

Obecné principy endokrinních funkcí.

Funkce hypothalamu. Funkce adenohypofýzy a štítné žlázy.

Integrační systémy organismu

- Integrace a koordinace = zajištění integrity a činnosti organismu na všech úrovních vzhledem k měnícím se podmínkám zevního a vnitřního prostředí
- **Hormonální systém**
- **Nervový systém**
 - Pozn. Neuroendokrinie/neuroendokrinní hormony
- **Imunitní systém**
- Co vše řídí a regulují nervové a hormonální signály?
 - Metabolismus a vnitřní prostředí
 - Růst a ontogenetický vývoj organismu
 - Funkce tkání/orgánů
 - Reprodukční chování
 - Reakce organismu ke vztahu k zevnímu prostředí

Chemičtí poslové

- **Cytokiny**

- Malé signální proteiny (hlavně glykoproteiny)
- Regulace buněčné komunikace
- Ne specializované buňky
- extrémně nízké koncentrace
- Pleiotropní efekt + redundance
- Hematopoetické růstové faktory, interferony, interleukiny, lymfokiny, monokiny včetně chemokinů, atd.

- **Chemokiny**

- Skupina cytokinů s chemotaktickým účinkem
- Homeostatické procesy - regulace migrace buněk v procesech „údržby“ a vývoje tkání
- Zánětlivé procesy – role v imunitní odpovědi (chemoatraktivní účinek na leukocyty)
- Další patologické procesy – př. nádorové

- **Neurotransmitery**

- Cca 100 látek z různých chemických skupin
- Různá klasifikace (nízko-/vysokomolekulární, excitační/inhibiční/modulační, atd.)

- **Hormony**

Hormony

- Starling 1905 - *sekretin*
- Pomalý a dlouhodobý přenos signálů
- Většinou překonávají větší vzdálenosti uvnitř organismu (transport krví – krevní oběh)
- Tvořeny ve speciálních strukturách/ buňkách
- Glandotropní hormony X
aglandotropní hormony
- Cílové buňky
 - Specifická vazebná místa
 - Vysoká afinita
- Krátká doba působení (obvykle)

Principy řízení

- Mechanismus zpětné vazby
 - Role vlastního hormonu
 - Negativní X Pozitivní
 - Jednoduchá X Složitá
- Cyklické uvolňování hormonů
- Pleiotropní účinek hormonů
- Multiplicita působení hormonů
- Permisivní působení hormonů

Hormony – proteiny a peptidy

- Malé peptidy (3 AMK - TRH) až proteiny (200 AMK – růstový hormon)
- Hydrofilita
 - Hormony hypotalamu, adenohipofýzy a neurohipofýzy
 - Hormony pankreatu (A-buňky – glukagon, B-buňky – inzulin, D-buňky – somatostatin, PP-buňky – pankreatický polypeptid)
- Kalcitonin, parathyreoidální hormon, choriový gonadotropin, lidský choriový somatomamotropin, renin, erythropoetin, natriuretické peptidy (ANP, BNP, CNP, urodilatin), gastrin, sekretin, cholecystikinin, leptin
- Někdy dále klasifikovány do „rodin“ (případně „superrodin“) dle homologních sekvencí AMK v primární struktuře:
 - Inzulinová skupina (inzulin, ILF I/II, relaxin)
 - Glykoproteinová skupina (LH, FSH, TSH, hCG)
 - Skupina růstového hormonu (RH, PRL)
 - Skupina sekretinu (sekretin, glukagon, GIP, glicentin)

Hormony – proteiny a peptidy

1. Transkripce
2. Posttranskripční úpravy
3. Translace
4. Posttranslační úpravy

- Vezikuly v cytoplasmě
- Exocytóza
 - Depolarizace plasmatické membrány/
 - změny Ca^{2+}
 - cAMP

Chemická struktura a biosyntéza hormonů – deriváty aminokyselin

- Deriváty aminokyselin, resp. tyrosinu
 - Katecholaminy – adrenalin, noradrenalin, dopamin
 - Lipofilní hormony štítné žlázy – tyroxin, trijodtyronin
- Tryptofan – syntéza melatoninu
- Př. syntéza hormonů štítné žlázy
 - Oxidace I^- na I^0 (thyreoidální peroxidáza)
 - vazba na 3 pozici tyrosinových zbytků v tyreoglobulinu (MIT)
 - Vazba dalších jodů – pozice 5, DIT
 - Oxidativní kondenzací DIT a DIT a další modifikací se dále tvoří T4
 - Tvorba T_3 kondenzací DIT a MIT

Chemická struktura a biosyntéza hormonů – steroidní hormony

Lipofilní (rozpuštěné v tucích)

- Klasifikace dle biologické aktivity:
 - Glukokortikoidy (kortizol, regulace metabolismu/katabolický účinek)
 - Mineralokortikoidy (aldosteron, regulace kalémie/natrémie)
 - Androgeny (testosteron, pohlavní vývoj, anabolický účinek, krvetvorba)
 - Estrogeny (estradiol, proliferační účinek, vliv na CNS, atd.)
 - Progestiny (progesteron, gestagenní a termogenní účinek)
 - Kalciferol (regulace kalcemie)

Hormony – steroidní hormony

- Biosyntéza vychází z cholesterolu
- V produkujících buňkách pouze velmi malá zásoba
- Velmi rychlá mobilizace esterů cholesterolu
- Zdroj cholesterolu – plasma, syntéza *de novo*
- Snadný přestup přes biomembrány

Srovnání jednotlivých typů hormonů

Comparison of Peptide, Steroid, and Amino Acid-Derived Hormones				
	Peptide Hormones	Steroid Hormones	Amine Hormones (Tyrosine Derivatives)	
			Catecholamines	Thyroid Hormones
Synthesis and storage	Made in advance; stored in secretory vesicles	Synthesized on demand from precursors	Made in advance; stored in secretory vesicles	Made in advance; precursor stored in secretory vesicles
Release from parent cell	Exocytosis	Simple diffusion	Exocytosis	Simple diffusion
Transport in blood	Dissolved in plasma	Bound to carrier proteins	Dissolved in plasma	Bound to carrier proteins
Half-life	Short	Long	Short	Long
Location of receptor	Cell membrane	Cytoplasm or nucleus; some have membrane receptors also	Cell membrane	Nucleus
Response to receptor-ligand binding	Activation of second messenger systems; may activate genes	Activation of genes for transcription and translation; may have nongenomic actions	Activation of second messenger systems	Activation of genes for transcription and translation
General target response	Modification of existing proteins and induction of new protein synthesis	Induction of new protein synthesis	Modification of existing proteins	Induction of new protein synthesis
Examples	Insulin, parathyroid hormone	Estrogen, androgens, cortisol	Epinephrine, norepinephrine	Thyroxine (T ₄)

Table 7.1

Převzato. Silverthorn, D. U. **Human Physiology – an Integrated Approach**. 6th. edition. Pearson Education, Inc. 2012.

Sekrece hormonů

- Velmi nízká (velmi nízké plazmatické hladiny)
- Stimulace/inhibice nervově
- U některých (noradrenalin, adrenalin) velmi rychlá sekrece a účinek (sekundy)
- U jiných (př. tyroxin, růstový hormon) velmi pomalý účinek (až měsíce)
- Dále působky v krvi, ale také zevními faktory
- Kontinuální nebo v pulzech (cyklech)
- Rozdílná sekrece v:
 - jednotlivých fázích ontogenetického vývoje (dětství X stáří)
 - závislosti na pohlaví
 - Závislosti na vigilitě (bdění X spánek)

Transport hormonů

- Dán chemickou povahou hormonu
- Velmi nízká plazmatická koncentrace (jednotky pikogramů až mikrogramů.ml⁻¹)
- Hydrofilní hormony
 - Peptidy, katecholaminy
 - Rozpuštěny v plazmě
 - Velmi rychlá eliminace (MAO, COMT)
- Steroidní hormony a hormony štítné žlázy
 - Vázány zejména na plazmatické proteiny (albumin, prealbumin, globuliny)
 - Pouze cca 10 % ve volné formě
 - Příklad: Tyroxin – 99 % vázáno, méně než 1 % ve volné formě
 - Komplex hormon-protein neaktivní (nemožnost dosáhnout cílových buněk)
 - Po disociaci komplexu aktivní forma
 - Komplex protein-hormon – zásobní funkce, „depo“, ale také ochrana před degradací = pomalá eliminace

