

# 7. Endokrinologie

## Endokrinní systém

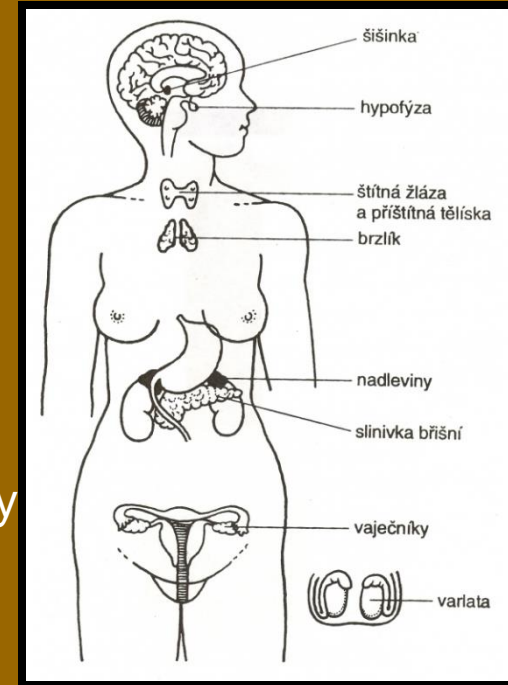
- hormonální řízení funkcí a udržování homeostáze

Buňky produkující hormony ->->-> buňky reagující na hormony  
(původně snad vedlejší produkty metabolismu) (obecná chemorecepční schopnost buněk)

**Neuroendokrinní systém** – neurohormony – zejména endokrinní působení  
(mnohé neurotransmitery jsou i hormony)

**Žlázy s vnitřní sekrecí** (endokrinní žlázy) – specifické struktury, jasně odlišitelné  
sekreční buňky

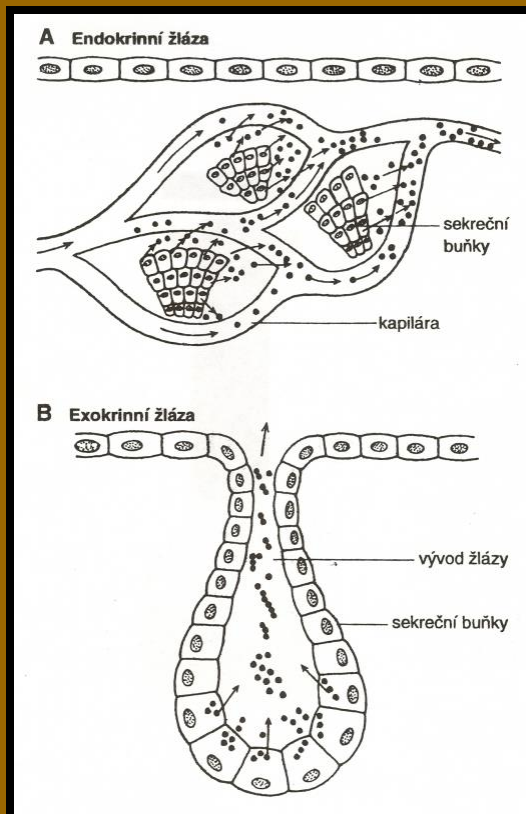
**Tkáně a orgány** – tkáňové hormony – endo-, para-, autokrinní působení, specifické,  
ale ne příliš specifické buněčné populace, celé tkáně



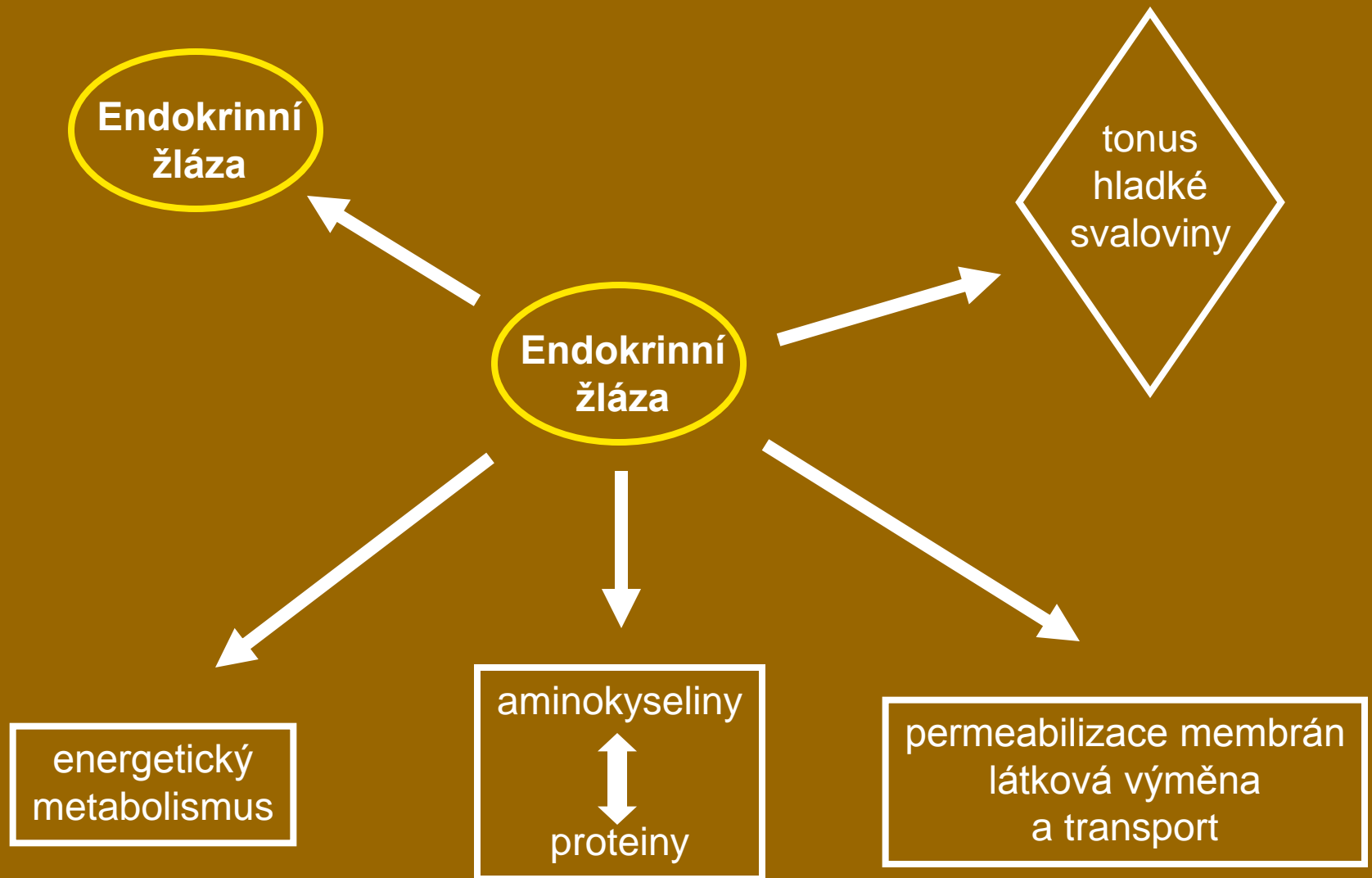
Všichni obratlovci mají prakticky všechny vlastní typy endokrinních “tkání” / žláz a všechny typy hormonů. Rozdíly jsou hlavně kvantitativní, v závislosti na funkci.

### Výjimky:

- ryby nemají příštítná tělíska (parathyroidní žlázy)
- kruhoústí nemají C-buňky thyroidei ani jejich homolog ultimobranchiální tělíska
- urofýza je jen u kostnatých ryb, podobný orgán i u žraloků a rejnoků jinak ne



# Souhrn základních úloh hormonů u obratlovců

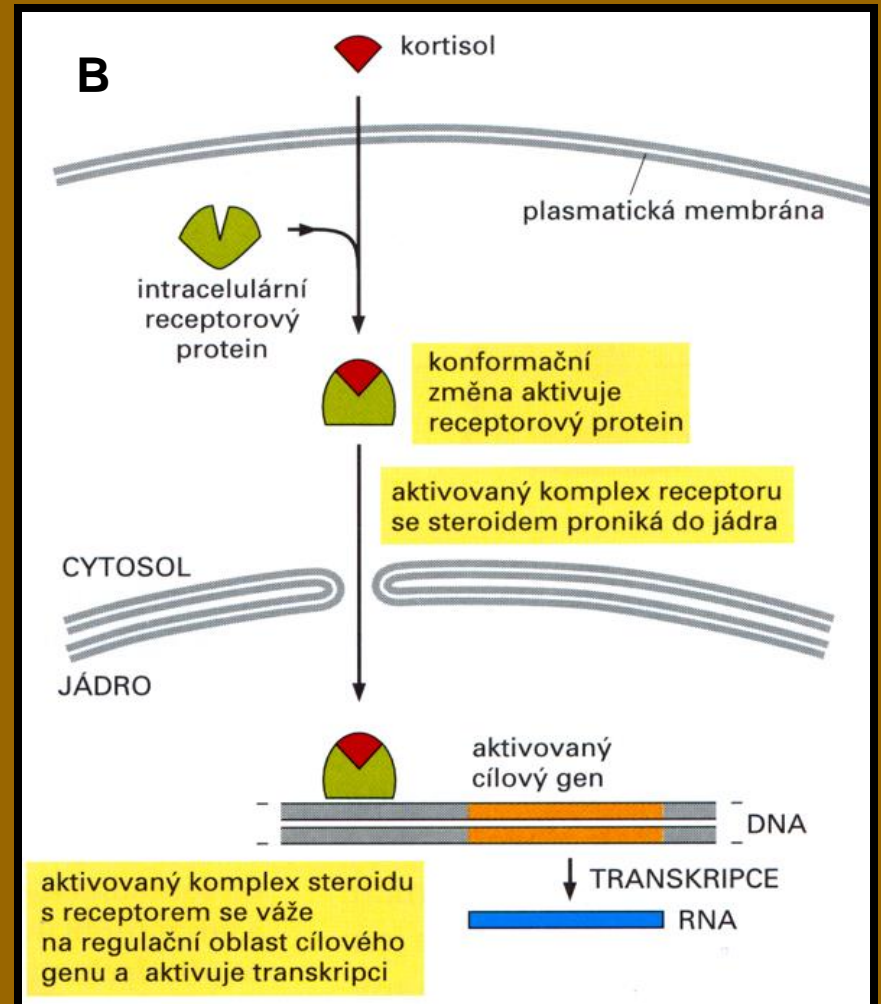
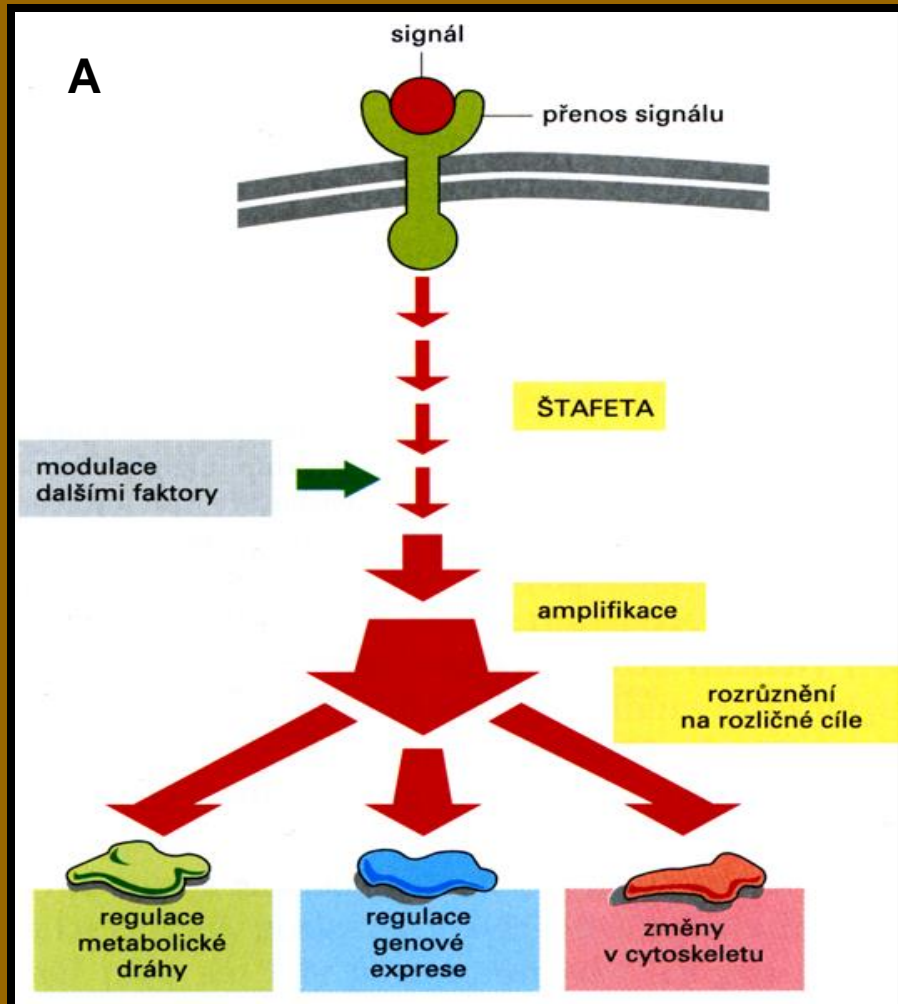


# Hormony, primární signální poslové, přenášení tělními tekutinami

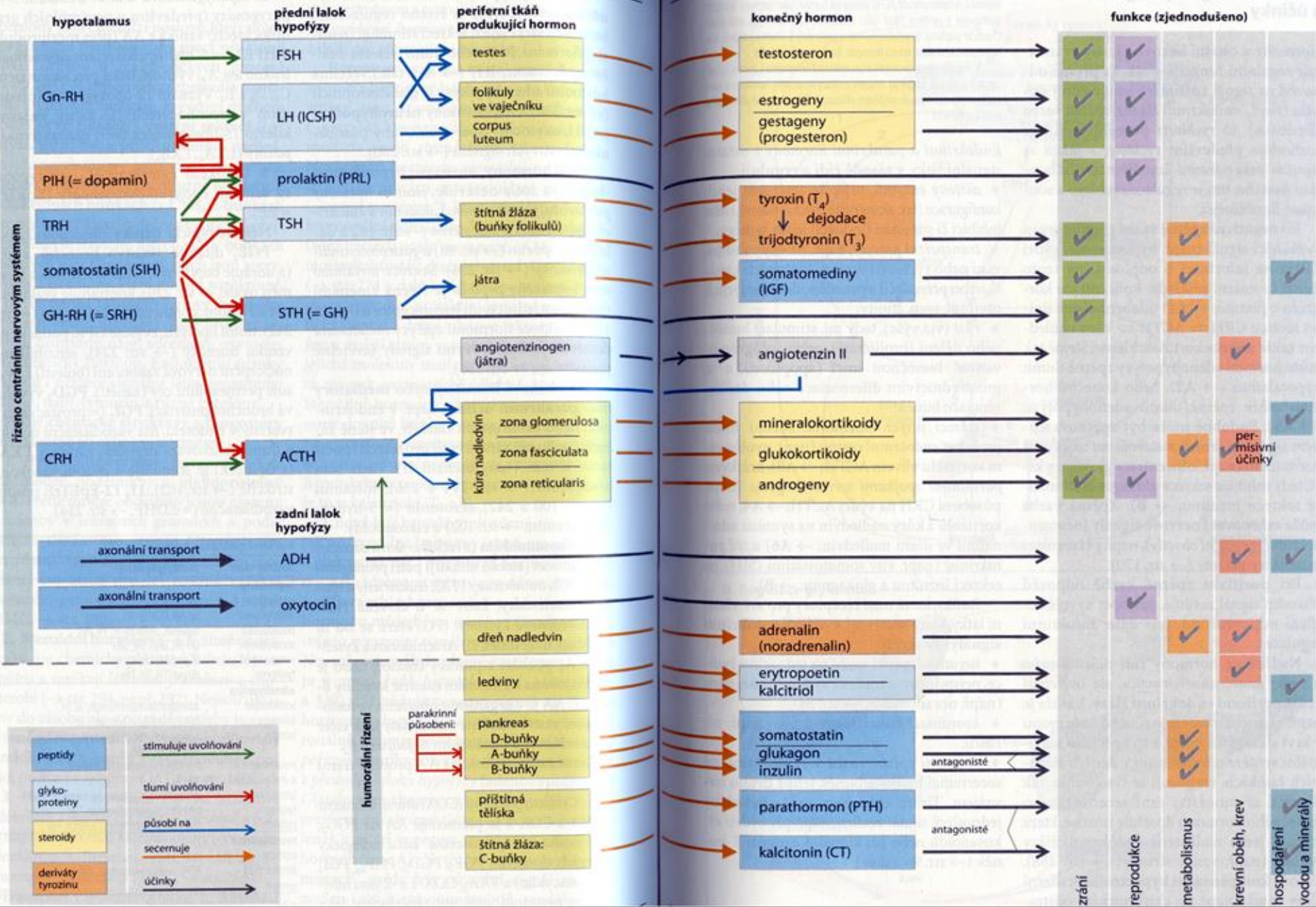
A - látky peptidové povahy – obecně hydrofilní / lipofobní

