

# Homeostáza – regulace - chronobiologie

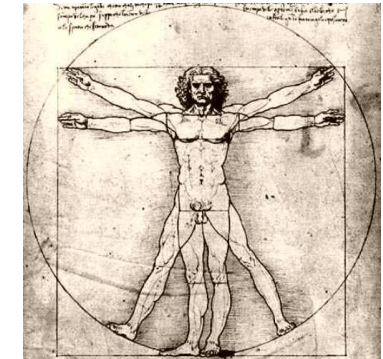
Homeostáza  
Principy regulace a poruchy fyziologických regulací  
Obecná endokrinologie



1

# Homeostáza a mechanismy její regulace

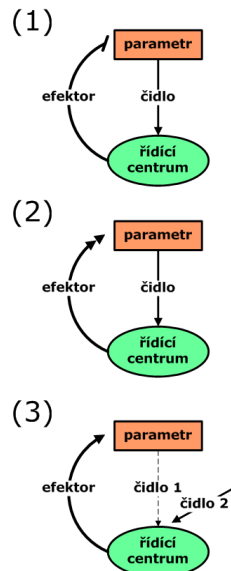
- organismus je otevřený systém
  - výměna energie a informací s okolím neustále narušují stálost
- organismus je mnohobuněčný systém
  - jednotlivé bb. vyžadují ke svému fungování stabilní prostředí
- homeostáza** = stálé a optimální vnitřní prostředí
  - tj. stálé složení ICT a ECT (teplota, pH, koncentrace látek, energie, ...)
- stability vnitřního prostředí je dosaženo **regulací většiny důležitých parametrů zpětnou vazbou**
  - čidlo (např. baroreceptor) → předání informace (nervy) efektorovému orgánu (hypotalamus) → efekt (změna aktivity vegetativního systému)
- typy regulací
  - negativní zpětná vazba
  - pozitivní zpětná vazba (+ "bludný kruh")
  - anticipační regulace



2

# Principy regulace

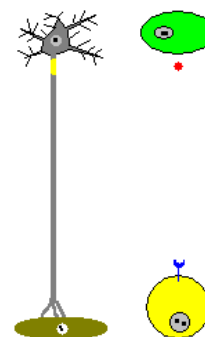
- (1) negativní zpětná vazba
  - výchylka regulovaného parametru vyvolá reakci, která vrací hodnotu do původního stavu
    - naprostá většina biologických regulací – např. uvolnění inzulinu při vzestupu glykemie, zadržení sodíku při poklesu tlaku, .....
- (2) pozitivní zpětná vazba
  - malá výchylka vyvolá ještě větší vzdálení od původního stavu
    - např. akční potenciál (dosažení prahového potenciálu způsobí depolarizaci), srážení krve (koagulační kaskáda), aktivace komplementového systému, ovulace, porod
  - "bludný kruh" (circulus vitiosus)
    - patologická pozitivní zpětná vazba – dále zhoršuje původní stav
      - např. selhávající srdce vede k retenci tekutin (aktivací renin-angiotenzin-aldosteronového systému a tím další zátěží pro srdce a prohloubení selhávání)
- (3) anticipační regulace
  - změna nastává ještě před změnou regulovaného parametru (regulační obvod reaguje dříve protože očekává změnu)
    - např. termoregulace – na základě signalizace termoreceptory z kůže při poklesu teploty dojde k vazokonstrikci a svalovému třesu před tím, než poklesne teplota krve



3

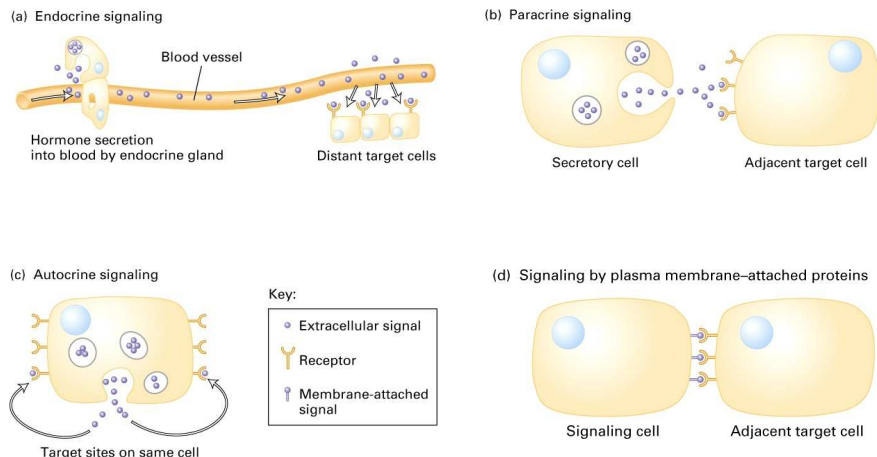
# Efaktorové systémy regulací – nervy a hormony

