

# Fysiologie žláz s vnitřní sekrecí

vaclav.hampl@lf2.cuni.cz

<http://fyziologie.lf2.cuni.cz>

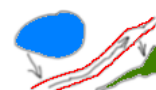


UNIVERZITA KARLOVA  
2. lékařská fakulta



## Typy humorální signalizace

- Autokrinní
  - sousední stejné buněčné typy nebo sama secernující buňka (např. růstové faktory)
- Parakrinní
  - sousední jiné buněčné typy (např. cytokiny, neurotransmittery)
- Endokrinní
  - ze žlázy krví na dálku
- Neurokrinní
  - axonálním transportem a pak krví (oxytocin, ADH, katecholaminy)



## Regulace homeostázy

- Nervy
  - rychlé
  - nadřízené

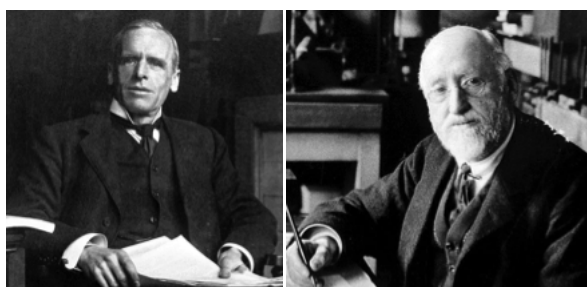


- Hormony
  - hl. metabolismus, růst, diferenciace, reprodukce

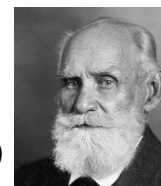
(1902 -) 1905



$$E = mc^2$$



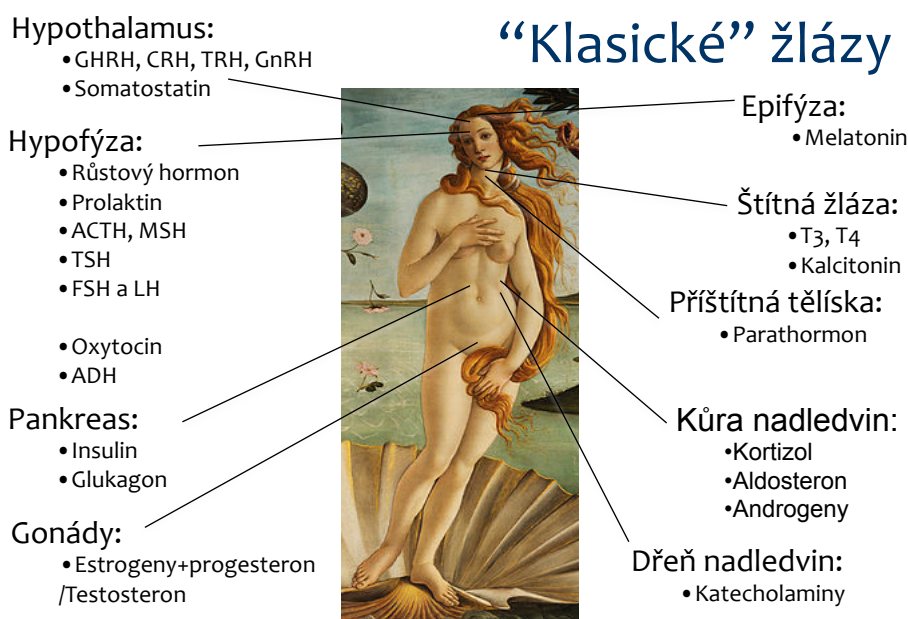
- **Bayliss WM, and Starling EH.** The mechanism of pancreatic secretion. *J Physiol* 28: 325-353, 1902
- Prestižní Croonian lecture pro Královskou společnost lékařů v Londýně 20. 6. 1905
  - ὀρμάω (probouzím, aktivuji, stimuluji)



## Hormon (ὁρμόω)

- Látka produkovaná specifickým typem buněk, obvykle shromážděných v jednom (malém) orgánu
- Transport krví k cílovým tkáním
  - *“...chemical messengers which speeding from cell to cell along the blood stream, may coordinate the activities and growth of different parts of the body and the continually recurring physiological needs of the organism must determine their repeated production and circulation from the body” (Starling 1905)*
- Stereotypní odpověď (receptory)

### Tvorba hormonů: “Klasické” žlázy



## Tvorba hormonů: Méně tradiční zdroje

### Endotel:

- Endotelin
- NO
- Prostanoidy,...

