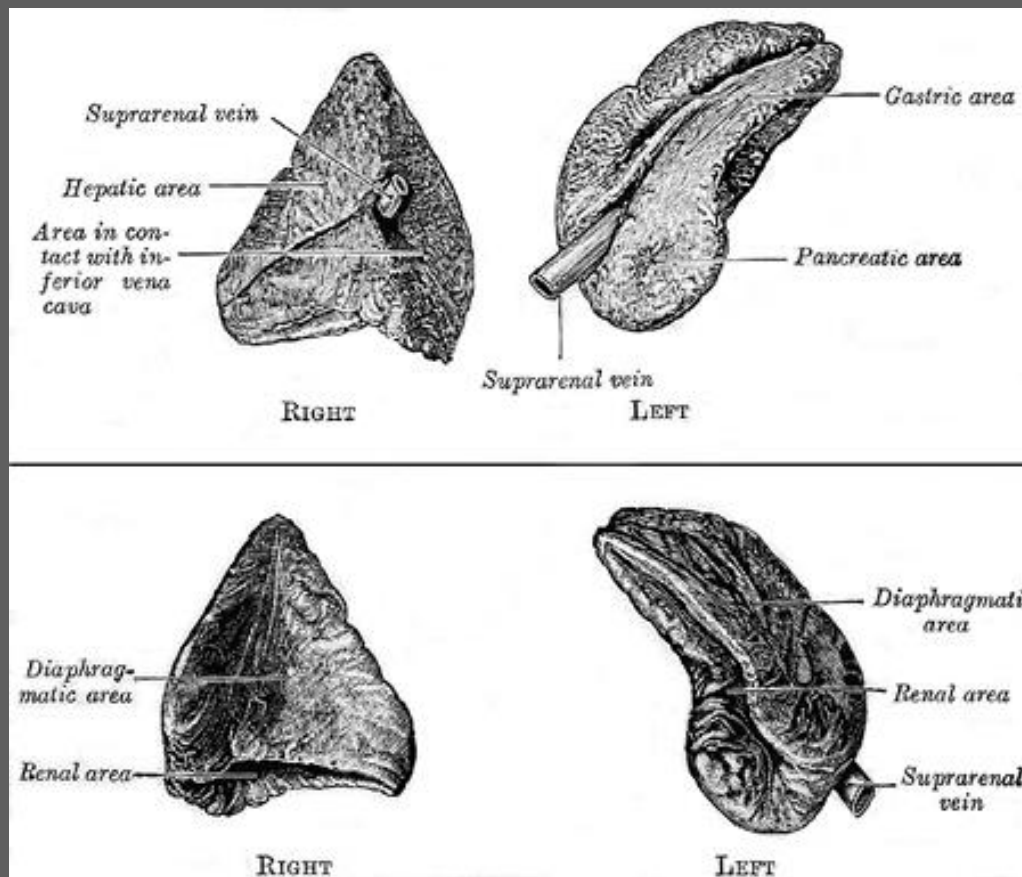


Nadledviny (*glandula suprarenalis*)



Nadledviny

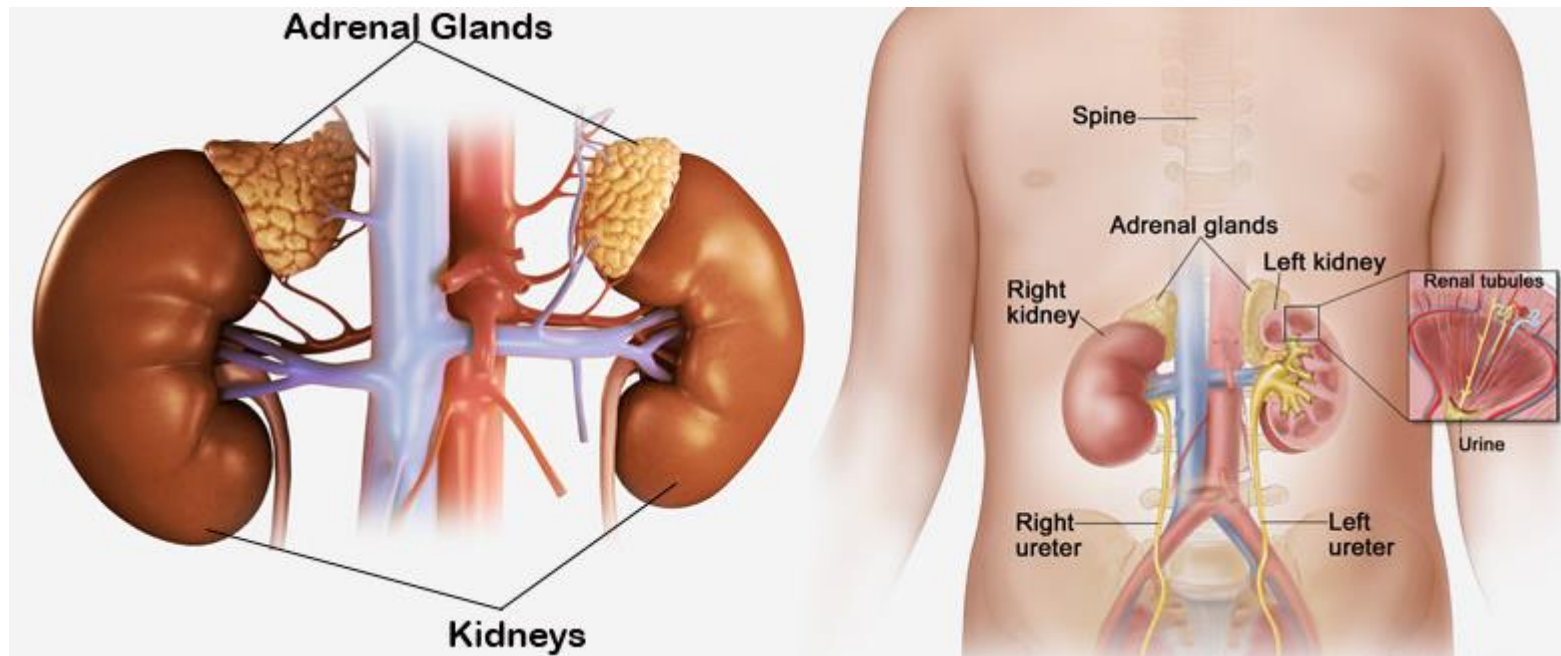
- párová endokrinní žláza (trojhranný a poloměsíčitý tvar; člověk cca 8 g)
- horní pól ledvin, v jejich tukovém pouzdře (pravá níže)
- arterie přes pouzdro a kůru až do žil dřeně (glukokortikoidy > NA > A)
- vazivové pouzdro > septa + parenchym:

1. Kůra – mezoderm

– **produkce steroidů**

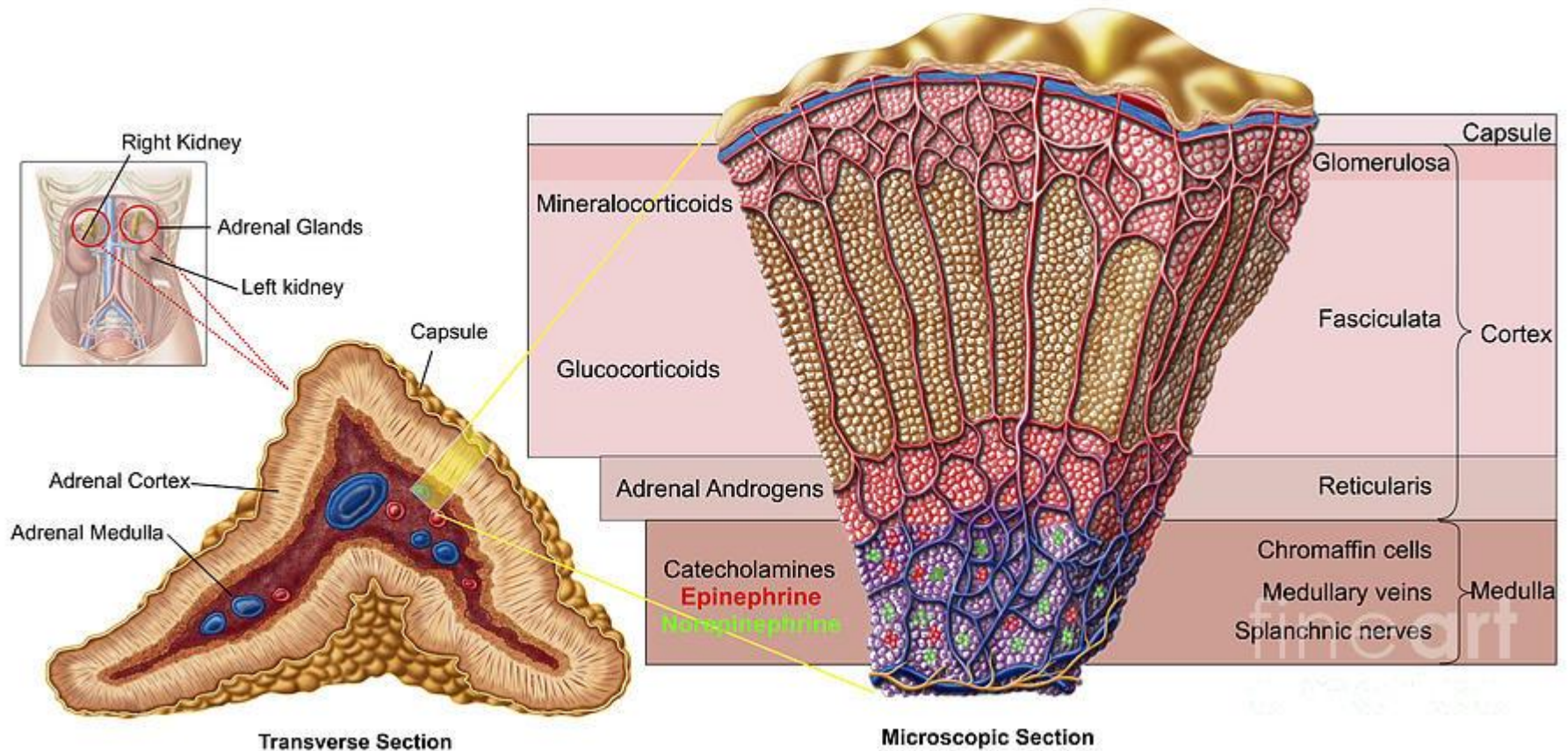
2. Dřeň – neuroektoderm neurální lišty

– **produkce katecholaminů**



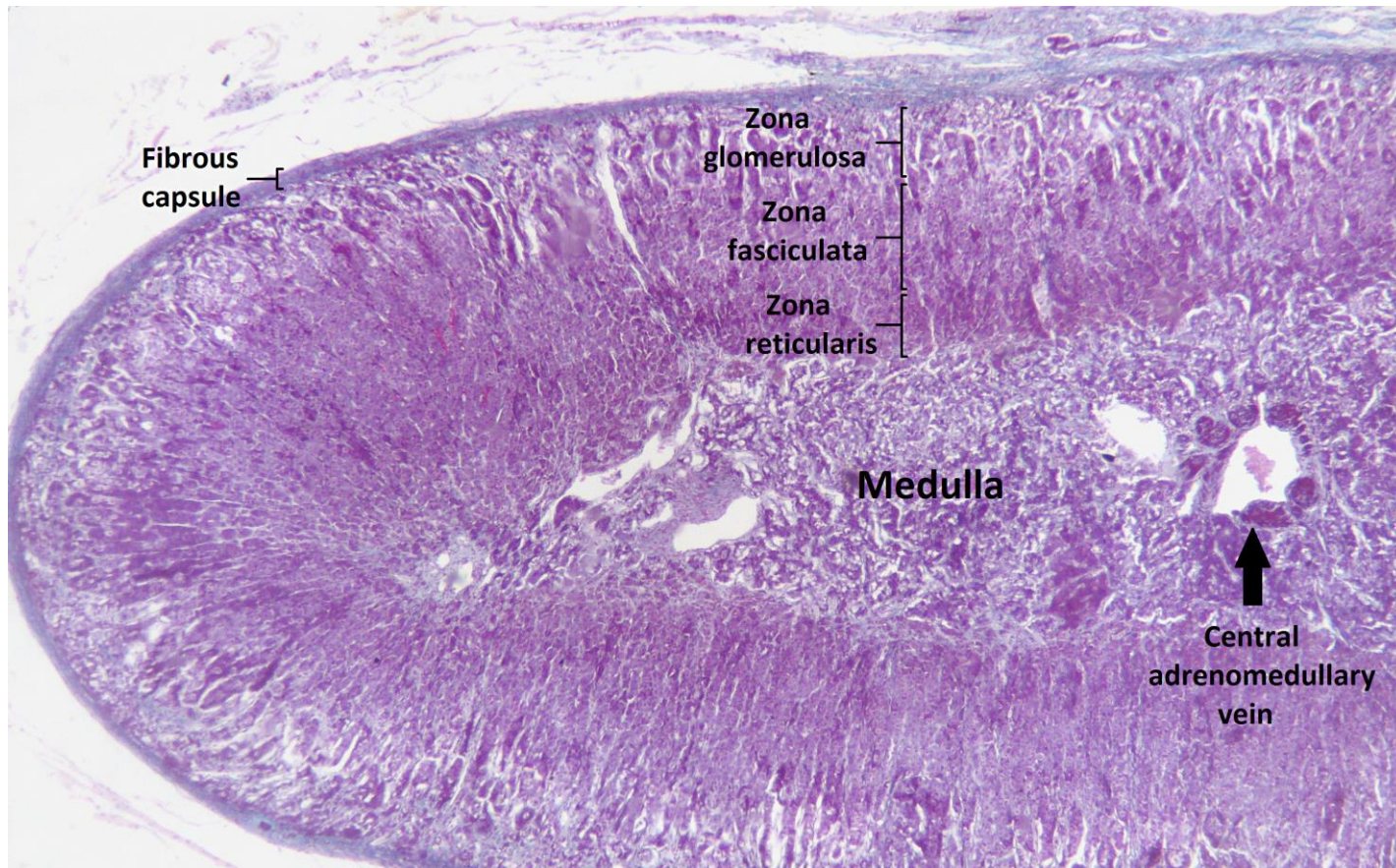
Nadledviny - vnitřní stavba kůry (cortex)

- 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



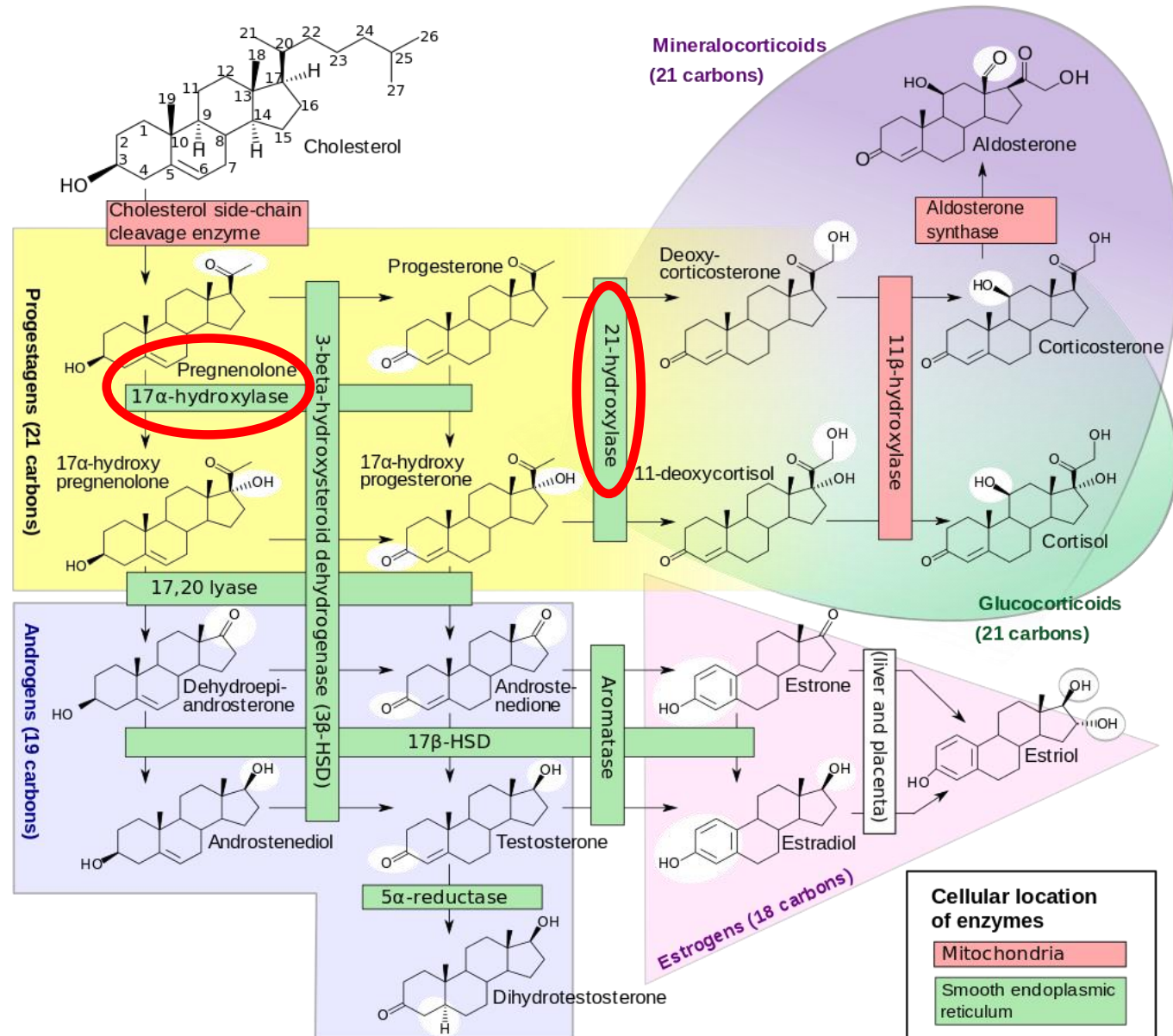
Syntéza steroidních hormonů v nadledvinách

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

21-hydroxyláza
(mineralokortikoidy)

17-hydroxyláza
(glukokortikoidy)