Eliminace hormonů

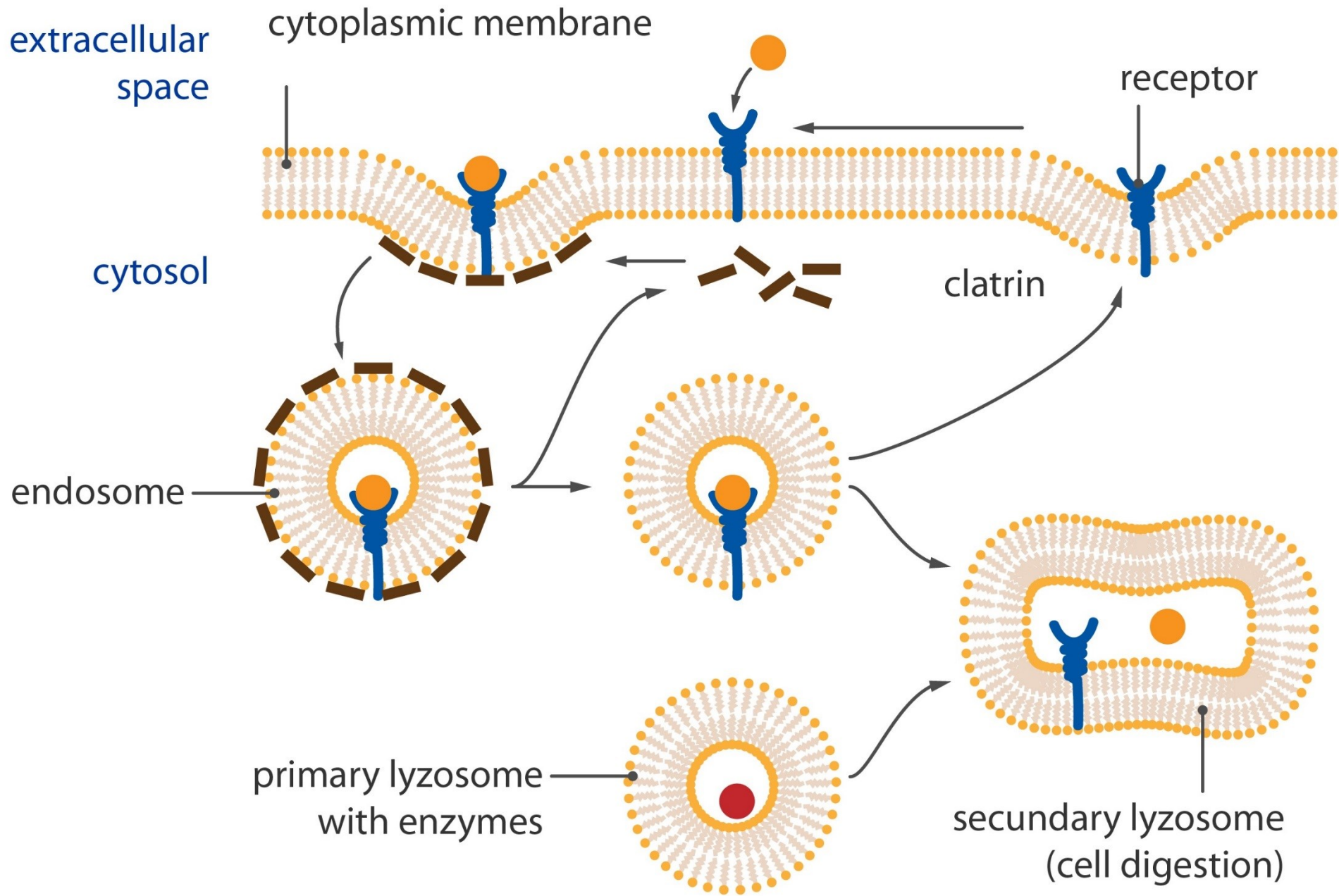
- Metabolizace cílovými buňkami/tkáněmi (enzymaticky cílovými buňkami, degradace enzymy přítomnými v krevní plazmě)
- Vyloučení stolicí nebo močí
- Poločas eliminace pro angiotensin II je méně než 1 minuta
- Poločas eliminace pro tyreoidální hormony vázané na proteiny je až 6 dní

Účinky hormonů

- Endokrinní
- Parakrinní – ECT
- Autokrinní
- Pozn. neurokrinie

Hormony - receptory a jejich aktivace

- Vazba na specifický receptor cílové buňky
- Receptor?
- Počet receptorů
 - Změny často již v rámci několika minut
 - Inaktivace/eliminace
 -
 - **Downregulace**
 - Inaktivace ligandů, intracelulárních signálních molekul, degradace receptorů lysozomy, snížená produkce receptorů...
 - **Snížení sensitivity!**
 -
 - **Upregulace**
 - stimulace produkce / dostupnost (sensitizace)
- Po vazbě se spouští velmi složitá kaskáda dějů vedoucí k odpovědi

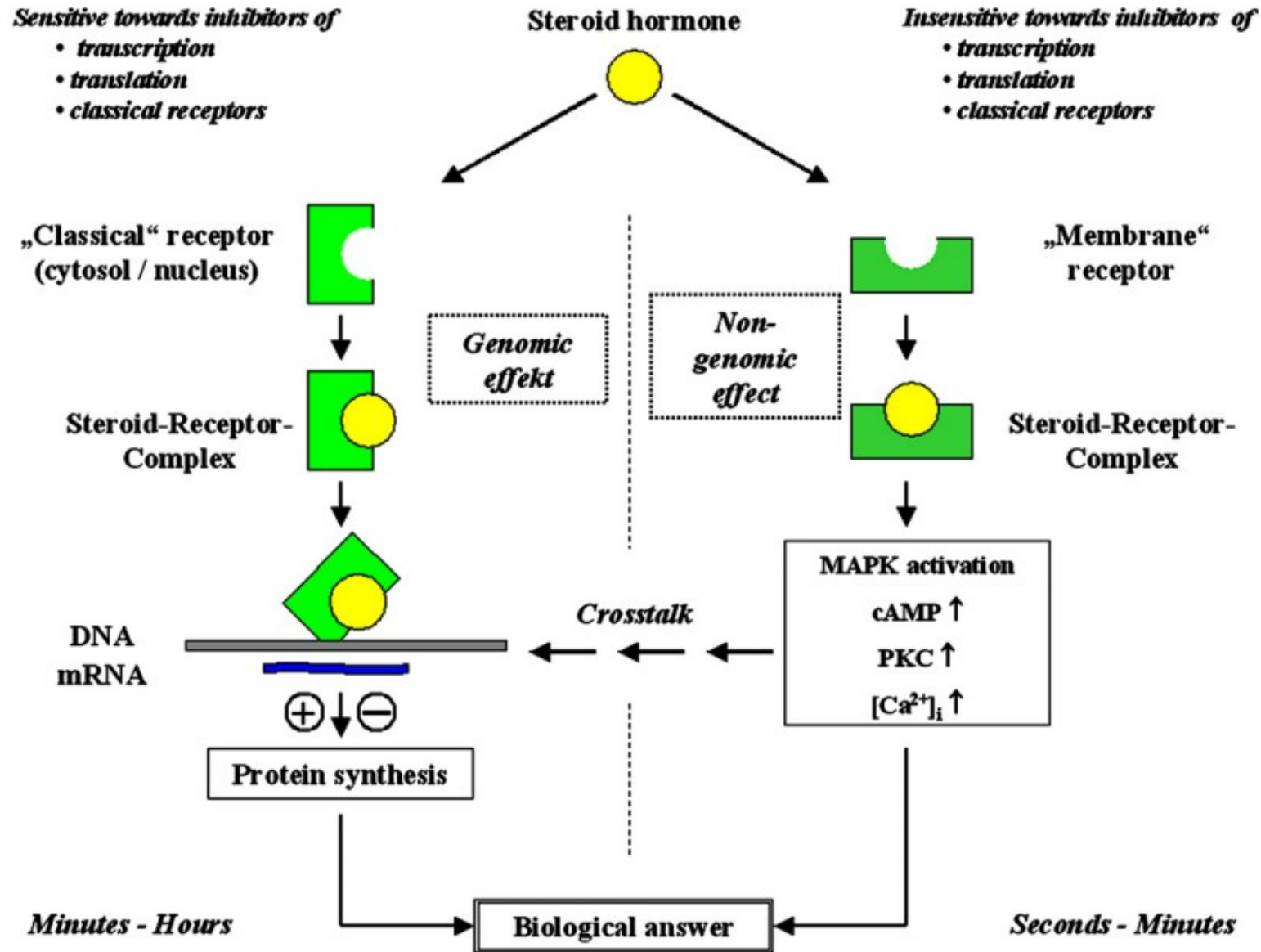


Cytosolové receptory

- Steroidní hormony
- Cytoplasma – hormon+receptor
- Vazba na DNA, resp. HRE (= hormone response element)
- Aktivace/inhibice genové exprese

- Pozn. negenomické působení lipofilních hormonů

- Pozn. Aldosteron
 - Vazba aldosteronu s mineralokortikoidním receptorem v cytoplazmě renálních tubulárních buněk
 - Po cca 45 minutách – zvýšení reabsorpce sodíku z tubulů a sekrece draslíku do tubulů



Zoellner S, Hwang KH, Wilzewski B, Carapito C, Leize-Wagner E, Van Dorsselaer A, Bernhardt R: **Aldosterone: From biosynthesis to non-genomic action onto the proteome. *Steroids* 2008, 73(9-10):966-972.**

Jaderné receptory

- Hormony štítné žlázy
- vazba na specifické receptory v jádře (= aktivované transkripční faktory lokalizované v chromatinu),
- kontrola funkce promotorů
- Vazba na DNA
- změna genové exprese řady (více jak 100) intracelulárních proteinů
- velmi dlouhý účinek, řádově až několik týdnů

Membránové receptory

- Hydrofilní hormony
- Biologický účinek zprostředkován:
 - **Ovlivněním iontových kanálů** (př. acetylcholin, epinefrin) – receptory spojené s iontovými kanály
 - **Receptory spřažené s G proteinem (heterotrimerický GTP-binding protein)**
 - Vazba ligandu = konformační změna
 - výměna GDP za GTP
 - disociace podjednotek a další kaskáda dějů = biologická odpověď
 - Inaktivní stav = vazba GDP
 - Aktivní stav = vazba GTP
 - Gi (inhibiční) versus Gs (stimulační)