B - látky steroidní povahy – obecně hydrofobní / lipofilní

(přenos ve vodním prostředí vázán na nosiče)



# A. Hormony (zjednodušený přehled bez tkáňových hormonů)

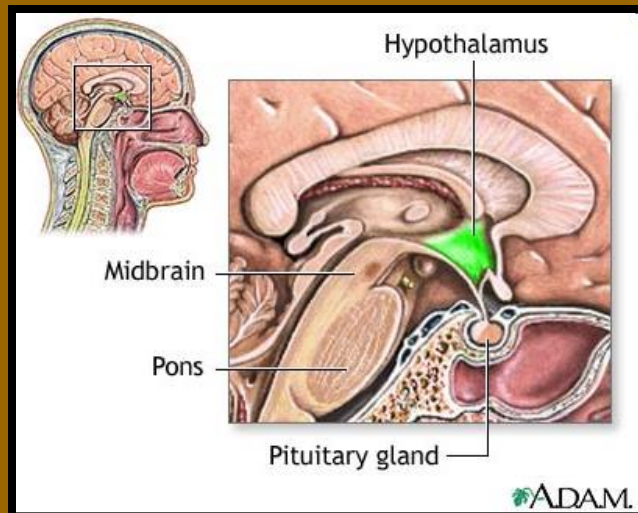


# Hypothalamus – hypofýza (základní neuroendokrinní osa)

## Hypothalamus

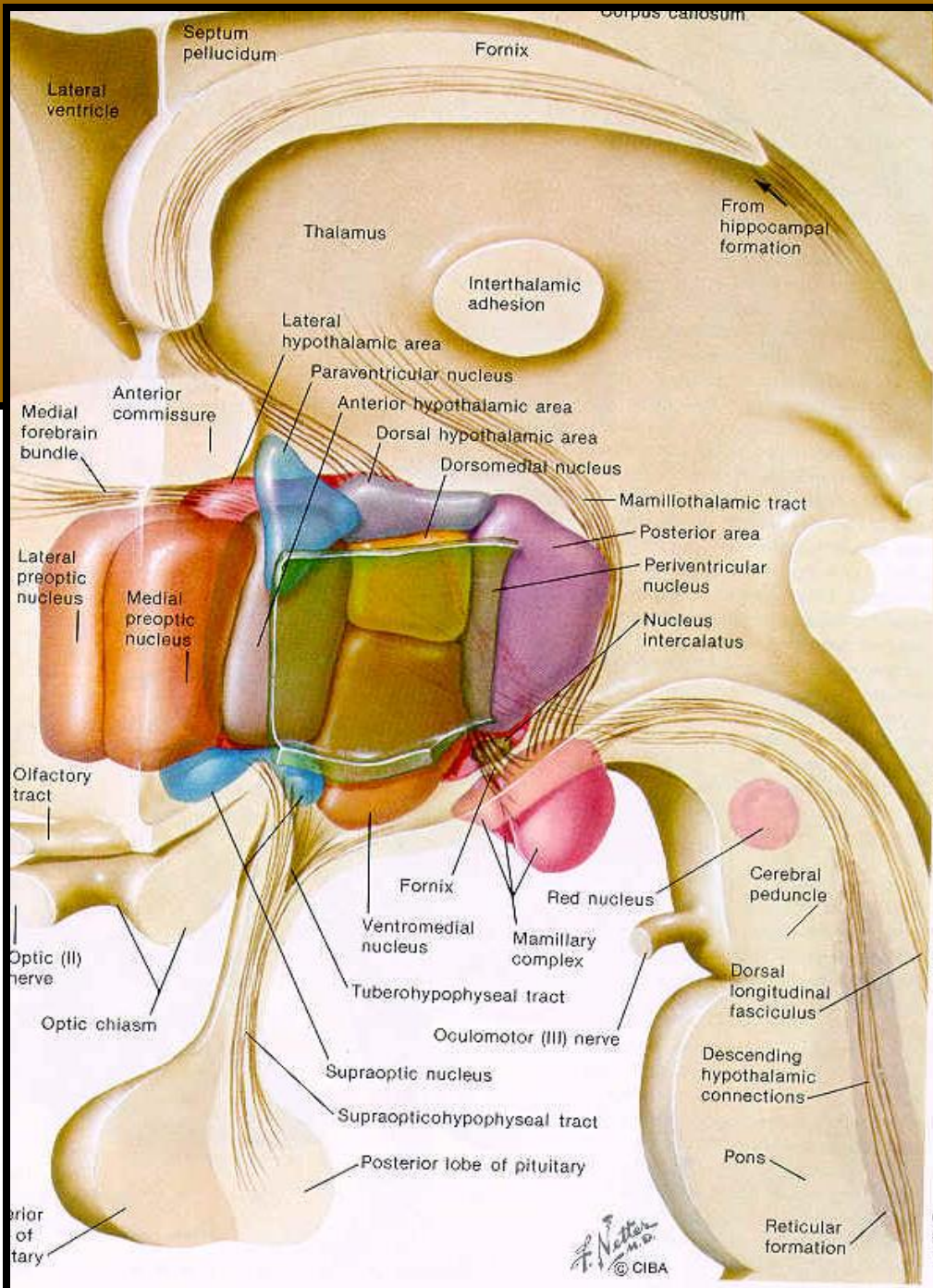
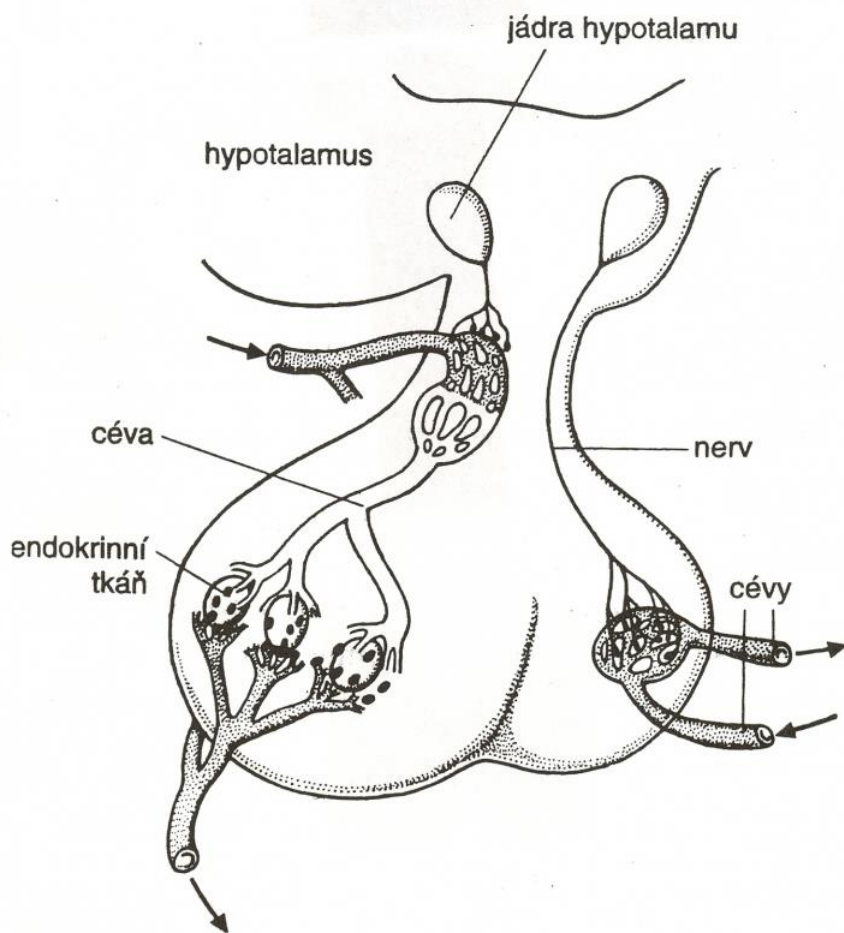
- obecně složen z nervových jader se specifickou funkcí (lidský 2,5 cm, 4g)
- zejména z nervů majících původ ve vyšších částech mozku a autonomního nervového systému
- ale i vlastní nervová síť
- neurotransmitery: *acetylcholin, dopamin, norepinephrin, 5-hydroxytryptamin (5-HT), histamin, GABA*
- magnocelulární neurony (ze supraoptického a paraventriculárního jádra)
  - > produkce ADH a oxytocinu
- parvicelulární neurony (malé neurony hypotalamu) – **liberiny a statiny**

-> produkce *somatostatinu, thyrotropin-releasing hormonu, gonadotropin-releasing hormonu* do portálního systému hypofýzy (portální systém hypofýzy chybí u kruhoústých a kostnatých ryb)



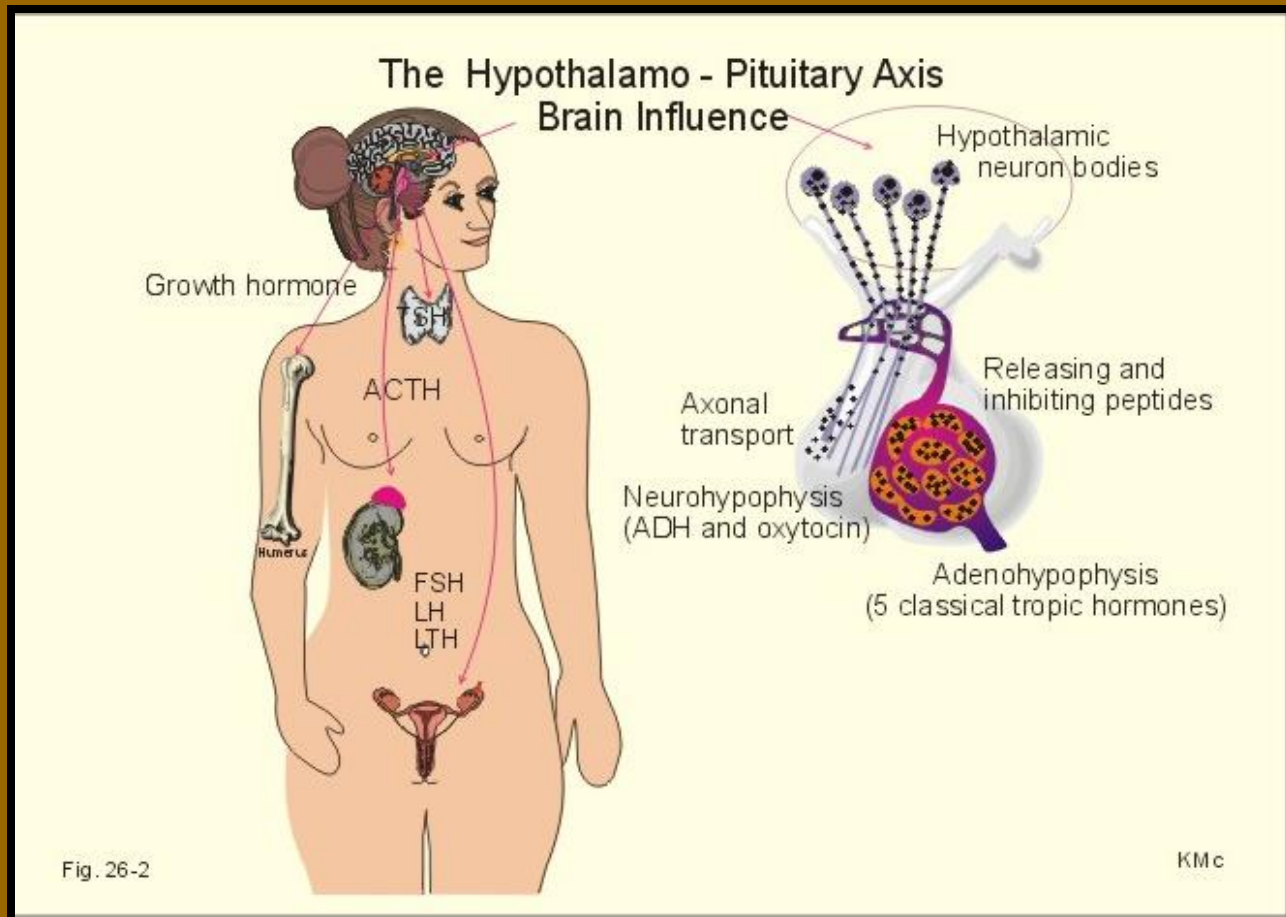
# Hypofýza

- Adenohypofýza (*Pars distalis*)
  - *Pars tuberalis*
- Neurohypofýza (*Pars nervosa*)
- *Pars intermedia* (*melanotropin, endorfiny*)



## Základní schéma endokrinní úlohy osy hypothalamus -> hypofýzy

- produkce více jak 10 hlavních hormonů
- regulace obratu vody a solí, růstu, laktace, gravidity a porodu, pigmentace