- oba systémy spolupracují při regulaci a způsoby působení se vzájemně prolínají = **neuroendokrinní systém**
  - některé nervové bb. produkují rovněž látky, které neúčinkují na synapsích, ale jsou uvolňovány do cirkulace
    - např. hypotalamické-releasing hormony, adrenalin z dřeně nadledvin, oxytocin, ADH
  - naopak produkty endokrinních bb. mohou fungovat jako neurotransmitery
    - gastrin, sekretin, VIP v GIT
  - podobně kooperují endokrinní a imunitní systém
    - např. glukokortikoidy, interleukiny, ..



4

# Způsoby mezibuněčné signalizace



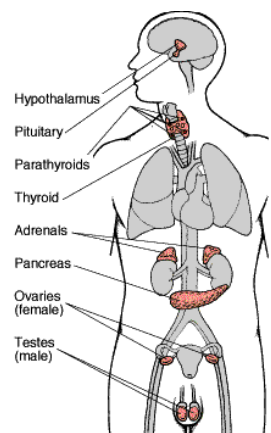
5

# Funkce hormonů a endokrinní terminologie

- zajišťování a udržování homeostázy
    - kontrola extracelulárního objemu
    - krevní tlak
    - elektrolytové složení
    - koncentrace iontů
  - regulace dodávky energie
    - metabolismus
    - tvorba a využití zásob
  - reprodukce
    - růst a vývoj reprodukčních orgánů a sekundárních pohl. znaků
    - produkce gamet
    - sexuální chování
    - těhotenství a laktace
  - růst a vývoj
    - časování a zástava růstu
- terminologie
    - hormon – receptor – cílová buňka
    - endokrinní – parakrinní – autokrinní
    - receptivita - responsivita
    - ligand - agonista - antagonist
    - kompartmenty

6

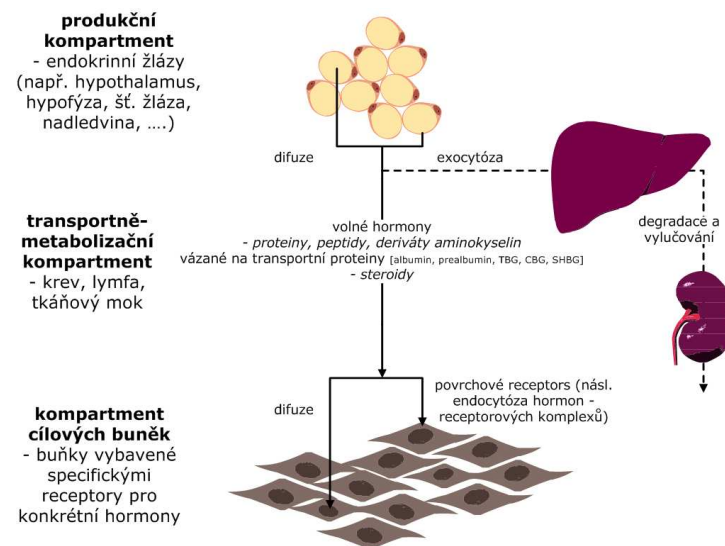
# „Klasické“ a „neklasické“ endokrinní žlázy a tkáně



- srdce
  - atriální natriuretický peptid (ANP)
- ledvina
  - erythropoetin, renin, 1,25-dihydroxyvitamin D
- játra
  - insulin-like growth factor (IGF-1)
- GIT
  - cholecystikin (CCK), gastrin, sekretin, VIP, enteroglukagon, gastrin-releasing peptid, ...
- tuková tkáň
  - leptin, resistin, adiponektin, ...