Receptory s vlastní enzymatickou aktivitou

- Receptory s enzymovou aktivitou/ receptory spojené s enzymy
- Extracelulárně vazebné místo, intracelulárně místo katalytické
- Po navázání ligandu aktivace / inaktivace
- Příklad: Leptinový receptor
 - dimerní
 - postrádá enzymovou aktivitu, ale je asociován s tyrosin kinázou z JAK rodiny, JAK2
 - Změna struktury po navázání leptinu = změna konformace a aktivace JAK2
 - JAK2
 - fosforylace dalších tyrosinových zbytků receptoru
 - další přenosu signálu a aktivaci STAT proteinů (signal transducer and activator of transcription proteins)
 - = aktivace transkripce příslušných genů a vznik proteinů
 - Fosforylace JAK2 vede k aktivaci i dalších drah, zejména MAPK (mitogen-activated protein kinases) a PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase)
- Jiný příklad – receptory aktivující adenylyl cyklázu, která katalyzuje tvorbu cAMP, druhého posla
- ANP – druhým poslem je cGMP

Receptory s vlastní enzymatickou aktivitou

- Serin/threonin kinázy
- Tyrosin kinázy
 - Receptorové
 - Intracelulární doména s tyrosin kinázovou aktivitou
 - Po navázání ligandu fosforylace nejen tyrosinových zbytků receptorů, ale také jiných proteinů
 - Monomerní – př. receptory pro Nerve growth factor (NGF), Epidermal growth factor – po vazbě ligandu dimerizace receptoru, aktivace vnitřní tyrosin kinázové aktivity, fosforylace tyrosinových zbytků a biologická odpověď
 - Dimerní – př. receptory pro inzulín a LGF – vazba ligandu aktivuje vnitřní tyrosin kinázovou aktivitu a vede k fosforylaci tyrosinových zbytků receptoru i jiných proteinů
 - Asociované s receptory
 - Intracelulární doména bez tyrosin kinázové aktivity, ale je nekovalentně asociována s tyrosin kinázou
 - Př. JAK

Adenylyl cykláza - cAMP systém

- Stimulační/ inhibiční G proteiny
- Po nahrazení GDP GTP se odštěpí komplex beta a gama a komplex GTP-alfa, který aktivuje adenylyl cyklázu na vnitřní straně membrány, což vede k vzestupu koncentrace cAMP (Gs proteiny)
- U Gi naopak inhibice
- Gs aktivující hormony: ACTH, ADH, adrenalin, noradrenalin, kalcitonin, CGRP, CRH, dopamin, FSH, glukagon, oxytocin, sekretin, a některé další
- Gi aktivují tytéž jako výše, ale dále acetylcholin, angiotenzin II, dopamin, melatonin, somatostatin a další
- Regulační role alfa podjednotky a štěpení GTP na GDP a Pi za následné tvorby trimerního G proteinu
- Inaktivace cAMP fosfodiesterázou na 5'-AMP
- Inaktivace fosfatázami

IP3 a DAG jako druzí poslové

- angiotenzin II, GnRH, některé katecholaminy, oxytocin, GHRH, TRH, vasopresin aktivují po navázání transmembránové receptory
- aktivace fosfolipázy C
- štěpení některých fosfolipidů cytoplazmatické membrány, zejména PIP₂ (fosfatidyl-inositol-3,4-bisfosfát) na dva produkty – IP3 a DAG
- IP3 mobilizuje vápenaté ionty z mitochondrií a ER, které pak slouží jako další poslové a zprostředkovávají buněčnou odpověď (kontrakce hladké svaloviny, sekreční funkce)
- DAG aktivuje protein kinázu C = fosforylace řadu proteinů

Kalcium-kalmodulin systém

- Systém založen na vstupu vápenatých iontů do buňky:
 - 10^{-8} až 10^{-7} mol.L⁻¹ versus 10^{-6} až 10^{-5} mol.L⁻¹
- Mechanismus
 - Změna membránového potenciálu
 - Interakce hormonu s receptorem, který je spojen s vápníkovým kanálem
- Po vstupu vápenatých iontů se váží na kalmodulin
 - 4 vazebná místa pro Ca
 - aktivaci nebo inhibici protein kináz
 - fosforylace proteinů = změna aktivity proteinů

NO jako signální molekula

- nitrergních neurony, endotel cév
- NO-syntetáza (NOS)
- Aktivace NOS zprostředkována Ca^{2+} -kalmodulem
- NO velmi rychle difunduje do buněk
- aktivace cytoplazmatické guanylát cyklázy
- vznik cGMP (= druhý posel)
- aktivace proteinkinázy G
- následně změnou hladiny volných intracelulárních Ca iontů dochází k vazodilataci
- Terapeutický dopad – inhibice cGMP specifické fosfodiesterázy (Viagra)

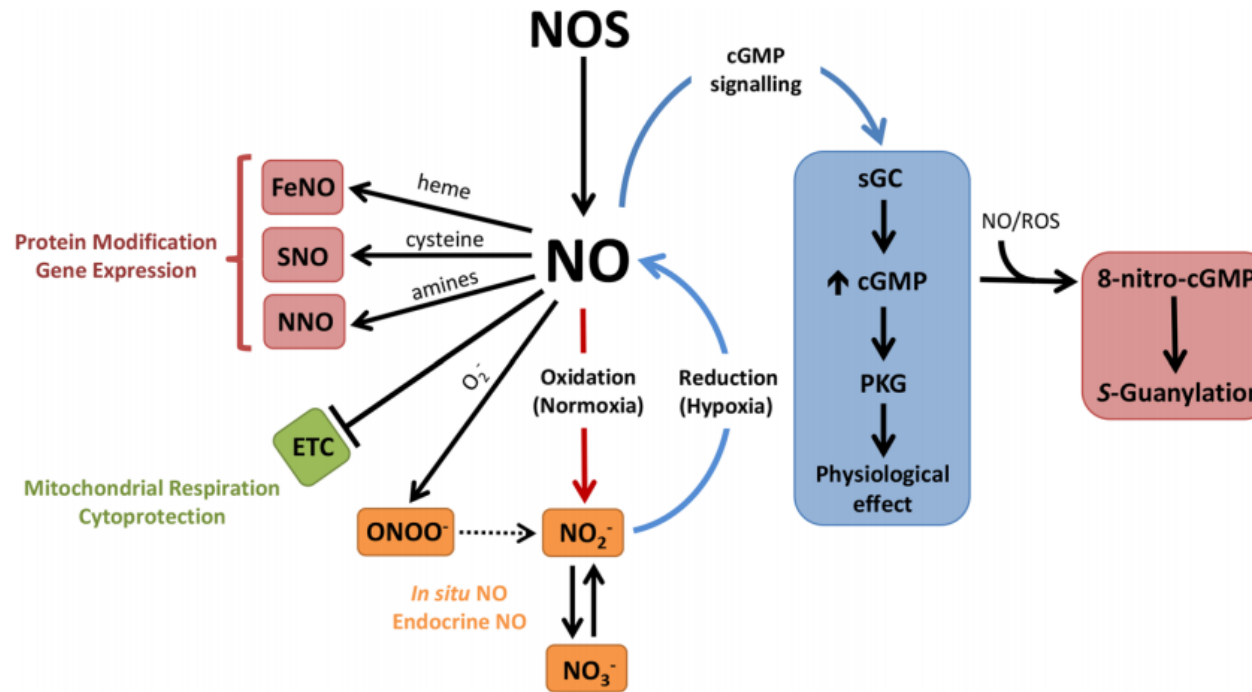


Fig. 1 Synthesis and fate of nitric oxide (NO) in vivo. Nitric oxide synthase enzymes (NOS1, NOS2 and NOS3) catalyse NO formation from L-arginine and O₂. NO signalling can occur proximate to the site of production by binding to soluble GC (sGC) which triggers a rise in the second messenger cyclic GMP (cGMP), activating protein kinase G (PKG) and thus inducing a physiological effect. NO and metabolites can interact with cGMP to form 8-nitro-cGMP that regulates proteins via S-guanylation. The major path for NO metabolism is via oxidation to nitrite (NO₂⁻) and nitrate (NO₃⁻), which may proceed via autooxidation or be catalysed by a number of factors (see supplementary Fig. S1). During hypoxia and/or acidosis, NO₃⁻ can be reduced to NO₂⁻ and NO, a process that is O₂ independent. NO reacts with superoxide (O₂⁻) to form the radical oxygen species (ROS) peroxynitrite (ONOO⁻). Flux between ONOO⁻ and NO₂⁻ has

been suggested as a major route for NO₂⁻ formation. NO can interact with components of the mitochondrial electron transport chain (ETC) to interrupt electron flow and, therefore, respiration, and reduce ROS damage. Superoxide and hydrogen peroxide (H₂O₂) generated by complex I and III can irreversibly bind the heme moiety of complex I and IV. However, NO excludes ROS interactions with the heme moiety due to its higher affinity for the binding site. The regulation of gene expression and protein function can be altered by nitrosylation through the addition of a nitrosyl ion (NO⁻) to a metal (i.e. iron) to form iron-nitrosyl (FeNO) compounds, or to a thiol to form S-nitroso (SNO) compounds. Similarly, nitrosation through the addition of a nitrosonium ion (NO⁺) to various amines can form N-nitroso (NNO) compounds. Modified from Martinez-Ruiz et al. (2011)

Donald JA, Forgan LG, Cameron MS: **The evolution of nitric oxide signalling in vertebrate blood vessels.** *J Comp Physiol B-Biochem Syst Environ Physiol* 2015, **185(2):153-171.**