### Imunitní systém:

- Cytokiny

### Destičky, mesenchym:

- Růstové faktory

### Placenta:

- skoro všechno

### Adipocyty:

- Leptin,...



### Kardiocyty:

- ANP

### Ledvina:

- Erythropoietin
- Renin

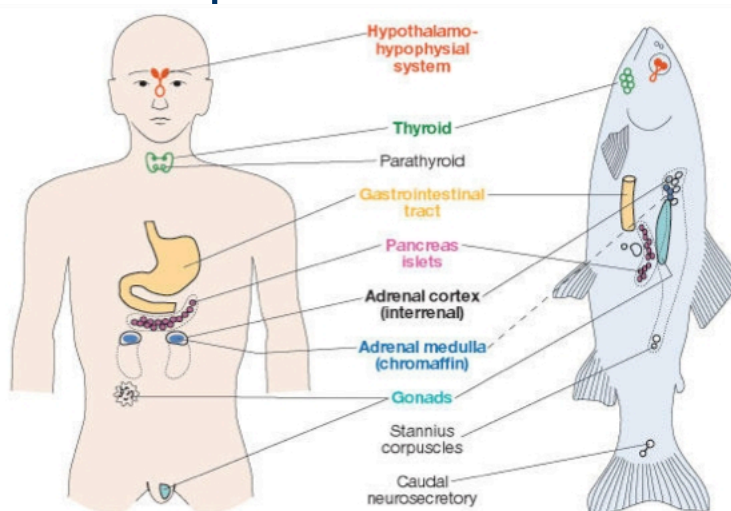
### Trávicí trakt:

- Gastrin
- Cholecystokinin
- Sekretin,...

### Gonády:

- Inhibiny
- Aktiviny

## Hormony jsou v evoluci poměrně konzervované



## Hormony, cytokiny, růstové faktory

- Mnoho společného:
  - malá množství
  - regulují jiné buňky
  - prostřednictvím receptorů
  
- Těsné interakce imunitního a endokrinního systému

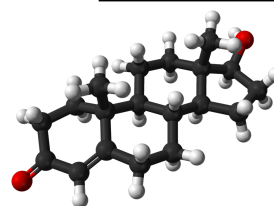
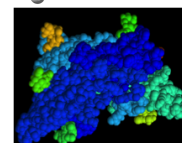
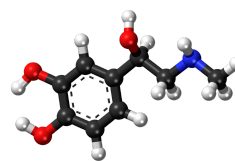
	<b>Hormony</b>	<b>Cytokiny</b>	<b>Růstové faktory</b>
Tvorba	Jen úzce specializ. buňky	Řada buněčných typů	Řada buněčných typů
	Málo míst	Leckde	Leckde
Působení	Daleko	Většinou blízko	Blízko
Pleiotropie	Nízká	Vysoká	Střední
Redundance	Nízká	Vysoká	Střední
Regulace	Těsná	Volnější	Volnější
Funkce	Homeostáza, vývoj	Obrana	Přestavba

## Endokrinní a nervový systém

- **Mnoho společného:**
  - malá množství
  - regulace jiných buněk a tkání
  - prostřednictvím receptorů
  - překryv funkce některých hormonů a neurotransmitterů
    - (katecholaminy, gastrin,...)
  - vzrušivost
  - možnost sekrece do krve

### Chemická charakteristika hormonů

- **Aminy (z tyrosinu)**
  - hydroxylace - katecholaminy
  - navázání jódu - thyrodidní hormony
- **Peptidy/proteiny**
  - 3-200 aa zbytků (TRH – FSH)
- **Steroidy (z cholesterolu)**
  - adrenokortikoidy
  - pohlavní hormony
  - aktivní metabolity vitamínu D