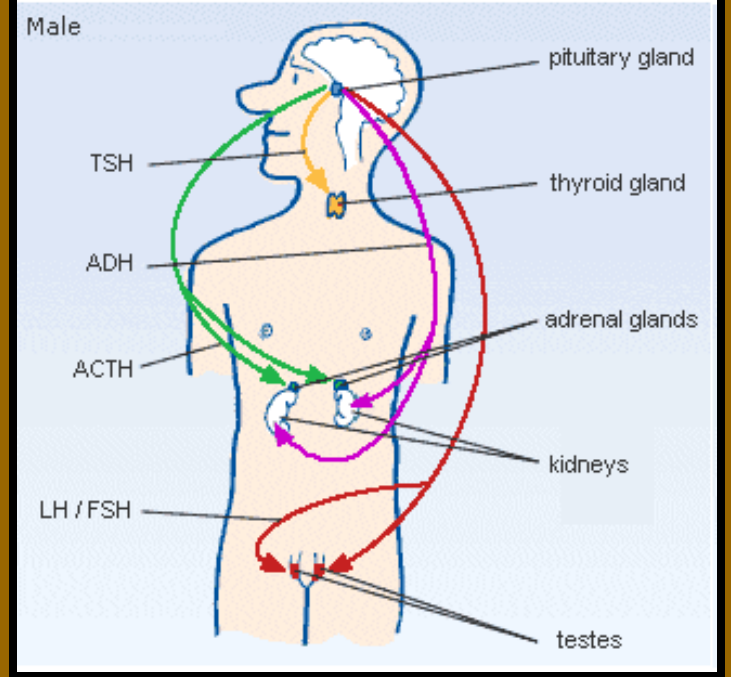
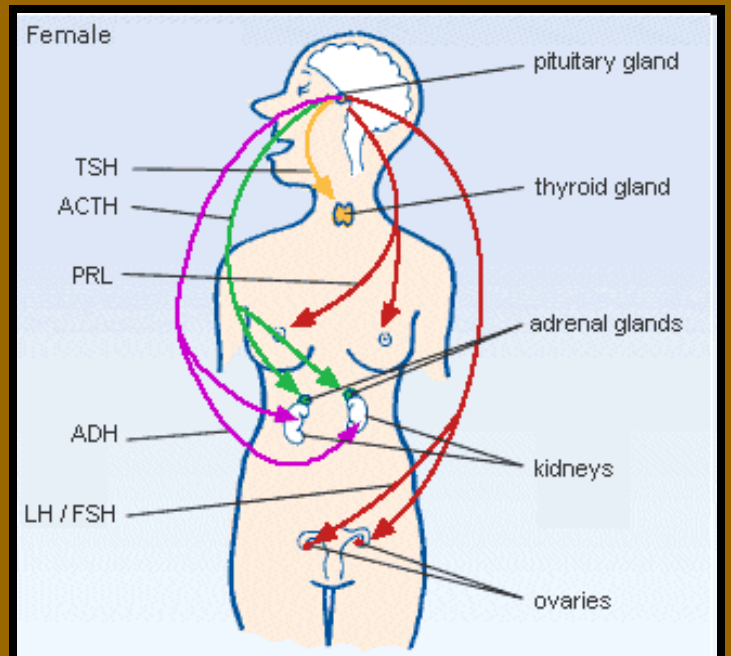
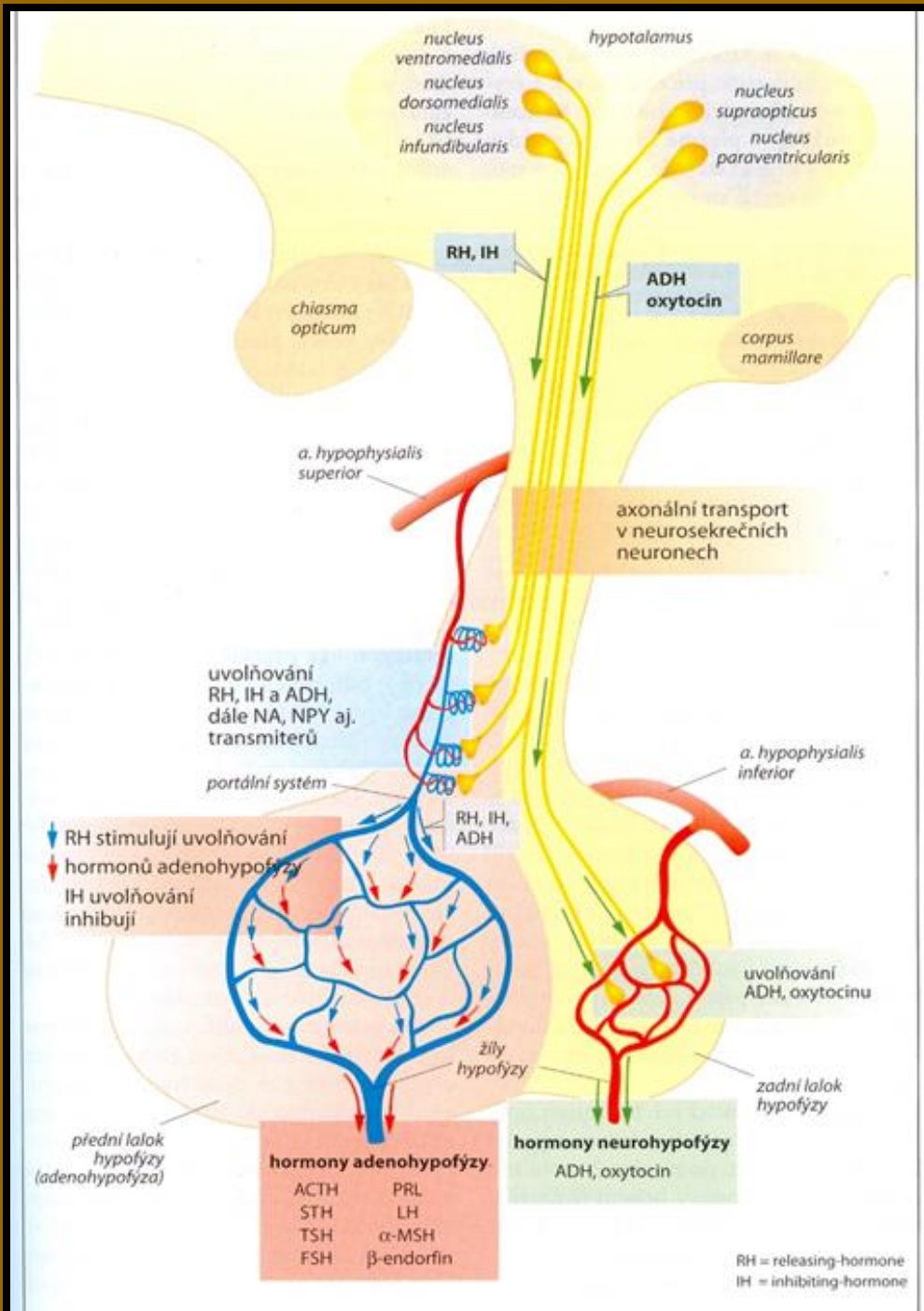


### Hypofýza má ontogenetický původ

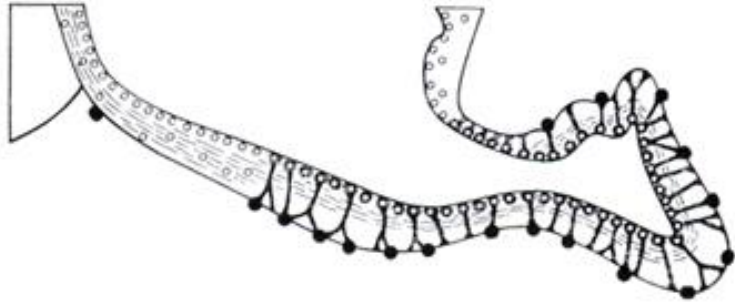
- v přední části střeva (pharyngeal epithelium) – adenohypofýza (p. distalis, p. tuberalis, p. intermedia)
- ve spodní části mozku (diencephalon) – neurohypofýza (pars nervosa)



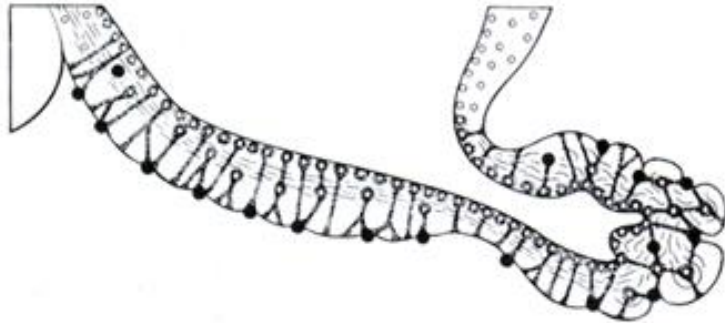
Hypotalamus		Adenohypofýza		Neurohypofýza	
Kortikoliberin	CRH	Kortikotropin	ACTH	Oxytocin	
Gonadoliberin	Gn-RH	Folitropin	FSH	Adiuretin	ADH
Melanoliberin	MRH	Lutropin	LH		
Melanostatin	MIH	Melanotropin	MSH		
Prolaktostatin=Dopamin	PIH	Somatotropin	STH		
Somatoliberin	SRH	Tyrotropin	TSH		
Somatostatin	SIH	Prolaktin	PRL		
Tyreoliberin	TRH				



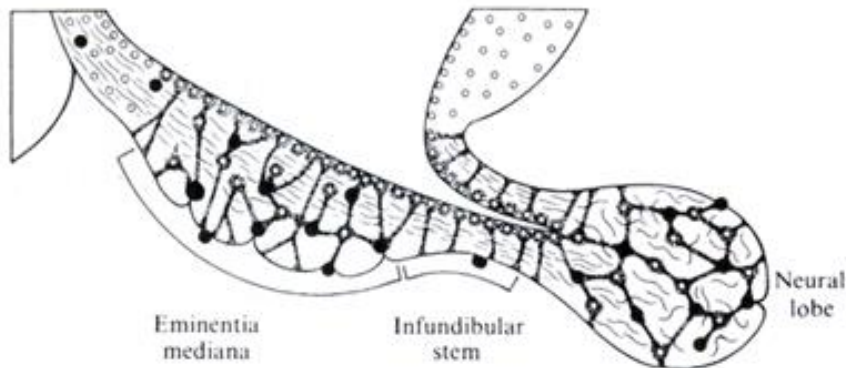
Primitive type as in some reptiles



Birds and reptiles



Mammals

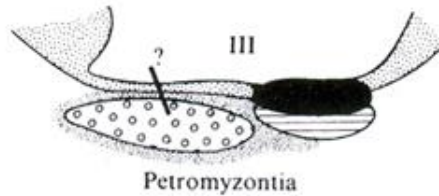
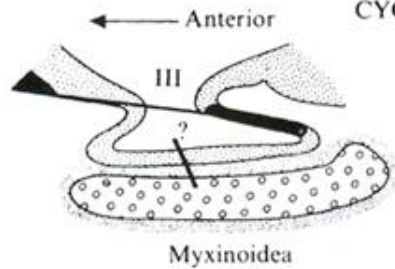


Podobně jako u ostatní části CNS i na hypofýze je možno jasně rozlišit odlišnosti ve stavbě mezi fylogenetickými skupinami v souvislosti s jejich vývojem.

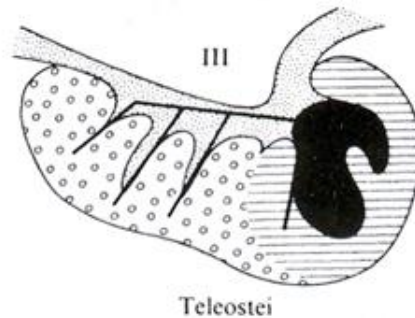
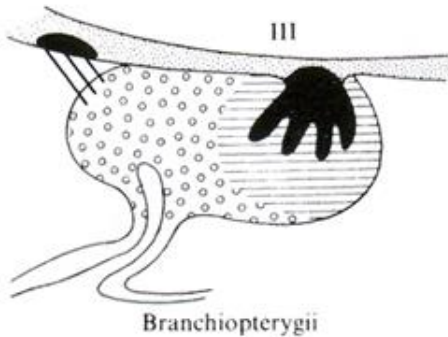


Srovnání stavby neurohypofýzy u primitivních plazů, plazů & ptáků, a savců. Silné černé linky představují cévy

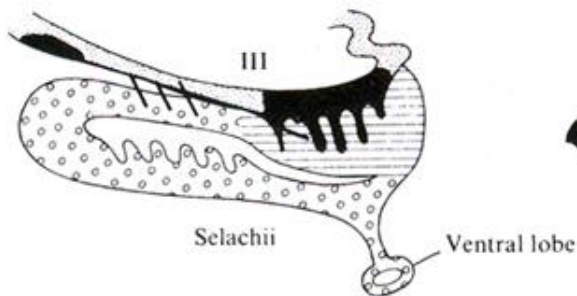
CYCLOSTOMATA



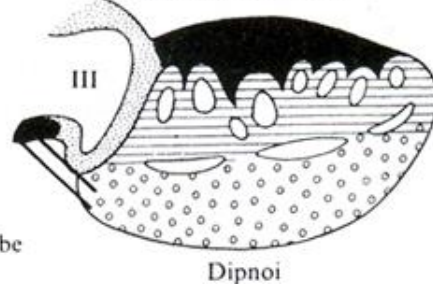
ACTINOPTERYGII



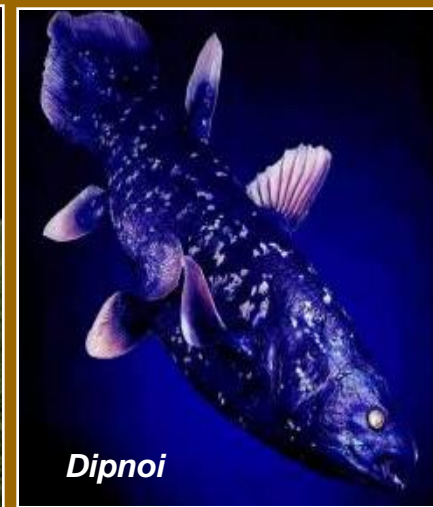
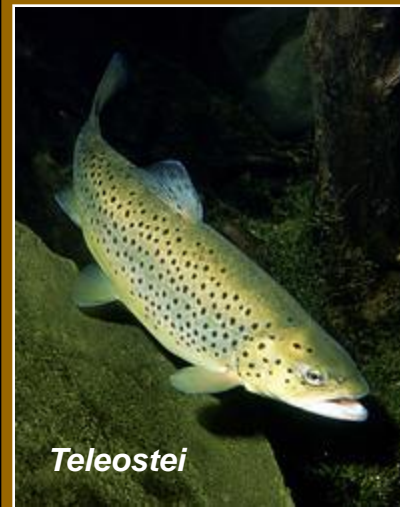
CHONDRICHTHYES



CHOANICHTHYES

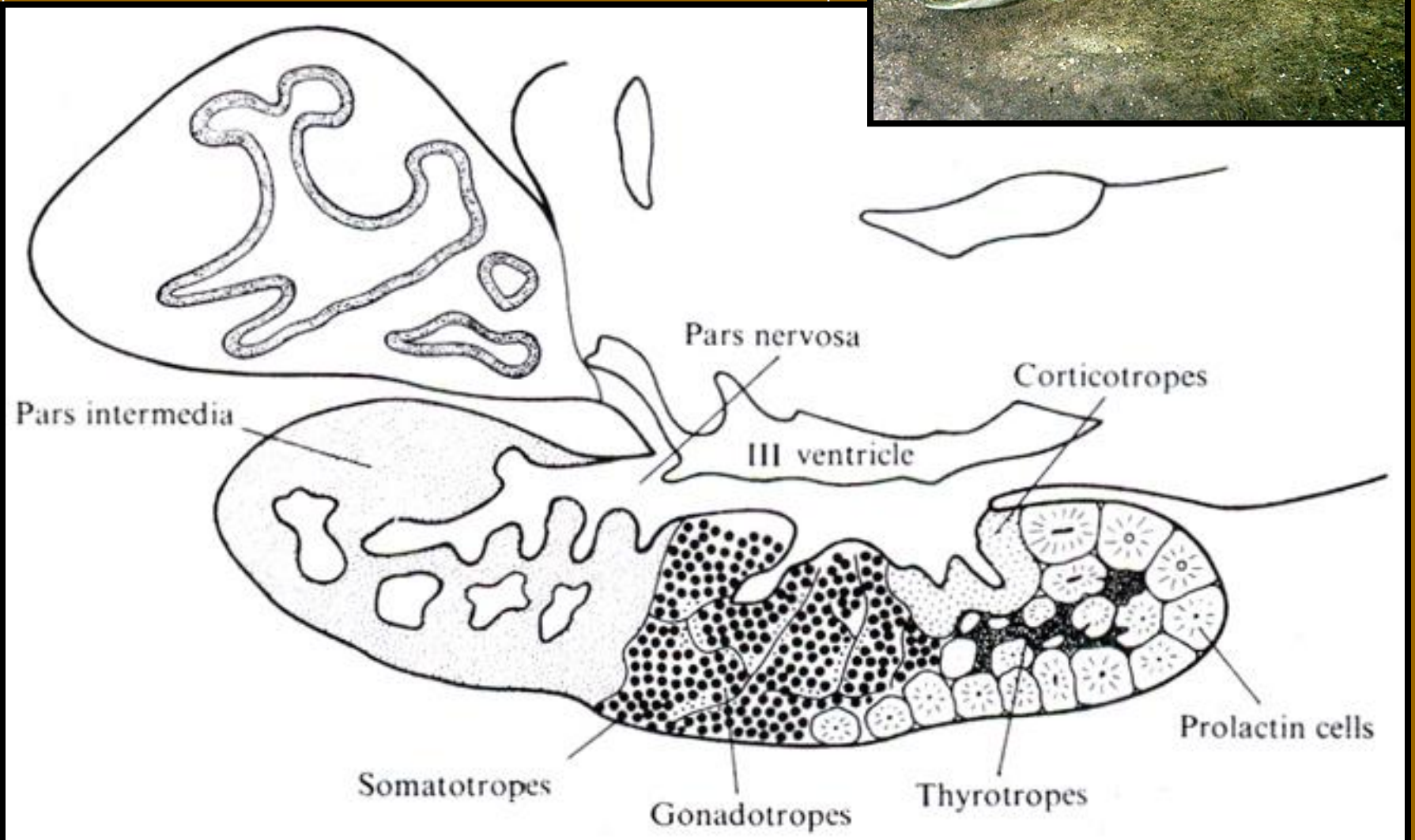


- Zvyšující se kompaktizace a integrace oblasti hypofýzy u různých skupin ryb
- Tvorba struktury odpovídající *pars distalis* a *pars intermedia* u vyšších obratlovců
  - Nárůst propojenosti jednotlivých kompartmentů



