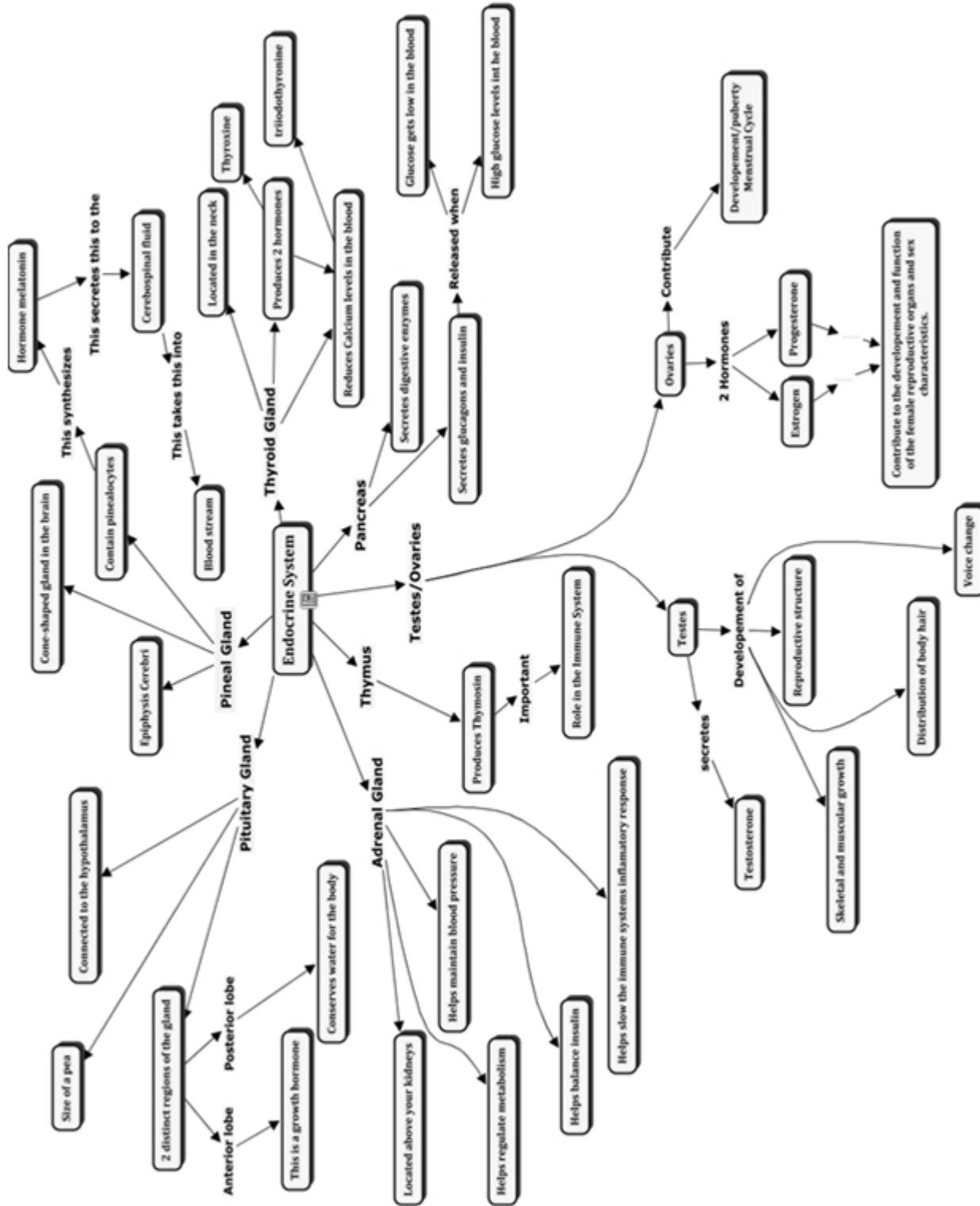
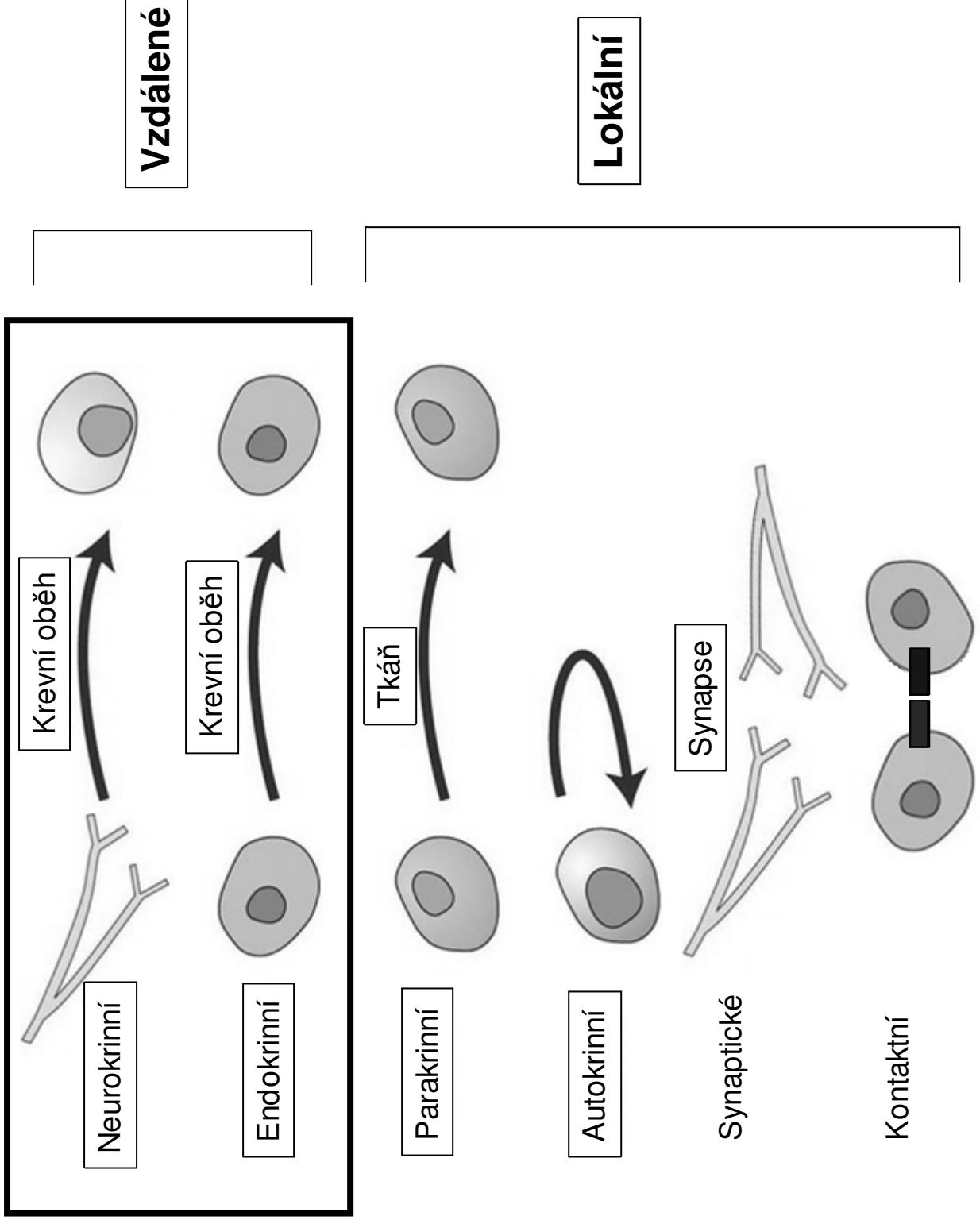


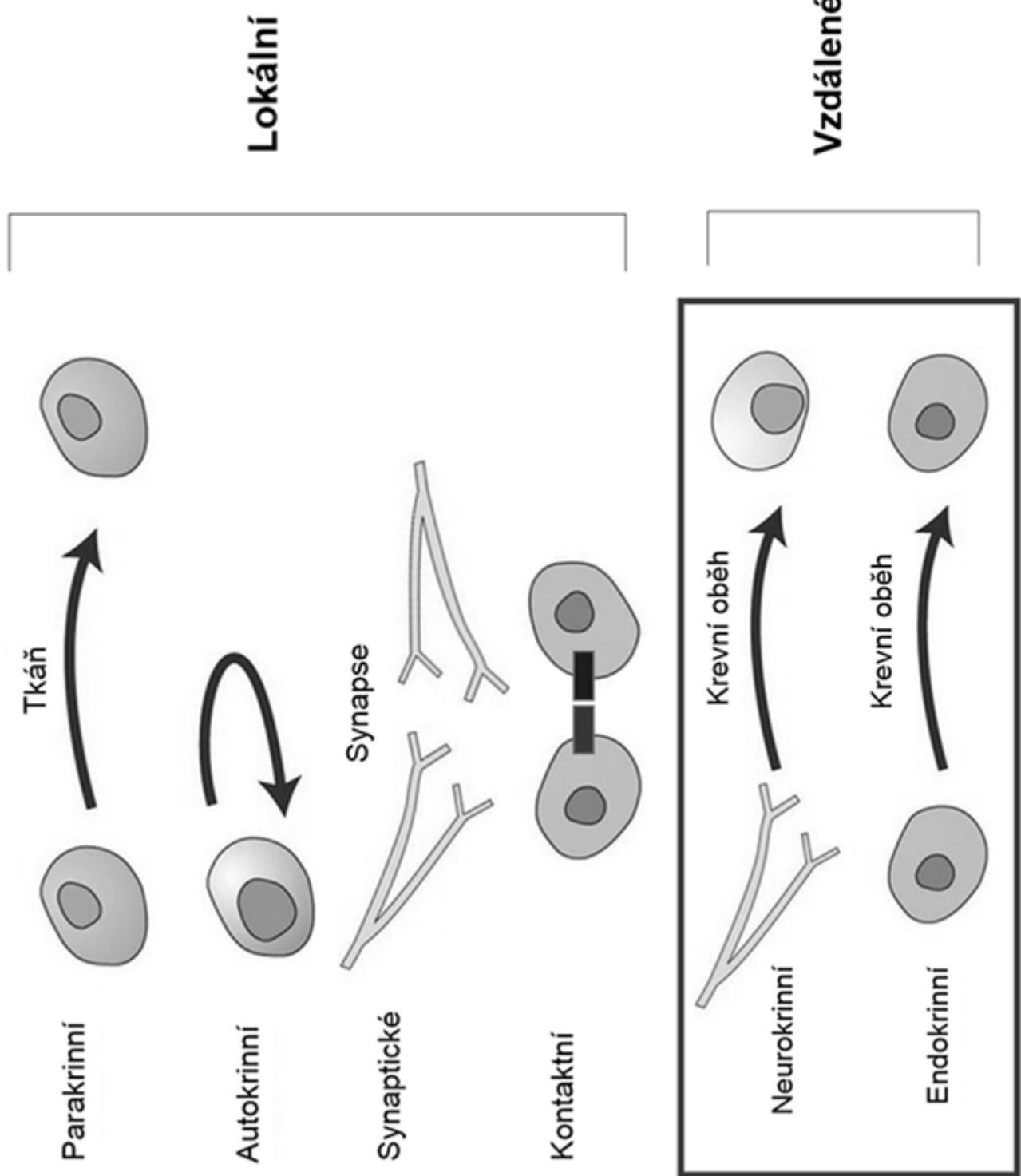
Endokrinní Systém



Mezibuněčná komunikace



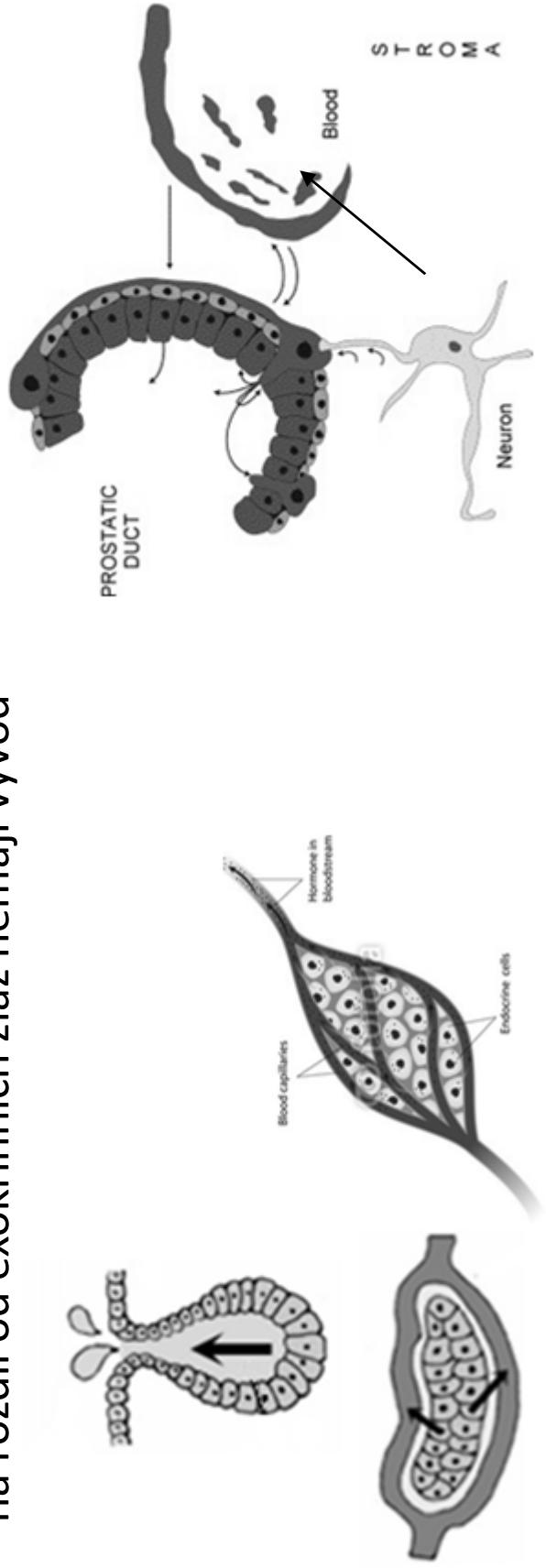
Mezibuněčná komunikace



Obecné vlastnosti endokrinního systému

- Endokrinní orgány (např. hypofýza, štítná žláza, příštitná tělska, nadledviny)
- Endokrinní tkáň jako součást jiných orgánů (pankreas, gonády, ledviny, placenta)
- Izolované endokrinní buňky (DNES, APUD)
- Neuroendokrinní buňky
- Jednotné vývojové schéma

- invaginace různých epitelů, které ztratily kontakt s původní tkání
- na rozdíl od exokrinních žláz nemají vývod

