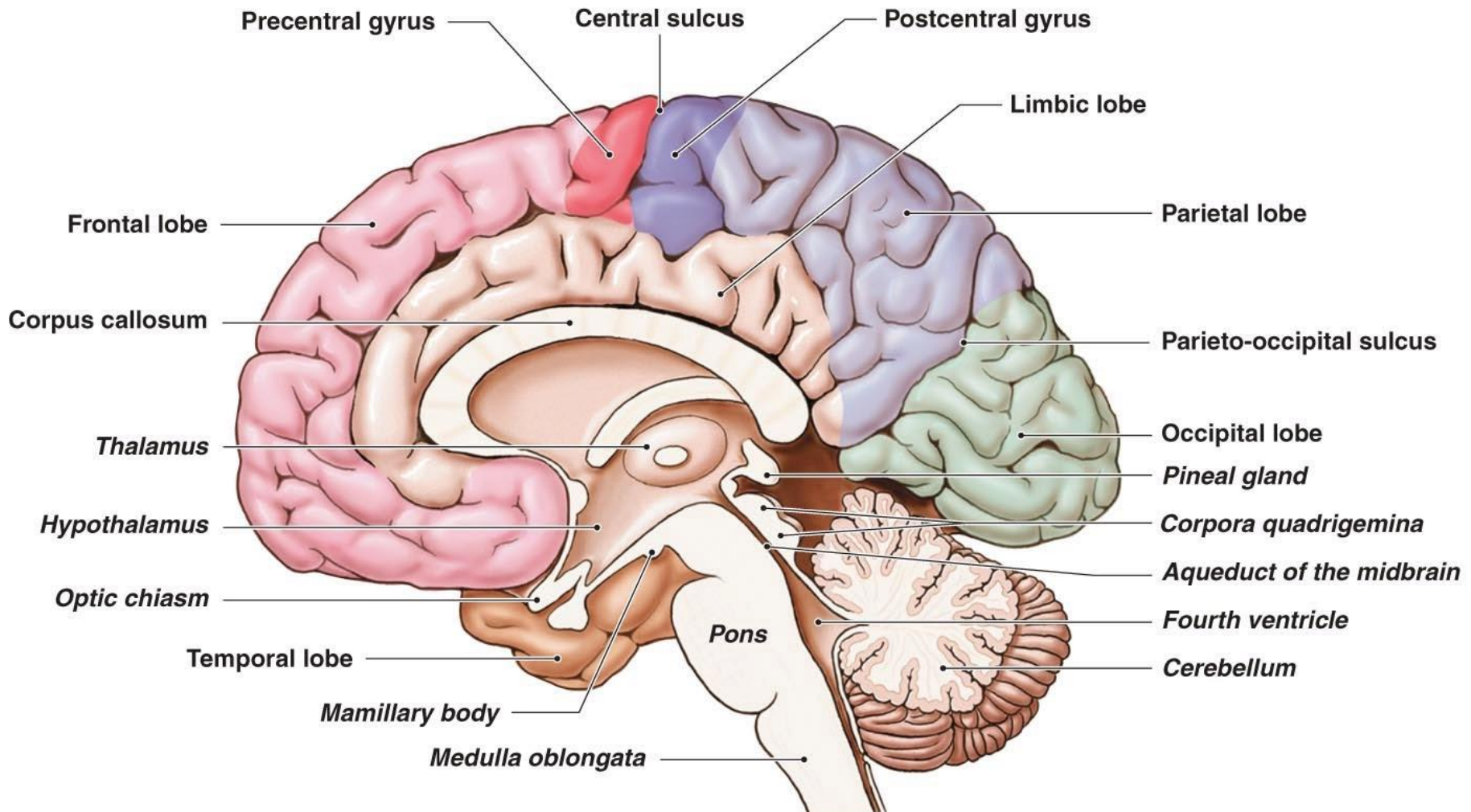


Hypothalamo-hypofyzární systém



Hypothalamo-hypofyzární systém

A midsagittal view showing the inner boundaries of the lobes of the cerebral cortex
(Structures outside of the cerebrum are labeled in italics.)



Hypothalamo-hypofyzární systém

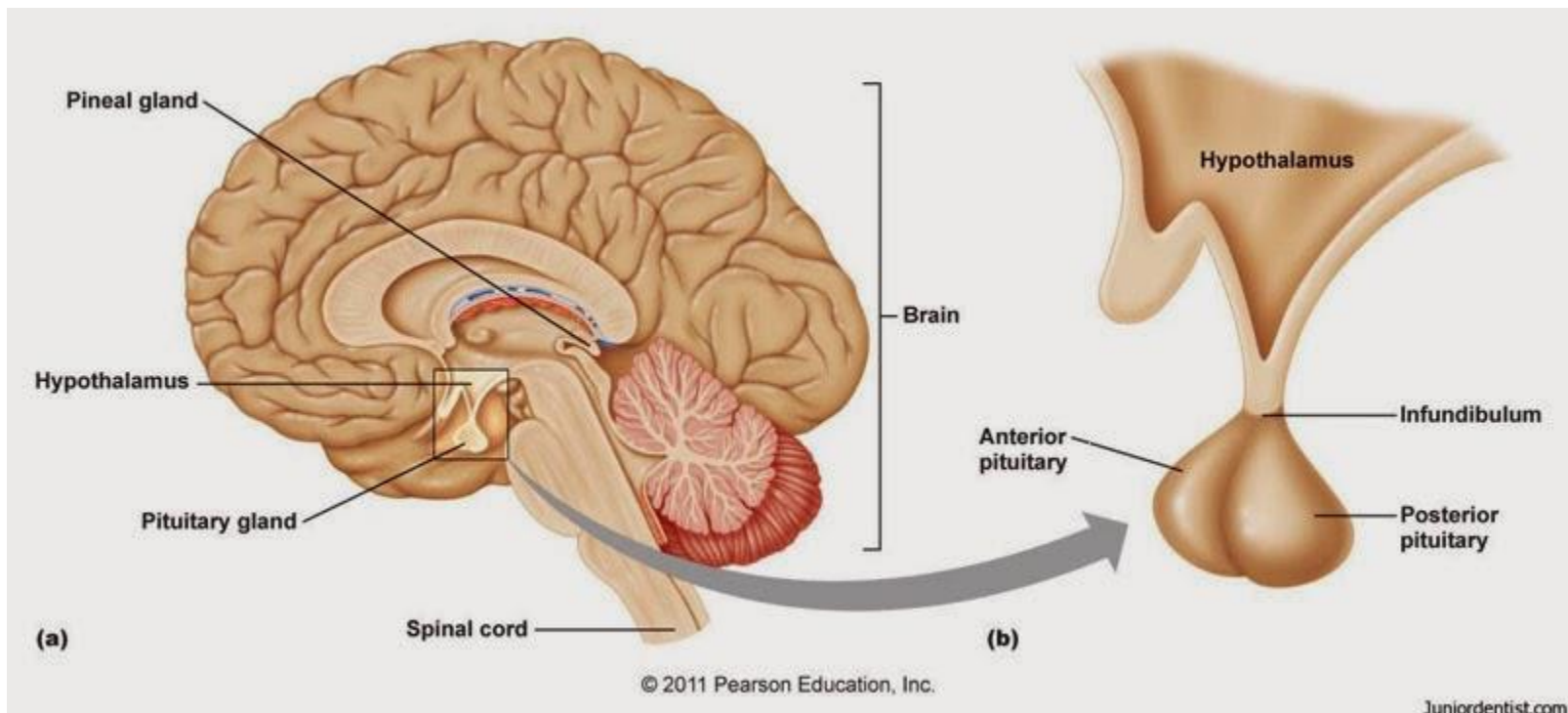
Hypothalamus

Hypofýza (pituitary gland, podvěsek mozkový)

→ **adenohypofýza**

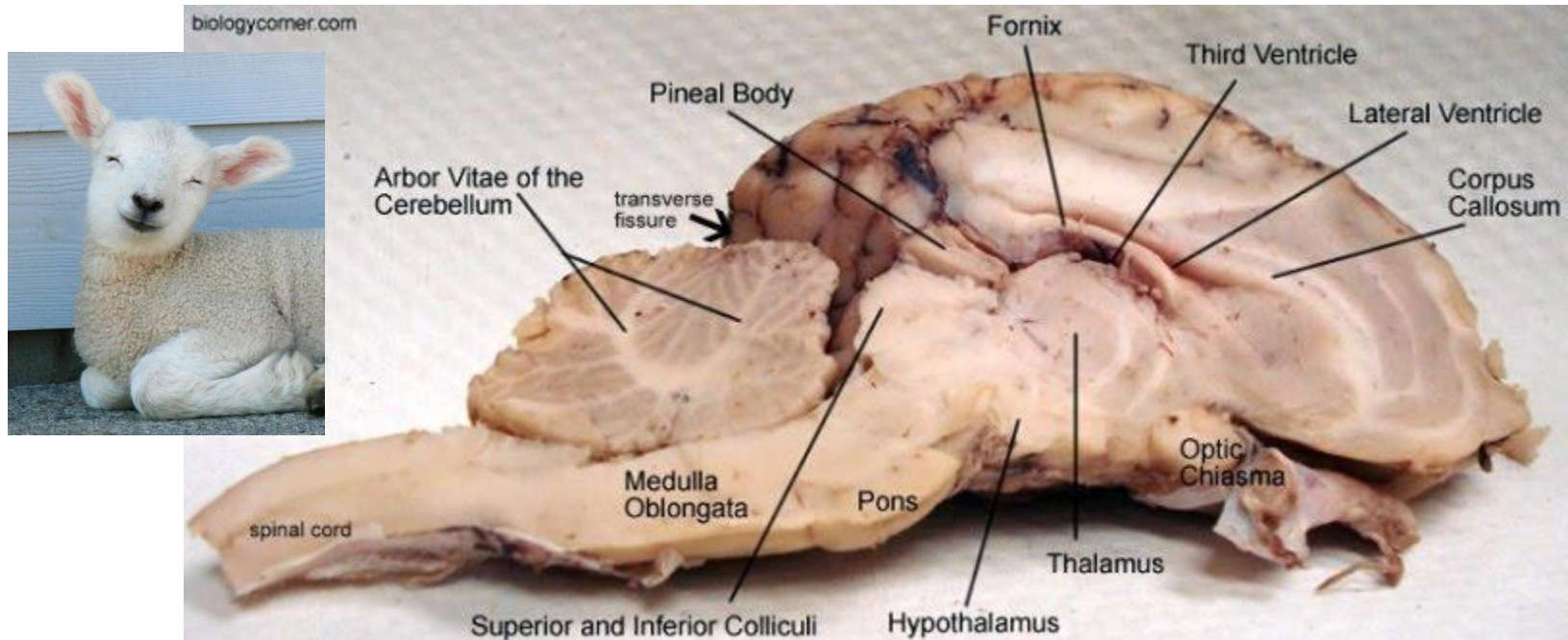
→ **neurohypofýza**

Epifýza (pineal gland, šišinka)



Hypothalamus

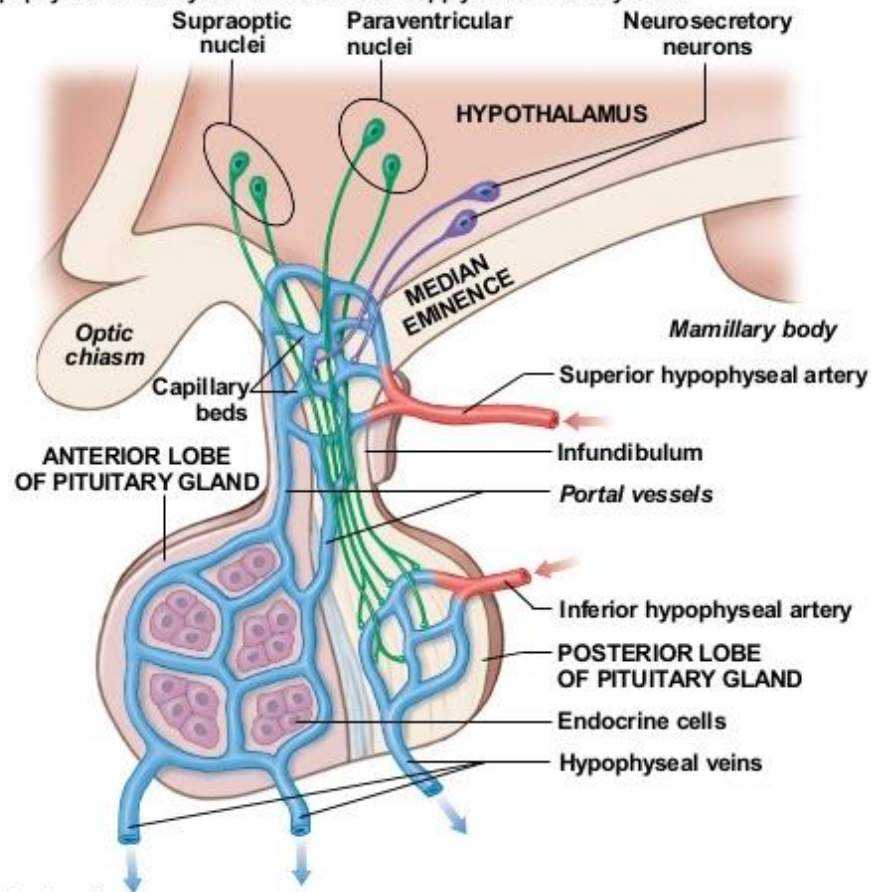
- u všech obratlovců, člověk – cca 4 cm³ v mezimozku kolem III. komory
- infundibulum se zavěšenou hypofýzou
- součást limbického systému
- jádra v periventrikulární, mediální (nucleus supraopticus a paraventricularis) a laterální oblasti
- regulace tělesné teploty, příjmu potravy a tekutin (hlad a žízeň), reprodukce, emocí, cirkadiálních rytmů, řídí autonomní nervový systém, zajišťuje **spojení nervového systému s endokrinním**



Endokrinní funkce hypothalamu

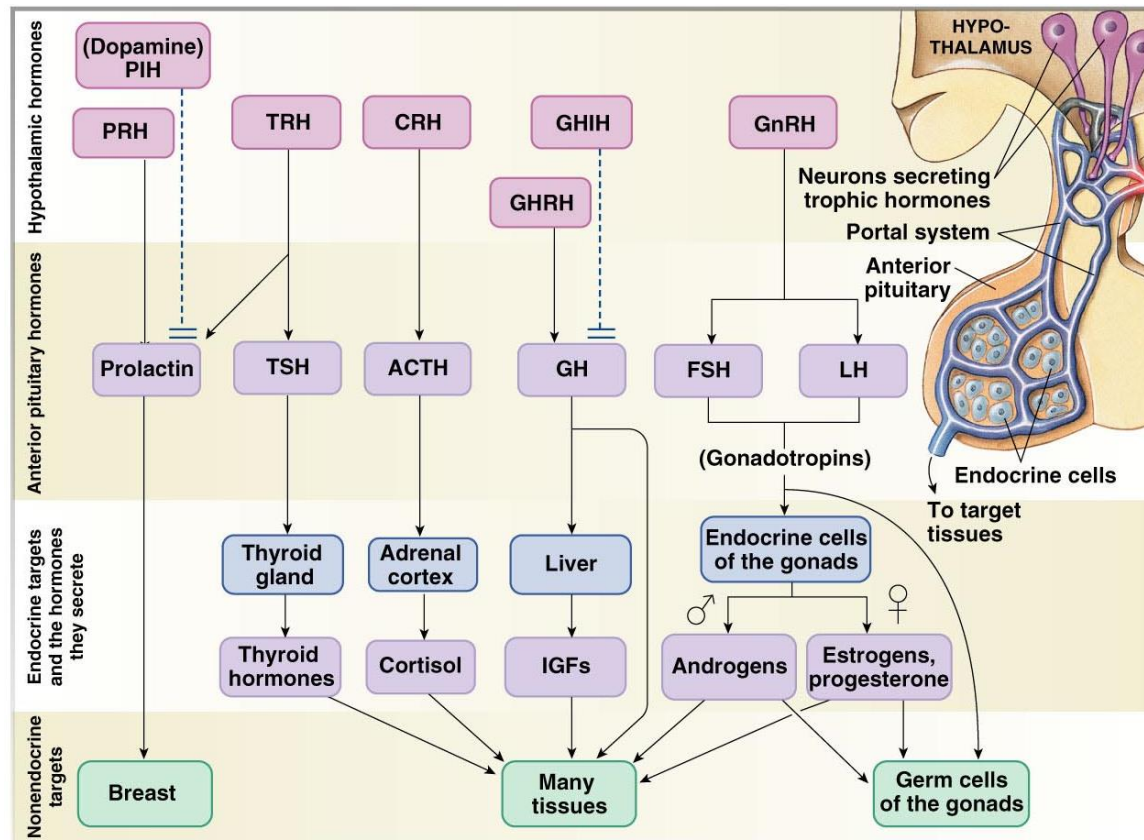
- jádra hypothalamu > axonální transport > median eminence a přestup do portálního systému (releasing faktory) > adenohypofýza a další orgány
- axonální transport do neurohypofýzy > uskladnění a uvolnění do krve (oxytocin, vazopresin)

Figure 18-7 The Hypophyseal Portal System and the Blood Supply to the Pituitary Gland



Hypothalamus – liberiny a statiny

- **liberiny** (uvolňující/releasing faktory) – tyroliberin / thyrotropin-releasing hormone (TRH), kortikoliberin (CRH), gonadoliberin (GnRH; luterin LHRH a folikuly stimulující hormon releasing hormon FSH RH), prolaktoliberin (PRH), melanoliberin (MRH), somatoliberin (GHRH)
- **statiny** (inhibující faktory) – somatostatin, folistatin, kortistatin
- **dopamin** (tyrozinový derivát sloužící jako prolaktostatin)



