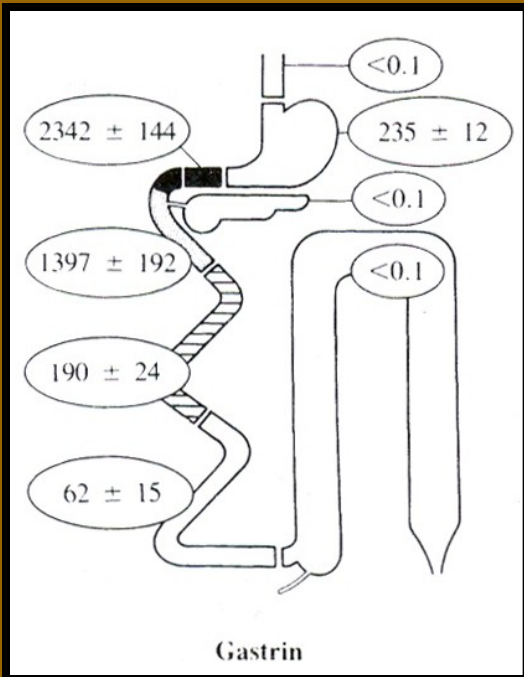


Trávicí trakt, jako endokrinní žláza

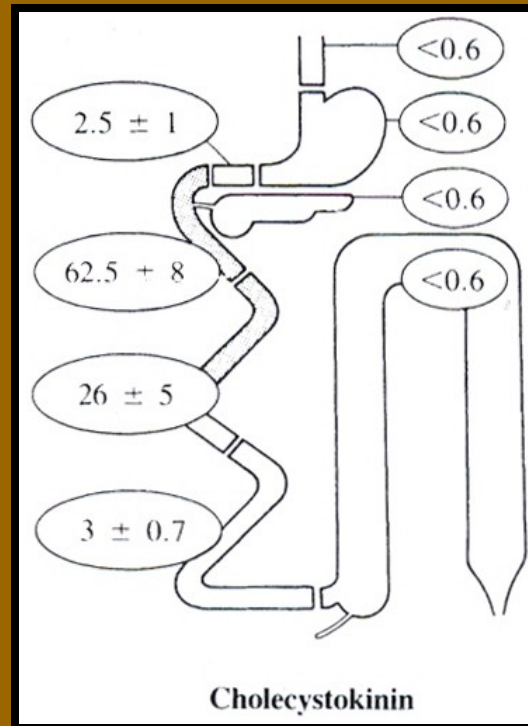
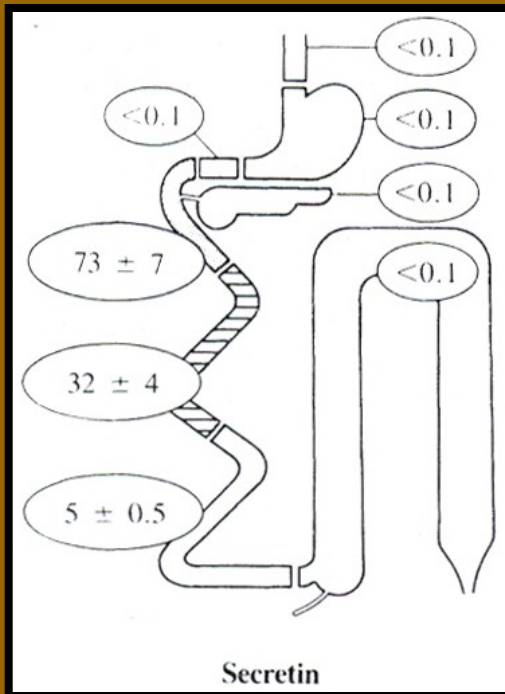
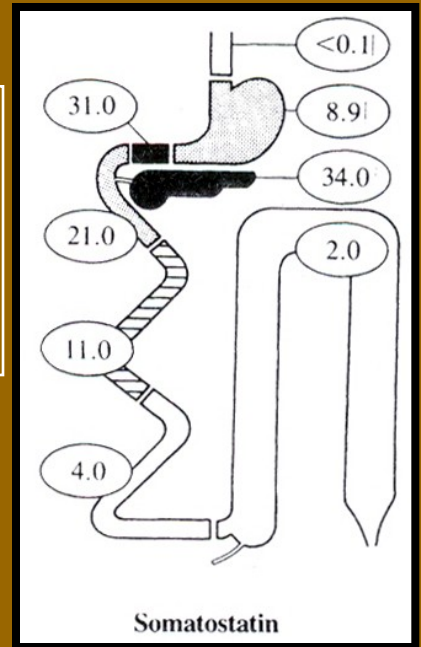
(gastroenteropankreatický systém - GIP)

Střevo

- střevo / trávicí ústrojí je „největší endokrinní orgán/tkáň“
- vlastní endokrinní buňky jsou difusně rozšířeny => difúzní neuroendokrinní systém (DNES)
- sekretin (S-buňky), somatostatin (D-buňky), glukagonu podobný peptid (L-buňky), cholecystokinin-pankreatozymín (M-, I-, CCK-buňky), gastrin (G-buňky), pankreatický peptid (PP-buňky), trávení inhibující peptid (gatric IP, GIP), vasoaktivní střevní peptid (vasoactive intestinal peptide, VIP)
- sekrece regulována vlastním průběhem trávení a jeho produkty, v některých případech také parasymptikem (bloudivý nerv – *n.vagus*)
- tyto endokrinní buňky mají možná původ v neurálních buňkách
 - (neuroektoderm, neurální lišta)
 - některé z těchto hormonů se vyskytují i v mozku
 - (cholecystokinin, gastrin, VIP, somatostatin,...)



Koncentrace vybraných hormonů (pmol/g v oválech) a hustota příslušných endokrinních buněk (počet buněk na mm²) v daném regionu v trávicím traktu člověka



Gastrin

(G-buňky, hlavně žaludeční a duodenální sliznice) - stimulace žaludeční a pankreatické sekrece, inzulínu, glukagonu. Stimulace motility žaludku a střeva, trofický efekt na sliznici trávicího traktu celkově

Produkce indukována parasymptikem, nárůstem pH žaludku a přítomností AMK a peptidů v žaludku. Produkce tlumena somatostatinem

Cholecystokinin

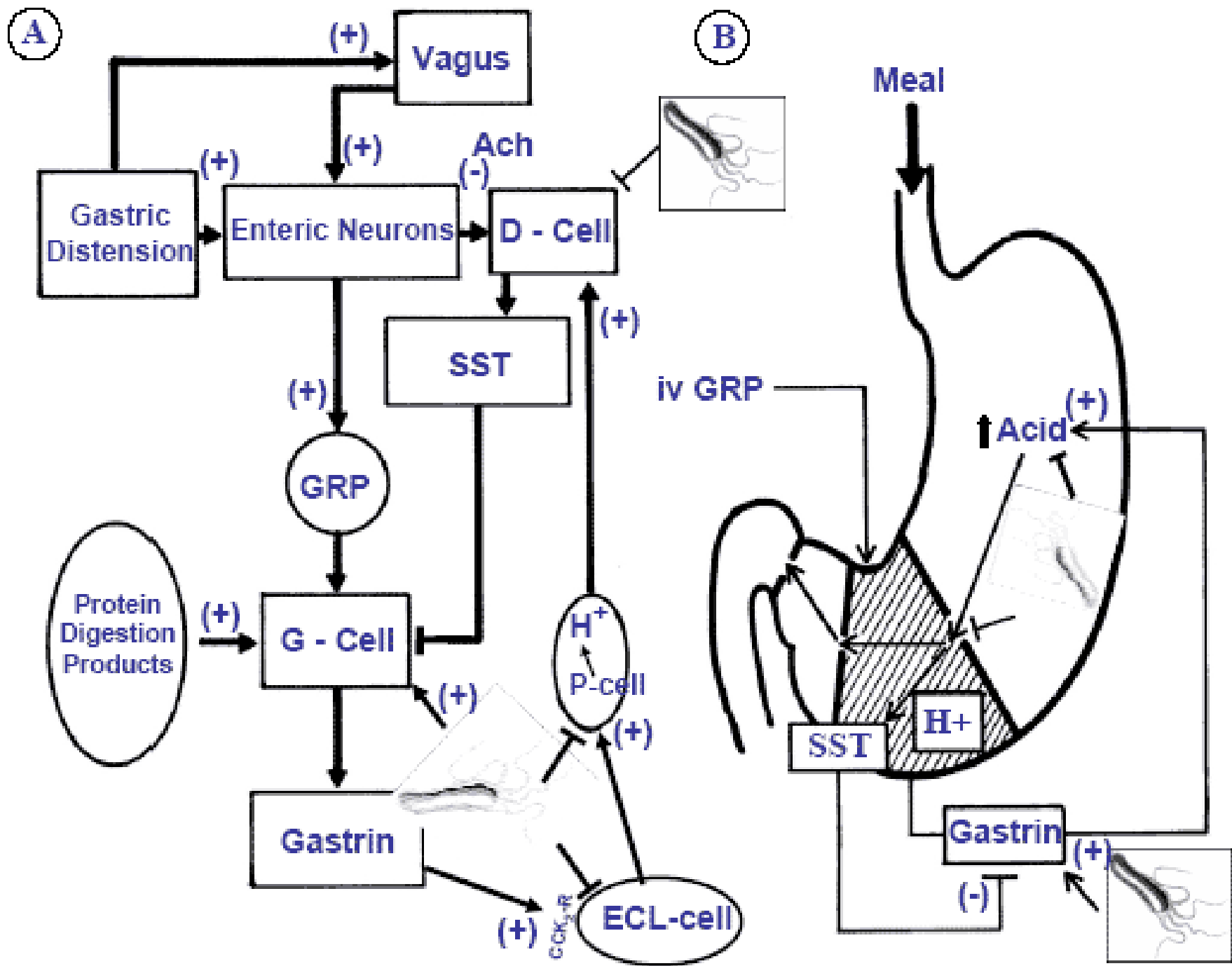
(epitelie apikální části duodena) – stimuluje vylučování žluči a pankreatické šťávy (+ syntézu jejích enzymů), kontrakci žlučníku, inhibuje vyprázdnění žaludku, má trofický vliv na pankreas, stimuluje sekreci glukagonu

Produkce indukována produkty trávení – AMK, peptidy, mastné kyseliny

Sekretin

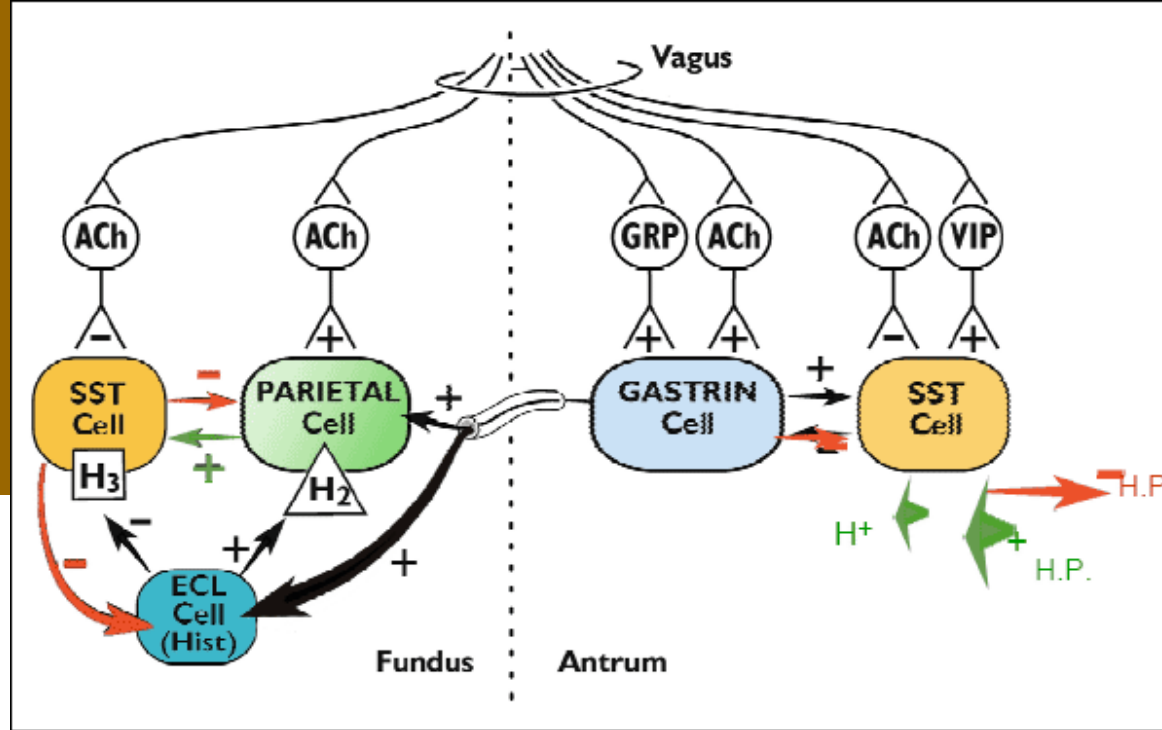
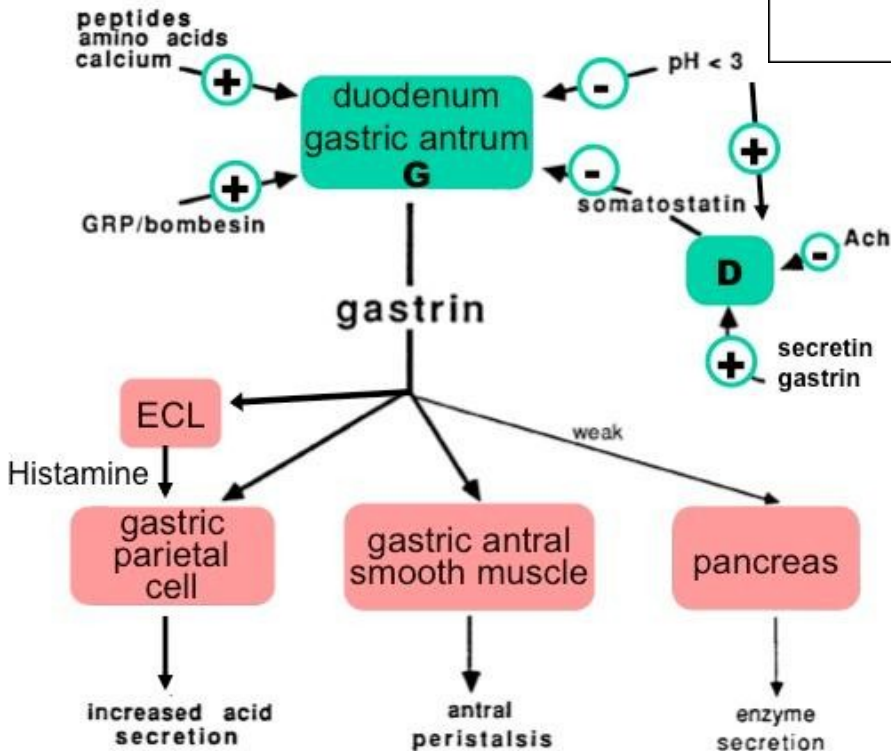
(S buňky přední části *jejuna*) – stimulace sekrece pankreatu (hlavně HCO_3^- , voda, ionty). Inhibuje sekreci žaludku a motilitu tlustého střeva

Produkce po stimulaci AMK, peptidy a nízkým pH.



Účinky gastrinu a jeho regulace prostřednictvím bloudivého nervu (n. vagus; parasympatikus)

Gastrin summary



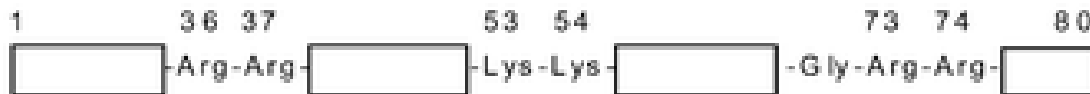
GRP - Gastrin releasing peptide
 Ach – acetylcholin
 SST – somatostatin
 ECL - enterochromafinní buňky

Tvorba gastrinu

Preprogastrin



Progastrin



Glycine-extended gastrin₁₇ (Ggly)



Gastrin₁₇ (Gamide)



Sulphated gastrin₁₇

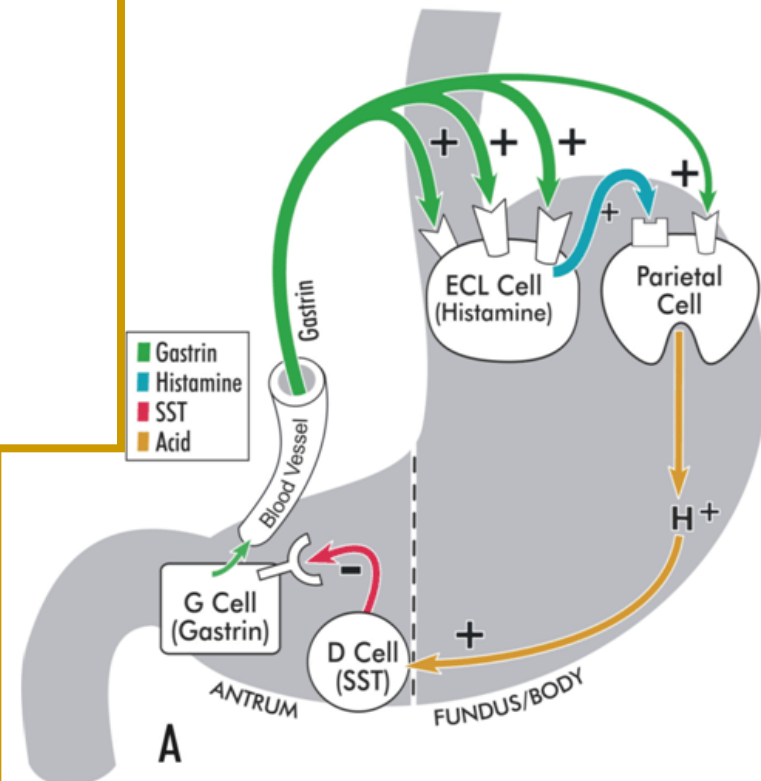


Signal peptidase

Prohormone convertase,
Carboxypeptidase

Transamidation

Sulphotransferase



SOMATOSTATIN

Je tvořen buňkami D téměř v celém GIT. Podnětem pro jeho uvolnění je snížené pH v antru a obsah tuků a proteinů ve střevě. Pro jeho sekreci z pankreatu je stimulem zvýšená glykemie, zvýšená hladina AMK, mastných kyselin a gastrin. Dále se zvedá hladina žaludečního somatostatinu při hladovění. Somatostatin inhibuje sekreci gastrinu, VIP, GIP, sekretinu a motilinu, snižuje motilitu žaludku, duodena i žlučníku. Snižuje uvolňování inzulinu i glukagonu v pankreatu, snižuje sekreci a resorpci v GIT.

GASTROINTESTINÁLNÍ INHIBIČNÍ PEPTID (GIP)

Je produkován **buňkami K** sliznice duodena a jejunu. Sekrece je stimulována přítomností glukózy a štěpných produktů tuků a bílkovin. **Jeho hlavním účinkem je stimulace sekrece inzulinu.**

VAZOAKTIVNÍ INTESTINÁLNÍ PEPTID (VIP)

Je přítomen v enterickém systému jako neurotransmitter, nachází se také v CNS (v mozkové kůře a hypothalamu), ve dřeni nadledvin a společně s Ach v dalších autonomních gangliích, nachází se také v krvi. Jeho sekrece z jejunu je stimulována tukem, podněty pro tvorbu jsou také i neurogenního původu. Jeho účinky jsou: stimulace sekrece vody a elektrolytů ve střevě, stimulace relaxace hladké svaloviny střeva a svěračů, vazodilatace periferních krevních cév a útlum sekrece kyseliny chlorovodíkové v žaludku, tlumí pohyby žaludku. Je také důležitým neurotransmiterem a neuromodulátorem.

NEUROPEPTID YY

Je produkován endokrinními buňkami GIT a je peptidickým mediátorem. Jeho produkce je spuštěna tukem v lumen střeva. Tlumí exokrinní sekreci pankreatu a žaludku a tlumí také střevní a žaludeční motilitu.

NEUROTENZIN

Vzniká ve sliznici ilea a vyskytuje se jako neurotransmitter v neuronech enterických plexů. Stimulem pro jeho sekreci jsou tuky přítomné v ileu. Tlumí sekreci a motilitu v žaludku a tlumí vyprazdňování žaludku. Působí také vazokonstrikci.

GASTRIN RELEASING PEPTID (GRP)

Uvoňuje se jako neurotransmitter v nervových zakončeních nervus vagus v žaludku. Stimuluje uvolnění gastrinu, CCK, pankreatického polypeptidu, glukagonu, GIP a somatostatinu. Zprostředkovaně přes gastrin stimuluje sekreci HCl pankreatické šťávy, zprostředkovaně ovlivňuje i motilitu střev.

SUBSTANCE P

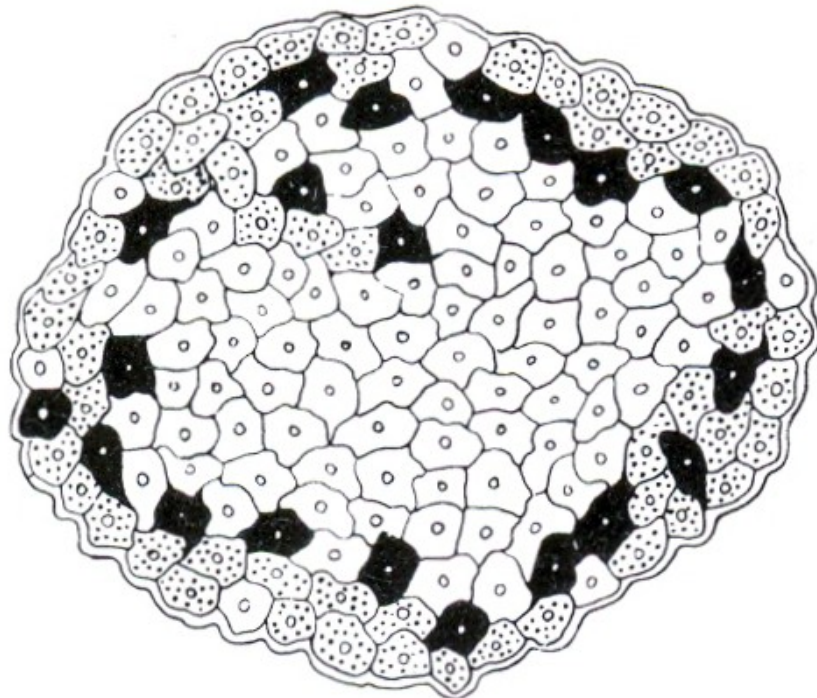
Nachází se v endokrinních a nervových buňkách trávicího ústrojí, také ve dřeni nadledvin, v bazálních gangliích a v hypothalamu. Zvyšuje motilitu tenkého střeva a kontrakce hladké svaloviny. V nervovém systému obecně funguje jako modulátor a neurotransmitter spojený s vnímáním bolesti.




MOTILIN

Je uvolňován enterochromafinními buňkami v žaludku, tenkém střevě a tlustém střevě, zejména během lačnění. Vyvolává kontrakce hladkého svalstva žaludku a střev, zvyšuje motilitu žaludku. Jeho koncentrace je zvýšena v době mimo trávení.