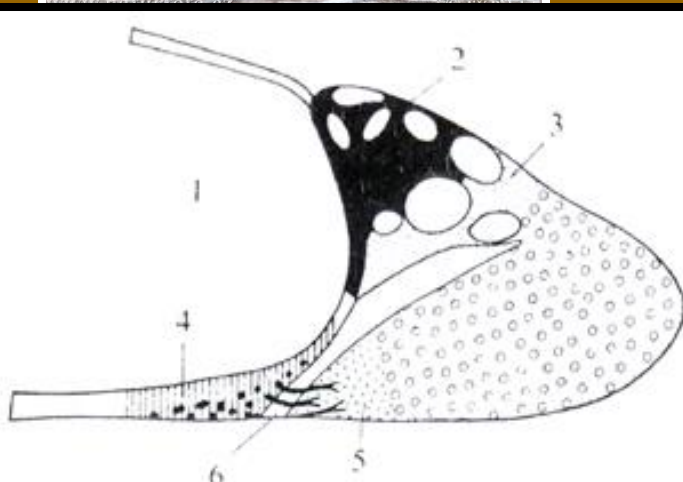
tečky – nervová tkáň  
 černá masa – neurohypofýza,  
 kolečka – *pars distalis*  
 horizontální linie - *pars intermedia*  
 černé linie - cévy

Distribuce jednotlivých populací tropních buněk  
v hypofýze úhoře (*Anguilla anguilla*, teleostei)



# Srovnání hypofýzy u třech hlavních skupin obojživelníků a plicnaté ryby

1. *Saccus infundibuli*
2. Neurální lalok
3. *Pars intermedia*
4. *Media eminence*
5. *Zona tuberalis*
6. Portální krevní oběh



Anura (*Bufo*)



Urodela (*Ambystoma*)



Gymnophiona (*Hypogeophis*)

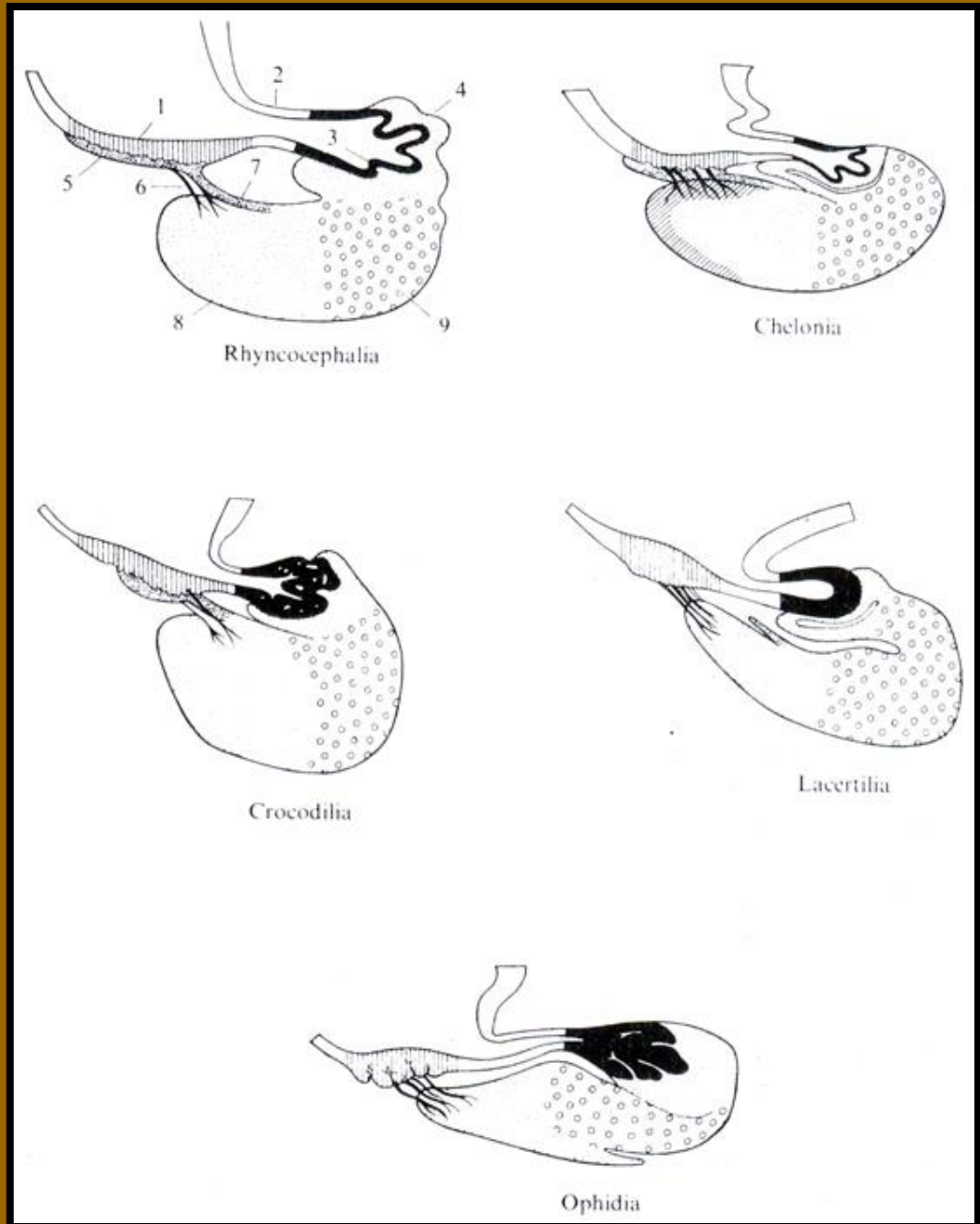


Dipnoi (*Protopterus*)



# Srovnání hypofýzy u pěti hlavních skupin plazů

1. median eminence
2. infundibulární kmen
3. pars nervosa
4. pars intermedia
5. pars tuberalis
6. portální krevní oběh
7. pars tubularis interna
8. přední lalok pars distalis
9. zadní lalok pars distalis



## Hypofýza ptáků a plazů



### Ptáci

- podobné plazům
- nemají *pars intermedia*
  - produkce melanocyty stimulujícího hormonu (MSH) = melanotropinu
  - produkují ptáci MSH ? U kura domácího nedetekováno.

### Savci

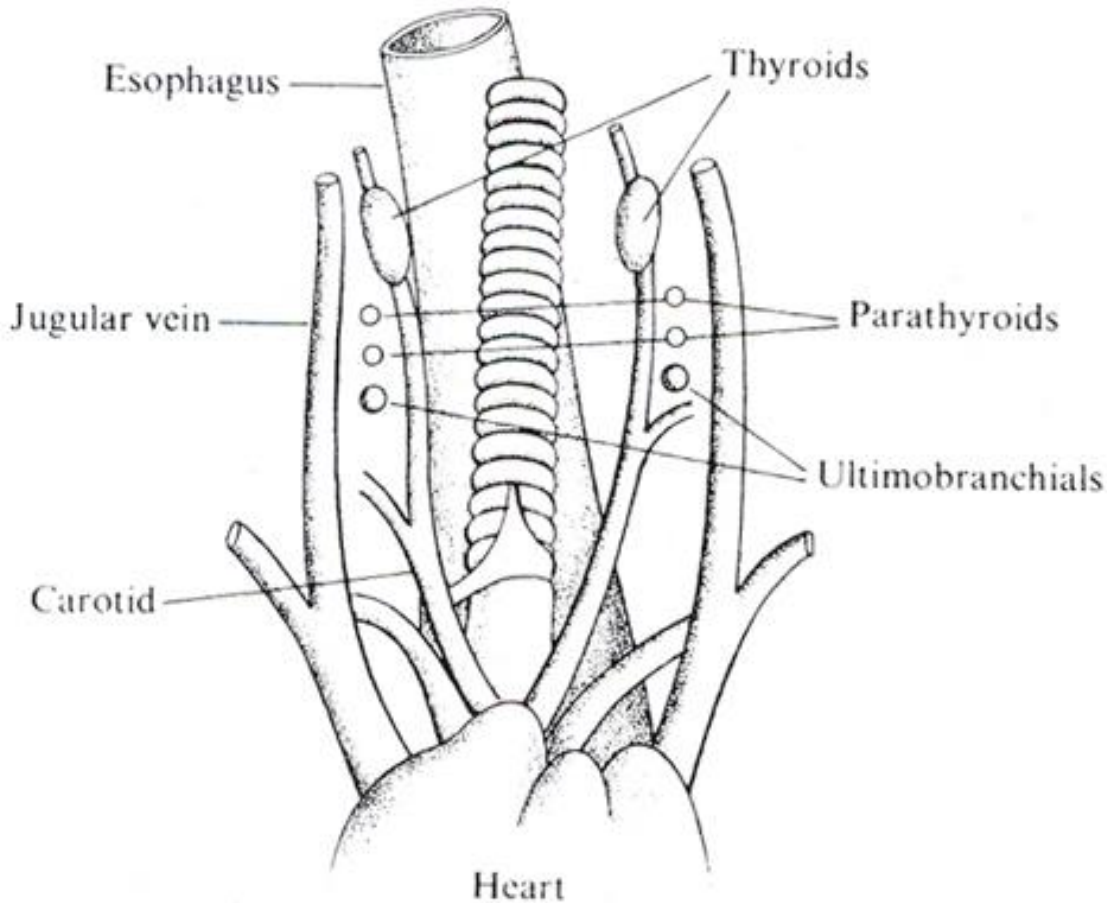
- relativně velké rozdíly
- velryby a sloni nemají *pars intermedia*, u primátů je silně redukována
- nejjednodušší u hlodavců a hmyzožravců
- u ježury portotuberální kanál (*prominent portotuberal tract*), typické pro ptáky a plazy





# Thyroidea, parathyroidea a ultimobranchiální tělíska

- podobně jako adenohypofýza z pharyngeální tkáně
  - thyroidea – spodní část hltanu (přední střevo)
  - parathyroidní tělíska – II, III, a IV žaberní oblouk
  - ultimobranchiální tělíska – VI žaberní oblouk

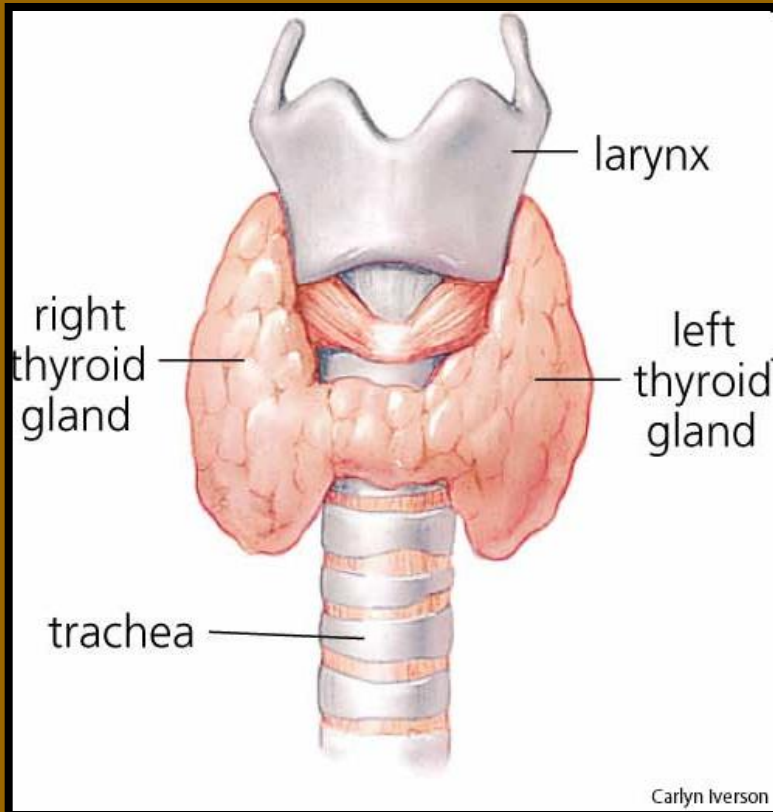


Gallus domesticus



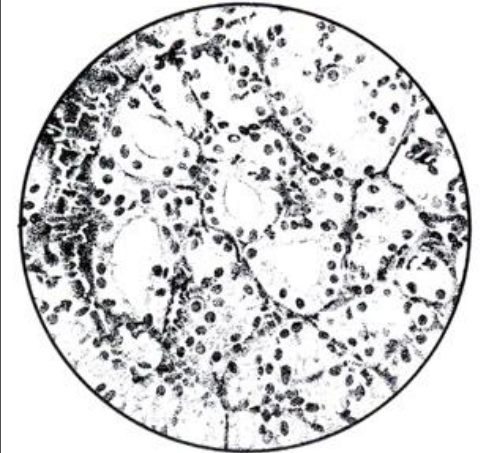
# Thyroidea

- u všech obratlovců
- její hormony u všech obratlovců
- regulace růstu, diferenciace, metamorfózy, reprodukce, hibernace, termogeneze
- pravděpodobně jediná endokrinní žláza s vnějším ukládáním svých produktů
- tyroxin (tetrajodtyronin,  $T_4$ ) a trijodtyronin ( $T_3$ )
- C-buňky – kalcitonin (ne vždy asociováno s thyroideou)