Měření hladiny hormonů v krvi

- Problém = extrémně nízká koncentrace
- Vysoce senzitivní metody, např. radioimunoanalýza
 - Poprvé použita na kvantifikaci inzulínu v krvi v 50. letech 20. století
 - Rosalyn Sussman Yalow – Nobelova cena (1977)
 - Princip: imunochemická reakce mezi antigenem a protilátkou prováděna *in vitro* v přítomnosti vhodného radioindikátoru
 - Sledována je distribuce radioindikátoru, resp. značeného a neznačeného antigenu
 - Metoda velmi nákladná
- ELISA
 - Opět využití vazby antigen-protilátka
 - ELISA v různých modifikacích (přímá/nepřímá)

Hierarchie hormonů

- 1. nervový signál (CNS)
 - 2. Neurohormonální „přepojovací“ centrum = hypothalamus
 - 3. Následně výdej hormonu z hypothalamu a s neuronálně s ním spojené neurohypofýzy, případně sekundárně z adenohypofýzy
 - 4. Releasing (RH) / inhibiting (IH) hormony
 - 5. Glandotropní hormony adenohypofýzy řídí periferní endokrinní žlázy
 - 6. Uvolňován konečný hormon
-
- Nadřazené hormony ovlivňují rovněž růst periferní endokrinní žlázy (kompenzační hypertrofie, kompenzační atrofie)
 - Možnost mnohonásobné modulace/zesílení signálu
 - Hormony nezávislé na ose hypothalamus-hypofýza:
 - Hormony pankreatu
 - Parathormon
 - Kalcitonin a kalcitriol
 - Angiotenzin a aldosterol
 - Erytropoetin
 - GIT hormony
 - Atriální natriuretický hormon (baroreceptory)
 - Melatonin (dostředivé nervové signály – světelné podněty)

Hypotalamo-hypofyzární systém

- Hypotalamus

- Oddíl přední části diencefala, ležící pod *sulcus hypothalamicus* a před interpedunkulárními jádry
- Spojen se zadním lalokem hypofýzy svazkem nervových vláken (*ncl. supraopticus* a *ncl. supraventricularis*)
- Spojení s předním lalokem hypofýzy je zprostředkováno cévami (portální hypofyzární cévy)
- Arteriální větévky z karotid a *circulus Willisi* tvoří na ventrální straně hypotalamu síť fenestrovaných kapilár – primární kapilární pleteň
- Jednotlivé kapiláry se spojují do sinusů, které jako portální hypofyzární cévy vedou krev hypofyzární stopkou ke kapilárám předního laloku hypofýzy
- Krátký portální oběh propojuje přední a zadní lalok hypofýzy

Funkce hypotalamu

- Spánek X bdění a vztah k biologickým rytmům
- Regulace tělesné teploty
- Funkce vegetativní, emoce a chování
- Apetitivní chování (hlad, žízeň)
- Sexuální chování/sexuální orientace?
- Endokrinní funkce:
 - AH zásadně reguluje (mimo PRL) – produkce stimulačních a inhibičních hormonů pro adenohipofýzu
 - syntéza v různých hypotalamických jádrech
 - stimulace nebo inhibice sekrece příslušných hormonů
 - Pro NH hormony syntetizuje vasopresin (ADH), oxytocin
 - supraoptické a paraventriculární jádro); magnocelulární neurony, axonální transport do NH
- Hypotalamus sbírá informace o:
 - Koncentraci živin, elektrolytů a hormonů
 - Osmolaritě krve
 - Ze sensorických systémů
 - O globálních funkcích
- Následně na základě těchto informací ovlivňuje funkci adenohipofýzy/neurohipofýzy

Funkce	Aferentace z	Integroující oblast
Řízení teploty	termoreceptory kůže, hlubokých tkání, míchy, hypothalamu a dalších částí mozku	přední hypothalamus – reakce na teplo; zadní hypothalamus – reakce na chlad
Neuroendokrinní řízení:		
katecholaminů	limbické oblasti spojené s emocemi	dorzální a zadní hypothalamus
vazopresinu	osmoreceptory, »volumoreceptory« a další	supraoptické a paraventriculární jádro
oxytocinu	dotykové receptory v prsu, děloze a genitálu	supraoptické a paraventriculární jádro
thyreotropinu (TSH) přes TRH	termoreceptory u dětí, snad i jiné	paraventriculární jádro a jeho okolí
adrenokortikotropinu (ACTH) a β-lipotropinu (β-LPH) přes CRH	limbický systém (emoce); retikulární formace (»systémové« podněty); buňky hypothalamu a předního laloku hypofýzy citlivé na hladinu kortikoidů v krvi; suprachiasmatická jádra (cirkadiální rytmus)	paraventriculární jádra
folikulostimulačního (FSH) a luteinizačního (LH) hormonu přes GnRH	hypothalamické buňky, citlivé na estrogény, oči, dotykové receptory pokožky a genitálu u živočichů s reflexní ovulací	area preoptica, další oblasti
prolaktinu cestou PIH a PRH	dotykové receptory prsů; jiné, zatím neznámé receptory	nucleus arcuatus, jiné oblasti (hypothalamus tlumí sekreci)
růstového hormonu cestou somatostatinu a GRH	neznámé receptory	periventriculární jádro a nucleus arcuatus
»Apetitivní« chování žízeň	osmoreceptory pravděpodobně umístěné v organum vasculosum lamina terminalis; vychytávání angiotenzinu II v subfornikálním orgánu	laterální horní hypothalamus
hlad	»glukostatické« buňky citlivé na rychlost utilizace glukózy; leptinové receptory; receptory pro další polypeptidy	ncl. ventromedialis, arcuatus a paraventricularis; laterální hypothalamus
sexuální chování	buňky citlivé na hladinu estrogenů a androgenů v krvi; jiné	přední ventrální hypothalamus, u samců též pyriformní kůra
Obranné reakce (strach, vztek)	smyslové orgány a neokortex, dráhy neznámé	difúzně v limbickém systému a hypothalamu
Řízení různých endokrinních a aktivních rytmů	retina prostřednictvím retinohypothalamických vláken	suprachiasmatická jádra

Stimulační a inhibiční hormony hypotalamu

Hypothalamic Releasing and Inhibitory Hormones That Control Secretion of the Anterior Pituitary Gland

Hormone	Structure	Primary Action on Anterior Pituitary
Thyrotropin-releasing hormone (TRH)	Peptide of 3 amino acids	Stimulates secretion of TSH by thyrotropes
Gonadotropin-releasing hormone (GnRH)	Single chain of 10 amino acids	Stimulates secretion of FSH and LH by gonadotropes
Corticotropin-releasing hormone (CRH)	Single chain of 41 amino acids	Stimulates secretion of ACTH by corticotropes
Growth hormone–releasing hormone (GHRH)	Single chain of 44 amino acids	Stimulates secretion of growth hormone by somatotropes
Growth hormone inhibitory hormone (somatostatin)	Single chain of 14 amino acids	Inhibits secretion of growth hormone by somatotropes
Prolactin-inhibiting hormone (PIH)	Dopamine (a catecholamine)	Inhibits secretion of prolactin by lactotropes

ACTH, adrenocorticotrophic hormone; FSH, follicle-stimulating hormone; LH, luteinizing hormone; TSH, thyroid-stimulating hormone.

HORMONY HYPOTALAMU VERSUS IMUNITNÍ SYSTÉM – cytokiny působí stimulačně na sekreci CRH a somatostatinu a inhibičně na sekreci TRH.

TRH (tyreoliberin)

- tripeptid, identifikovaný 1969 jako první z liberinů.
- Syntéza v parvocelulární části *nucleus paraventricularis*.
- Krátký eliminační poločas (jednotky minut).
- Stimuluje syntézu TSH a PRL,
- Jeho syntéza regulována hormony štítné žlázy (negativní zpětná vazba).
- Syntetizován i v jiných částech CNS i mimo CNS (kardiovaskulár, GIT),
- na myokard působí pozitivně inotropně a chronotropně,
- v CNS ovlivňuje přenos vzruchu, zvyšuje bdělost, stimuluje dýchání.
- Pozn. CREB = cAMP response element-binding protein, vazba na cAMP response elements a regulace transkripce
 - CREB ovlivňuje expresi genů např. pro tyrosin 3-monooxygenázu, ale zejména pro řadu neuropeptidů (somatostatin, CRH)
- Pozn. ELK1 – transkripční faktor, role ve formaci dlouhodobé paměti

CRH (kortikoliberin)

- stimulace syntézy POMC (pro-opiomelanokortin)
- Identifikace struktury až v roce 1981
- Peptid, 41 AMK
- Syntéza v parvocelulární části hypotalamického *nucleus paraventricularis*.
- Pozn. POMC je prekurzorem rovněž ACTH, melanotropního hormonu MSH a beta-endorfinu v hypofýze.

