

ENDOKRINNÍ SYSTÉM

pokračování

Rozdělení podle funkčního působení:

Hormony zasahující do řízení:

- minerálního a vodního hospodářství
- energetického metabolismu
- proteosyntézy - růstu a vývoje
- reprodukce
- obranných reakcí organismu

ENERGETICKÝ METABOLISMUS 2

Hormony štítné žlázy

- **Thyroxin - T₄**
- **Trijodthyronin - T₃**
- Sekrece je řízena: nabídkou jodu, TRH, TSH
- Místo působení: všechny buňky v organismu, které mají intracelulární receptory (jaderné a mitochondriální)

Účinky hormonů štítné žlázy

- Zvyšují bazální metabolismus zvýšenou spotřebou kyslíku a vznikem tepla
- Stimulují proteosyntézu a růst (hlavně intrauterinně)
- Stimulují metabolismus cukrů (využívají cukry jako zdroj energie)
- Stimulují mobilizaci a oxidaci tuků (opět jako zdroj energie)
- Vliv na oběhový systém: zvyšují srdeční frekvenci a srdeční výdej - zajišťují tak přísun kyslíku na krytí zvýšených metabolických potřeb
- Vliv na nervový systém (ovlivňují rychlost vedení vzruchu, intrauterinně i diferenciaci nervové tkáně)

Poruchy sekrece hormonů štítné žlázy

Hypertyreóza: Basedowova – Gravesova choroba

- Příznaky plynou ze **zvýšení metabolismu** – tj. úbytek hmotnosti i přes velkou „žravost“, pocení, jemný třes, tachykardie, nervozita (zrychlené reflexní reakce), nesnášenlivost tepla, exoftalmus (vystouplé oční bulby v důsledku aktivace proteosyntézy oční tkáně)
- Projev v oblasti krku: vznik strumy – malá, tvrdá, horká
- Příčiny: nejčastěji jako autoimunitní choroba
- Vyšetření hladin hormonů: T_3 , T_4 vysoké hladiny
TSH nízká hladina

Hypothyreóza

- z nedostatku jodu

- **Endemická struma**

:výskyt v horských oblastech při nedostatku jodu ve vodě

:pokud trpěla nedostatkem jodu matka během těhotenství – u dítěte pak projevy onemocnění zvaného: kretenizmus

Vyšetření hladin hormonů: T_3 , T_4 snížené hladiny
TSH – zvýšená hladina

- autoimunitní choroba

- **Hashimotova struma**

:příznaky - malátnost, spavost, snížený metabolismus, otylost, bradykardie, myxedém (zmnožením mukopolysacharidů v podkoží)

Vyšetření hladin hormonů: T_3 , T_4 , TSH – vše snížené hladiny

Hormony zasahující do řízení: růstu a vývoje

- Intrauterinní růst a vývoj: **hormony štítné žlázy** (thyroxin, trijodtyronin)
- Po narození: **somatotropní hormon (STH)**
 - **Sekrece z předního laloku hypofýzy pod vlivem GHRH a GHIH; zvyšuje se hlavně ve spánku**, během dne kolísá podle aktivity mozkové kůry, je závislá na stresu, hladině ADH, glukagonu a na glykémii

STH

- Pod jeho vlivem hlavně v játrech vznikají **somatomediny** (inzulinu podobné růstové faktory=**insuline like growth factor**), které zprostředkovávají růst téměř všech tkání v těle
- **Hlavní účinek: lipolýza – štěpení tuků**
- Další účinky:
 - podpora růstu pojivové tkáně, růstu chrupavek a kostí
 - Proteoanabolický – podpora růstu svalové hmoty
 - Snižuje zpracování glukózy (místo glukózy jsou zdrojem energie mastné kyseliny, glukóza zůstává v krvi)
 - Zadržuje ionty Na^+ , K^+ , Cl^- , Mg^{2+} , PO_4^{3-}

Poruchy sekrece STH

- Zvýšená sekrece:
 - v dětství: gigantismus
 - v dospělosti: akromegalie
- Snížená sekrece:
 - v dětství: hypofyzární nanismus
 - v dospělosti: panhypopituitarismus



Hormony zasahující do řízení: obrany organismu

• **Stres – poplachová reakce**

– Podle pan Selleyho= integrovaná obranná reakce na působení stressoru

- stressory: podněty vybuzující tuto reakci – např.: mimořádná tělesná námaha, bolest, ohrožení