Pankreas – endokrinní část

- endokrinní buňky A (**glukagon**), B (**insulin**), D (**somatostatin**)
- buňky A a B asociovány vždy s tkání odpovídající exokrinní sekreci pankreatu
- A a B buňky tvoří ostrůvky: Langerhansovy (spolu s D buňkami, savci), obecně pankreatické ostrůvky, Brockmannova tělíska u ryb



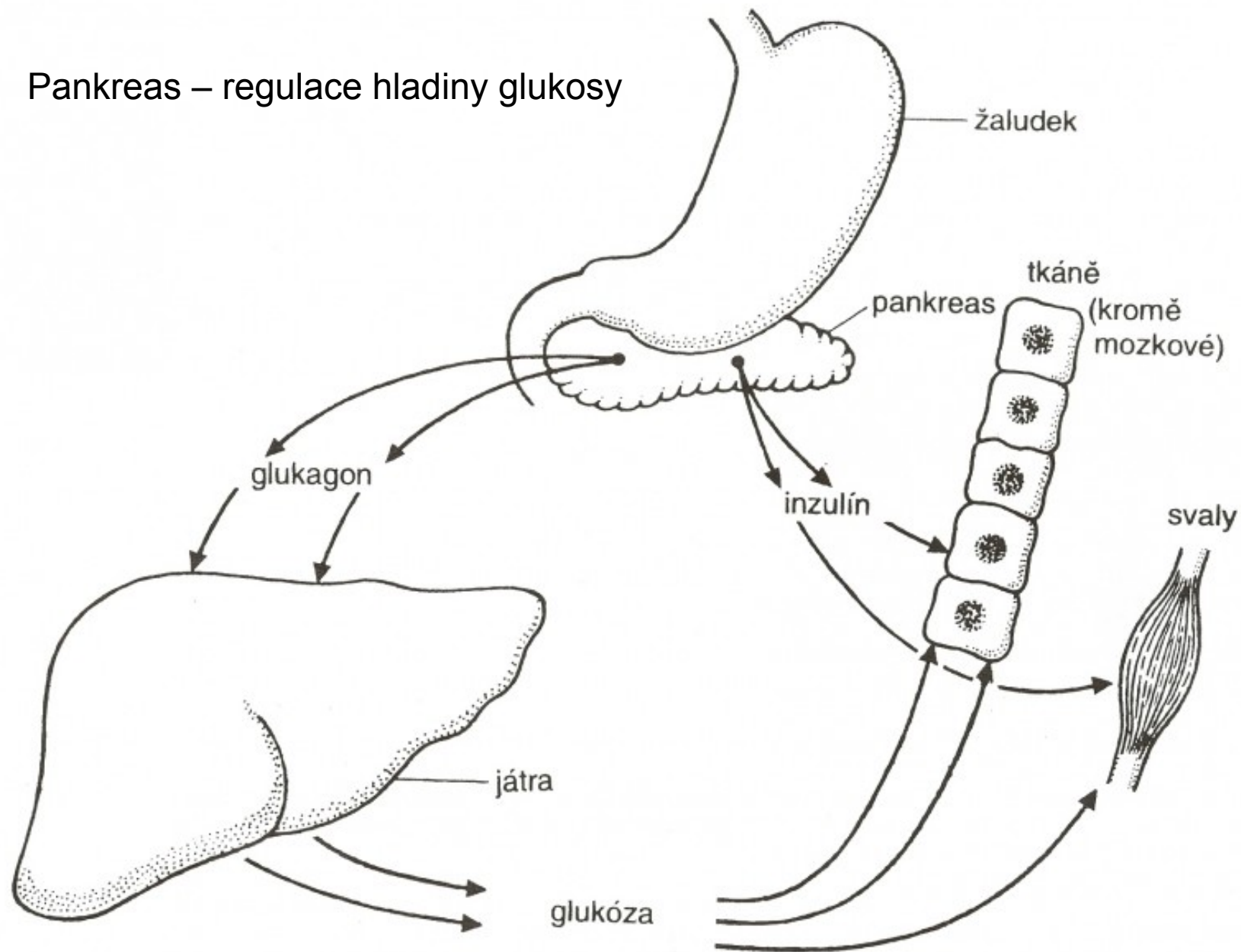
A-cells		Glucagon
D-cells		Somatostatin
B-cells		Insulin

Langerhansův ostrůvek
savců (člověk)

PANKREATICKÝ POLYPEPTID

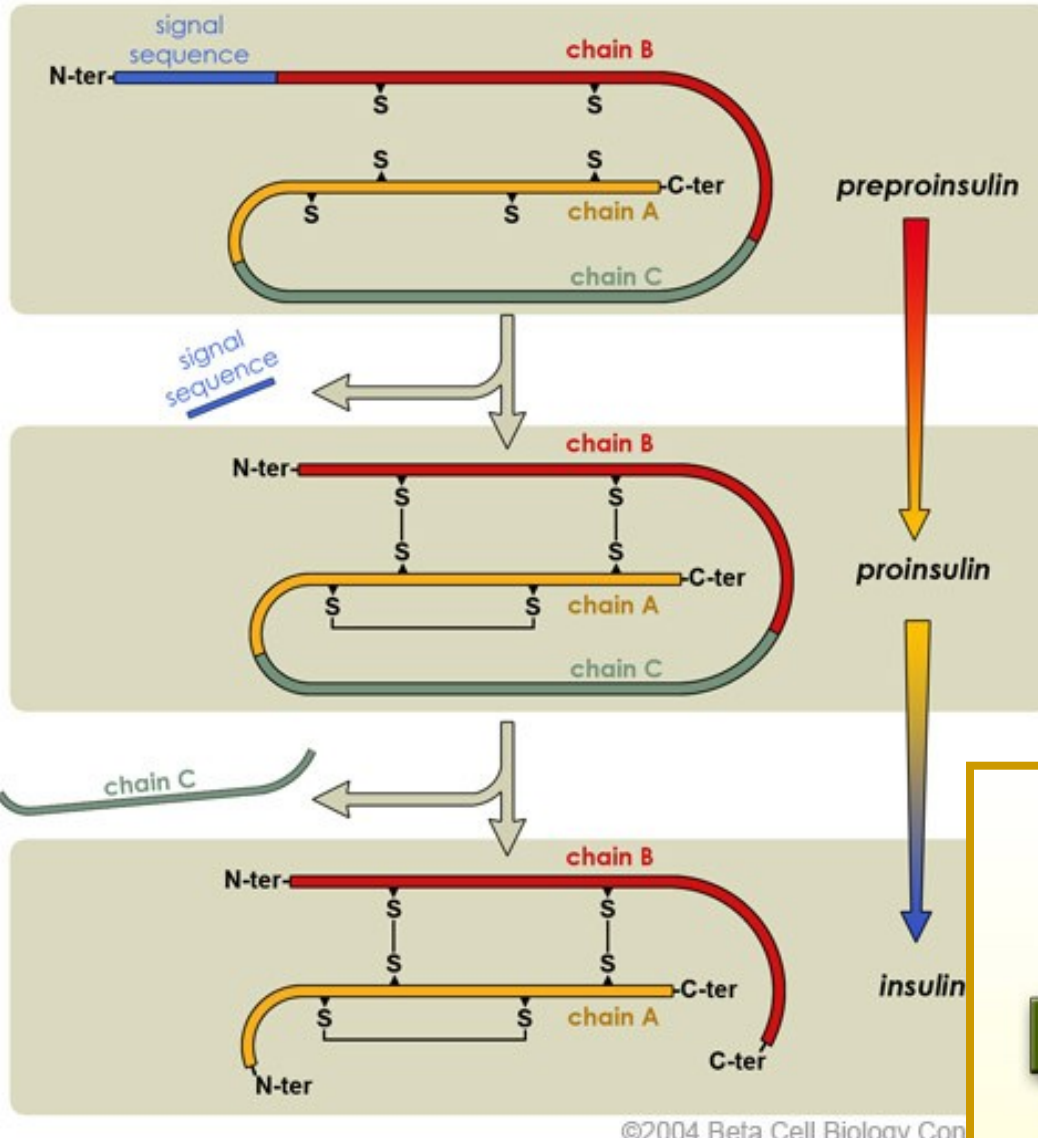
Je produkován endokrinními buňkami Langerhansonových ostrůvků pankreatu. Podnětem k jeho produkci jsou proteiny, tuky a glukóza v horním úseku tenkého střeva a také vagová stimulace. Jeho hlavní účinek je útlum žaludeční sekrece a motility. Snižuje účinnost sekretinu a CCK.

Pankreas – regulace hladiny glukosy



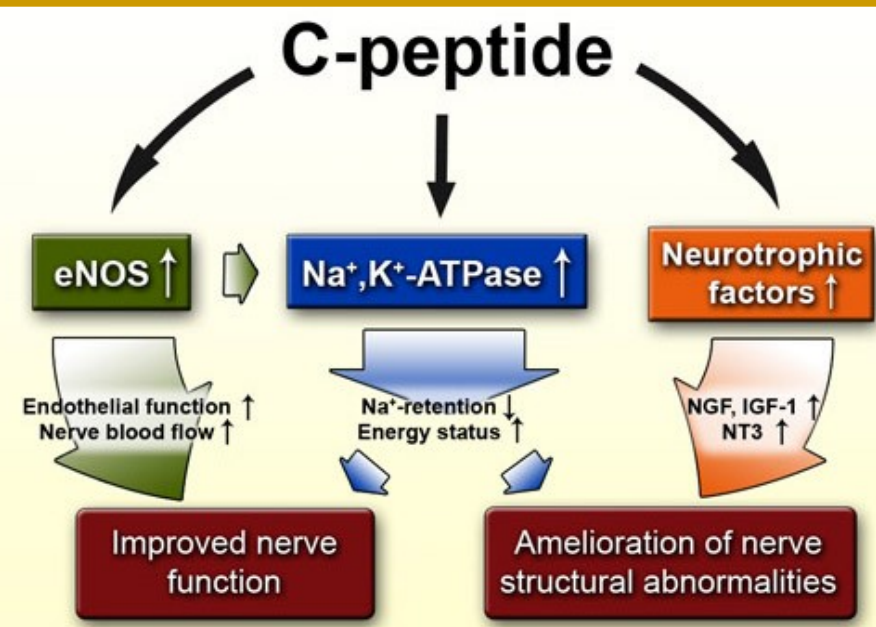
Syntéza insulinu

Preproinsulin
 ↓
 Proinsulin
 ↓
 Insulin + C-peptid

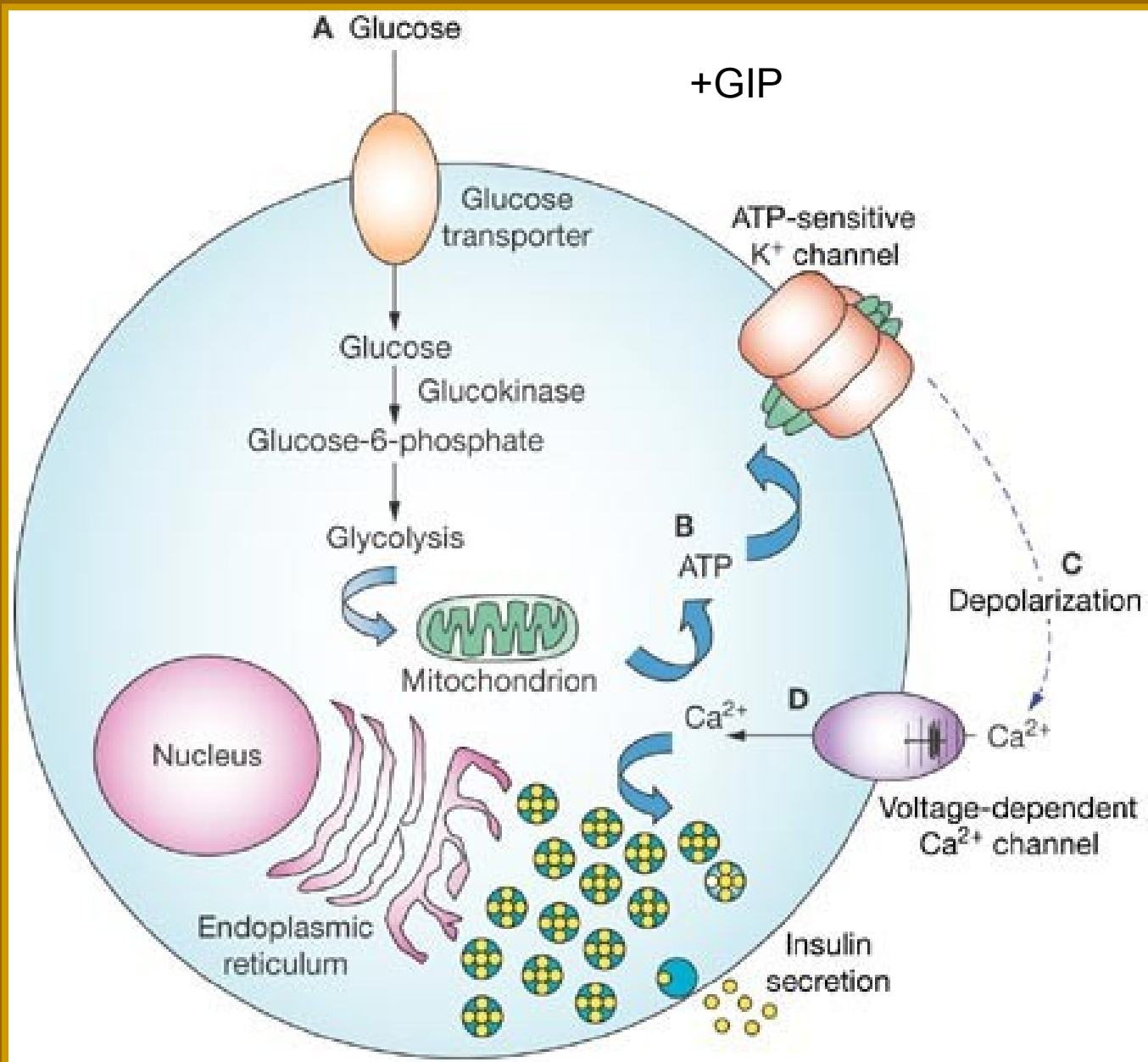


©2004 Beta Cell Biology Con

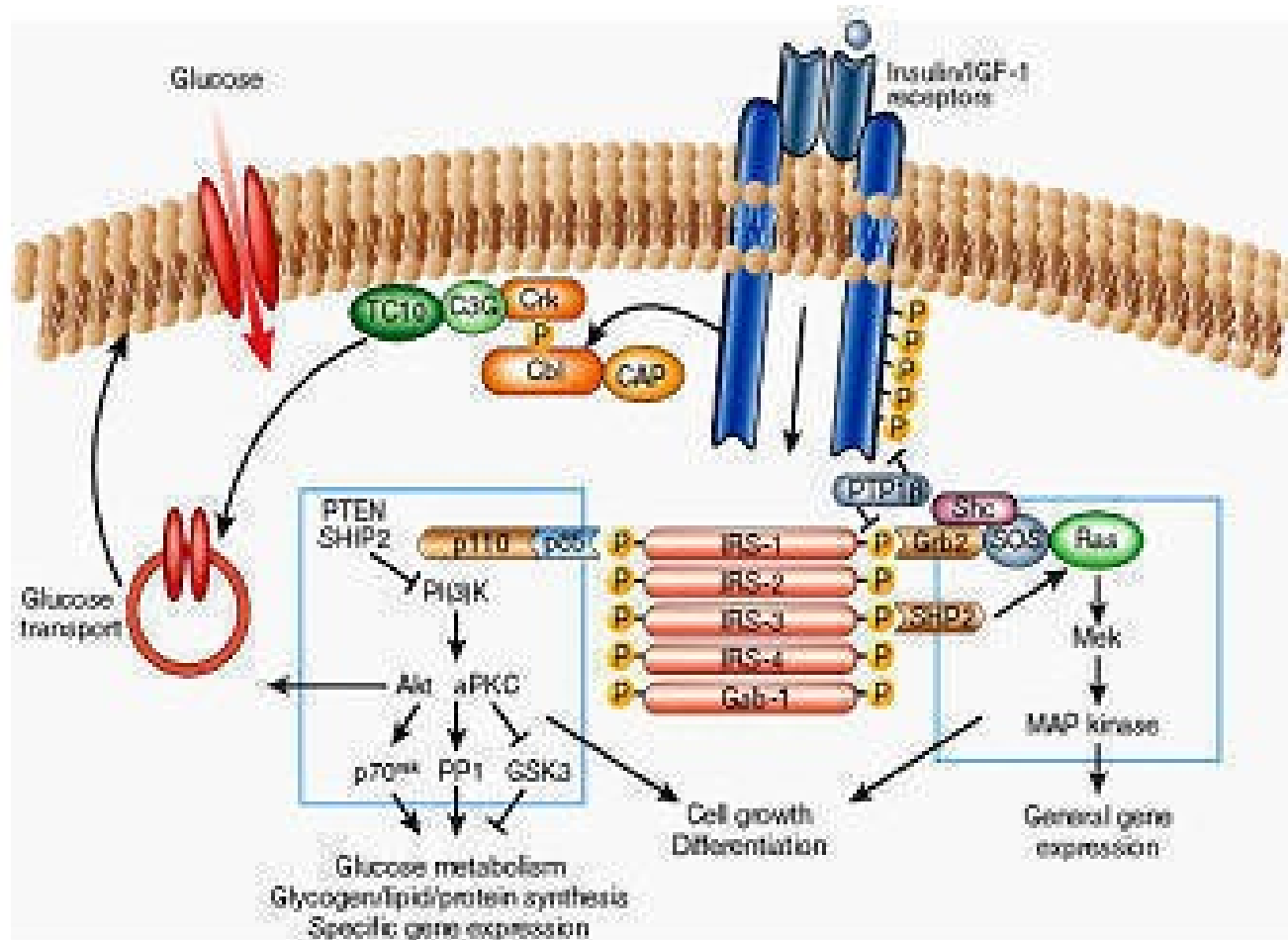
Podobně z proglukagonu vzniká i glukagon
 Konvertázy + karboxy peptidázy



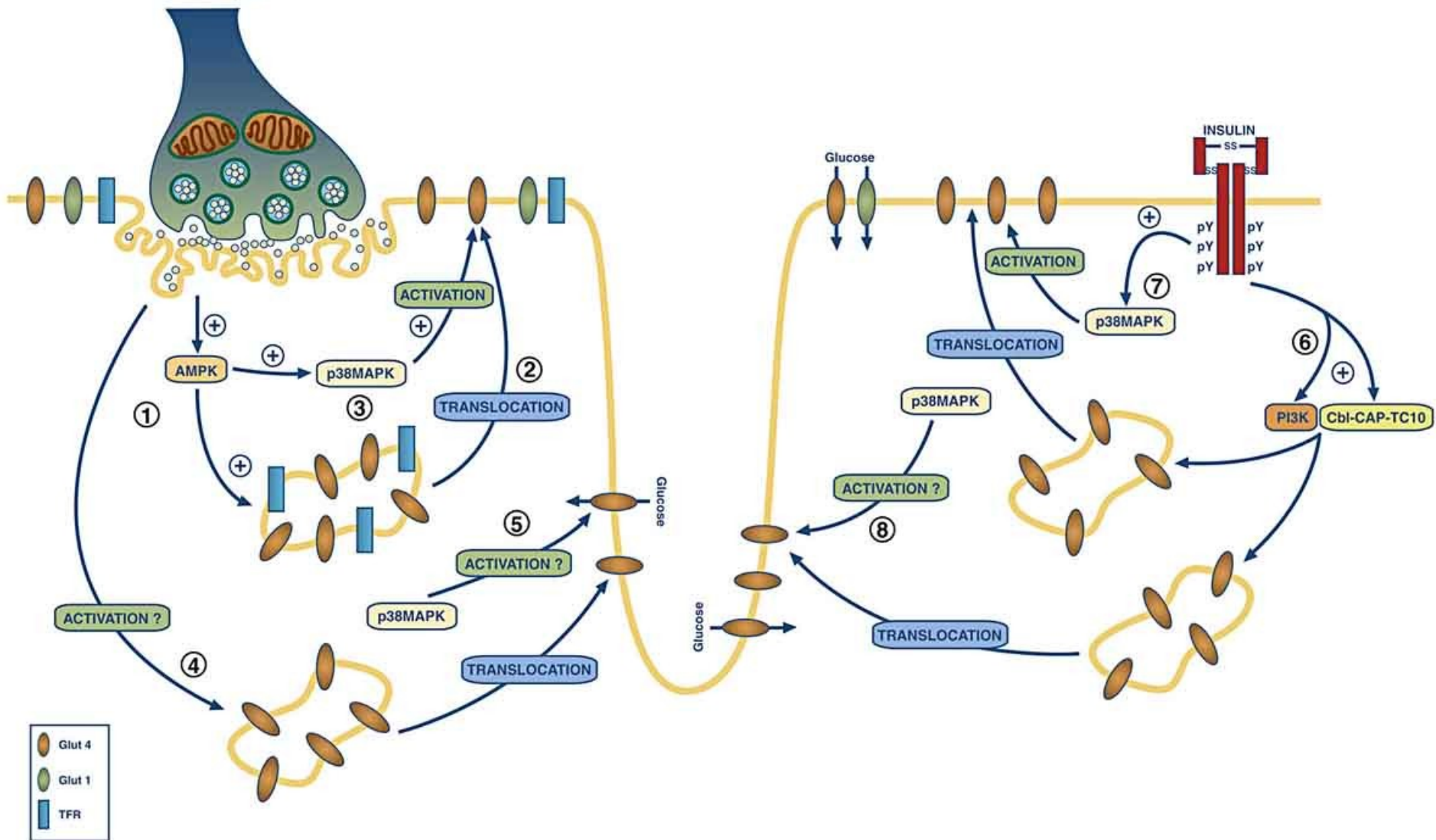
Indukce produkce insulinu

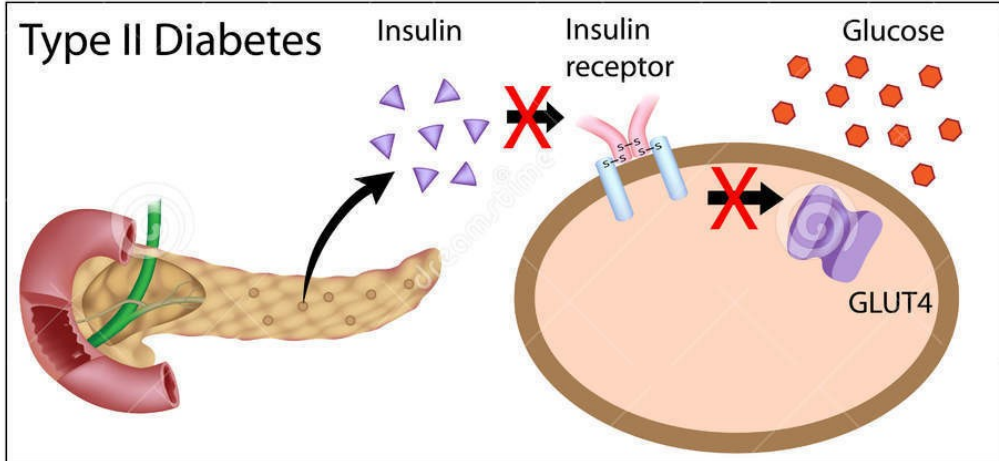
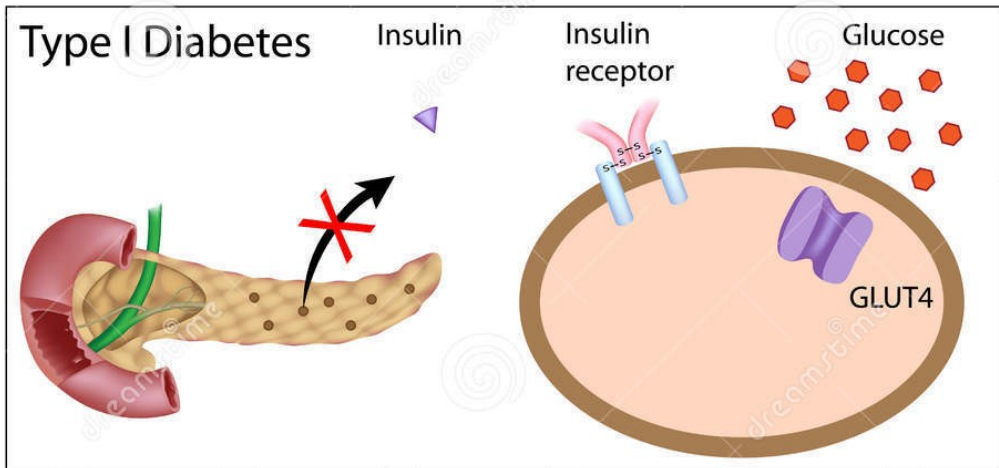
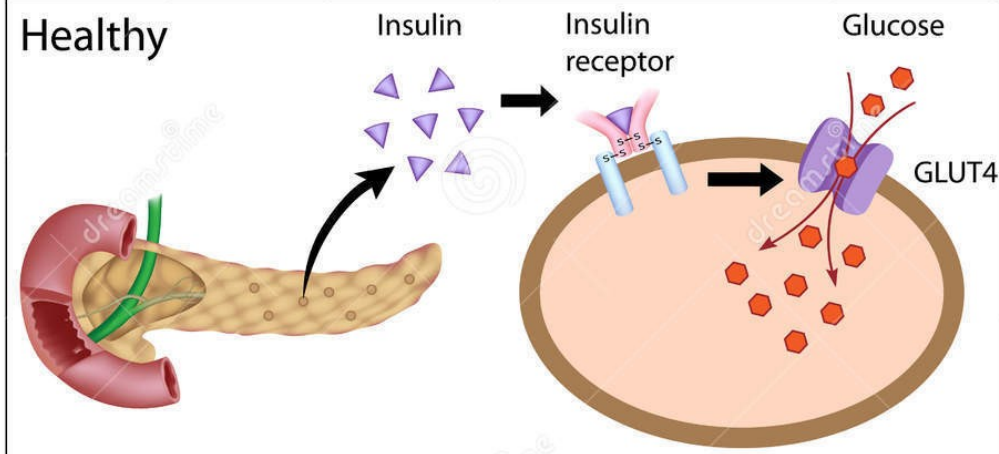


Mechanisms of Insulin Action



CONTRACTION





ID 27081201

Nguyet M Le | Dreamstime.com



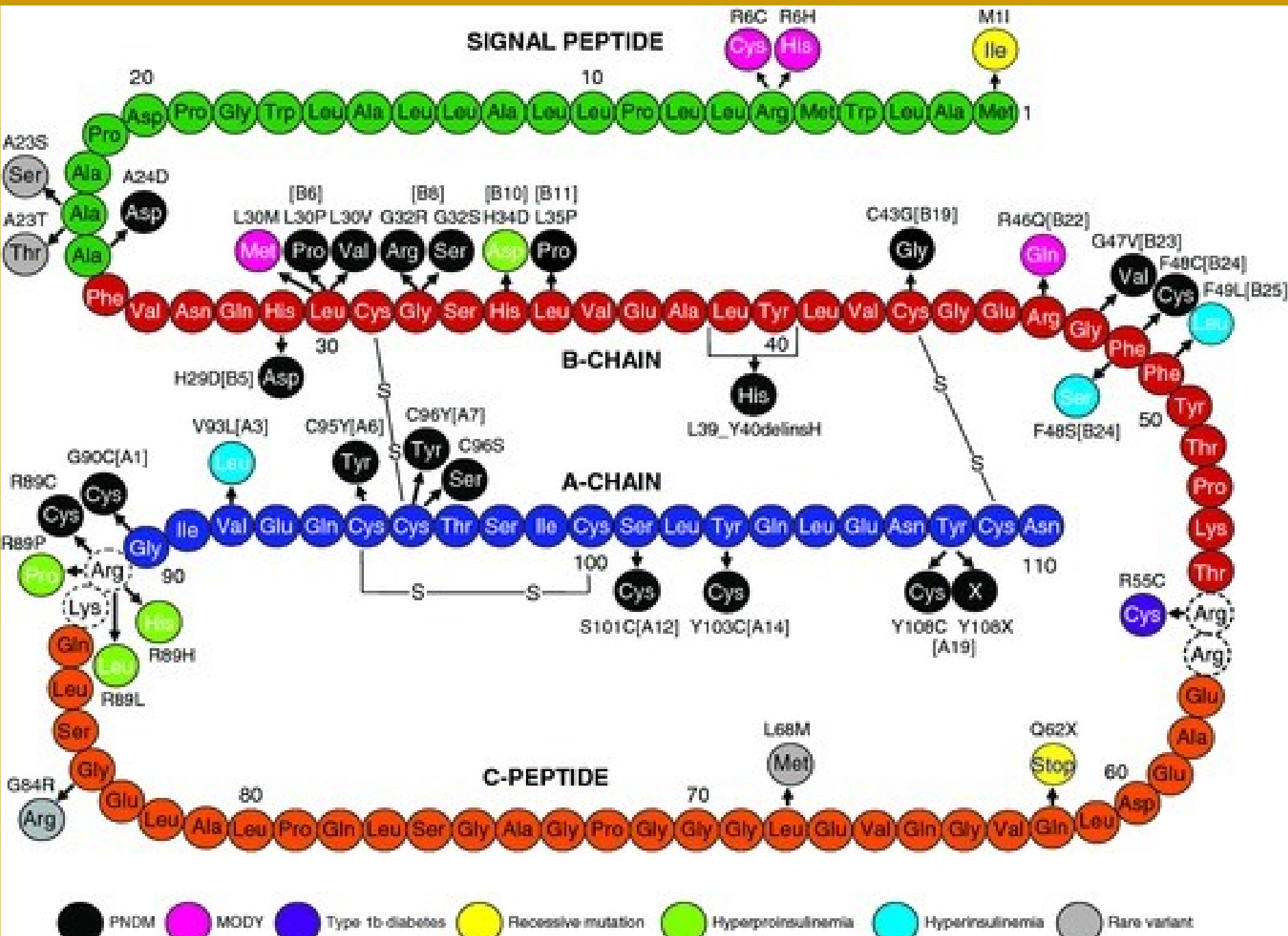
Download from
Dreamstime.com
This watermarked comp image is for previewing purposes only.