Pozn. Prekurzorový peptid, 241 AMK

Pozn. CLIP = kortikotropinu podobný intermediární peptid

Pozn. Lipotropiny

- beta - 90 AMK stimulace melanocytů a zvýšená produkce melaninu další možné peptidy (jako fragmenty)
- gama – aminoterminální fragment beta-lipotropinu, 56 AMK

GHRH (somatoliberin), GHIH (somatostatin)

- GHRH
 - Identifikován v roce 1982, 44 AMK.
 - *nucleus arcuatus*.
 - Stimulace sekrece růstového hormonu
 - GHRH receptor spřažen s G-proteinem (Gs)
 - Aktivace kaskády cAMP/fosfolipázy C
 - fosforylace CREB (cAMP response element-binding protein) a změny v transkripci
 - Pozn. Terapie hypotalamické sterility u žen (agonisté buserelin, leuprorelin)
- GHIH
 - rovněž neurotransmiterem v míše, kůře a mozkovém kmeni
 - syntetizován i v GIT a pankreatu
 - Vyskytuje se ve dvou formách, peptid ze 14 AMK (90 % v *eminentia media*) a jako peptid z 28 AMK
 - 6 rozdílných genů + 5 receptorů (G protein)
 - Rozdíly v účincích = kvantitativní.
 - Inhibuje sekreci TSH a prolaktinu
 - Inhibuje sekreci inzulínu a glukagonu a většiny GIT hormonů
 - Nepřímo snižuje sekreci HCl
 - Pozn. Oktreotid/lanreotid (karcinoidní symptom)

GnRH (gonadoliberin)

- dekapeptid, první dvě AMK stejné jako TRH
- paraventriculární oblast hypotalamu, *nucleus arcuatus*, a z mediální preoptická oblast
- *GNRH1* lokalizován na chromozomu 8, tvoří se z preprohormonu (92 AMK)
- Receptory spřažené s G proteinem, aktivace fosfolipázy C, mobilizace Ca iontů a protein kinázy C
- Reguluje FSH/LH syntézu a uvolnění příslušnými gonadotropními buňkami
- V dětství velmi nízká hladina, která stoupá během puberty a dospívání
- Zvýšená hladina prolaktinu inhibuje sekreci GnRH, naopak zvýšená hladina inzulinu zvyšuje jeho tvorbu, stejně jako kisspeptin
- Regulace buněčné proliferace?

PIH (= prolactin-inhibiting hormone)

- *Nucleus arcuatus, nucleus paraventricularis*
- Dopaminergní tuberoinfundibulární dráha
- Ovlivnění sekrece prolaktinu – inhibiční účinek
- Laktotropy bez přítomnosti PIH vytváří prolaktin kontinuálně
- Pozn. bromokriptin – inhibice tvorby PIH

Hypofýza

- *Hypophysis cerebri, glandula pituitaria*
- oválné rozšíření na konci infundibulárního výběžku hypothalamu
- *sella turcica* kosti klínové
- Dvě části – adenohypofýza a neurohypofýza, s hypothalamem spojena stopkou, která prochází přes *diaphragma sellae*
- Adenohypofýza – původ v ektodermě stropu primitivní ústní dutiny
 - růstový hormon (GH, somatotropin, STH)
 - adrenokortikotropní hormon (ACTH)
 - tyreotropní hormon (TSH)
 - prolaktin (PRL)
 - folikuly stimulující hormon (FSH)
 - luteinizační hormon (LH)
- Neurohypofýza – nervový původ, tvořena převážně axony hypothalamových neuronů
 - antidiuretický hormon (ADH, vazopresin)
 - oxytocin (OXY)

Adenohypofýza

- Produkce hormonů AH je regulována hypothalamem
- Pět typů buněk produkujících rozdílné hormony
- Jejich činnost je kontrolována hypotalamem (viz výše)
 - Parvicelulární neurony z různých jader hypotalamu
 - Axonální transport a terminální zakončení v oblasti *eminetia mediana*
 - Zde uvolňovány a transportovány do portálního oběhu (absence HEB, fenestrace)
 - Krví transportovány k cílovým buňkám adenohypofýzy, z nichž jsou uvolňovány dále do krevního oběhu
 - Produkce hormonů vykazuje cyklickou/pulzní činnost
 - Kvantitativní zastoupení jednotlivých typů buněk se liší v závislosti na fyziologických/patologických podmínkách
- Folikulostelární buňky?

Preproopiomelanokortin

- Kortikotropy
- Velký prekurzorový protein
- Po odštěpení signálního peptidu proopiomelanokortin
- Také plíce, GIT, placenta, hypothalamus
- Kortikotropy:
 - ACTH a β -lipotropin a malé množství β -endorfinu
- *Pars intermedia*:
 - CLIP, γ -LPH a β -endorfin
- Pozn. Melanotropiny
 - melanocyty
 - Receptory pro melanotropin-1
 - Význam ACTH!

Růstový hormon (somatotropní hormon, somatotropin, STH)

- Chromozom 17
- *hGH-N*
 - „normální“, 75 % STH, Mr = 22000, 191 AMK
- *hGH-V*
 - Zejména placenta, 191 AMK, od předchozího se liší v 13 AMK, v krvi téměř výhradně během těhotenství
- Výrazná variabilita v STH u savců
- STH – vazba na protein, který představuje fragment extracelulární domény receptoru pro STH
 - Cca 50 % ve vázané formě
 - Poločas cca 6 – 20 min, denní výdej 0.2 – 1.0 mg/den
 - Bazální hladina cca 3 ng/ml
- Receptor – *GHR* gen
 - Vazba ligandu = dimerizace
 - Mutace = Laronův syndrom (nanismus)
- Pozn. JAK-STAT (signal transducers and activators of transcription)

Růstový hormon (somatotropní hormon, somatotropin, STH)

- Aglandotropní
- Indukuje růst téměř všech tkání schopných růstu (hypertrofie, mitóza)
 - Zvýšená depozice proteinů chondrocyty a osteogenními buňkami
 - Změny konverze chondrocytů na osteogenní buňky = růst kosti
- Specifické účinky metabolické
 - Zvýšení proteosyntézy téměř ve všech somatických buňkách (do několika minut)
 - Zvýšení transportu AMK přes biomembrány
 - Zvýšení mRNA translace na ribozomech
 - Zvýšená transkripce, a to dlouhodobě (24 – 48 h)
 - Snížení katabolismu aminokyselin, peptidů a proteinů
 - Zvýšená exkrece 4-hydroxyprolinu
 - Zvýšení absorpce vápenatých iontů v GIT a snížení exkrece Na^+ a K^+

- Zvýšení mobilizace mastných kyselin z tukové tkáně (do několika hodin)
 - Zvýšení koncentrace volných MK v krvi a současně zvýšení jejich utilizace jako zdroj energie
 - Zvýšená konverze MK na acetyl-CoA a jeho následné využití pro energetický metabolismus
 - Preference před proteiny a cukry
 - Ketogenní efekt
- Snížení utilizace glukózy a sacharidů
 - Snížení uptake glukózy, zejména v kosterním svalu a tukové tkáni
 - Zvýšená produkce glukózy v játrech
 - Zvýšená sekrece inzulínu (diabetogenní efekt)
- = zvýšení tělesné hmotnosti; pro zvýšení hmotnosti jsou nezbytné sacharidy spolu s inzulínem

Somatomediny

- Zprostředkovávají účinek RH
- Jejich účinek je často podobný inzulínu = inzulin-like growth factors (IGF), primární struktura vysoce homologní s inzulínem
- IGF-1 je produkován játry následkem stimulace růstovým hormonem
 - Cirkuluje v krvi navázané na specifické transportéry (cca 6, IGFBP1-6)
 - Antiproliferativní účinky?
 - Nejvýznamnější, Mr = 7500, „sulfatační faktor“
 - *IGF1* gen
 - Změny exprese příslušného genu nacházeny u řady nádorových onemocnění
 - Významná role v procesu buněčné proliferace a apoptózy
 - Pygmejové – vrozená genetická vada, chybí IGF-1
 - Pozn. Syntetický analog mecasermin
- IGF-2 – význam zejména v ontogenetickém vývoji (gravidita, vývoj plodu)
 - Vazba na IGF-1/2 receptory
 - Změny exprese u některých typů nádorů

Regulace sekrece RH

- Pulzní sekrece
- Sekrece je stimulována:
 - Proteinovou deficiencí (nedostatečný příjem proteinů v potravě)
 - Hypoglykémie (výraznější než deficit proteinů v potravě)
 - Nízká hladiny volných MK v krvi
 - Cvičení, fyzická zátěž
 - Emoční vlivy (rozrušení)
 - Trauma
 - Ghrelin – regulace distribuce a využití energie, produkován ghrelinovými buňkami v GIT
 - Vliv katecholaminů, serotoninu, histaminu, GABA, cytokinů
- Zvýšená produkce je zaznamenána během prvních dvou hodin hlubokého spánku
- Fyziologická hladina $1.6 - 3.0 \text{ ng.mL}^{-1}$, u dětí a adolescentů až 6.0 ng.mL^{-1}
- Zvýšení až na 50.0 ng.mL^{-1} během nedostatku proteinů nebo sacharidů v potravě
- S věkem klesá

Pozn. Poruchy sekrece růstového hormonu

- Hypofyzární gigantismus (u dětí, neuzavřené epifyzární štěrbiny – růst kostí)
- Akromegálie (u dospělých, zvětšení akrálních částí, zesílení kostí, sklon k hyperglykémii až diabetu)
- Poruchy hypofýzy (nedostatek růstového hormonu) – u dětí zejména zaostávání v růstu, hromadění abdominálního tuku, regrese svalové tkáně, zvýšené riziko kardiovaskulárních chorob a aterosklerózy
- Laronův nanismus (areaktivní nebo chybějící receptory pro růstový hormon)
- Defekt tvorby IGF-1/2

Plasma Level of IGF-1 as a Measure of Growth Hormone Secretion

The plasma concentration of IGF-1 is a valuable measure of GH secretion. The wide swings in plasma [GH] that result from the pulsatile secretion of this hormone have confounded efforts to use GH measurements to diagnose disorders of GH deficiency or excess. However, an increased circulating concentration of IGF-1 is one of the most useful clinical measures of the excess GH secretion that occurs in acromegaly (i.e., GH excess in adults) and gigantism (i.e., GH excess in children). Measurement of plasma [IGF-1] has also helped to explain the genesis of a particular type of dwarfism known as *Laron dwarfism*. These patients were initially identified as persons with growth failure mimicking that of typical pituitary dwarfism; however, plasma [GH] is normal or elevated, and treatment with GH is ineffective in reversing the growth failure. It was subsequently demonstrated that these individuals have mutations of their GH receptors that make the receptors nonfunctional. Thus, the mutant GH receptors cannot trigger the production of IGFs. With the availability of recombinant IGF-1, it is possible that effective treatment of these children will restore growth.