– Americký fyziolog Cannon: teorie: „boj nebo útěk“ („fight or flight“)

• Odpověď organismu:

- rychlá – přes sympatoadrenální systém
- při delším působení pak aktivace osy hypotalamus-hypofýza-kůra nadledvin

Hormony dřeně nadledvin: adrenalin a noradrenalin (=katecholaminy)

- Sekrece ovlivňována pregangliovými vlákny sympatiku
- Sekrece je zprostředkována přes membránové receptory – tzv. adrenergní ; několik typů: α_1 , α_2 , β_1 , β_2
 - Jejich účinky: obecně α - stimulační (vazokonstrikční)
 - β - inhibiční (dilatační)

Adrenalin – hlavní hormon stresové reakce, působí na:

Myokard – zvyšuje sílu a frekvenci stahu, zvyšuje systolický tlak

Koronární arterie, cévy ve svalech a CNS – vazodilatačně

Bronchy – dilatace (β_2)

Cévy kožní, GIT, ledvin – vazokonstrikce (α_2)

Metabolismus – aktivace glykogenolýzy – stimulace metabolismu cukrů

GIT – snížení sekrece a motility

- **Noradrenalin**

- Převažují stimulující účinky: na myokard – hlavně pozitivně inotropní vliv
- Koronární arterie – dilatace
- Na ostatní cévy (svaly, CNS) konstrikce, což vede ke zvýšení systolického i diastolického tlaku
- stimuluje metabolismus tuků

Hormony kůry nadledvin

- Mineralokortikoidy – aldosteron
- **Glukokortikoidy – kortizol**
 - Sekrece je řízena ACTH z hypofýzy pod vlivem hypotalamického CRH (fyzický i psychický stres zvyšují sekreci CRH)
 - Účinky kortizolu: nejdůležitější jsou na metabolismus, jejichž cílem je udržení normální hladiny glukózy v krvi:
 - Stimuluje glukoneogenezi z glycerolu (aktivace lipolýzy, vyplavení cholesterolu)
 - Působí protizánětlivě (stabilizuje membrány, snižuje propustnost kapilár a migraci a fagocytózu neutrofilních granulocytů)
 - Antialergický a imunosupresivní účinek
 - Nežádoucí: např. stimulace HCl v žaludku (stresové žaludeční vředy)