Liberiný a statiny: syntéza

- paraventirukulární jádra hypothalamu (GnHR - preoptické, GHRH a dopamin - obloukovité)

TRH: preprohormon tvořen 242 AMK s 6 kopiemi -Gln-His-Pro-Gly- (pro-TRH jako zásobní forma) > karboxypeptidázy, proteázy a další enzymy > tripeptid TRH (pyroGlu-His-Pro-NH₂) > median eminence > hypofyzální portální systém > tyrotropní buňky v adenohypofýze

GnRH: preprohormon tvořen 92 AMK > dekapeptid (pyroGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂)

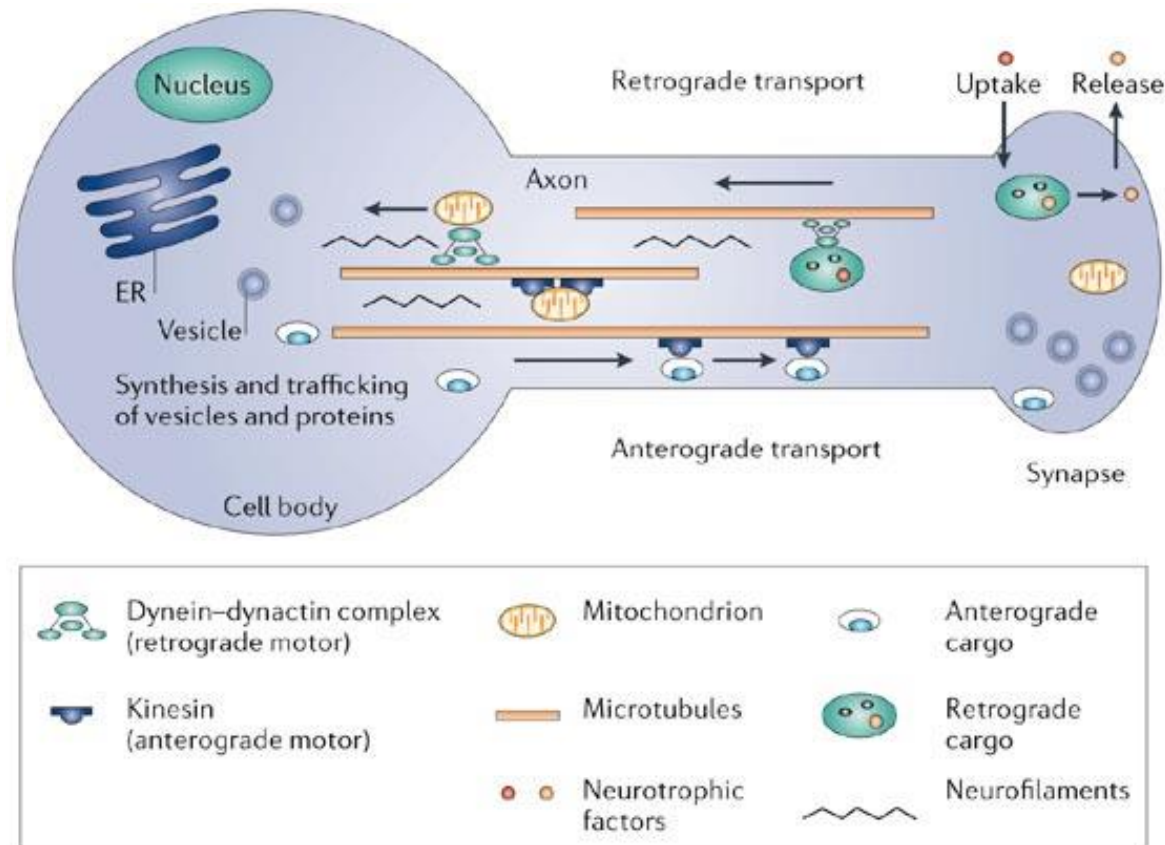
CRH: preprohormon 196 AMK > hormon 41 AMK

GHRH: 41 AMK; uvolňován v pulzech (střídáno sekrecí GHIH/SIH)

GHIH: alternativní sestřih preprohormonu na aktivní formy se 14 AMK (**hypothalamus a endokrinní pankreas**) nebo 28 AMK (**gastrointestinální trakt**)

Liberiny a statiny: axonální transport

- anterográdní axonální transport (kineziny)
- do krve přechází v median eminence



Liberiny a statiny: působení a funkce

- předání signálu cílové buňce v adenohipofýze se může uskutečňovat u jednoho hormonu více mechanismy, ale většinou je jeden z nich hlavní

GnRH, TRH:

- vazba na receptory spřažené s G proteiny > aktivace **IP₃/DAG** dráhy > zvýšení intracelulární koncentrace Ca²⁺ > aktivace kináz (PKC) a buněčná odpověď

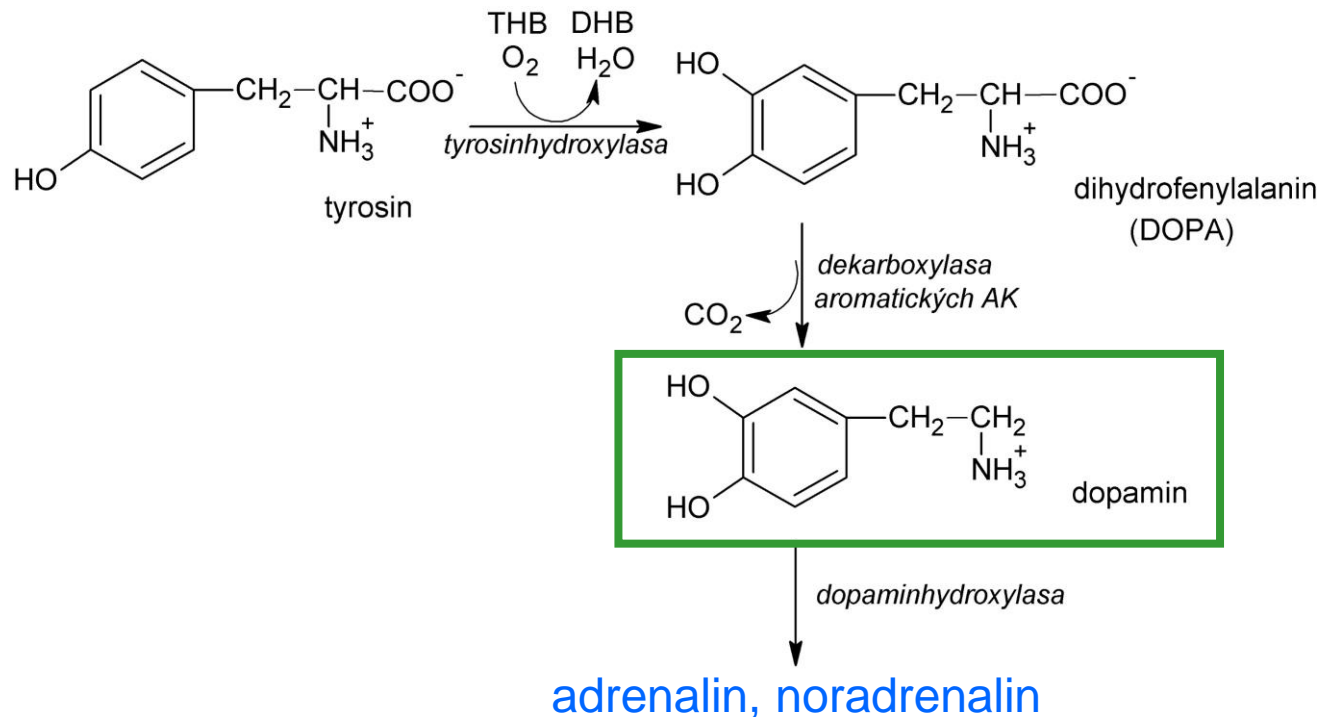
GHRH, GHIH, CRH:

- vazba na receptory spřažené s G proteiny > aktivace adenylát cyklázy > **cAMP** (méně přes IP₃/DAG a další dráhy) > aktivace kináz (PKA) > fosforylace transkripčních faktorů CREB (cAMP response element-binding protein) a buněčná odpověď

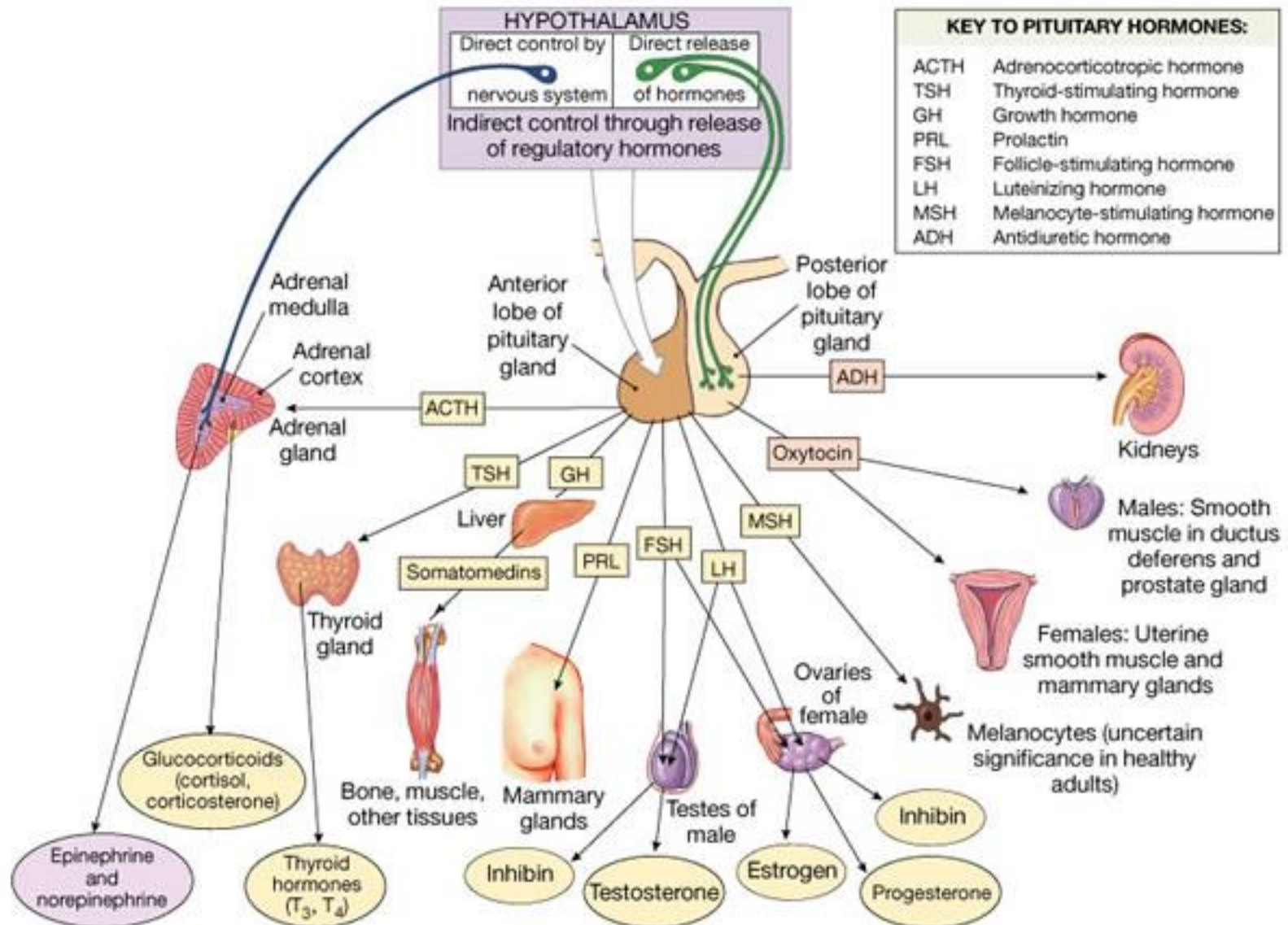
Stimulačně nebo inhibičně působí na buňky v adenohipofýze produkující tropní hormony, které negativně zpětnovazebně regulují produkci hormonů hypothalamu.

Dopamin (DA, PIH)

- syntéza v neuronech obloukovitého (arcuate) jádra hypothalamu a v malém množství v nadledvinách
- katecholamin, **derivát tyrozinu**
- vazba na dopaminové receptory a zvýšení intracelulární koncentrace cAMP
- funguje jako neurotransmitter i neurohormon, který inhibuje uvolňování prolaktinu z adenohipofýzy

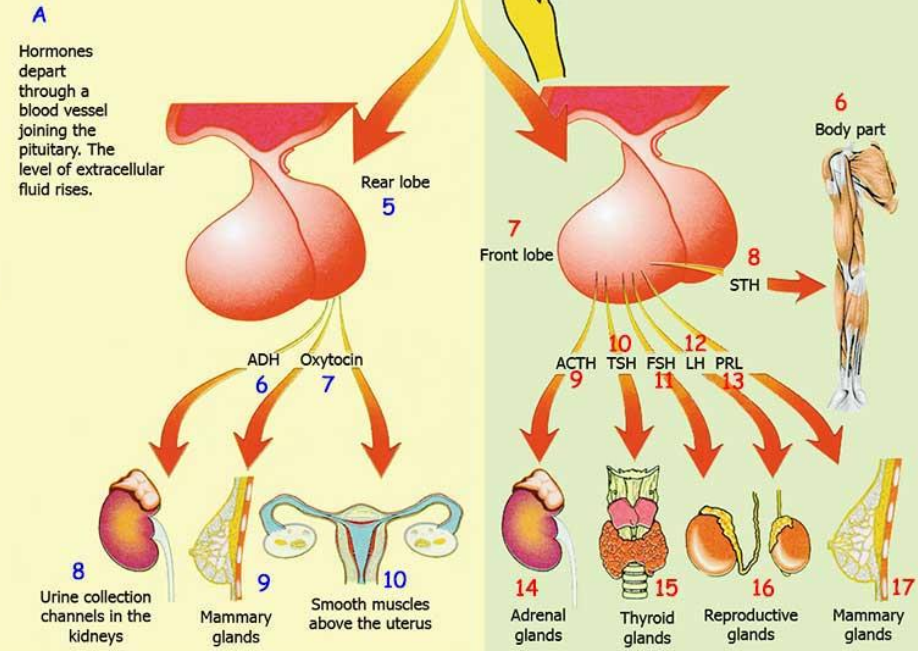
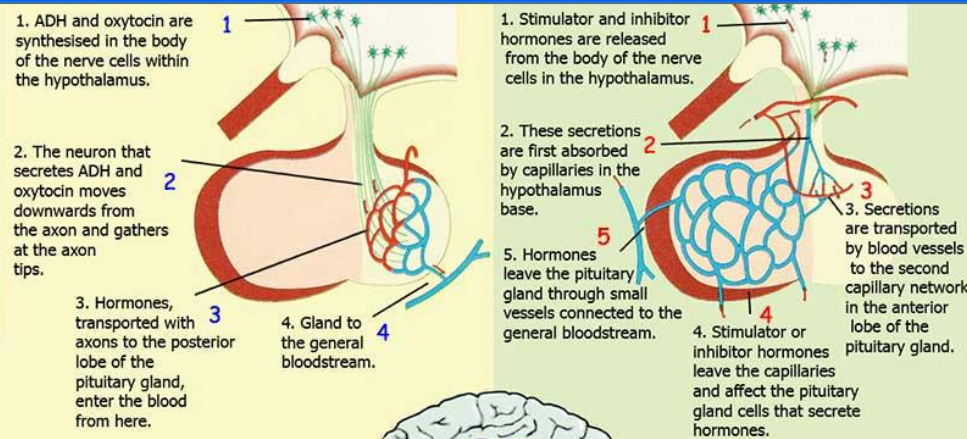


Hypofýza



Adenohypofýza (anterior pituitary)