11-hydroxyláza



Poruchy syntézy steroidních hormonů v nadledvinách

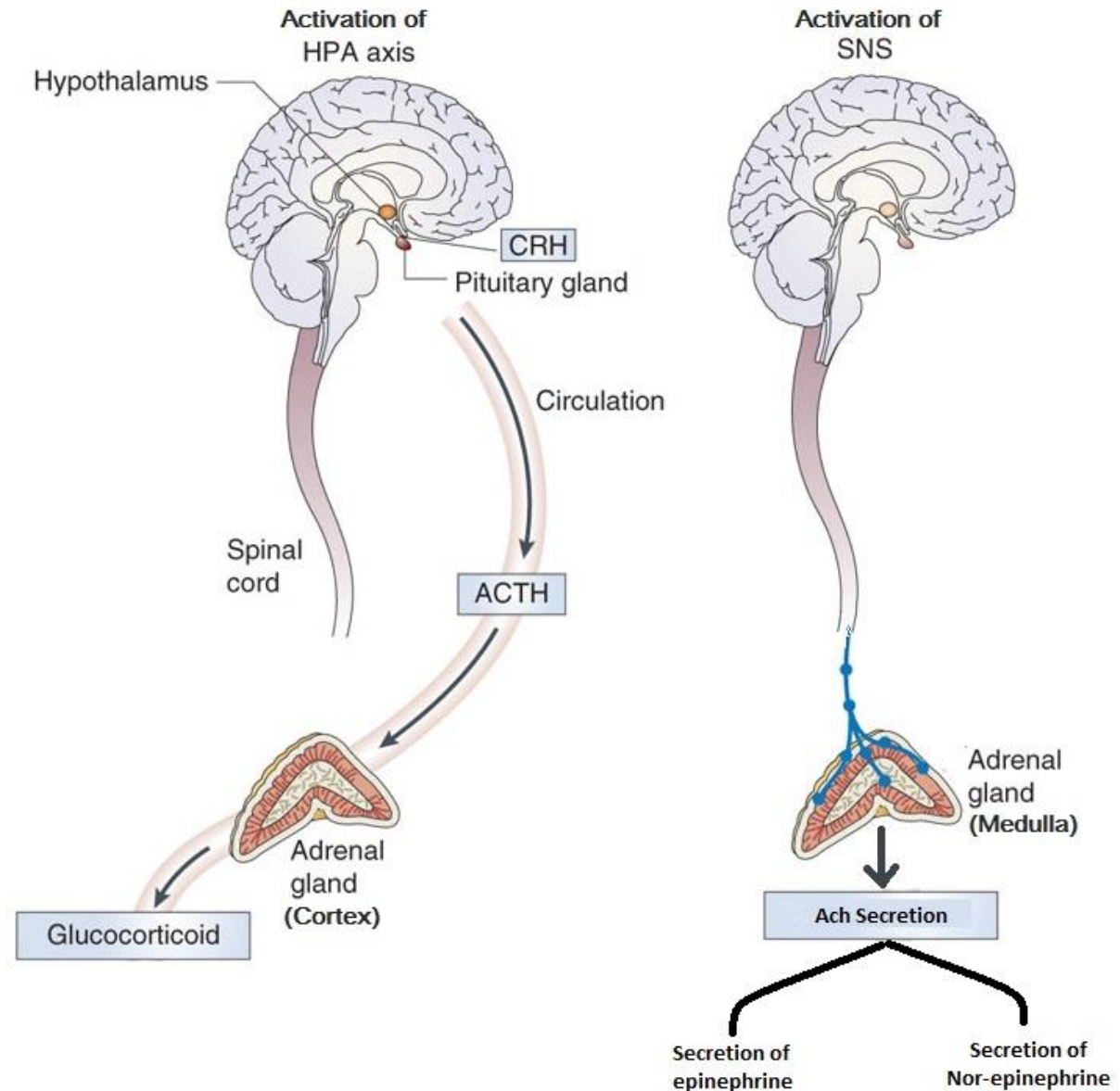
- nedostatek cholesterolu nebo transportního proteinu StAR, který ho přenáší do mitochondrií
- defekty enzymů katalyzujících jednotlivé kroky syntézy (nejčastěji nedostatek 21-hydroxylázy)
- porucha dílčího kroku syntézy vede obvykle ke snížení tvorby hormonů v dráze za defektem, ale také ke zvýšení koncentrace prekurzorových steroidů, které mají svou hormonální aktivitu

| Enzym Defect (→ A1 – 8) | Androgenic Action | Glucocorticoid Action | Mineralcorticoid Action |
|--------------------------------------|----------------------|--------------------------|----------------------------|
| ❶ 20,22-Desmolase (P450scc, StAR) | ↓ | ↓ | ↓ |
| ❷ 17 α -Hydroxylase (P450c17) | ↓ | ↓ | ↑ |
| ❸ 3 β -Hydroxydehydrogenase | ↑ (♀) ↓ (♂) | ↓ | ↓ |
| ❹ 17-Reductase | ↓ | – | – |
| ❺ 21 β -Hydroxylase (P450c21) | ↑ | ↓ | ↓ |
| ❻ 11 β -Hydroxylase (P450c11) | ↑ | ↓ | ↑ |
| ❼ 18-Hydroxylase (P450c11AS) | – | – | ↓ |
| ❽ 18-Methyloxidase (P450c11AS) | – | – | ↓ |

- může dojít k výpadku zpětné vazby, např. při poruše tvorby glukokortikoidů nedochází k utlumení osy CRH-ACTH, ta stimuluje nadledviny, kde se ve větší míře prekurzory glukokortikoidů, ale glukokortikoidy samotné stále chybí

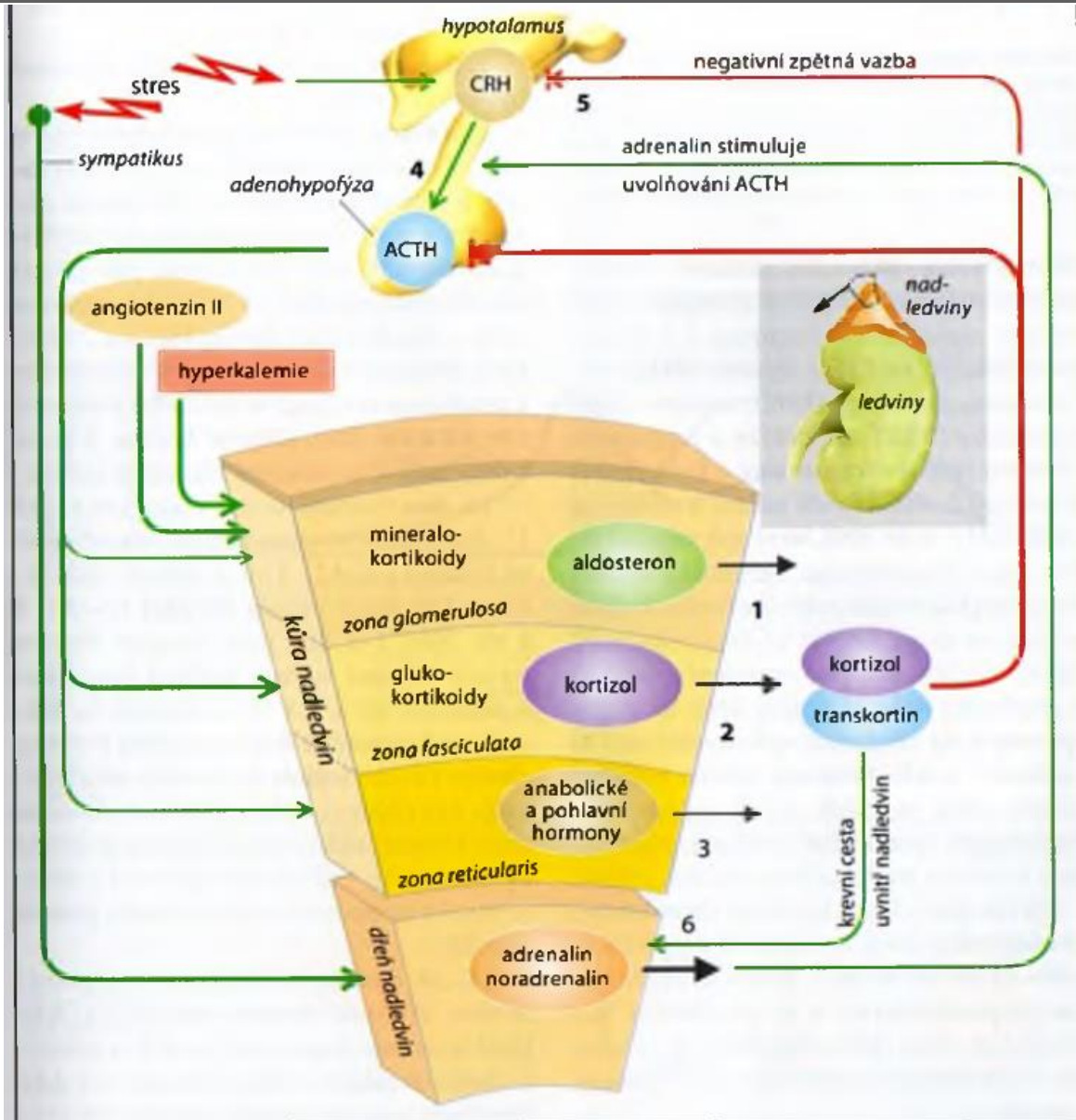
Regulace tvorby hormonů v nadledvinách

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



Hormony nadledvin

- **mineralokortikoidy**
(aldosteron)
- **glukokortikoidy**
(kortizol)
- **androgeny**
- **katecholaminy**
(adrenalin, noradrenalin)



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 normální koncentraci 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 atriálním natriuretickým hormonem/peptidem (ANP)

Degradace:

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

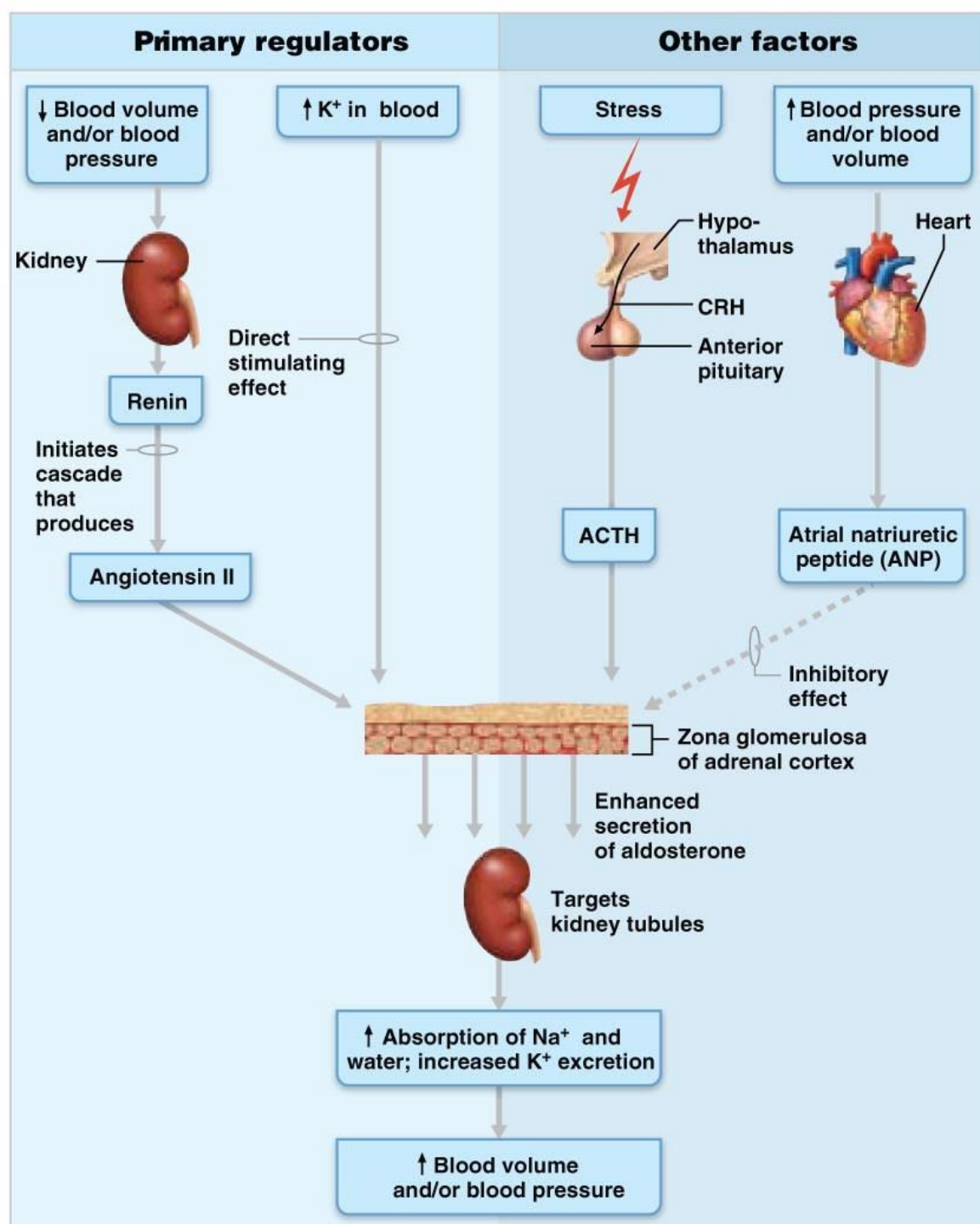
Mineralokortikoidy: aktivita a působení

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

Účinky:

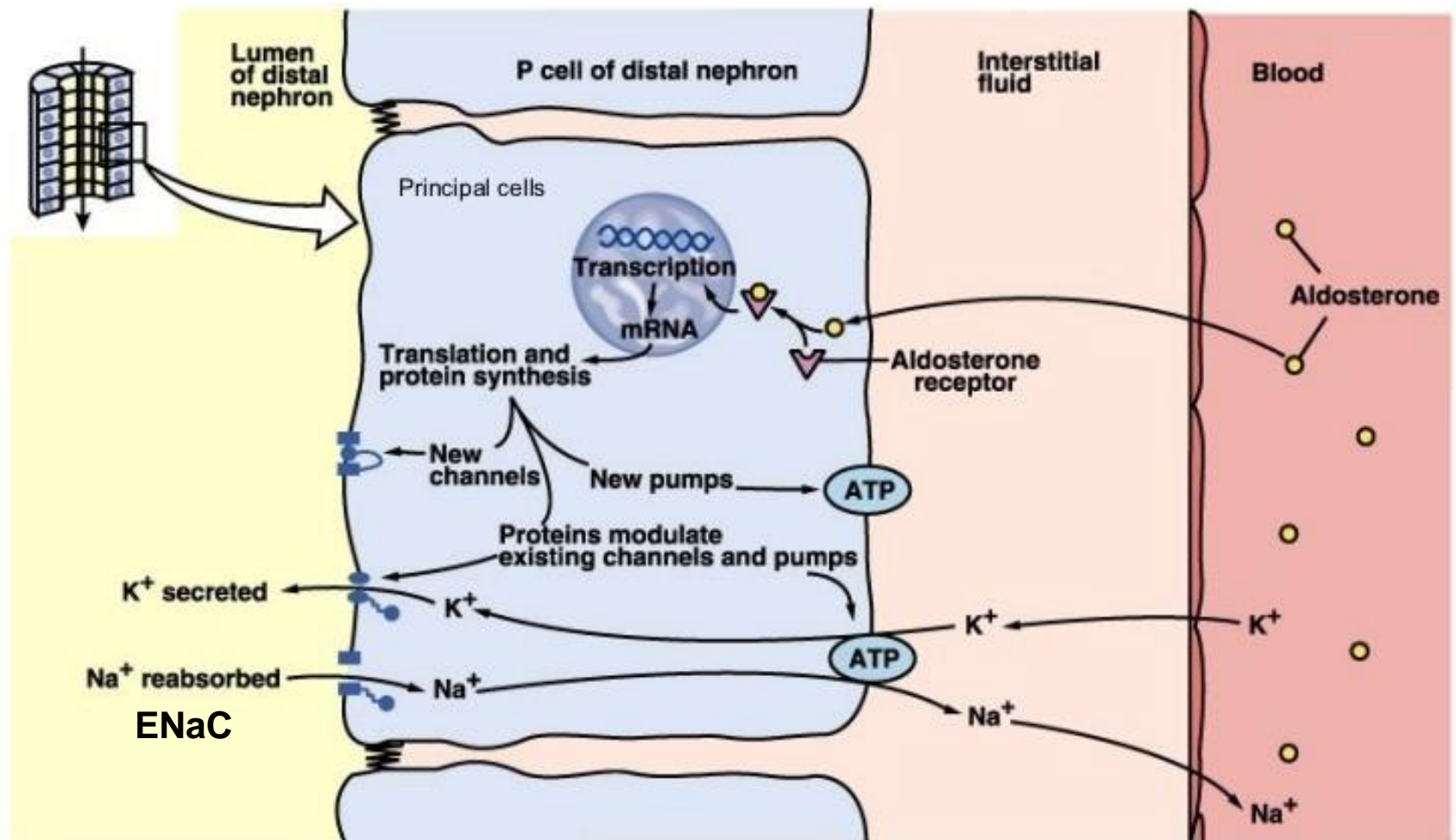
- vychytávání Na^+ v tubulech ledvin > resorpce vody po osmotickém gradientu (synergie s ADH x antagonist ANP)
- exkrece K^+ a H^+ ledvinami
- vychytávání Na^+ a exkrece K^+ v tlustém střevě
- dalšími cílovými orgány jsou potní a slinné žlázy, žlučník
- zvýšení počtu **Na^+/K^+ ATPázy** v buňkách

Zvýšení krevního tlaku díky retenci Na^+ v organismu.



Mineralokortikoidy: aktivita a působení

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



Mineralokortikoidy: nadbytek (Cushingova choroba)

- nejčastěji důsledkem zvýšeného uvolňování reninu (viz dále renin-angiotenzin-aldosteronový systém), např. ledvinové poruchy nebo dehydratace
- nádory nadledvin produkující aldosteron (Connův syndrom)
- enzymatické defekty v nadledvinách (mineralokortikosteroidní účinky vysokých koncentrací kortizolu)

- kvůli zvýšené hypervolemii **dochází k hypertenzi** (ve spojení s účinky nadbytku glukokortikoidů může vést k ateroskleróze)
- snížení koncentrace draslíku (hypokalemie) a hořčíku vede ke zvýšení neuromuskulární dráždivosti
- poruchy srdeční činnosti v důsledku narušení automacie a přenosu vzruchů

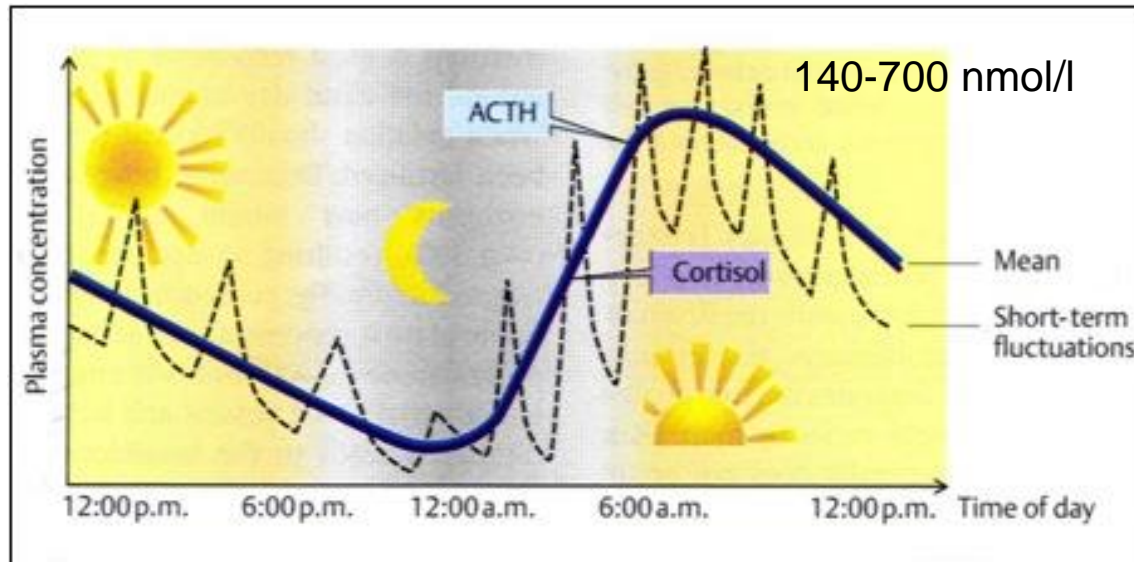
Mineralokortikoidy: nedostatek (Addisonova choroba)