Despite the structural similarity of their receptors, IGF-1 and insulin exert different actions on tissues. IGF-1 has a more marked effect on growth, and insulin has a more significant effect on glucose and lipid metabolism. However, the differences in the postreceptor signaling pathways triggered by the two hormones have not been well defined.

Anabolic-Androgenic Steroids

We are all unfortunately familiar with the potential for abuse of anabolic-androgenic steroids by bodybuilders and competitive athletes. Illicit use of these agents appears to be widespread in sports, where strength is closely linked to overall performance. In addition to naturally occurring androgens such as testosterone, dihydrotestosterone, androstenedione, and dehydroepiandrosterone, many different synthetic androgenic steroids—as well as GH—serve as performance enhancers. In addition to the sought after “beneficial” effects of increasing muscle mass and strength, each of these agents carries with it a plethora of adverse side effects. Some—such as oily skin, acne, and hair growth—are principally cosmetic. Others—including liver function abnormalities, mood changes with aggressive behavior, and hepatocellular carcinoma—are much more serious. Illicit use of these agents by younger athletes, especially teenagers, is also problematic with regard to alterations in growth and sexual maturation.

Prolaktin (PRL)

- 199 AMK s třemi disulfidickými můstky, Mr = 22 500, laktotropní buňky adenohypofýzy
- - vliv hypotalamu na syntézu PRL / + vliv tyreoliberinu a VIP peptidu, ale také estrogenů
- Vyplavuje se při spánku (téměř kontinuálně během celé doby spánku), ale rovněž za stresových podmínek, mírně i při fyzické námaze
- Vyplavuje se při orgasmu (úměrně uspokojení a vede ke krátkodobému poklesu sexuálního apetitu)
- Laktotropní účinek
 - Stimulace diferenciací prsní žlázy v pubertě
 - Gravidita - 20x vyšší hladina
 - kojení - vliv dráždění bradavek
 - V graviditě spolu s estrogeny a progesteronem stimuluje zvětšování a rozšiřování alveol a kanálků prsní žlázy
 - Stimuluje syntézu kaseinu a laktalbuminu
- U mužů přibližně poloviční hladina ve srovnání se ženami (muži cca 5 ng.ml⁻¹, ženy cca 8 ng.ml⁻¹)
- U mužů ovlivňuje metabolismus testosteronu a tvorbu receptorů pro androgeny
- Vysoká hladina PRL = amenorea, anovulace spojená s galaktoreou (u žen), u mužů pokles libida, impotence, oligospermie, snížená produkce testosteronu

ACTH – adrenokortikotropní hormon

- Lineární polypeptid, 39 AMK, POMC
- Inaktivace *in vitro* 10 min, místo inaktivace neznámé
- Zvýšení sekrece glukokortikoidů
 - ACTH receptory (G protein)
 - Také osteoblasty, mechanismus účinku přes VEGF, přežívání osteoblastů?
- Zvýšení citlivosti nadledvin vůči dalším dávkám ACTH
- Sekrece v nepravidelných pulzech = diurnální rytmus (suprachiasmatická jádra hypothalamu)
- 25 pg/ml
- Při stresu se rapidně zvyšuje množství secernovaného ACTH cestou sekrece CRH

Neurohypofýza - ADH

- Peptid z 9 AMK
- velkobuněčná část *nucleus paraventricularis* a *nucleus supraopticus*
- Prekurzorová molekula obsahuje signální peptid, ADH, neurofyzin II a glykoprotein
- ADH se váže na neurofyzin II a transportuje se axonálním transportem do neurohypofýzy, kde se oba paptidy secernují do krve
- Syntéza ADH je regulována:
 - osmolaritou krevní plazmy
 - Změny osmolarity – osmoreceptory v přední stěně třetí mozkové komory, dále do *n. supraopticus* a *n. paraventricularis*
 - Změny osmolarity však ovlivňují sekreci přímo na úrovni magnocelulárních neuronů těchto jader
 - Hypoosmotická stimulace
 - změnami objemu cirkulující krve a změnami krevního tlaku
 - Změny krevního tlaku – baroreceptory (*sinus caroticus* a *arcus aortae*)
- ADH:
 - Zvyšuje zpětné vstřebávání vody ze sběrných kanálků ledvin prostřednictvím akvaporinu 2
 - Vazokonstrikční účinek – redistribuce krve z kožní, svalové a střevní oblasti do mozku a jater
 - Vliv na paměť, podporuje tvorbu a vybavování paměťové stopy

Neurohypofýza - Oxytocin

- Oxytocin
 - 9 AMK, od ADH se odlišuje 3. a 8. AMK
 - Prekurzorová molekula se syntetizuje ve stejných částech jakou v případě ADH
 - Podnětem pro sekreci:
 - je dilatace porodních cest tlakem plodu a podráždění prsních bradavek
 - Reflexně se vyplavuje při kojení, ale také při orgasmu
 - Hlavní účinky má na reprodukční systém:
 - Uterokinetické účinky (použití oxytocinu na indukci porodu), vyvolává kontrakce dělohy i stahy myoepiteliálních buněk prsní žlázy
 - U mužů pravděpodobně zvyšuje kontrakce hladké svaloviny *ductus deferens*
 - Další účinky:
 - Regulace hospodaření s vodou a minerály – zesiluje antidiuretický účinek ADH a působí natriuretický
 - Inhibuje tvorbu a vybavování paměťové stopy
- Pozn. Melanocyty inhibující faktor – vzniká z oxytocinu, modulace některých typů receptorů, potencuje účinek melatoninu (melatonin – epifýza, spolu s glomerulotrofinem a DMT, cirkadiánní/cirkanuální biorytmy, řízena hypotalamem, informace ze sítnice).

MSH – melanocyty stimulující hormon

- *Pars intermedia* hypofýzy
- Tvoří ho bazofilní melanotropní buňky
- Protein, formy – alfa/beta/gama?
 - α -MSH: Ac-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 - β -MSH: Ala-Glu-Lys-Lys-Asp-Glu-Gly-Pro-Tyr-Arg-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Ser-Pro-Pro-Lys-Asp
 - γ -MSH: Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-Gly
- Společné sekvence s kortikotropinem = společný původ v pro-opiomelanokortinu
- Vzestup hladiny během těhotenství = společně s estrogeny zodpovědný za pigmentaci kůže těhotných
- Regulace pigmentace kůže v případě nedostatku hormonů kůry nadledvin?
- Pozn. Syntetická analoga (afamelanotid – fotoprotekce; Melanotan II – zvýšení libida, Bremelanotid – afrodisiakální efekt, oba zprostředkované neurony hypotalamu exprimující melanokortinové receptory MC3R a MC4R)

Štítná žláza

- *Glandula thyroidea*, hmotnost cca 20 g, uložena na přední straně průdušnice pod štítnou chrupavkou
- Tvořena dvěma navzájem spojenými laloky thyroideálním istmem, někdy *lobus pyramidalis*
- Silná vaskularizace
- Skládá se z mnoha kruhových folikulů (acinů) s jednou vrstvou **folikulárních buněk**, vnější stranu tvoří bazální membrána a na apikální straně je dutina vyplněná koloidem. Z apexů thyroideálních buněk do koloidů pronikají mikrokilky a šíří se do nich mikrokánálky
- Mezi folikuly je tkáň s kapilárami (fenestrace), nervy a **parafolikulárními (C-) buňkami**
- Produkce tyroxinu (T4) a trijodtyroninu (T3), v parafolikulárních buňkách se tvoří kalcitonin

Tvorba hormonů štítné žlázy - poznámky

- Pendrin
 - sodium-independent chloride/iodide transporter
 - Preferovaný anion = jodid, i za vysoké koncentrace Cl^-
 - *SLC26A4* gen
 - Mutace v genu = DFNB4 (nesymptomatický)/Pendredův syndrom (symptomatický, vrozená porucha sluchu, porucha funkce štítné žlázy)
 - Pozn. Také vnitřní ucho (udržování iontové rovnováhy endolymfy) + ledviny + další tkáně
 - Pozn. Další role pendrinu v buněčném transportu jodidu
 - Pozn. Pravděpodobná přítomnost dalších transportních mechanismů
 - Pozn. Elektrochemický gradient (-50 mV versus koloid)
- T4 – 80 %, T3 – cca 20 %
- T4 je prohormon, vzniká z něj T3 částečnou deiodací
- Tímto procesem může vznikat neaktivní rT3 (reverzní)
- Během hladovění se zvyšuje tvorba rT3

Tyreoglobulin

- Glykoprotein (10 % sacharidové složky), Mr = 660 000
- Dvě podjednotky
- 123 tyrosinových zbytků
- Pouze 4 – 8 je dále zapojeno do tyreoidálních hormonů
- V krevním séru 6 ng/ml, zvýšena při hypertyreóze/některých formách karcinomu (marker)
- Half-life 65 hodin