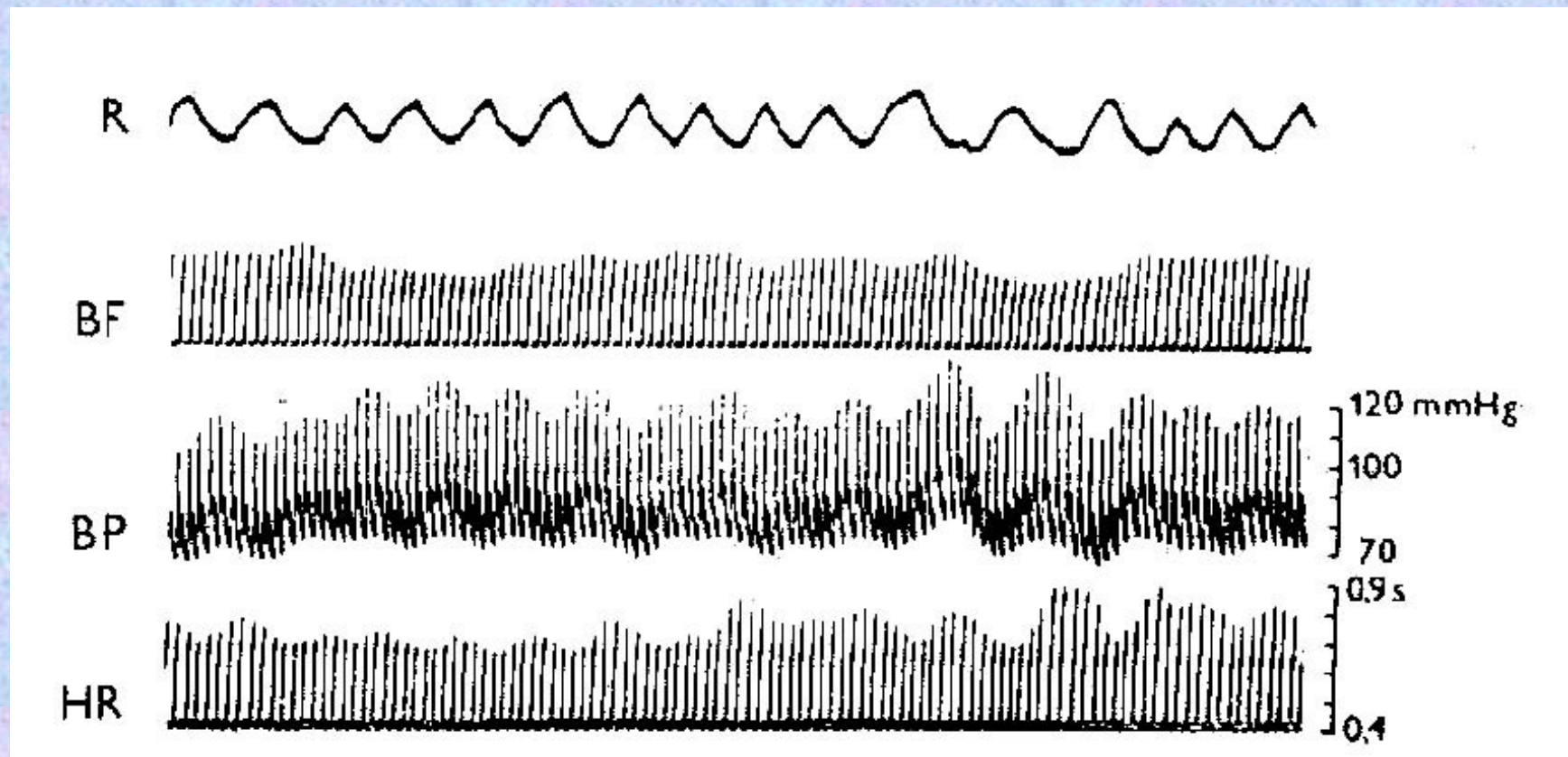
Biorytmy - chronobiologie

- **Rytmus:**

- určitá funkce či biologická proměnná je v nějaké fázi a za určitou stejnou dobu se do této fáze opět vrací; se nazývá
- **perioda rytmu:** doba, která uplyne, než se opět funkce či biologická proměnná dostane do stejné fáze

- **Dělení rytmů podle period:**
 - **ultradiální:** perioda je výrazně kratší než 24 hodin (od několika sekund až po 20 hodin); příklady: rytmy v dýchání, v nervové činnosti
 - **cirkadiální:** rytmy zhruba 24-hodinové; příklad: rytmus spánku a bdění u člověka, u zvířat jde o rytmus v tzv. lokomoční aktivitě – zvířata s pohybovou aktivitou ve dne nebo v noci
 - **infradiální:** perioda je výrazně delší než 24 hodin; příklad: menstruační cyklus žen, estrální cyklus u zvířat