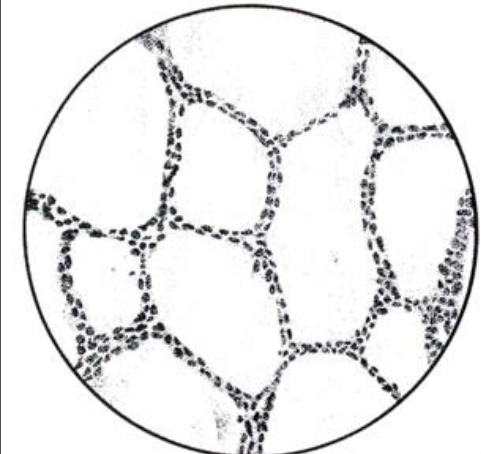
## aktivní stav

- kubické buňky
- minimum koloidu

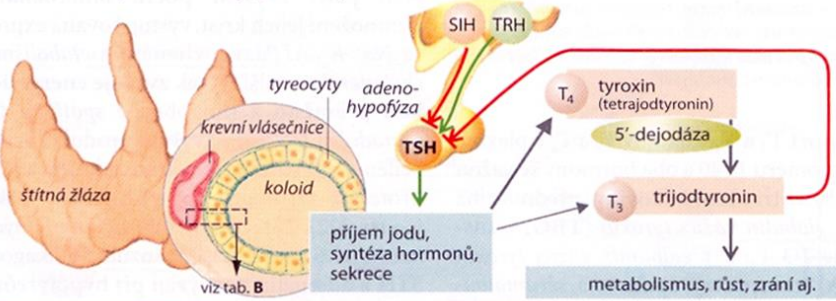


## inaktivní stav

- dlaždicovité buňky
- velké množství koloidu s thyroglobulinem

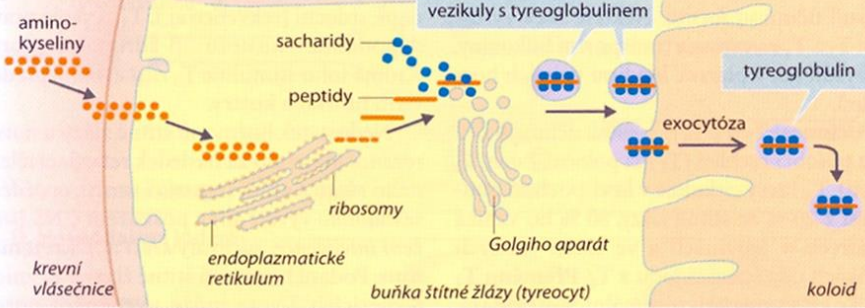


### A. Hormony štítné žlázy (přehled)

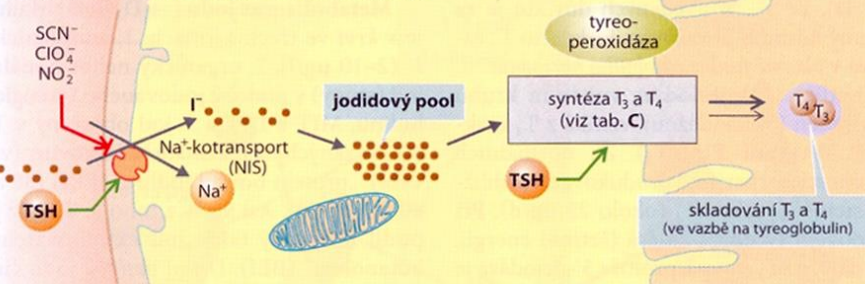


### B. Syntéza a sekrece hormonů

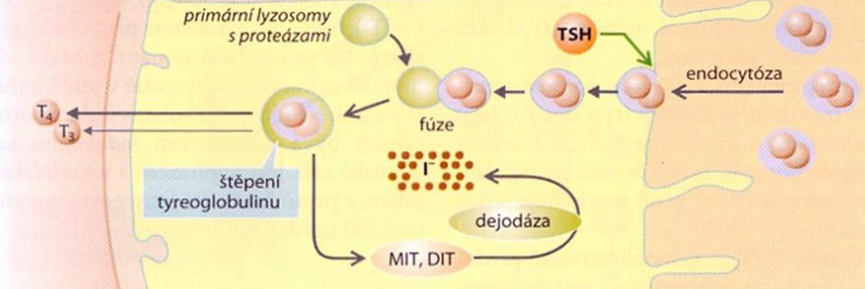
#### 1 syntéza tyreoglobulinu



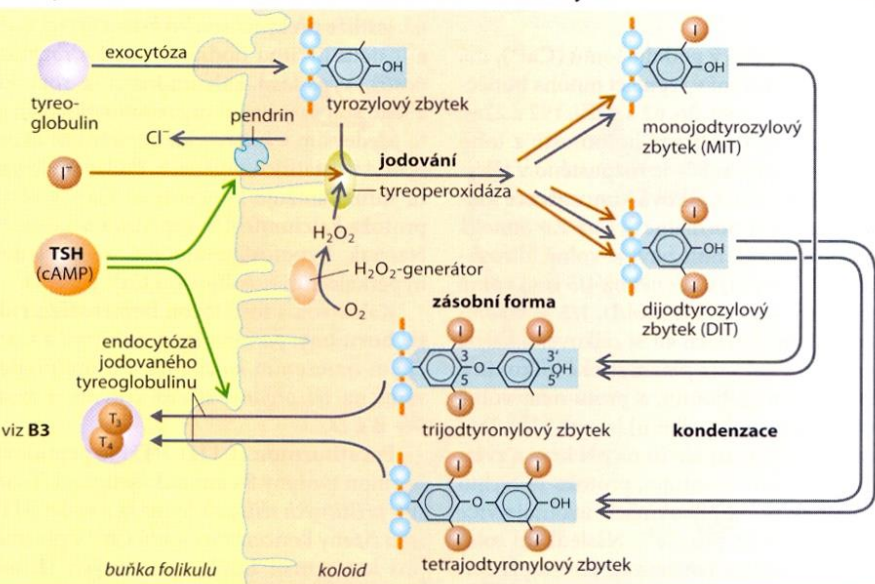
#### 2 příjem jodu, syntéza a skladování hormonů



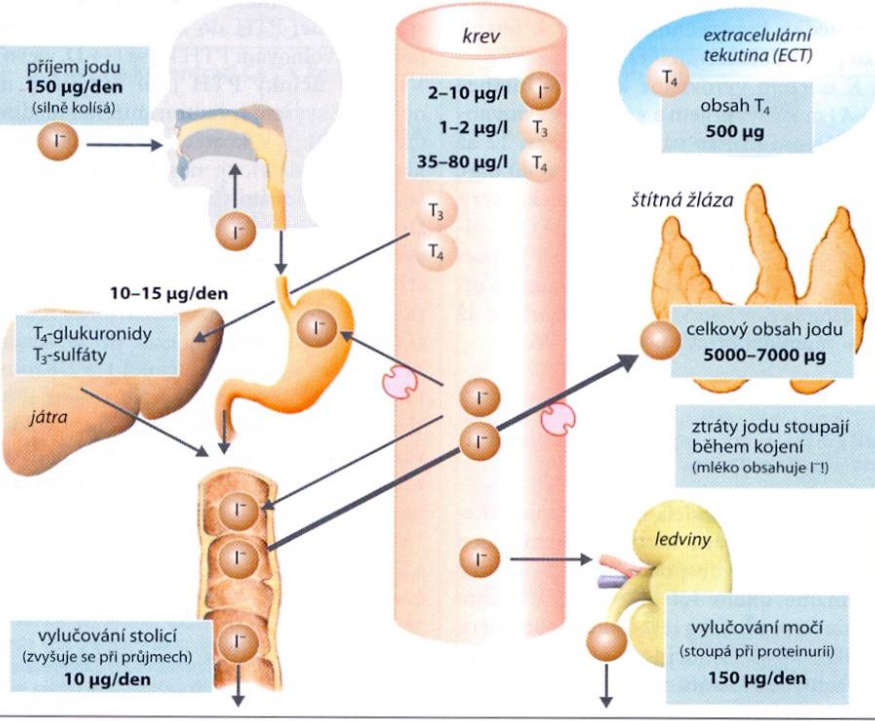
#### 3 sekrece hormonů



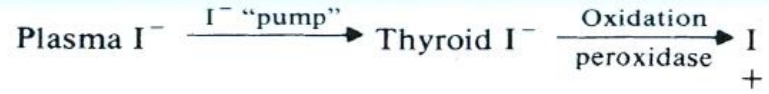
### C. Syntéza, ukládání a mobilizování hormonů štítné žlázy



### D. Hospodaření jodem

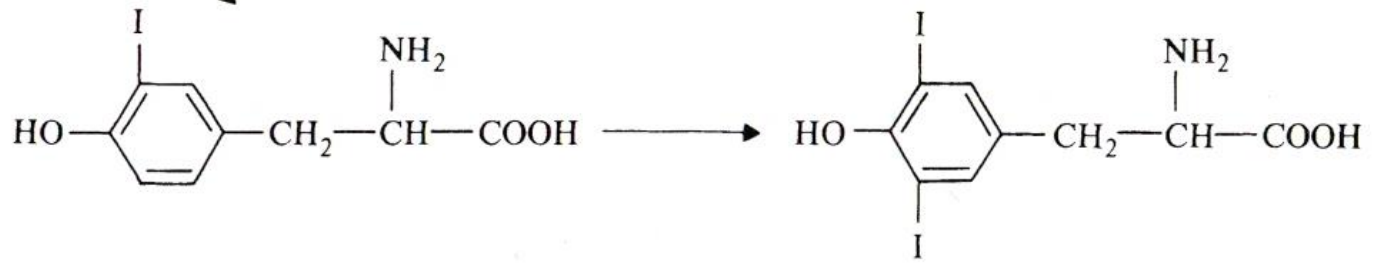


b)



# Syntéza thyroïdních hormonů

Tyrosine (as part of thyroglobulin)

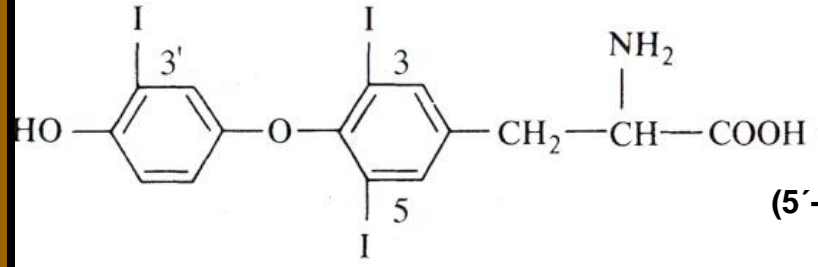


Monoiodotyrosine

Diiodotyrosine

Coupling reaction

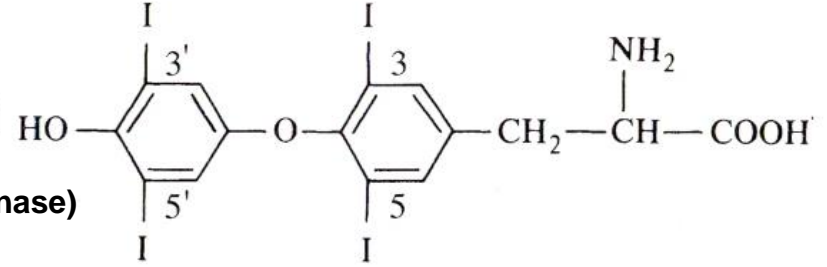
Coupling reaction



Triiodothyronine ( $T_3$ )

Deiodination

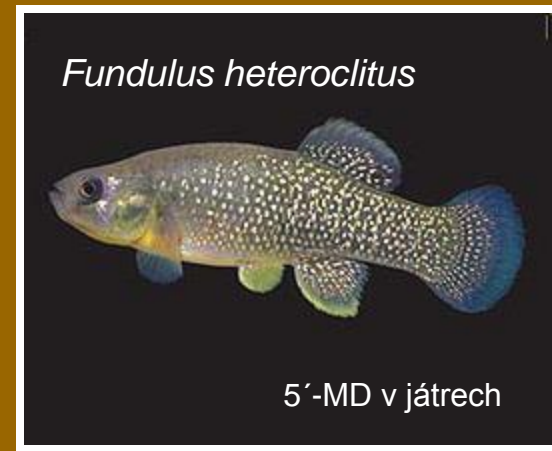
(5'-monodeiodinase)



Thyroxine (tetraiodothyronine,  $T_4$ )

## Tyroidní hormony (obecně)

- výjimečné přítomností halogenidu – jodu
- tyroxin ( $T_4$ ; 3,5,3',5'-tetraiodo-L-thyronine)
- triiodothyronine ( $T_3$ ; 3,5,3'-triiodothyronine)
- $T_4$  je produkováno 5x více jak  $T_3$  (savci), pevněji se váže s proteiny plasmy
  - $T_4$  má pomalejší obrat, pomalejší syntézu i poločas rozpadu
  - $T_3$  má vyšší afinitu k tyroidním receptorům než  $T_4$ 
    - ⇒ kvantitativní rozdíly v působení  $T_4$  a  $T_3$
- $T_3$  je z  $T_4$  syntetizován i mimo tyroideu, různé monodeiodinázy, zejména 5'-MD
  - typ I 5'-MD; játra, ledviny, mozek, hypofýza
  - typ II 5'-MD; mozek, hypofýza, placenta, hnědá tuková tkáň
- 5'-MD nalezeny u savců, ptáků, plazů, obojživelníků a kostnatých ryb
- u teleostei produkce hlavně  $T_4$ ,  $T_3$  produkováno v nepatrném množství
  - u hladovějícího pstruha narůst produkce  $T_3$  na 25% všech thyroidů
- obecně thyroidní hormony u všech obratlovců



➤  $T_4 : T_3 - 40 : 1$

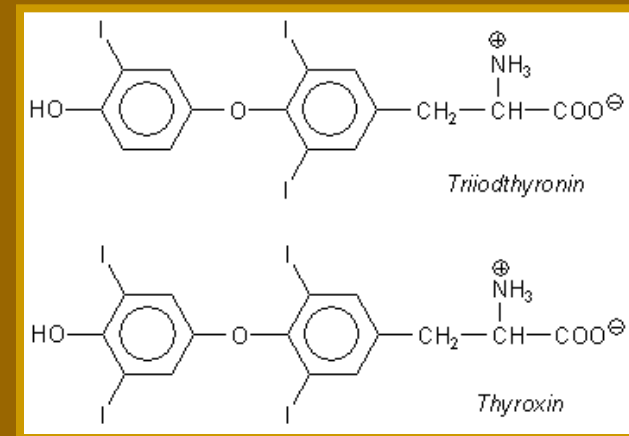
(člověk)

➤  $T_4 >$  dejodizace (5' dejodásou)  $> T_3$  (zejména v játrech a ledvinách, dále v cílových buňkách  $\rightarrow$  80-90%  $T_3$  extratyroidálně)

➤ jaderné receptory – transkripční kofaktory které posilují transkripci  
- celkové posílení proteosyntézy, biogeneze mitochondrií, aktivace metabolismu (zejména intermediální  $\Rightarrow$  růst), termogeneze

➤  $T_4$  – dominantní forma, málo aktivní v cílových buňkách (3-8x méně jak  $T_3$ )  
- úloha hlavně v negativní zpětné vazbě