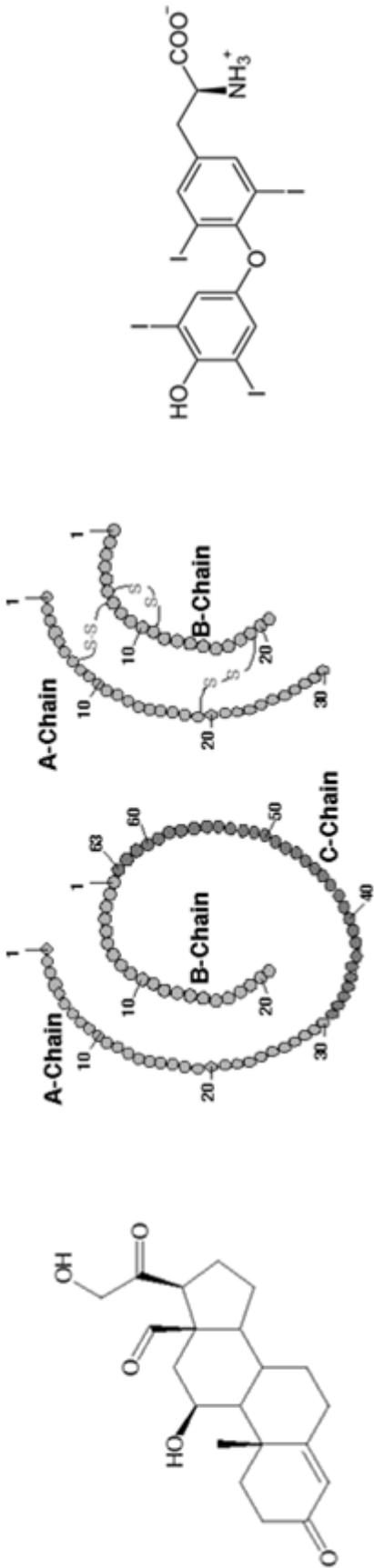


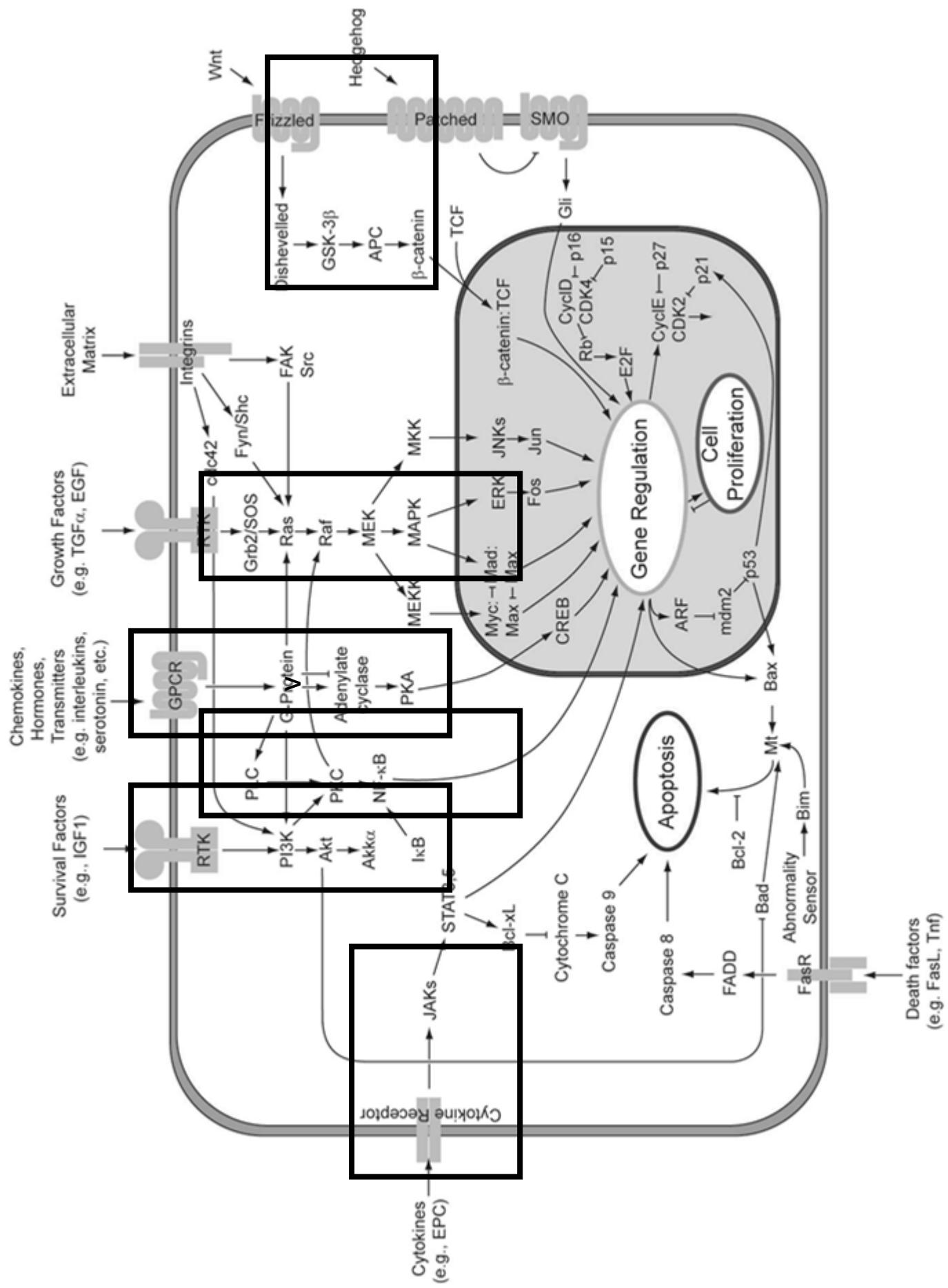
Obecné vlastnosti endokrinních orgánů

- Vazivové pouzdro + septa
- Trárnice žlázového epitelu, folikuly nebo skupinky žlázových buněk nebo
- Neurosekreční buňky
- Kapilární síť
 - Fenestrovанé kapiláry
 - Sinusoidy
- Merokrinní způsob sekrece
 - nejen hormony – endokrinní žláza v širším smyslu např. játra

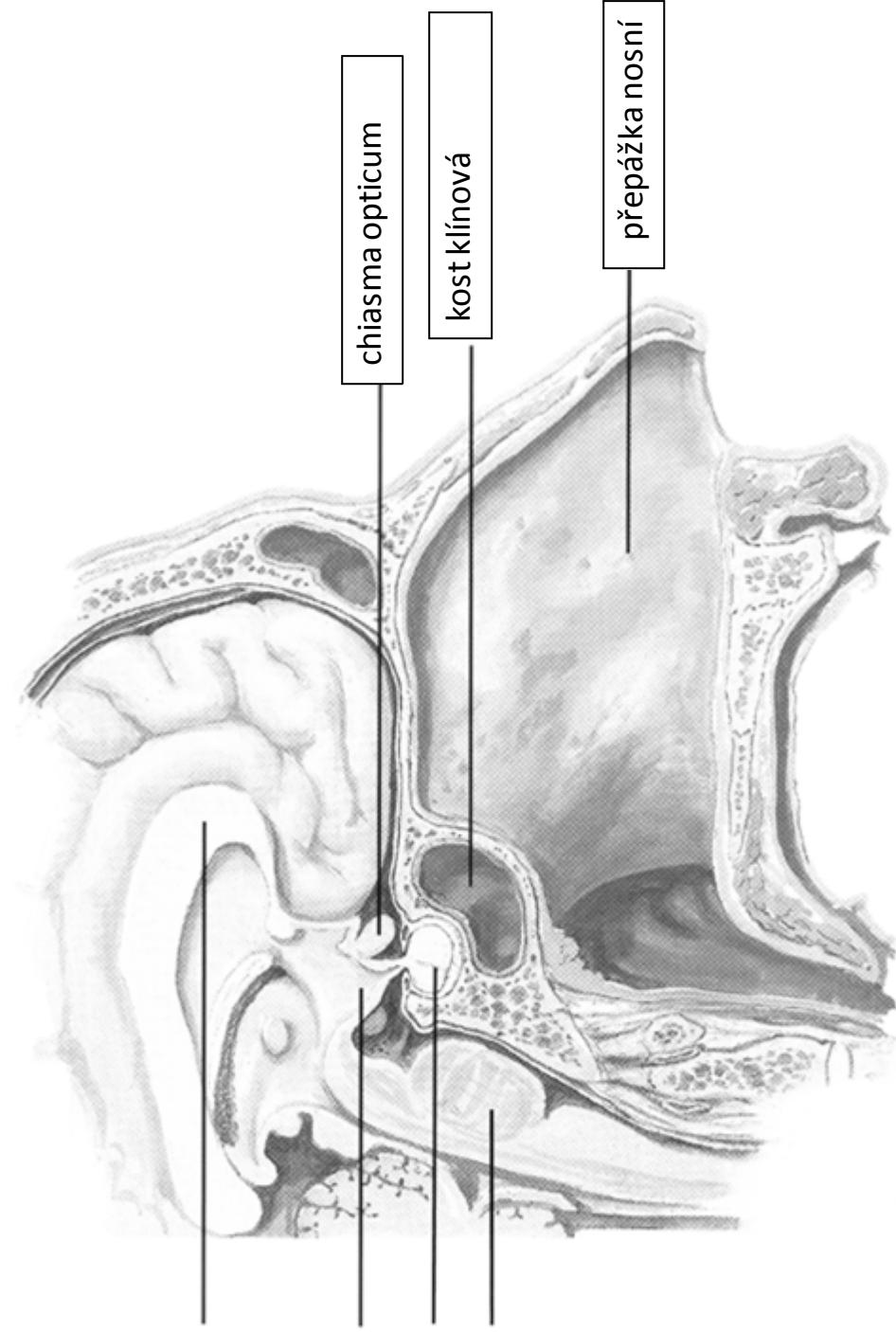
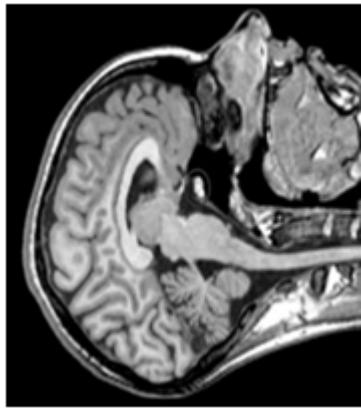
Obecné vlastnosti hormonů

- **Steroidy** – hydrofobní, intracytoplazmatické nebo jáderné receptory
(pohlavní hormony, kortikoidy)
- **Proteiny a polypeptidy** – hydrofilní, receptory na buněčné membráně
(insulin, hormon adenohypofýzy, PTH, ...)
- **Malé peptidy** (liberiny)
- **Aminokyseliny a jejich deriváty** (adrenalin, noradrenalin, thyroxin)



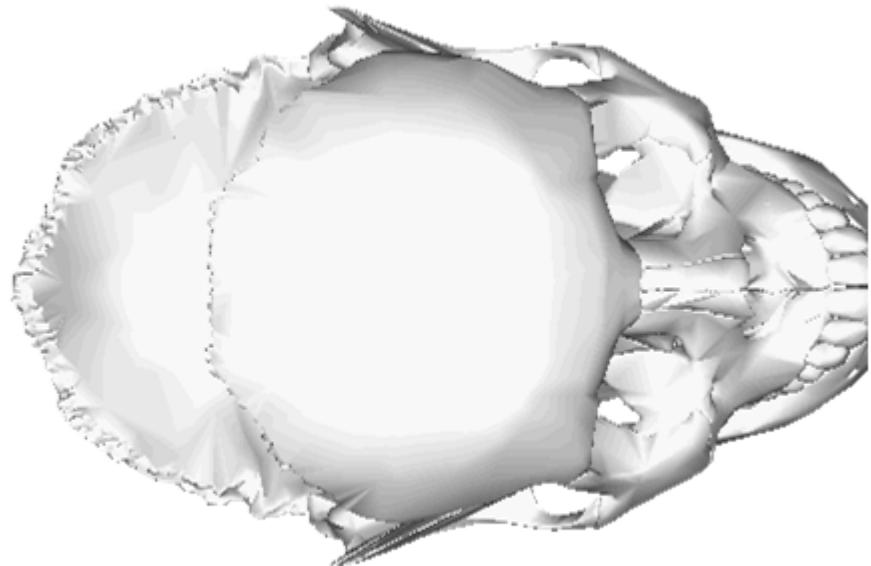


Hypofýza (gl. pituitaria)

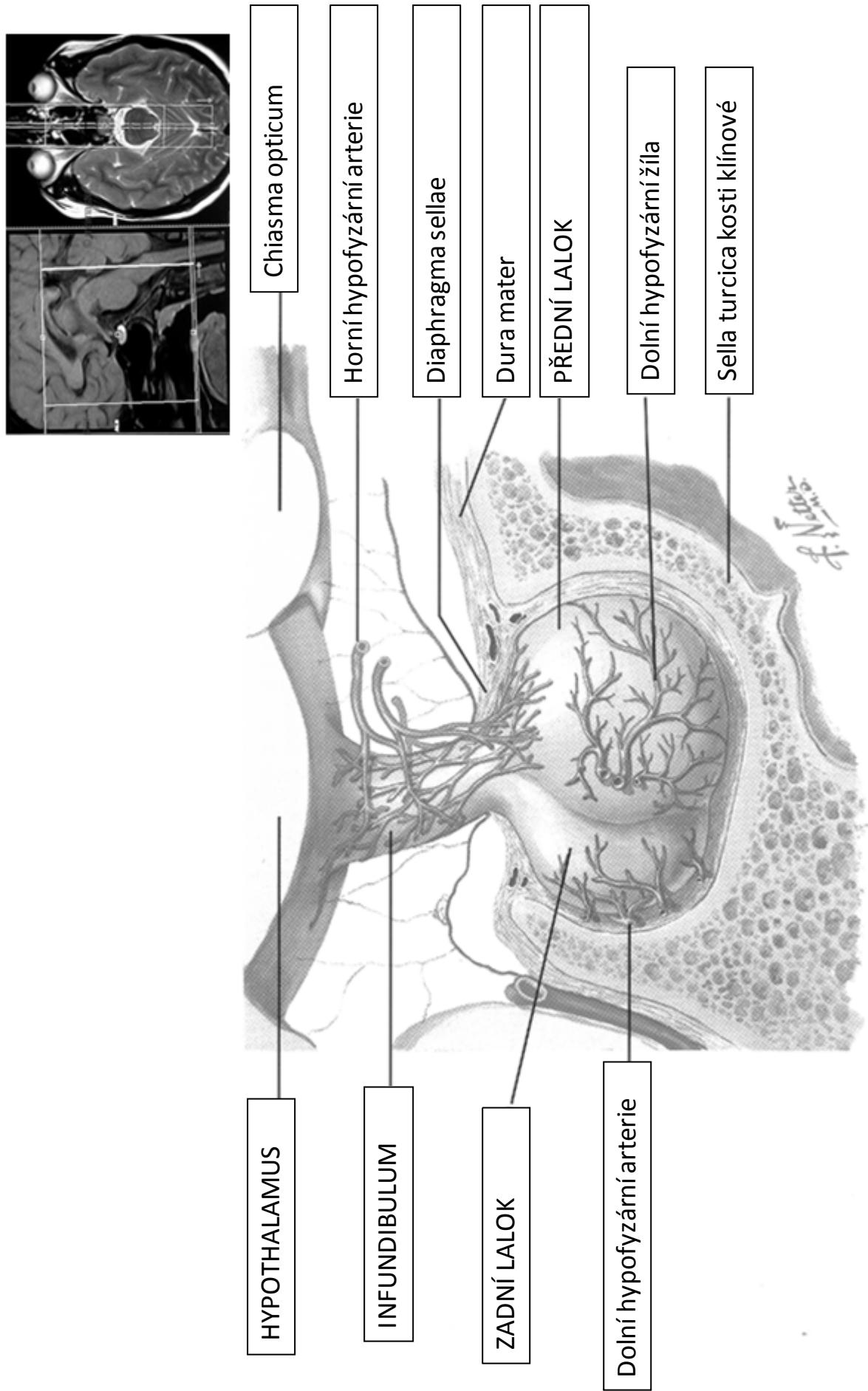


Hypofýza (gl. pituitaria)