Patologie – Diabetes

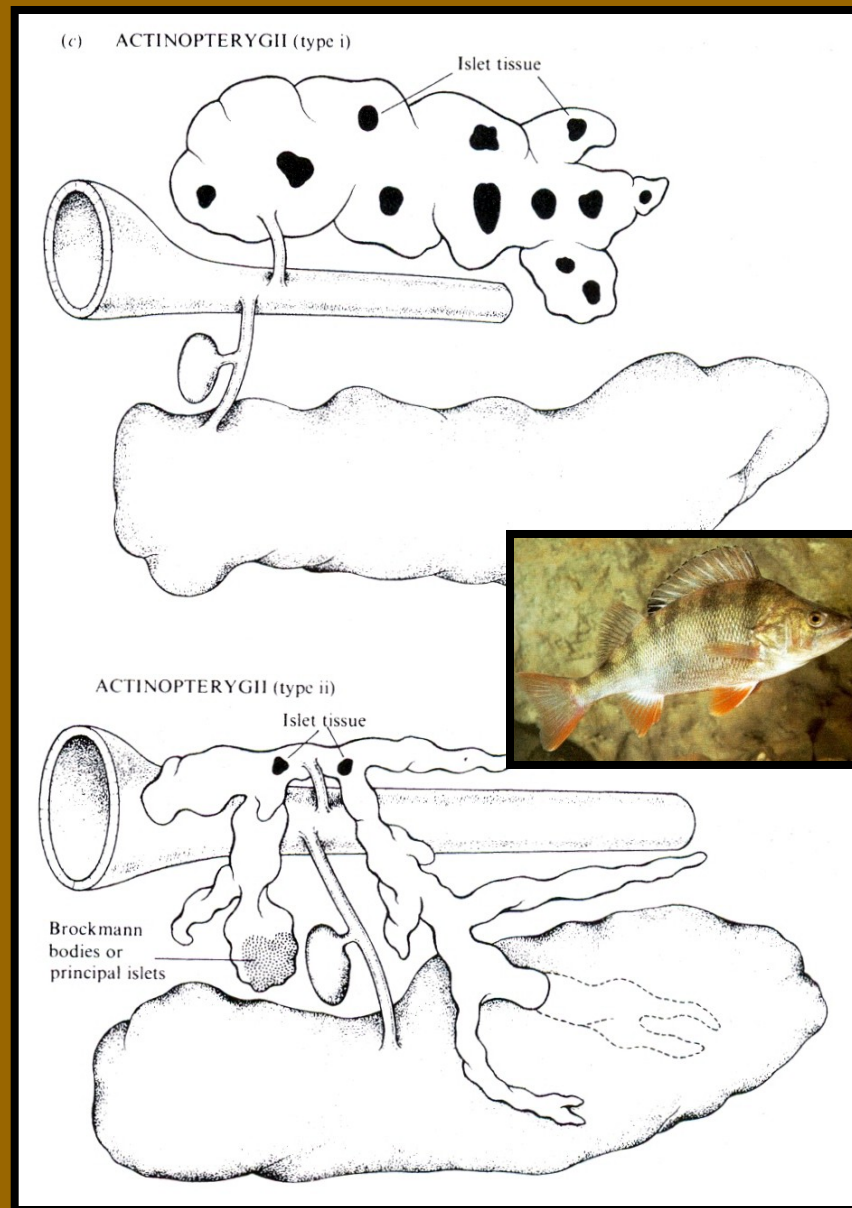
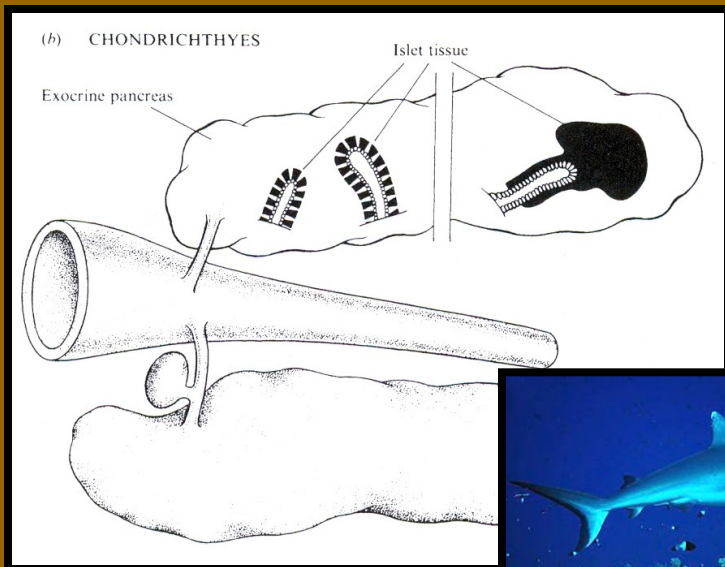
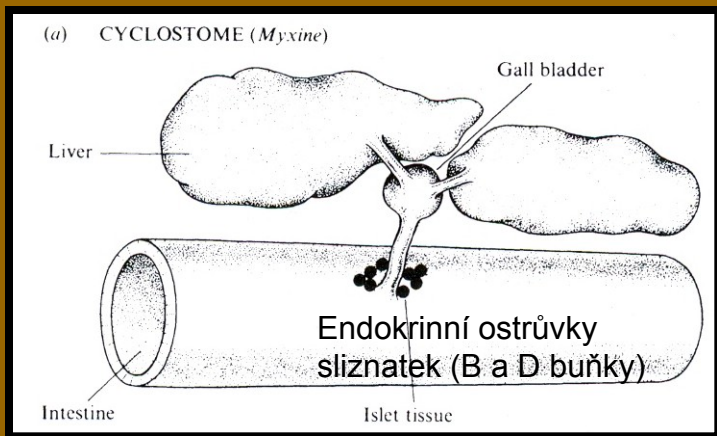
+

Mutace měnící fci Insulinu



● PNDM
 ● MODY
 ● Type 1b diabetes
 ● Recessive mutation
 ● Hyperproinsulinemia
 ● Hyperinsulinemia
 ● Rare variant

Endokrinní ostrůvky pankreatu u bezčelistnatých (sliznatky), paryb a ryb (typ II je běžnější)



sliznatky endokrinní pankreas odvozený od žlučovodu a oddělený od exokrinního
Agnatha

mihule endokrinní pankreas samostatný orgán odvozený od duodea

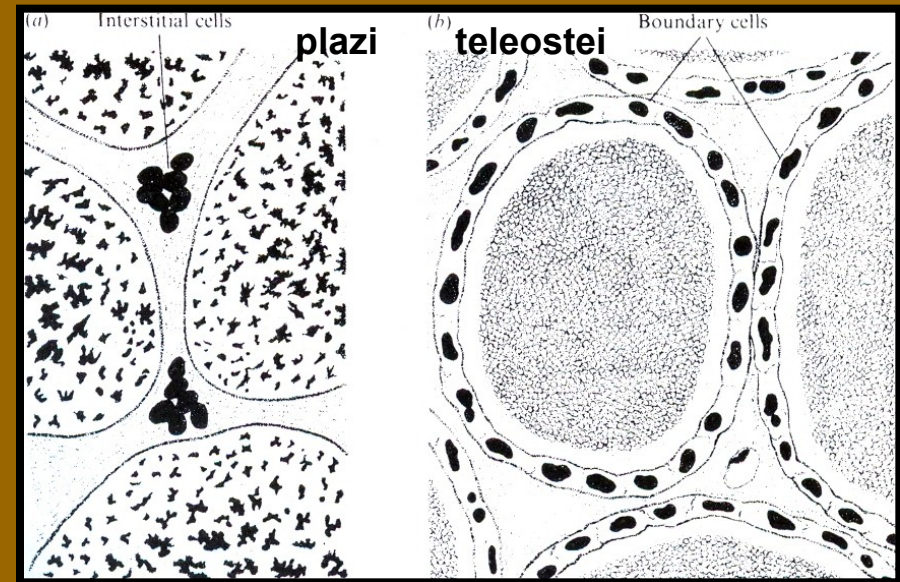
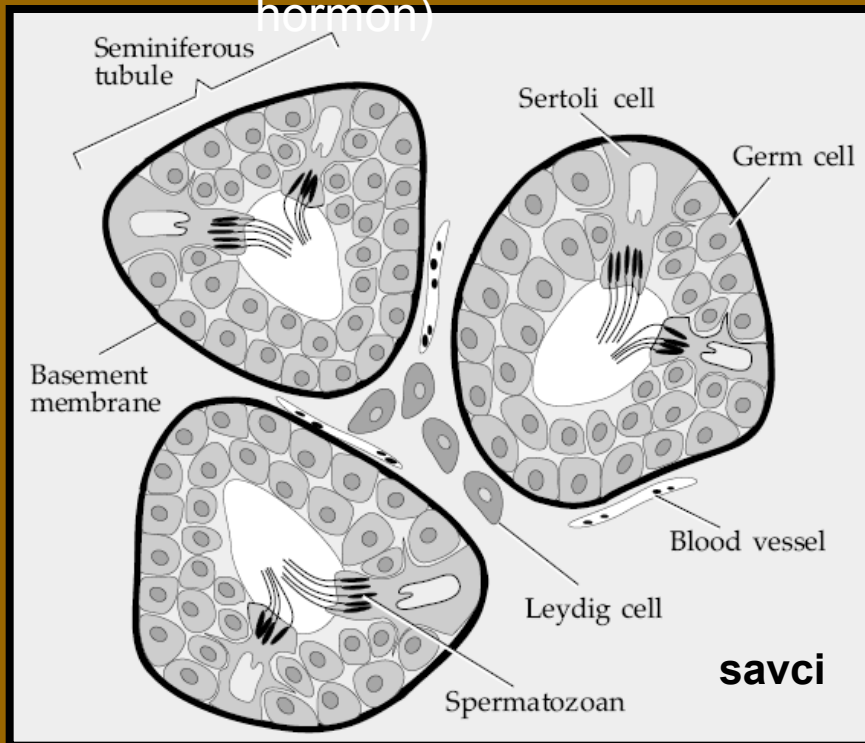
ryby	<i>Chondrichtyes</i>	Elasmobranchii endokrinní pankreas v podobě buněk lokalizovaných podél pankreatického kanálu, exokrinní pankreat je plně separovaný od jater
		Holocephali endokrinní buňky v nevaskularizovaných shlucích integrovaných do exokrinní tkáně
		Latimerie podobné žralokům, poprvé tvorba ostrůvků, B-buňky kolem kapilár mezi aciny, exokrinní pankreas je oddělen od jater
	<i>Osteichyes</i>	Teleostei endokrinní pankreas je samostatný orgán „principal“ ostrůvky, Brockmannova tělíska nebo je integrován do exokrinního
		Dipnoi separátní orgán, tzv. „principal“ ostrůvky
obojživelníci		mloci endokrinní buňky roztroušené v exokrinní tkáni, případně asociované do ostrůvků, někteří nemají A-buňky
		žáby endokrinní buňky z pankreatických kanálků během larválního stadia, asociují do ostrůvků a ty již zůstávají
plazi		endokrinní buňky v ostrůvcích lokalizovaných kolem střeva
ptáci / savci		endokrinní pankreas v podobě vaskularizovaných ostrůvků, oddělených od exokrinní tkáně

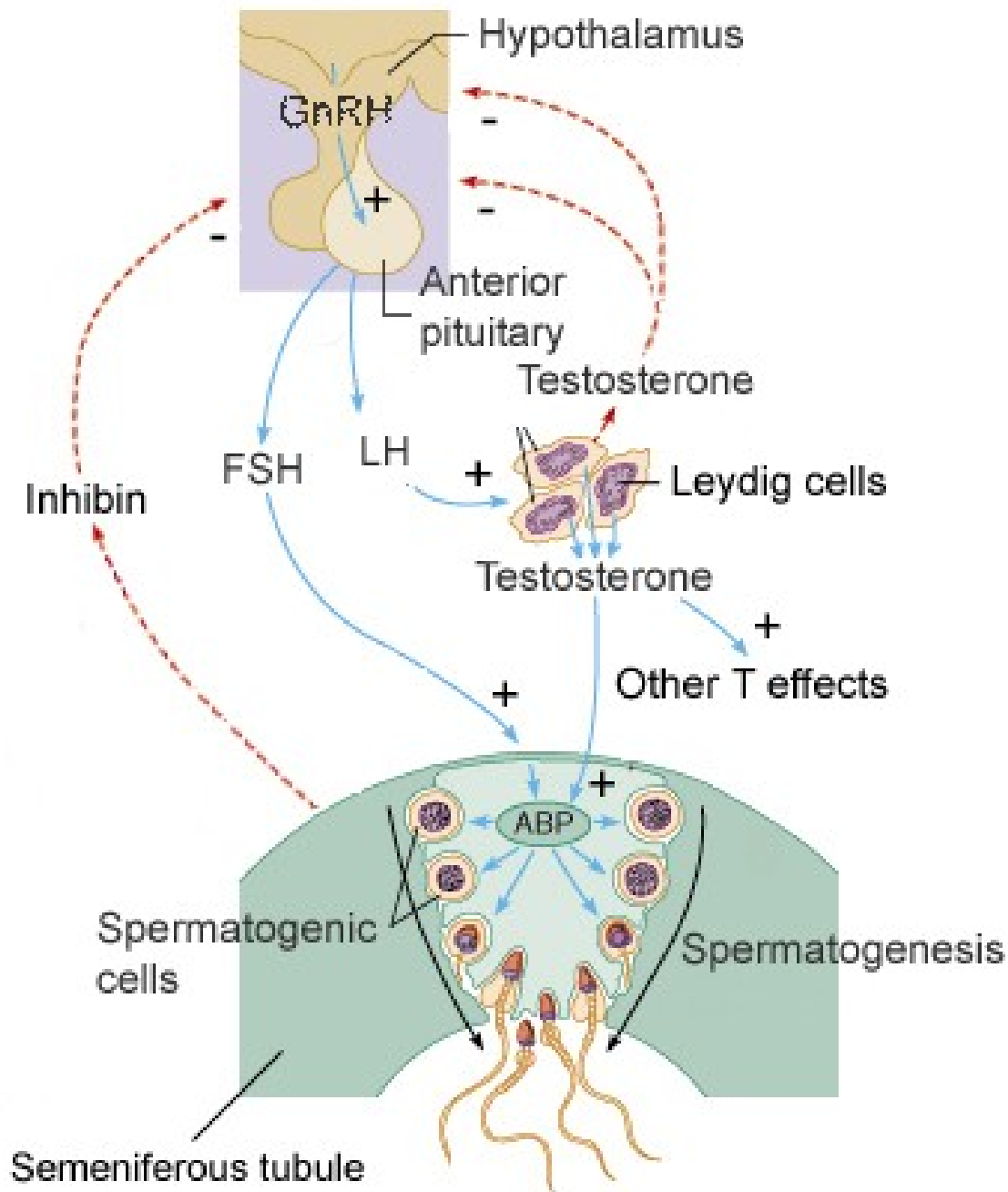
Gonády

- vznik z epitelu dorzálního celómu
- produkce steroidních hormonů
- párové i nepárové (redukce) orgány

Testes

- Leydigovi (intersticiální / vmezeřené) buňky, nejsou u všech obratlovců (steroidy)
- Sertoliho buňky (steroidy, inhibin, anti-mullerian hormon)





Regulace

Hypotalamus



Hypofýza



Testes



Hypotalamus

1 GnRH from hypothalamus stimulates the anterior pituitary to secrete FSH and LH.

2 FSH stimulates sustentacular cells to secrete androgen-binding protein (ABP).

3 LH stimulates interstitial cells to secrete testosterone (androgen).

4 In the presence of ABP, testosterone stimulates spermatogenesis.

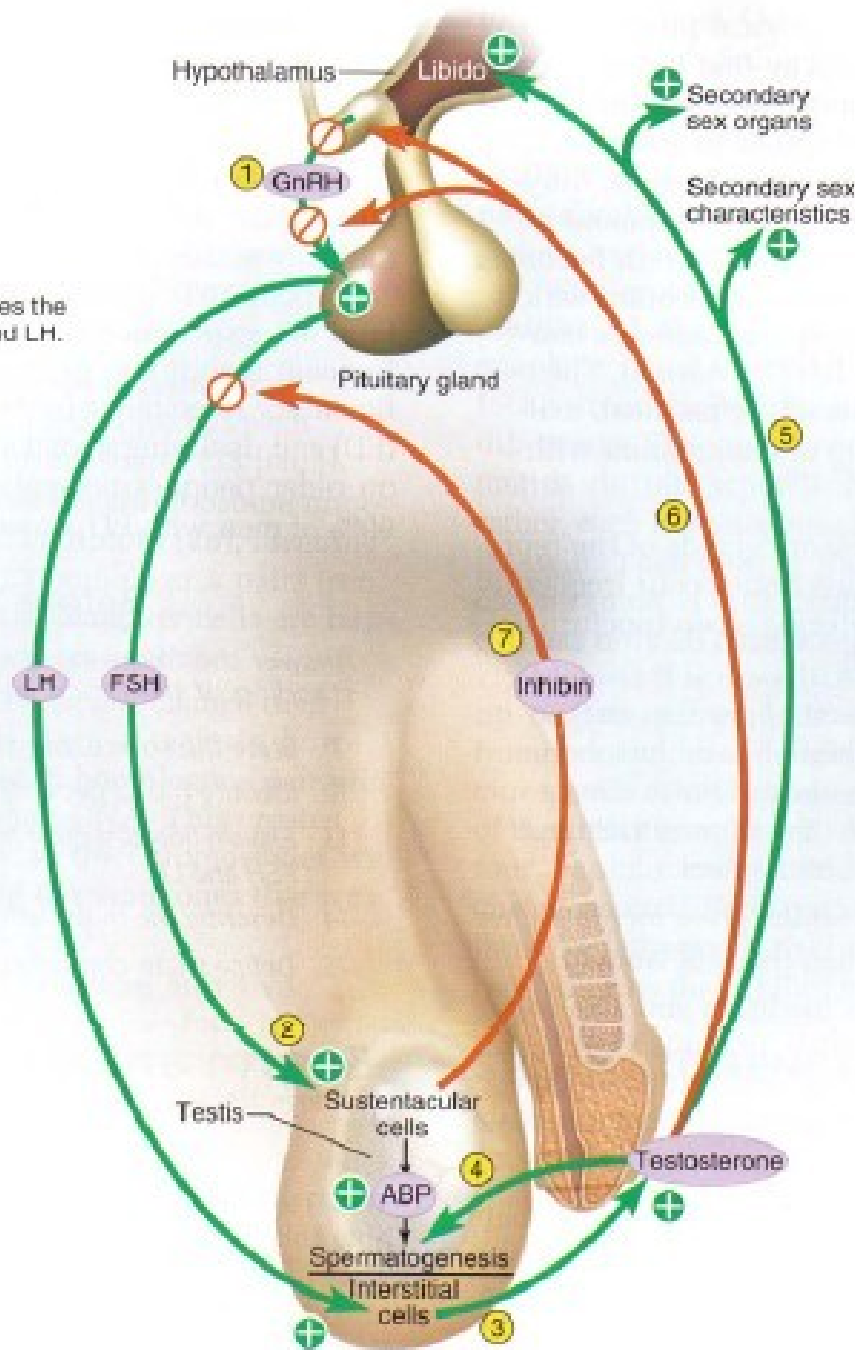
5 Testosterone also stimulates the libido and the development of secondary sex organs and characteristics.

6 Testosterone has negative feedback effects that reduce GnRH secretion and pituitary sensitivity to GnRH.

7 Sustentacular cells also secrete inhibin, which selectively inhibits FSH secretion and thus reduces sperm production without reducing testosterone secretion.