➤  $T_3$  – vlastní nejvíce aktivní forma

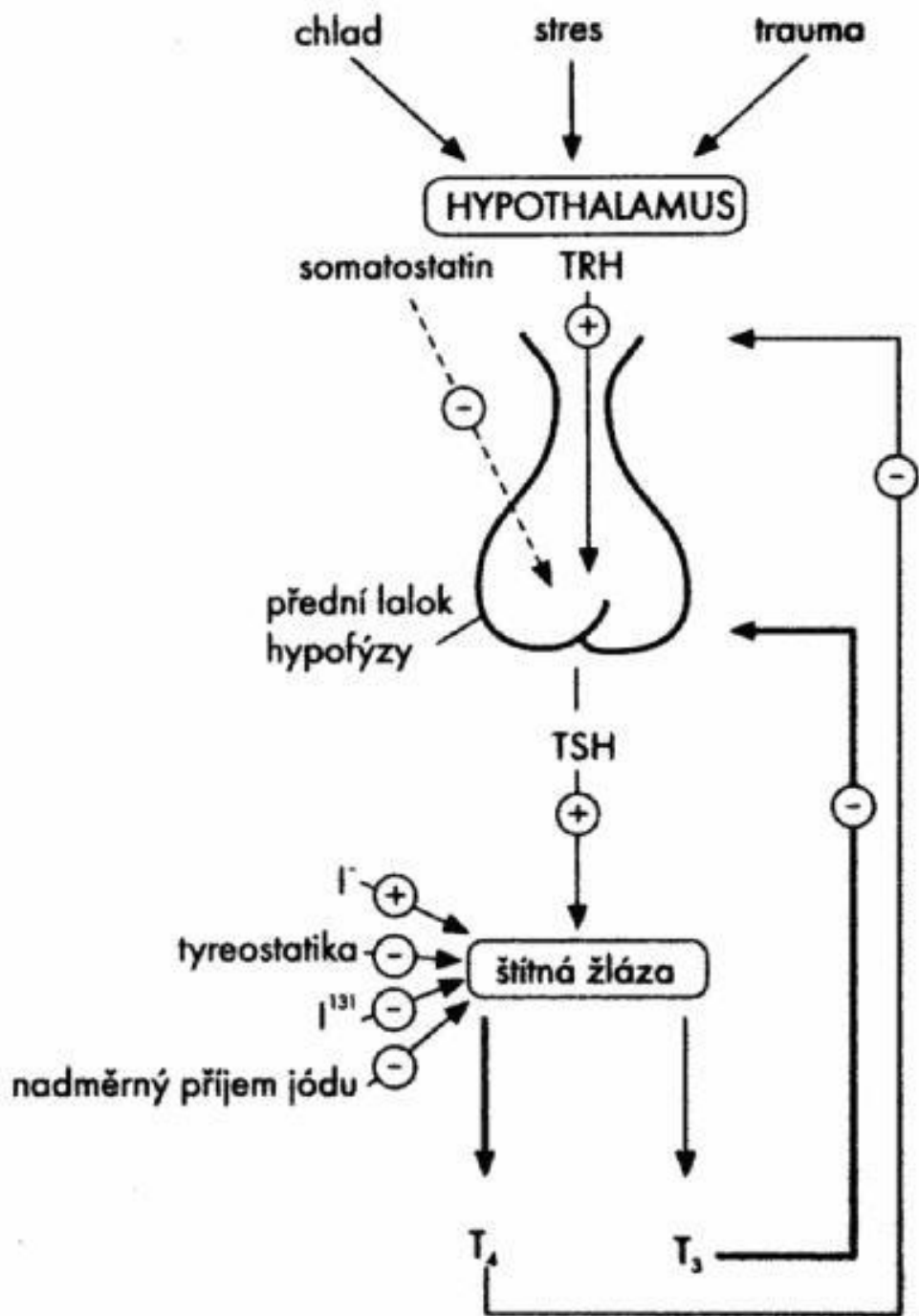


➤  $rT_3$  – reversní forma, dejodizace na vnitřním kruhu, neaktivní, stejně četná jak  $T_3$

➤ v plasmě vázáno zejména na globulin (tyreoglobulin, - 2/3), prealbumin a albumin, volně pod 0,3%, ale dost významné z hlediska aktivity

podkmen	třída	druh	tyroidní žláza	thyroidní aktivita, syntéza jodotyroninů
<i>Hemichordata</i>		<i>G. minutus</i>	-	-
Protochordata	Ascideacea	<i>C. intestinalis</i>	-	+
		<i>C. lepadiformis</i>	-	+
	Larvacea		-	+
	Thaliacea	<i>Salpa maxima</i>	-	+
Cephalo- chordata	Amphioxi	<i>B. lanceolatum</i>	-	+
<b>Vertebrata</b>	Agnatha	mihule larva	-	+
		dospělec	-	+
		sliznatka	+	+
	Chondri- chthyes	žralok	+	+
		rejnok	+	+
	Osteichthyes		+	+
	obojživelníci		+	+
	plazi		+	+
	ptáci		+	+
	savci		+	+

Regulace





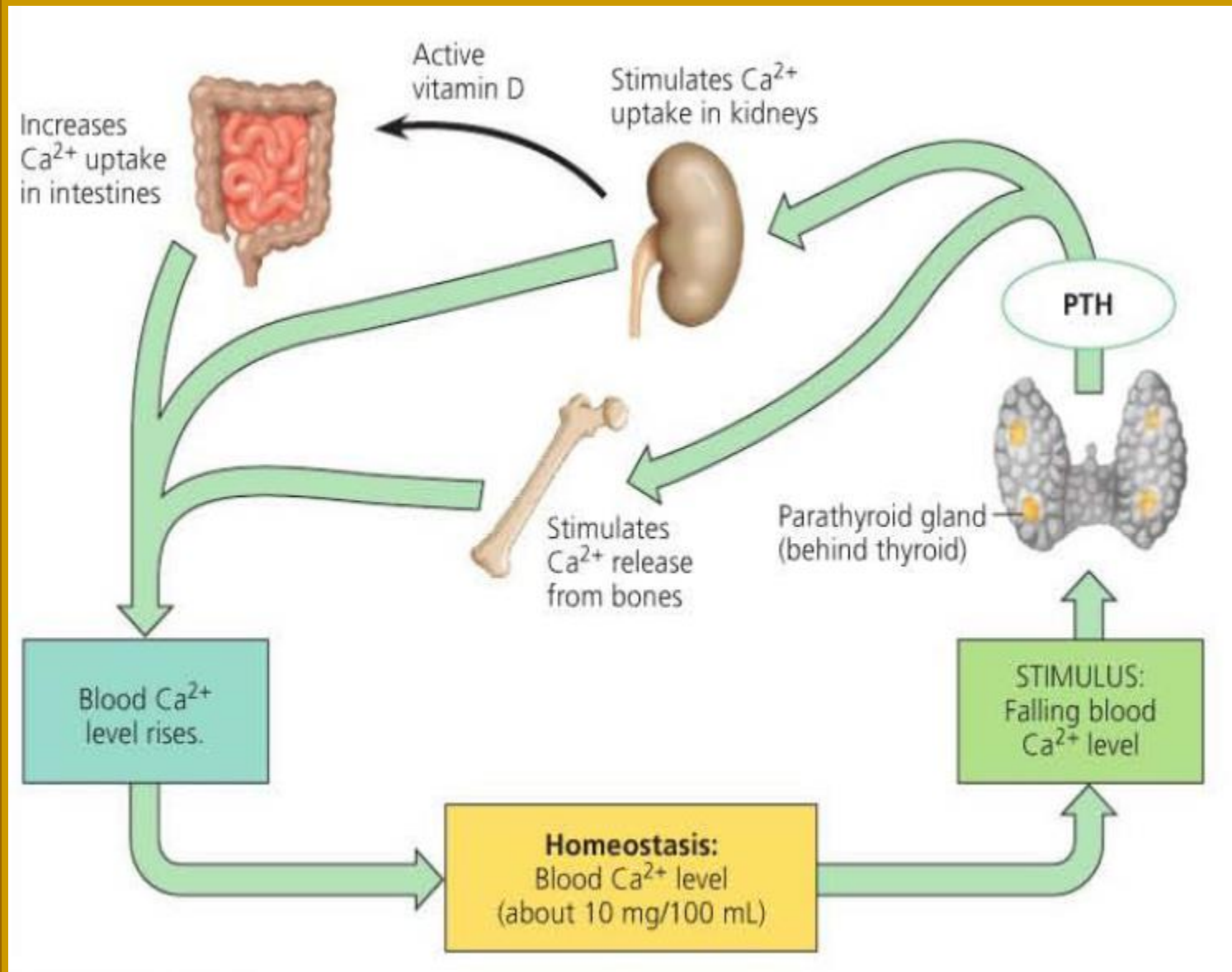
## Parathyroidea a ultimobranchyální tělíska

- objevují u obojživelníků a dále jsou přítomna u plazů, ptáků savců
- buď samostatné struktury nebo spojené s tyroideou
- vyskytují se v 1-3 párech
  - krokodýli 1 pár, želvy a hadi 2 páry, ještěři 1-3 páry
  - ptáci a savci 1-2 páry
- původ z žaberních oblouků -> ryby a vodní larvy obojživelníků je nemají



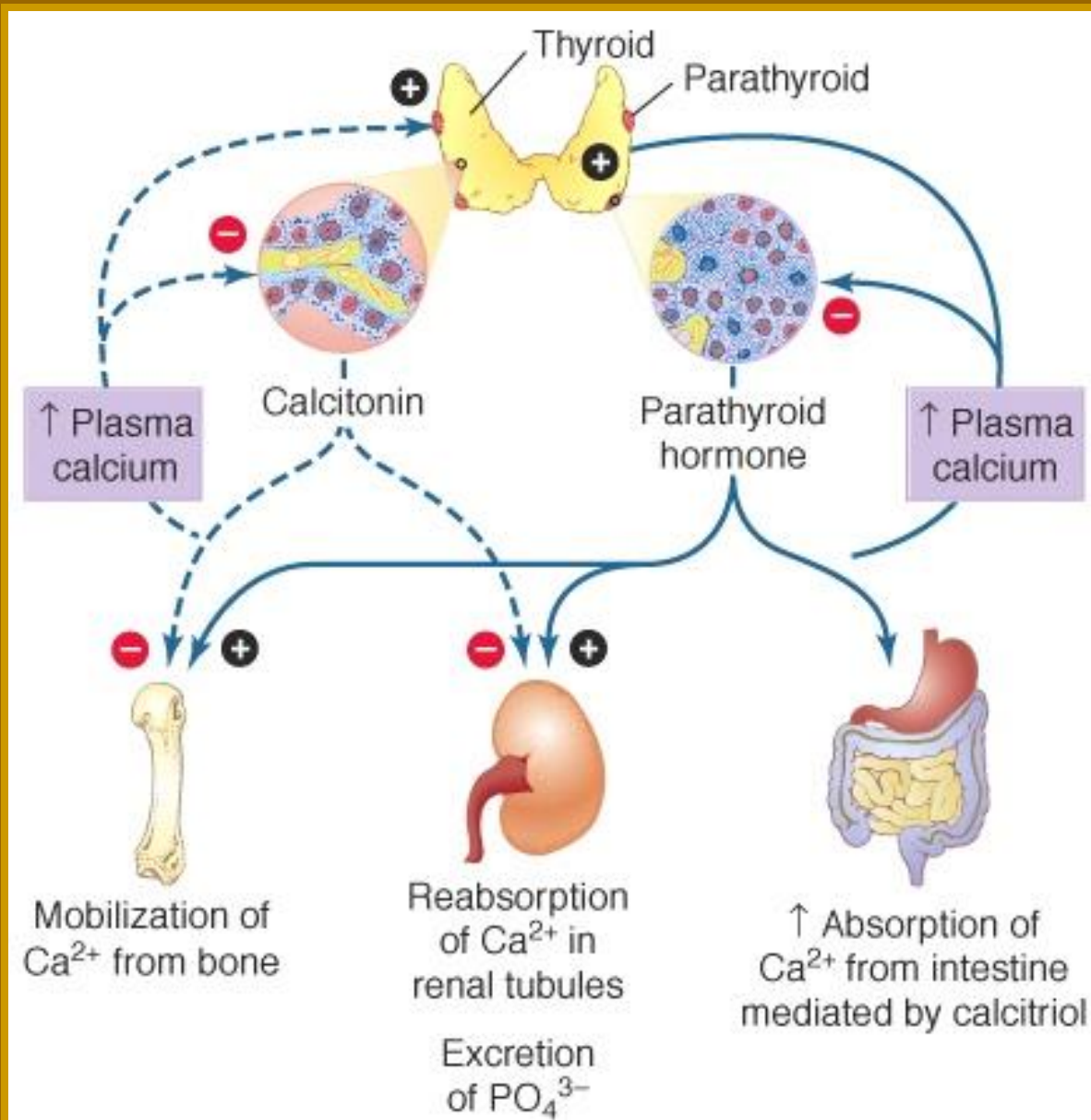
# Parathyroidea – příštítná tělíska – parathormon (PTH, 84 AA)

- Metabolismus  $\text{Ca}^{2+}$ , PTH – zvýšení resorbce  $\text{Ca}^{2+}$  a jeho uvolňování z kostí (osteoklasty)



# Kalcitonin (32mer peptid) – parafolikulární buňky tzv. C buňky tyroidei

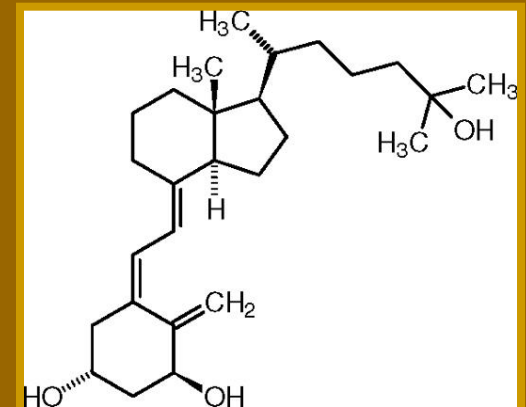
- Stimulace ukládání  $\text{Ca}^{2+}$  zejména do kostí

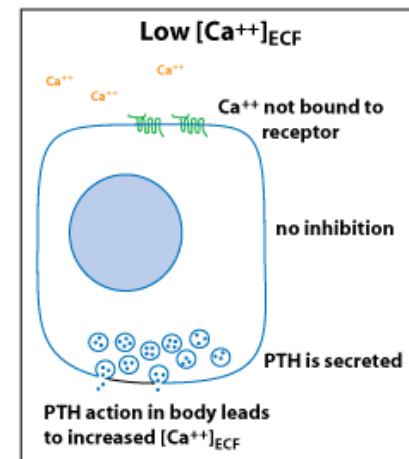
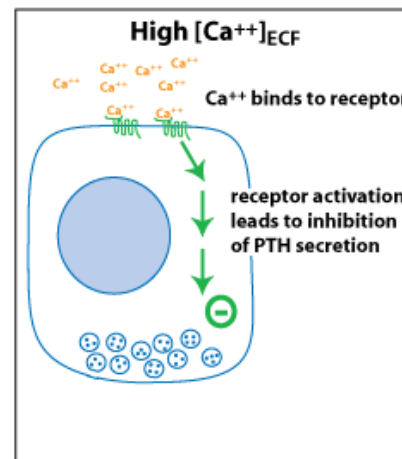
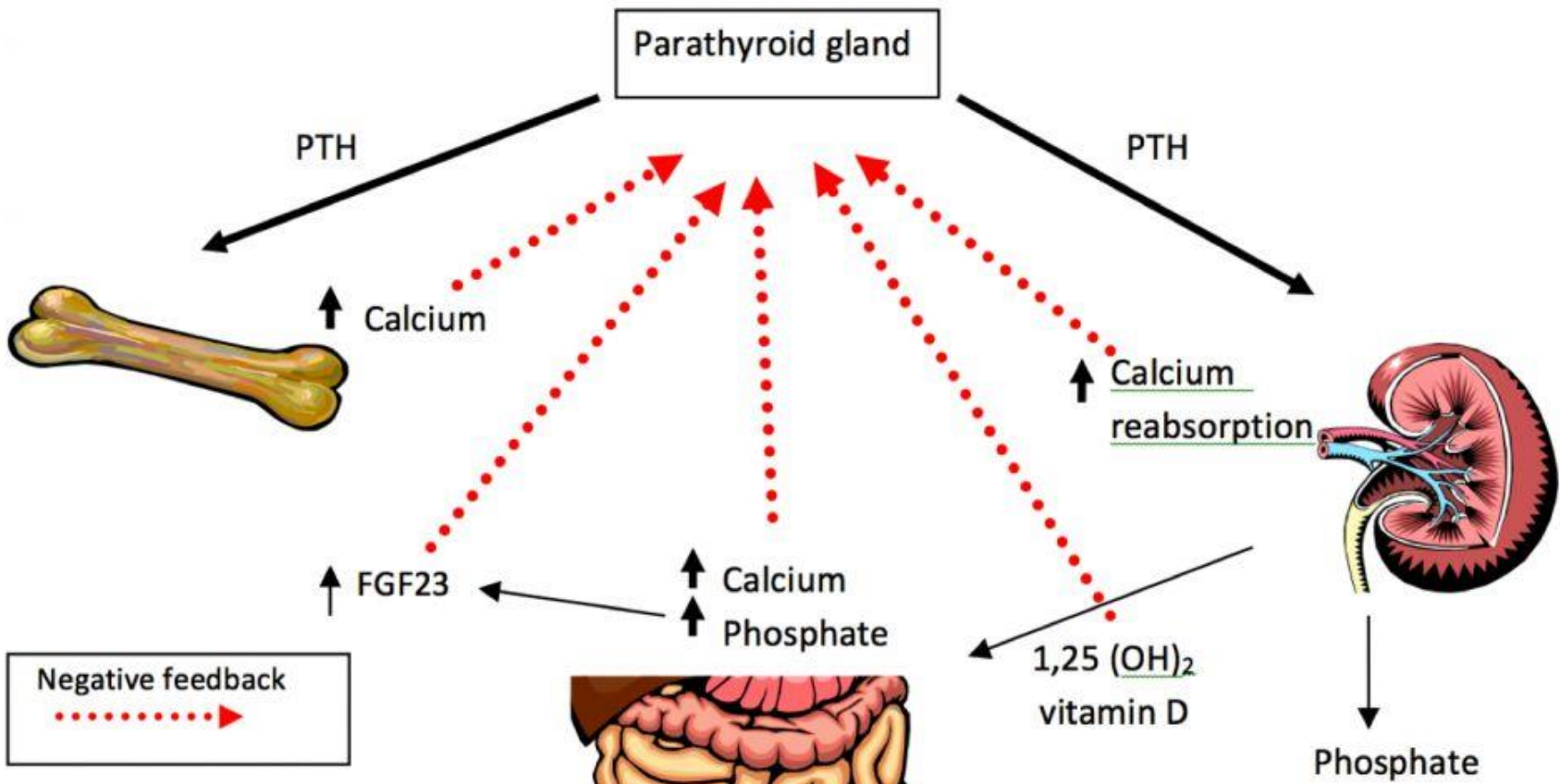