- kost klínová
- sella turcica
- fossa hypophysialis

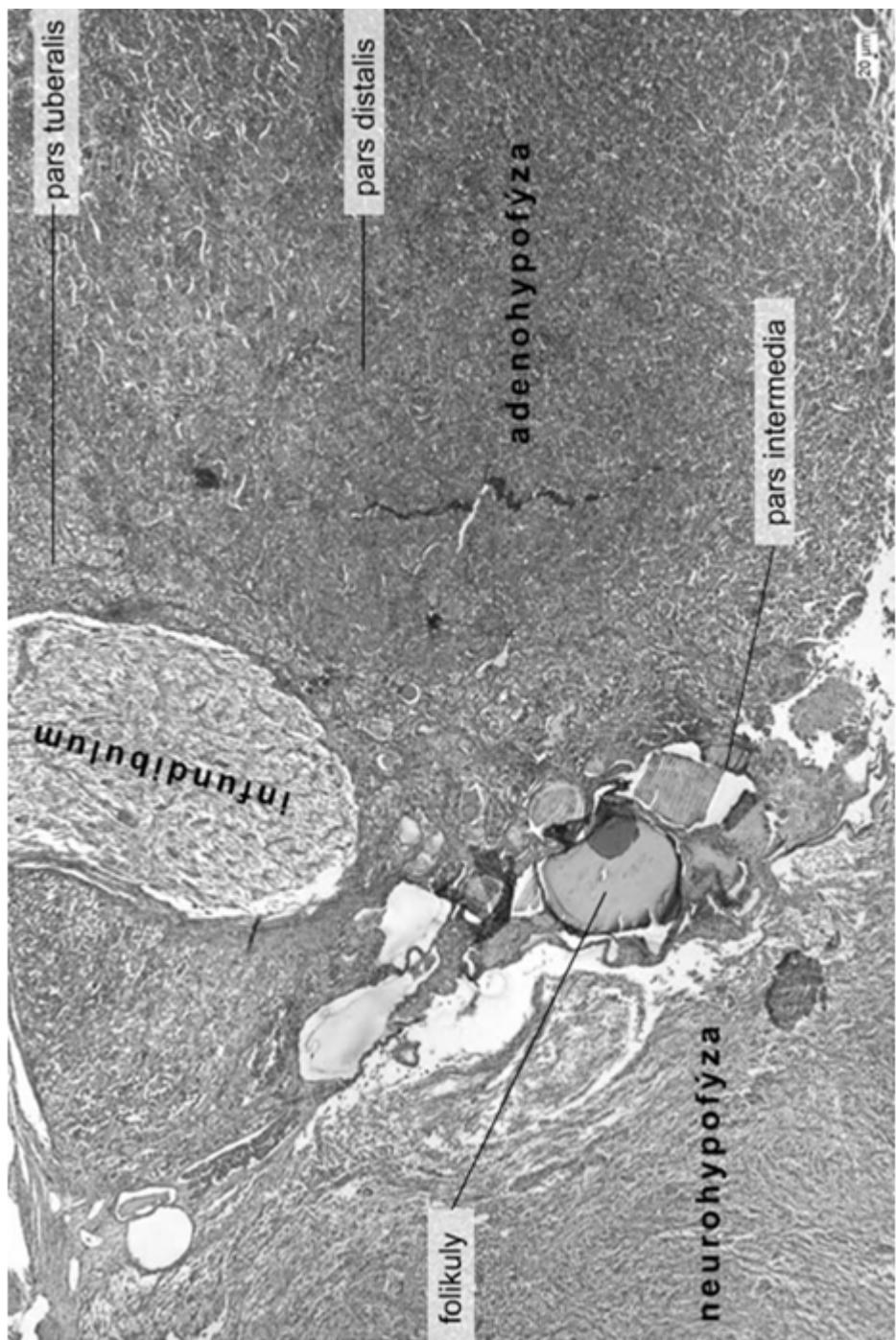


Hypofýza (gl. pituitaria)



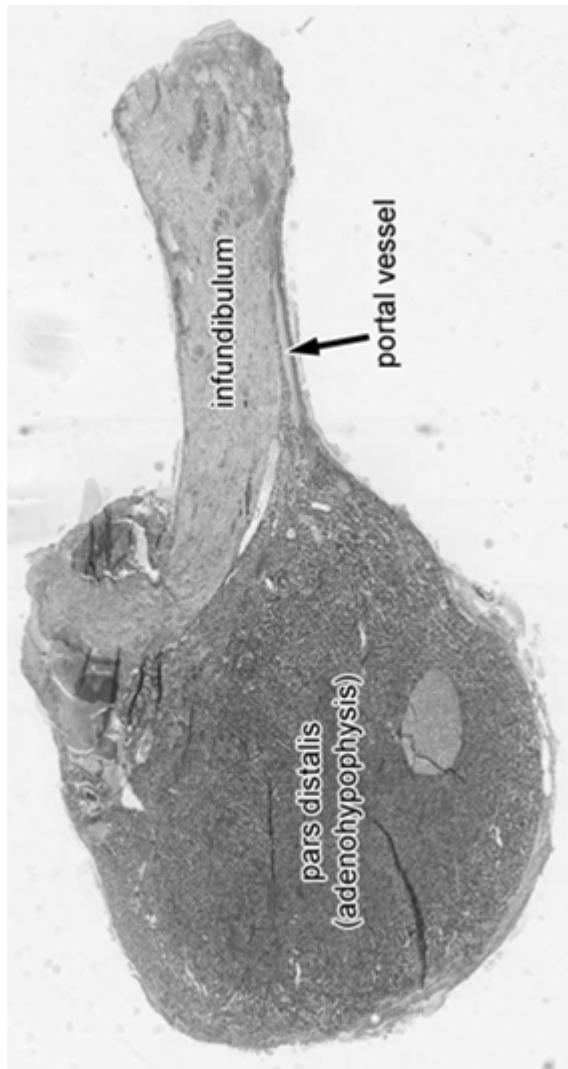
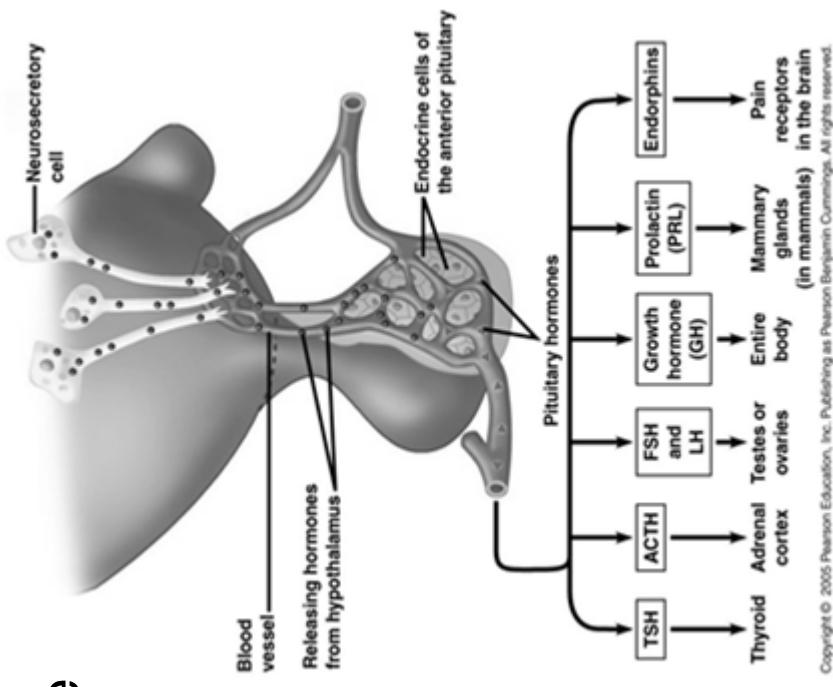
Hypofýza (gl. pituitaria)

- adenohypofýza (*pars distalis*, *pars tuberalis*, *pars intermedia*)
- neurohypofýza (*pars nervosa*)
- *infundibulum*, *eminentia mediana*



Hypofýza (gl. pituitaria)

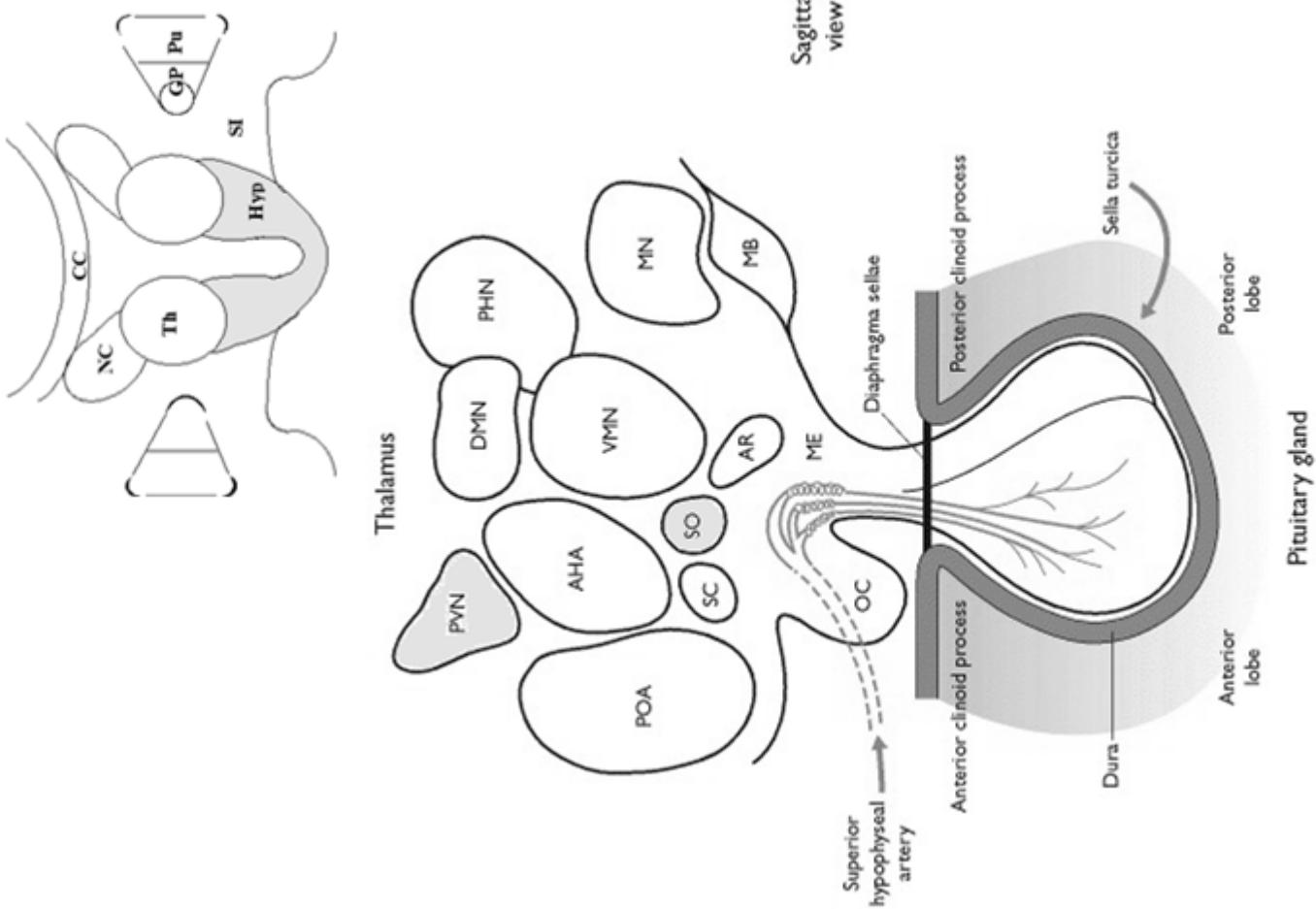
- adenohypofýza - glandotropní hormony, prolaktin, GH
- neurohypofýza - uvolňování hypothalamických hormonů - ADH, oxytocin
- anatomická i funkční asociace s hypothalamem
- kapilární systémy a neuroendokrinní sekrece



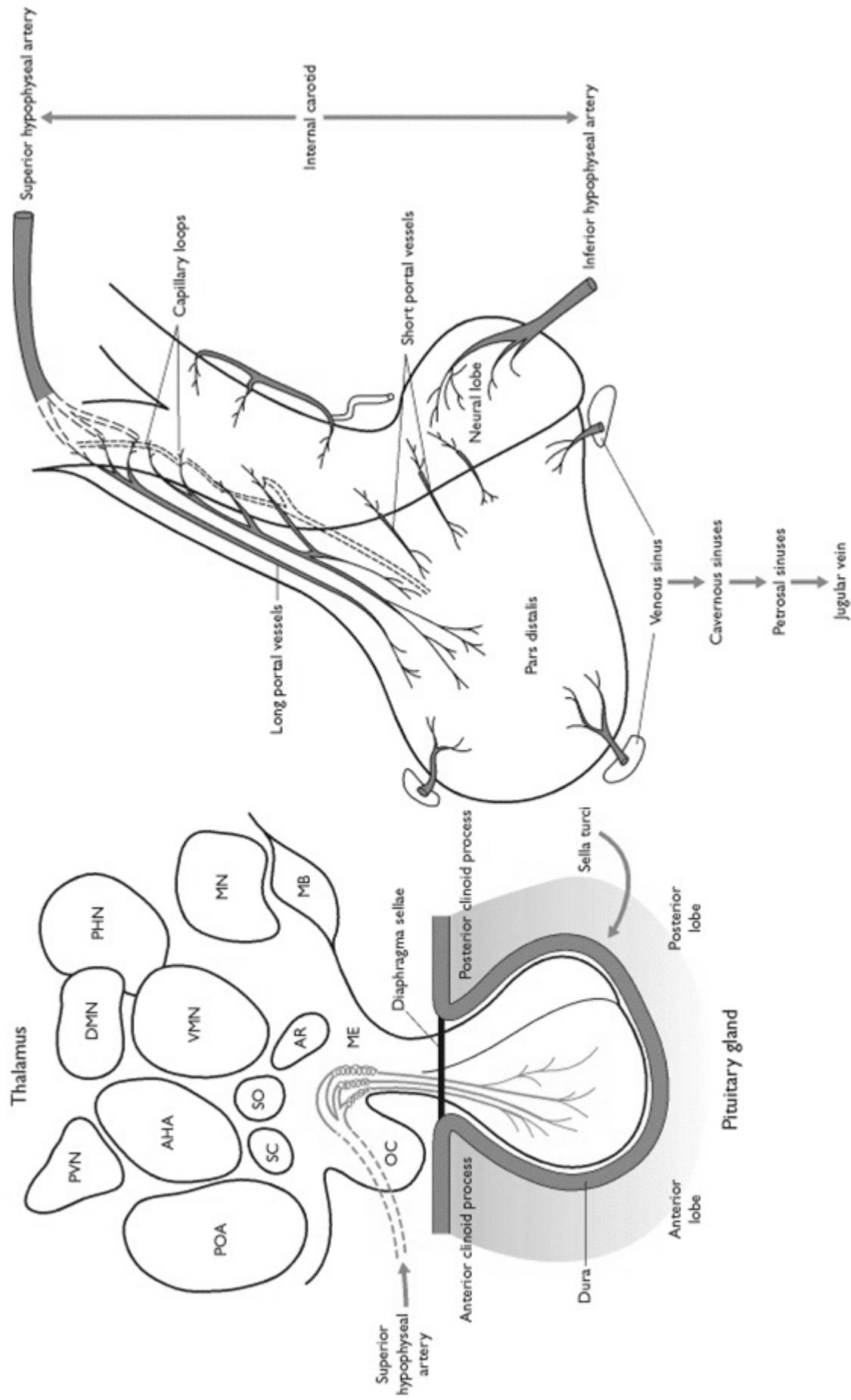
Copyright © 2005 Pearson Education, Inc. Publishing as Pearson Benjamin Cummings. All rights reserved.