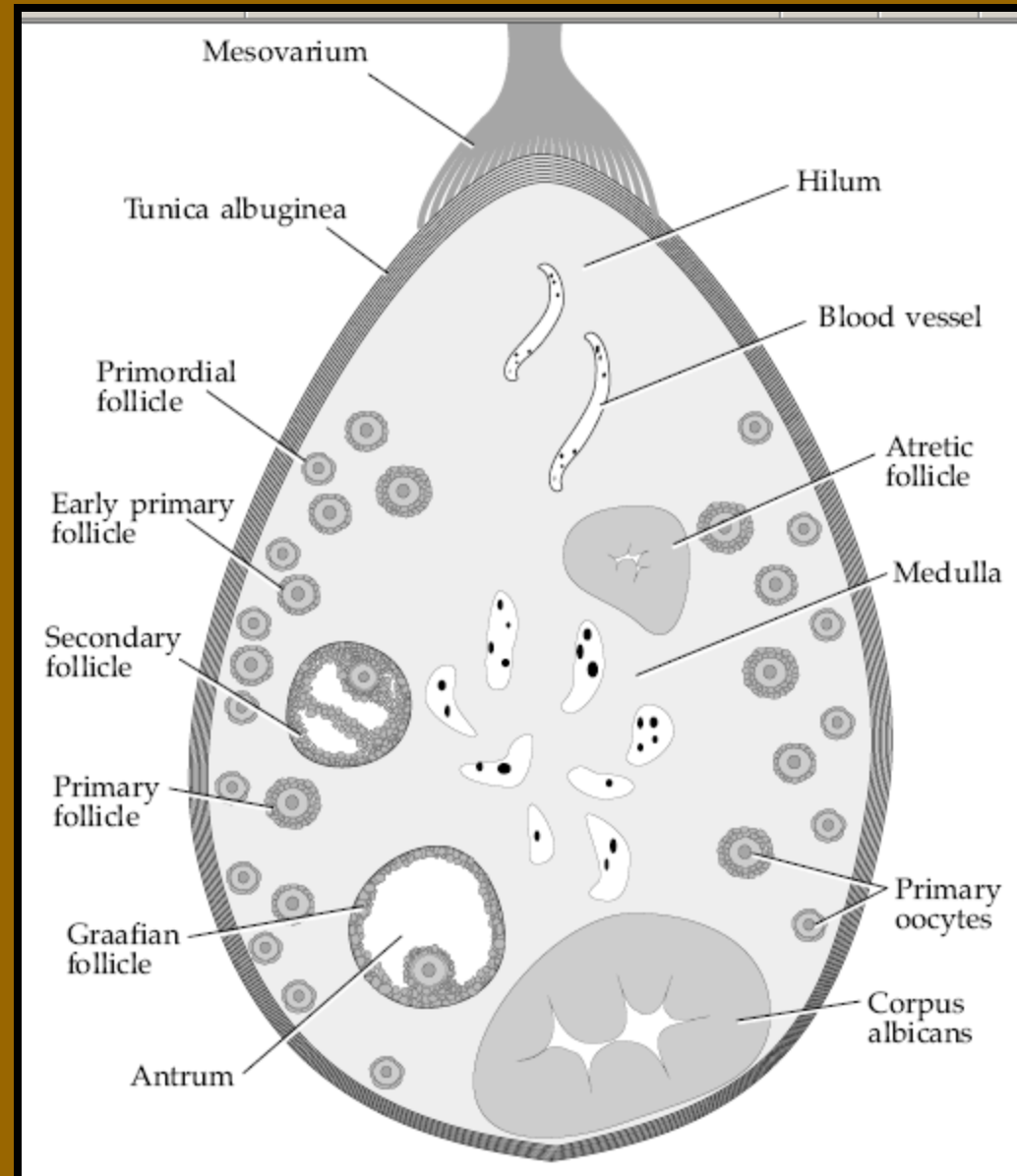
Key

- + Stimulation
- ⊘ Inhibition

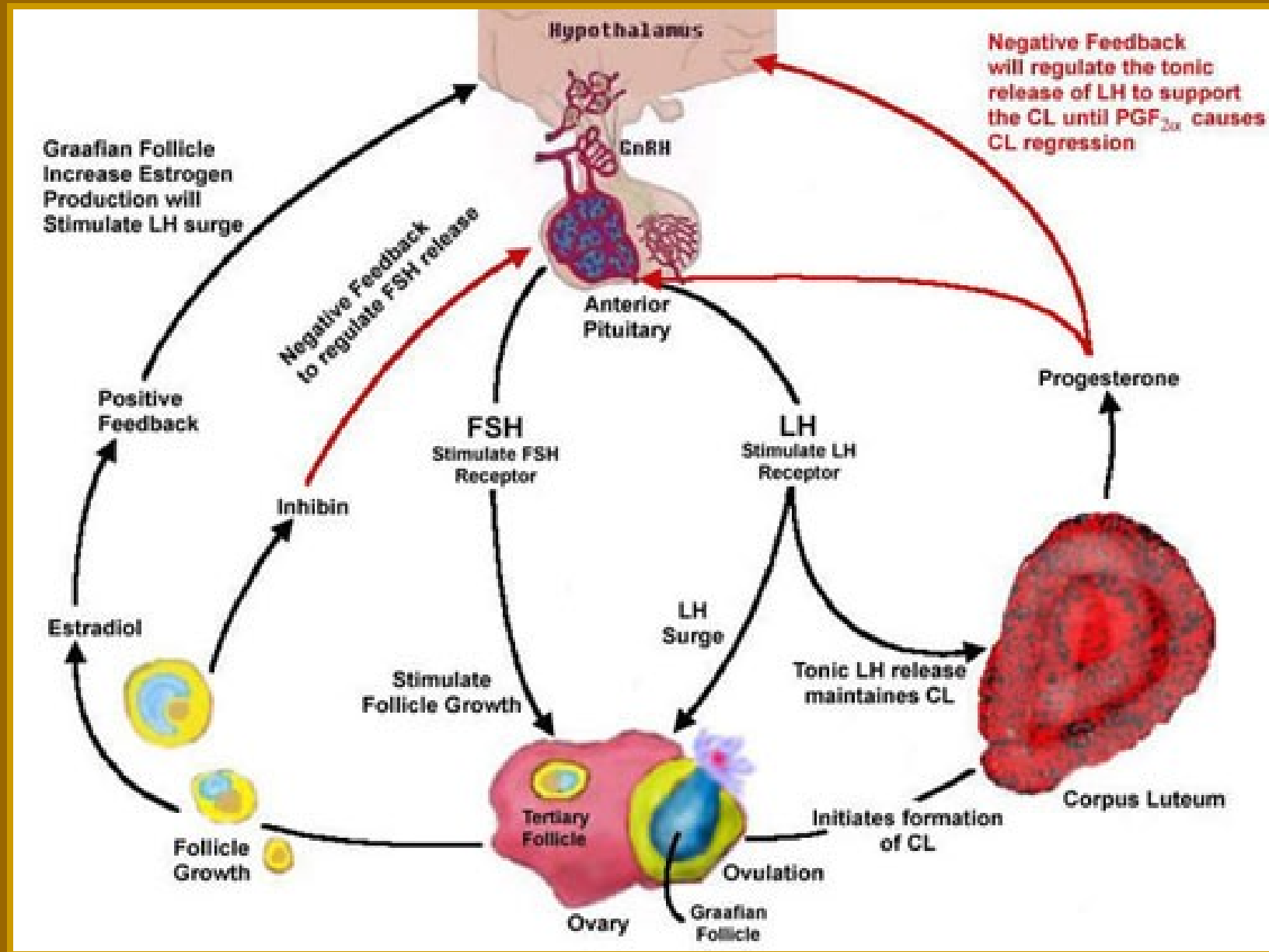


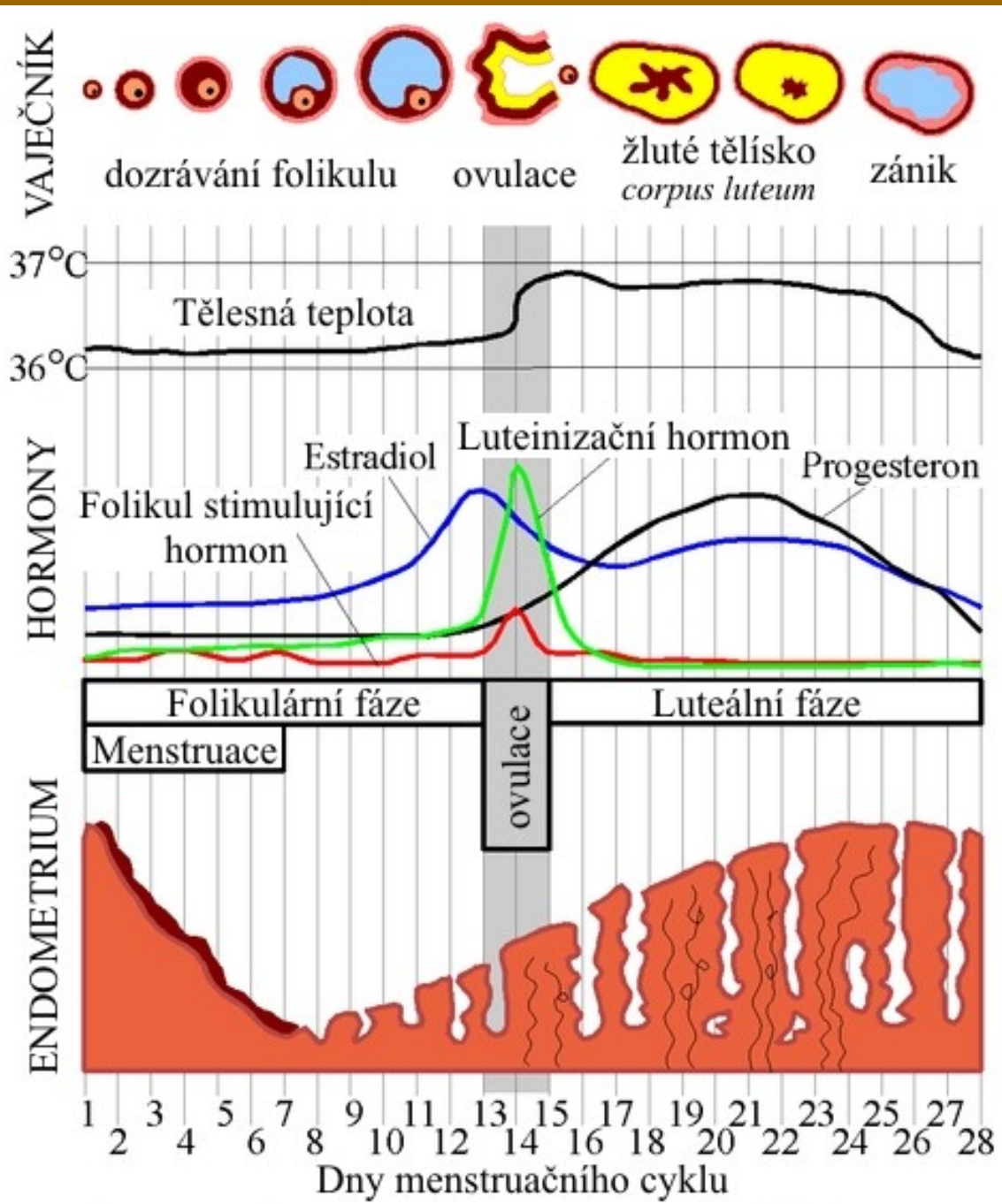
Ovária

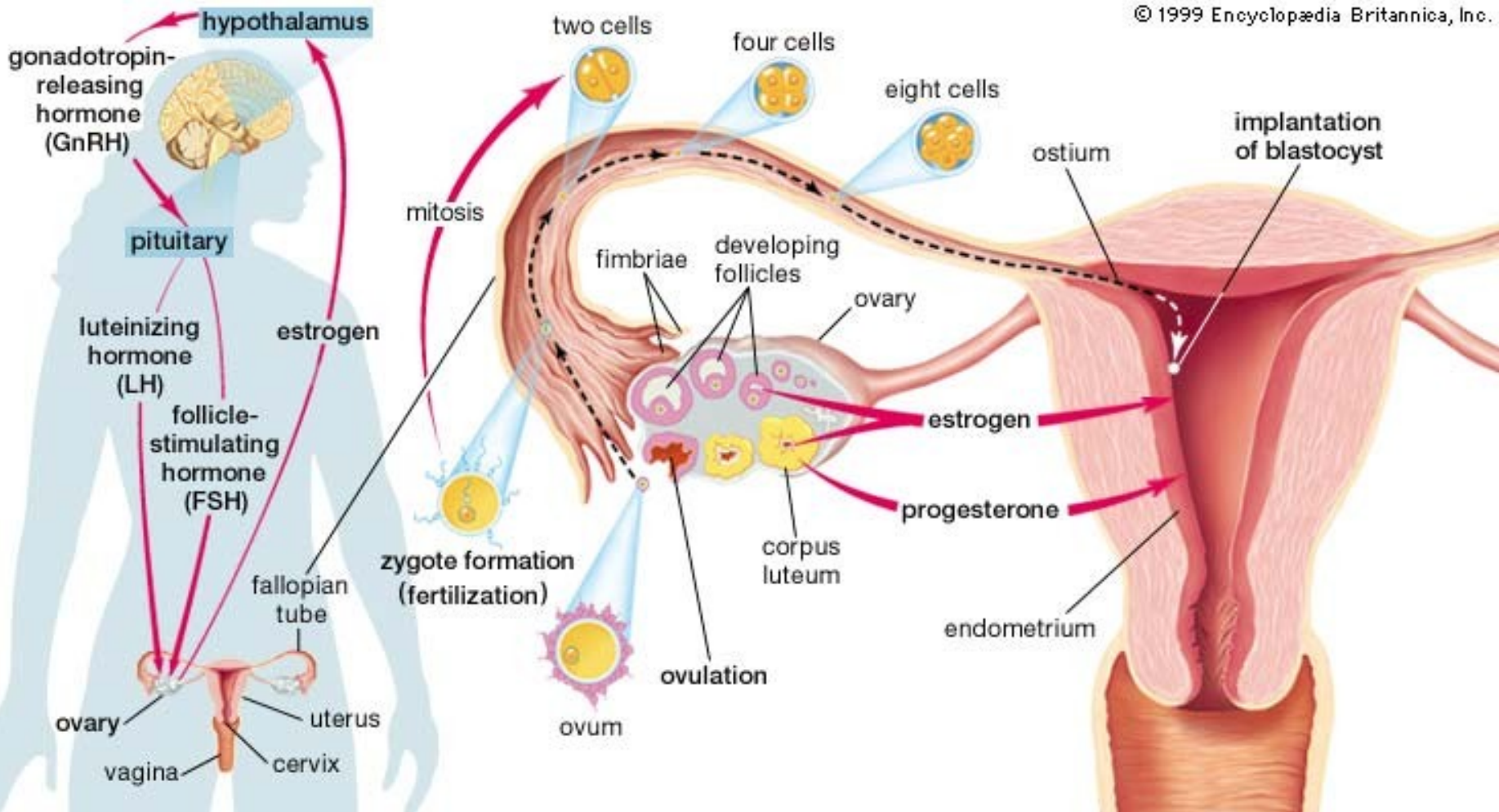
- théka Graaf. folikulu (steroidy, inhibin)
- corpus luteum (estrogeny, progesteron)
- další vmezeřené tkáně (nervová, cévy)
- někdy vmezeřené žlázy

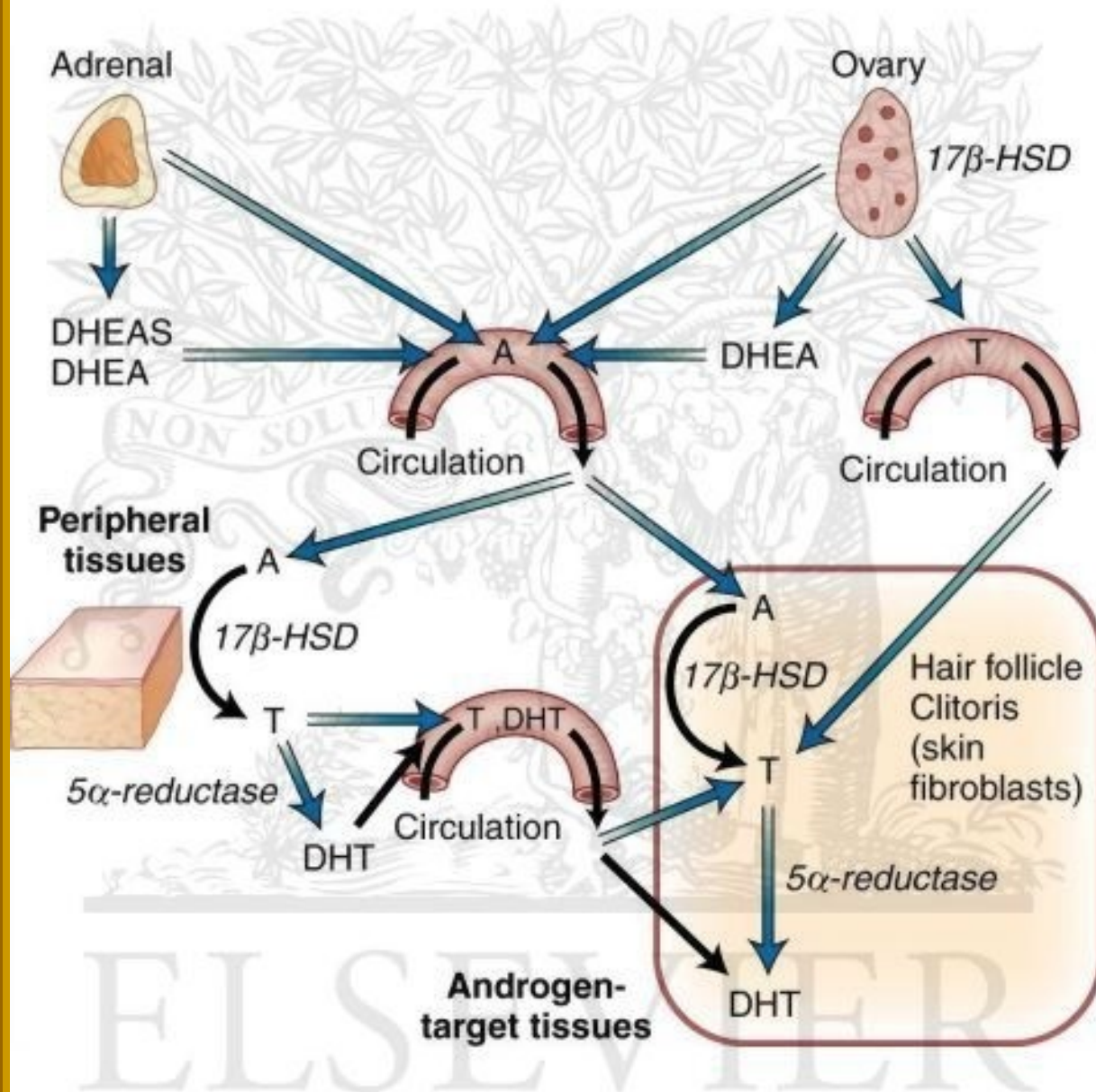


Hypothalamus x ovaria







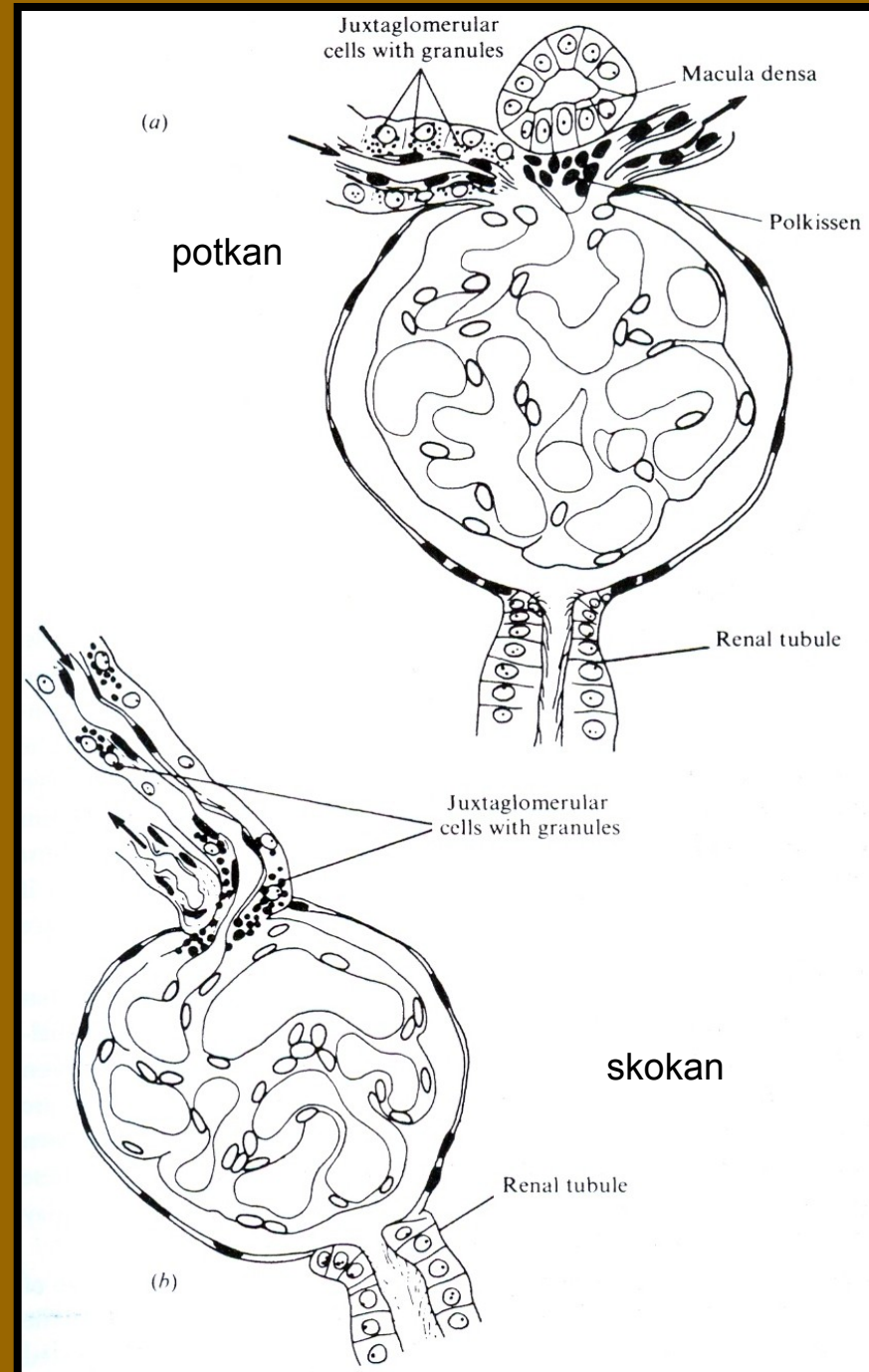


Renin - angiotenzin

Juxtaglomerulární aparát (ledviny)

- produkce reninu (v důsledku poklesu objemu plasmy a krevního tlaku)

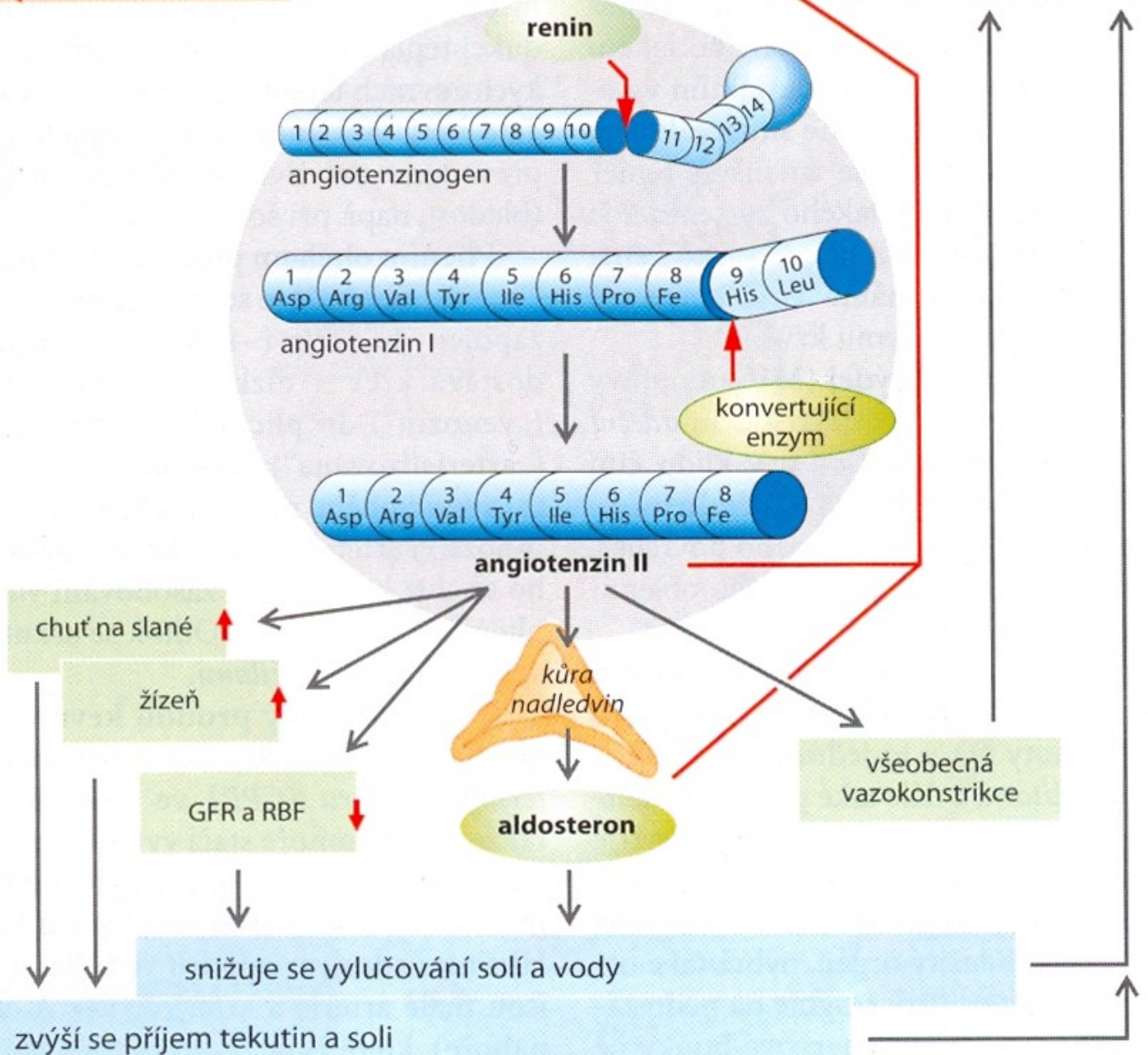
renin – proteáza pro angiotenzinogen (z jater)



akutní pokles:
objemu plazmy
a krevního tlaku

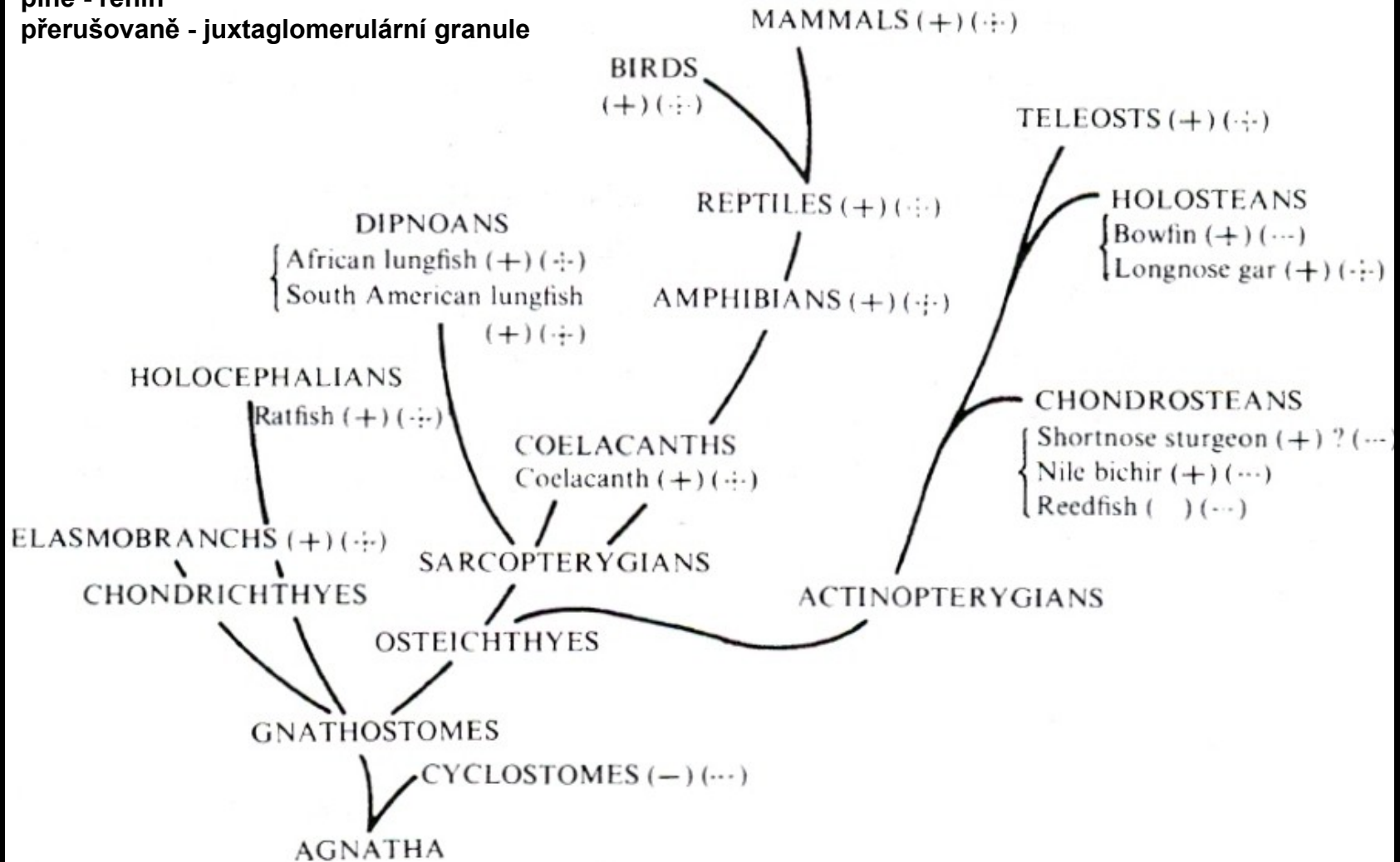
uvolnění reninu

objem plazmy se
normalizuje,
krevní tlak se normalizuje



Juxtaglomerulární aparát (juxtaglomerulární buňky, *macula densa*, *polkissen*) – jen savci, náznak u ptáků, ostatní (plazi, obojživelníci, většina ryb) jen juxtaglomerulární buňky s granulemi barvitelnými dle Bowieho. *Chondrostei* a *Holosteii* nemají, i když renin ano.

plně - renin
přerušovaně - juxtaglomerulární granule



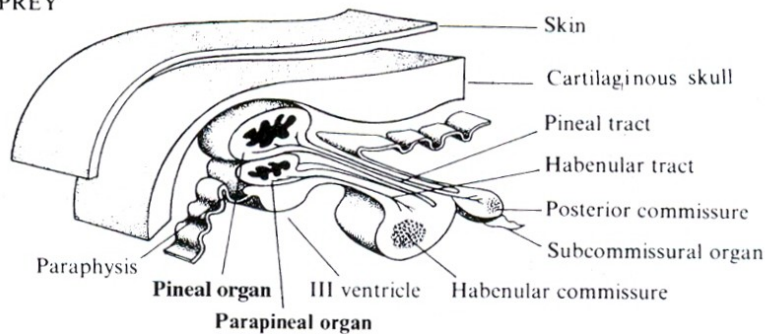
Pineální žláza – epifýza (derivát dorsální části *diencephala*)

funkce fotoreceptoru (ryby, obojživelníci, plazi, snad ptáci, ?snad savci?)