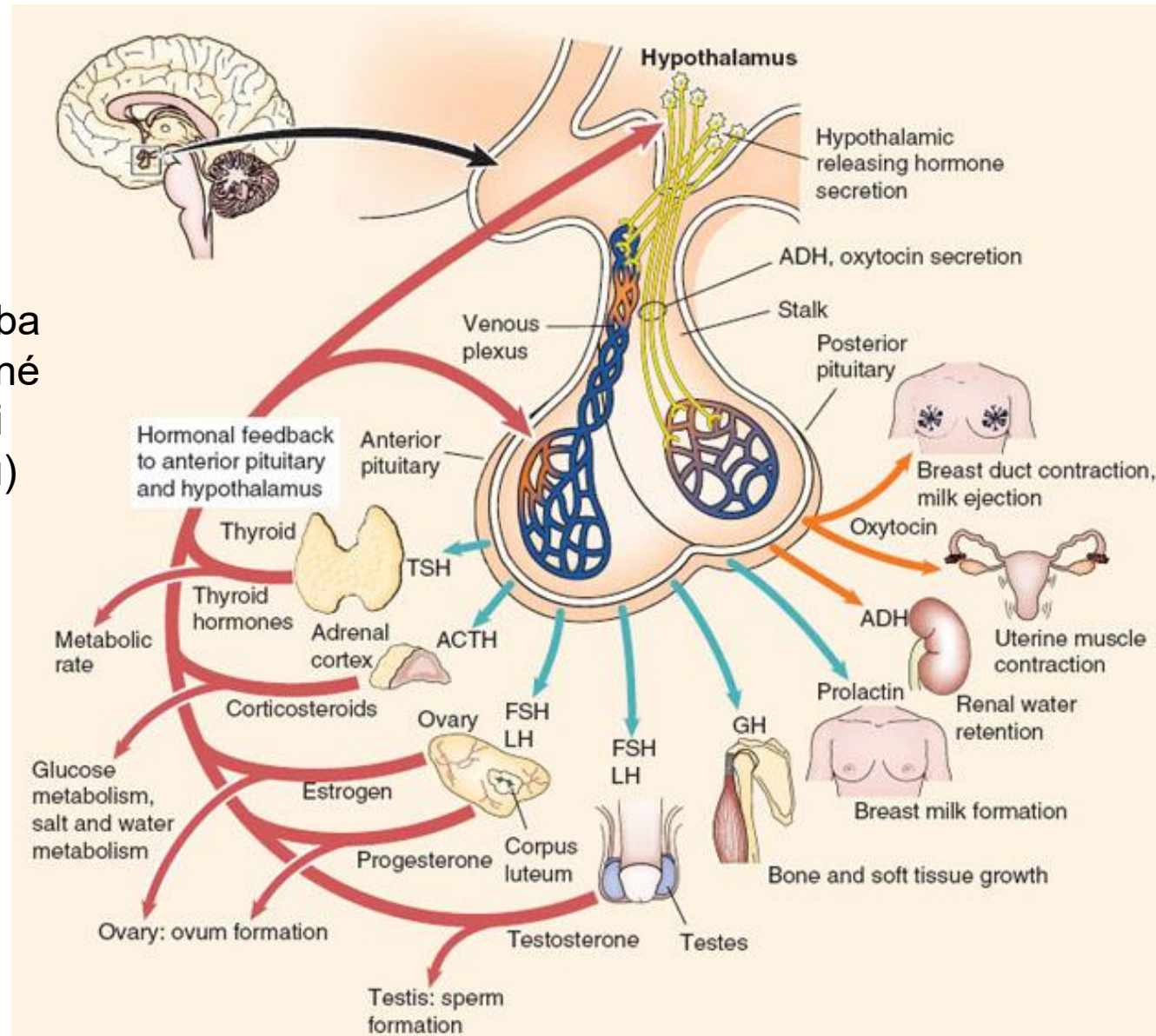
Hormone	Actions
Anterior Pituitary (adenohypophysis)	
Growth hormone (GH, GRH, somatotropin, STH)	Promotes body growth; other metabolic effects
Adrenocorticotropic hormone (ACTH, corticotropin) – <i>trophic hormone</i>	Promotes secretion of cortisol and related glucocorticoids from the adrenal cortex
Thyroid-stimulating hormone (TSH, thyrotropin) – <i>trophic hormone</i>	Promotes synthesis and release of thyroid hormones and thyroid hypertrophy
Luteinizing hormone (LH) (gonadotropin) – <i>sex hormone</i>	Females: promotes ovulation and luteinization of ovarian follicles Males: promotes testosterone secretion
Follicle-stimulating hormone (FSH) (gonadotropin) – <i>sex hormone</i>	Females: promotes ovarian follicle growth and maturation Males: promotes spermatogenesis
Prolactin (PRL)	Females: stimulates milk secretion
Posterior Pituitary (neurohypophysis)	
Antidiuretic hormone (ADH, Vasopressin)	Promotes water retention in the kidney
Oxytocin	Causes uterine contraction in pregnancy; promotes milk ejection



- glandotropní hormony (ACTH, TSH, FSH, LH)
- aglandotropní hormony (prolaktin, SH)

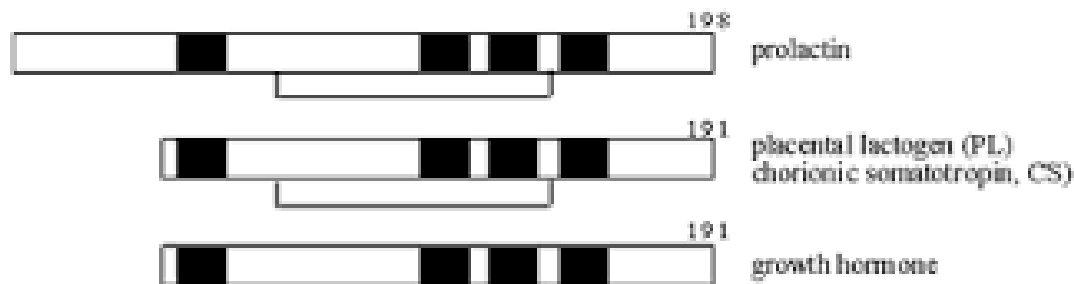
Tropní hormony (tropiny): regulace

- počas rozpadu a degradace
- liberiny a statiny z hypothalamu
- negativní zpětná vazba (hormony produkované endokrinními žlázami pod kontrolou tropinů)



Somatotropin (Growth hormone, GH): syntéza

- homolog prolaktinu a placentálního laktogenu (lidský choriový somatomammotropin)
- dva geny GH1/GH2 na chromozómu 17
- vysoká sekvenční identita genů spadajících do somatotropin-prolaktinové rodiny
- izoformy hormonů produkovány alternativním sestřihem
- jednořetězcový polypeptid (hlavní izoforma 191 AMK)
- vazba na růstový hormon vázající proteiny (**GHBP**) a receptory
- růstový (anabolický) a stresový hormon
- zvyšuje koncentraci glukózy a volných mastných kyselin v krvi, podporuje tvorbu IGF-1 (insulin-like growth factor, somatomedin C) v játrech



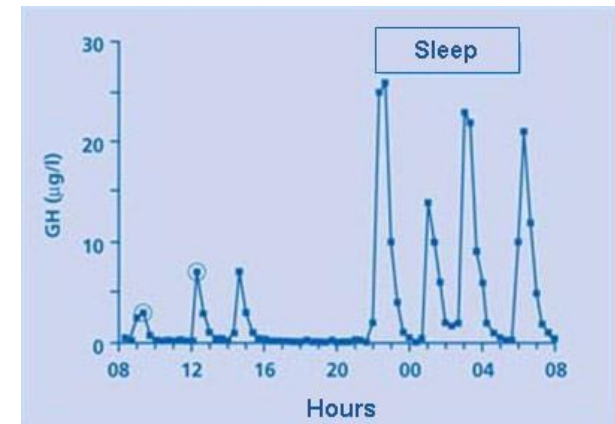
Somatotropin (Growth hormone, GH): regulace

Stimulace:

- somatoliberin z hypothalamu (poměr GHRH ku GHIH), ghrelin z GI traktu
- androgeny a estrogen
- tvorba stimulována nízkým GH titrem (primárně během dospívání)
- hypoglykemie (inhibice uvolňování GHIH), cvičení, spánek

Inhibice:

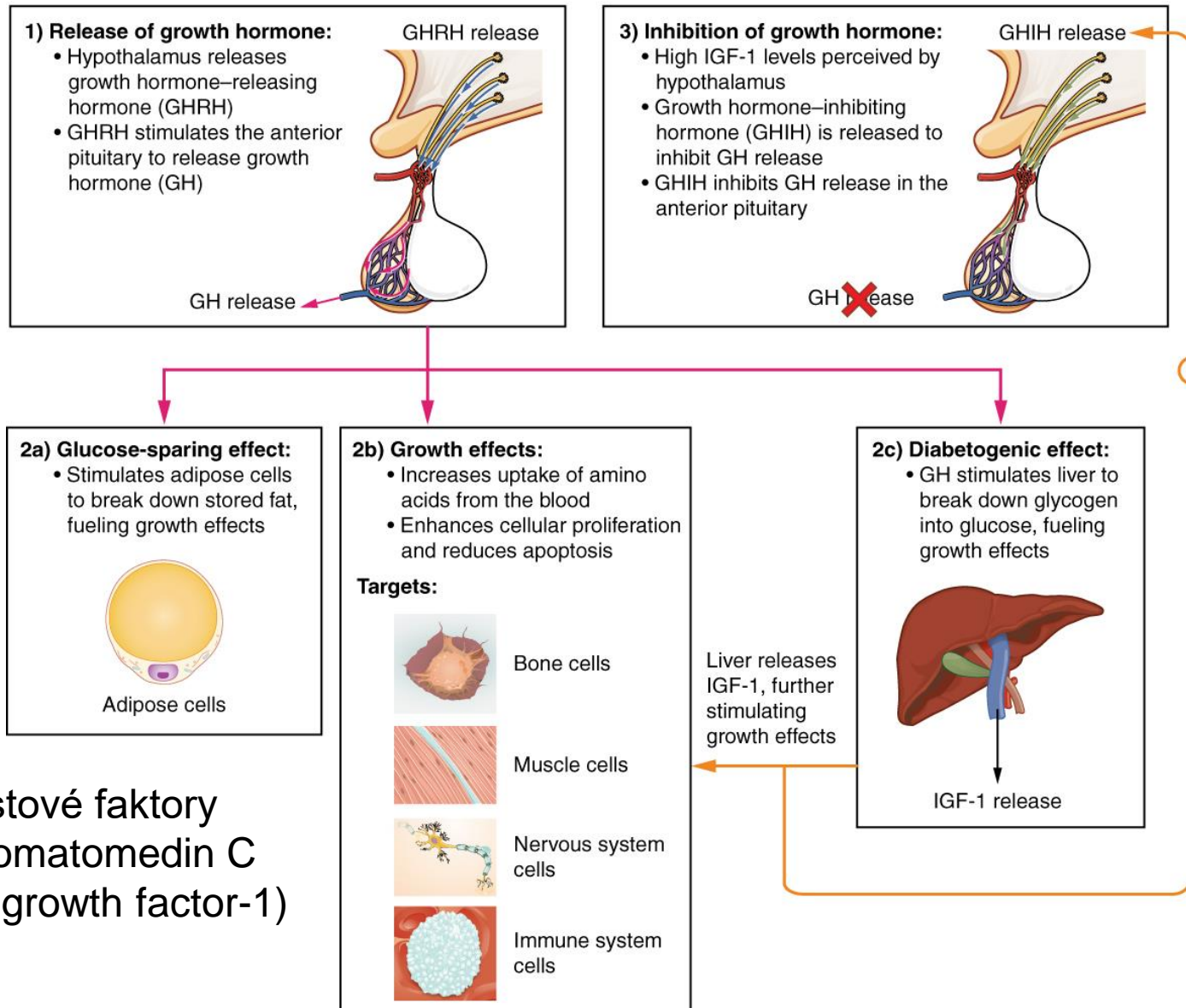
- somatostatin z hypothalamu a glukokortikoidy
- při vysokém titru GH a insulin-like growth faktoru I (IGF-1 = jaterní **somatomedin C**) = negativní zpětná vazba
- vysoká hladina volných mastných kyselin
- při hyperglykémii, obezitě a spánkové deprivaci



- během dne uvolňován v intervalech 3 až 5 hodin (5-45 ng/ml)
- nejvíce hodinu po usnutí

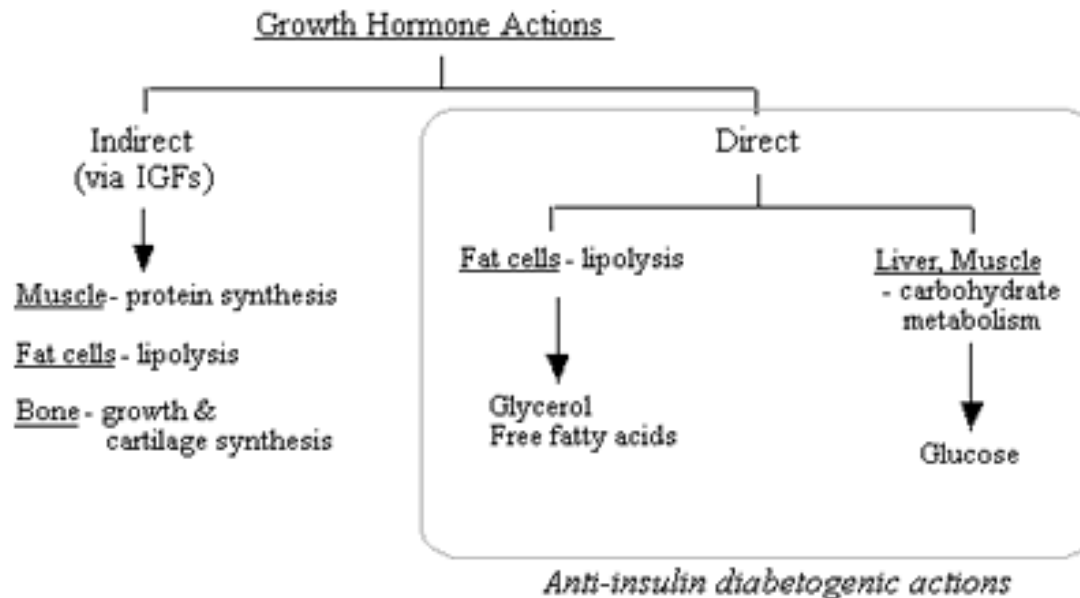
Somatotropin (Growth hormone, GH): působení a funkce

- všechny tělní orgány
- především játra, kosti a svaly
- růst, buněčná proliferace (mitogen), regenerace
- podporuje tvorbu erythropoetinu
- působení přes růstové faktory somatomediny (somatomedin C neboli insulin-like growth factor-1) z jater



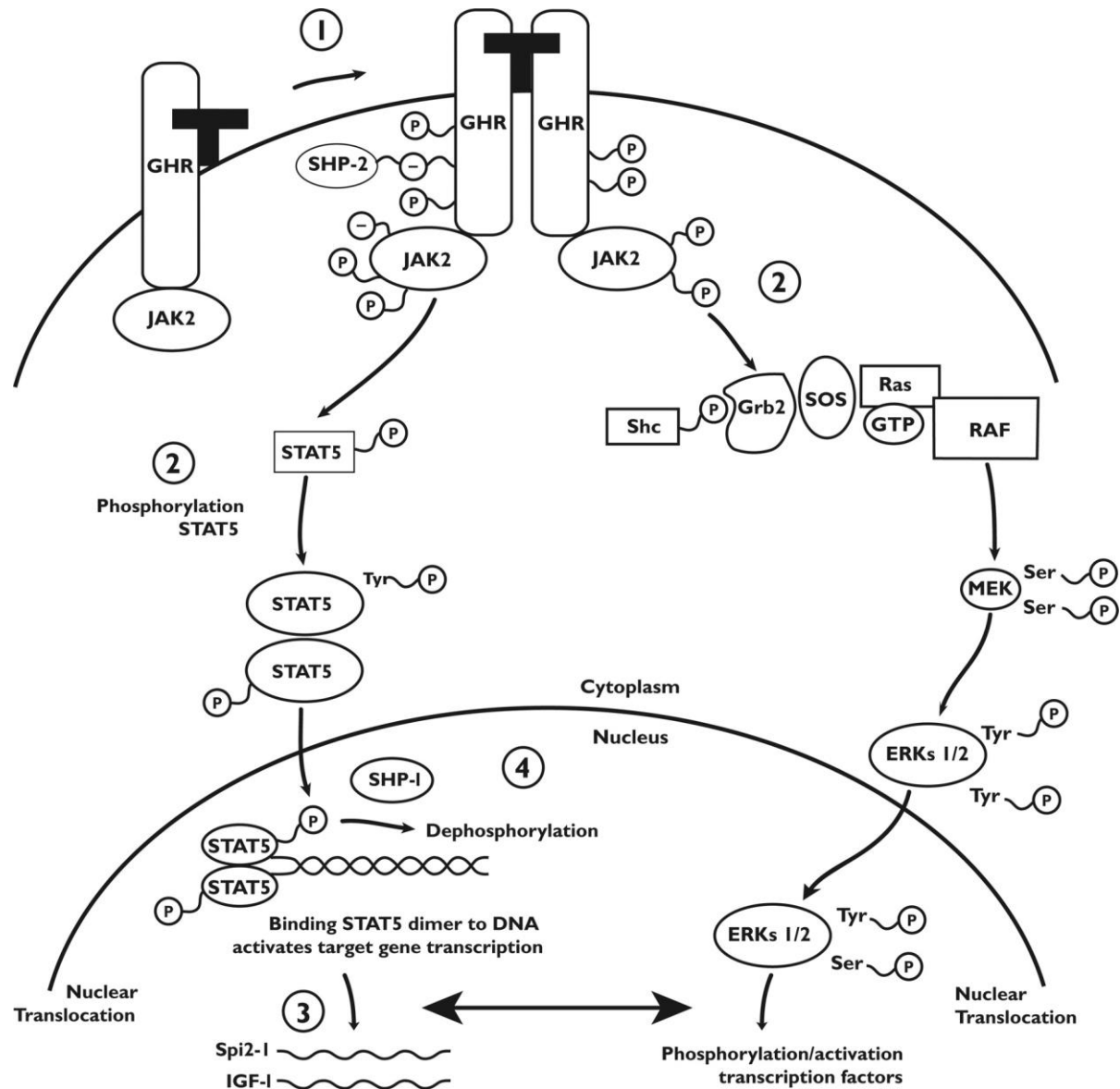
Somatotropin (Growth hormone, GH): působení a funkce

- vazba na receptor v membráně (G protein) > dimerizace receptoru > (1) aktivace MAPK/ERK dráhy > dělení chondrocytů v chrupavkách > růst do výšky
(2) aktivace JAK/STAT dráhy > produkce insulin-like růstového faktoru (**IGF-1**, somatomedin C – homolog proinzulinu) v játrech > stimulace růstu
- zvýšení lipolýzy, glukoneogeneze, proteosyntézy, stimulace imunitního systému, zadržování Ca^{2+} a mineralizace kostí, růst vnitřních orgánů a svalové hmoty a další



Somatotropin (Growth hormone, GH): působení a funkce

- GH stimuluje fosforylaci STAT5 Janusovými kinázami (JAK2), který po dimerizaci a translokaci do jádra aktivuje transkripci IGF-1 a serin proteázového inhibitoru 2-1
- JAK2 aktivuje MAPK dráhu a fosforylaci ERK1 a 2, které jsou translokovány do jádra