Hypothalamus

- malá oblast diencephala se složitou neuroarchitekturou, limbický systém komplexní funkce
 - regulace teploty, emocí, příjmu potravy, cirkadiálních rytmů
 - hormonální regulace na základě různých podnětů (osmorecepce, koncentrace živin, elektrolytů, systémové funkce - bolest)
- hypothalamicá jádra
 - n. supraopticus, n. paraventricularis
 - magnocelulární neurony - tractus hypothalamo-hypophysialis
 - parvocelulární neurony - kapiláry eminentia mediana



Hypothalamo-hypofyzární systém



Mechanismus neurosekrece

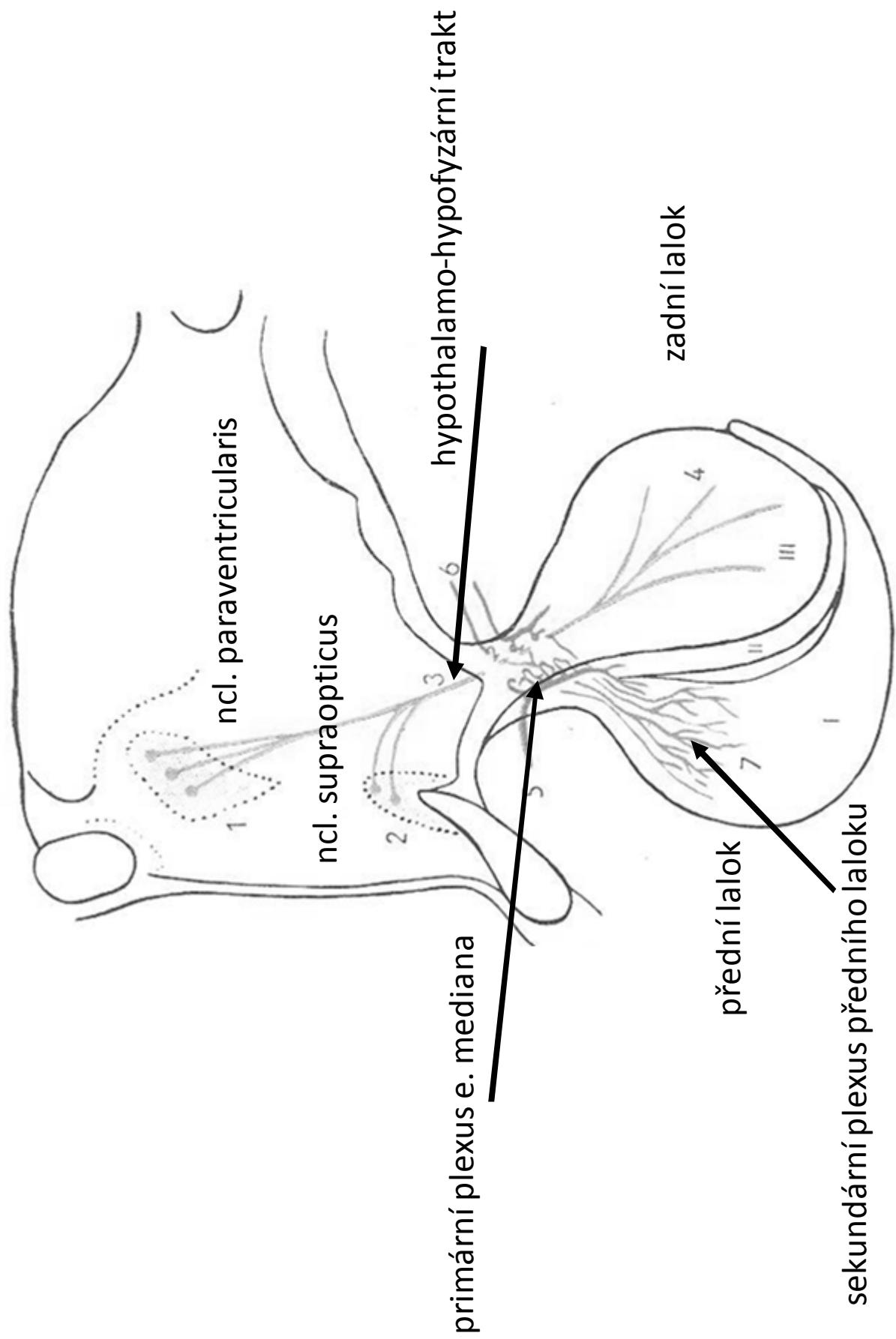
Tractus hypothalamo-hypophysialis

- axony magnocelulárních neuronů v nucleus supraopticus a paraventricularis
- zakončení na fenestrováných kapilárách v neurohypofýze
- syntéza prohormonů - během axonálního transportu maturace
- kapilární plexus z a. *hypophysialis inferior* (větve a. *carotis interna*) \rightarrow *sinus cavernosus*

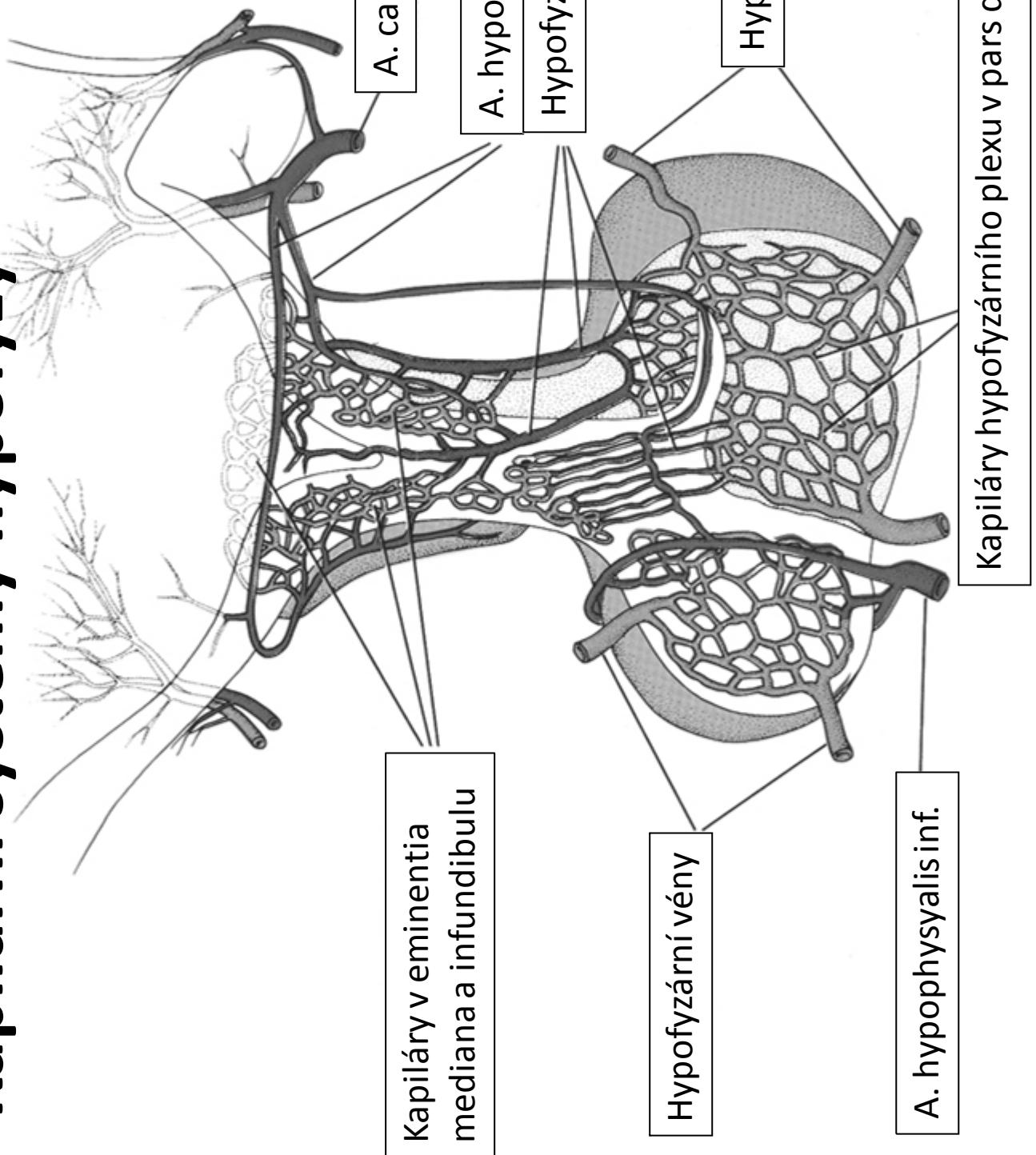
Hypofyziální portální systém

- parvocelulární neurony např. nucleus arcuatus, preopticus, paraventricularis a nuclei tuberales
- axonální transport na primární kapilární plexus (z předních a zadních a. *hypophysiales superior* - větve a. *carotis interna*; anastomózy s a. *hypophysialis inferior*) v *eminentia mediana* \rightarrow hypofyzární portální véna (v. *portalis hypophysialis*) \rightarrow sekundární kapilární plexus v adenohypofýze \rightarrow v. *lobi anterioris* \rightarrow *sinus cavernosus* \rightarrow v. *jugularis interna*

Kapilární systémy hypofýzy

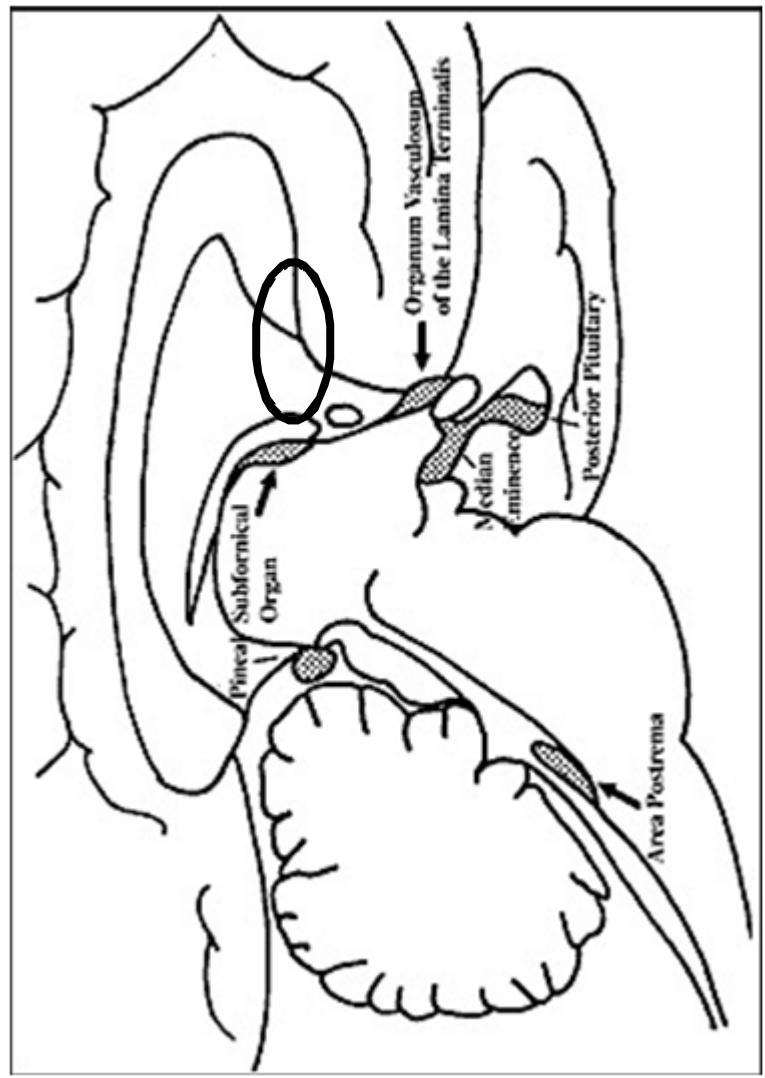
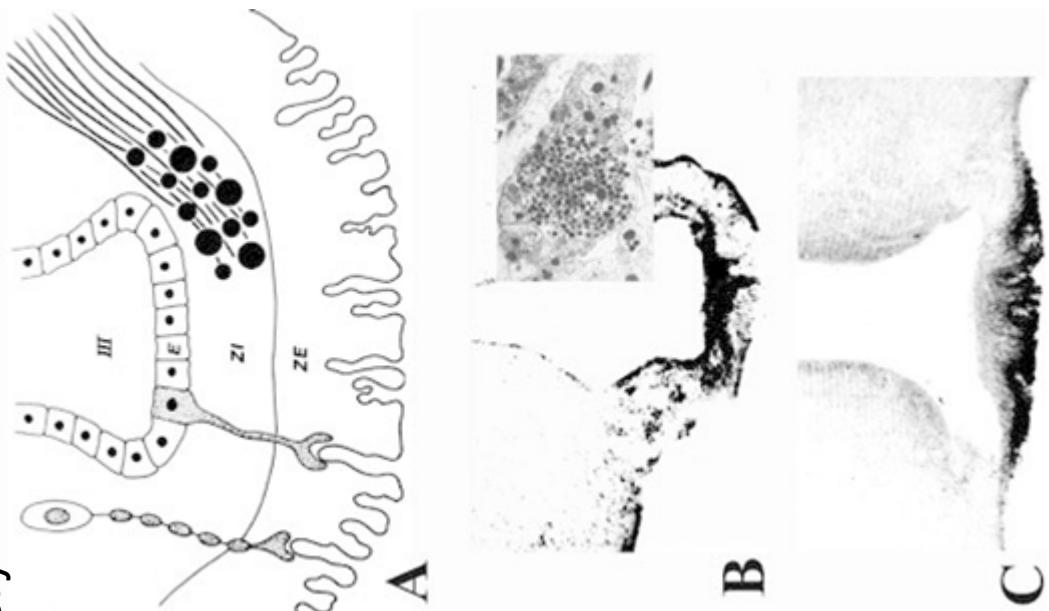