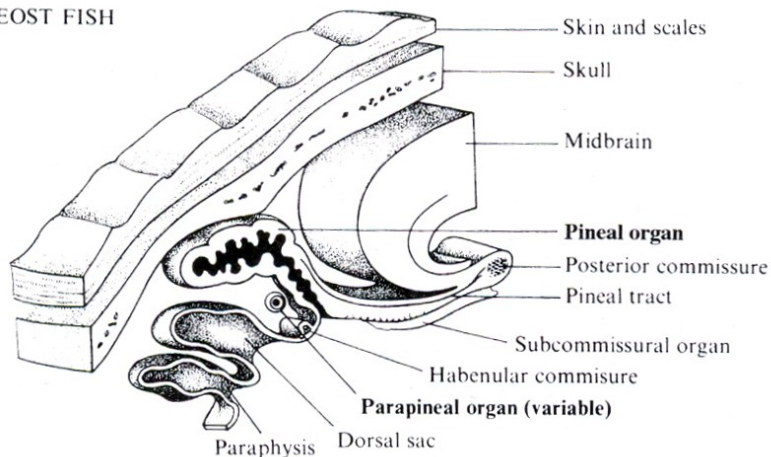
- složena zejména z pialocytů a podpurných glií
- u většiny obratlovců fotoreceptivní struktury, nejlépe obojživelníci, plazi, ptáci tzv. modifikované fotoreceptivní buňky, obsahují rhodopsinu podobný protein a odpovídají na světlo, ztraceno u savců (některé komponenty fotorecepce ale zachovány – fotoreceptivní S-antigen)
- u některých plazů i s dioptrickým aparátem (haterie – *Rhynchocephalia*)
- produkce **melatoninu** (regulace cirkadiálních rytmů, den-noc, roční období)
- další hormony – vasoaktivní intestinální peptid (VIP), vasotocin, renin, hypofyziotropní hormony (THR, LHRH, PIH, PRH)
- inervace sympatikem, spojení s hypothalamem, suprachiasmatickými jádry (biol. hodiny)
- u člověka velmi jednoduchá, u slonů a nosorožců velmi malá
- není přítomna u sliznatek, krokodýlů, rodu *Torpedo*, velryb
- je zde snad pineální tkáň součástí mozku?



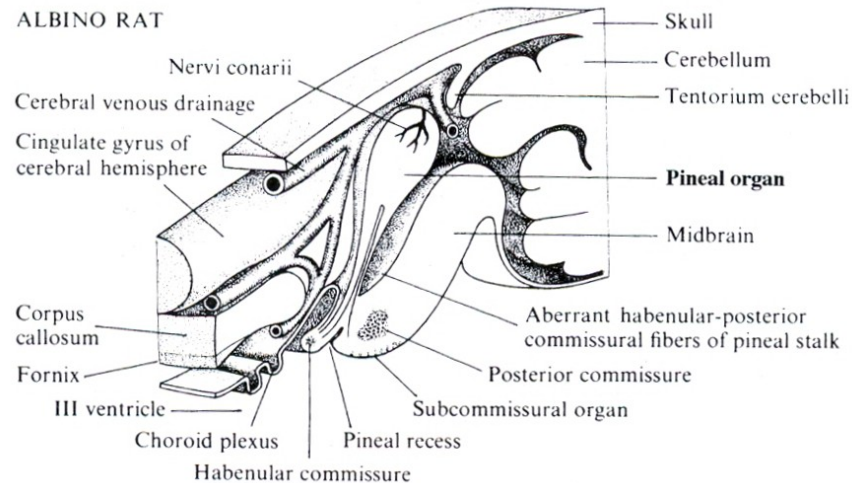
LAMPREY



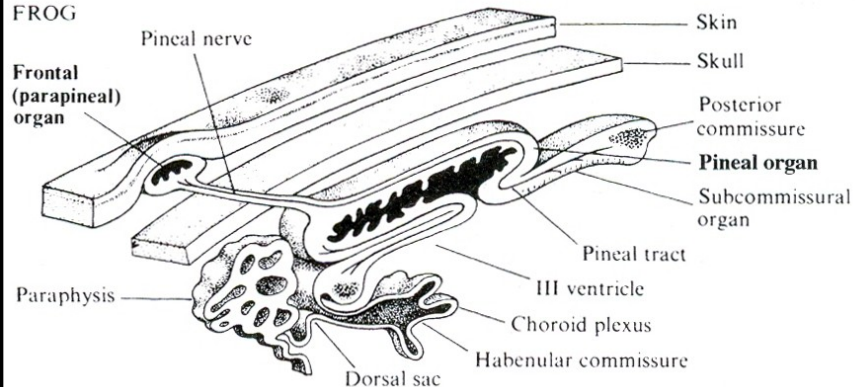
TELEOST FISH



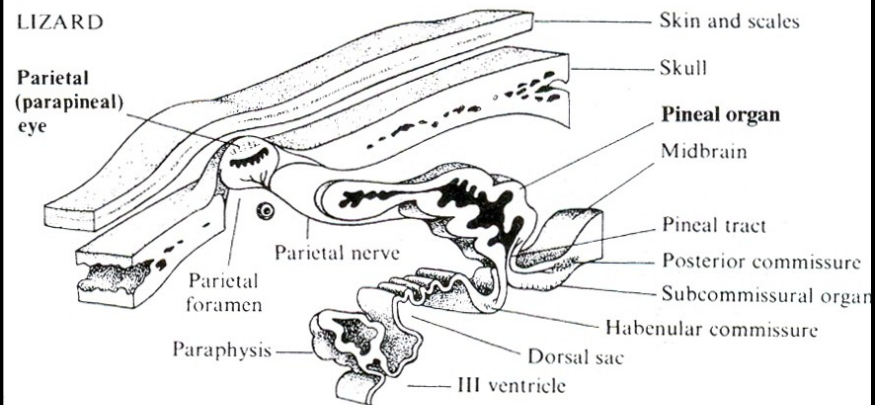
ALBINO RAT



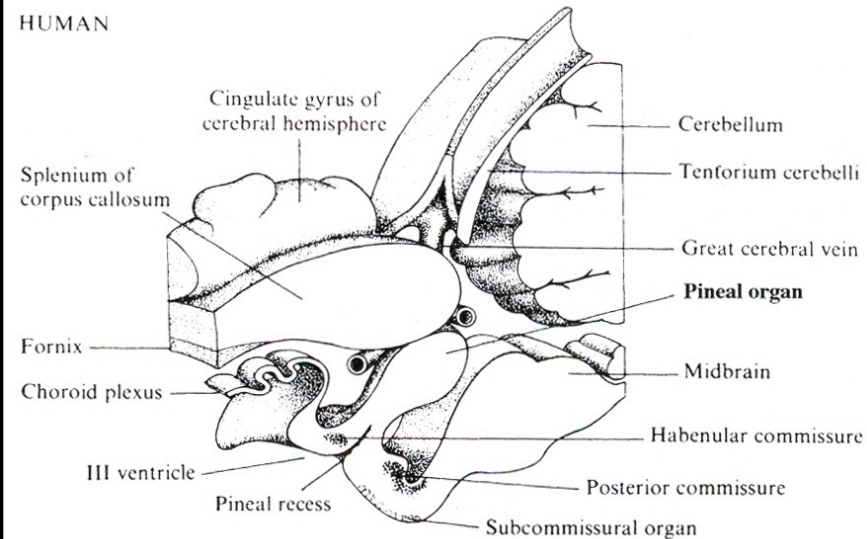
FROG



LIZARD



HUMAN



Stanniusova tělíska

- na povrchu ledvin Holostei (kaproun, jehlice) a Teleostei, Chondrostei (jeseter) a ostatní obratlovci je nemají
- oválné žlázy v počtech od 1-2 (Teleostei) po až 50 (kaproun)
- původem snad z pronefros / mesonefros
- z buněk typu I (převažují) a typu II
- buňky typu I (se sekrečními zrny), produkce stanniocalcinu (hypocalcin, teleocalcin)
 - > snižování Ca^{2+} v plasmě, krvi
- indukce přenesením ryb (euryhalinních) ze sladké vody do slané
- někdy snad další glykoproteiny s funkcí hormonu
 - > teleocalcin, reninu podobný protein
- stanniocalcin byl nově detekován v plasmě žraloků, mloků, i člověka a potkanů (imunohistochemicky v buňkách ledviných tubulů)
mRNA v lidských ováriích, prostatě, thyroidei, mozku, svalech, plicích, STC1 a STC2, předpokládá se zejména parakrinní aktivita
- + reabsorbce fosfátů



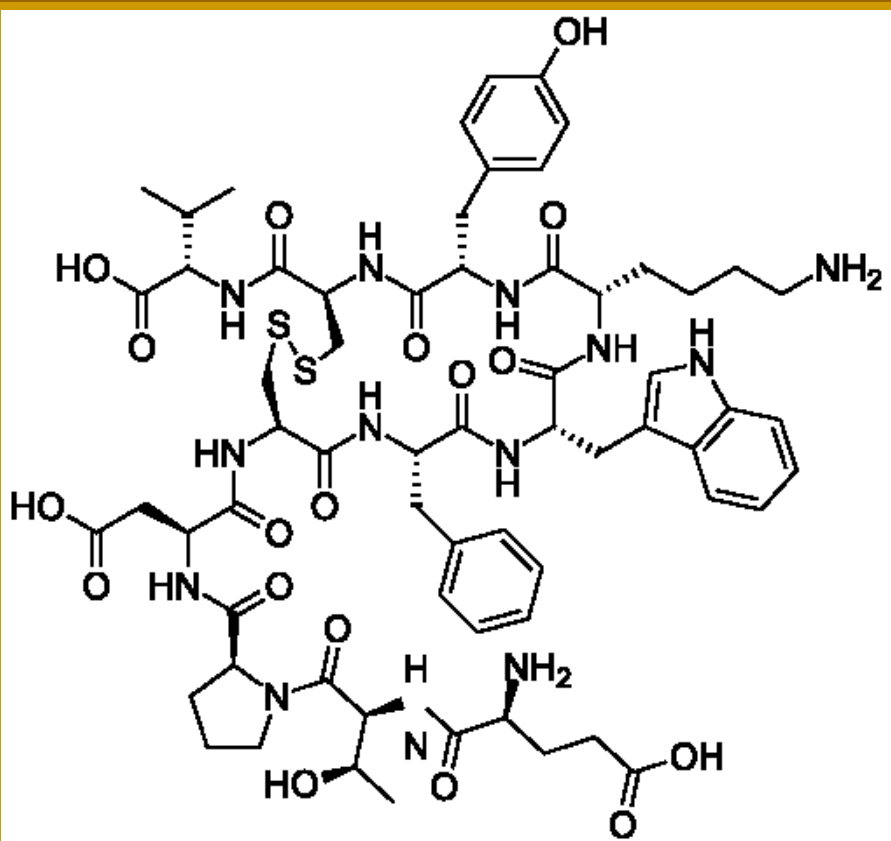
Urofýza

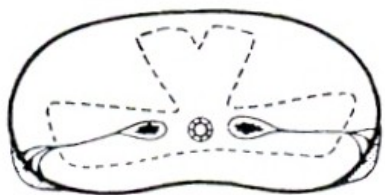
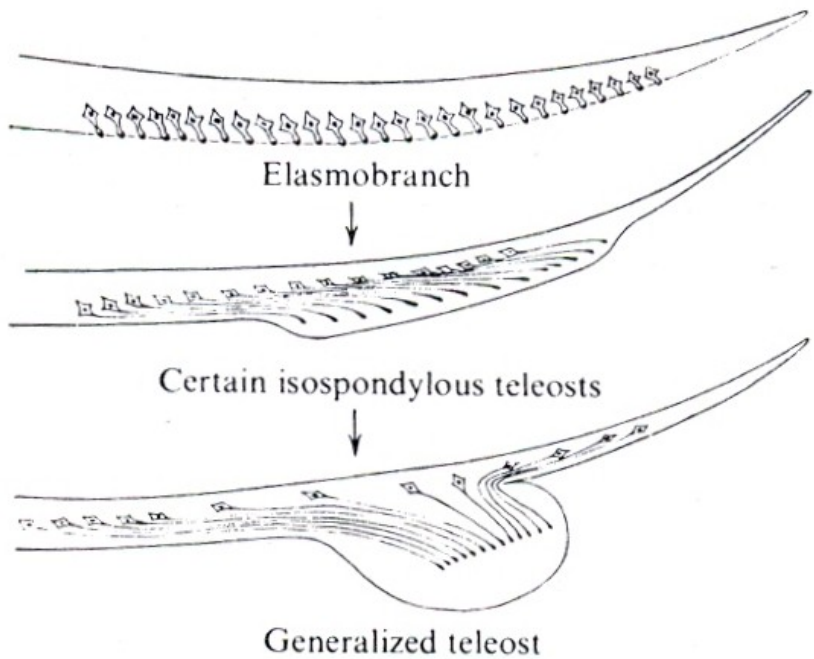


- známé pouze u kostnatých ryb
- funkce ne úplně jasná, pravděpodobně regulace osmoregulace a svalové kontrakce hladké svaloviny urogenitálního traktu
- podobně jako neurohypofýza složeno z nervové tkáně, těla nervů v míše
- axony v kontaktu s cévami procházejícími ledvinami
 - neurohemální spojení (sekrece do krevního oběhu)
- hormony **urotensin I a II** (peptidy), zdá se, že v jednom typu buněk, hormony jsou podobné kortikotropin-uvolňujícímu hormonu (I) a somatostatinu (II) mění:
 - permeabilitu membrán pro vodu a sodík
 - zvyšují krevní tlak (u potkana snižují ???)
 - indukují kontrakci hladké svaloviny (zejména urogenitální trakt)
- u paryb pravděpodobně v podobě jednotlivých neurosekrečních neuronů (20x větších než normální motoneurony), tzv. **Dahlgrenovy buňky**
- malé Dahlgrenovi buňky u *Holostei*, *Chondrostei* a *Dipnoi*, náznaky nebo nic u kruhoústých

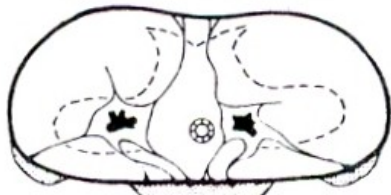
Urotensin II

- U savců v srdci, cévách, mozku, endokrinní tkáně
- nejsilnější savčí peptidový vasokonstriktor, funkce ale není úplně známá
- aktivní peptid je 11 AMK peptid odštěpovaný z dvou isoform prepro-urotensinu II (prepro-urotensin II má 124 a 139 AMK, pro člověka)
- Koncový cyklický hexamer ((-CYS*-TRY-LYS-TRP-PHE-CYS*-), (*bridged CYS residues)) je konzervován od latimérie po člověka (odhadem 560mil. let)

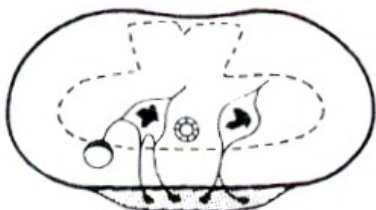




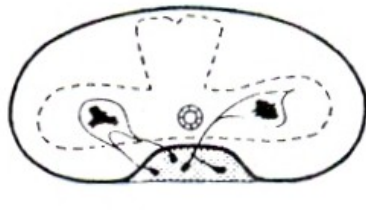
(a) *Squalus acanthias*



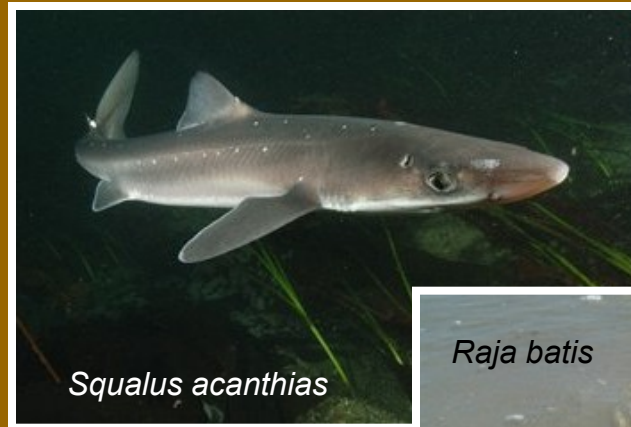
(b) *Raja batis*



(c) *Torpedo ocellata*



(d) *Trygon violacea*



Příklady hormonů asociovaných s tkání a ne přímo s konkrétní žlázou

- uvolňují se do oběhu a působí tak na velké vzdálenosti
- peptidové i steroidní typy

Srdce - *natriuretický peptid* (ANP), syntéza svalem komory, někdy i předsíně

- stimulace vylučování Na^+ , antagonistické k renin-angiotensin
- *adrenomedullin* (také v dřeni nadledvin a v endoteliích cév)
- stimulace vasodilatace, vylučování Na^+ , vody

Tuková tkáň – *leptin*, regulace chuti a tukové hmoty

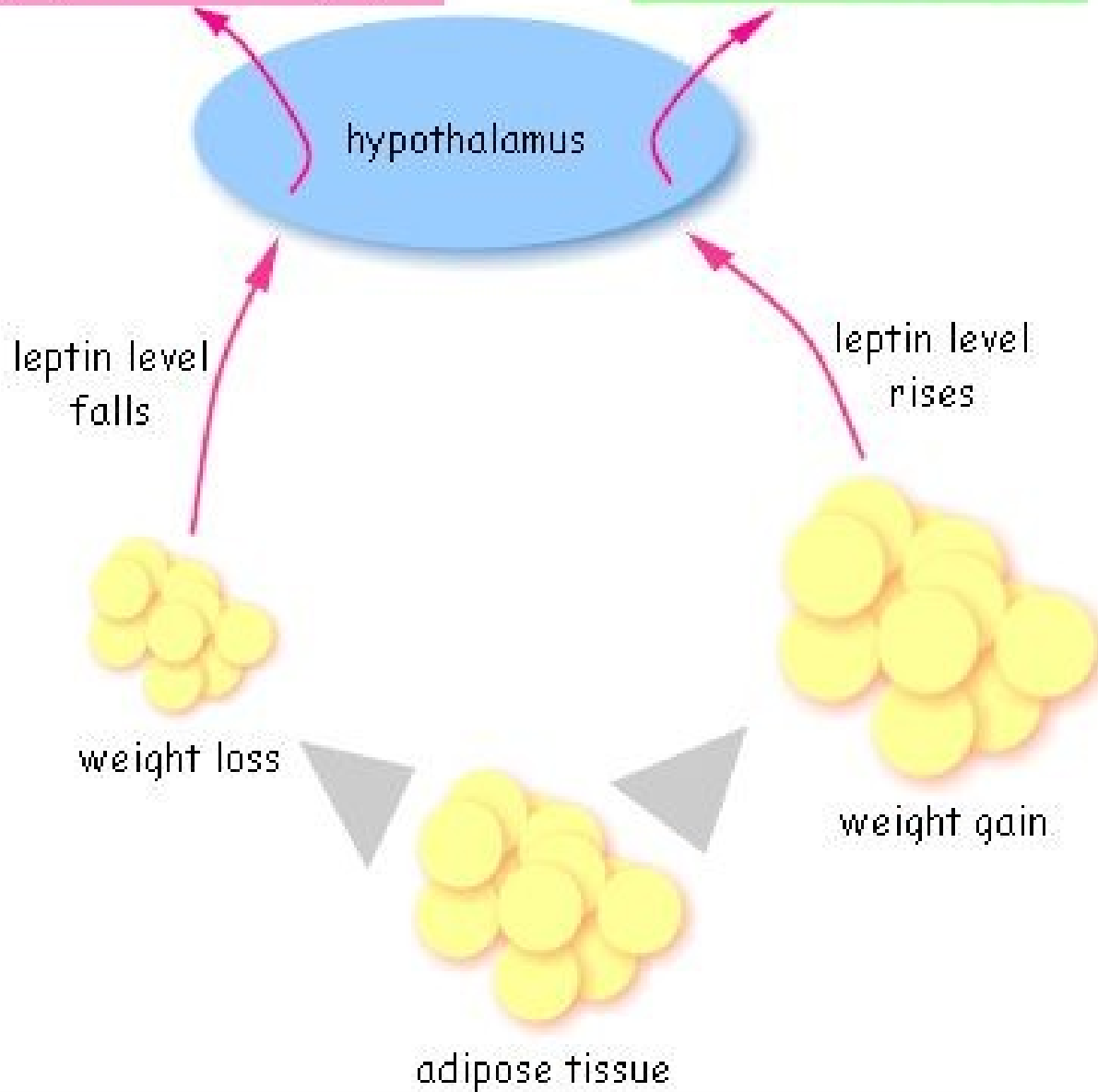
Syncytiotrophoblast (placenta)

- *estrogen, progestiny, gonadotropiny, placentární laktogeny*
- kvalita a kvantita produkce v závislosti na období březosti

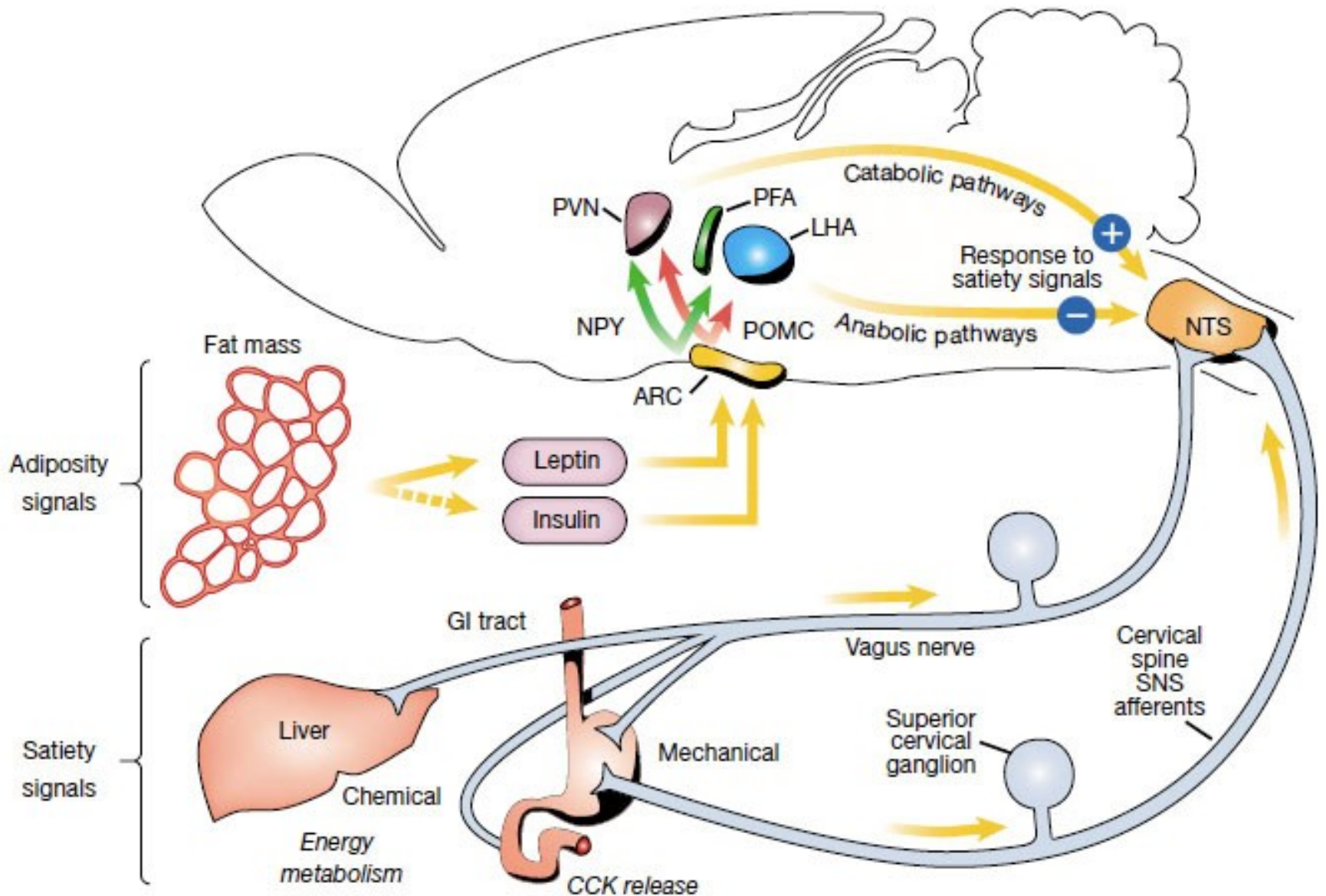
Mléčné žlázy - v závislosti na laktaci -> **růstové hormony, parathyroidnímu hormonu podobný protein, estrogeny, progestiny, prolaktin**

food intake up
temperature down
energy expenditure down
reproductive function down
parasympathetic activity up

food intake down
energy expenditure up
sympathetic activity up

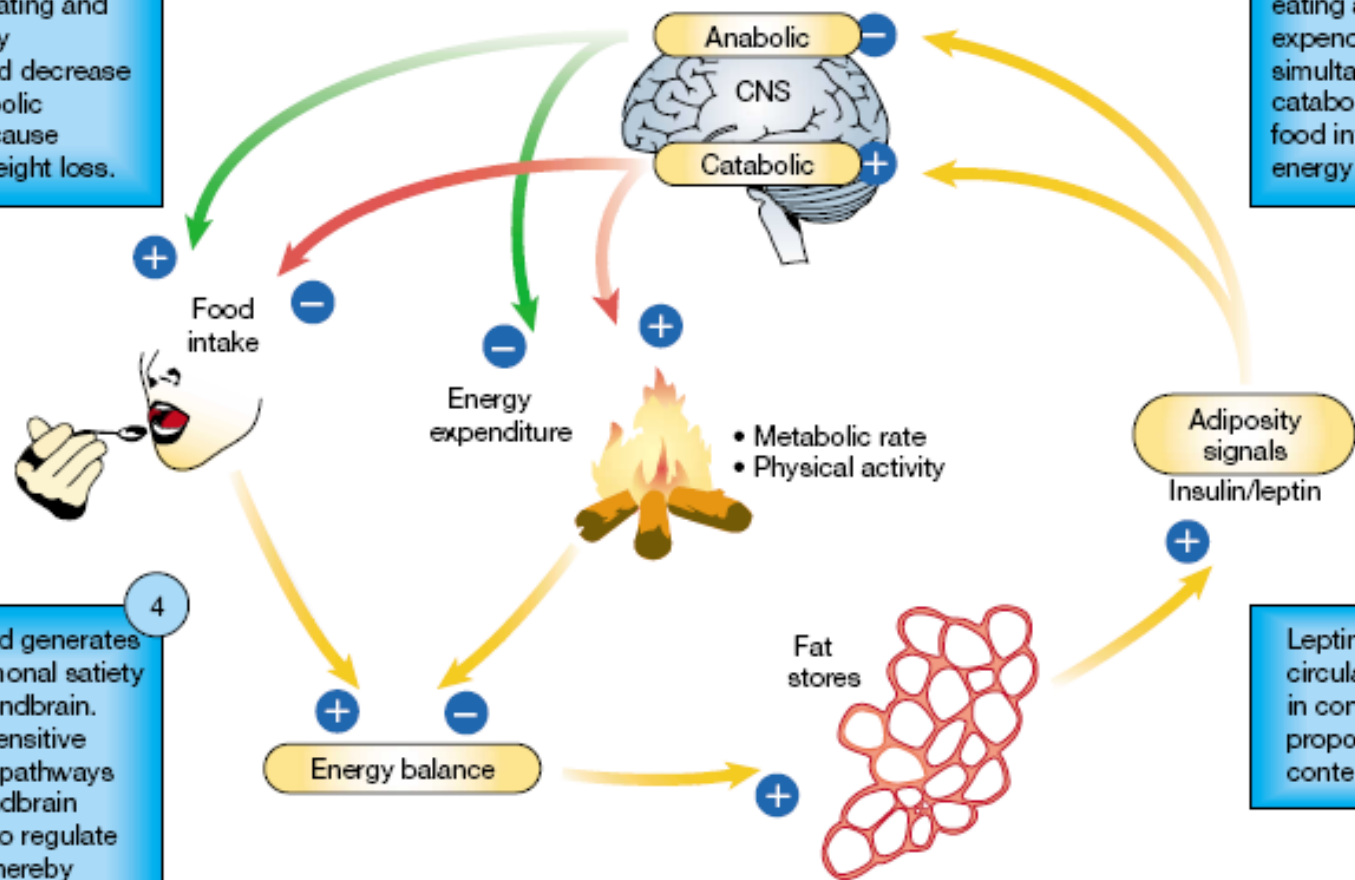


Leptin a regulate metabolismu



3
Low leptin and insulin levels in the brain during weight loss increase activity of anabolic neural pathways that stimulate eating and suppress energy expenditure, and decrease activity of catabolic pathways that cause anorexia and weight loss.