- nedostatečná funkce nadledvin při genetických defektech, autoimunitních zánětech, nádorech, po operacích apod.
- následek poruchy enzymatické výbavy buněk nadledvin
- porucha stimulace osou CRH-ACTH
- při hypokalemii nebo poruše renin-angiotenzinové stimulace

- vysoké ztráty Na^+ v ledvinách, zadržování K^+ , Mg^{2+} a H^+ > hypotonická dehydratace, hypovolemie a **pokles krevního tlaku**
- vysoká koncentrace K^+ , Mg^{2+} a H^+ vede ke snížení nervosvalové dráždivosti a poruchám vedení vzruchů v srdci
- omezený průtok v ledvinách vede ke zvýšení tvorby reninu a angiotenzinu

Glukokortikoidy: kortizol a kortikosterol

- kůra nadledvin - hlavně *zona fasciculata*
- **kortizol** (hydrokortizon), v malé míře kortizon
- 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

Obecné působení:

- vazba na jaderné receptory a ovlivnění genové exprese
- zprostředkují adaptaci metabolismu, krevního oběhu, krve, imunitního systému a dalších tkání na stres
- svaly, kosti a tuková tkáň katabolický účinek x játra anabolický účinek

Glukokortikoidy: aktivita a působení

Specifické působení ve tkáních:

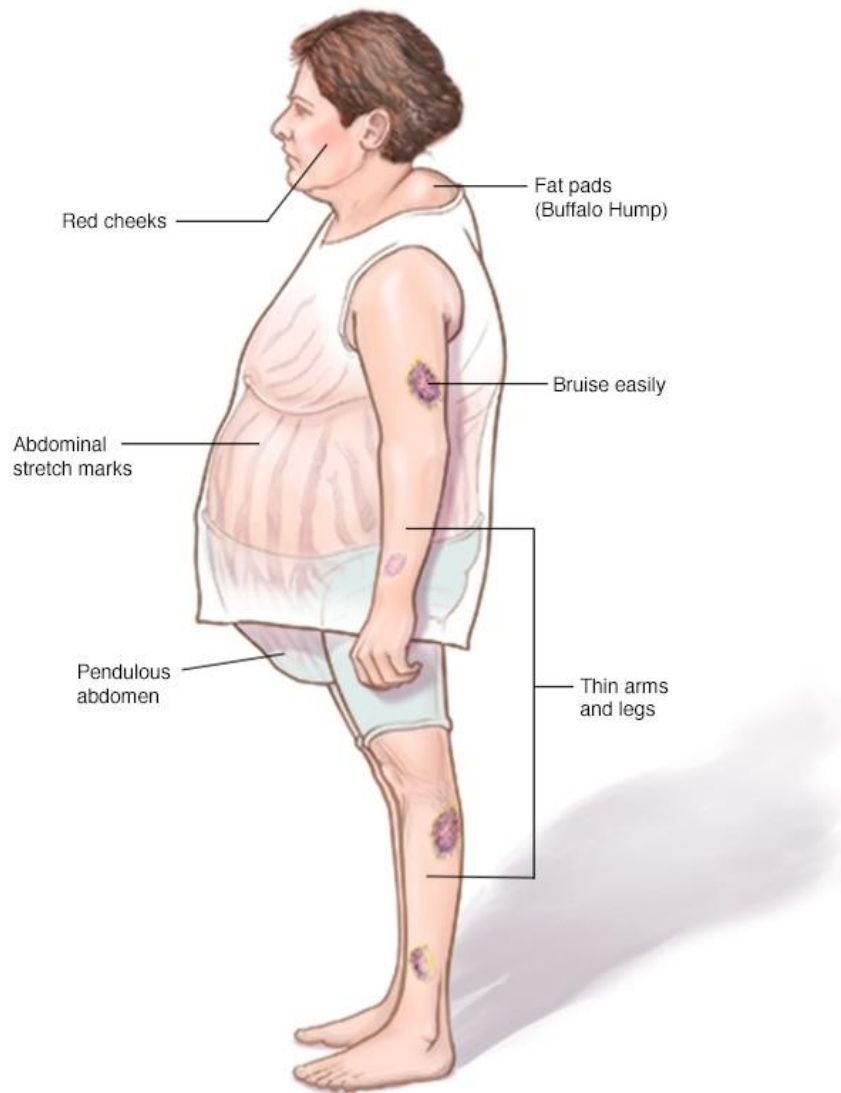
- **zvyšuje koncentraci glukózy v krvi** (inhibice translokace GLUT4 v periférii) a stimuluje rozklad bílkovin na AMK (**glukoneogeneze**) v játrech
- tvorba zásobního glykogenu (**glykogeneze**) v játrech
- **lipolýza** triacylglycerolů v tukové tkáni a přeměna na glukózu v játrech (glukoneogeneze)
- 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 (**imunosupresivní účinek**)
- zpomaluje vylučování vody v ledvinách (ve vysokých dávkách působí jako aldosteron)
- oslabuje ochranu žaludeční sliznice (stres)

Glukokortikoidy: nadbytek (Cushingova choroba)

- nejčastěji terapeutické podávání glukokortikoidů pro imunosupresi (iatrogenně)
- tumory
- nadměrná stimulace nadledvin osou CRH-ACTH (např. nádor hypofýzy)

- kortizol zvyšuje koncentraci glukózy v krvi, v extrémním případě vzniká **steroidní diabetes** spojený se zvýšenou tvorbou inzulínu
- v důsledku působení glukokortikoidů a inzulínu dochází k redistribuci tukové tkáně a **vzniku charakteristické obezity** (měsícovitý obličej, bůvolí šíje)
- úbytek svaloviny, osteoporóza, odbourání podkožního vaziva (strie), zvýšené poškození cév (purpura), zhoršené hojení poranění
- polyglobulie a zvýšené srážení krve, vyšší riziko infekce kvůli utlumení imunity
- hypertenze, vyšší riziko aterosklerózy, trombózy a ucpání cév
- inhibice tvorby hlenu a zvýšení sekrece kyseliny chlorovodíkové s peptinem > žaludeční a dvanáctníkové vředy

Glukokortikoidy: nadbytek (Cushingova choroba)



mésícovitá tvář



strie
purpura

Glukokortikoidy: nedostatek (Addisonova choroba)

- příčiny nedostatku stejné jako u mineralokortikoidů vyjma poruchy renin-angiotenziové stimulace
- snížená glukoneogeneze a zvýšená glykolýza vedou k **hypoglykémii**
- následkem hypoglykémie dochází k aktivaci sympatiku a adrenalin zvýší lipolýzu, odbourávání proteinů, srdeční aktivitu a tvorbu potu > **svalová slabost, tachykardie, pocení**
- infekce žaludku a střev v důsledku nižší tvorby kyseliny chlorovodíkové v žaludku, průjmy a zvracení
- oslabení krvetvorby (anémie)



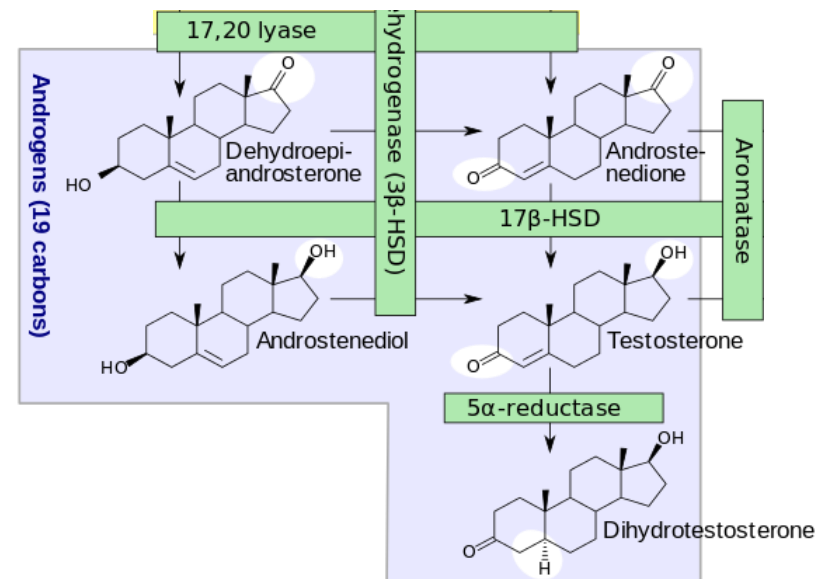
- nedostatek kortizolu způsobuje **výpadek negativní zpětné vazby**, takže se v hypofýze tvoří větší množství ACTH včetně jeho prekurzoru proopiomelanokortinu (POMC) > zároveň s ACTH z něj vzniká velké množství α -melanotropinu (α -MSH) > zvýšená **pigmentace kůže** (Addisonova choroba označována také jako „bronzová choroba“)

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)