Somatotropin (Growth hormone, GH): patofyziologie

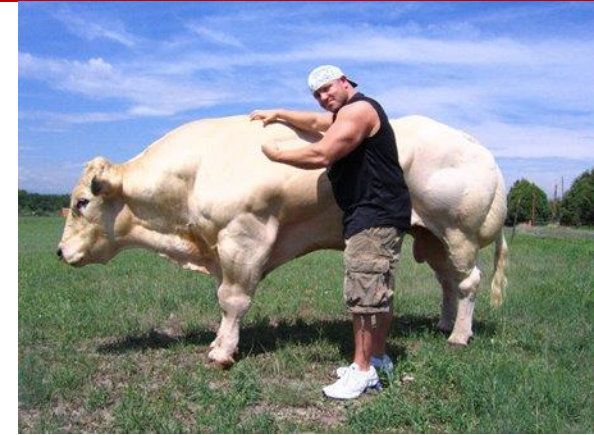
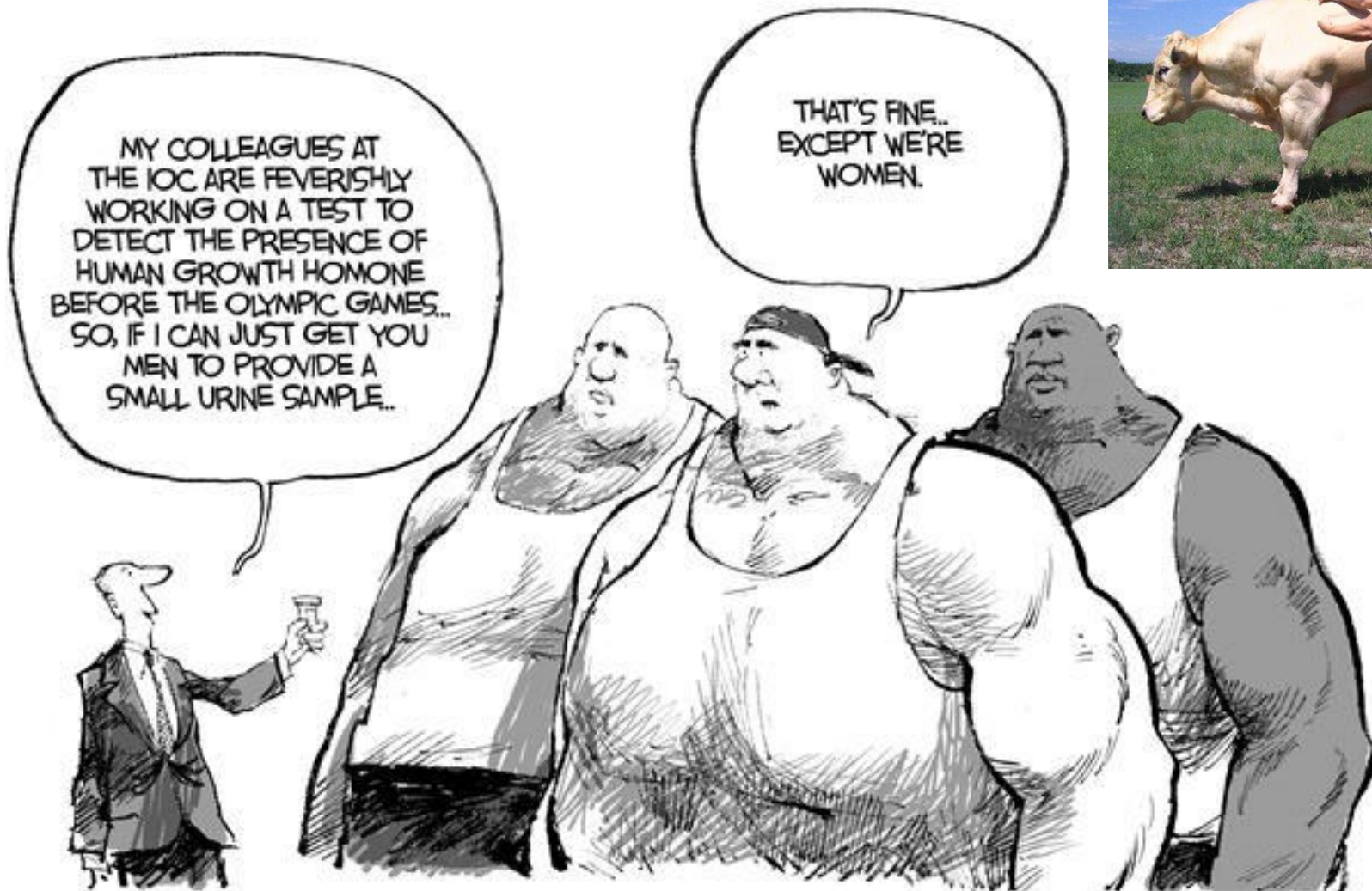
- **nadbytek** při adenomu hypofýzy, vzácně při ektopických tumorech nebo nekontrolovaném terapeutickém podávání somatotropinu
- **nedostatek** bývá podmíněn geneticky nebo jako důsledek poškození sekrečních buněk

- před uzávěrem epifyzárních štěrbin: **obří vzrůst** (↑) x **nanismus** (↓)
- nadbytek po uzávěru štěrbin: **akromegalie**, růst a zvápenatění chrupavek a meziobratlových plotének, zvětšení měkkých tkání (jazyk – makroglosie, játra, ledviny, srdce – angina pectoris, kůže – vzrůst produkce mazu a potu, utlačování nervů – syndrom karpálního tunelu)
- hyperglykemie, která může přecházet v diabetes mellitus
- nadbytek napomáhá rozvoji tumorů
- nedostatek po ukončení růstu nemá těžké následky, oslabení imunitního systému

Somatotropin (Growth hormone, GH): patofyziologie

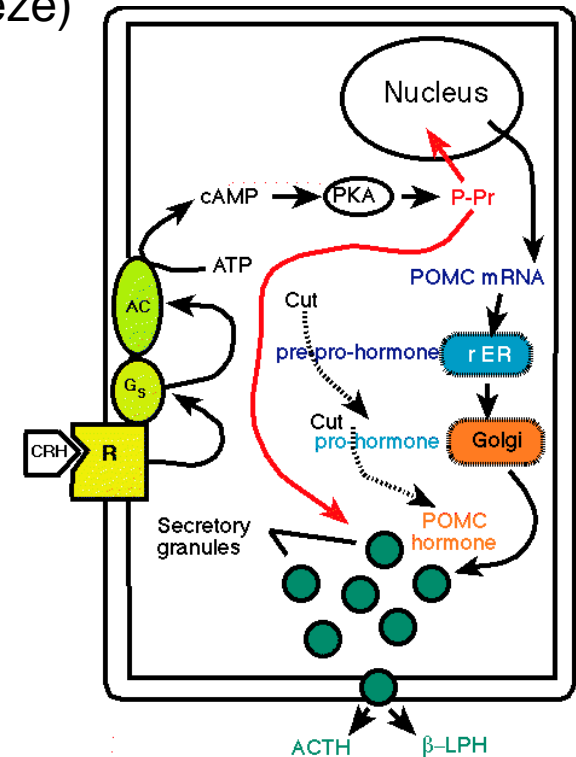
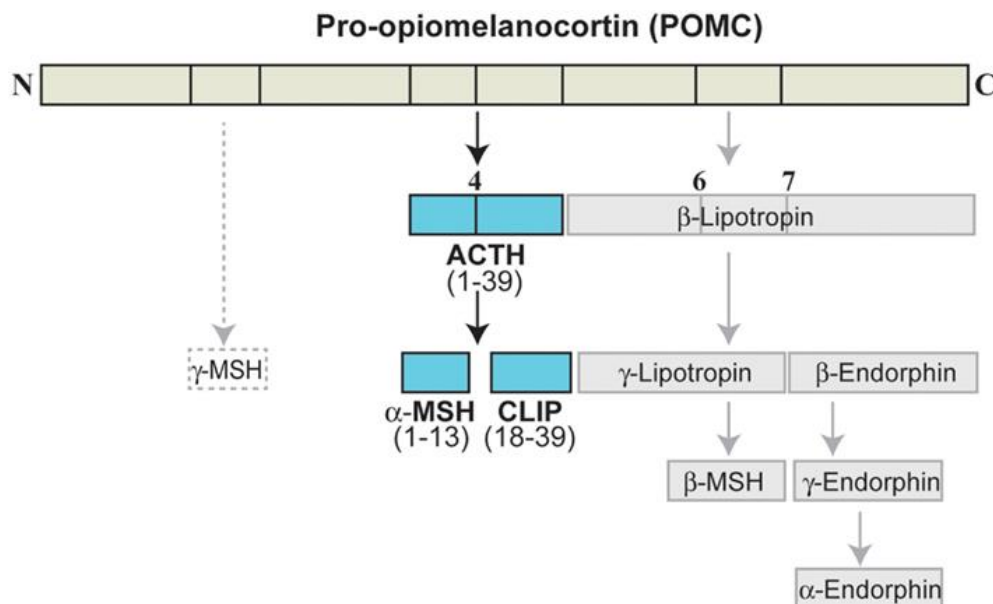


Somatotropin (Growth hormone, GH): rekombinantní hGH



Kortikotropin (Adrenocorticotrophic hormone, ACTH): syntéza

- pre-pro-opiomelanokortin (285 AMK) > proteolýza > pro-opiomelanokortin (**POMC**, 241 AMK) prekurzorem ACTH, melanotropinu (MSH), β -lipotropinu, β -endorfinu a dalších
- tkáňově specifické posttranslační zpracování POMC
- glykosylace, fosforylace, acetylace, **proteolýza** subtilisin-like enzymy (prohormon konvertázy; nejméně 8 štěpných míst)
- kortikotropní buňky adenohipofýzy > ACTH (39 AMK) a β -lipotropin (produkce melaninu, mobilizace lipidů, steroidogeneze)



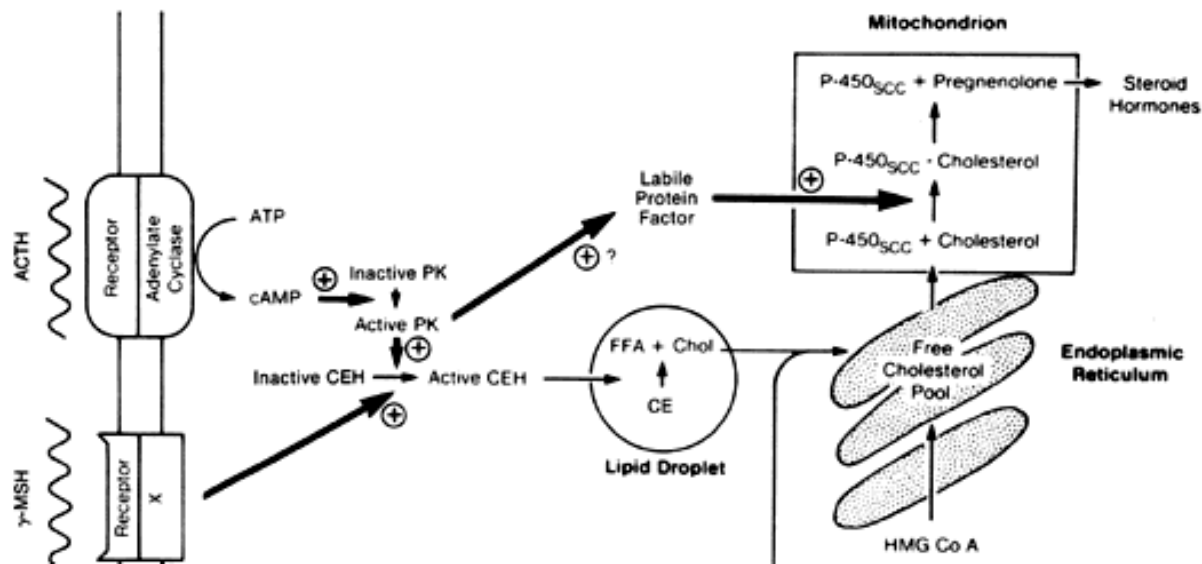
Kortikotropin (Adrenocorticotropic hormone, ACTH): regulace a působení

- rychlá zpětnovazebná smyčka (glukokortikoidy tlumí sekreci CRH) – minuty
- pomalá zpětnovazebná smyčka (glukokortikoidy inhibují transkripci POMC genu a syntézu ACTH) – hodiny až dny
- poločas rozpadu v krvi cca 10 min
- G protein > **cAMP** > PKA

(1) rychlý efekt (minuty) – stimulace přesunu cholesterolu do mitochondrií (StAR, P450_{SCC}) a vychytávání lipoforinu kortikálními buňkami

(2) pomalý efekt (hodiny) – stimulace transkripce steroidogenních enzymů (např. P450_{SCC}) a mitochondriálních genů zapojených do oxidativní fosforylace

- ACTH produkován spolu s CRH v odpovědi na biologický stres



Thyreotropin (Thyroid-stimulating hormone, TSH)

- glykoprotein (201 AMK; 26 kDa):

α podjednotka

- 92 AMK
- podobná lidskému chorióvému gonádotropinu (hCG), folitropinu (FSH) a lutropinu (LH)
- stimulace adenylát cyklázy a tvorby **cAMP**

β podjednotka

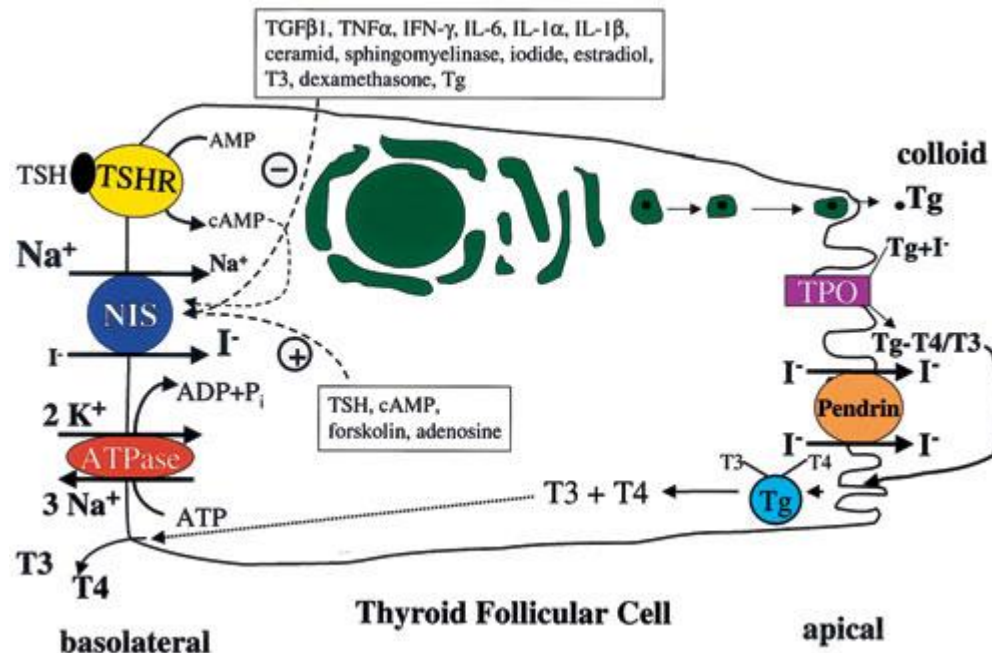
- 118 AMK
- jen u TSH > receptorová specifická

uhlovodíkové postranní řetězce

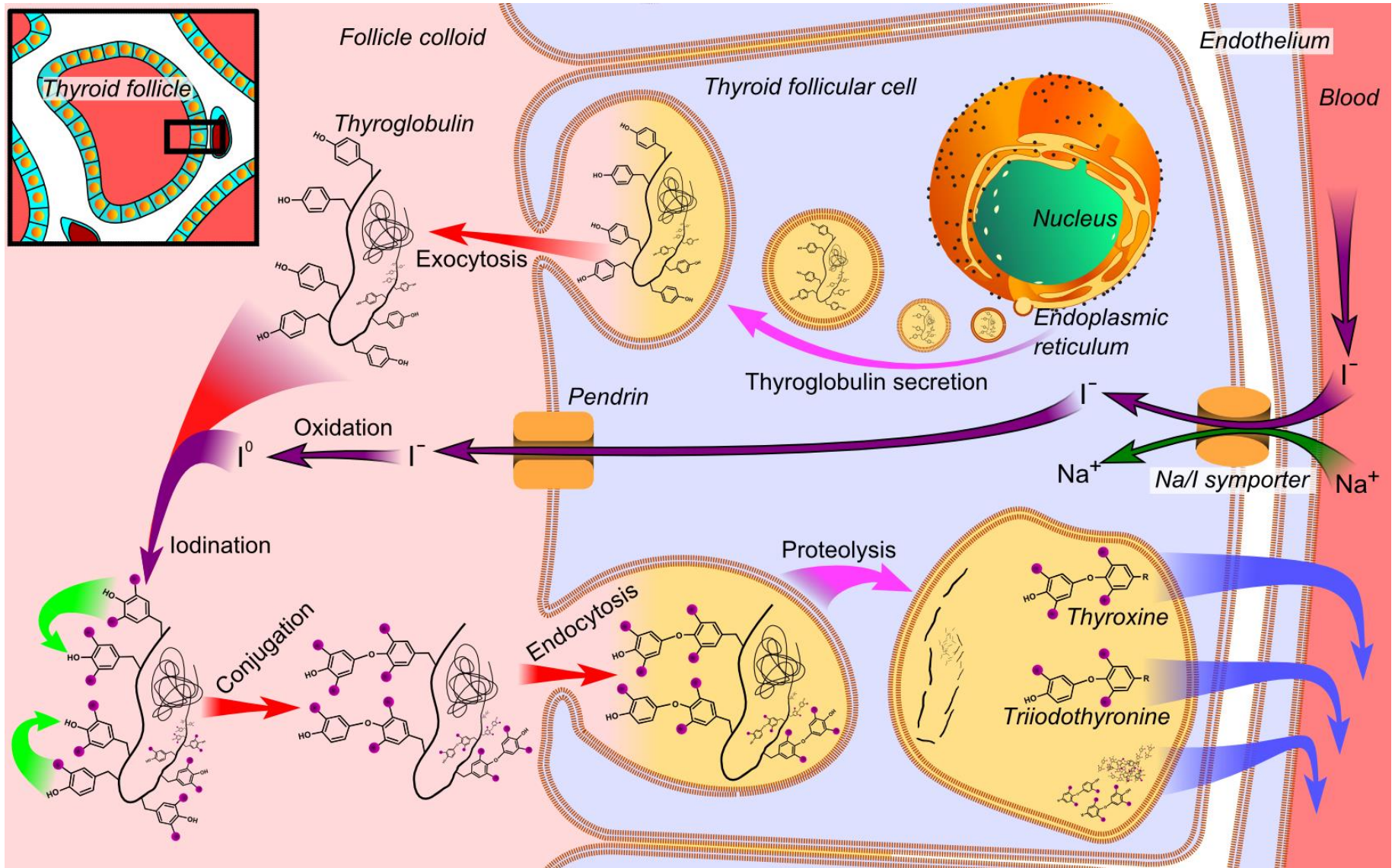
- poločas rozpadu kolem jedné hodiny
- uvolňován pulzně a především v období prudkého růstu a vývoje
- receptor hlavně na folikulárních buňkách štítné žlázy
- zvyšuje prokrvení a látkovou výměnu štítné žlázy a stimuluje produkci tyroxinu a trijodtyroninu