2
Leptin and insulin act on central effector pathways in the hypothalamus, repressing brain anabolic neural circuits that stimulate eating and inhibit energy expenditure, while simultaneously activating catabolic circuits that inhibit food intake and increase energy expenditure.



4
Ingestion of food generates neural and hormonal satiety signals to the hindbrain. Leptin/insulin-sensitive central effector pathways interact with hindbrain satiety circuits to regulate the meal size, thereby modulating food intake and energy balance.

1
Leptin and insulin circulate in the blood in concentrations proportional to body fat content and energy balance.

Hormony odvozené od aminokyselin

Katecholaminy (adrenalin x noradrenalin = epinephrin x norepinephrin, dopamin)

- odvozeno od katecholu, základem je molekula tyrosinu
- adrenalin častěji systémové účinky, noradrenalin častěji neurotransmitter
- hormony a neurotransmitery v mozku a sympatickém nervovém systému
- produkce tzv. chromafinní tkání
- tzv. adrenergní účinky

■ adrenergní -> konstrikce hladké svaloviny (cévy + některé svaly), snížení uvolňování reninu, u některých druhů zvýšení jaterní glykogenolyze a produkce potních žlaz

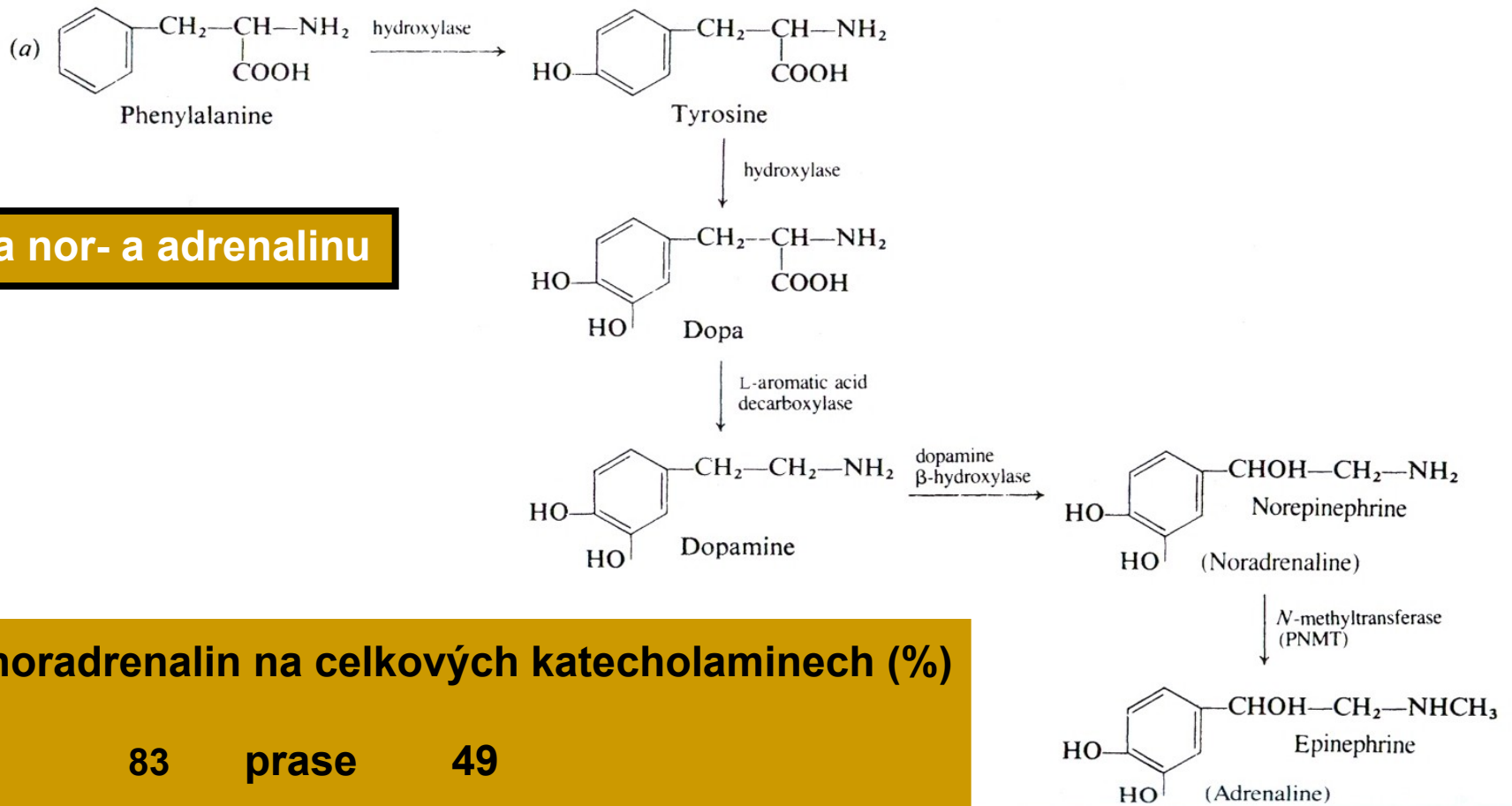
■ adrenergní -> konstrikce hladké svaloviny a snížení uvolňování inzulinu

■ adrenergní -> posílení srdeční kontrakce, zvýšení produkce reninu

■ adrenergní -> uvolnění hladké svaloviny (bronchi, cévy), zvýšení glykogenolyze

■ adrenergní receptor – lipolýza a oxidace mastných kyselin

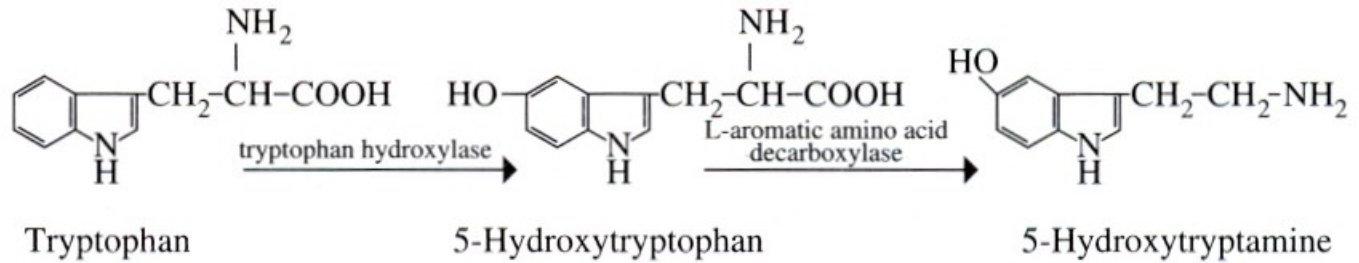
- receptory jsou spojeny s G-proteiny a mají 7 transmembránových domén
- tyto receptory patří do rodiny receptorů pro: kalcitonin, glucagon, sekretin, vasoaktivní intestinální peptid, vasopresin, oxytocin



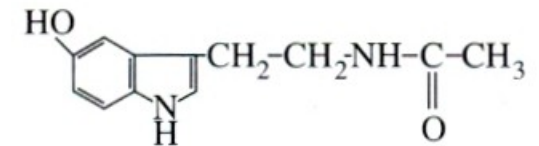
Syntéza nor- a adrenalinu

Podíl noradrenalin na celkových katecholaminech (%)

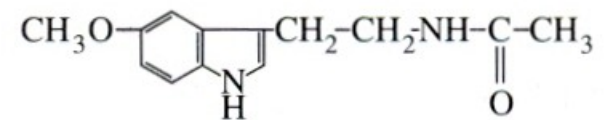
velryba	83	prase	49
kur domácí	80	ovce	33
žralok	68	tur	26
mořská želva	60	člověk	17
holub	55	potkan	9
Xenopus	55	králík	2
ropucha	55	morče	2



N-acetyltransferase (NAT)



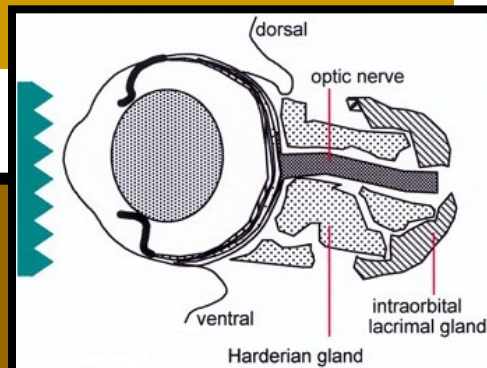
hydroxyindole-O-methyltransferase (HIOMT)



Melatonin

Melatonin (MT; N-acetyl-5methoxytryptamine)

- produkován zejména v epifýze pinealocyty
- produkce se rytmicky se střídáním dne a noci (tma indukuje jeho produkci)
- nositel informace o střídání denní a roční doby pro ostatní žlázy a tkáně, regulace pigmentace obojživelníků (distribuce melaninu v melanocytech)
- výskyt také v retině, v střevě, v Harderianově žláze a některých dalších tkáních



Dopamin

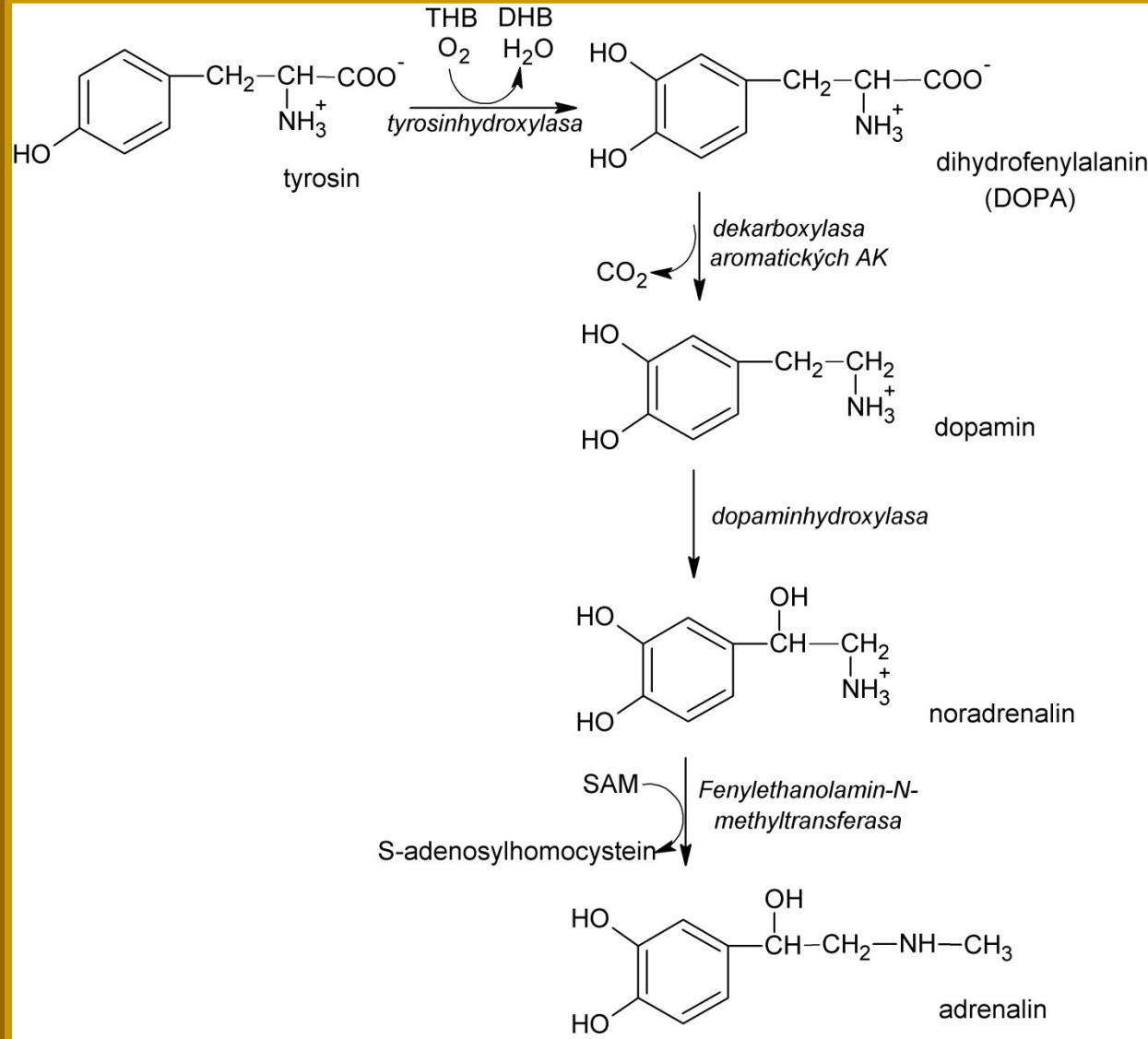
- faktor inhibující uvolnění prolaktinu – PIF (produkce hypotalamem, statin)

- obecně utlumující hormon v rámci

endokrinního systému, podobné

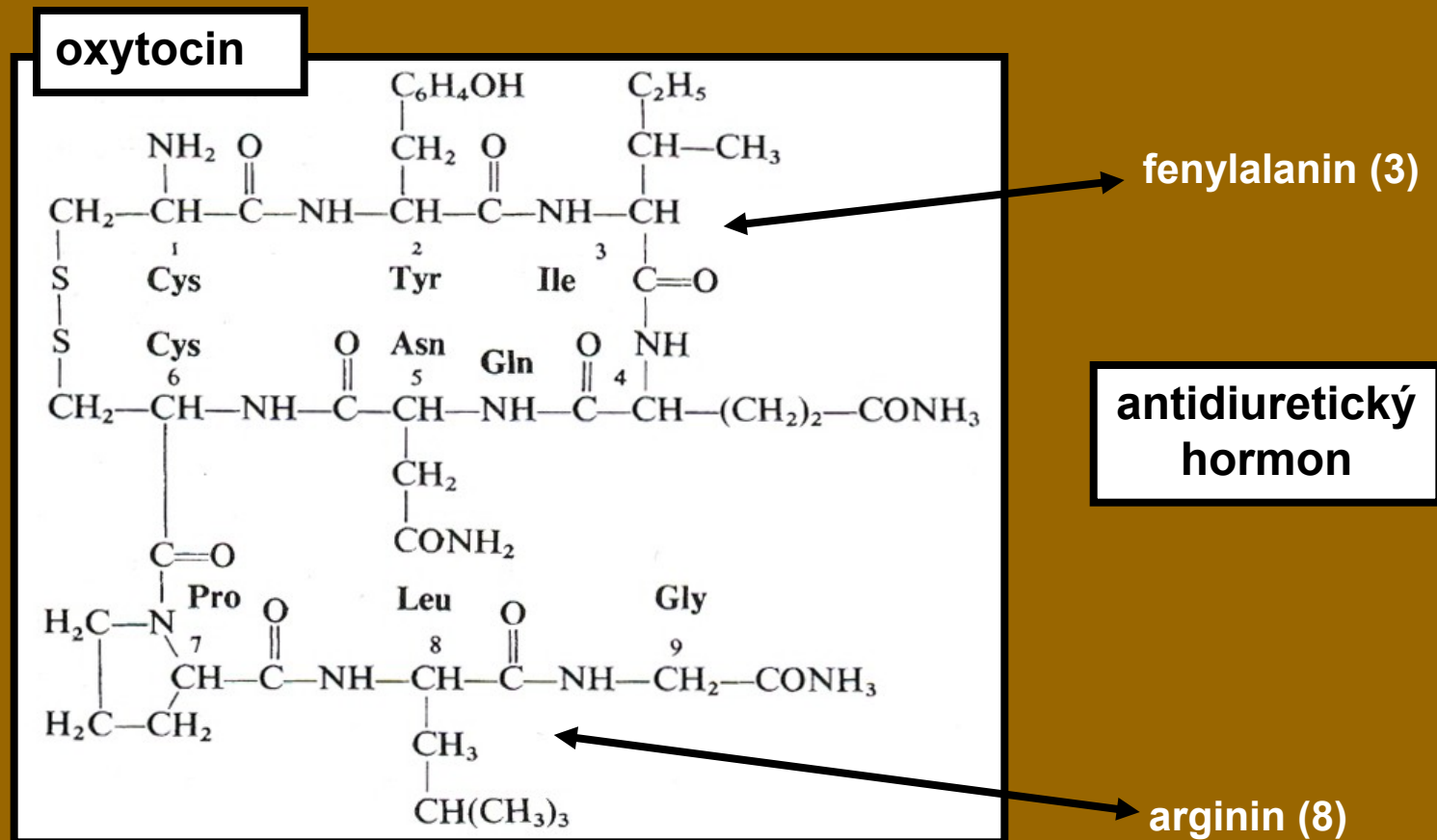
somatostatinu

- katecholamin, prekurzoch
adrenalinu a noradrenalinu



Peptidové hormony neurohypofýzy

1. **antidiuretický hormon -ADH (arginine-vasopresin AVP)** – zvýšení resorbce vody v ledvinách a snížení tvorby moči
2. **oxytocin** – kontrakce dělohy a iniciace ejekce mléka, u samců snad ejakulace



Homologní hormony (~ 12) u všech obratlovců, u savců a ptáků často produkovány i ovárií a testes. Substituované molekuly v pozici 2, 3, 4, 8.

arginine vasopresin – savci

arginine vasotocin (kruh oxytocinu a postranní řetězec vasopresinu) – ostatní obratlovci

oxytocinu podobný peptid – 8 variant (u savců vzácně)

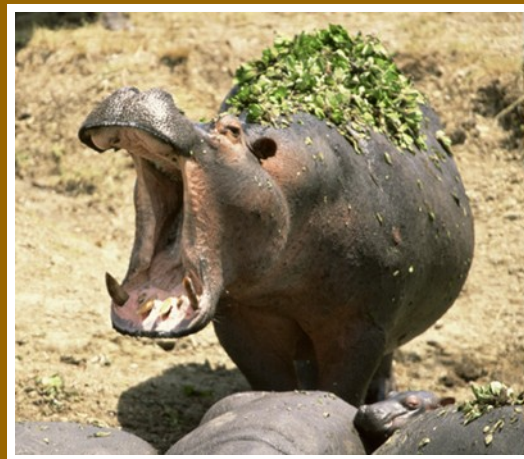
mesotocin (Ile na 8) – ptáci, plazi, obojživelníci, plicnaté ryby, klokani

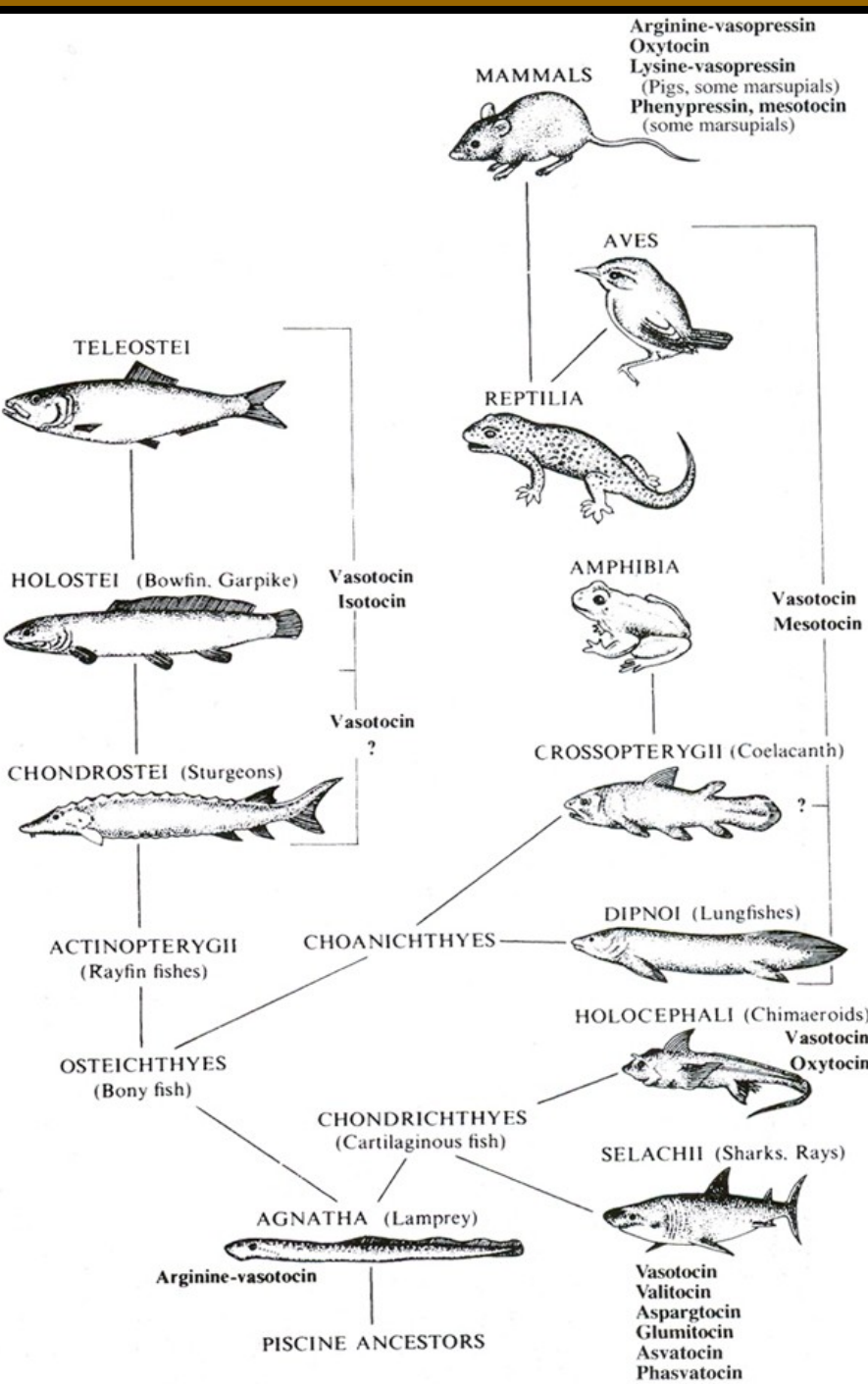
isotocin (Ile na 8, serin na 4) – mnohé kostnaté ryby

... **glumitocin, valitocin, aspargtocin, asvatocin, fasvatocin** (paryby)

Polymorfismus u nepřežvýkavých sudokopitníků (*Suiformes*)

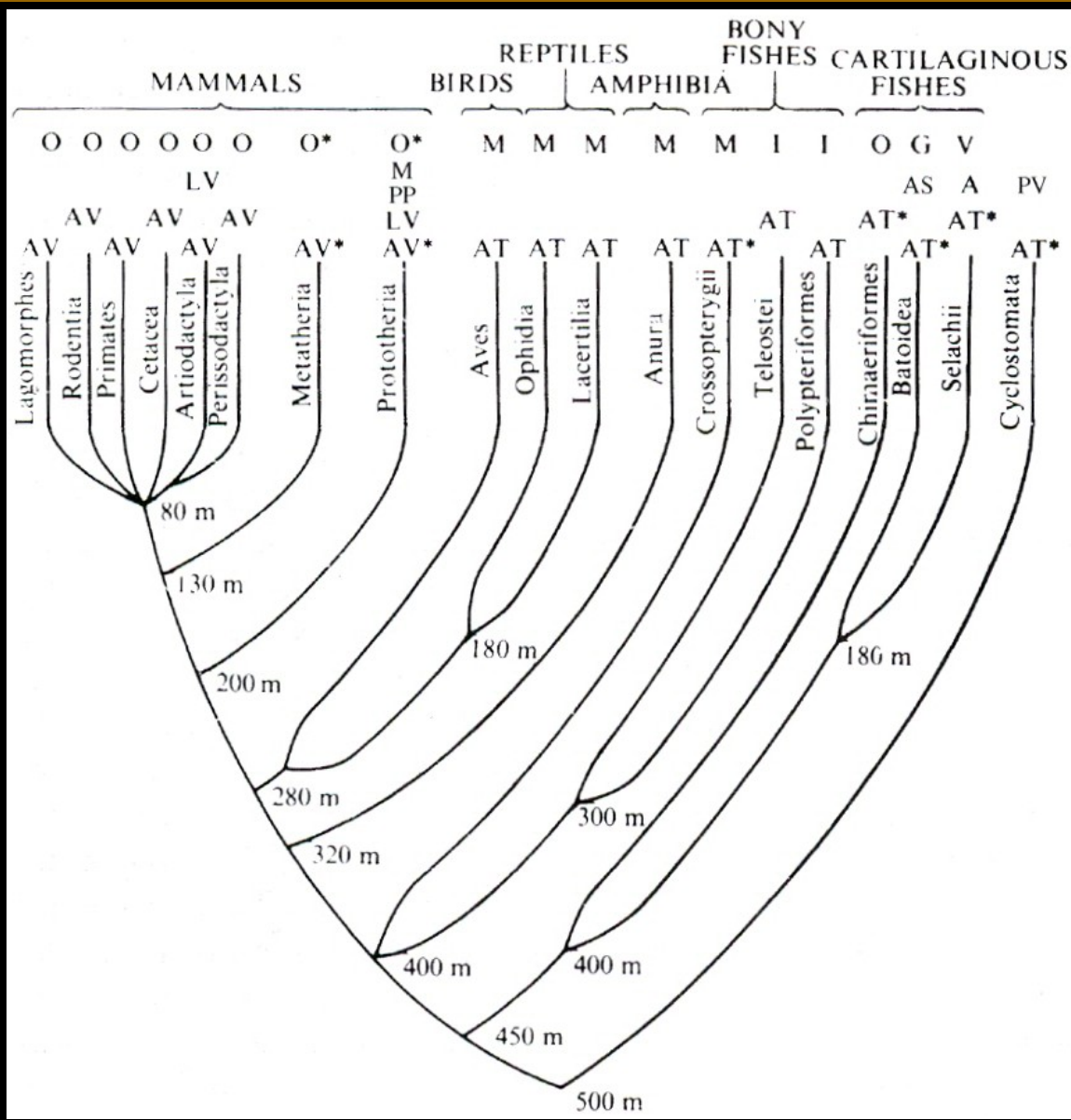
- mnozí vasopresin s lyzinem místo argininu (pozice 8) tzv. lyzin vasopresin
- prase domácí má lyzin vasopresin a oxytocin, ostatní mohou mít oba vasopresiny, případně jeden z nich (homozygoti, heterozygoti)