## Genetické poruchy

- Peptidy/proteiny:
  - častěji gen pro hormon
    - -> ↓ aktivita (např. inzulin)
- Aminy a steroidy:
  - gen pro enzym katalyzující syntézu
    - -> ↓ hladina hormonu
    - a/nebo ↑ hladina prekurzoru
      - např. ↑ androgeny při defektu syntézy estrogenů

## Uvolňování hormonů

- Proteiny a katecholaminy:
  - sekreční granula, exocytóza
    - pro inkorporaci do granul často zaváděcí sekvence odštěpnuté v granulech nebo po uvolnění
  - Stimulus → ↑  $[Ca^{2+}]_i$   
(influx, retikulum)  
→ granula podél mikrotubulů k membráně (kinesiny, myosiny)  
→ fúze

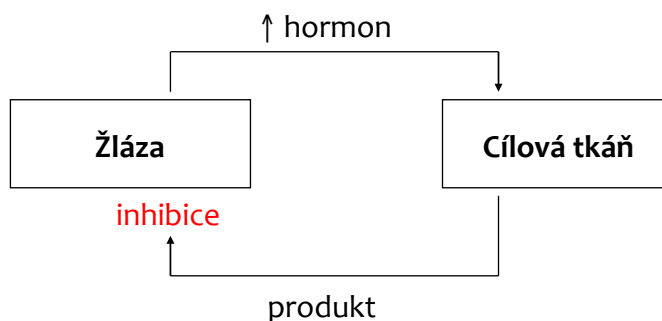


## Uvolňování hormonů

- Thyroidní hormony :
  - tvoří se jako část thyroglobulinu
  - ten se skladuje ve folikulech
  - T<sub>3</sub> a T<sub>4</sub> se secernují enzymatickým odštěpením
  
- Steroidní hormony:
  - odchod z buňky přes membránu hned po syntéze (bez skladování)