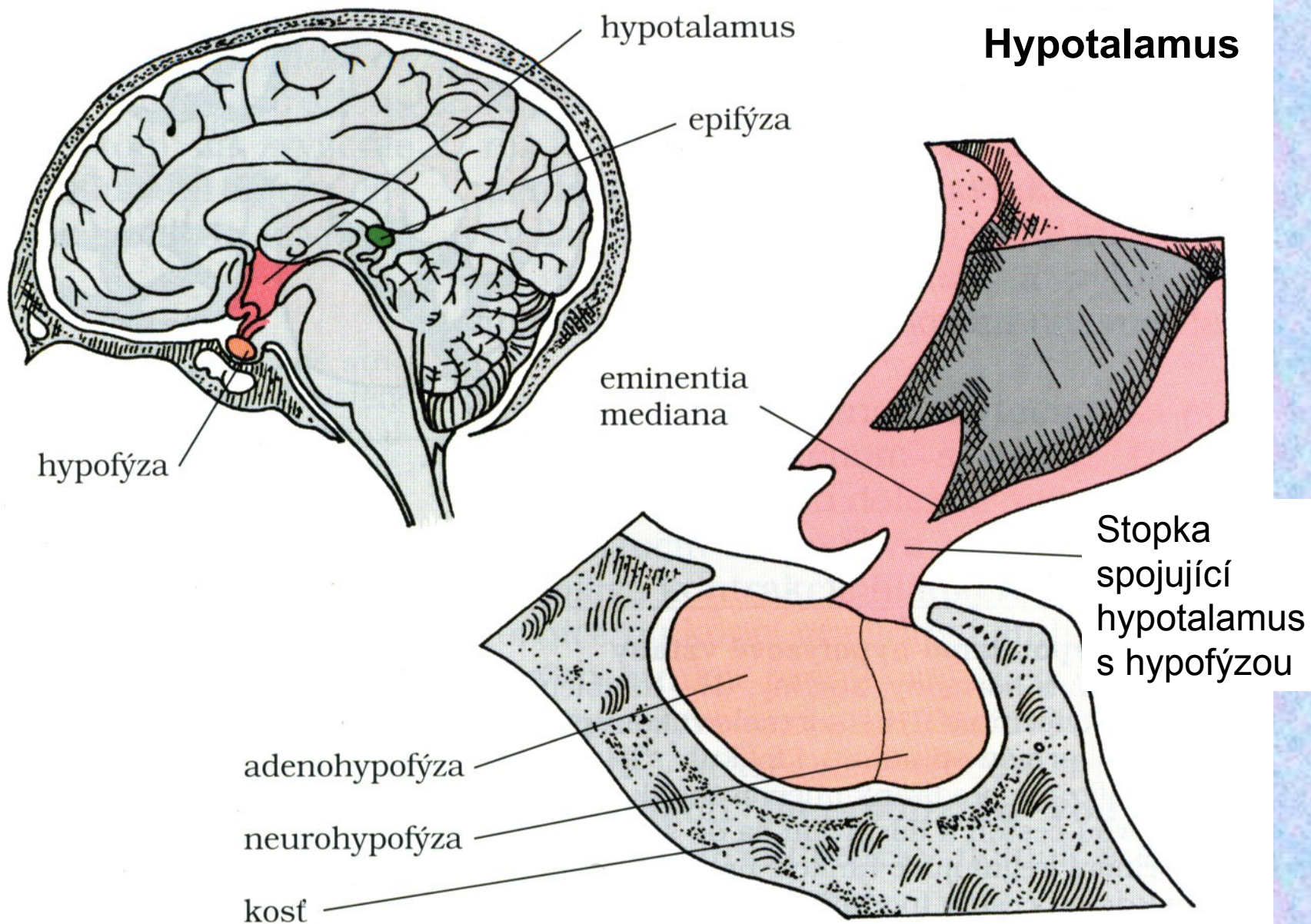
Záznam dýchání a vln v oběhových parametrech (Peňázův plethysmomanometr)



- U člověka: cirkadiánní rytmus
- Endogenní (vnitřní) s periodou rytmu: $25 \pm 1,5$ hodiny
- Je synchronizován pomocí exogenních vlivů (např. střídáním světla a tmy nebo teplotním cyklem, cyklem v příjmu potravy či sociálním stimulem) na 24hodin (24hodin je náš vnější čas)
- Nejdůležitější exogenní udavatel času pro 24hod synchronizaci je jasné světlo:

vstupní dráha: **retinální gangliové buňky** (nový ftopigment-melanopsin) přes tractus retinohypothalamicus do suprachiasmatického jádra (SCN) v hypothalamu

Sagitální řez mozkem ve střední čáře



Hlavní oscilátor: suprachiasmatické jádro (SCN) hypothalamu

- SCN – je párová struktura s vysokou hustotou buněk, lokalizovaná přímo na vrcholu chiasma opticum
 - U člověka - 50 000 neuronů (u hlodavců 20 000)
 - Hraje zásadní roli v generování cirkadiálních rytmů
 - dokázáno na zvířecích experimentech

Výstupní dráhy

- **Neuronální nebo humorální**
 - +Anatomické multisynaptické dráhy k periferním orgánům – srdce, játra, ledviny
 - +Humorální působky a metabolity
- přispívají k regulaci periferních cirkadiálních oscilátorů (mimo SCN)

Jak fungují vnitřní hodiny: transkripčně-translační regulační smyčka

- Hodinové geny - „Period genes“ (PER) – první geny převzaté od mušky octomilky (drozofily) do lidské říše (Konopka a Benzer, 1971)
- Neuronů v SCN mají zapnutou **transkripci tzv. hodinových genů**, které kódují **proteiny CLOCK, BMAL1, PER 1-3**
- CLOCK a BMAL1 spolu vytvoří dimer, v podobě dimeru fungují jako transkripční faktor s aktivací genů pro PER1-3; až jsou proteiny PER1-3 nasyntetizovány, vytvoří trimer, který následně inhibuje schopnost CLOCK a BMAL1 tvořit dimer - snížení jejich vlastní tvorby do doby než jsou buňkou odbourány (negativní zpětná vazba) - celý cyklus pak začíná znovu (délka jeho trvání je 25 hodin)