Regulace syntézy T3 a T4

- TSH (TRH – stimulace biosyntézy a vylučování, TSH - inhibice)
- negativní zpětná vazba
- TSH se váže na membránové receptory folikulárních buněk, což má za následek vzestup koncentrace vápenatých iontů a aktivaci adenyl cyklázového systému
- Následně se zvyšuje vychytávání jodidu z krve, stimuluje se syntéza tyreoglobulinu a současně i jeho proteolýza s následným uvolňováním hormonů štítné žlázy do krve
- Trvalá stimulace TSH – hyperplazie folikulárních buněk, úbytek koloidu
- Pokles stimulace – atrofie folikulárních buněk, hromadění koloidu
- Sekrece TSH je regulována negativní zpětnou vazbou hormonu štítné žlázy, současně je hladina TSH kontrolována hypotalamem

- pozn. propylthiouracyl, methimazol, karbimazol
 - inhibice syntézy T3 a T4 přes inhibici peroxidázy
 - Propylthiouracyl inhibuje konverzi T4 na T3 v extratyreoidálních tkáních
 - Inhibice/změna struktury tyreoglobulinu
- Pozn. Chloristan – inhibice transportu jodu
- Pozn. Jód ve vysoké dávce (více jak 6000 $\mu\text{g}/\text{den}$) = přechodný tyreostatický efekt při hypertyreóze
- Pozn. Ionty lithia – inhibice uvolňování tyroxinu

TSH (adenohypofýza)

- Glykoprotein s $M_r = 28\ 000$
- Receptor prp TSH – Gs/PLC
- Specifické vlivy na štítnou žlázu:
 - Zvýšená proteolýza tyreoglobulinu
 - Zvýšená aktivita jodidové pumpy
 - Zvýšený eflux iodidu do koloidu (výrazná akcelerace procesu)
 - Zvýšená jodace tyrosinu
 - Zvětšení a zvýšení sekreční aktivity tyroidálních buněk
 - Zvýšení počtu těchto buněk
- Kontrola prostřednictvím TRH (thyrotropin-releasing hormone)
- TRH uvolňován také následkem dalších stimulů, např. chladu (excitace hypotalamických center pro termoregulaci)
- Sekreci TSH inhibují
 - Glukokortikoidy
 - Dopamin, somatostatin (úroveň hypofýzy)

Transport T3 a T4 a účinky

- T3 a T4 cirkulují v krvi navázané na vhodné transportní proteiny = depo
 - Hladina T4 v krevní plazmě $80 \mu\text{g.L}^{-1}$, T3 $80 \mu\text{g.L}^{-1}$
 - Inhibice degradace a rovnoměrná distribuce
 - 99.98 % T4 ve vázané formě
 - Poločas pro T4 je 6-7 dní
 - 0.2 % T3 ve volné formě, zbytek ve vázané, z toho 46 % na TBG
 - INDEX VOLNÉHO THYROXINU + INDEX VOLNÉHO TRIJODTYRONINU
- Do tkání se dostává pouze volná frakce, tj. asi 0.03 % T4 a 0.3 % T3
 - ! Pouze volná frakce má vliv na TSH
- Hlavním transportním proteinem je TBG (thyroxine binding protein), prealbumin (TBPA – transthyretin, poločas 2 dny) a albumin (největší kapacita pro T4, poločas 13 dní)
 - ! Největší afinita pro T4 = TBG
 - ZMĚNA FRAKCE PŘÍŠLUŠNÝCH TRANSPORTNÍCH PROTEINŮ?
 - Těhotenství – zvýšení hladiny TBG (estrogeny)
 - Glukokortikoidy, androgeny, L-asparagináza – snížení hladiny TBG
 - Salicyláty, fenytoin, 5-fluorouracyl – inhibice vazby T4 a T3 na TBG

Transport T3 a T4 a účinky

- Po vstupu do buňky se T4 dejóduje na T3 a T3 se váže s jadernými receptory TR:
 - 3 druhy dejodáz
 - Mikrosomy jater a ledvin, typ I (AMK selenocystein ve struktuře)
 - Mozek, hypofýza, hnědý tuk – typ II
 - Placenta, mozek – typ III
 - Kolísání dejodace v průběhu života (během fetálního života převládá T3)
 - Dejodace je závislá na řadě dalších faktorů (deficit selenu, jaterní cirhóza, renální selhání, atd.) + VLIV DIETY
 - Dva lidské TR geny:
 - alfa-receptorový gen na chromozomu 17 a beta-receptorový gen na chromozomu 3
 - ALTERNATIVNÍ SESTRĚH ZA VZNIKU DVOU RŮZNÝCH RECEPTOROVÝCH PROTEINŮ
 - TR β 2 pouze v mozku
 - TR α 1 a TR α 2, stejně jako TR β 1 v celé řadě tkání
 - Nejasná funkce TR α 2 – neváže T3
 - Mutace genu pro TR β = rezistence k hormonům štítné žlázy na periférii a v adenohipofýze (pozn. Syndrom hyperaktivity)
- Komplex (monomery, homodimery, heterodimery s jinými jadernými receptory, zejména s retinoidními receptory X) se pak pomocí zinkových prstů dále váže k DNA = genomické účinky
- Hormony štítné žlázy mají i „negenomické“ účinky

Účinky thyroideálních hormonů

- **Stimulace, případně inhibice exprese celé řady proteinů (enzymy, membránové proteiny, hormony)**
- podpora růstu a morfogenetické maturace mladého organismu
- stimulace metabolismu (zvýšení tvorby tepla za zvýšení potřeby kyslíku)
- U dětí význam pro normální vývoj nervové soustavy, růst, ale i maturaci kostí
- Vliv na CNS
 - Zvýšení množství proteinů v mozkomíšním moku
 - Zvýšená reaktivita na katecholaminy (vliv na retikulární aktivační systém)
 - Vliv na vývoj mozku (mozková kůra, bazální ganglia)
 - Změna reflexů
- Ovlivnění aktivity chondrocytů v růstových destičkách kostí
 - U hypothyroidálních dětí se opožďuje růst kosti i uzavírání epifyzárních štěrbin

Účinky thyroideálních hormonů

- Pozitivně chronotropní a inotropní účinek
 - prakticky bez vlivu na TK, zvýšení minutového srdečního výdeje
 - zvýšení počtu beta-adrenergních receptorů v srdci (pozn. betablokátory při projevech hypertyreózy)
- Zvýšená GIT motilita
- Stimulace syntézy enzymů:
 - pro glukoneogenezi (zvýšení resorpce cukrů z trávicího ústrojí),
 - lipolýzu a proteolýzu (pozn. tyreotoxická myopatie) - výrazná proteolýza proteinů kosterního svalu, svalový třes
 - Rovněž změna v expresi genů pro MHC
- Snížení hladiny cholesterolu v krvi nezávisle na zvýšení spotřeby kyslíku
- Kalorigenní účinek (stimulace metabolismu MK a jejich mobilizací)
 - T3 a T4 zvyšují spotřebu kyslíku téměř ve všech tkáních s výjimkou mozku, testes, lymfatických uzlin, uteru, sleziny a adenohipofýzy (zde T4 ano, T3 ne)
 - Zvýšení vylučování dusíku (negativní dusíková bilance, pokles tělesné hmotnosti)
 - Zvýšená potřeba všech vitamínů (pozn. karotenémie)

Negenomické účinky tyroidálních hormonů

- Regulace iontových kanálů
- Regulace oxidativní fosforylace
- Zprostředkovány cAMP nebo proteinkinázami

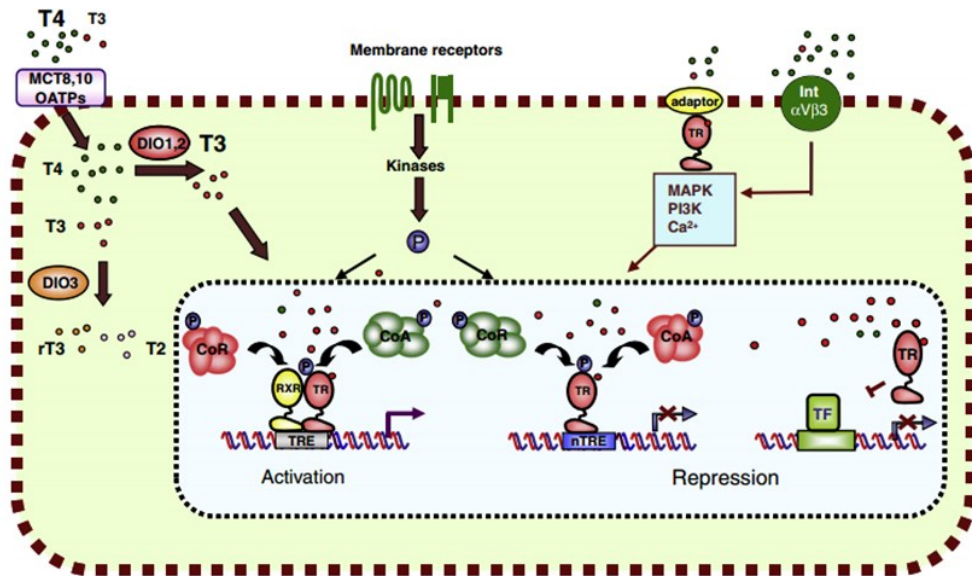


Fig. 1. Mechanism of action of the thyroid hormone receptors. Thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3) enter the cell through transporter proteins such as MCT8 and 10 or OATPs. Inside the cells, deiodinases (DIO1,2) convert T4, the major form of thyroid hormone in the blood, to the more active form T3. DIO3 produces rT3 and T2 from T4 and T3, respectively. T3 binds to nuclear thyroid hormone receptors (TRs) that activate transcription by binding, generally as heterodimers with the retinoid X receptor (RXR), to thyroid hormone response elements (TREs) located in regulatory regions of target genes. Activity is regulated by an exchange of corepressor (CoR) and coactivator (CoA) complexes. Negative TREs (nTRE) can mediate ligand-dependent transcriptional repression, although in this case the role of coactivators and corepressors is not well defined. TRs can also regulate the activity of genes that do not contain a TRE through "cross-talk" with other transcription factors (TF) that stimulate target gene expression. Both receptors and coregulators are targets for phosphorylation (P) by signal transduction pathways stimulated by hormones and growth factors. Binding of T3 to a subpopulation of receptors located outside the nuclei can also cause rapid "non-genomic" effects through interaction with adaptor proteins, leading to stimulation of signaling pathways. T4 can also bind to putative membrane receptors such as integrin $\alpha V \beta 3$ inducing mitogen activated protein kinase (MAPK) activity.