Kapilární systémy hypofýzy



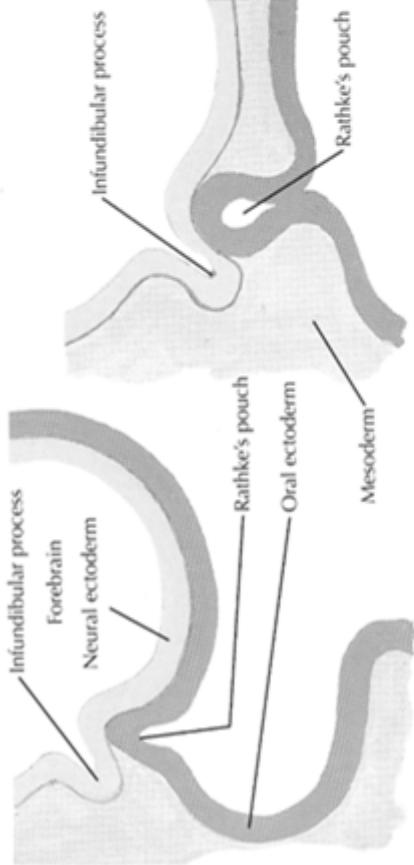
Eminentia mediana

- vývýšená část tuber cinereum, kde odstupuje infundibulum p. nervosa
- neurohemální oblast - není vytvořena hematoencefalická bariéra
- fenestrovány kapiláry s širokými perivaskulárními prostory

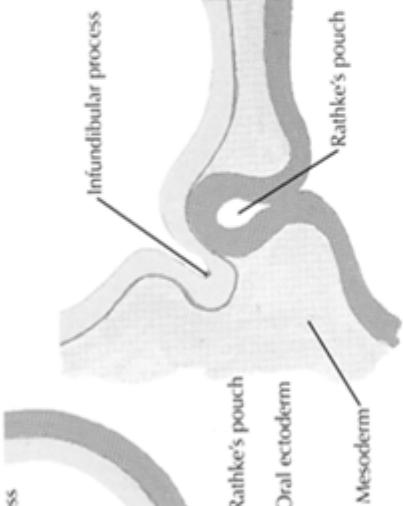


Embryonální vývoj hypofýzy

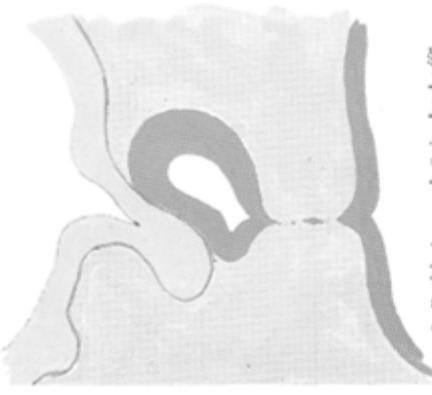
- Ektoderm (Rathkeho výchlipka)
- Neuroektoderm ventrální stěny diencefalonu



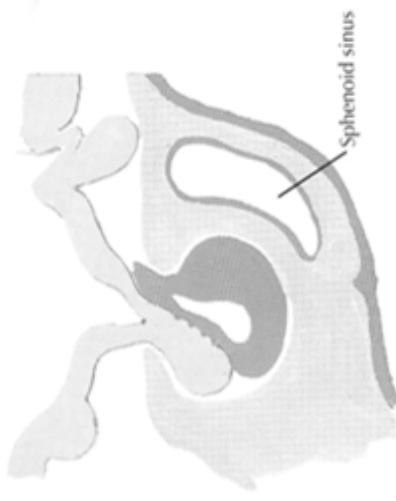
1. Beginning formation of Rathke's pouch and infundibular process



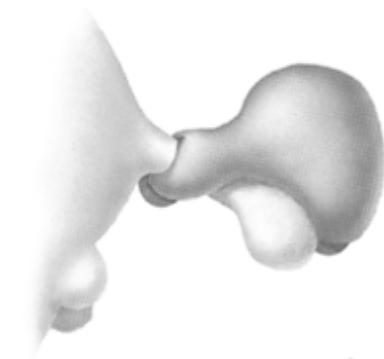
2. Neck of Rathke's pouch constricted by growth of mesoderm



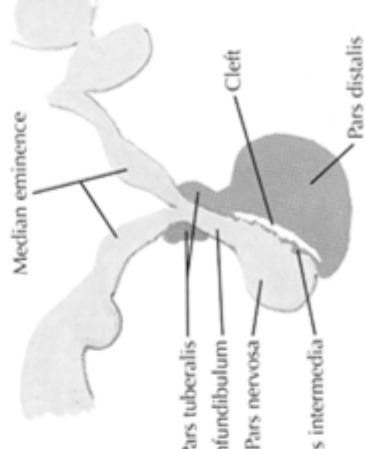
3. Rathke's pouch "pinched off"



4. "Pinched off" segment conforms to neural process, forming pars distalis, pars intermedia and pars tuberalis



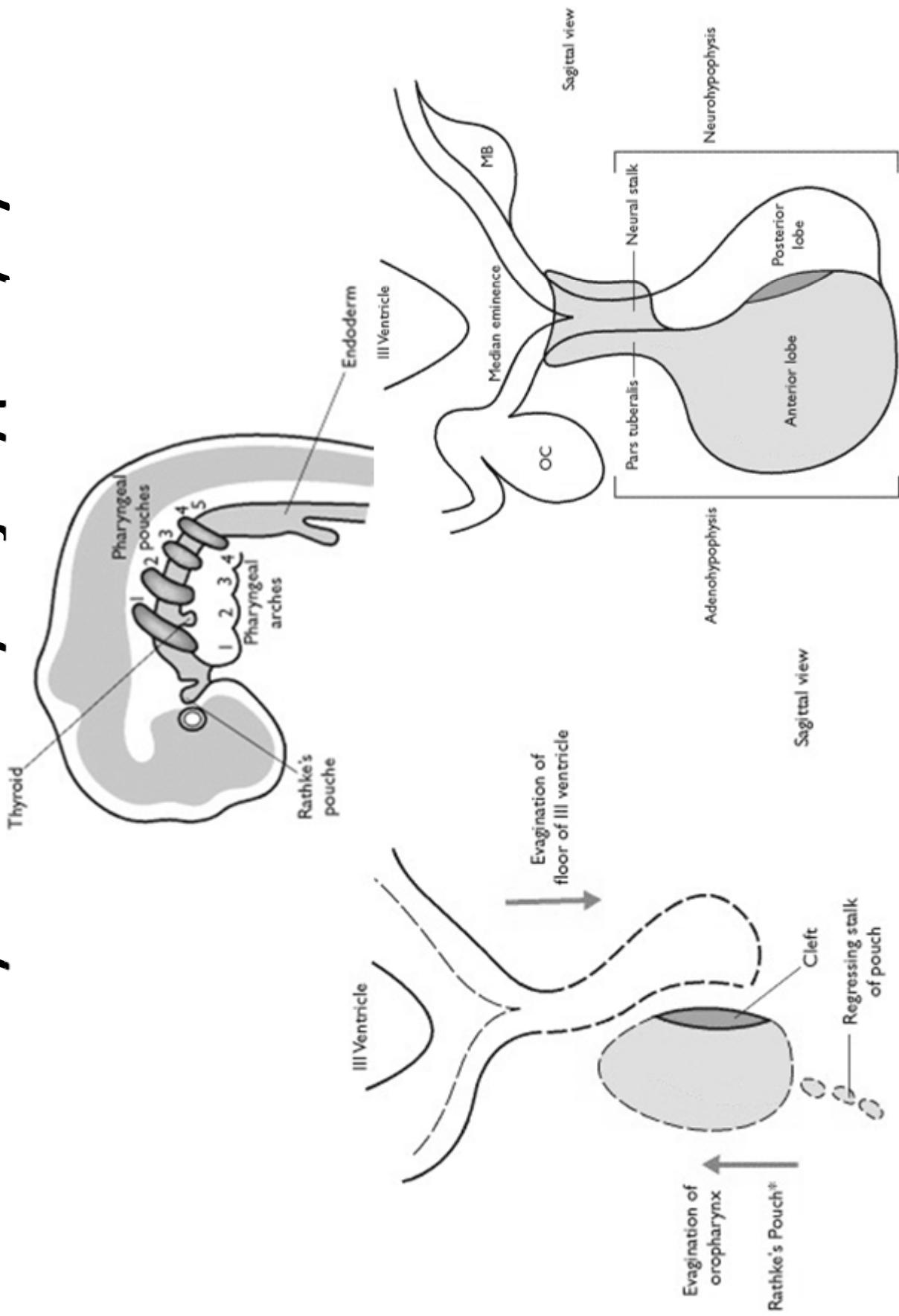
5. Pars tuberalis encircles infundibular stalk (lateral surface view)