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2017



Photo: Brian Summers

Jeffrey C. Hall

Prize share: 1/3



Photo: Scott Eisen, HHMI

Michael Rosbash

Prize share: 1/3



Photo: Mario Morgado

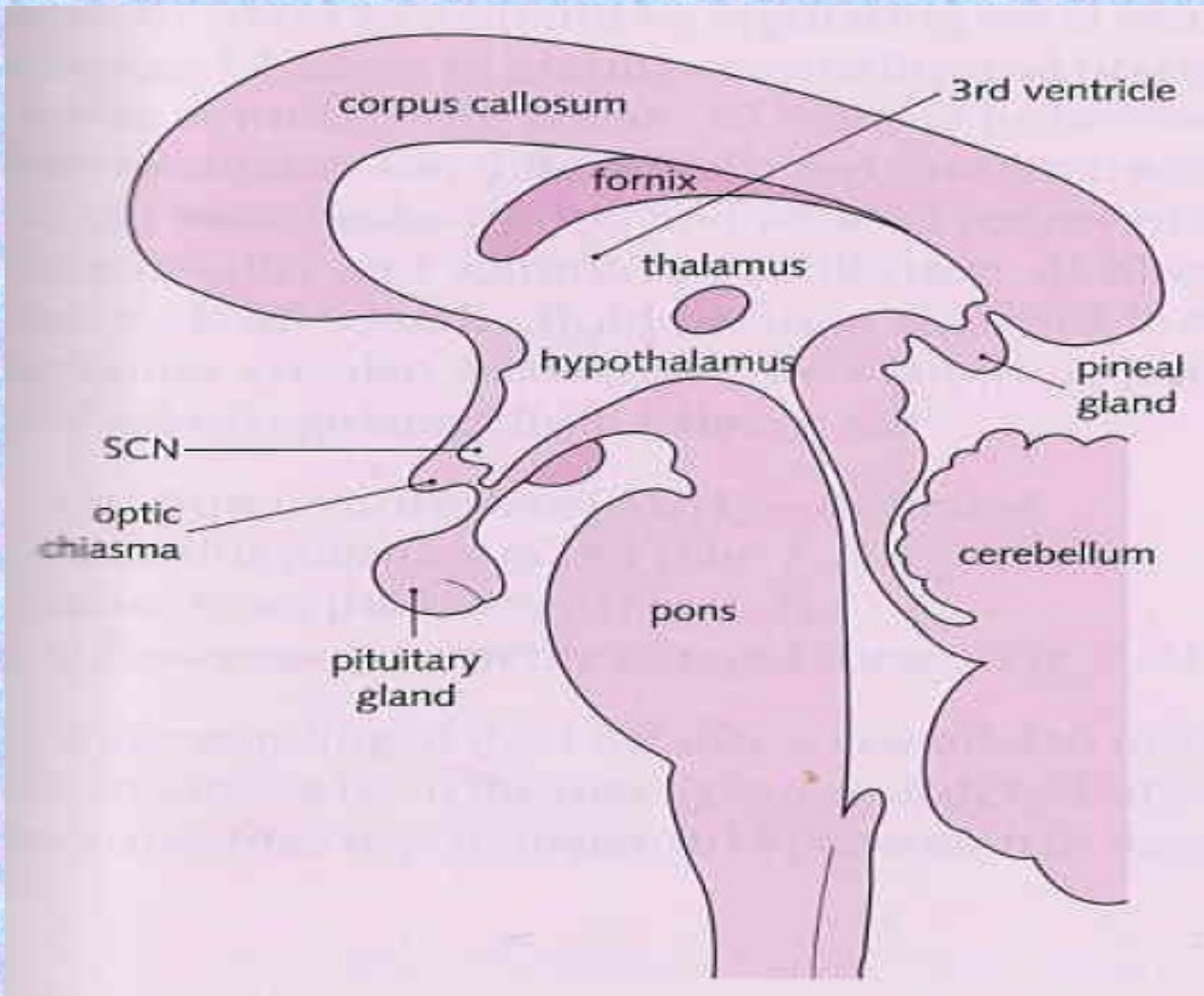
Michael W. Young

Prize share: 1/3

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2017 was awarded jointly to Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash and Michael W. Young *"for their discoveries of molecular mechanisms controlling the circadian rhythm"*.