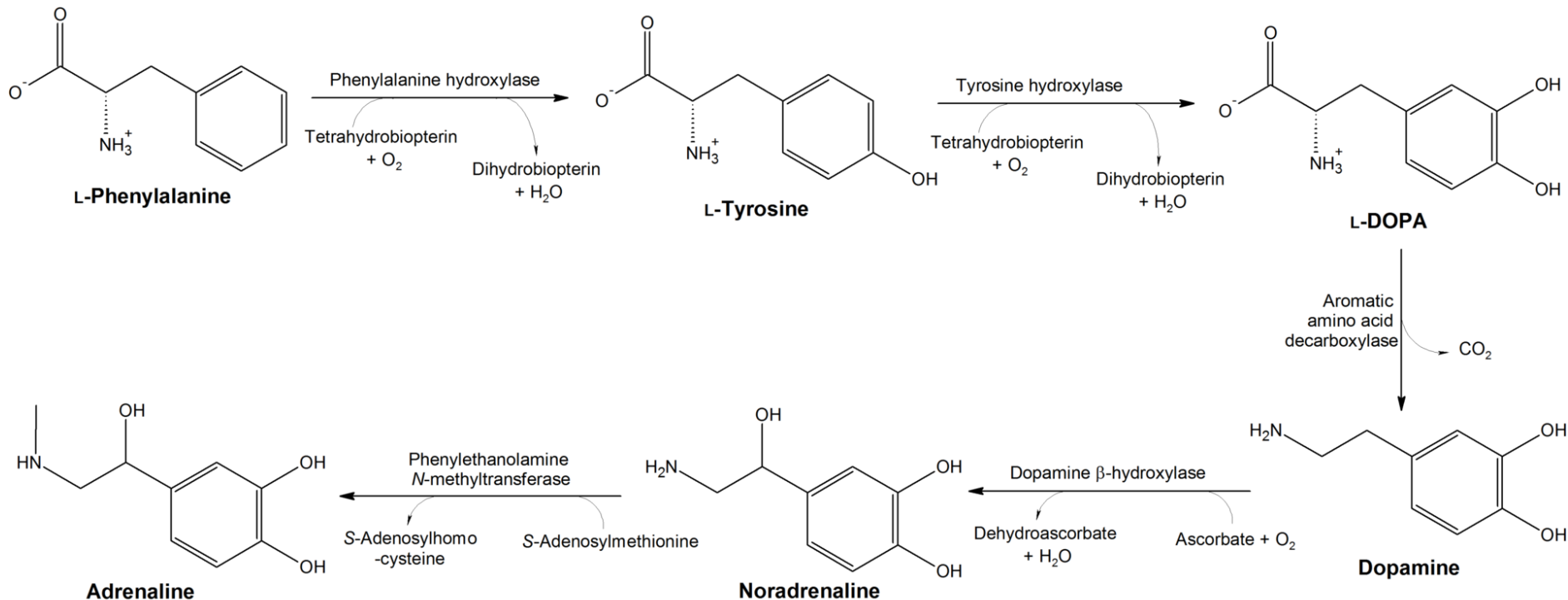
Dehydroepiandrosteron

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



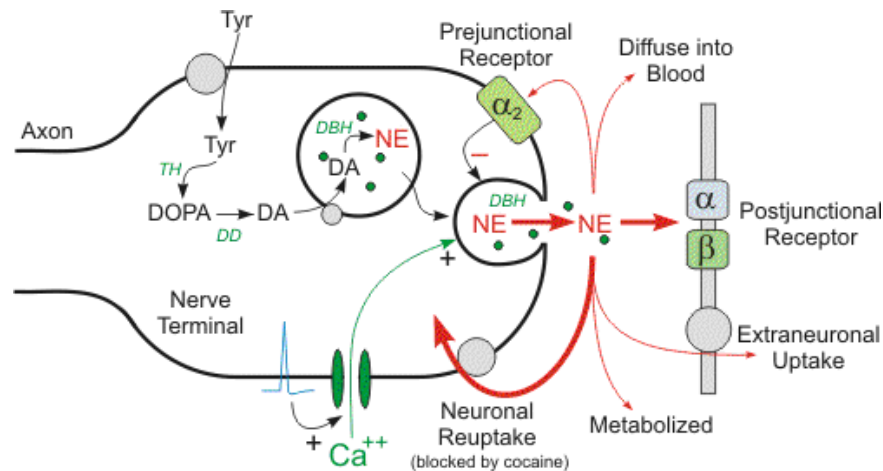
Katecholaminy: adrenalin (A) a noradrenalin (NA)

- deriváty tyrozinu adrenalin/epinefrin (A), noradrenalin/norepinefrin (NA)
- hydroxylace a dekarboxylace tyrozinu
- fenyletanolamin-N-metyltransferáza (PNMT) metyluje NA za vzniku A
- 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 do reakce
- 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 v 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 adenylátcyklázu 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):

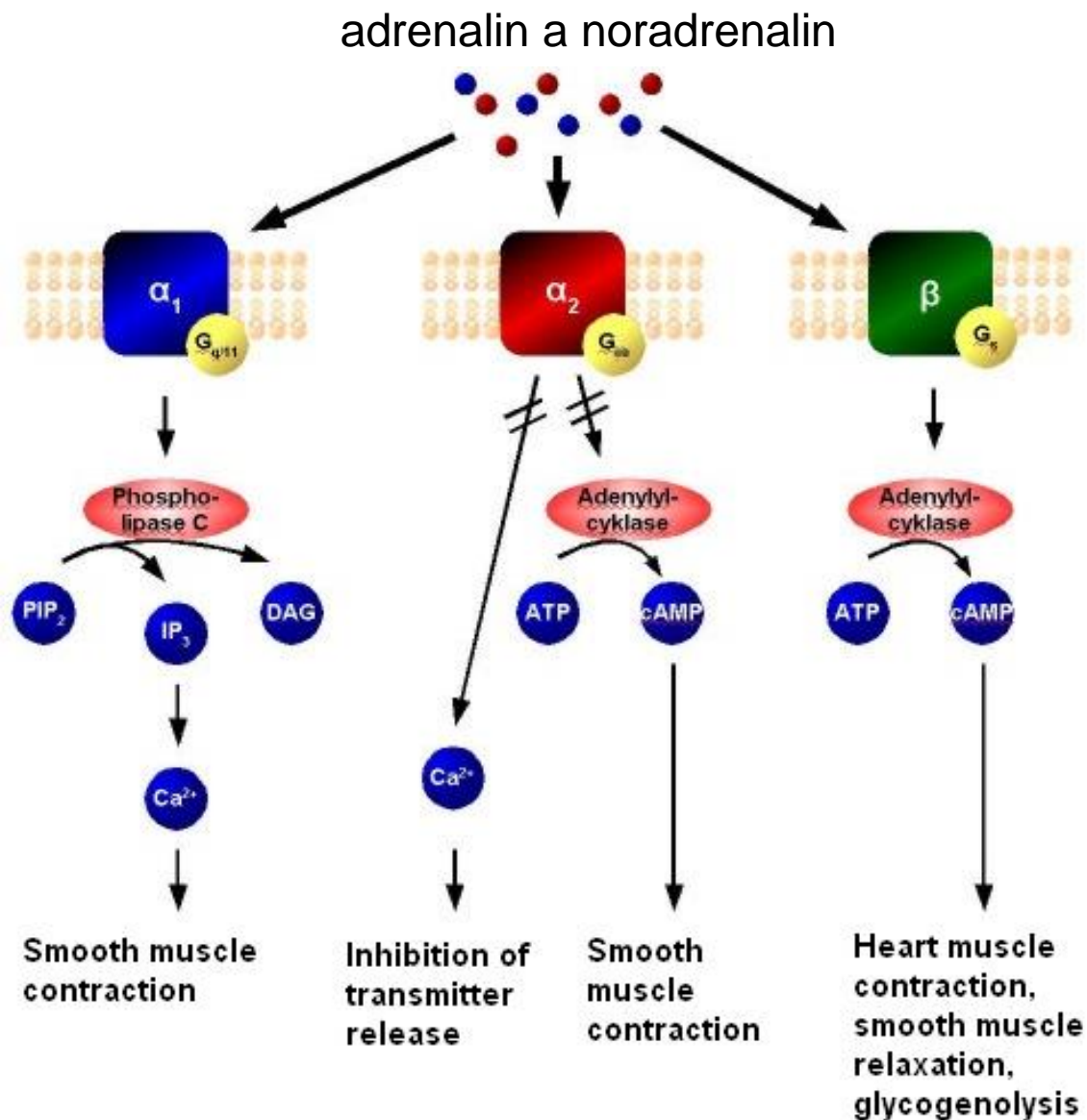
- mobilizace energie (lipolýza, glykogenolýza), \uparrow vychytávání glukózy v kosterním svalstvu, vzestup srdečního výdeje a prokrvení orgánů kromě trávicího ústrojí, podpora uvolňování hormonů řídících obnovu energetických zásob (ACTH)