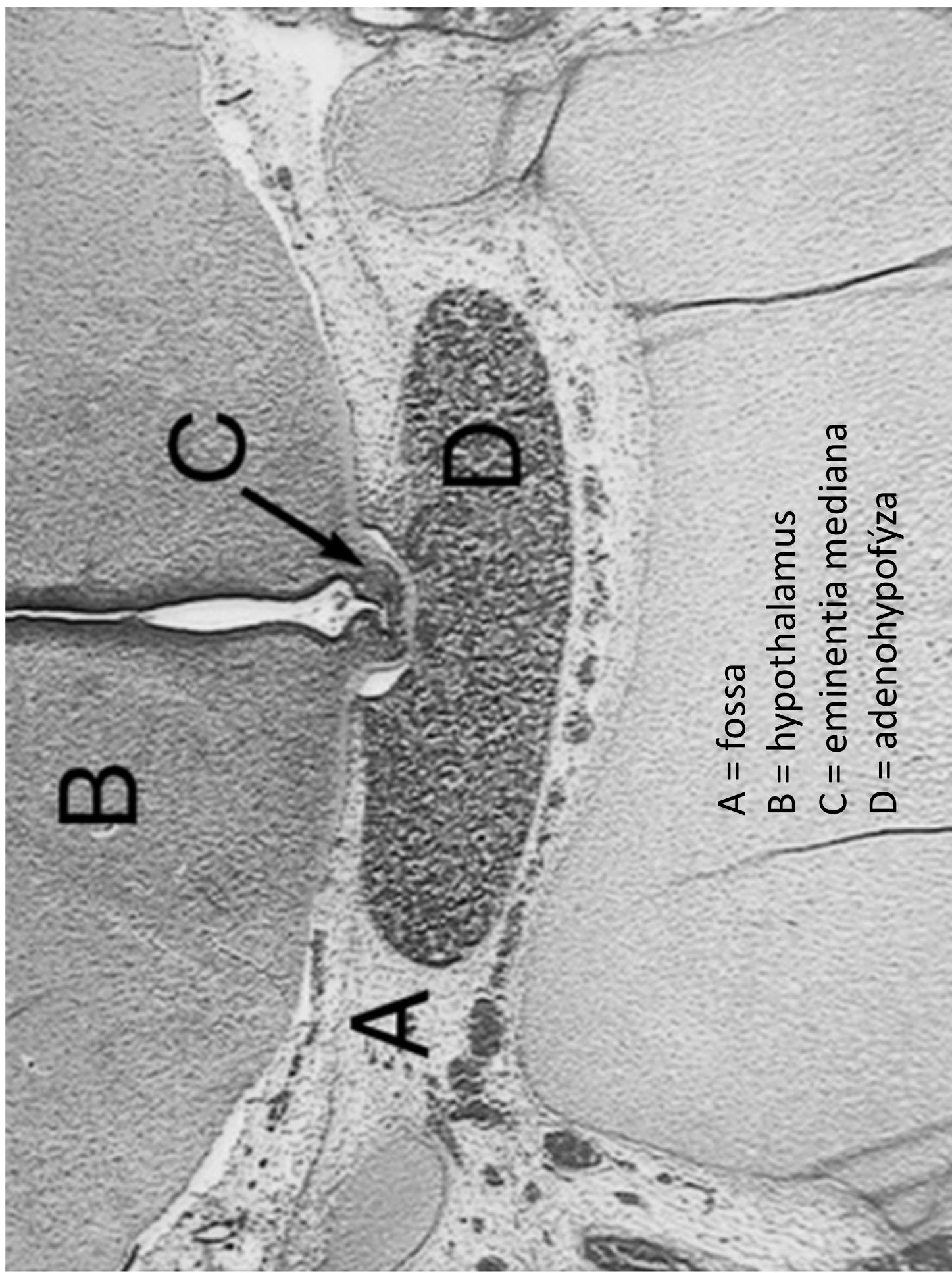


6. Mature form



Embryonální vývoj hypofýzy





A = fossa
B = hypothalamus
C = eminentia mediana
D = adenohypofýza

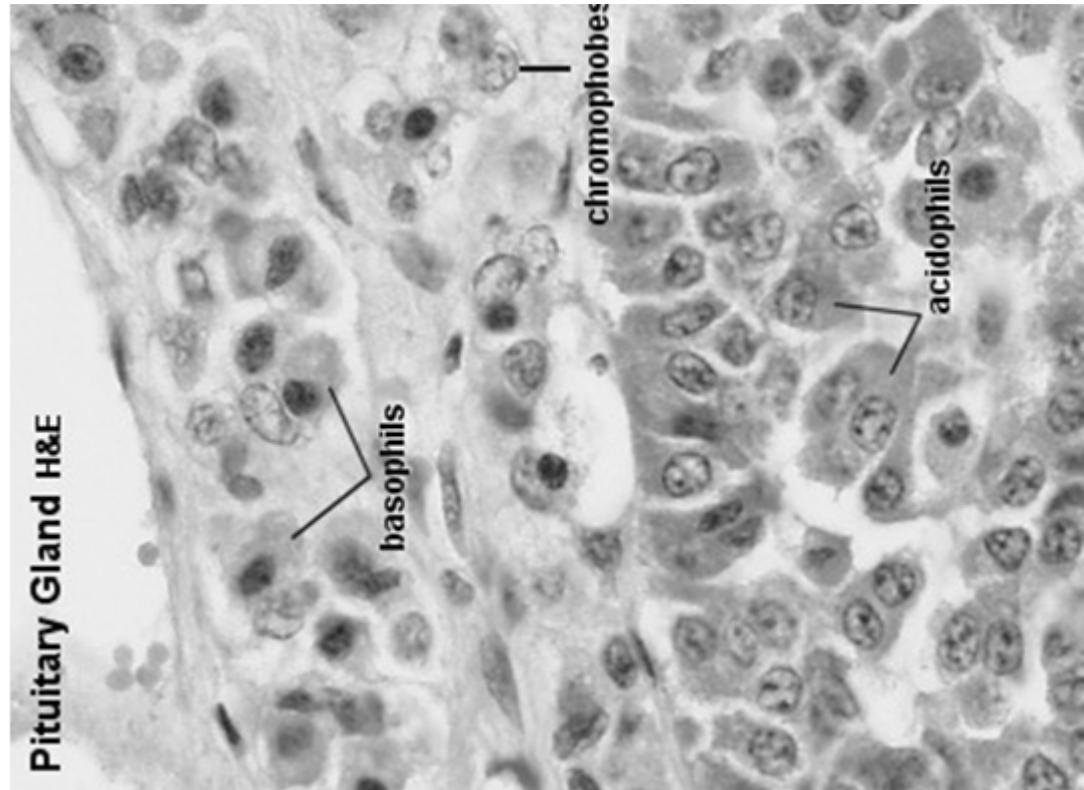
Adenohypofýza

Chromofilní buňky

Acidofilní

- Neglandotropní
 - přímý účinek na cílové tkáně

Pituitary Gland H&E



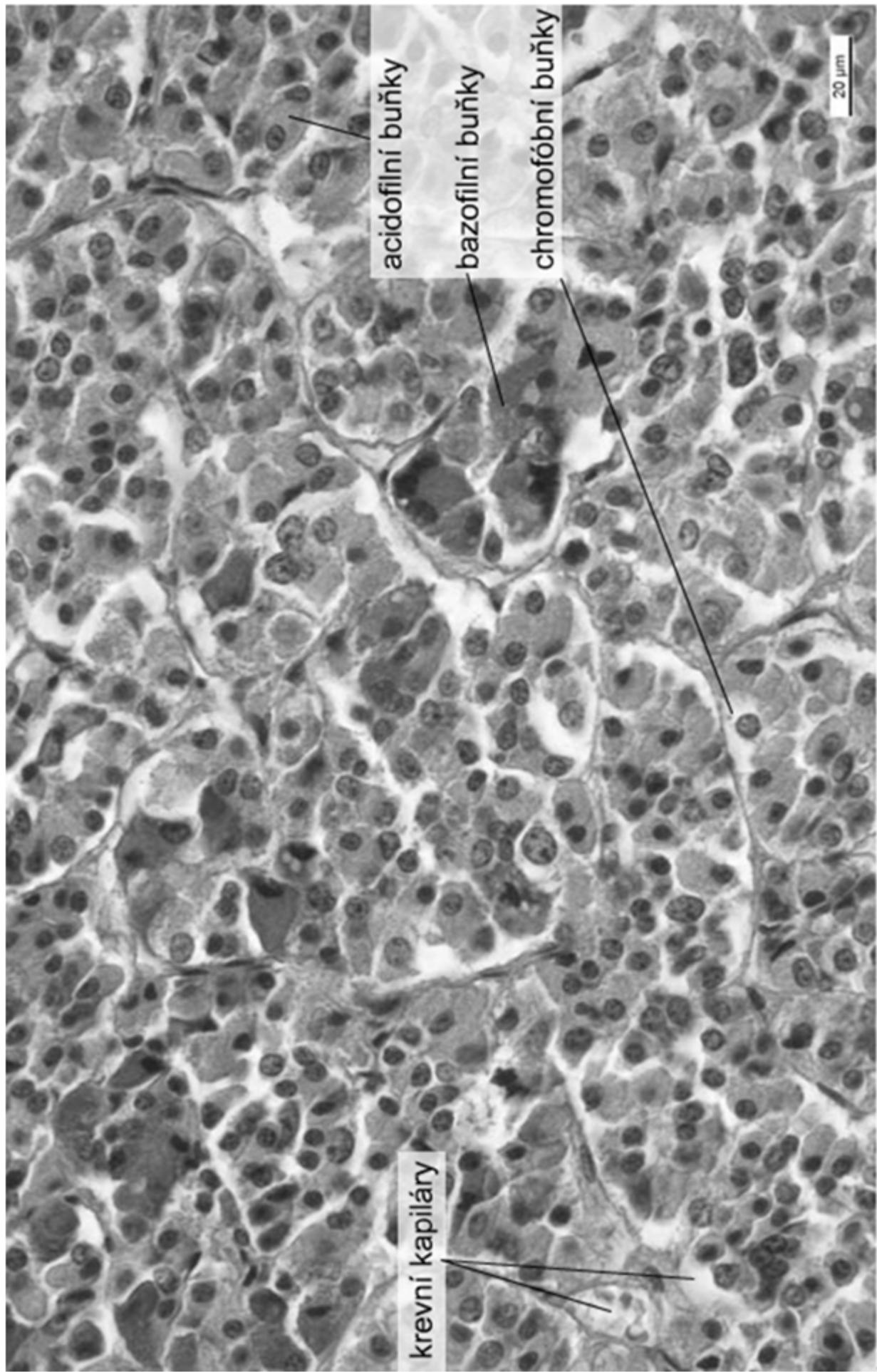
Bazofilní

- Glandotropní
 - regulace ostatních endokrinních žláz

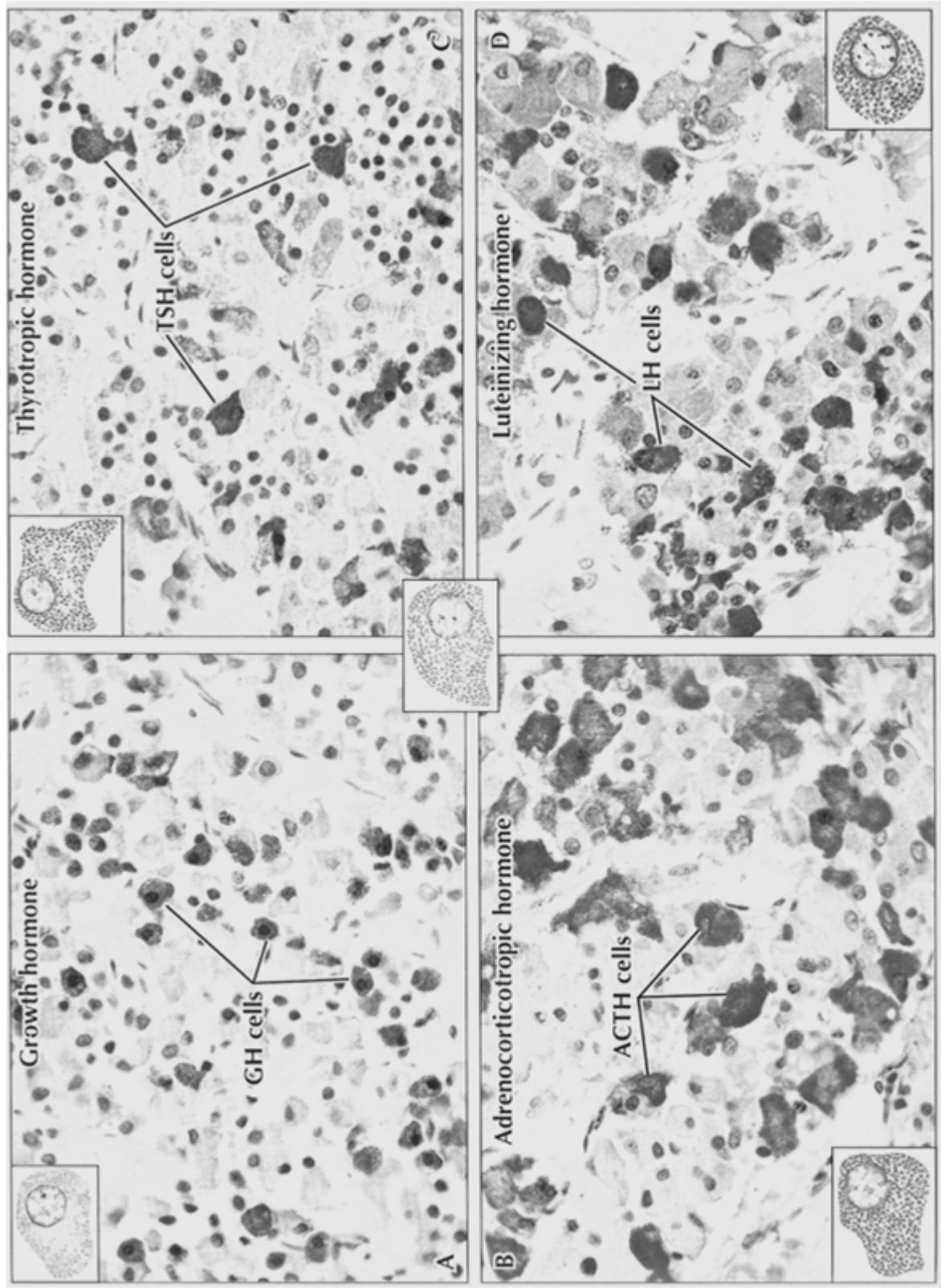
Chromofobní buňky

- nediferencované b.
- degranulované chromofilní b.
- stromální b.

Adenohypofýza



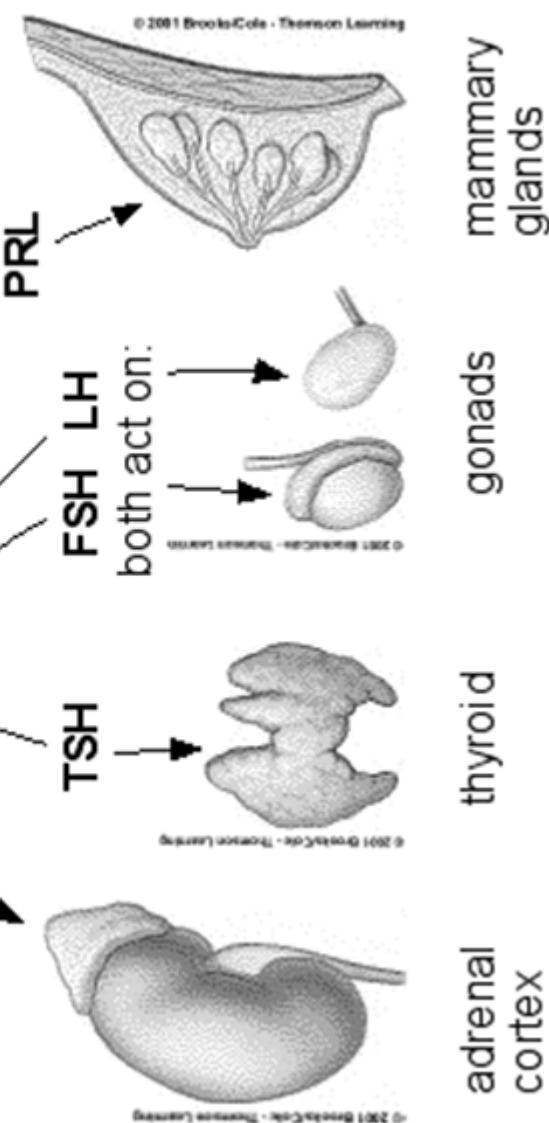
Adenohypofýza



ANTERIOR
LOBE OF
PITUITARY

growth-promoting
effects on
most cells

STH →
(GH)



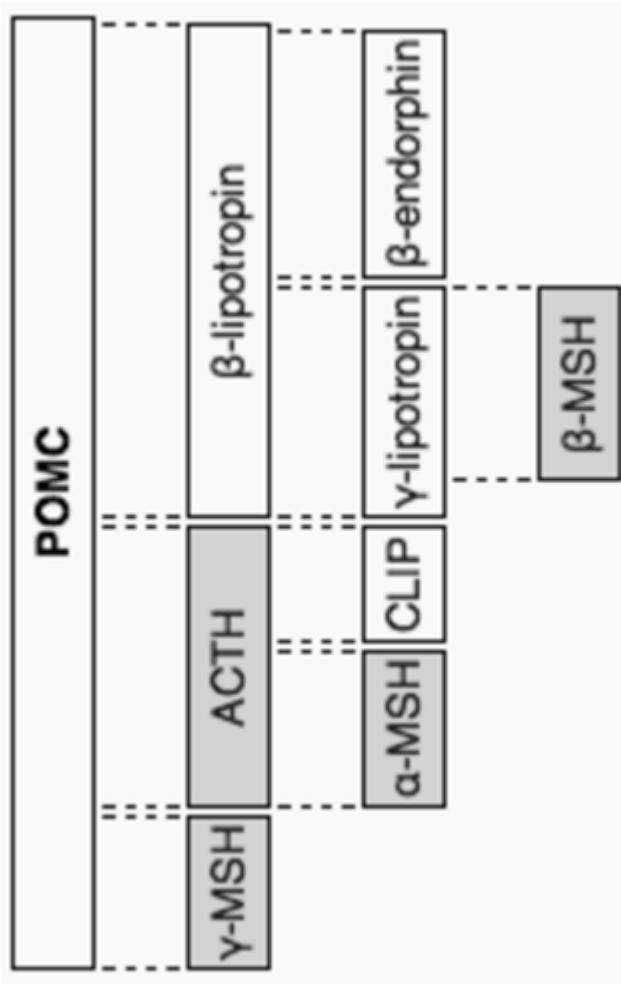
"FLAT PEG"

- FSH
- LH
- ACTH
- TSH
- Prolaktin
- Endorfiny
- Růstový hormon (growth)

Pro-opio-melanocortin (POMC)

drsné ER → pre-prohormon
různé tkáně

- ACTH (kůra nadledvin → kortisol)
- MSH (melanocyty - zejména parakrinně)
- lipotropin (lipolýza, steroidogenze)
- endorfiny



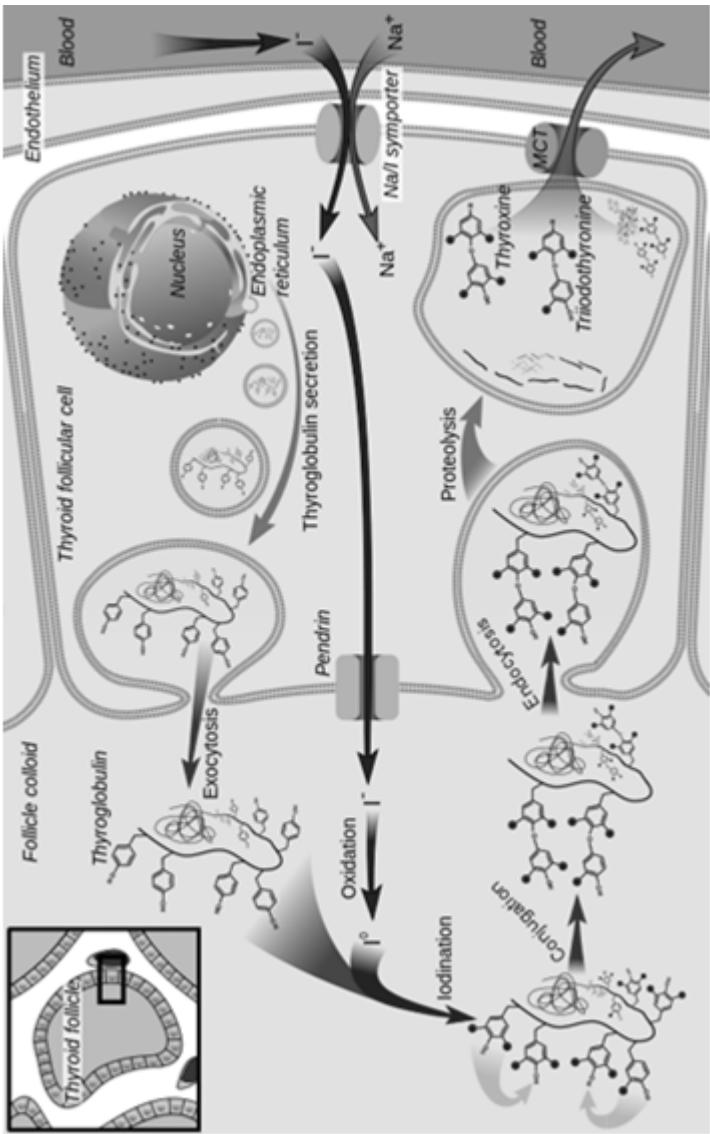
FSH (folitropin), LH (lutropin)