Synchronizace s vnějšími hodinami

- Pomocí **epifýzy** a jejího **hormonu melatoninu**



je to malá žláza,
která se
nachází na zadním
konci corpus
callosum a tvoří
část střechy
v zadní stěně třetí
komory

- Mikrostruktura epifýzy:

: složena ze 2 typů nervových buněk – pinealocytů = specializované sekreční neurony + gliové podpůrné buňky

: bohaté krevní zásobení – kapilární síť kolem pinealocytů

: inervovaná z mnoha částí mozku, hlavní spoje jsou:

se suprachiasmatickými jádry (SCN)

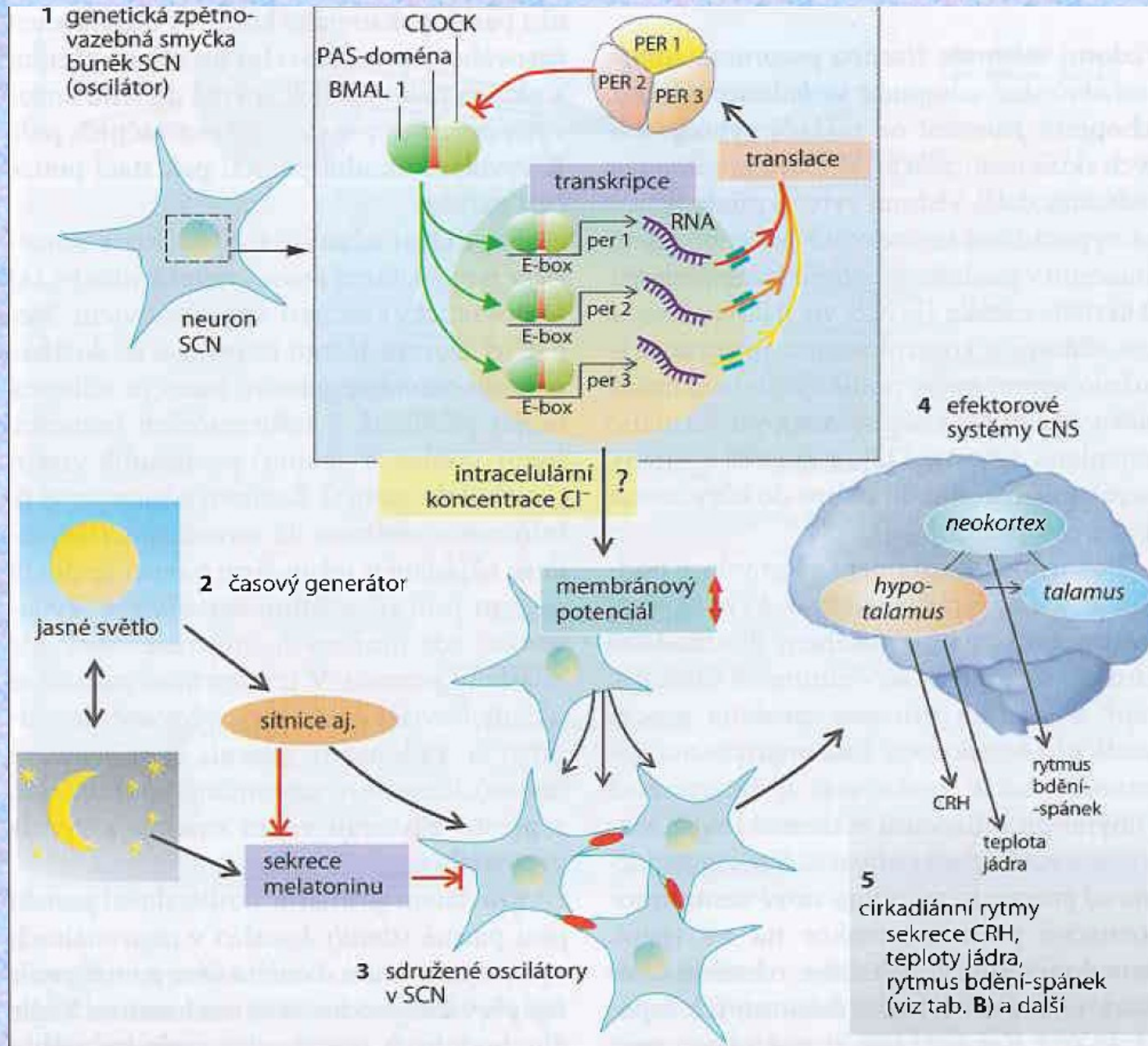
s retinou

se sympatickým nervovým systémem

multisynaptická sympatická dráha: paraventrikulární jádro v hypotalamu + horním krčním sympatickým gangliem – SCG; uvolňuje noradrenalin z epifýzy - beta adrenergní receptory –stimulace cAMP-aktivace genové exprese genu kódujícího AA-NAT=arylalkylamin-N-acetyltransferázu

Synchronizace s vnějšími hodinami

- Pomocí **epifýzy** a jejího **hormonu melatoninu**
- Melatonin – derivát tryptofanu – 4stupňová biosyntéza - serotonin+další úpravy (N-acetylace a metylace na OH skupině)
- Za N acetylaci je odpovědná **arylalkylamin-N-acetyltransferáza - aktivita tohoto enzymu je ovlivňována světlem** -svou funkcí vykonává pouze v noci (epifýza má spoje se sítnicí, které zajišťují informaci o přítomnosti či nepřítomnosti vnějšího světla)



(Silbernagl at al. 2006)

Melatonin - funkce

- Resetuje SCN (synchronizuje tak naše vnitřní hodiny s vnějším světem)
- Indukuje spánek (správně se melatonin tvoří pouze v noci a jeho zvýšená hladina má tzv. hypnotický efekt)
- Ovlivňuje sexuální chování (důležité u zvířat, změny hladiny melatoninu v průběhu roku navozují např. říji u vysoké zvěře)