Katecholaminy: shrnutí aktivity a působení

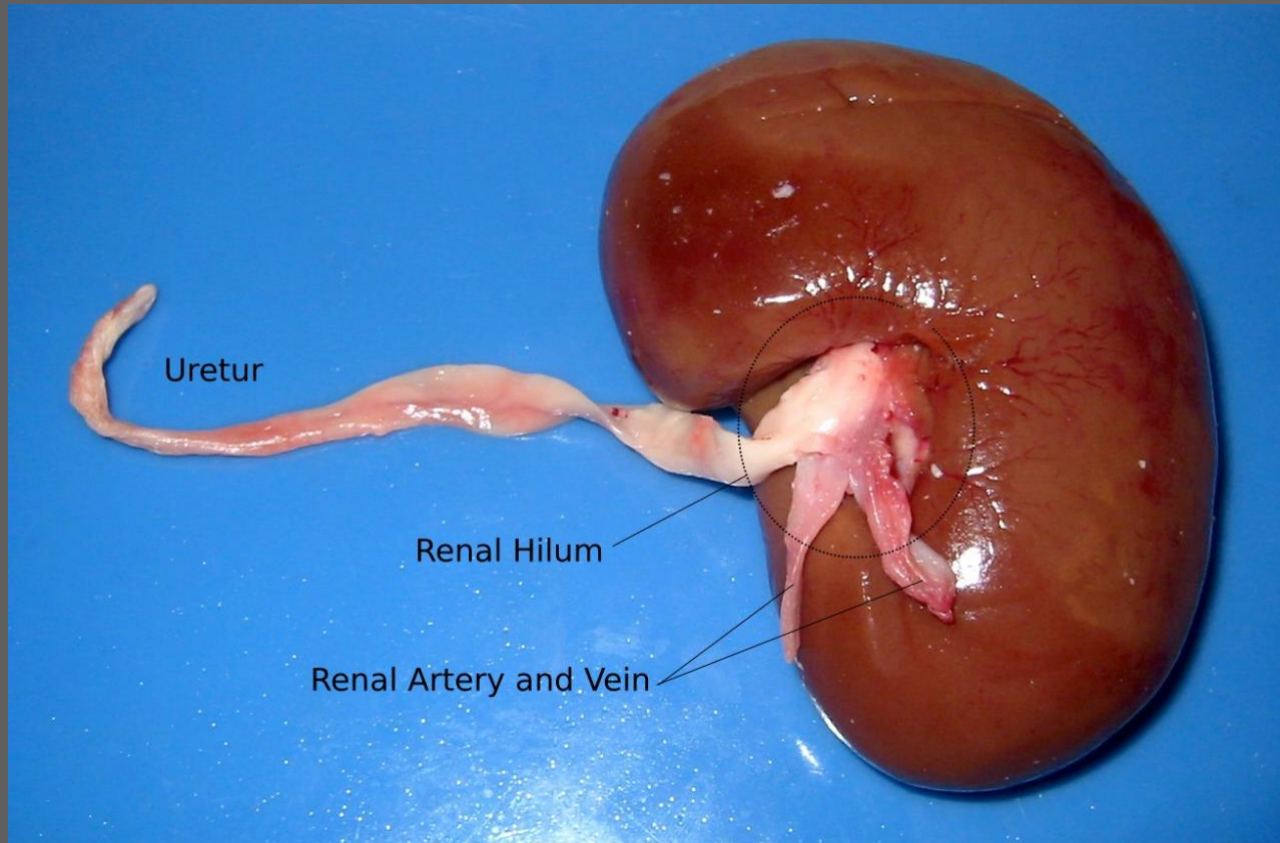
receptory v membráně
cílových buněk
spřažené s G proteiny
(adrenoreceptory)

vnitrobuněčná dráha

efekt hormonu



Ledviny (*nephros*)

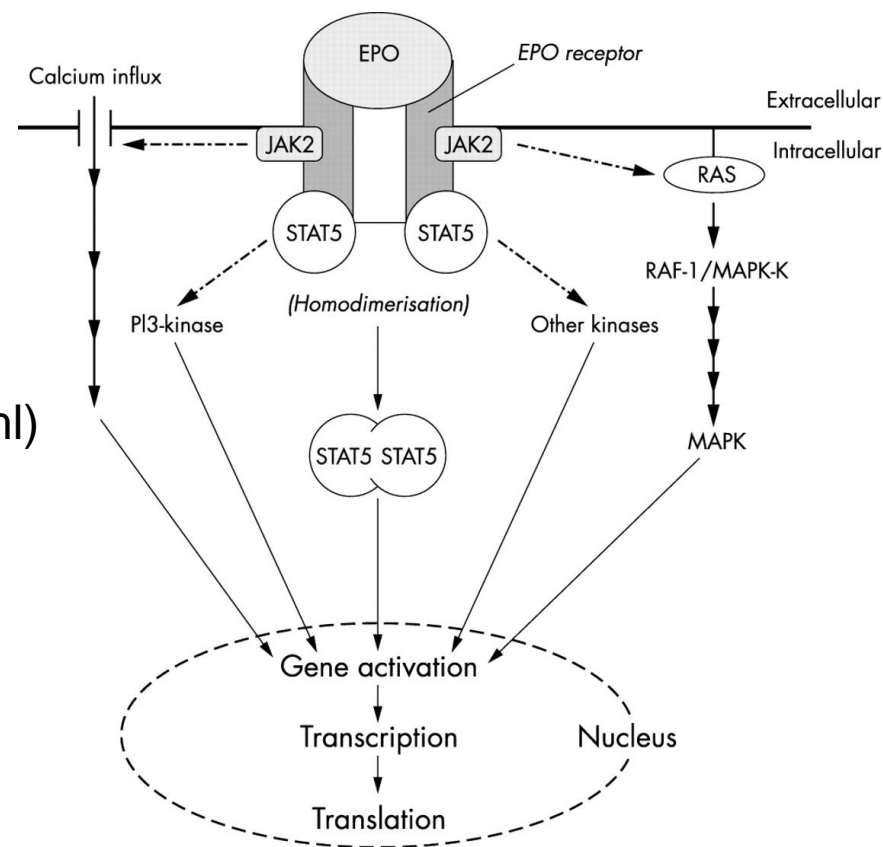


Endokrinní funkce ledvin

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

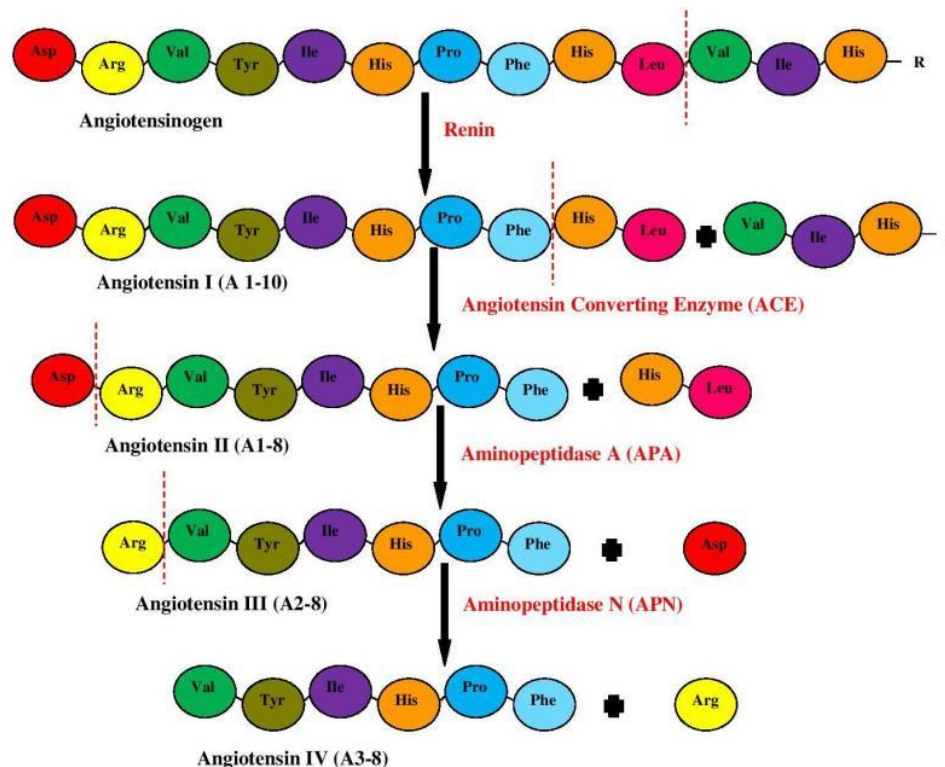
Erythropoetin:

- 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
- > fosforylace cílových proteinů
- stimulace erythropoézy v kostní dřeni



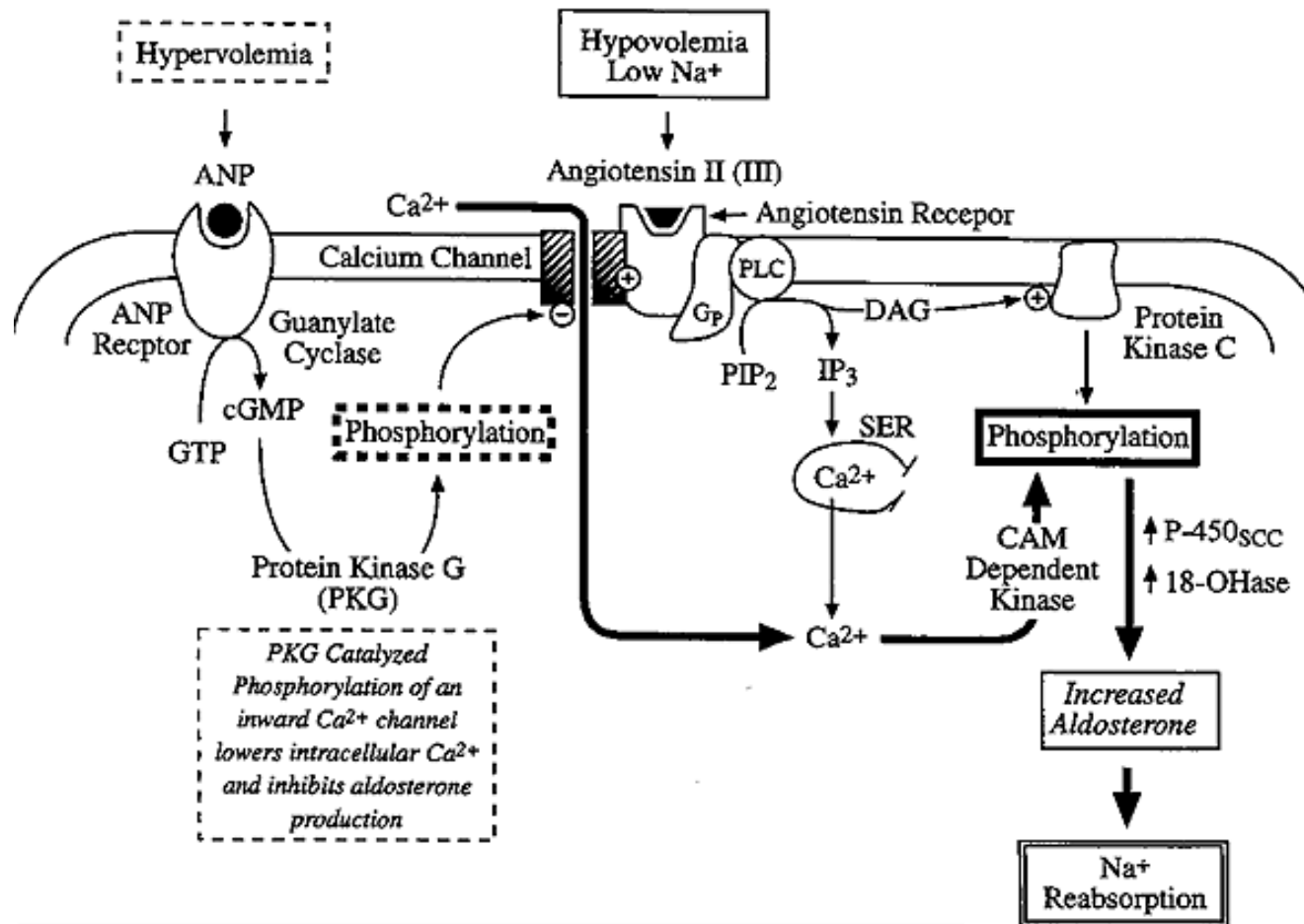
Renin-angiotenzin-aldosteronový systém (RAAS)