Hormony neurohypofýzy u různých skupin obratlovců

Evoluce hormonů neurohypofýzy

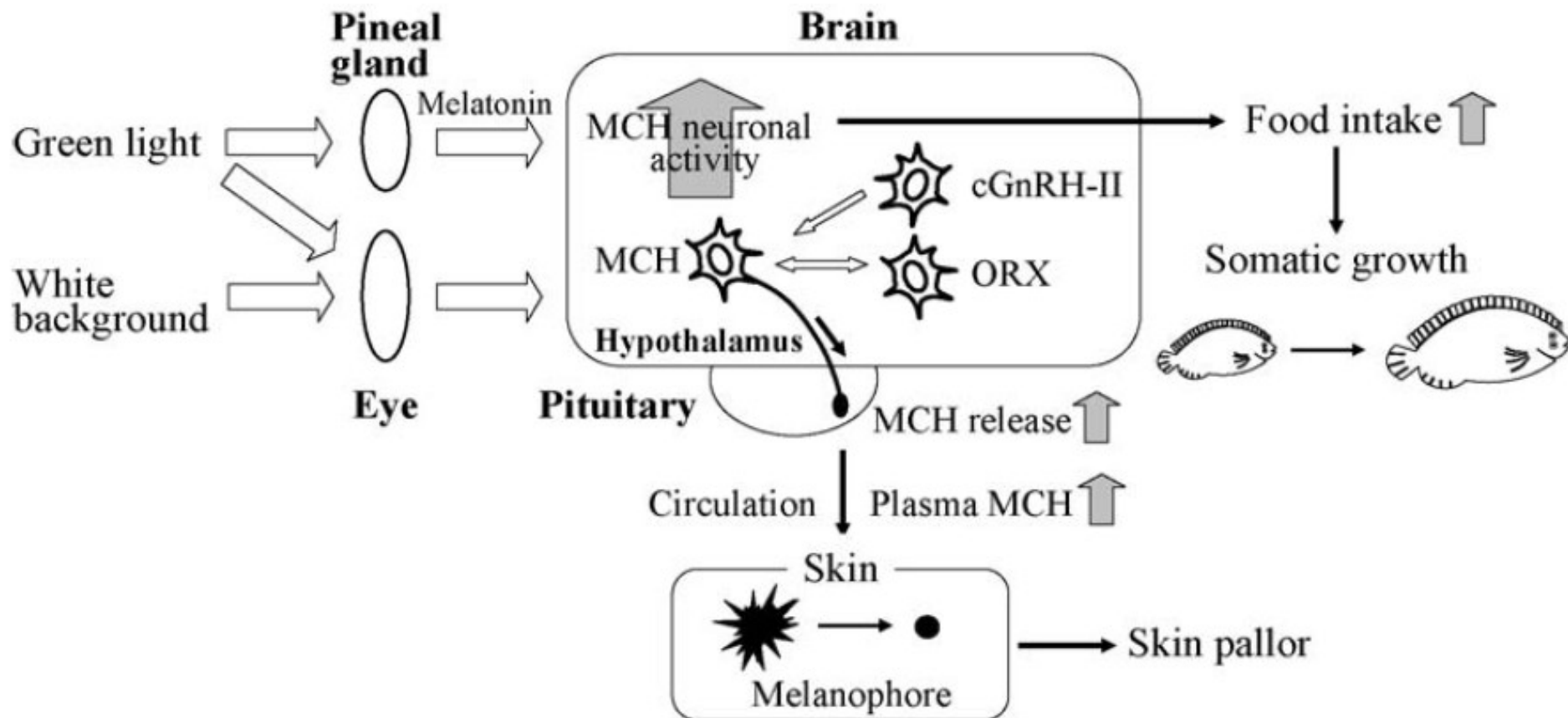


- A – aspartocin
- AS – asvatocin
- AT – arginin vasotocin
- AV – arginin vasopresin
- G – glutitocin
- LV – lyzine vasopresin
- M – mesotocin
- O – oxytocin
- PP – phenypressin
- PV – phasvatocin

m ~ miliony let

Melanin-koncentrující hormon (MCH, melanin concentrating hormone)

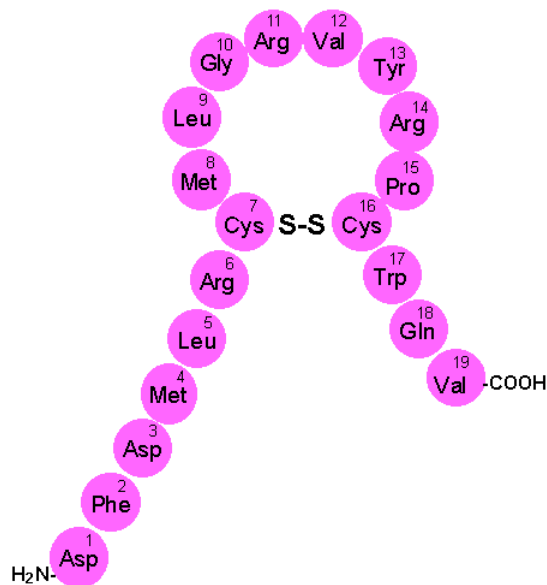
Schematické znázornění působení MCH u ryb. Amano & Takahashi (2009)



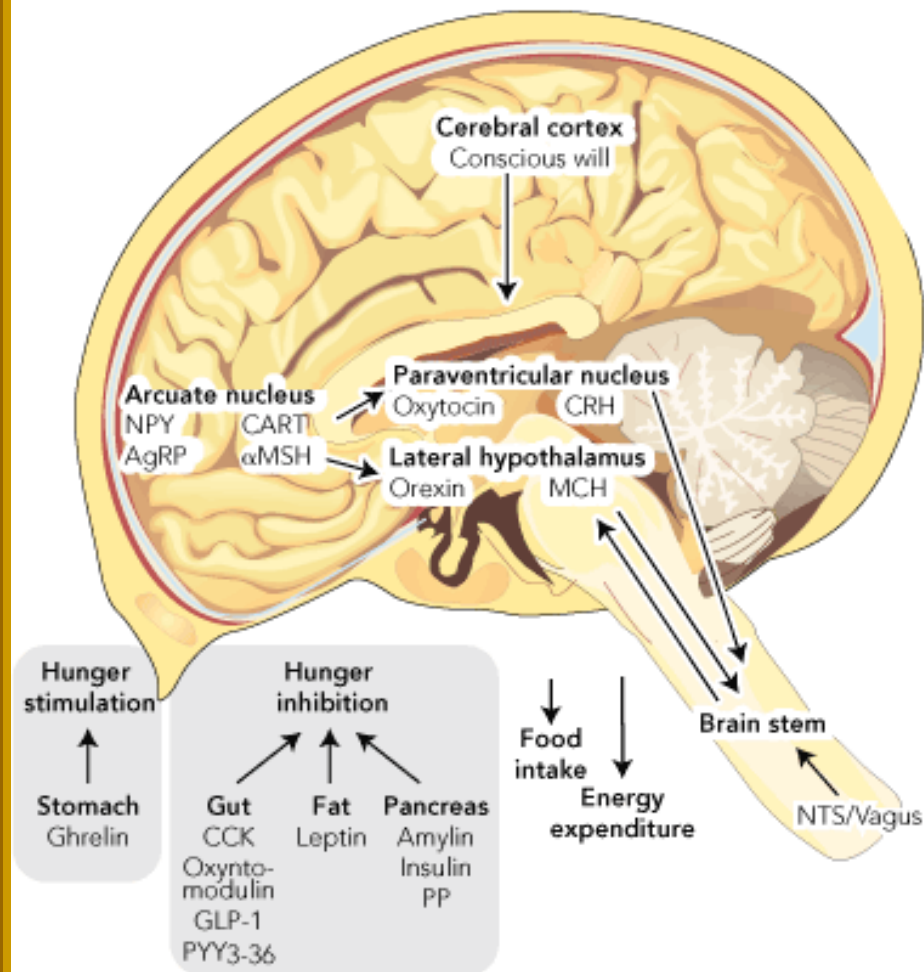
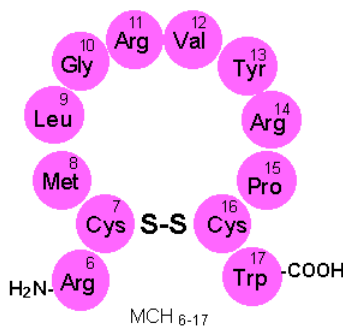
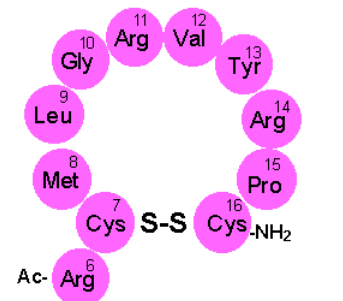
MCH

- Uvolňovaný z neurohypofýzy, syntéza v hypotalamu
- v menším množství i na jiných místech mozku, ale i v **thymu**, slezině, střevu, varlatech
- pravděpodobně inhibuje produkci MSH a CRH
- podporuje anabolické děje, potravní chování, chuť k jídlu
- aktivní hormon je u myši, potkana a člověka identický

Melanin-concentrating Hormone
(human, mouse or rat)



Shortest active peptides



HUMAN MCH PROCESSING

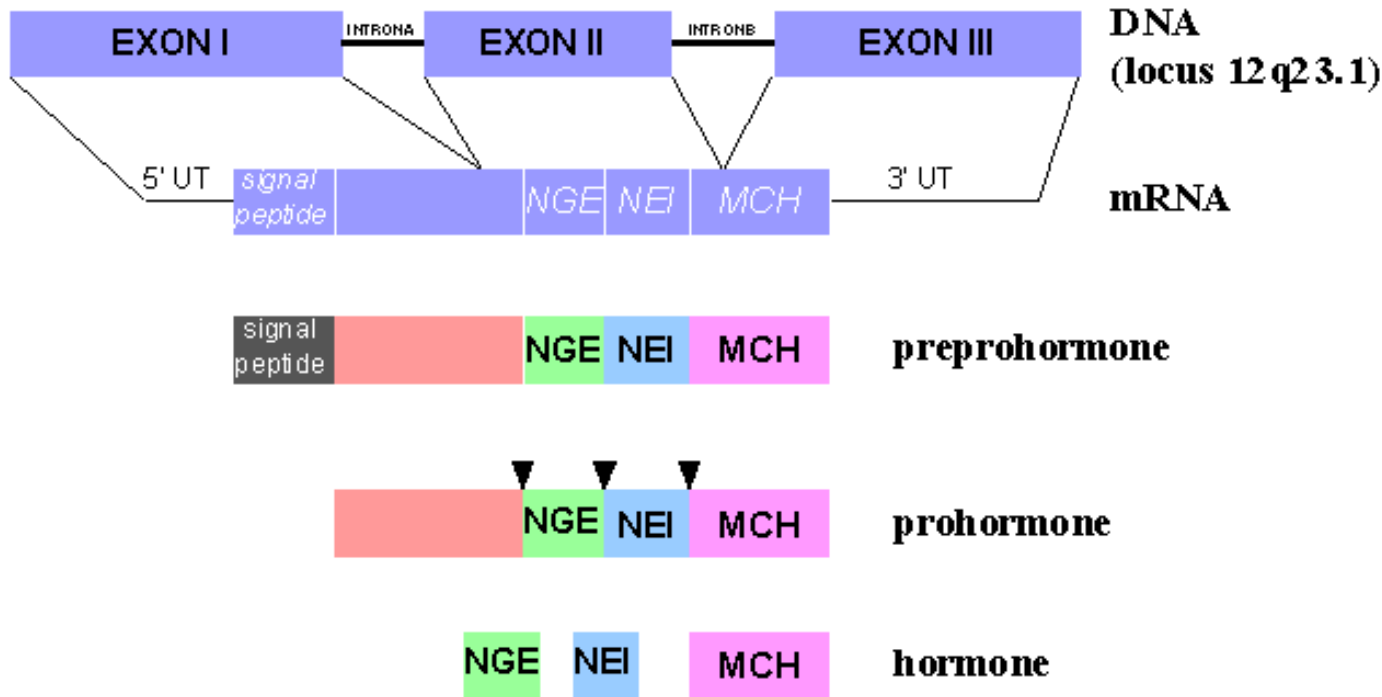
NGE

neuropeptid glycin
-kyselina glutamová

NEI

neuropeptid kyselina
glutamová-isoleucin

(štěpeno konvertásami)



Savčí MHC

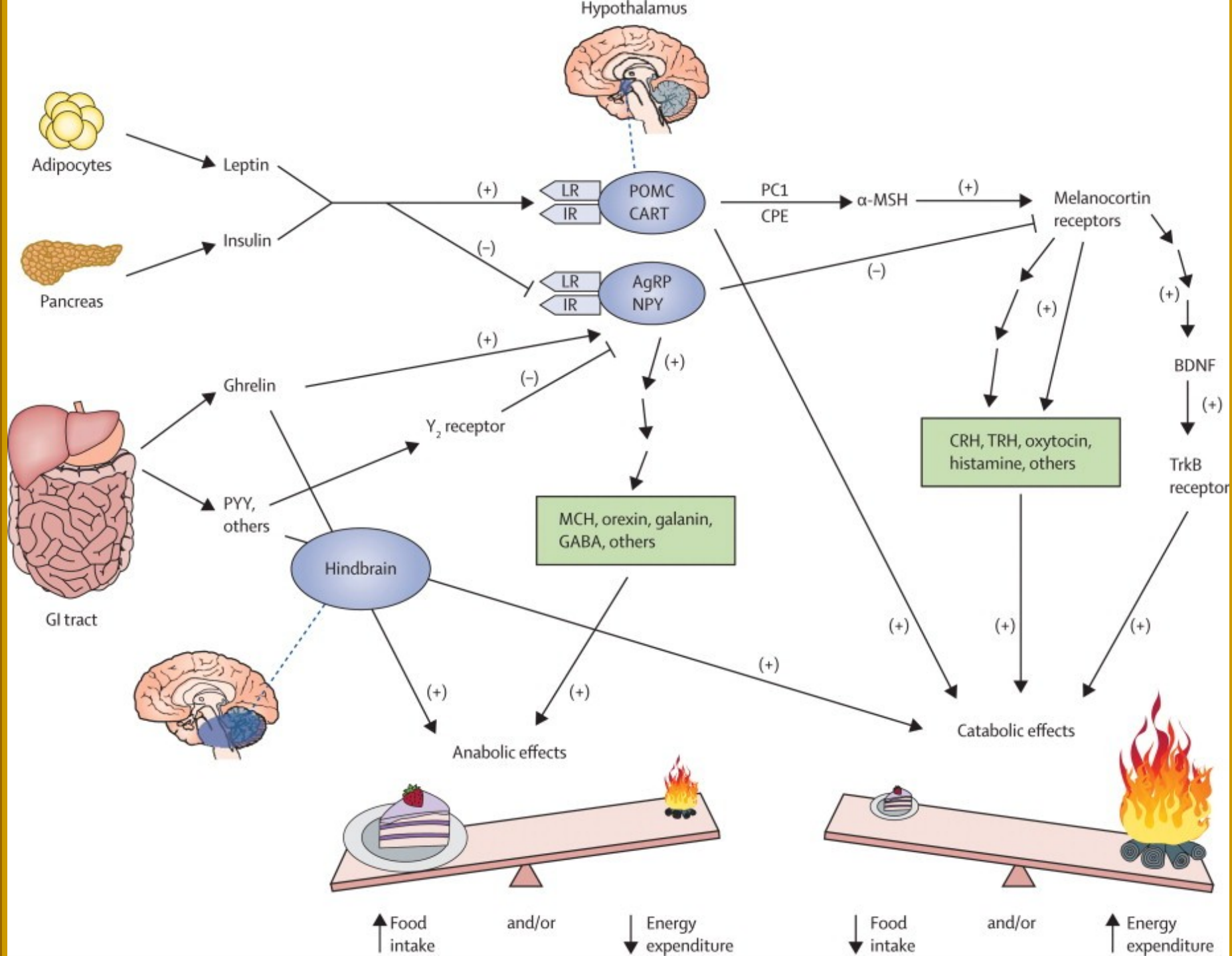
Asp¹-Phe²-Asp³-Met⁴-Leu⁵-Arg⁶-

Cys⁷-Met⁸-Leu⁹-Gly¹⁰-Arg¹¹-Val¹²-Tyr¹³-Arg¹⁴-Pro¹⁵-Cys¹⁶-Trp¹⁷-Gln¹⁸-Val¹⁹

Rybí MHC

Asp¹-Thr²-Met³-Arg⁴-

Cys⁵-Met⁶-Val⁷-Gly⁸-Arg⁹-Val¹⁰-Tyr¹¹-Arg¹²-Pro¹³-Cys¹⁴-Trp¹⁵-Gln¹⁶-Val¹⁷



Hypothalamus

Adipocytes

Leptin

Pancreas

Insulin

GI tract

Ghrelin

PYY, others

Hindbrain

LR

IR

POMC
CART

LR

IR

AgRP
NPY

Y₂ receptor

MCH, orexin, galanin,
GABA, others

CRH, TRH, oxytocin,
histamine, others

PC1
CPE

α-MSH

Melanocortin
receptors

BDNF

TrkB
receptor

Anabolic effects

Catabolic effects

↑ Food
intake

and/or

↓ Energy
expenditure

↓ Food
intake

and/or

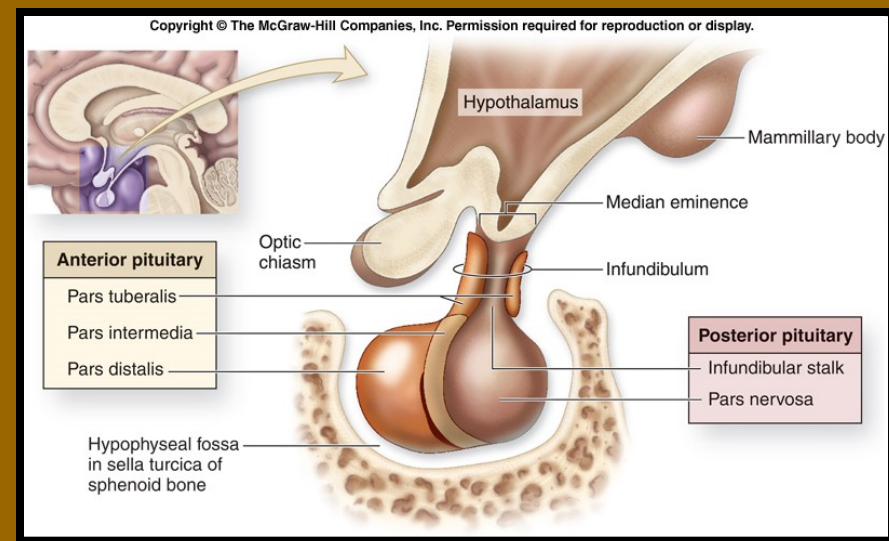
↑ Energy
expenditure

Prohormony

1 gen => více produktů (postraslačně!!!)

- štepeno konvertázami

Rodina opioidních prohormonů



ENKEFALINY (Tyr-Gly-Gly-Phe-Met/Leu)

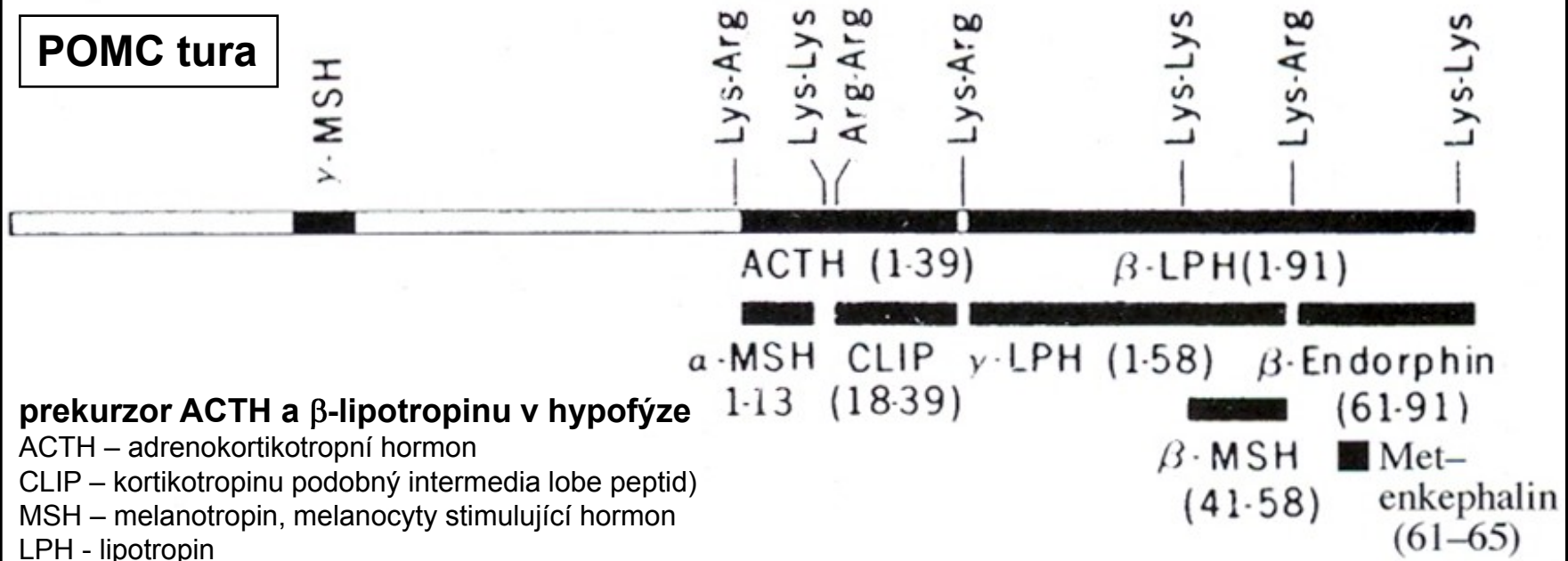
tlumí bolest, produkce v mozku ale i v jiných tkáních

- **proenkefalin A** – 3 molekuly Met-enkefalinu a 1 Leu-enkefalinu
- **proenkefalin B** – 3 molekuly Leu-enkefalinu

POMC (proopiomelanocortin) peptidy

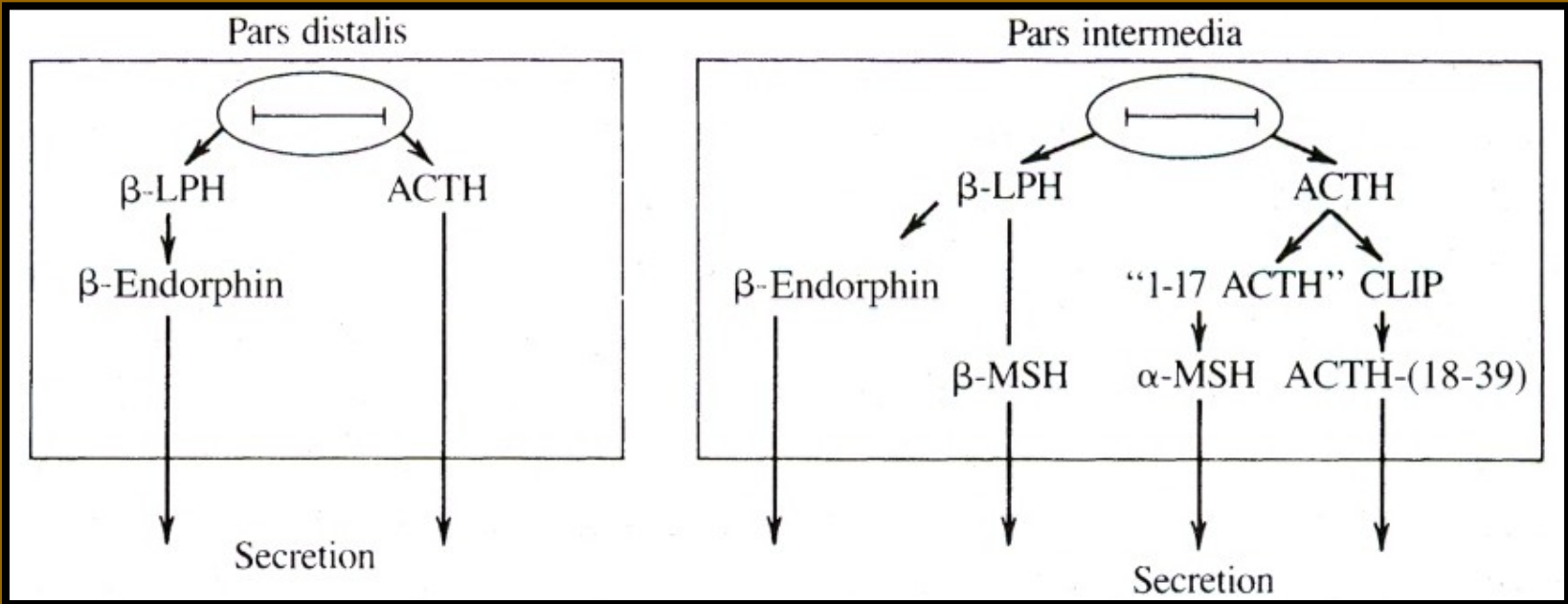
- u všech obratlovců
- produkce kortikotropními buňkami v hypothalamu, pars distalis a melanotropními buňkami pars intermedia