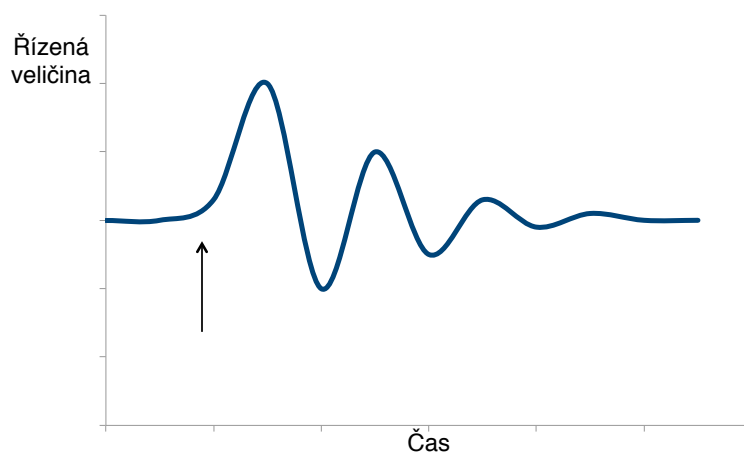
## Regulace uvolňování hormonů

- Zpětná vazba
  - Negativní



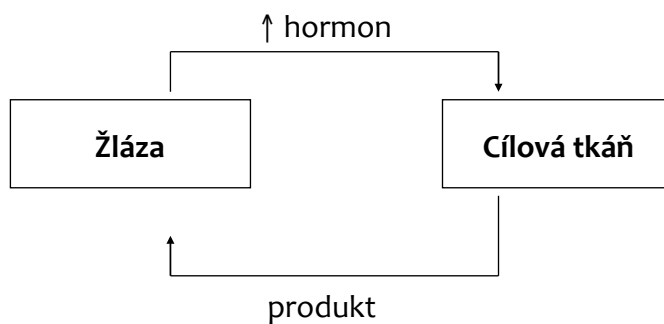


## Negativní zpětná vazba

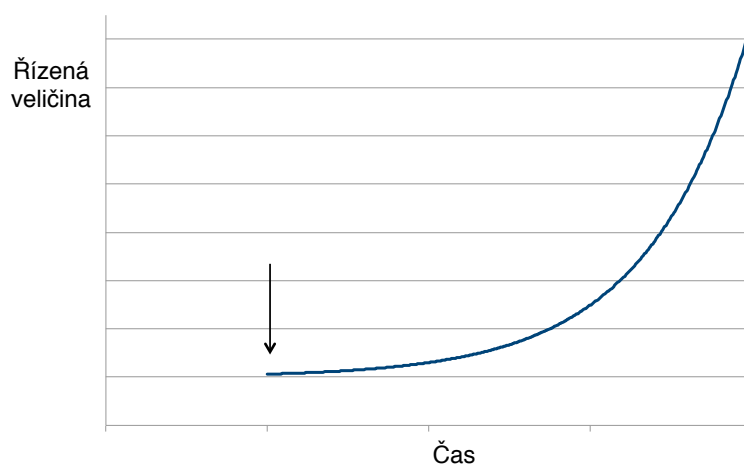


## Regulace uvolňování hormonů

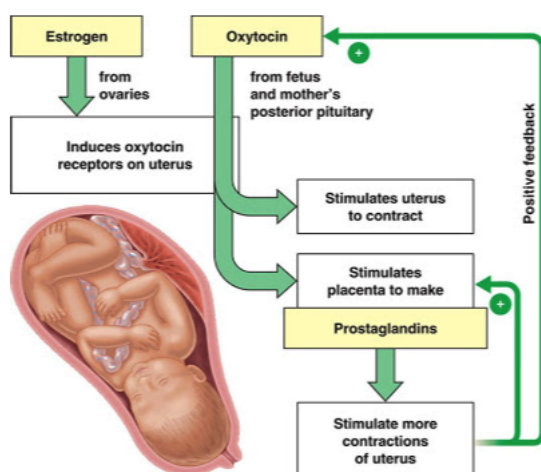
- Zpětná vazba
  - Negativní
  - Pozitivní (jen v úzkém rozmezí dávek)



## Pozitivní zpětná vazba



## Fergusonův reflex



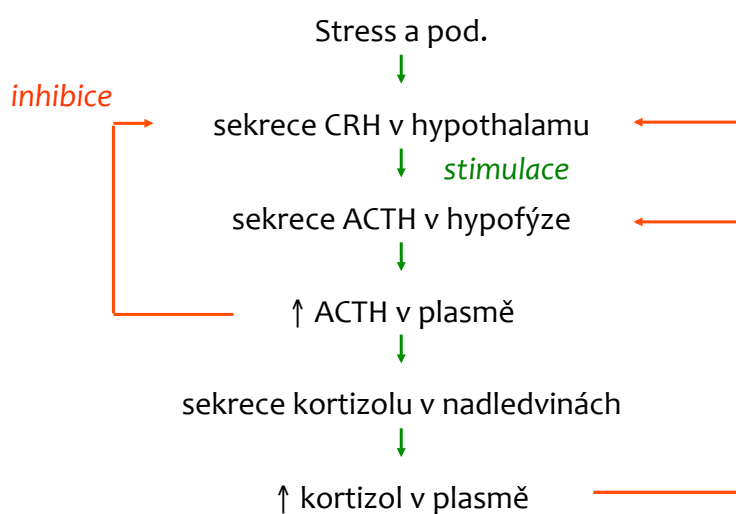
Ferguson, J.K.W.:

A study of the motility of the intact uterus at term. *Surg Gynecol Obstet.* 73: 359-66, 1941

## Regulace uvolňování hormonů

- Zpětná vazba
  - Negativní
  - Pozitivní (jen v úzkém rozmezí dávek)
- Nervová regulace
  - bolest, emoce, sex, poranění, stress,...
  - např. ↑ oxytocin při distenzi myometria či stimulaci bradavek