Melatonin – pleiotropní účinek

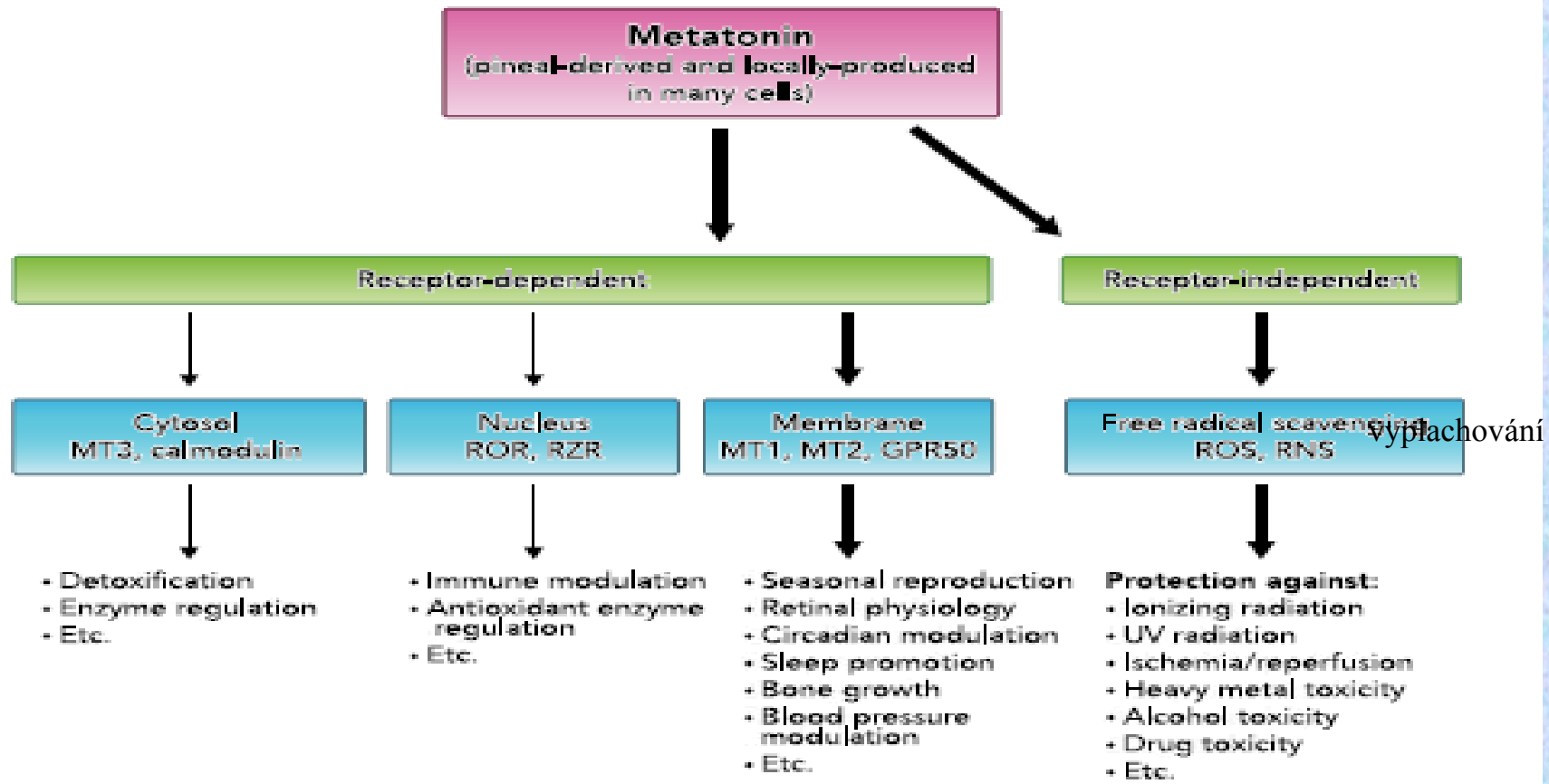


FIGURE 4. Some of the numerous actions of melatonin in mammals
 Melatonin has both receptor-dependent and receptor-independent actions. The indole binds to well known membrane receptors (MT1 and MT2) and, via several signal transduction pathways, influences a host of physiological effects. MT1 and MT2 may homo- and/or heterodimerize in some cases, and they may interact with nuclear receptors (binding sites). There is considerable debate regarding the existence/function of the orphan nuclear melatonin receptors ROR and RZR. The cytosolic receptor, MT3, is a detoxifying enzyme, quinone reductase 2. Receptor-independent actions are mediated by the ability of melatonin and its metabolites to scavenge reactive oxygen (ROS) and reactive nitrogen species (RNS). These actions allow melatonin to protect against a wide variety of toxins and processes that generate highly toxic reactants. Any cell can simultaneously respond to melatonin by both its receptor-mediated and receptor-independent actions. Many of the documented physiological and molecular actions of melatonin are not listed in this figure. Additionally, the figure does not include melatonin functions in nonvertebrates or in plants.

Melatonin – vliv na anuální rytmy