- gonadotropní buňky adenohypofýzy v závislosti na GnRH
- glikoprotein, 30kDa
- heterodimer dvou nekovalentně spojených podjednotek (**a/α** - společná pro více hormonů - lh, FSH, TSH, hCG, **b/β** - specifická)
 - FSH receptor (testes, ovaria, uterus) asociovaný s G-proteiny
 - glykosylovaná extracelulární doména 11 leucine rich repeats specifická vůči FSH
 - po vazbě ligandu aktivace G-proteinu a cAMP signální dráhy
 - alternativní aktivace MAPK kaskády (ERK)
 - komplexní signální odpověď (prostaglandiny a PLPc, NO)

	FSH	LH	
ovarium	vývoj folikulů (exprese FSHR v buňkách m. <i>granulosa</i>)		ovulace, vývoj corpus luteum, produkce androgenů v buňkách théky
testes	vývoj spermíí, FSHR v Sertoliho buňkách		produkce testosteronu v Leydigových buňkách (LHR)
extragonální	FSHR v sekrečním endometriu luteální fáze uteru (endometriální fukce, embryo-endometriální interakce)	uterus, seminální váčky, prostata, kůže... neznámá funkce	

TSH, thyrotropin

- thyrotropní buňky adenohypofýzy v závislosti na TRH
- produkce T4 (thyroxin) a T3 (triiodtyronin)
- glykoprotein, 28,5 kDa, heterodimer nekovalentně spojených podjednotek (a, b)
- TSH receptor na thyroïdálních folikulárních buňkách
 - G-proteinová signální kaskáda → adenylylcykláza
 - cAMP → jodové kanály (pendrin), transkripce thyreoglobulinu, endo- a exocytická dráha
- krosreaktivita s hCG → v těhotenství alterace syntézy thyroïdních hormonů (gestační hyperthyroidismus)



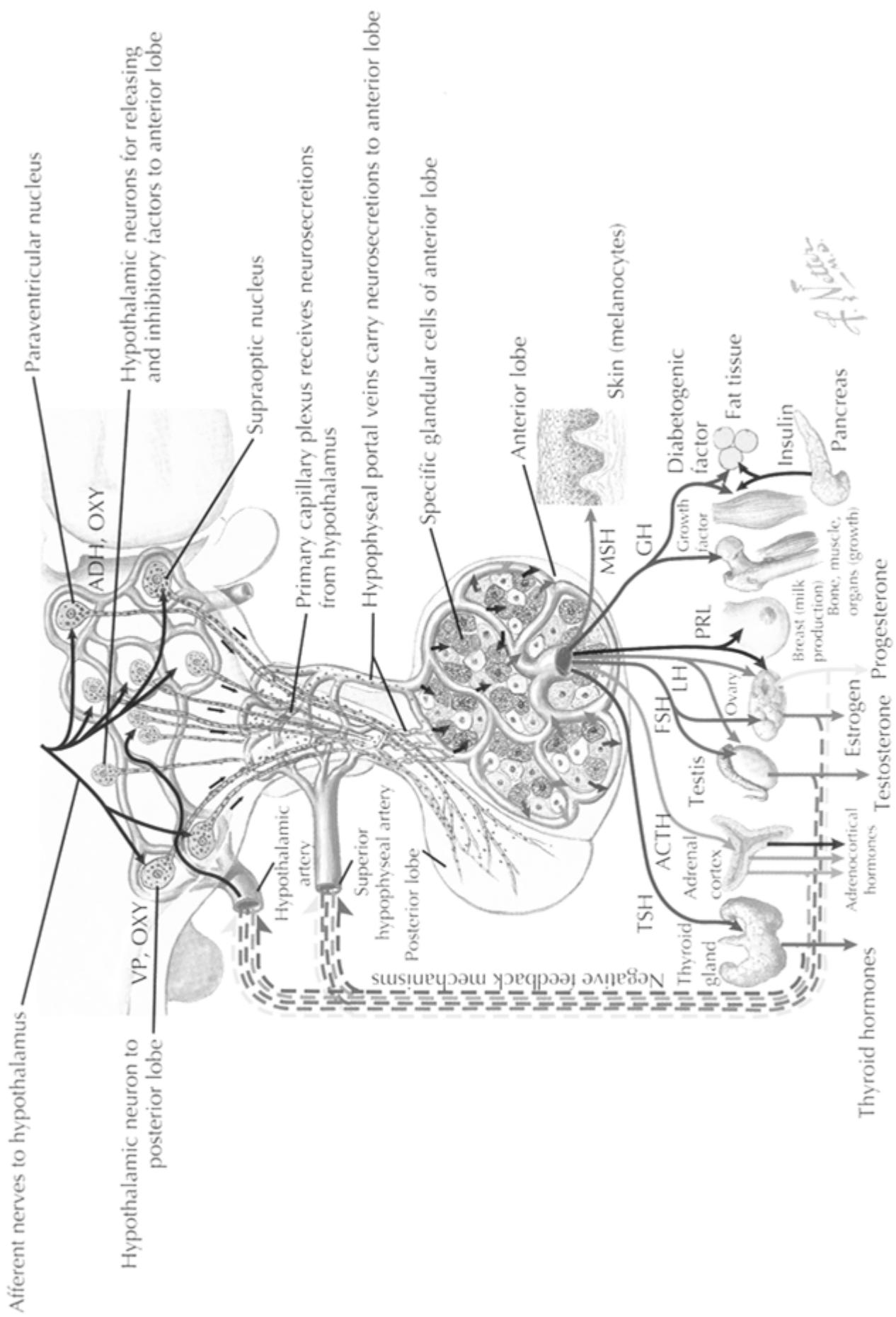
GH, somatotropin, růstový hormon

- somatotropní buňky adenohypofýzy v závislosti na GHRH (somatotropin)
- několik molekulárních isoform (alternativní sestřih), ~20-24 kDa
- široké spektrum cílových buněčných typů i fyziologických dějů
 - transkripcie DNA, translace RNA, proteosyntéza
 - využití tuků (mobilizace mastných kyselin, konverze na acetyl-CoA)
 - inhibice přímého využití glukózy, stimulace glukoneogeneze
 - transport aminokyselin
 - proteosyntéza v chondrocytech a osteoblastech, proliferace, osteogeneze
- GHR v různých tkáních
 - RTK, JAK-STAT
- somatomediny
 - malé proteiny (MW 7,5 kDa) typu IGF, produkované játry
- rozmanité projevy deregulace GH

Table 2. Nonclassical Anterior Pituitary Substances and Cell(s) of Origin

Substances	Cell Types
PEPTIDES	
ACTIVIN B, INHIBIN, FOLLISTATIN	F,G UN
ALDOSTERONE STIMULATING FACTOR	
ANGIOTENSIN II (ANGIOTENSINogen, ANGIOTENSIN I) CONVERTING ENZYME, CATEPSIN B, RENIN)	C,G,L,S G
ATRIAL NATURETIC PEPTIDE	C
CORTicotropin-RELEASING HORMONE-BINDING PROTEIN	G
DYNORPHIN	L,S,T
GALANIN	G
GAWK (CHROMOGRANIN B)	UN
GROWTH HORMONE RELEASING HORMONE	UN
HISTIDYL PROLINE DIKETOPIPERAZINE	UN
MOTILIN	S
NEUROMEDIN B	T
NEUROMEDIN U	C
NEUROPEPTIDE Y	T
NEUROTENSIN	UN
PROTEIN 7B2	G,T
SOMATOSTATIN 2 ⁸	UN
SUBSTANCE P (SUBSTANCE K)	G,L,T
THYROTROPIN RELEASING HORMONE	G,L,S,T
VASOACTIVE INTESTINAL POLYPEPTIDE	G,L,T
GROWTH FACTORS	
BASIC FIBROBLAST GROWTH FACTOR	C,F
CHONDROCYTE GROWTH FACTOR	UN
EPIDERMAL GROWTH FACTOR	G,T
INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR I	S,F
NERVE GROWTH FACTOR	UN
PITUITARY CYTOTROPIC FACTOR	UN
TRANSFORMING GROWTH FACTOR ALPHA	L,S,G
VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR	F
CYTOKINES	
INTERLEUKIN-1 BETA	T
INTERLEUKIN-6	F
LEUKEMIA INHIBITORY FACTOR	C,F
NEUROTRANSMITTERS	
ACETYLCHOLINE	C,L
NITRIC OXIDE	F

C = corticotroph, F = folliculostellate cell, G = gonadotroph, L = lactotroph,
 S = somatotroph, T = thyrotroph, UN = unknown



Neurohypofýza

nemyelinizovaná nervová vlákna

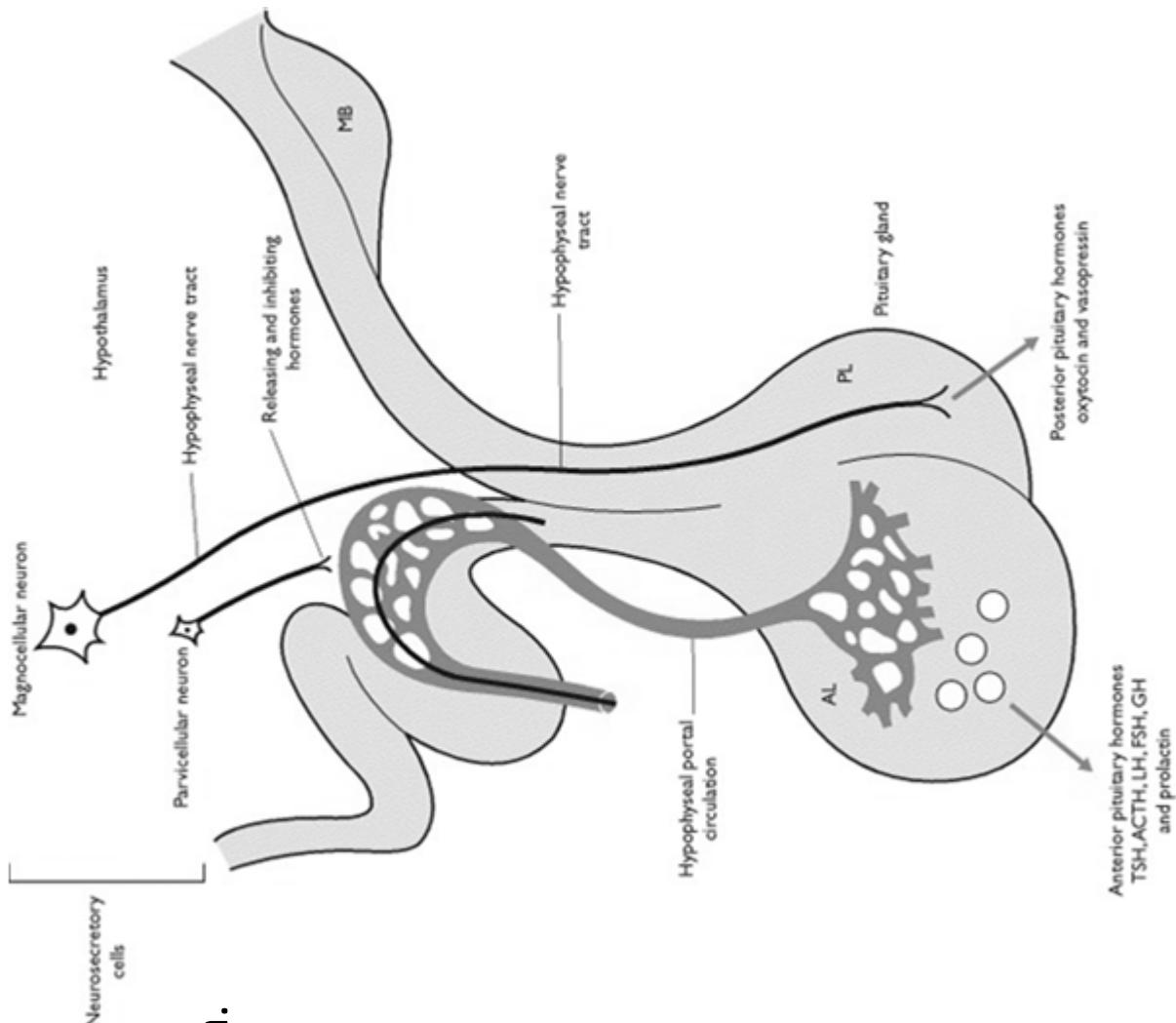
- axony neurosekrečních buněk (100000) hypotalamických jader (n. supraopticus a paraventricularis)
- pituicyty (neuroglie)**