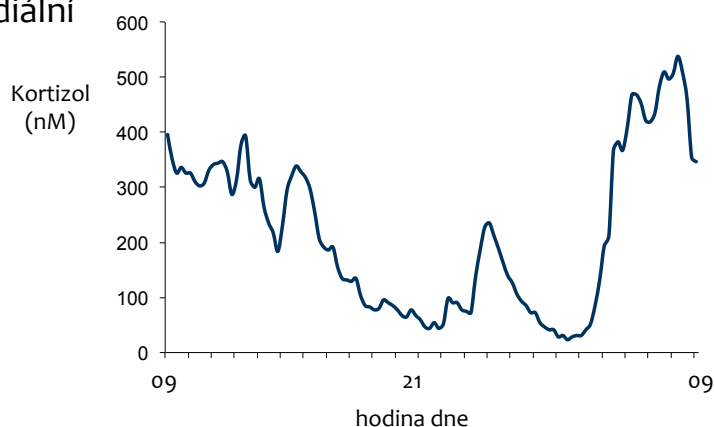
## Kombinovaná zpětná vazba



## Regulace uvolňování hormonů

### ■ Rytmy

#### ■ cirkadiální



## Regulace uvolňování hormonů

### ■ Rytmy

#### ■ cirkadiální

- světlo/tma doladují endogenní rytmus buněk a suprachiasmatického jádra hypothalamu
- hl. melatonin a kortizol

#### ■ měsíční

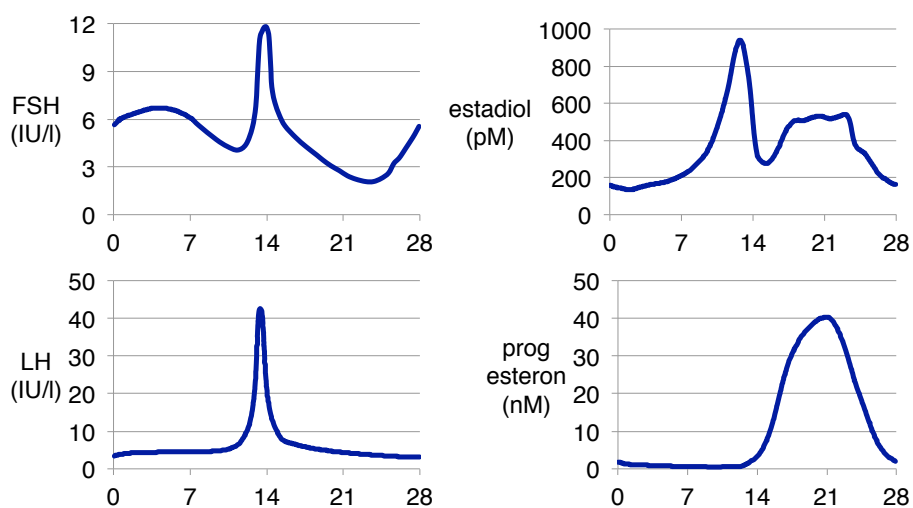
#### ■ sezónní (délka dne; atavistické)