Table 1
Role of thyroid hormone receptors on proliferation and differentiation of selected cell types.

Cell type	Proliferation	Main receptor	Genes/pathways involved	Modulated biological response	Refs.
Hepatocytes	↑	TR β	Cyclin D1	Liver hyperplasia* Liver regeneration* Regression of neoplastic nodules*	17-27
Hepatocarcinoma cells	↓	TR α , TR β	PTTG1 Metastatic genes	Cellular invasion* ^a	28-30
Pancreatic β -cells	↑	TR α , TR β	Cyclin D1/CDK/Rb/E2F PI3K/AKT	Cell proliferation and survival* ^a	31-33
Intestinal epithelial cells	↑	TR α	Wnt/ β -catenin Notch, BMP	Intestinal maturation and renewal*	34-39
Cardiomyocytes	↑	TR α	MHC- α , ANF, SERCA2, β 1-adrenergic receptors, K ⁺ channels PI3K/AKT	Contractility* Heart rate* Cardiac hypertrophy* Cardiomyocyte maturation*	40-57
Skeletal muscle cells	↓	TR α	MyoD and contractile genes	Contraction/relaxation* Myoblast differentiation*	58-64
Keratinocytes	↑	TR α , TR β	Cyclin D1/CKIs p65/NF- κ B, STAT3 Keratins	Epidermal proliferation and differentiation* ^a Skin carcinogenesis*	65-73
Oligodendrocyte precursors	↓		Cyclin D1, c-Myc, CKIs	Oligodendrocyte maturation*	75-82
Neuroblastoma cells	↓	TR β	Cyclin D1, c-Myc, CKIs	Morphological differentiation*	83-87
Photoreceptors		TR β	Opsins	Retinal development* Color vision*	96-98
Cochlear cells		TR α , TR β		Auditory function* Late differentiation of auditory cells* ^a	99-103
Chondrocytes	↓	TR α , TR β	CKIs Wnt/ β -catenin, BMP Ihh, PTHrP, FGFR3	Endochondral ossification* Bone maturation* ^a Mineralization*	104-117

TR action observed *in vivo* (*) or in cultured cells (*). Smaller letter size indicates less essential TR type.

Hypertyreóza (tyreotoxikóza):

Zvýšená tvorba tepla, snižování tělesné hmotnosti při vysokém příjmu potravy, neklid, tachykardie, zvýšená ventilace

Příčiny?

Pozn. Gravesova nemoc, **exoftalmus** (edematozní změny retro-orbitálních tkání, degenerativní změny extraokulárních svalů, pravděpodobně autoimunní proces)

Hypotyreóza:

- Poruchy štítné žlázy/hypofyzární selhání/hypotalamické selhání
- Citlivost na chlad, suchá chladná pokožka, zpomalení pohybů, pomalá tichá řeč, bradykardie, retence vody, u dětí psychomotorická retardace
- Hypotyreóza u dospělých = myxedém (hromadění komplexů proteinů, polysacharidů, hyaluronové kyseliny a kyseliny chondroitinsírové v kůži)
- Hypotyreóza od narození = kretenismus
 - Příčiny?

Clinical Assessment of Thyroid Function

Plasma thyrotropin levels. Direct measurements of T_4/T_3 provide a measure of *total* circulating hormone (i.e., the sum of *free* T_4 and T_3 , as well as T_4 and T_3 *bound* to TBG, TTR, and albumin). However, these direct measurements do not allow one to distinguish between bound and free T_4/T_3 . The sensitive response of TSH to changes in thyroid hormone levels provides an extremely valuable tool for assessing whether the free T_4/T_3 levels in the circulation are deficient, sufficient, or excessive. Indeed, the level of TSH reflects the amount of free, biologically active thyroid hormone in the target tissue. As a result, in recent years, measurements of plasma TSH using very sensitive immune assay methods have come to be regarded as the single best determinants of thyroid hormone status. Obviously, this approach is valid only if the thyrotrophs themselves are able to respond to T_3/T_4 —that is, if patients have no evidence of pituitary dysfunction.

The health of the thyrotrophs themselves can be tested by injecting a bolus of synthetic TRH and monitoring changes in plasma [TSH]. In hypothyroid patients, the subsequent rise in plasma [TSH] is more dramatic than in physiologically normal individuals. This test was of great value in confirming the diagnosis of hypothyroidism before the advent of today's sensitive assays, but it has largely been abandoned.

Radioactive iodine uptake. Measuring the amount of a standard bolus of radioactive iodine that the thyroid can take up was also once widespread as a measure of thyroid function. A hyperactive gland would take up increased amounts of the tracer, whereas an underactive gland would take up subnormal amounts. Today, the test is mostly used for three other purposes. First, radioactive iodine uptake can show whether a solitary thyroid nodule, detected on physical examination, is “hot” (functioning) or “cold” (nonfunctioning). Cold nodules are more likely than hot ones to harbor a malignancy. Second, radioactive iodine uptake can show whether hyperthyroidism is the result of thyroid inflammation (i.e., thyroiditis), in which tracer uptake is minimal, or Graves disease, in which tracer uptake is increased. Third, high doses of radioactive iodine are commonly used to treat patients with hyperthyroidism.

Význam jódu

- Adekvátní příjem jódu je nezbytný pro správnou funkci štítné žlázy
- Denní potřeba jódu:
 - První rok života 50 µg/den
 - 2 – 6 let 90 µg/den
 - 7 – 12 let 120 µg/den
 - 12 a více let 150 µg/den
 - Těhotné a kojící 250 µg/den
- V USA denní příjem až 500 µg/den
 - Plasmatická hladina cca 3 µg.L⁻¹
 - Štítná žláza (cca 120 µg/den, secernuje cca 80 µg/den)/ledviny
 - Do ECT difunduje denně cca 40 µg
 - Zdroj jódu také T3 a T4 – metabolizace v játrech, denně 60 µg do ECT
 - Ztráta jódu ve stolici 20 µg/den
 - Celkové množství jódu vstupujícího do ECT je 600 µg/den, 120 µg/den štítná žláza a 480 µg/den vyloučeno močí
- Nedostatek jódu vede ke kompenzačnímu zvětšení štítné žlázy (struma) / Nadbytek jódu – snížení vychytávání jodidu, zmenšení
- Profylaxe – přidávání KI do kuchyňské soli
- Pozn. Strumigenní látky, zejména brukvovité - glukosinoláty hydrolyzující na thiokyanáty
 - Goitrin vznikající konverzí glukosinolátu progoitrinu nebo 2-hydroxy-3-butenyl glukosinolátu – cyklický thiokarbamát – interakce s metabolismem jódu

Iodine Deficiency

In areas where soil is relatively iodine deficient, human iodine deficiency is common. Because seawater and seafood contain large amounts of iodide, iodine deficiency is more common in inland areas, particularly in locales that rely on locally grown foods. For example, in inland areas of South America along the Andes Mountains, in central Africa, and in highland regions of Southeast Asia, iodine deficiency is common. In the early 1900s, investigators first recognized that iodide was present in high concentrations in the thyroid and that iodine deficiency promoted goiter formation. These observations led to efforts to supplement dietary iodine. Iodine deficiency causes thyroid hormone deficiency. The pituitary responds to this deficit by increasing the synthesis of thyrotropin (or TSH), which, in turn, increases the activity of the iodine-trapping mechanism in the follicular cell in an effort to overcome the deficiency. The increased TSH also exerts a trophic effect that increases the *size* of the thyroid gland. If this trophic effect persists for sufficient time, the result is an iodine-deficient **goiter**. The word *goiter* is simply a generic term for an enlarged thyroid. If this effort at compensation is not successful (i.e., if insufficient thyroid hormone levels persist), the person will develop signs and symptoms of goitrous **hypothyroidism**. When iodine deficiency occurs at critical developmental times in infancy, the effects on the CNS are particularly devastating and produce the syndrome known as **cretinism**. Persons so affected have a characteristic facial appearance and body habitus, as well as severe mental retardation. Dietary supplementation of iodine in salt and bread has all but eliminated iodine deficiency from North America. In many nations, especially in mountainous and landlocked regions of developing nations, iodine deficiency remains a major cause of preventable illness.