- 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 (**ACE** = angiotensin-converting enzyme z plic a endoteliálních buněk)
- stimulace tvorby **aldosteronu** v nadledvinách



Renin-angiotenzin-aldosteronový systém (RAAS)

- stimulace tvorby **aldosteronu** v nadledvinách



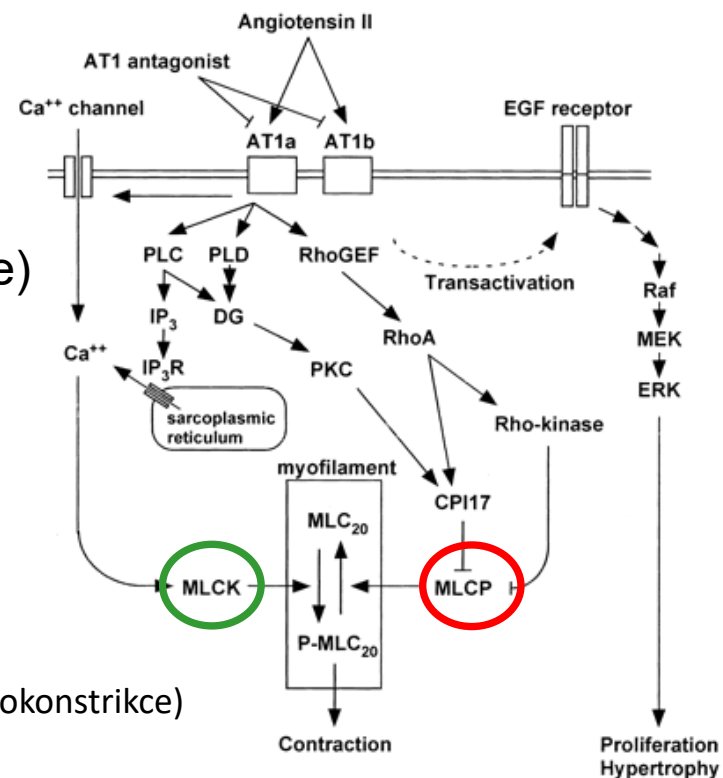
Renin-angiotenzin-aldosteronový systém (RAAS)

Regulace:

- aktivaci stimuluje 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:

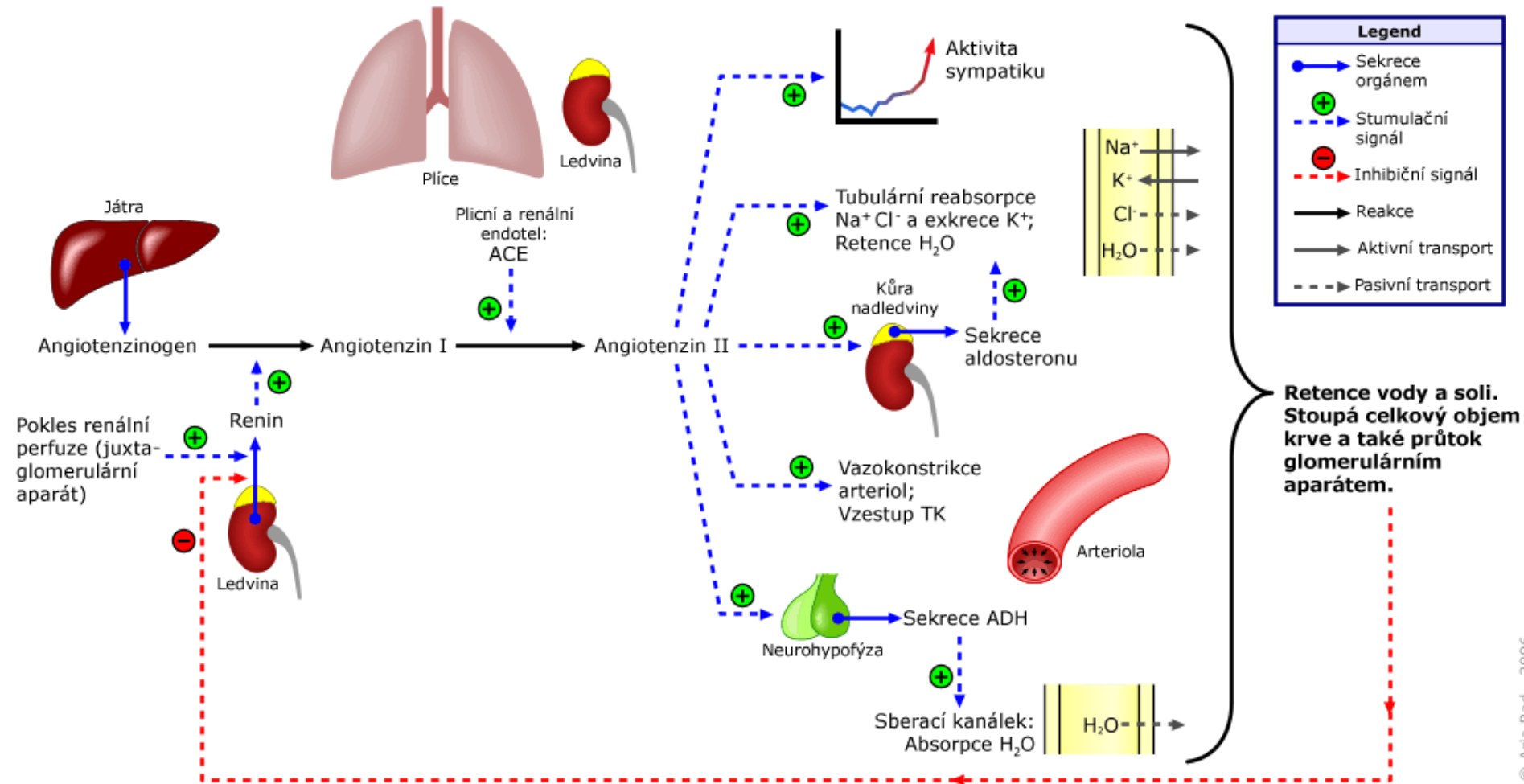
- aldosteron snižuje vylučování Na^+ a vody
- angiotenzin II má silný vazokonstrikční účinek (**fosforylace** a defosforylace myozinového řetězce)
- konstrikce v ledvinných cévách
- kardiovaskulární centrum v CNS > vazokon.
- hypothalamus > pocit žízně a chuť na slané
- angiotenzin II zvyšuje sekreci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



MLCK = myosin light chain kinase (indukce vazokonstrikce)

MLCP = myosin light chain phosphatase

Renin-angiotenzin-aldosteronový systém (RAAS)



ACE = angiotensin-converting enzyme

Zajímavost k RAAS – studium hormonů a jejich regulačních drah je vždy aktuální

Science

RESEARCH ARTICLES

Cite as: R. Yan *et al.*, *Science*
10.1126/science.abb2762 (2020).

Structural basis for the recognition of the SARS-CoV-2 by full-length human ACE2

Renhong Yan^{1,2}, Yuanyuan Zhang^{1,2*}, Yaning Li^{3*}, Lu Xia^{1,2}, Yingying Guo^{1,2}, Qiang Zhou^{1,2†}

¹Key Laboratory of Structural Biology of Zhejiang Province, Institute of Biology, Westlake Institute for Advanced Study, 18 Shilongshan Road, Hangzhou 310024, Zhejiang Province, China. ²School of Life Sciences, Westlake University, 18 Shilongshan Road, Hangzhou 310024, Zhejiang Province, China. ³Beijing Advanced Innovation Center for Structural Biology, Tsinghua-Peking Joint Center for Life Sciences, School of Life Sciences, Tsinghua University, Beijing 100084, China.

*These authors contributed equally to this work. †Corresponding author. Email: zhouqiang@westlake.edu.cn

Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is the cellular receptor for SARS coronavirus (SARS-CoV) and the new coronavirus (SARS-CoV-2) that is causing the serious epidemic COVID-19. Here we present cryo-EM structures of full-length human ACE2, in the presence of a neutral amino acid transporter B⁰AT1, with or without the receptor binding domain (RBD) of the surface spike glycoprotein (S protein) of SARS-CoV-2, both at an overall resolution of 2.9 Å, with a local resolution of 3.5 Å at the ACE2-RBD interface. The ACE2-B⁰AT1 complex is assembled as a dimer of heterodimers, with the Collectrin-like domain (CLD) of ACE2 mediating homo-dimerization. The RBD is recognized by the extracellular peptidase domain (PD) of ACE2 mainly through polar residues. These findings provide important insights to the molecular basis for coronavirus recognition and infection.

[Odkaz na full text článku](#)

Shrnutí reakce organismu na stres: mobilizace živin a vazokonstrikce