#### ■ vývojové (puberta, menopauza)

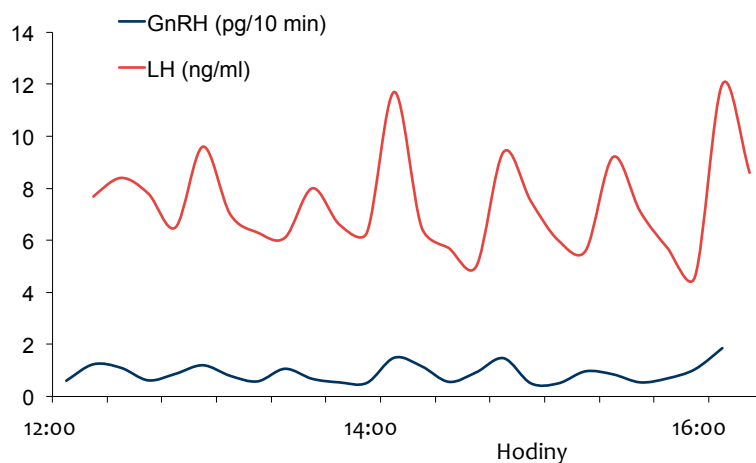
### ■ Pulsace/oscilace

- hl. gonadotropní

## Měsíční rytmus



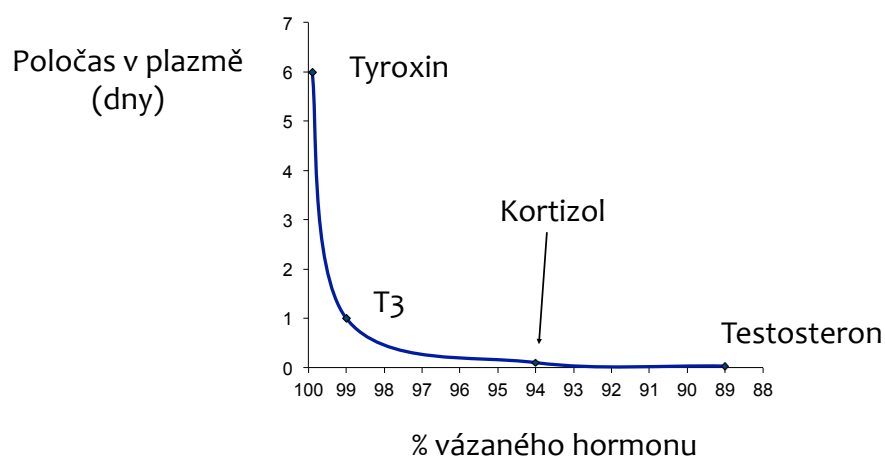
## Pulsatilita uvolňování GnRH a LH



## Transport hormonů

- Volně v krvi:
  - Katecholaminy
  - Většina peptidů
- Nespecifické (albumin) a specifické transportní globuliny (z jater):
  - Steroidy
  - Thyroidní hormony

## Vazba na přenašeče prodlužuje životnost hormonů



## Působení hormonů

- Receptor
  - zajišťuje specifitu odpovědi na daný hormon
  
- (Druhý posel)
  
- $\Delta$  aktivity nebo koncentrace enzymů, transkripčních faktorů, nebo strukturálních proteinů

## Působení hormonů

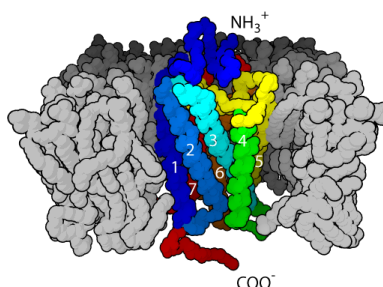
Peptidy/proteiny Katecholaminy	Steroidní a thyreoidní hormóny
Receptor v membráně	Receptor v cytosolu nebo jádro
Druzí poslové → $\Delta$ aktivity proteinů	$\Delta$ exprese genů
Rychlé	Pomalejší

## Receptory

- $\Delta$  afinity nebo exprese moduluje účinek hormonu
  - např. fosforylace, pH, osmolarita,...
- down-regulation
- up-regulation

## Membránové receptory

- Velké glykoproteiny, často z podjednotek
- Typicky 7x membránou
- Po aktivaci:
  - disociace od hormonu
  - nebo endocytóza komplexu, pak degradace v lysozómech, recyklace





## G proteiny

- podjednotka  $\alpha$  se váže na aktivovaný receptor
- uvolňuje navázané GDP, váže GTP
- disociuje od receptoru a své  $\beta$  podjednotky
- váže a aktivuje/inhibuje efektor (adenyl/guanylát cykláza, fosfolipáza C)
- hydrolyzuje GTP na GDP
- reasociuje se svým  $\beta$ - $\gamma$  dimerem

## Intracelulární přenos signálu (druzí poslové)

- cAMP
- cGMP
- $IP_3$
- Ca/kalmodulin
- tyr kinázy
- MAP kinázy
- Smad

Jeden hormon může používat víc systémů (v různých buňkách nebo pro různé funkce)

## Adenylát cykláza - cAMP - protein kináza A

- PKA fosforyluje cílové enzymy (aktivace/inaktivace)
- někdy komplementární (např. aktivace Ca kanálu + inhibice Ca pumpy)
- může ovlivňovat expresi genů
  - cAMP regulatory element (CRE) na DNA váže transkripční faktor CRE binding protein (CREB)
- hydrolýza cAMP fosfodiesterázami

## Ca-kalmodulin

- G proteiny aktivují Ca kanály (ROC)
- Ca influx stimuluje uvolnění Ca z endoplasmatického retikula (CICR)
- Ca, hl. ve vazbě na kalmodulin, moduluje řadu enzymů, mnohé prostřednictvím protein kinázy C