Thyrotropin (Thyroid-stimulating hormone, TSH): působení

- zvyšuje jodidový transport do folikulárních buněk štítné žlázy (Na/K pumpa za spotřeby ATP vyčerpá Na^+ ven z buňky a I^- s ním vchází zpět do buňky = sodíkojodidový synport)
- zvyšuje produkci a jodování tyreoglobulinu
- zvyšuje endocytózu koloidu z lumen štítné žlázy do folikulárních buněk
- stimuluje proteolýzu jodovaného tyreoglobulinu a uvolnění T_4 a T_3
- stimuluje sekreci T_4 a T_3 do krve

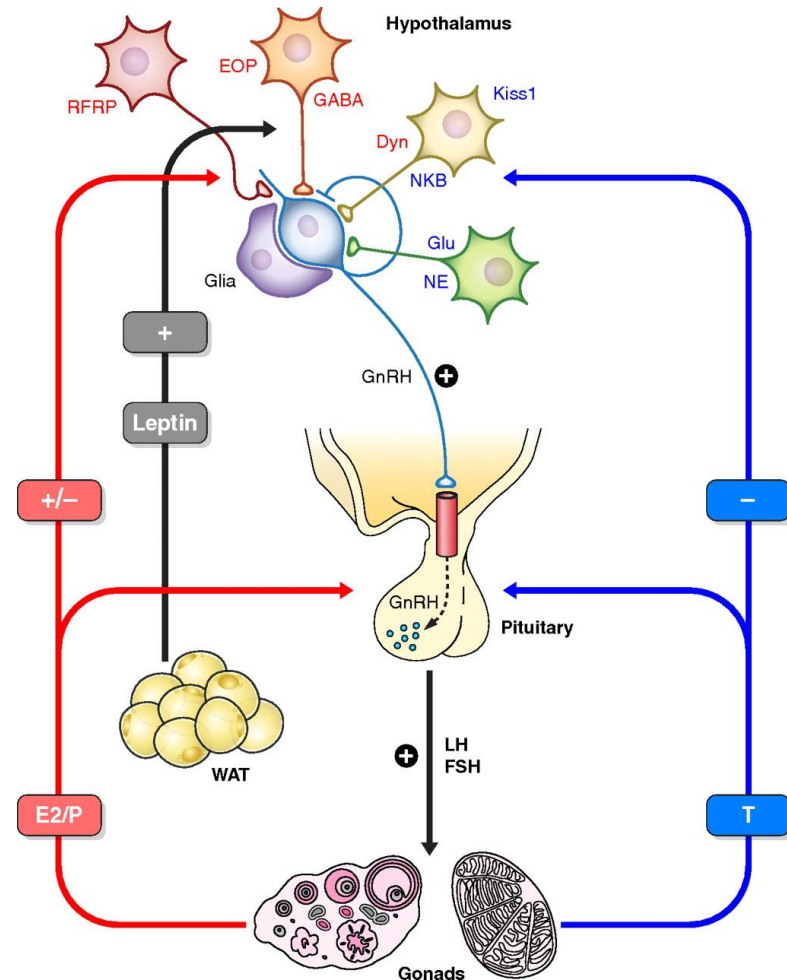


Thyrotropin (Thyroid-stimulating hormone, TSH): působení



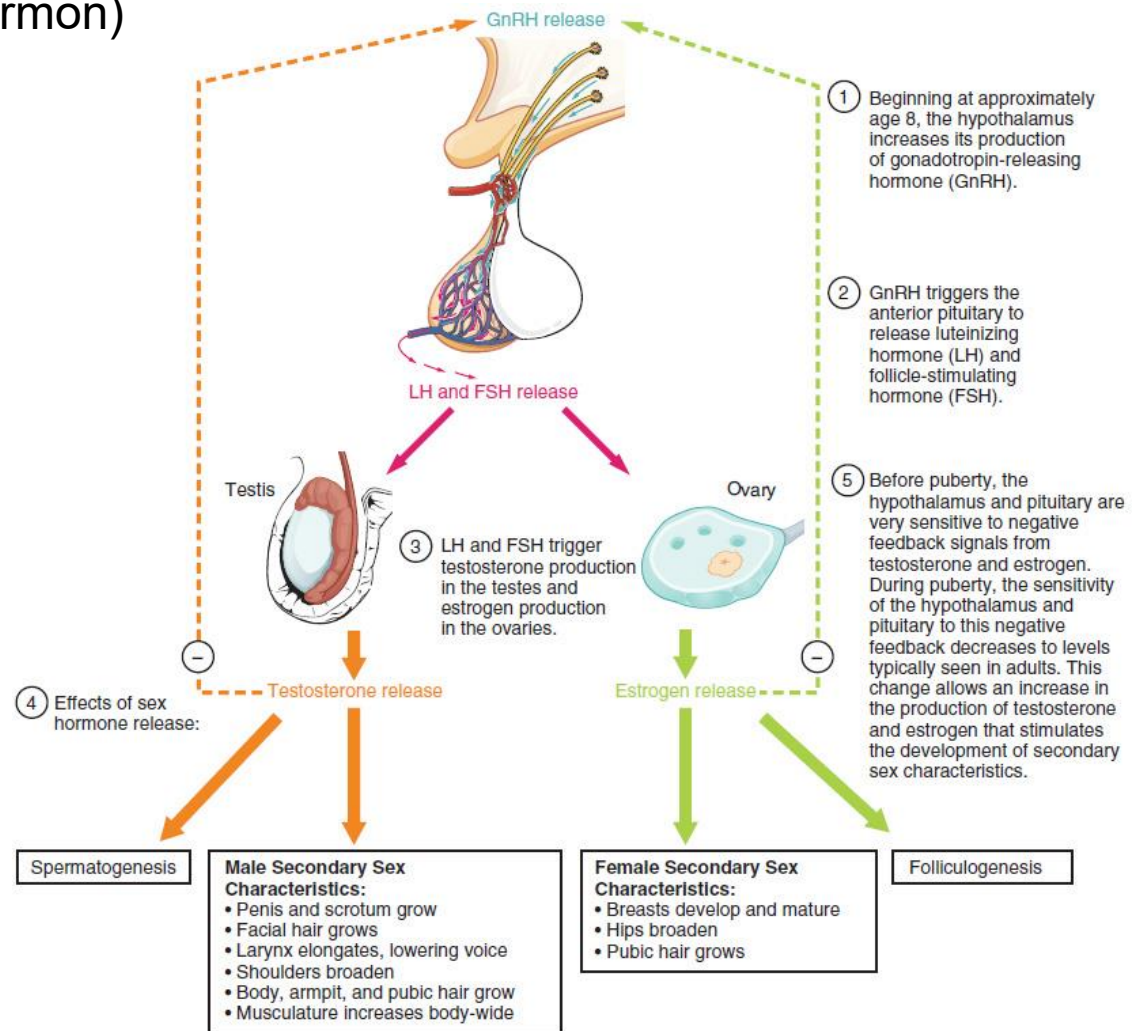
Lutropin (Luteinizing hormone, LH)

- gonádotropní hormon
- heterodimerní glykoprotein (α a β podjednotka) strukturně podobný TSH, FSH a choriovému gonádotropinu
- podjednotky kódovány geny na různých chromozómech (β tvoří klastr společný pro LH, FSH a hCG)
- poločas rozpadu 20 minut ovlivněn oligosacharidy navázanými na β podjednotce
- regulace GnRH, aktiviny, inhibiny a pohlavními hormony (kromě GnRH regulují pouze expresi genu pro α jednotku)
- uvolňován v pulzech
- pohlavní steroidy tlumí produkci LH



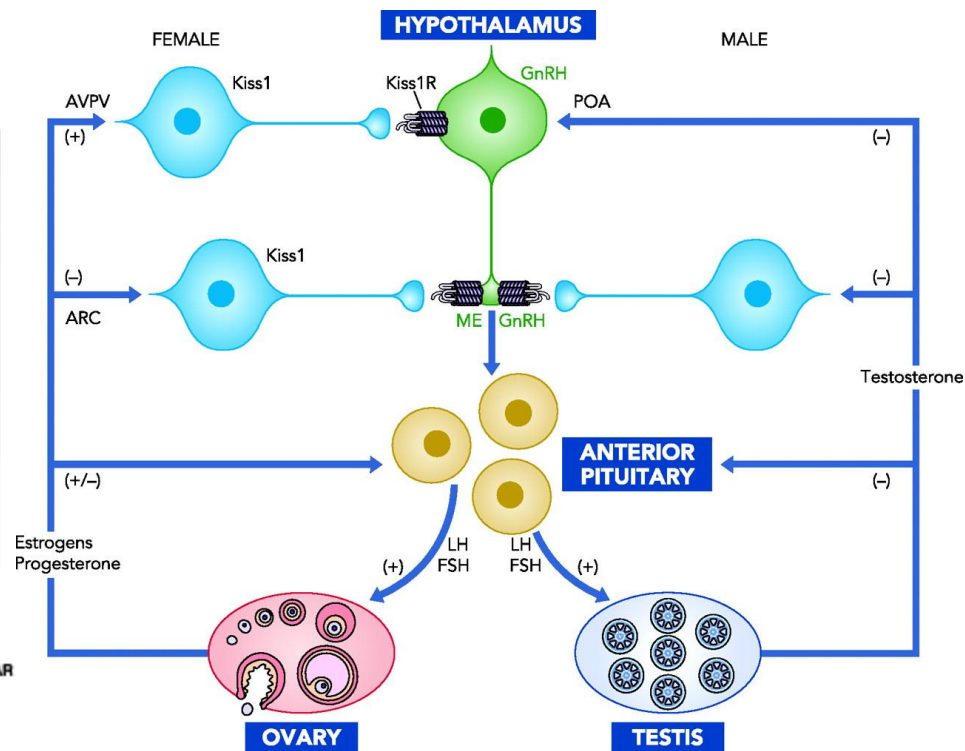
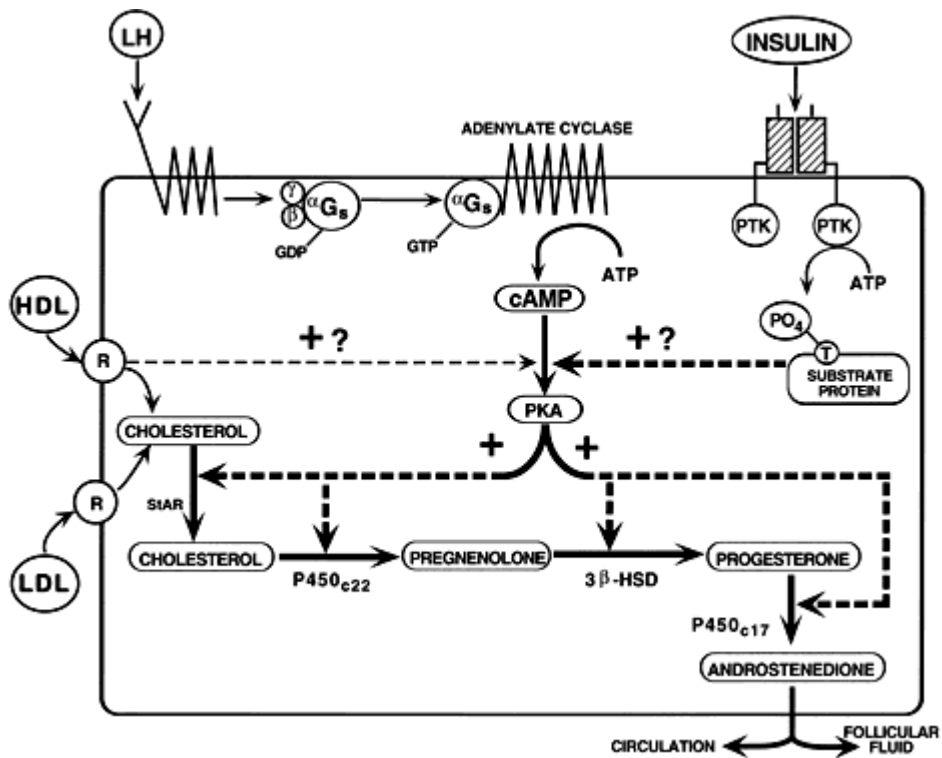
Lutropin (Luteinizing hormone, LH)

- spouští ovulaci, vývoj corpus luteum a produkci progesteronu u žen
- u mužů stimuluje Leydigovy buňky k tvorbě testosteronu (= intersticiální buňky stimulující hormon)
- působí přes cAMP
- synergie s FSH



Lutropin (Luteinizing hormone, LH)

- produkce pohlavních steroidů

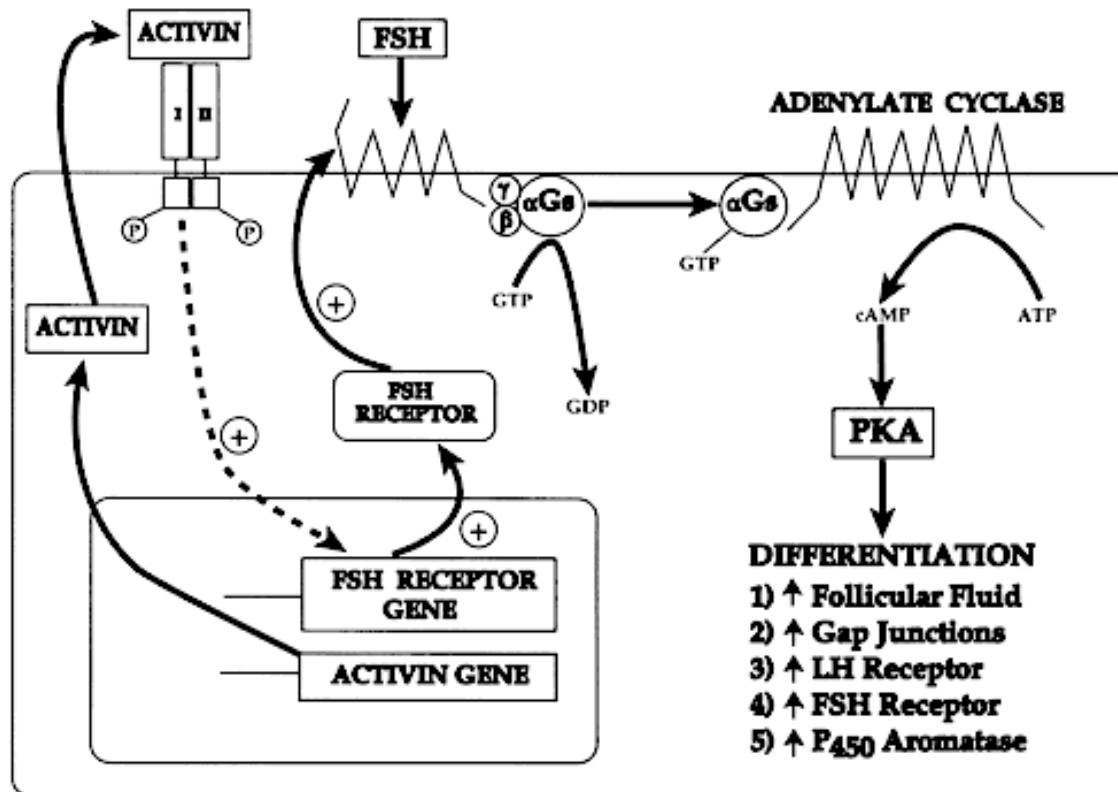


Folikulotropin (Follicle-stimulating hormone, FSH)

- glykoprotein (35,5 kDa)
 - heterodimer: α a β podjednotka
 - strukturně podobný LH, TSH a choriovému gonádotropinu (identická α podjednotka)
 - poločas rozpadu 3 až 4 hodiny
 - gonádotropin (spolupůsobí s LH)
-
- stimulace GnRH, regulace proteinovými komplexy aktivinů a inhibinů
-
- působí přes cAMP
 - regulace růstu a vývoje, pohlavního vyžívání a reprodukčních procesů
 - stimuluje zrání zárodečných buněk u samců i samic
 - v Sertoliho buňkách sekrece androgen vázajících proteinů
 - zahajuje růst ovariálních folikulů (mitóza a tvorba folikulární tekutiny)