7

# Endokrinní kompartmenty



8

# Klasifikace hormonů - struktura

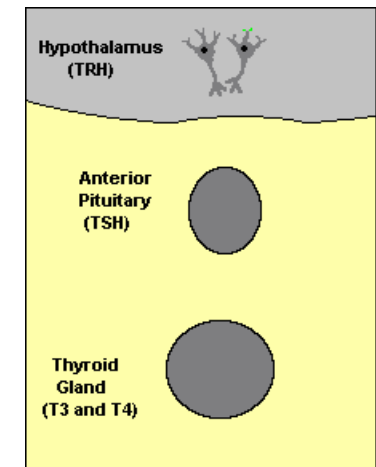
Peptidy a proteiny	Steroidy a jiné deriváty cholesterolu	Deriváty aminokyselin
produkty translace, secernovány jako prohormony, velikost od 3 aminokyselin – velké proteiny	rychlost-limitujícím krokem syntézy je konverze CH na pregnenolon	Tyr (T3, T4, katecholaminy) Trp (serotonin, melatonin) Glu (histamin)
počas cirkulujících peptidů typicky minuty až hodiny, pak proteolyticky degradovány	metabolicky transformovány a vylučovány močí nebo žlučí, počas hodiny - dny	počas hormonů št. žlázy několik dnů, katecholaminy degradovány rychle (několik minut)
ACTH, FSH, TSH, LH, inzulín, parathormon, angiotensinogen, GH, kalcitonin, ....	aldosteron, glukokortikoidy, testosteron, estrogen, progesteron, vit. D	hormony št. žlázy, adrenalin, noradrenalin, dopamin, serotonin, melatonin, histamin

9

# Zpětnovazebná kontrola produkce hormonů

## typicky negativní zpětná vazba

- hormon - hormon
  - osa hypotalamus - hypofyza - perif. žláza
- hormon - substrát
  - glukóza - inzulín
  - glukóza - glukagon
  - elektrolyty - ADH
  - Ca - parathormon



10

# Receptory hormonů a jejich účinek

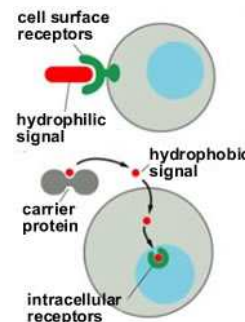
Lokalizace	Hormony	Mechanismus účinku
Buněčný povrch (plazmatická membrána)	proteiny, peptidy, katecholaminy	tvorba <b>druhých posílů</b> a tím změna aktivity dalších molekul (typicky enzymů)
Intracelulární (cytoplazma nebo jádro)	steroidy, hormony št. žlázy, kys. retinová	změna <b>transkripce</b> responsivních genů

## Povrchové receptory

- aktivace enzymů a ostatních molekul = akutní účinek
  - změna konformace (katalyticky aktivní vs. neaktivní)
    - otevření kanálu
    - kovalentní modifikace (P, de-P)
    - degradace receptoru ("down-regulation")

## Intracelulární receptory

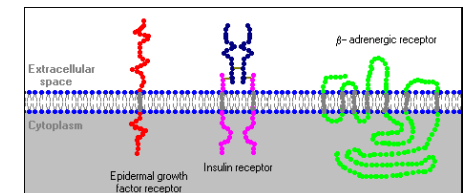
- ovlivnění genové exprese = pozdní účinek
  - transkripce genů a syntéza nových proteinů
    - syntéza enzymu/receptoru ("up-regulation")
    - růst & diferenciace
    - buněčné dělení



11

# (1) Hormony s povrchovými receptory

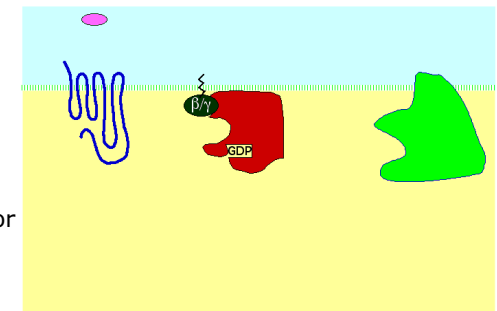
- proteinové a peptidové hormony, katecholaminy
  - vazba hormonu (tj. **prvního posla**) na receptor vede k vytvoření **druhého posla** (intracelulárně)
    - druhý posel zajišťuje přenos signálu uvnitř buňky (**signální transdukci**)