## Fosfolipáza C - IP<sub>3</sub> a DAG

- z fosfolipidů membrány
- IP<sub>3</sub> aktivuje Ca kanál endoplasmatického retikula
- DAG ↑↑ afinitu PKC pro Ca

## Tyrosin kinázy

- Autofosforylace receptoru při navázání hormonu → odmaskování tyr kinázové aktivity
  - typicky inzulín (a růstové faktory)
- Nebo konformační změna receptoru při navázání hormonu atrahuje a aktivuje cytoplazmatické tyr kinázy
  - např. růstový hormon
- tyr kinázy fosforylují řetězce tyr a ser kináz a fosfatáz

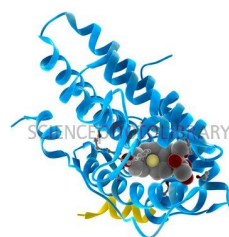
## Intracelulární receptory

- Lipofilní hormony:
  - Thyroidní
  - Steroidní
  - Vitamín D
  
- Vstupují do buňky (kortikoidy) nebo až do jádra (T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>), tam vážou receptor (velký oligomerní protein)

## Funkce intracelulárních receptorů

- Hormon vytěsňuje inhibiční protein (např. HSP) → translokace do jádra, vazba na DNA

- kortikoidy



- Nebo vazba hormonu vytěsňuje receptor z klidové blokující vazby na DNA

- thyroidní hormony



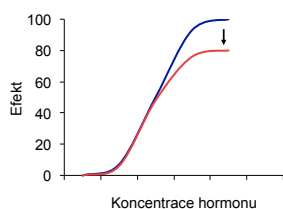
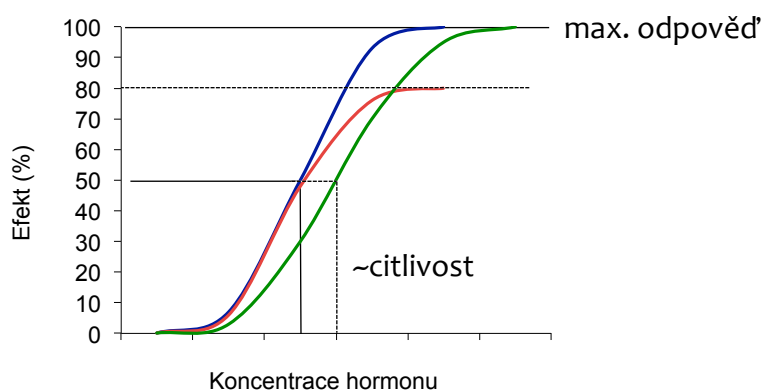
## Inaktivace hormonů

- Vychytávání cílovou tkání
- Metabolická degradace (plasma, játra, ledvina)
- Vylučování močí (↓ vazbou na nosiče, malé u proteinů - tam i reabsorbce a degradace v ledvině)

## Velikost hormonální odpovědi

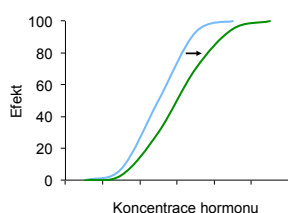
- koncentrace hormonu
- počet receptorů
- trvání expozice
- intracelulární podmínky
- současné synergistické nebo antagonistické vlivy

## Závislost odpovědi na dávce (dose/response curve)



### Pokles max. odpovědi

- méně receptorů
- méně cílových buněk
- méně/menší aktivita enzymů aktivovaných hormonem
- méně prekursoru pro finální produkt
- nekompetitivní inhibice receptoru
  - část receptorů alostericky inaktivována inhibitorem



## Pokles citlivosti

- menší afinita receptorů
- modulující faktory
- rychlejší degradace hormonu
- antagonistické hormony
- kompetitivní inhibice
  - vyšší koncentrace hormonu vytěsňují inhibitor z vazebného místa receptoru

## Měření hormonů

- immunoassay (RIA, ELISA,...) (pM)
- Bioassay (biol. aktivita se může lišit od koncentrace/imunoreaktivity - např. mutace genu pro hormon)