Folikulotropin (Follicle-stimulating hormone, FSH)

- přes PKA dochází k aktivaci mitózy, produkce folikulární tekutiny, LH a FSH receptoru a přeměny androstendionu na estron (P_{450} aromatáza) a dále na estradiol (17β -HSD), tj. syntéza pohlavních steroidů

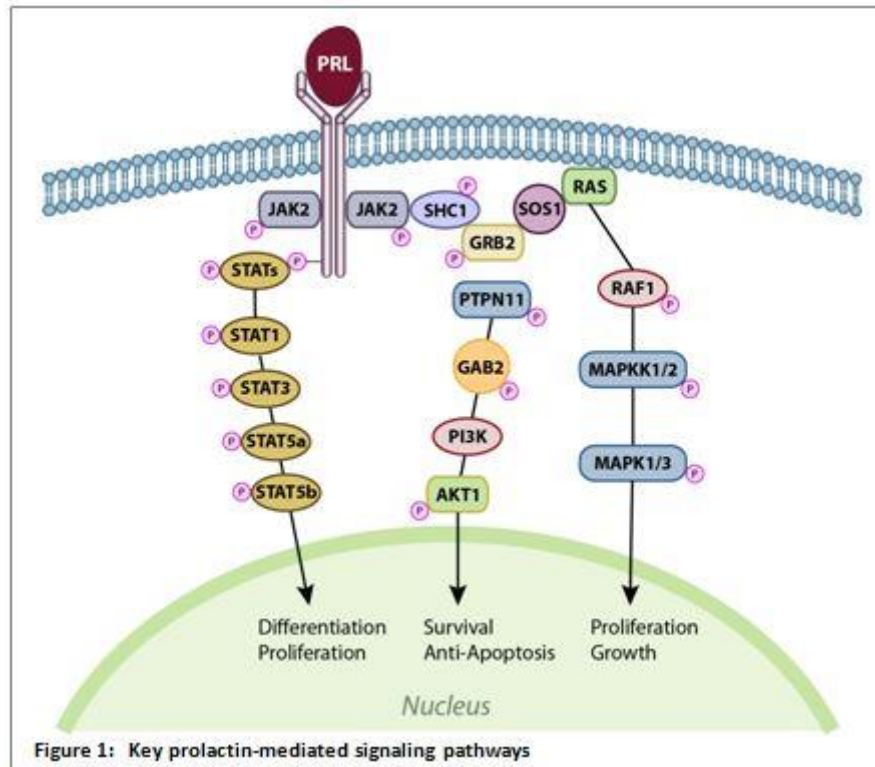


Folikulární buňka

Prolaktin (PRL, luteotropin)

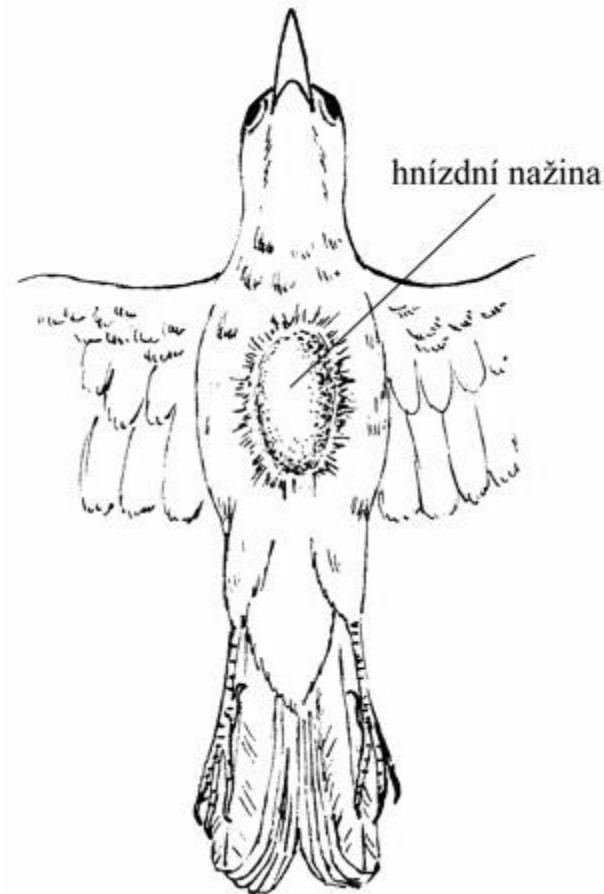
- peptidový hormon s třemi disulfidickými můstky
 - jediný gen PRL na chromozómu 6 (příbuzný GH)
 - množství posttranslačních modifikací (dominantní neglykosylovaná forma)
 - obvykle několik izoformem (198 AMK, 22 kDa až 150 kDa)
 - možná interakce několika molekul prolaktinu
 - větší formy mají menší biologickou aktivitu
-
- sekretován v pulzech po jídle, páření, aplikaci estrogenů, ovulaci nebo při péči o dítě (aktivace mechanoreceptorů při kojení + oxytocin)
 - tyroliberin (TRH) stimuluje tvorbu prolaktinu; **estrogeny** podporují růst buněk produkujících prolaktin
 - **regulován primárně inhibičně** dopaminem (PIH) z hypothalamu

Prolaktin (PRL, luteotropin): působení a funkce



- po navázání na receptor dimerizace a transdukce signálu jako GH
- endokrinní, parakrinní a autokrinní působení (cytokine-like – hematopoéza, angiogeneze)
- spouští růst mléčných žláz a laktaci, regulátor imunity, růstu a vývoje celkově
- mateřské chování, sexuální refrakterní perioda, slabý gonadotropin (ale zároveň tlumí pulzní uvolňování LH a FSH, jejich bazální hladinu neovlivňuje)

Prolaktin (PRL, luteotropin): působení a funkce



- stimuluje rodičovské chování, produkci tzv. holubího mléka ve voleti (holubi), příp. jícnu (plameňáci, tučňáci), společně s estrogény se podílí na vzniku hnízdí nažiny

Prolaktin (PRL, luteotropin): patofyziologie

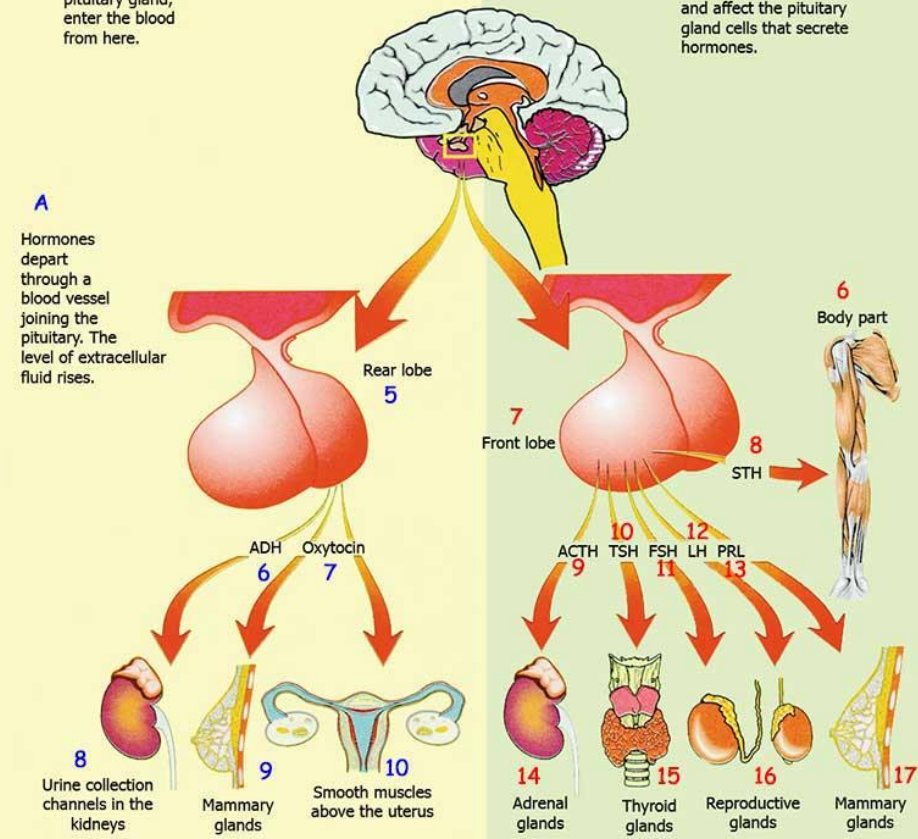
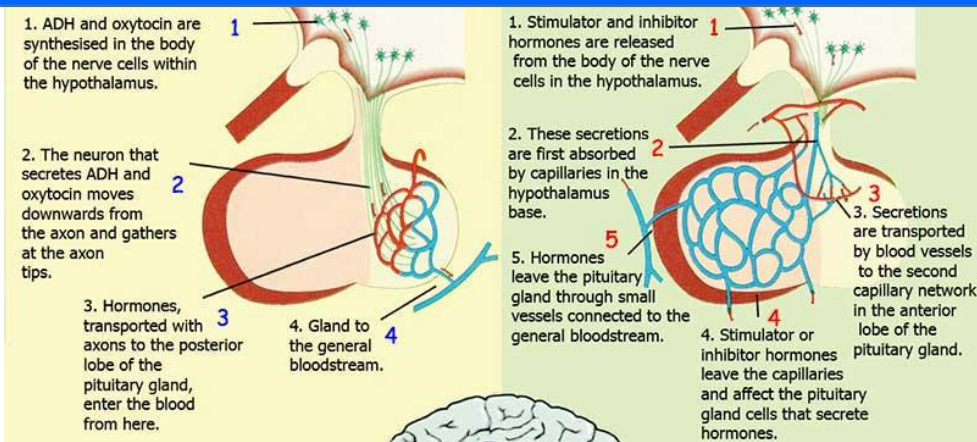
- nadbytek prolaktinu při nádorech produkujících hormony (prolaktinomy) nebo po podání antidopaminergních léků
- nadbytek prolaktinu vede ke snížení sekrece lutropinu a folikulotropinu > hypogonadismus (snížená funkce gonád) > nedostatek estrogenů a androgenů
- amenorea (poruchy menstruace)
- galaktorea (tvorba a vylučování mléka mléčnou žlázou mimo období kojení)
- ztráta libida
- impotence

Neurohypofýza (posterior pituitary)

Syntetizovány v hypothalamu!
V neurohypofýze uvolňovány do krve.

Secreted hormone	Abbreviation	Produced by
Oxytocin	OXY or OXT	Magnocellular neurosecretory cells of the paraventricular nucleus and supraoptic nucleus
Vasopressin (antidiuretic hormone)	ADH or AVP	Magnocellular and parvocellular neurosecretory cells of the paraventricular nucleus, magnocellular cells in supraoptic nucleus

Effect
Uterine contraction Lactation (letdown reflex)
Increase in the permeability to water of the cells of distal tubule and collecting duct in the kidney and thus allows water reabsorption and excretion of concentrated urine



Superrodina oxytocin a vazopresin neuropeptidů

Vertebrate Vasopressin Family		
Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH ₂	Argipressin (AVP, ADH)	Most mammals
Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Lys-Gly-NH ₂	Lypressin (LVP)	Pigs, hippos, warthogs, some marsupials
Cys-Phe-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH ₂	Phenypressin	Some marsupials
Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH ₂	Vasotocin†	Non-mammals
Vertebrate Oxytocin Family		
Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly-NH ₂	Oxytocin (OXT)	Most mammals, ratfish
Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Pro-Gly-NH ₂	Prol-Oxytocin	Some New World monkeys, northern tree shrews
Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Ile-Gly-NH ₂	Mesotocin	Most marsupials, all birds, reptiles, amphibians, lungfishes, coelacanths
Cys-Tyr-Ile-Gln-Ser-Cys-Pro-Ile-Gly-NH ₂	Seritocin	Frogs
Cys-Tyr-Ile-Ser-Asn-Cys-Pro-Ile-Gly-NH ₂	Isotocin	Bony fishes
Cys-Tyr-Ile-Ser-Asn-Cys-Pro-Gln-Gly-NH ₂	Glumitocin	skates
Cys-Tyr-Ile-Asn/Gln-Asn-Cys-Pro-Leu/Val-Gly-NH ₂	Various tocins	Sharks
Invertebrate VP/OT Superfamily		
Cys-Leu-Ile-Thr-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH ₂	Diuretic Hormone	Locust
Cys-Phe-Val-Arg-Asn-Cys-Pro-Thr-Gly-NH ₂	Annetocin	Earthworm
Cys-Phe-Ile-Arg-Asn-Cys-Pro-Lys-Gly-NH ₂	Lys-Connopressin	Geography & imperial cone snail, pond snail, sea hare, leech
Cys-Ile-Ile-Arg-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH ₂	Arg-Connopressin	Striped cone snail
Cys-Tyr-Phe-Arg-Asn-Cys-Pro-Ile-Gly-NH ₂	Cephalotocin	Octopus
Cys-Phe-Trp-Thr-Ser-Cys-Pro-Ile-Gly-NH ₂	Octopressin	Octopus

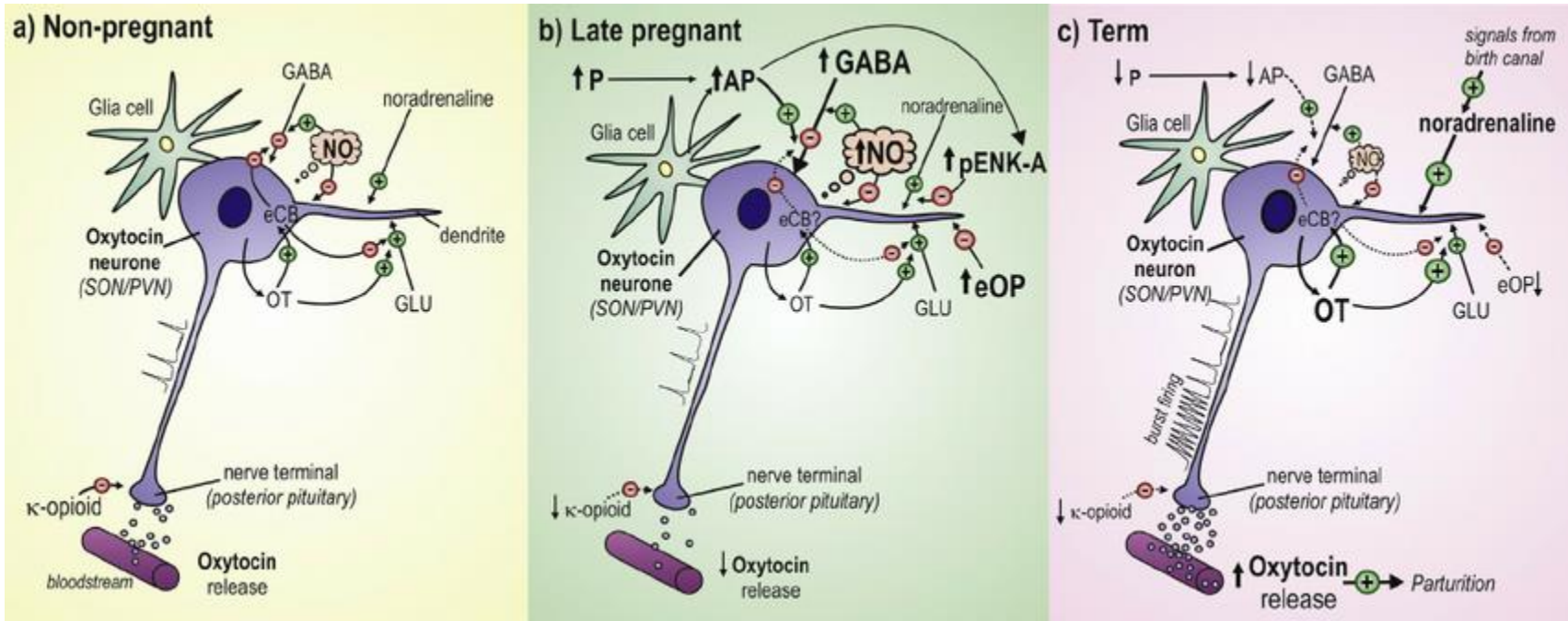
†Vasotocin is the evolutionary progenitor of all the vertebrate neurohypophysial hormones.^[37]

Oxytocin: syntéza, uvolnění a transport

- gen *OXT* kóduje oxytocin/neurophysin I prepropeptid
 - enzymatická hydrolýza na koncové produkty
 - nonapeptid s disulfidickým můstkem: Cys-Tyr-Ile-Glu-Asp-Cys-Pro-Leu-Gly
 - **nucleus paraventricularis a supraopticus** (menší množství tvořeno také v corpus luteum, placentě, Leydigových buňkách, sítnici, dřeni nadledvin, brzlíku a slinivce)
 - stimulem roztažení děložního hrdla a dělohy během porodu, stimulací bradavek během kojení
 - estradiol zvyšuje sekreci i expresi receptorů oxytocinu např. v amygdale
 - kofaktor vitamín C
-
- v neurohypofýze vazba na polypeptid **neurophysin I** (10 kDa, 90-97 AMK)
 - skladován na koncích axonů (Herring bodies) spolu s neurophysinem a ATP
 - stimul > akční potenciál ze zdrojových buněk > depolarizace konce axonu > exocytóza