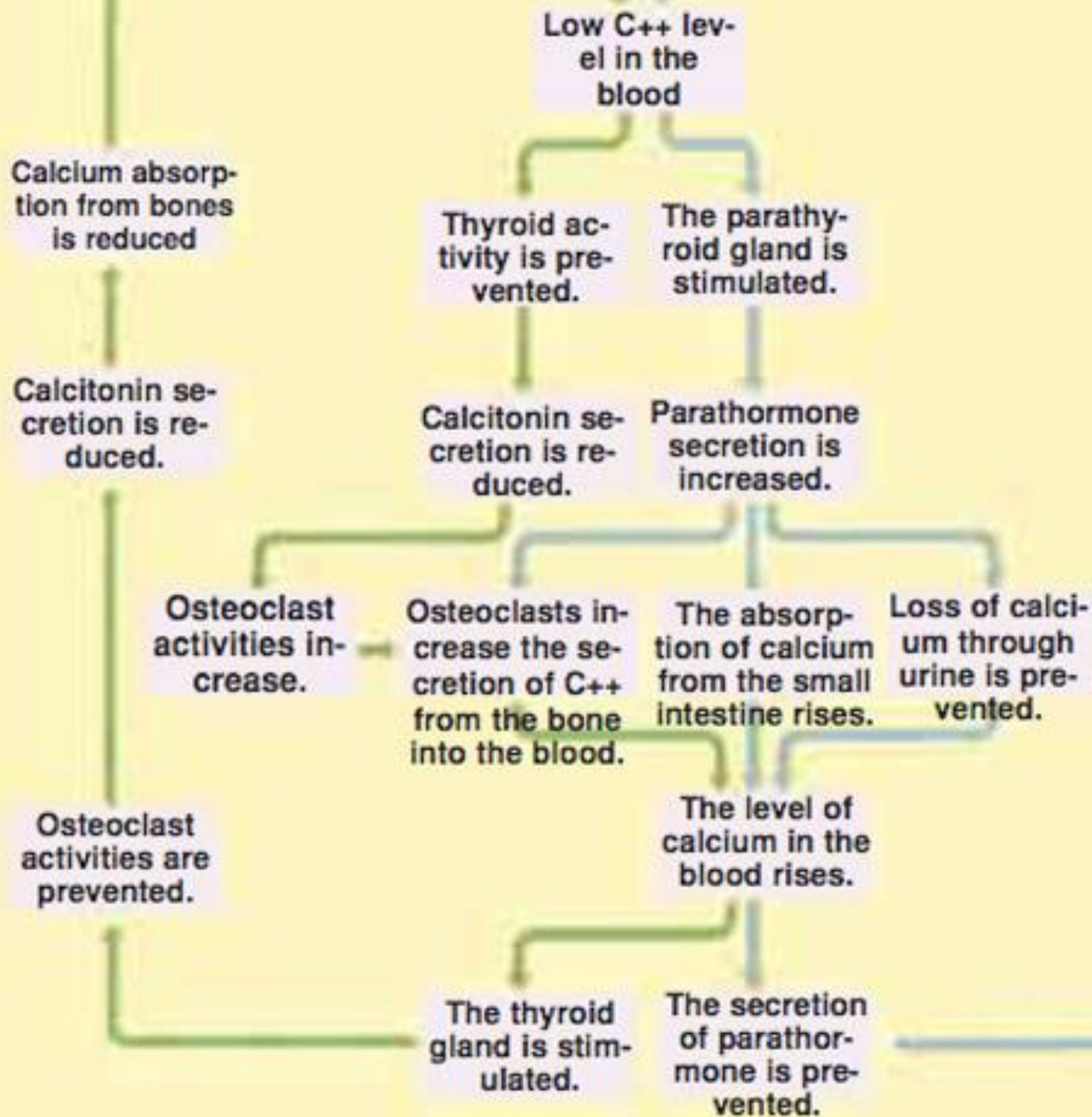
## Kalcitrol

(1,25-(OH)<sub>2</sub>-cholecalciferol)

- z vit D (UV na kůži, potrava)
- hlavní regulace posledním krokem syntézy 1 $\alpha$ -hydroxylázou v ledvinách
- lipofilní, steroidům podobný
- indukce zejména  $\text{Ca}^{2+}$  vázajícího proteinu (CaBP) a  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPazy
- resorpce a ukládání  $\text{Ca}^{2+}$
- cílové orgány: **ledviny, střevo, kosti**, placenta, mléčné žlázy,..
- Předávkování => podpora PTH



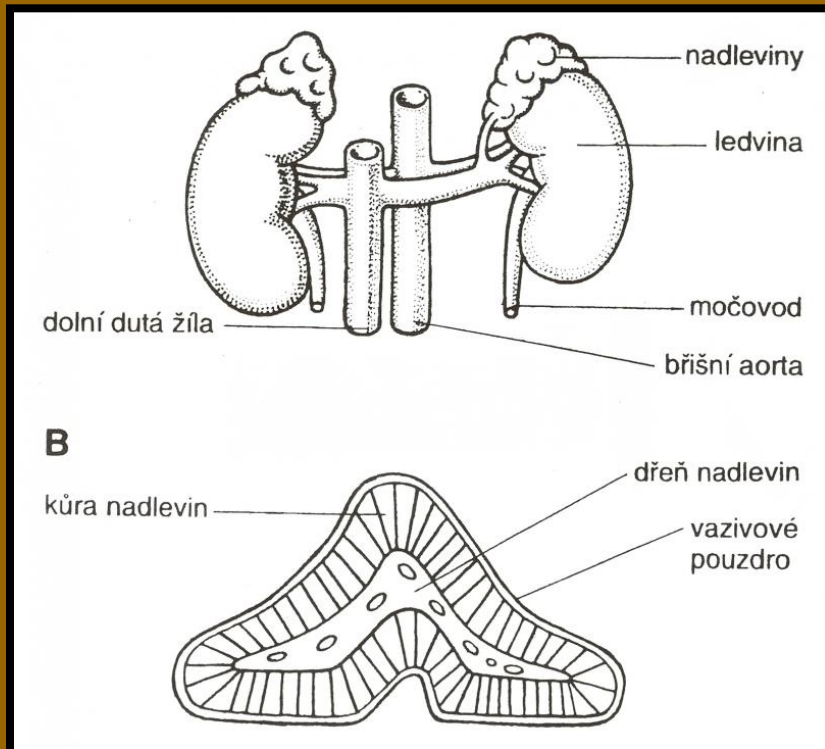
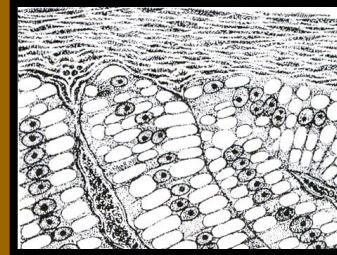




# Nadledviny, adrenální žlázy

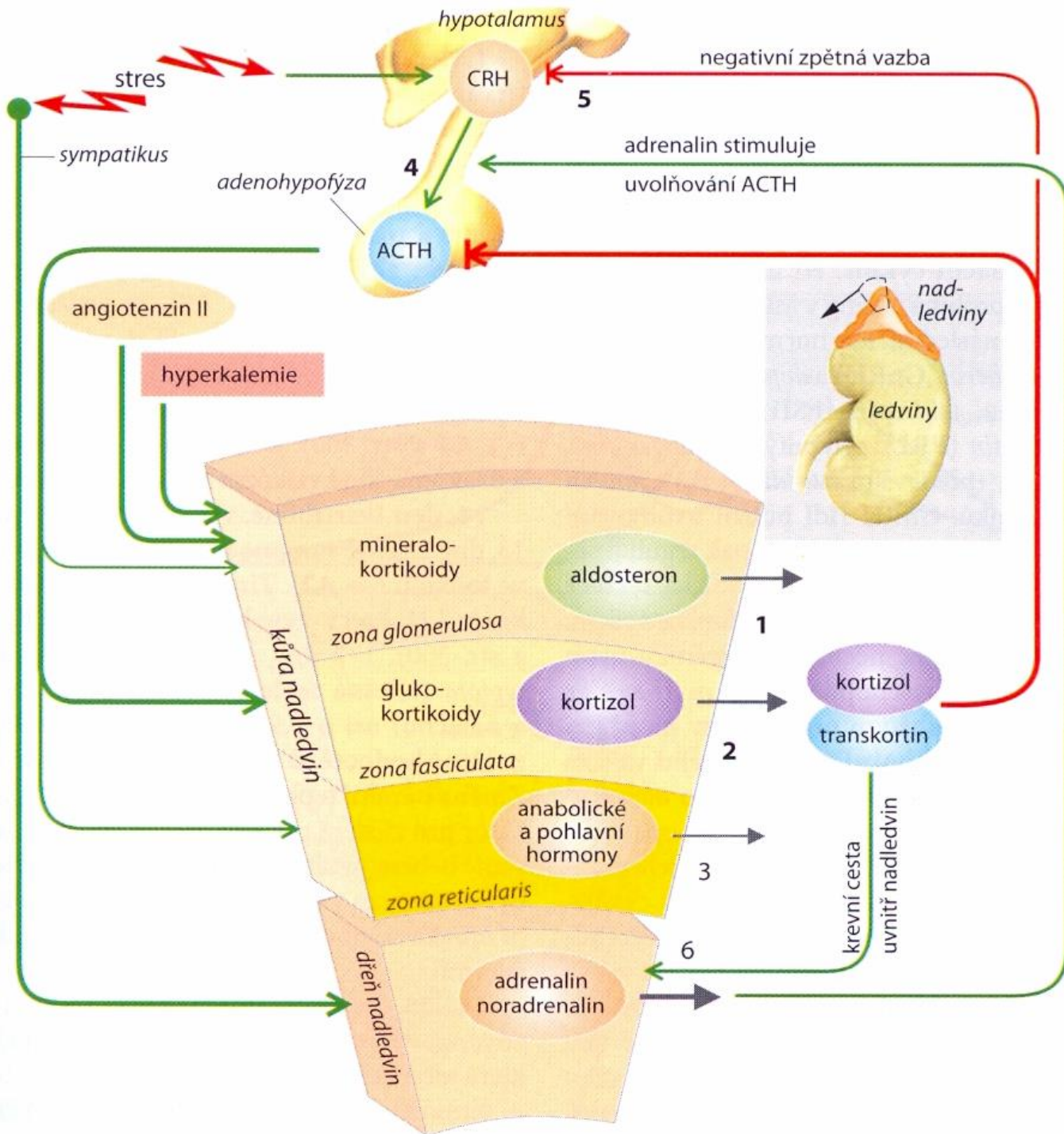
**kůra nadledvin** – adrenokortikální tkáň

- mezodermální původ
- produkce steroidních hormonů
- mineralokortikoidy (zg), glukokortikoidy (zf), androgeny (zr)



**dřeň nadledvin** (chromafinní tkáň)

- neurální tkáň, homolog ganglií sympatiku
- A buňky – adrenalin (epinephrin)
- NA buňky – noradrenalin (norepinephrin)



**ACTH**– udržování struktury kůry nadledvin, hotovost a tvorba hormonálních prekurzorů (adenohypofýza)

**Mineralokortikoidy (ZG) – Aldosteron, kortikosteron, 11-deoxykortikosteron**

- zvýšení resorpce  $\text{Na}^+$  a tím i vody v distálním tubulu a sběrném kanálku ledviny, vylučování  $\text{K}^+$ , stimulace hyponatrémii ( $\downarrow\text{Na}^+$ ), hyperkalémií ( $\uparrow\text{K}^+$ ), zmenšením objemu krve, uvolňování stimulováno angiotenzinem II + částečně i samotným ACTH.