- struktura povrchových receptorů
  - extracelulární, transmembránová a cytoplazmatická doména

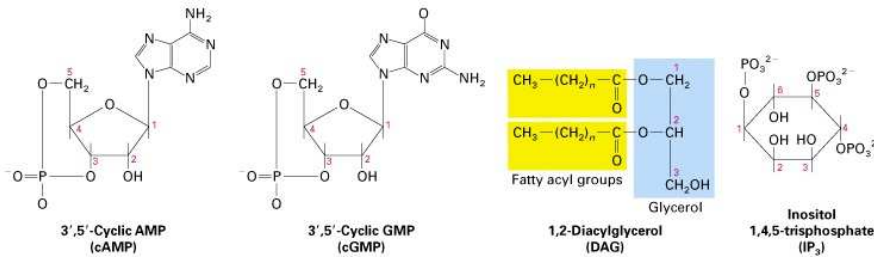
## typy signální transdukce

- aktivace of G-proteinu
- aktivace proteinkináz
- otevření iontového kanálu
- osud komplexů hormon-receptor
  - degradace celého komplexu
  - odstranění ligandu a recyklace receptoru



12

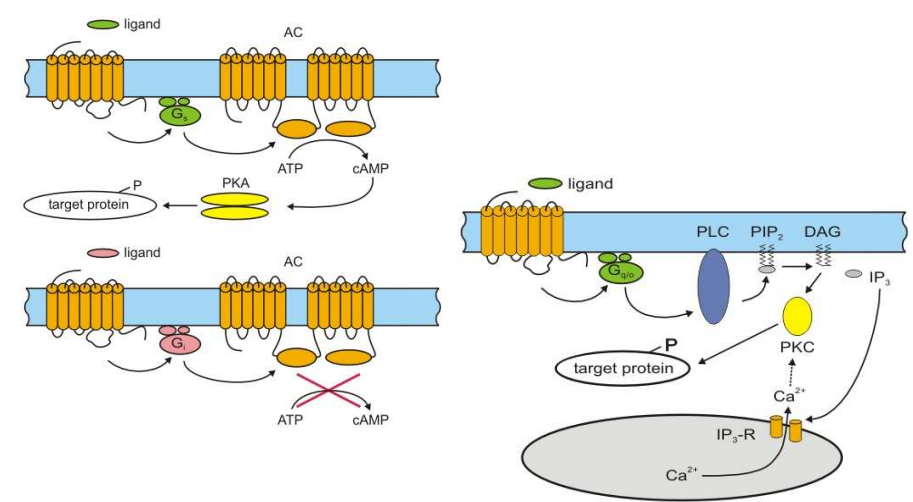
# Typy druhých poslů



- adenylátcykláza → cyklický AMP
  - adrenalin, noradrenalin, glukagon, LH, FSH, kalcitonin, PTH, ADH
- guanylátcykláza → cyklický GMP
  - ANP, NO
- fosfolipáza C → Ca<sup>2+</sup> a/nebo fosfoinositoly
  - adrenalin, noradrenalin, angiotensin II, ADH, GRH, TRH

13

# cAMP a IP<sub>3</sub>/DAG signalizace



14

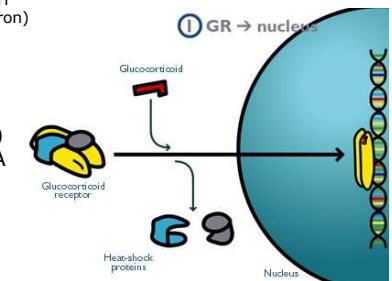
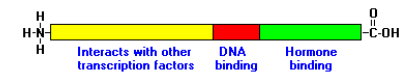
# Efekty – aktivace kináz

- (1) cAMP-dependentní proteinkináza (PKA)
  - fosforylace Ser nebo Thr
  - transkripce genů s CRE-CREB motivem
    - for **c**AMP **R**esponse **E**lement **B**inding protein
    - cAMP degradován cAMP-fosfodiesterázou
- (2) cGMP-dependentní proteinkináza (PKG)
  - efekt iontové kanály (Ca<sup>2+</sup> a Na<sup>+</sup>)
- (3) DAG-dependentní proteinkináza (PKC)
  - fosforylace Ser nebo Thr
  - transkripce genů cestou AP-1
- (4) DAG → fosfatidylinositol-3-kináza (PI3K)
- (5) IP<sub>3</sub> → Ca<sup>2+</sup> → kalmodulin → kalmodulin-dependentní proteinkináza (CAM-PK)