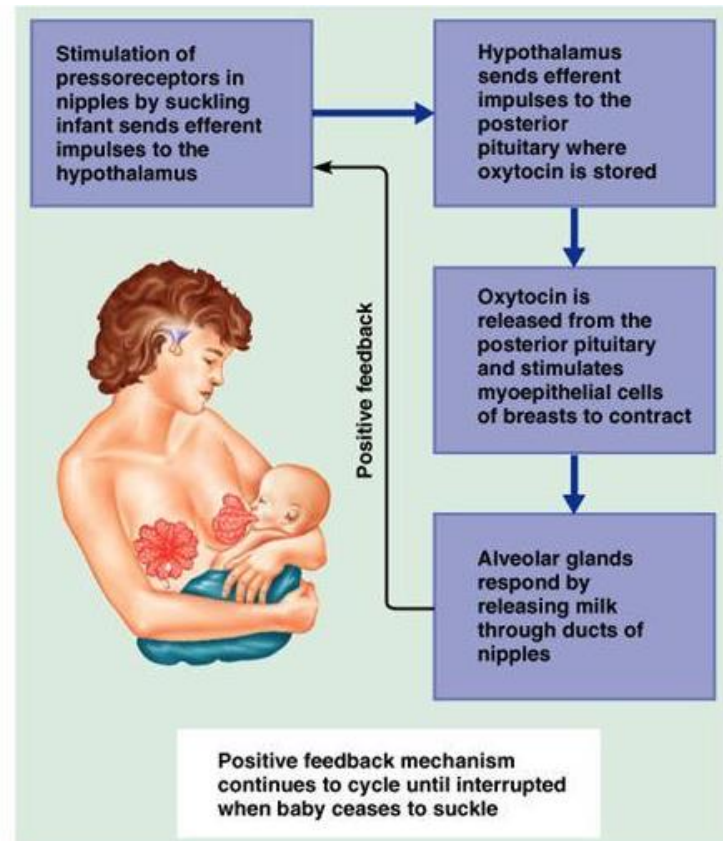
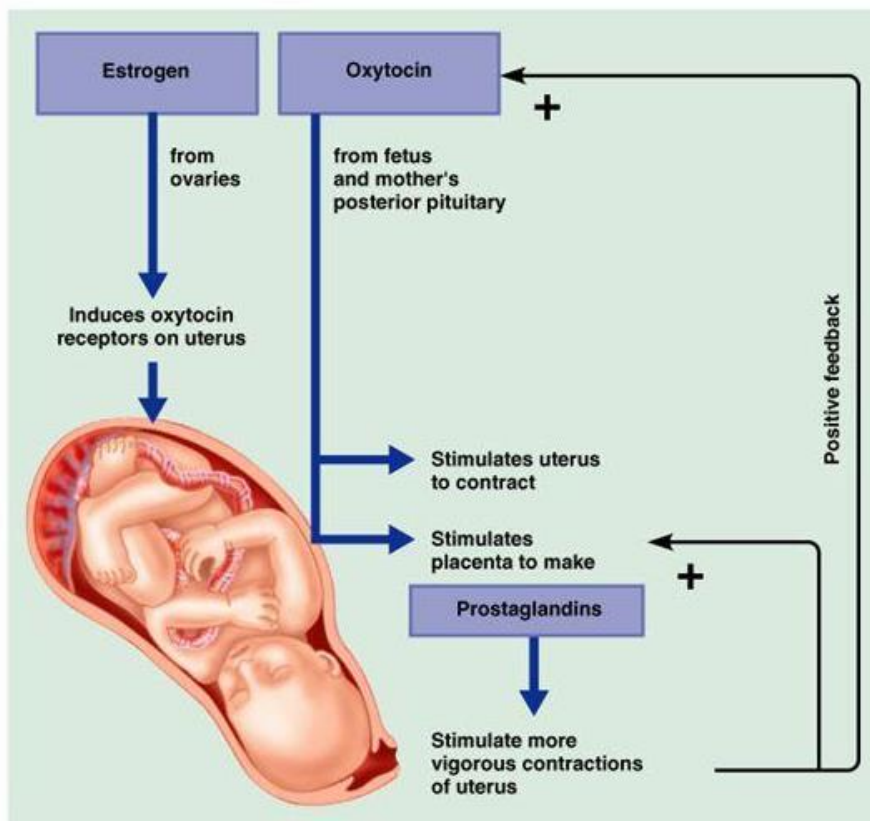
Oxytocin: regulace

- syntéza receptorů
- neuromodulátory
- pozitivní zpětná vazba
- oxytocinázy v játrech a dalších orgánech
- exkrece žlučová a ledvinová

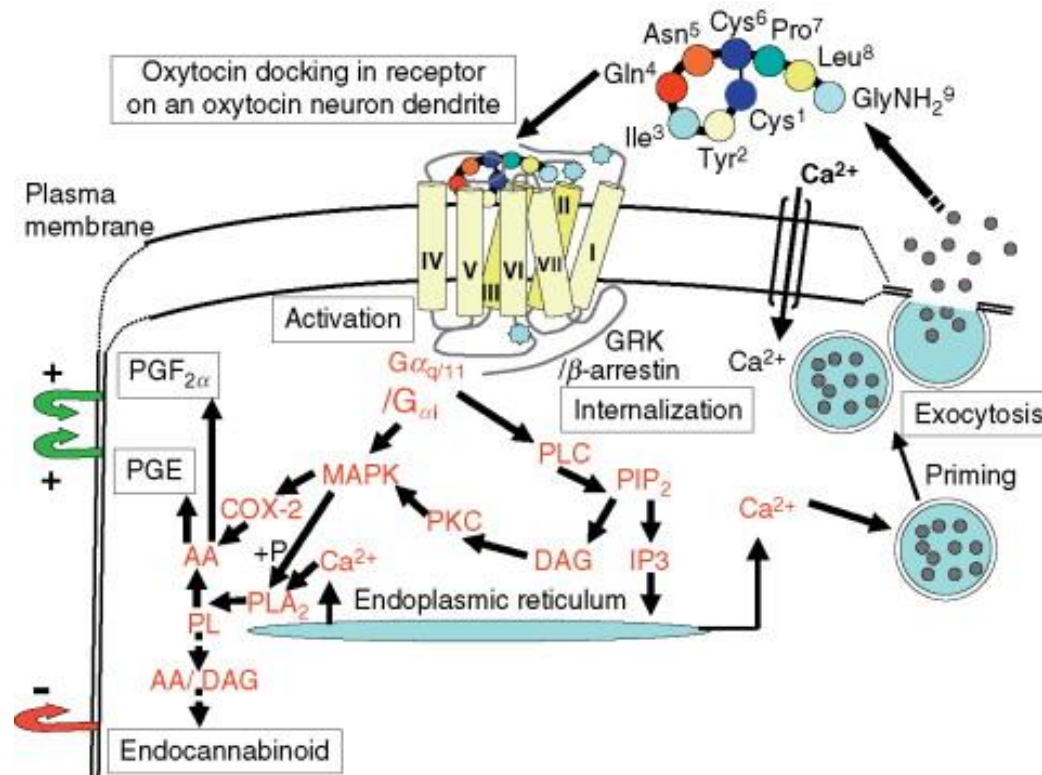


Oxytocin: působení a funkce

- vysokoafinitní receptory spřažené s G proteiny (rhodopsin-type, class I), např. na hladkých svalových buňkách > IP_3 /DAG dráha > mobilizace Ca^{2+} > aktivace kontraktilních proteinů
- sání kojence > páteřní nervy > hypothalamus > pulzní akční potenciály oxytocin produkujících buněk > uvolnění ox. do krve > stimulace prsních žláz
- působí přes periferní nervy a v mozku (**krevně mozková bariéra**)



Oxytocin: působení a funkce



- kontrakce svalů reprodukční soustavy, může stimulovat exkreci sodíku v ledvinách (vysoké dávky > hyponatremie)
- reprodukční chování (sexuální vzrušení, bonding, mateřské chování)
- zasahuje do patologií – osteoporóza, diabetes a další

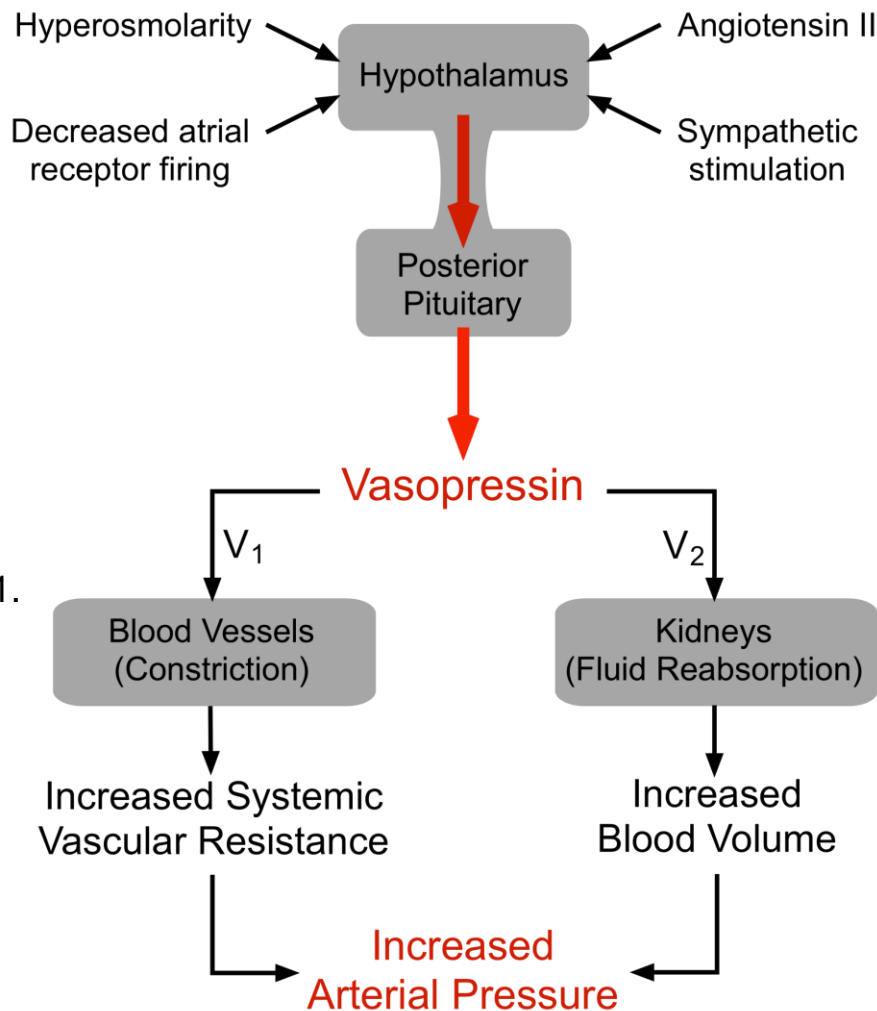
Vazopresin / antidiuretický hormon (ADH): syntéza, uvolnění, transport a regulace

- označován také jako arginin vazopresin (AVP) a argipresin
- na stejném chromozómu (20) jako oxytocin, geny blízko sebe
- od oxytocinu se liší ve dvou AMK (izoleucin/**fenylalanin** na pozici 3, leucin/**arginin** na pozici 8)
- **supraoptické** a paraventriculární jádro hypothalamu
- uvolňován při poklesu krevního tlaku a objemu krve (dehydratace > málo AP z kardiopulmonálních baroreceptorů > sekrece ADH), v reakci na koncentraci rozpuštěných látek v krvi (osmoreceptory v hypothalamu), stimulace angiotenzinem II přes jeho receptory v hypothalamu
- vstupy z mozkového kmene přes noradrenergické neurony nebo přímo neurony z okolí supraoptického jádra
- neuromodulátory GABA, glutamát, noradrenalin, dopamin, serotonin a acetylcholin

- skladován na koncích axonů (Herring bodies) odděleně od oxytocinu
- uvolňován v neurohypofýze
- poločas rozpadu krátký 16–24 minut
- v neurohypofýze vazba na polypeptid **neurophysin II** (19,6 kDa, 95 AMK, tvoří dimery)

Vazopresin / antidiuretický hormon (ADH): působení a funkce

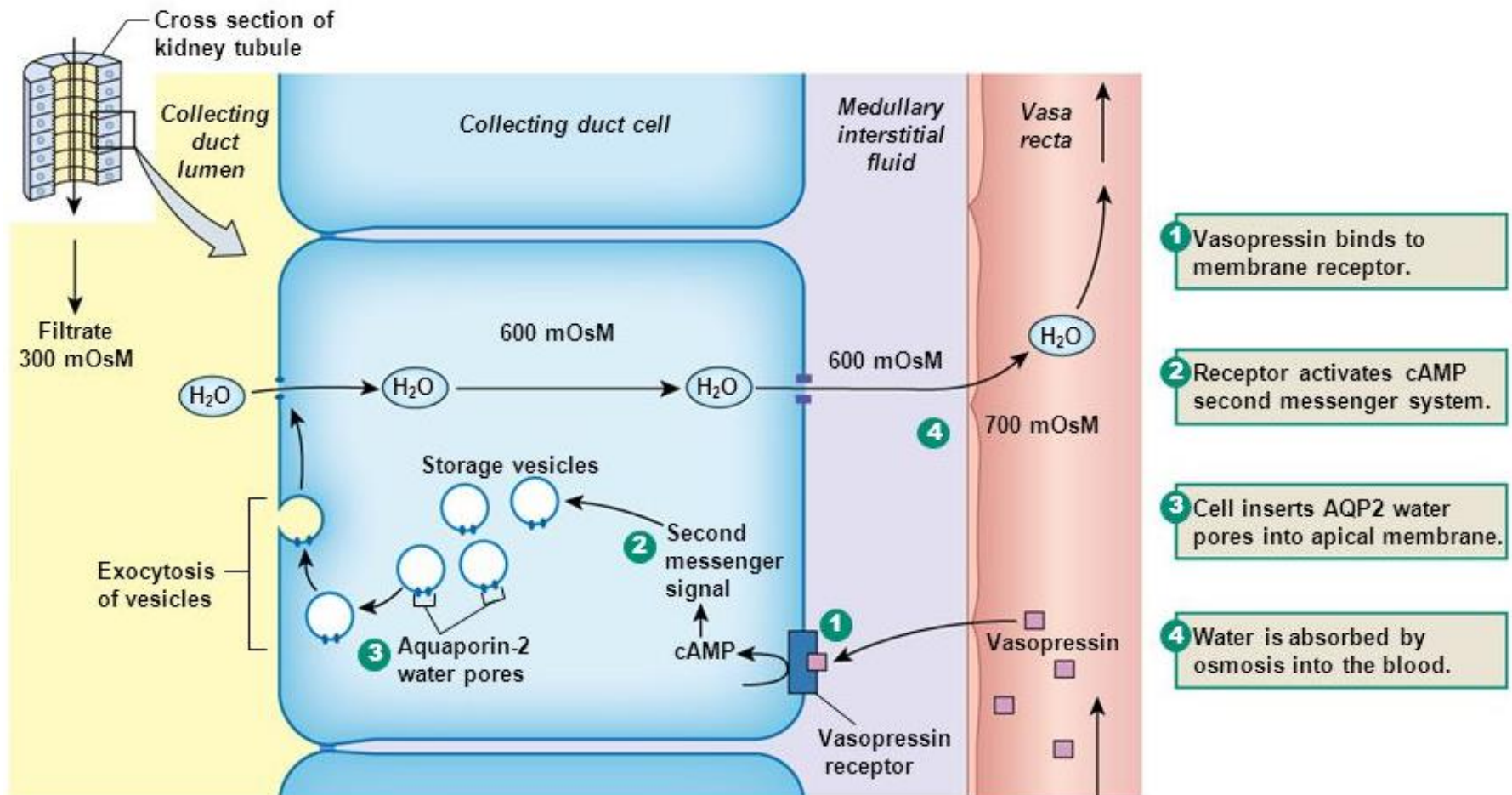
- cílem hlavně **vazomotorika a ledviny**, zřejmě také mozek (chování)
- V_1 receptory (hladká svalovina cév) a V_2 receptory (sběrné kanálky)



Po vazbě ADH na V_1 se uvolňuje endotelin 1.