- V průběhu ročních období také dochází ke kolísání délky dne a noci – v zimě – dlouhodobě je zvýšená hladina melatoninu – dochází tak k vnitřní desynchronizaci - spojení s tzv. sezónními depresemi – „seasonal affective disorder“

Poruchy cirkadiánních rytmů

- **Poruchy spánku**

(u starších lidí není jasný a prudký vzestup hladiny melatoninu při setmění)

- **sleep delay** (zpožděné usínání)-problém v noci usnout, ráno se špatně vstává. Léčba: podává se melatonin v době, kdy chce usnout

- **phase advance** (posun fáze dopředu)-usínají bez problémů, ale dříve, pak se ráno probouzí příliš brzy (nemohou dospat). Léčba: ozáření jasným světlem v době, kdy chce usnout, ale měl by být ještě vzhůru

Nemoc cestovatelů – JET LAG syndrom

- Projeví se při cestování přes více časových pásem najednou
- doma, odkud odlétají, je epifýza a SCN synchronizována – při přeletu přes časová pásma dojde k desynchronizaci: SCN nastaveno jako doma, ale epifýza udává jiný rytmus světlo-tma-po nějaké době se opět synchronizují
- Pomoc rychlejší adaptaci: před cestou – v letadle- několik dní po příletu – brát melatonin v době, kdy si dle nového času přejeme jít spát
- Na západ – fázové zpoždování – v astronomickém čase se vracíme zpátky, na východ – fázové předbíhání;

Zdravotní problematika

- Práce na směny
 - únava, poruchy spánku, vředová choroba, častější výskyt onkologických diagnóz, hypertenze, infarkt myokardu.....

Při léčbě – důležitý i čas podání léků