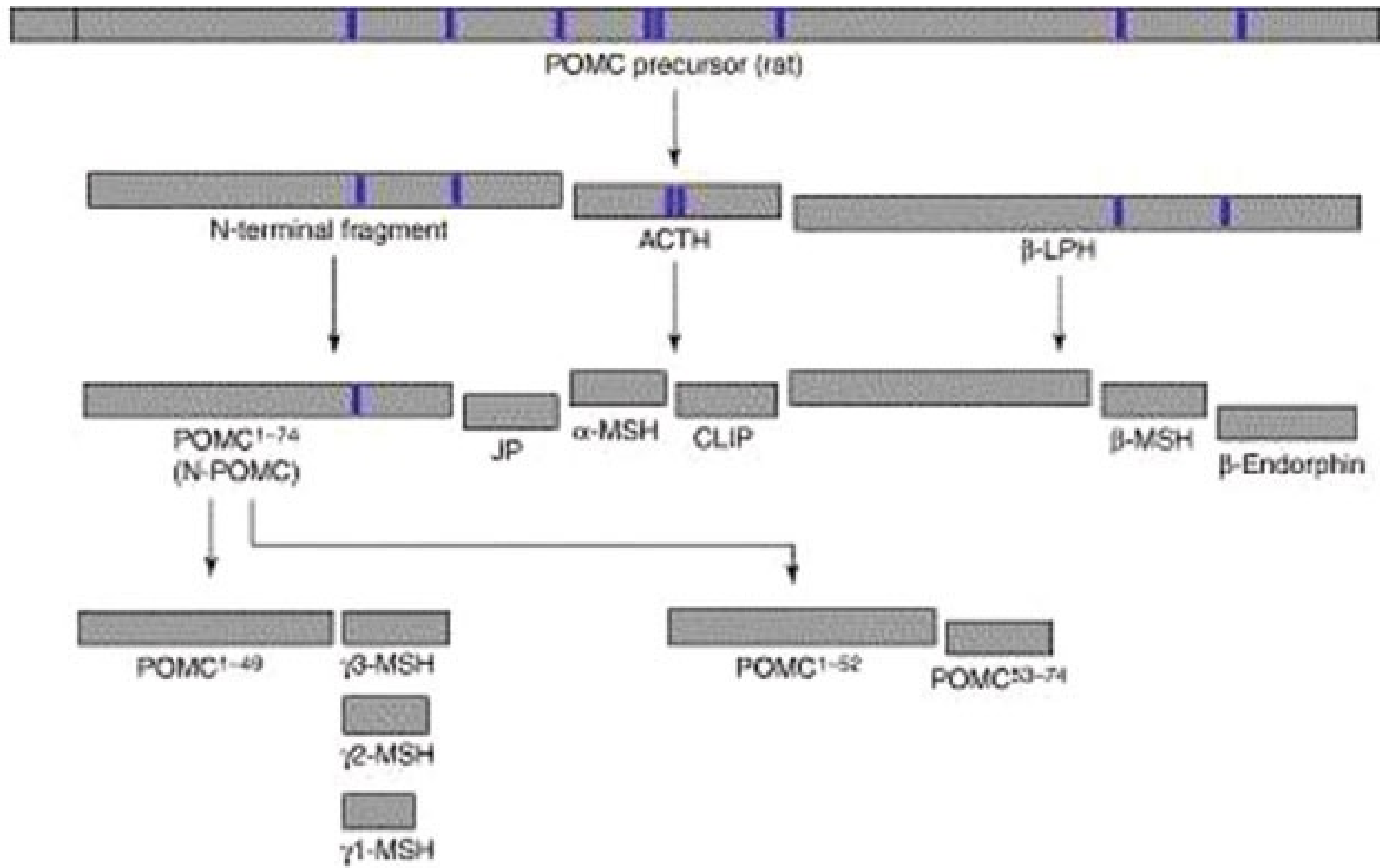
POMC tura



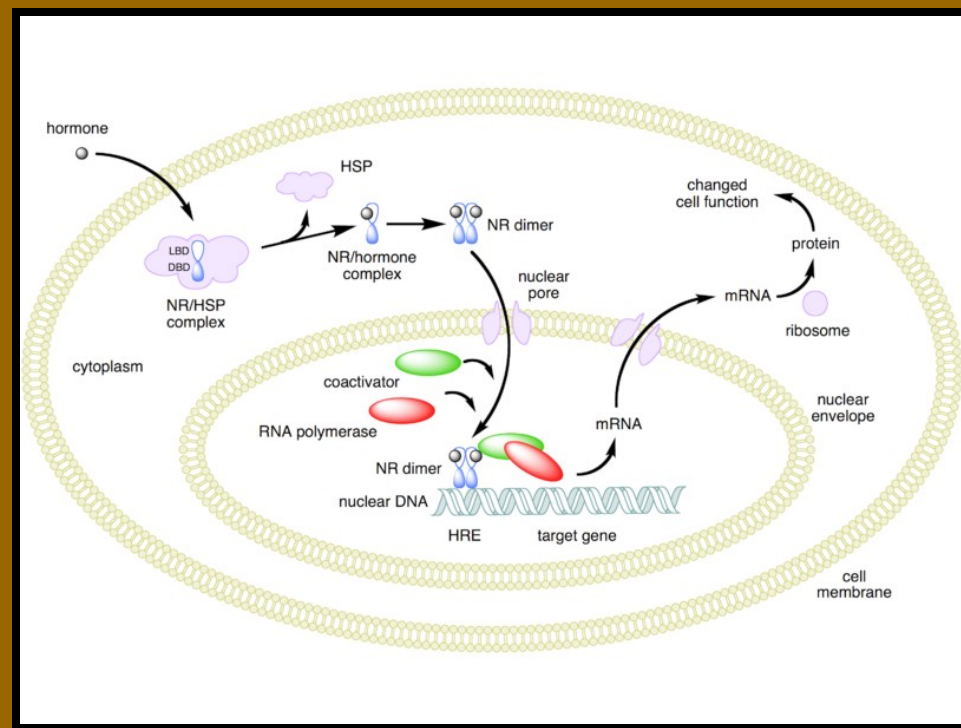
prekurzor ACTH a β -lipotropinu v hypofýze

ACTH – adrenokortikotropní hormon
 CLIP – kortikotropinu podobný intermedia lobe peptid)
 MSH – melanotropin, melanocyty stimulující hormon
 LPH - lipotropin





Steroidní hormony



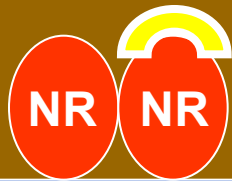
NR jaderné (nuclear) receptory



transkripční faktory

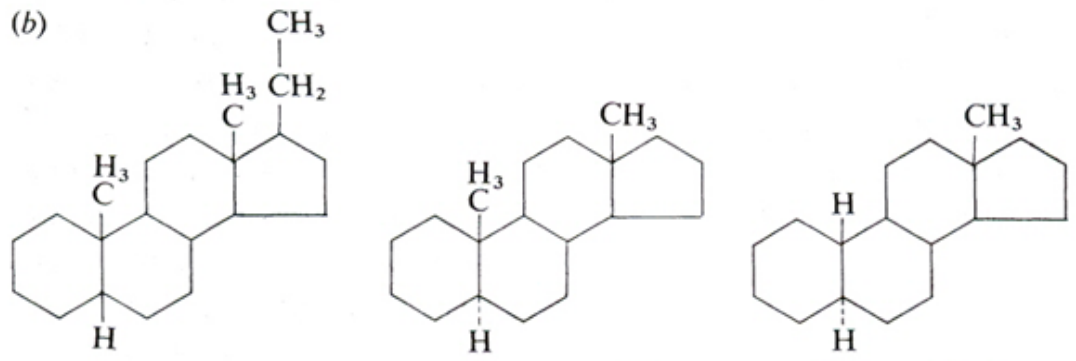
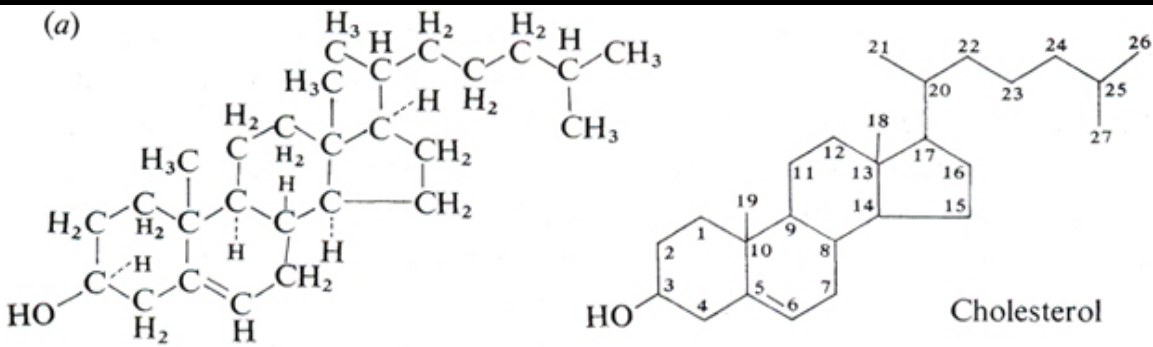


transkripce



transkripce

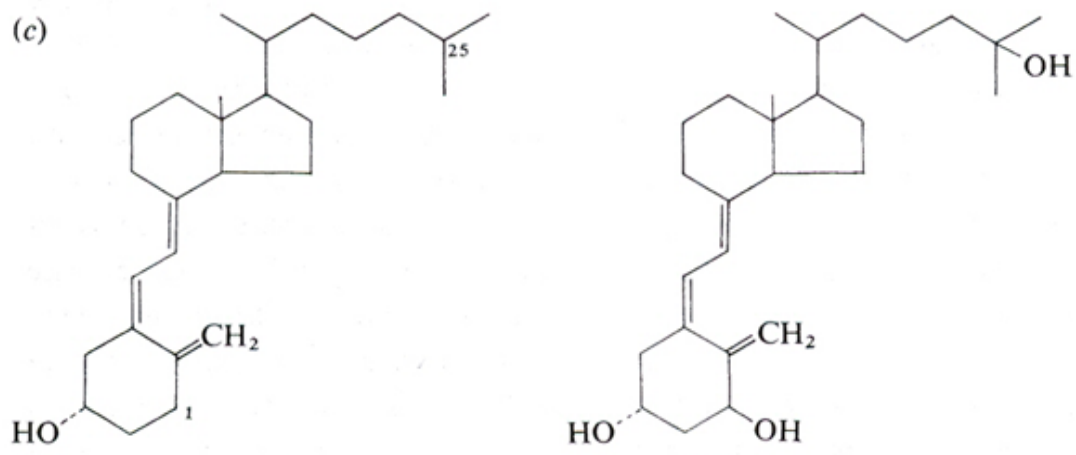




Pregnane (C₂₁)
(progestins and corticosteroids)

Androstane (C₁₉)
(androgens)

Estrane (C₁₈)
(estrogens)



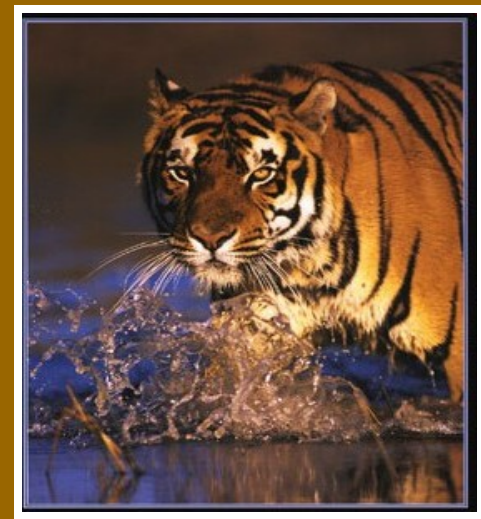
Vitamin D₃
(cholecalciferol)

1,25-Dihydroxycholecalciferol
(1,25-(OH)₂-vitamin D₃)

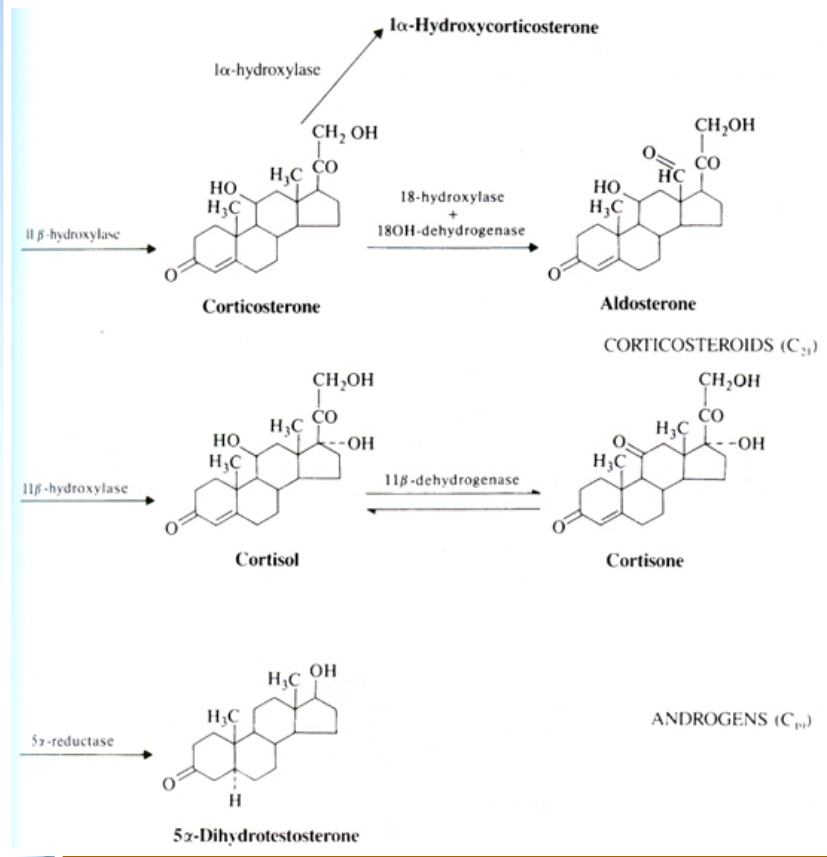
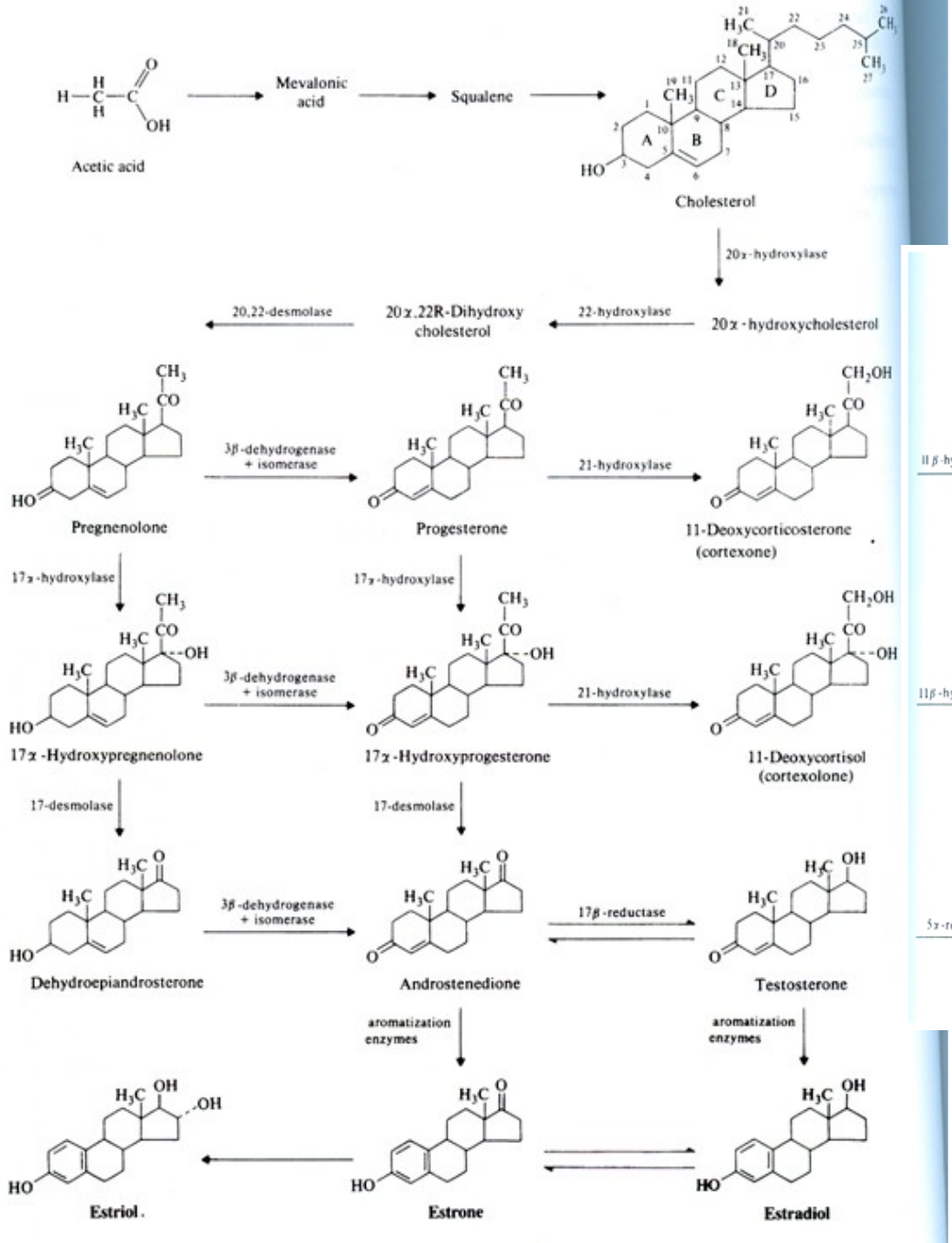
- a) struktura cholesterolu a číslování jeho atomů uhlíku
- b) základní steroidní sloučeniny
- c) vitamin D₃ a jeho aktivní metabolit

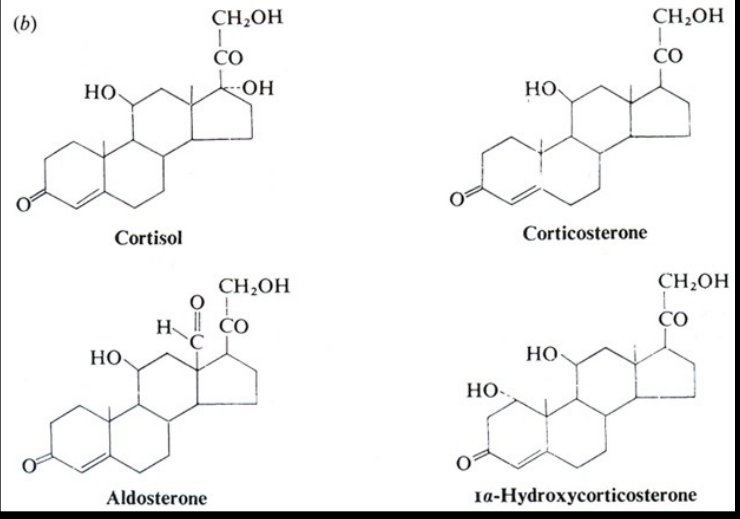
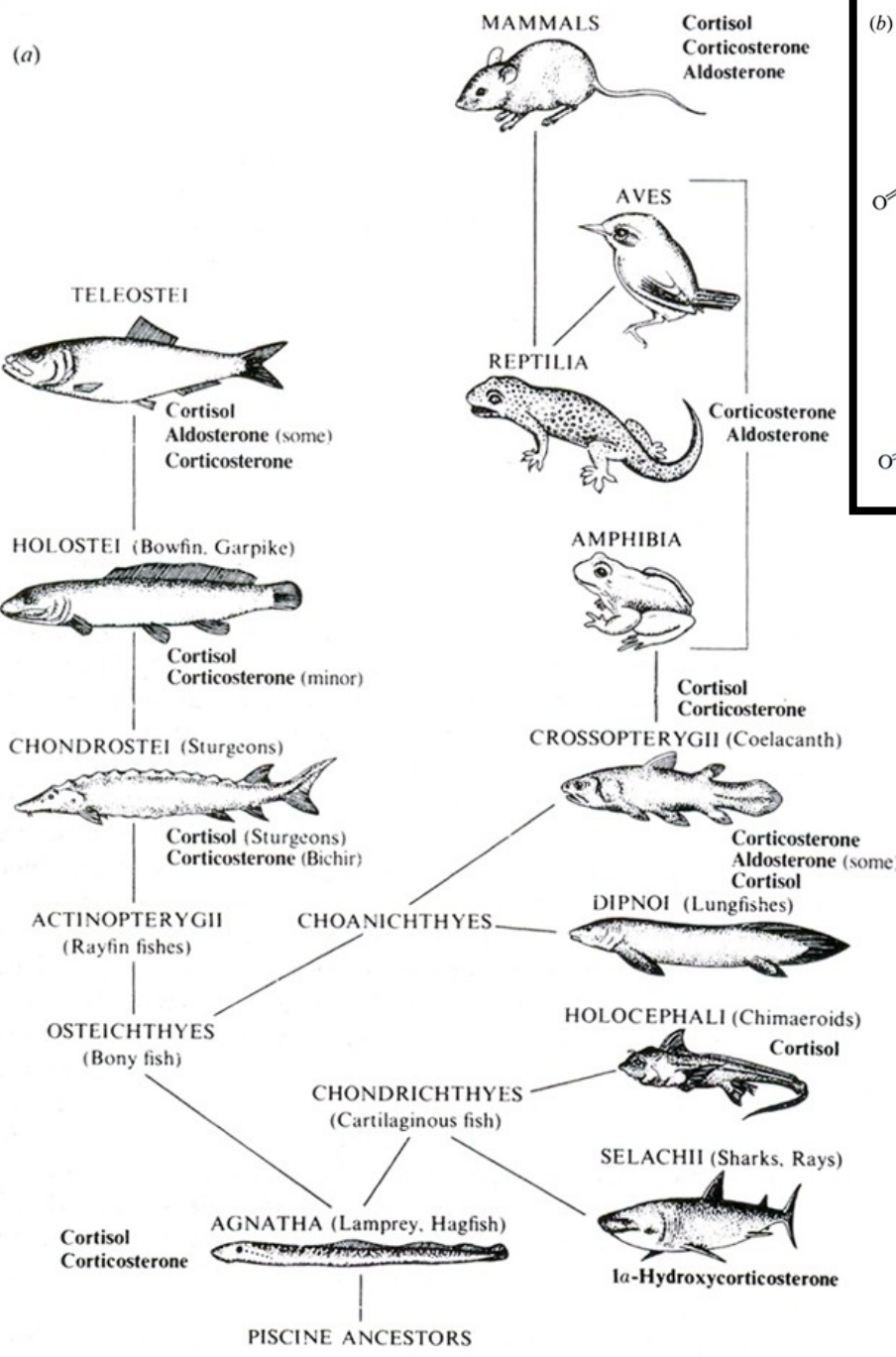
Steroidní hormony jsou přítomny u všech obratlovců, ale jednotlivé hormony bývají lehce odlišné struktury

- pohlavní steroidy jsou uniformní (testosteron, progesteron, estradiol-17β)
- kortikosteroidy variabilní (pestrost funkcí)



Posloupnost syntézy steroidních hormonů





Fylogeneze (a) adrenokortikoidů a jejich základní struktura (b)

- v závislosti na stavu a druhu různý poměr mezi produkcí kortizolu a kortikosteronu
- existuje relativně velké množství produkovaných derivátů a prekurzorů různými tkáněmi

Rodina jaderných receptorů



Endocrine Receptors

Ligands: High-affinity, hormonal lipids

- ER α, β
- PR
- AR
- GR
- MR

- RAR α, β, γ
- TR α, β
- VDR
- EcR

Adopted Orphan Receptors

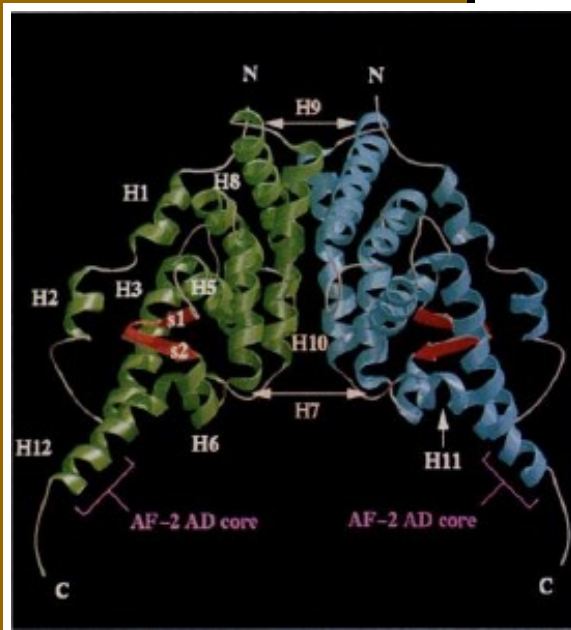
Ligands: Low-affinity, dietary lipids

- RXR α, β, γ
- PPAR α, β, γ
- LXR α, β
- FXR
- PXR/SXR
- CAR

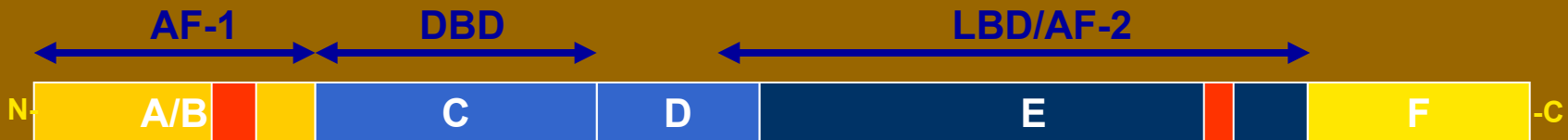
Orphan Receptors

Ligands: Unknown

- SF-1
- LRH-1
- DAX-1
- SHP
- TLX
- PNR
- NGFI-B α, β, γ
- ROR α, β, γ
- ERR α, β, γ
- RVR α, β, γ
- GCNF
- TR 2,4
- HNF-4
- COUP-TF α, β, γ



Obecná struktura jaderných receptorů



AF-1 (A/B doména) – oblast regulující aktivaci transkripce, nezávisle na ligandu

DBD (C doména) – DNA vázající doména (DNA-binding domain) + dimerizace

LBD/AF-2 (D/E doména) – oblast regulující aktivaci transkripce, závislé na ligandu + dimerizace