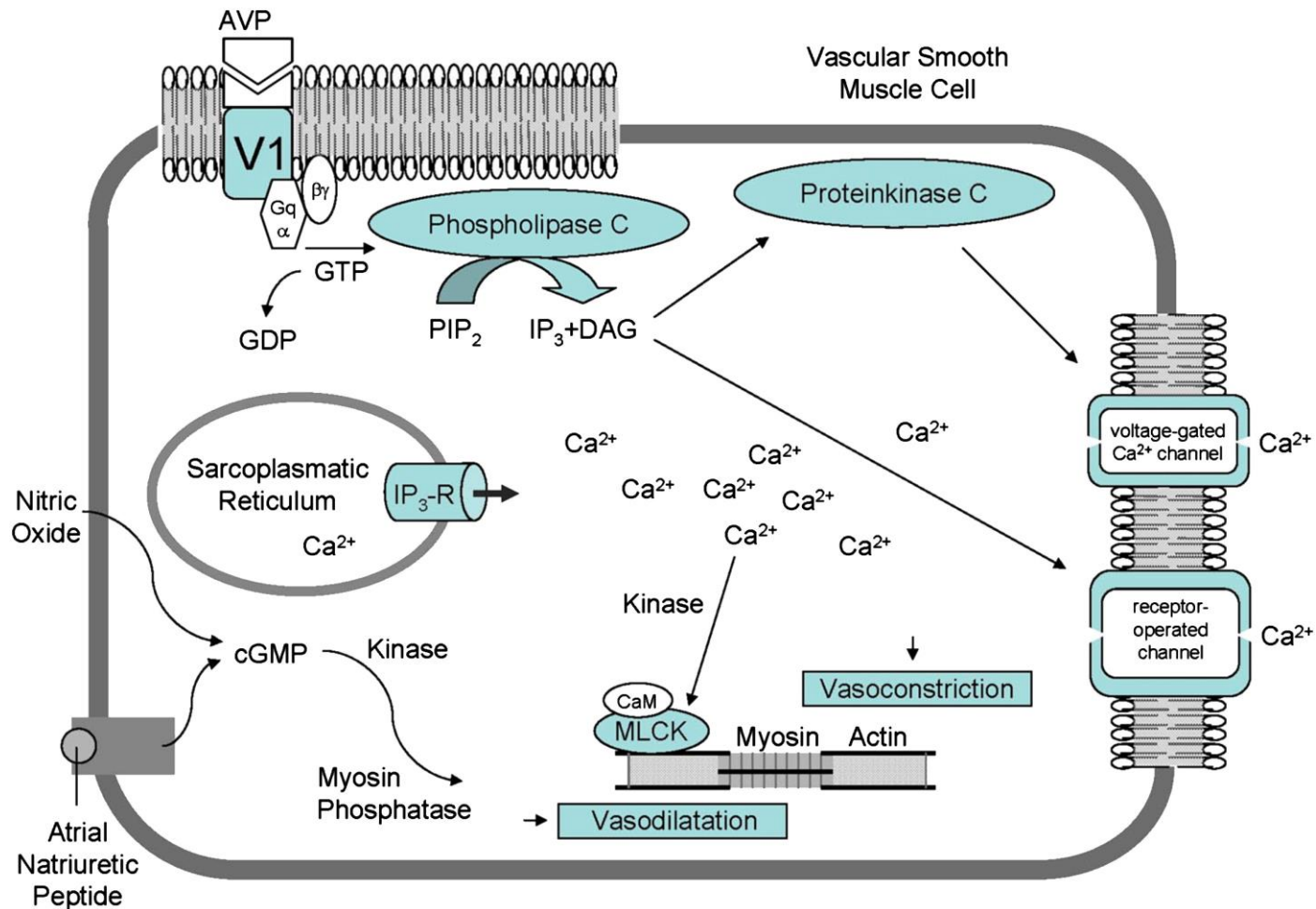
Vazopresin / antidiuretický hormon (ADH): působení a funkce

- vazba na G protein > cAMP > přítomnost aquaporinů v ledvinových kanálcích (+ regulace tvorby močovinových transportérů) > snížená tvorba moči > zvýšený objem krve > vyšší arteriální tlak



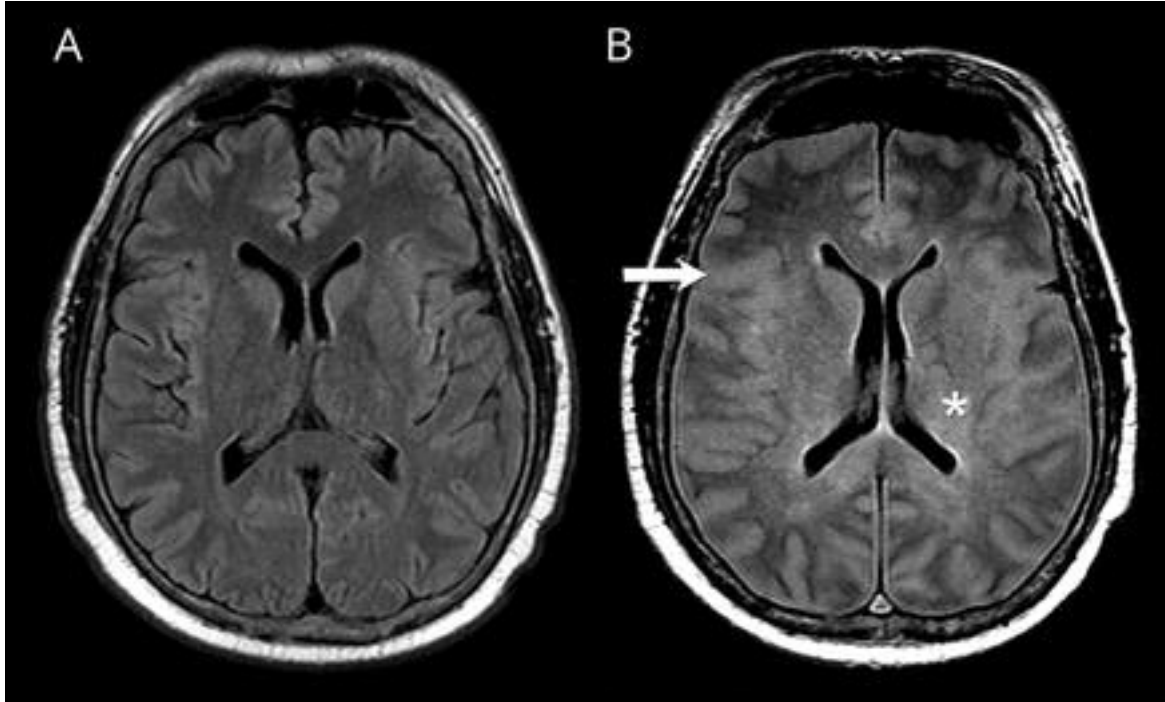
Vazopresin / antidiuretický hormon (ADH): působení a funkce

- vazba na G protein > IP₃/DAG dráha > zvýšení arteriálního tlaku
- fyziologické koncentrace ADH obvykle pod vazoaktivní hranicí (hemorrhagický šok)



Vazopresin / antidiuretický hormon (ADH): nadbytek

- zvýšená syntéza ADH v hypothalamu vlivem stresu, tvorba v ektopických nádorech
- bolest, stres
- **snížené vylučování vody (oligourie):**
 - > pokles mimobuněčné osmolarity a vznik zduřelých buněk (rizikem např. mozkový edém)
 - > tvorba močových kamenů v koncentrované moči (urolitiáza)

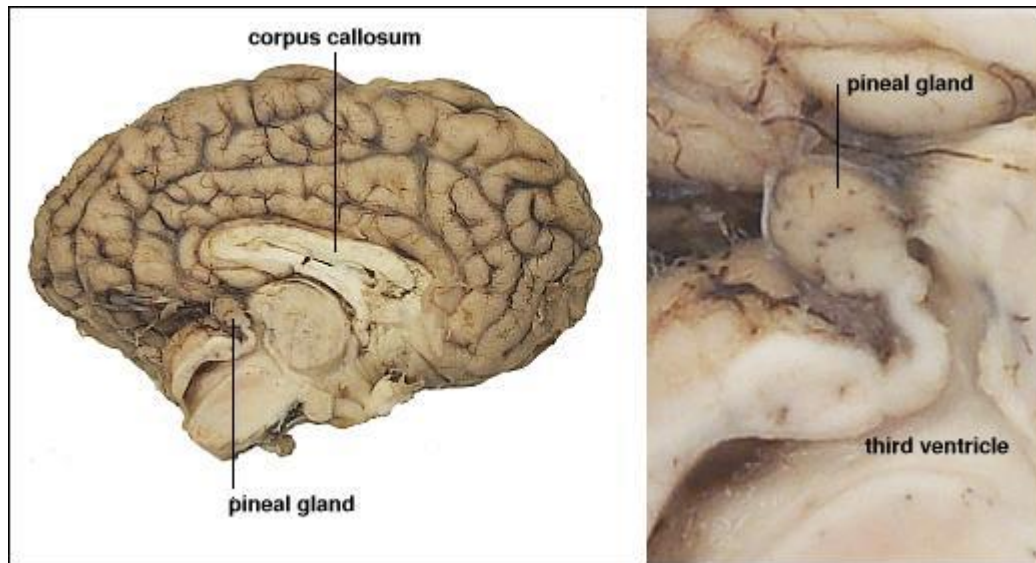


Vazopresin / antidiuretický hormon (ADH): nedostatek

- geneticky podmíněný (*diabetes insipidus centralis* = onemocnění způsobené nedostatečnou tvorbou ADH na úrovni hypothalamu)
- autoimunitní poškození neuronů produkujících antidiuretický hormon
- chlad, alkohol
- špatná funkce ledvin, např. při zánětu dřeně ledvin (*diabetes insipidus renalis*)
- **vyměšování velkého množství málo koncentrované moči (polyurie; od mírně zvýšené ~3 l/den až po výraznou ~15 l/den):**
 - > svrašťování buněk (hypertonická dehydratace)
 - > kompenzace zvýšeným pitím (polydipsie; pocit žízně nemusí být zachován při poškození hypothalamu)
- léčba syntetickým analogem ADH desmopresinem (působí pouze proti *diabetes insipidus centralis*)

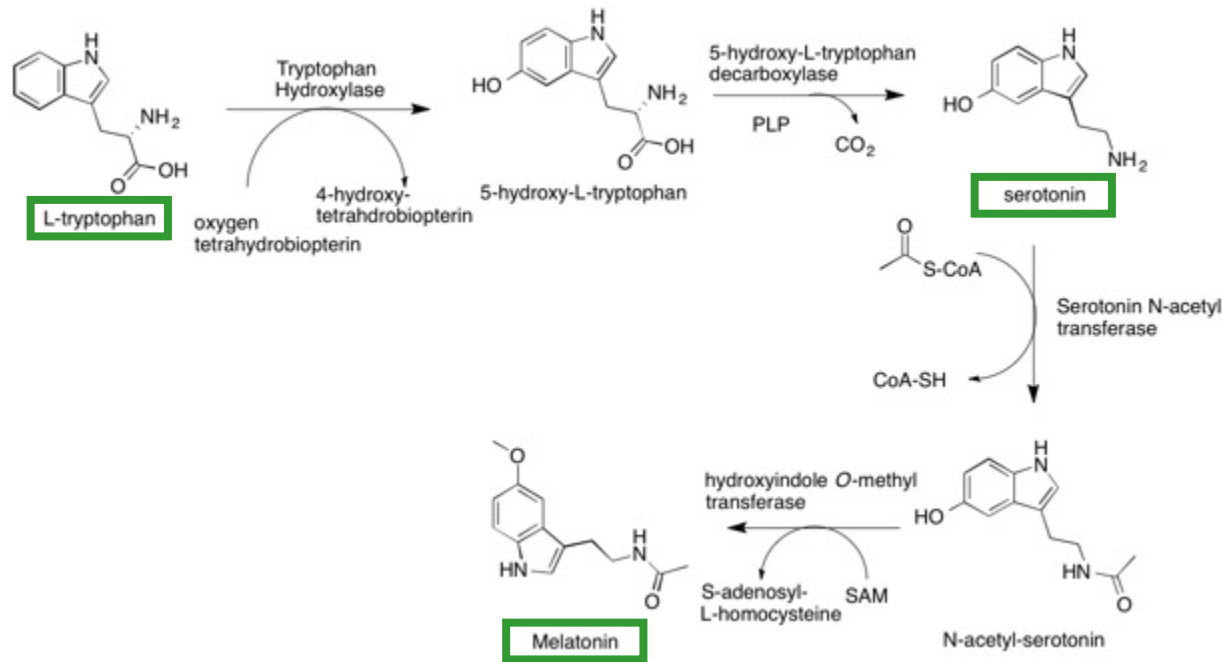
Epifýza (šišinka, corpus pineale, glandula pinealis, pineal gland)

- podobná borovicové šišce, u člověka velká asi jako zrnko rýže (5 - 8 mm)
- v epithalamu mezi oběma hemisférami v kontaktu s třetí komorou
- kalcifikace během stárnutí
- z evolučního hlediska atrofovaný fotoreceptor (u obojživelníků a plazů spojena se světločivným orgánem - parietální oko haterií)
- „místo, kde sídlí duše“ (René Descartes)
- produkce **melatoninu**
- cirkadiální a sezónní rytmy



Melatonin (MT): syntéza

- N-acetyl-5-methoxy-tryptamine
- také u rostlin (tvořen v odpovědi na oxidativní stres)
- synchronizační hormon (receptor melatoninu) a antioxidant (ochrana jaderné a mitochondriální DNA)
- produkován pinealocyty (výběžky cytoplazmy do krevních cév v okolní tkáni)
- světločivné buňky sítnice > suprachiasmatická jádra > paraventriculární jádra > páteřní mícha > ganglia sympatiku > epifýza
- odvozen od tryptofanu, syntéza přes serotonin



Melatonin (MT): regulace a degradace

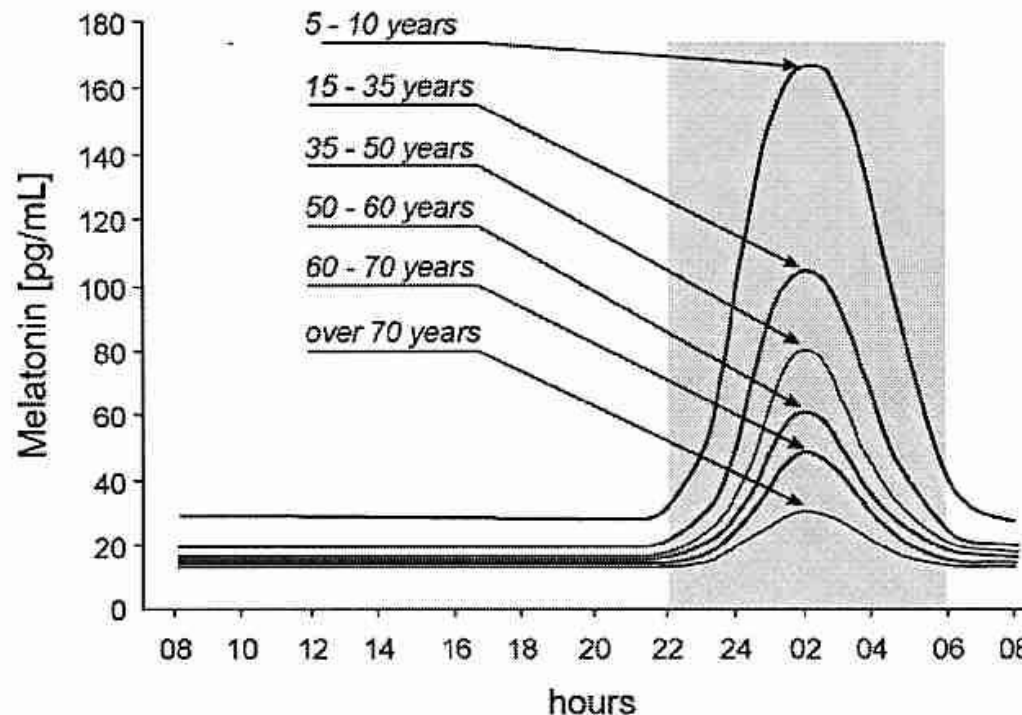
- prochází přes membrány buněk
- regulace noradrenalinem, který zvyšuje koncentraci cAMP v pinealocytech > aktivace cAMP dependentní PKA > fosforylace serotonin N-acetyltransferázy > přeměna serotoninu na melatonin (**za tmy**)
- zastavení noradrenalinové stimulace a rychlá proteolýza melatoninu (**za světla**)
- tvorba melatoninu závisí na vlnové délce světla; **modré světlo (460-480 nm) tlumí syntézu melatoninu úměrně intenzitě a délce osvětlení**
- androgeny inhibují enzymy degradující melatonin; melatonin zvyšuje syntézu a sekreci gonádostatinu a tím pokles LH a FSH
- metabolizován v játrech a vylučován ledvinami



Melatonin (MT): působení a funkce

Synchronizace rytmů (cirkadiálních i sezónních):

- podporuje aktivitu nočních živočichů a spánek diurnálních druhů včetně člověka
- změny v denní délce produkce melatoninu základem sezónních rytmů (chování, reprodukce, růst, změny zbarvení apod.)
- přes membránové receptory MT1 a MT2 inhibuje adenylyl cyklázu a tvorbu cAMP (ovlivnění hypothalamo-hypofyzární osy)



Melatonin (MT): působení a funkce

TABLE 1. *Intracellular effects of melatonin in various tissues*

Cell/Tissue	cAMP	cGMP	DAG/PKC	AA	InsP ₃	[Ca ²⁺] _i	Membrane Potential	c-Fos	P-CREB
Amphibian melanophores	↓ (1,385)								
Amphibian optic tectum	↓ (387)								
Chicken retinal cells	↓ (149, 150)								
Chicken brain	↓ (241)				↑ (256)				
Neonatal rat pituitary	↓ (366)	↓ (366)	↓ (367)	↓ (367)		↓ (359, 361)	↑ (360)	↓ (327)	
Suprachiasmatic nucleus (rat)			↑ (205)				↑ (153)	↑ (162)	
Rat hypothalamus	↓ (345)	↑ (345)							
Rat circle of Willis artery	↓ (43)								
Rabbit ciliary body	↓ (249)								
Rabbit cortex	↓ (303)								
Ovine pars tuberalis cells	↓ (228)					No (225)		↓ (283)	↓ (209, 210)
3T3 cells expressing MEL _{1A}	↓ (108)			↑ (108)	↑ (108)				

AA, arachidonic acid; PKC, protein kinase C; [Ca²⁺]_i, intracellular free calcium concentration; P-CREB, phospho-cAMP-responsive element binding protein; DAG, diacylglycerol; InsP₃, inositol trisphosphate; ↑, increase; ↓, decrease; no, no effect. Reference numbers are given in parentheses.

Melatonin (MT): působení a funkce

Antioxidant:

- receptory v cytosolu a jádře buněk (aktivace antioxidantních enzymů jako jsou superoxid dismutázy, glutathion peroxidázy a glutathion reductázy)
- velmi účinný scavenger volných radikálů (kaskádovitý efekt)
- účastní se v imunitních procesech (zřejmě přes vysokoafinitní MT1 a MT2 receptory)

Melatonin (MT): patofyziologie

- poruchy cirkadiánního rytmu a insomnie
- viz příloha ve studijních materiálech

MELATONIN ZNÁME 50 LET. CO O NĚM VÍME A JAK JEJ MŮŽEME POUŽÍT?

prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc., prof. MUDr. Soňa Nevšimalová, DrSc.
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Melatonin: působení a funkce