**Glukokortikoidy (ZF) – kortizol**

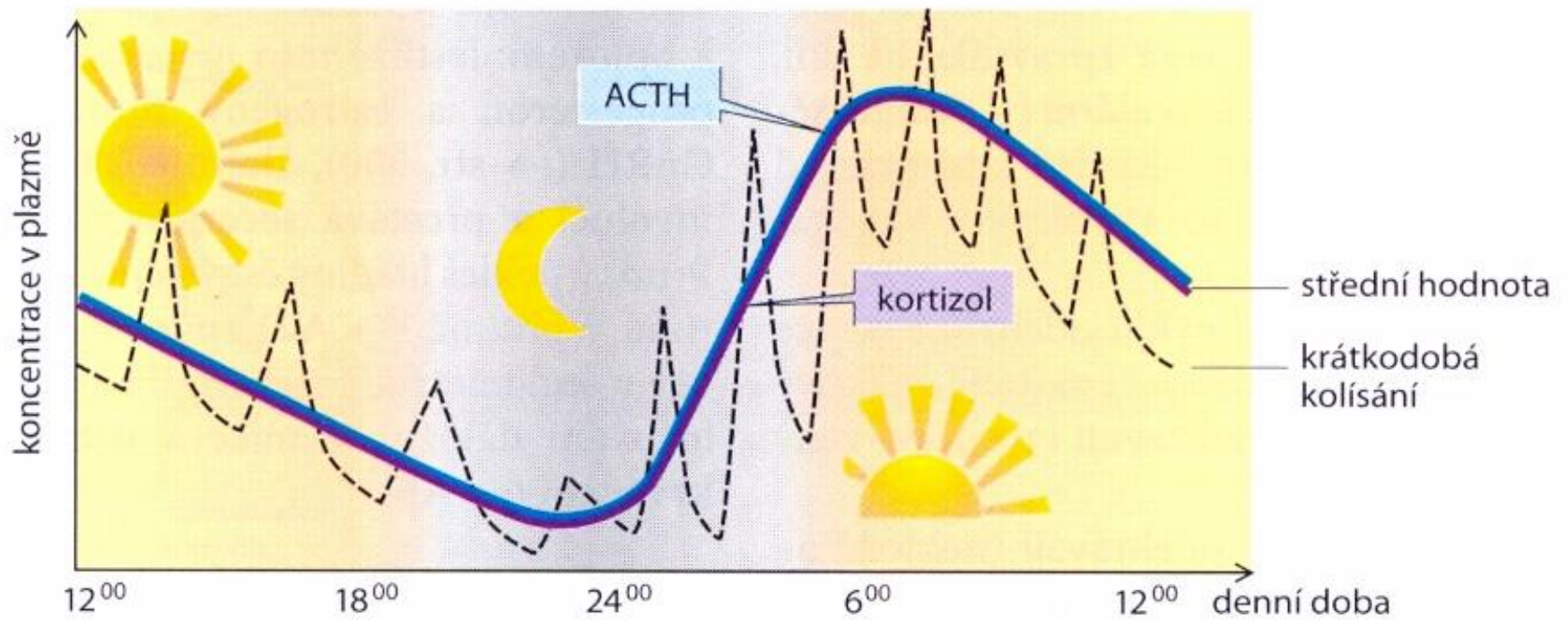
- glukoneogeneze, z bílkovin (proteokatabolický efekt), potlačení i syntézy bílkovin (aminokyseliny), částečně inhibice transportu glukósy do buněk a její utilizace, štěpení triacylglycerolů – zvýšení koncentrace mastných kyselin v krvi, senzibilizace cév svaloviny pro katecholaminy (přesun krve do svalů), snížení glomerulární filtrace a vylučování vody
- potlačení imunitních funkcí (zánět atd.), nedostatek i nadbytek poruchy psychiky

**Androgeny (ZG) – dehydroepiandrosterol (DHEA, docosahexaenoic acid ethyl ester),**

u žen většina produkce pohlavních steroidů, muži 1/3, zbytek testes



## Denní rytmicita produkce ACTH a kortizolu u člověka

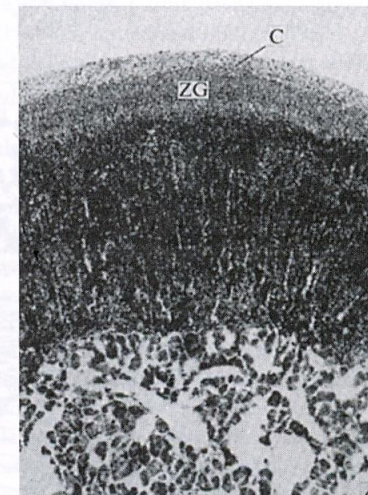
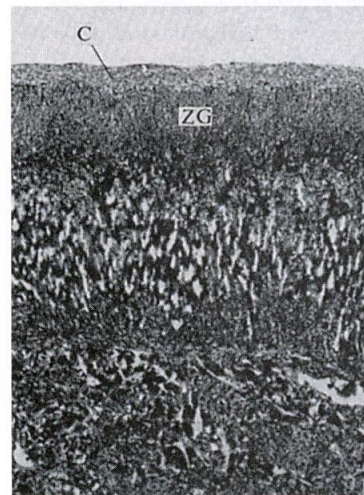
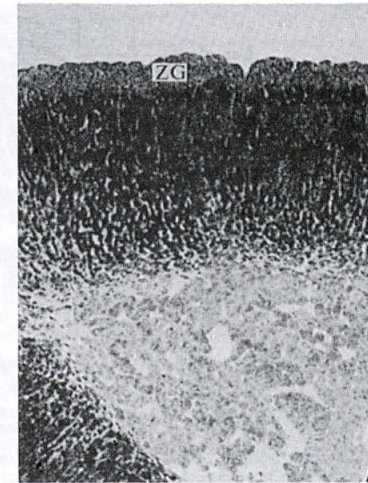


# Dopad dostupnosti „Na“ (a vody) na strukturu kůry nadledvin



nedostatek Na

dostatek Na



## Srovnání velikosti nadledvin u různých druhů

	hmotnost (kg)	podíl na celku (10E3)	dreň (mg)	kůra (mg)	poměr
kur	2	0,1	100	100	1:1
pes	15	0,1	250	1250	1:5
kočka	3	0,123	20	350	1:17,5
potkan	0,2	0,21	2	40	1:20
králík	3	0,137	10	400	1:40
morče	0,5	1	8	500	1:62,5

Primáti během embryogeneze „fetalní zóna“ mezi dřemí a kůrou

- produkce dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS),  
v placentě je přeměňován na estrogen – regulace gravidity

Někteří hlodavci během dospívání (samci) a během gravidity tzv. X-zonu / přechodnou zónu (pod kontrolou LH), produkce steroidů ale neznámá

Obecně u mnoha druhů změny ve struktuře a aktivitě v závislosti na stadiu embryogeneze, pohlavním dospívání, graviditě

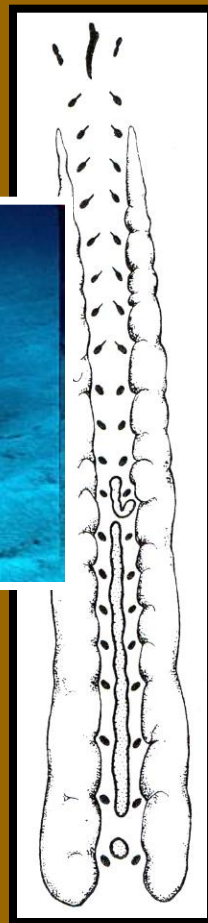
- často úloha LH nebo FSH
- přeměna NA buněk na A buňky
- vysoké hladiny steroidů indukují přeměnu NA na A

(phenylethanolamine-N-methyltransferase)



# Fylogeneze nadledvin

- vždy v zadní části těla v blízkosti ledvin
- s fylogenezí integrace chromafinní tkáně (dřeň) se steroidogenní tkání (kůra)



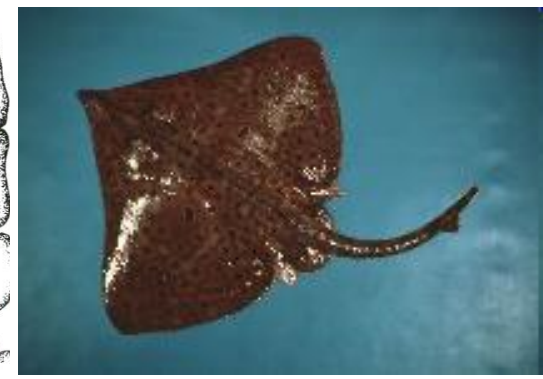
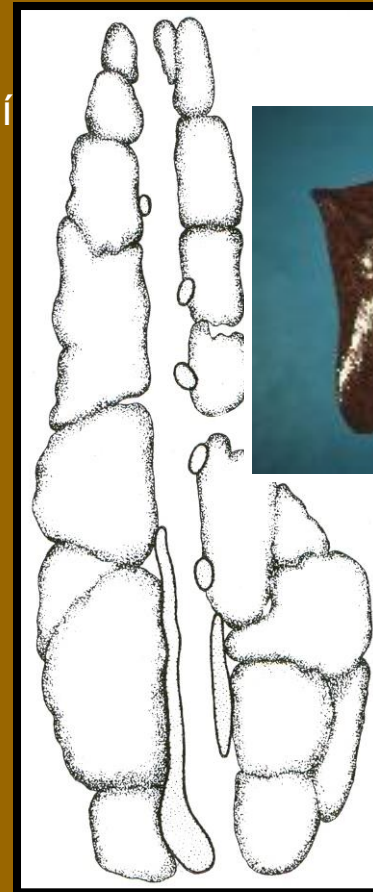
chromafinní  
catecholaminogenní  
tkáň



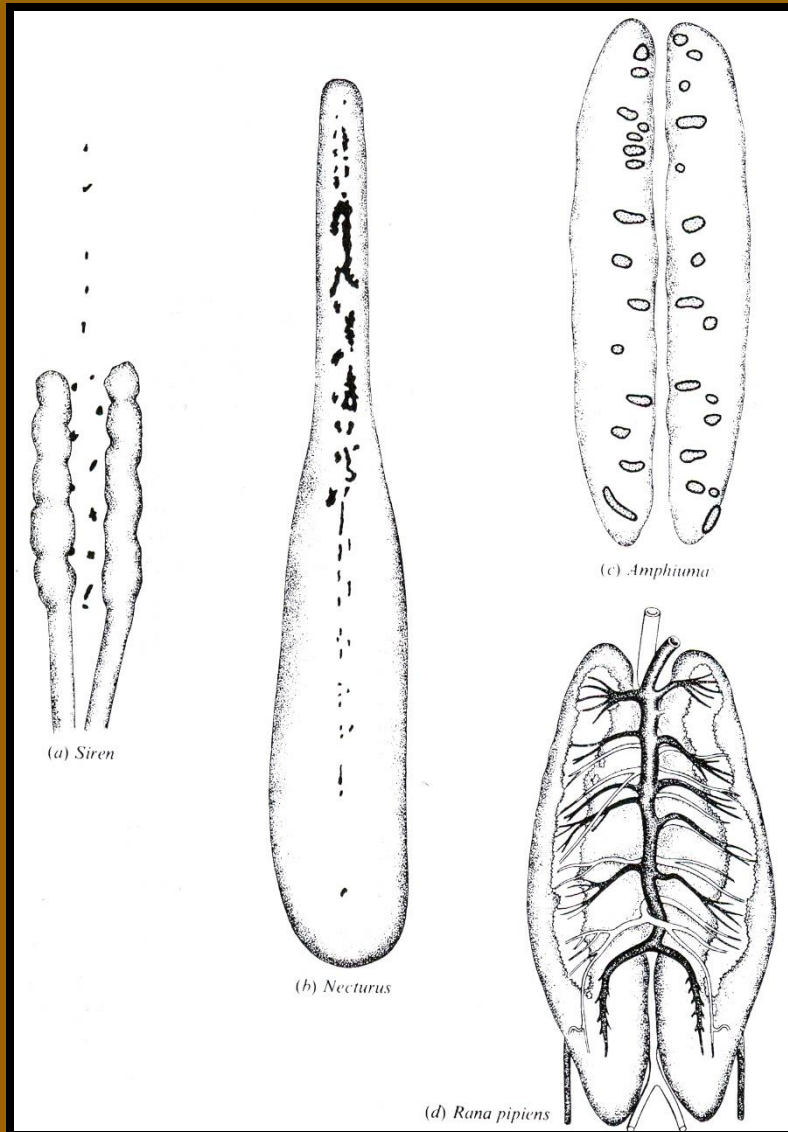
steroidogenní  
tkáň



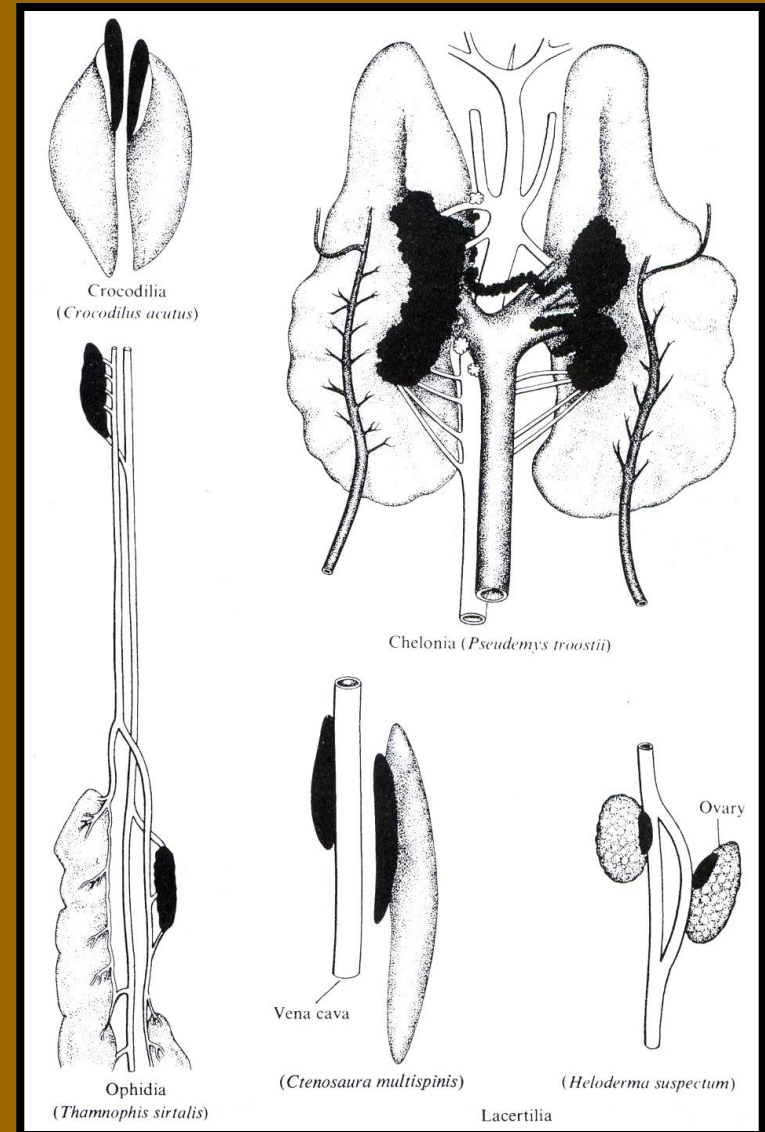
ledviny



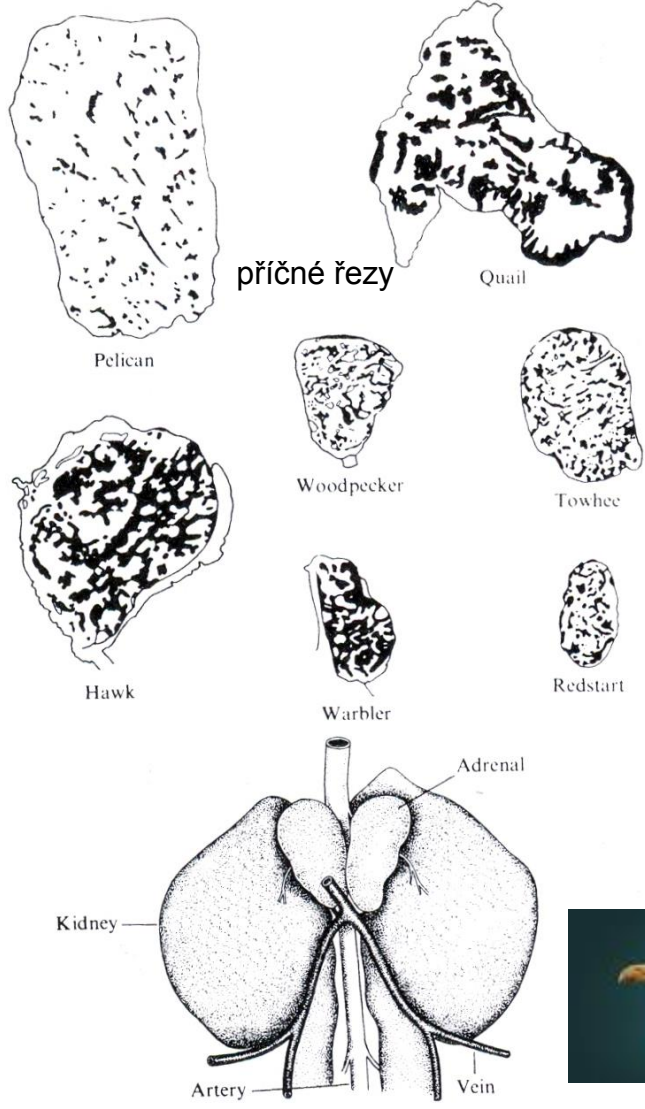
# obojživelníci



# plazi



# ptáci



# savci