15

# (2) Hormony s intracel. receptory

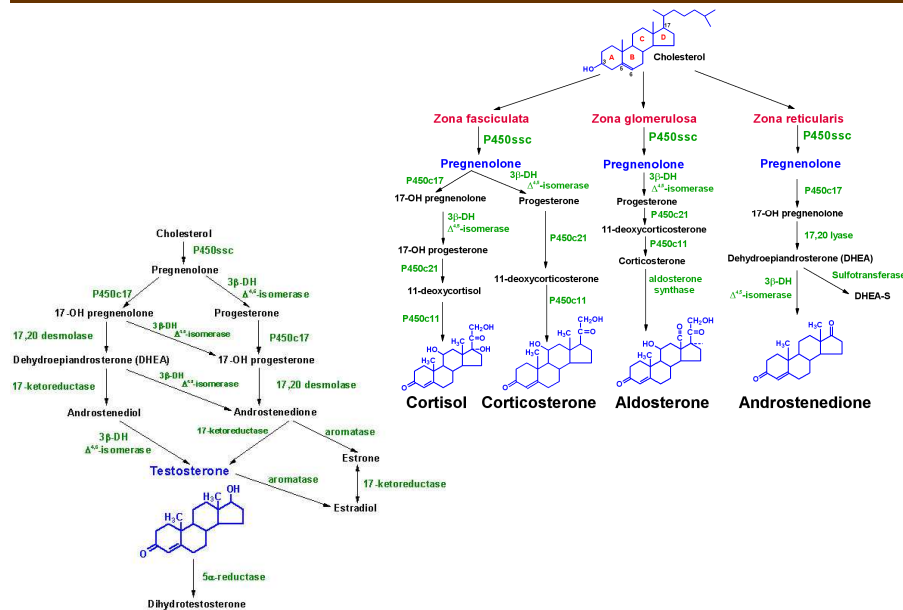
- komplexy hormon-receptor fungují jako **transkripční faktory** → ovlivňují genovou expresi v cílové buňce
- (1) receptory v **cytoplasmě**
  - struktura receptoru – 3 domény (aktivační, DNA-vazebná a hormon-vazebná)
  - po vazbě hormonu na receptor jeho aktivace a translokace do jádra
  - vazba na hormon responsivní elementy (HREs) genů → transkripce genů
  - ligandy
    - (A) steroidy
      - tvořeny z cholesterolu (pregnenolonu)
        - » glukokortikoidy (kortizol) - stimulace ACTH
        - » mineralokortikoidy (aldosteron) - stimulace AT II
        - » androgeny (testosteron) - stimulace LH
        - » estrogény (estron, estradiol, progesteron) - stimulace FSH, LH
      - v krvi transportovány ve vazbě na nosiče (TBG, CBG, SHBG, albumin, transthyretin)
      - difundují přes membránu
- (2) receptory v **jádře**
  - pro ne-steroidní ligandy (vitamin D<sub>3</sub> a T<sub>3</sub>)
  - v inaktivním stavu jsou již vázány na DNA a blokovány inhibitory
  - vazba hormonu aktivuje transkripci genů
  - ligandy:
    - (A) 1, 25-dihydroxyvitamin D
    - (B) hormony štítné žlázy



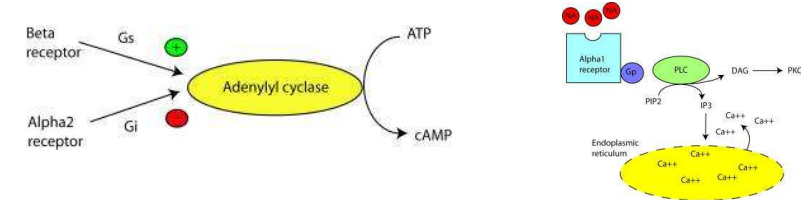
16



# Steroidy – nadledvina a pohl. žlázy



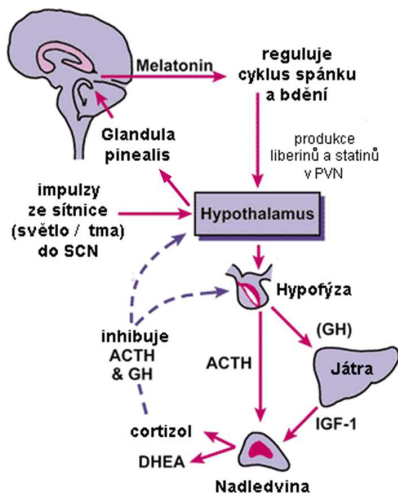
# Receptivita a rezponzivita buňky – příklad adrenergní receptory



- receptivita
  - hormon ovlivňuje jen ty buňky, které pro něj mají receptor
- rezponzivita
  - typ odpovědi závisí na konkrétní signální transdukci
  - tentýž hormon může vyvolávat různé účinky v různých tkáních
- např. adrenergní receptory
  - β1, β2, β3 a α2 = G-protein
  - α1 = PLC
  - ligandy: adrenalin, noradrenalin, syntetické agonisté

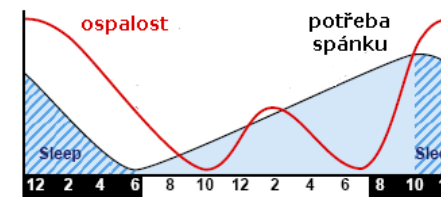
18

# Denní (cirkadiální) rytmus



- chronobiologie**
  - většina procesů v organismu má nějaký charakteristický časový průběh
    - cyklus spánku/bdění
    - produkce hormonů během dne (cirkadiální rytmus), měsíce (lunární), roku (anuaální)
  - velmi často v závislosti na vnějším prostředí
    - světlo/tma
    - teplota
    - sezóna
  - integraci zajišťují smyslové orgány a vnitřní "biologické" hodiny
    - **nucleus suprachiasmaticus (SCN)** hypotalamu přijímá signály ze sítnice
    - ovlivňuje produkci **melatoninu** v šišince (glandula pinealis) hypofýzy
    - melatonin ovlivňuje produkci hormonů (liberiny a statiny) v **nucleus paraventricularis (PVN)** hypotalamu
  - ty ovlivňují aktivitu periferních endokrinních žláz

# Cyklus spánek & bdění



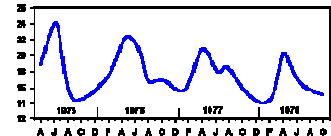
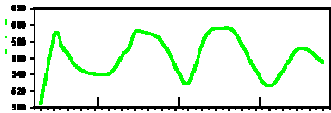
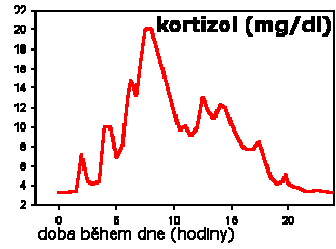
- poruchy spánku
  - spánková apnoe
  - insomnie
  - narkolepsie a hypersomnie
  - parasomnie ("náměšičnost")
  - prim. nokturnální enuresis



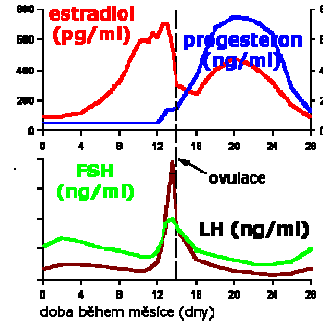
19

20

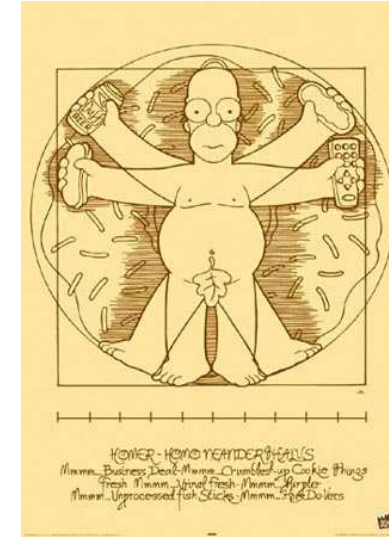
# Diurnální, lunární a sezónní cykly



sezónní rytmicita (měsíce)



21



22