- astrocyty, sekrece z neureskerčních termini - lokální kontrola

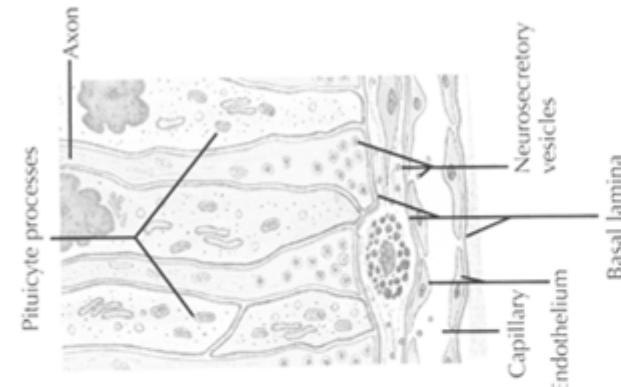
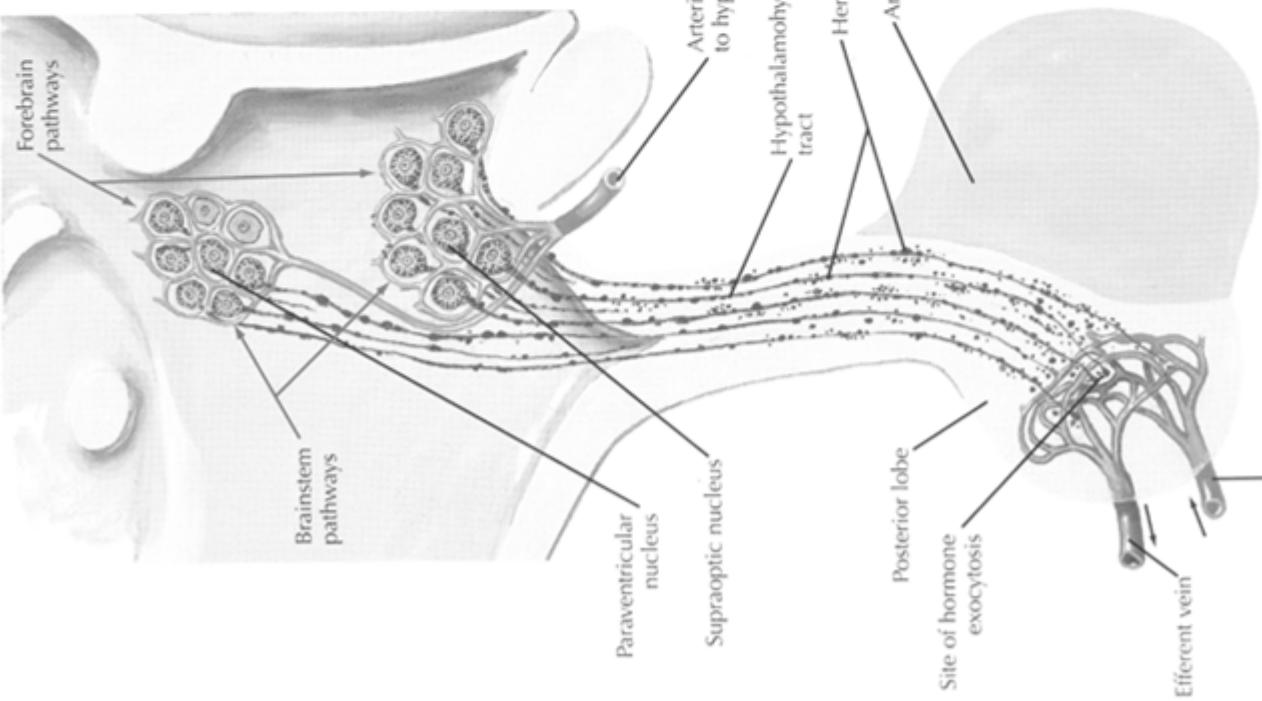
- Herringova tělíska – neurosekreční zakončení – dilatace poblíž kapilár

Hormony

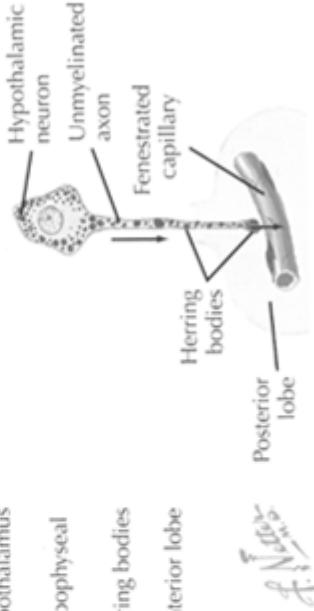
- oxytocin (OT)
- antidiuretický hormon (ADH, vasopresin)



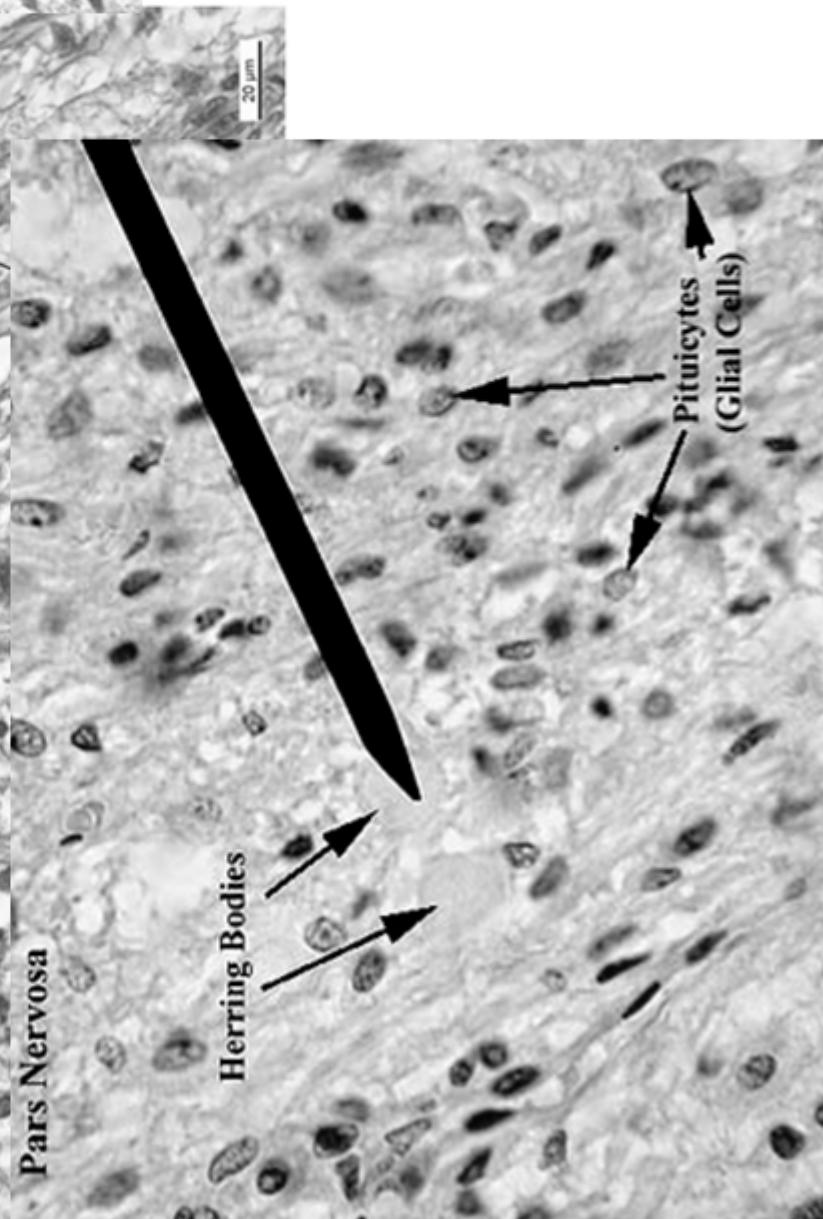
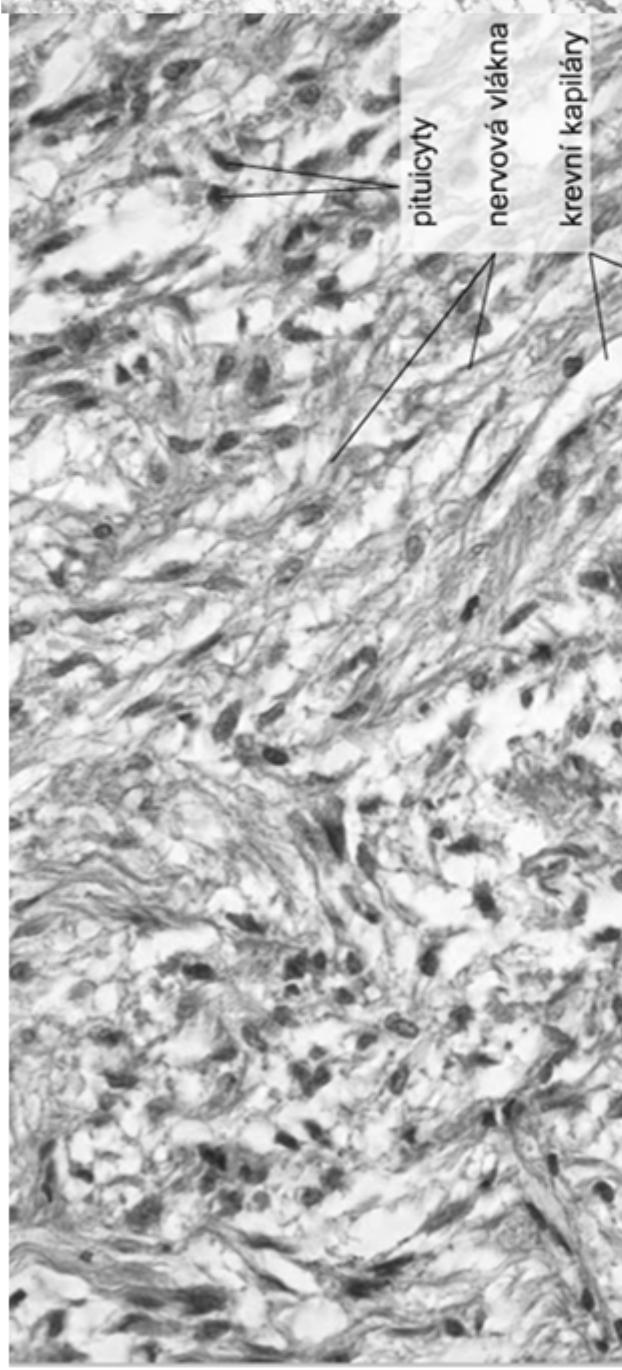
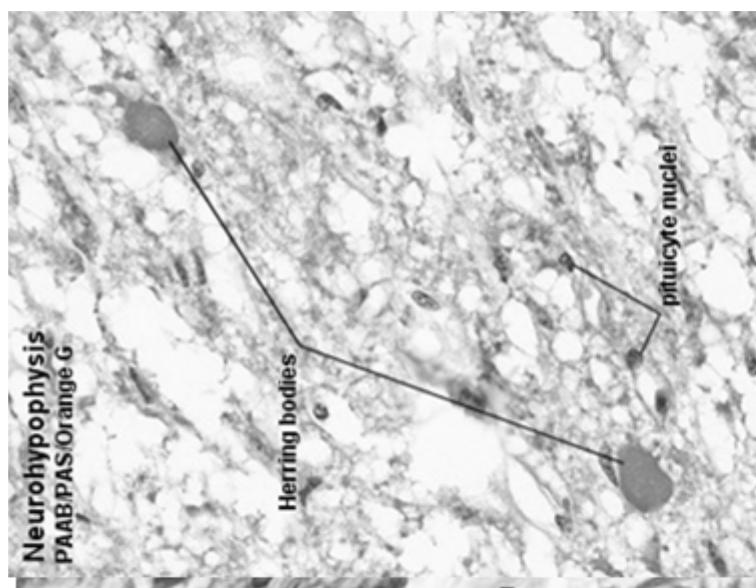
▼ Neurosecretory Ending (posterior pituitary).

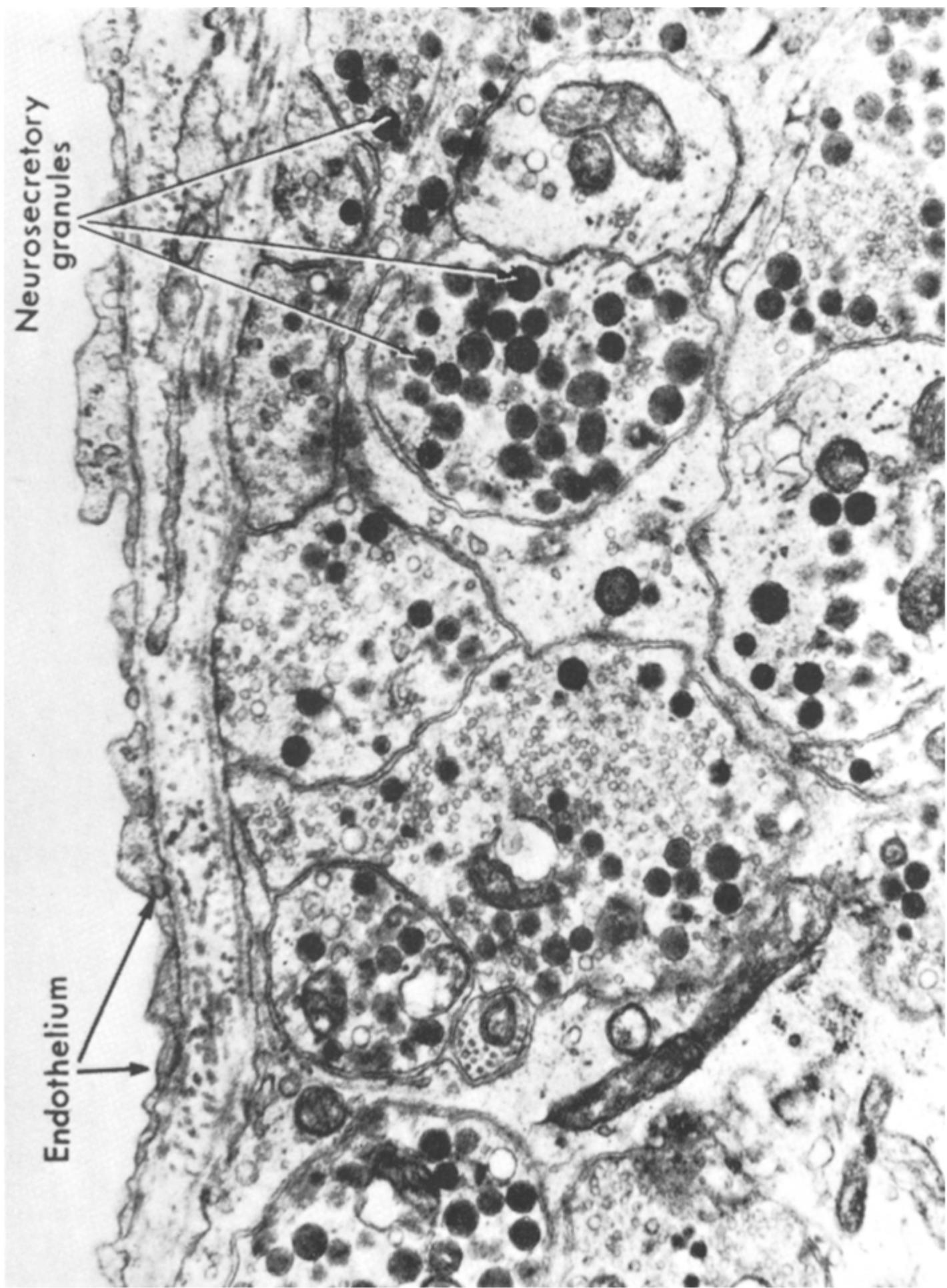


▼ Origin of ADH.



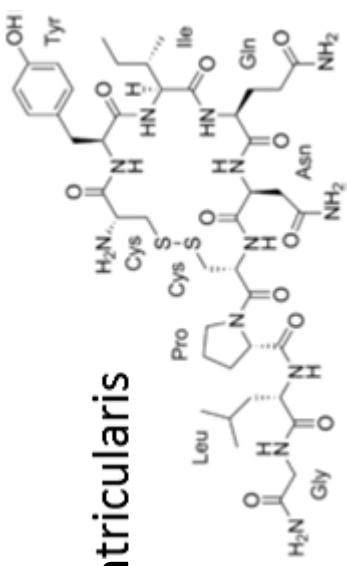
Hormone	Principal Action	Principal Nucleus of Origin
Oxytocin (OXY)	Uterine contraction, milk ejection	Paraventricular
Anti-diuretic hormone (ADH)	Water excretion in kidney, arteriolar constriction	Supraoptic





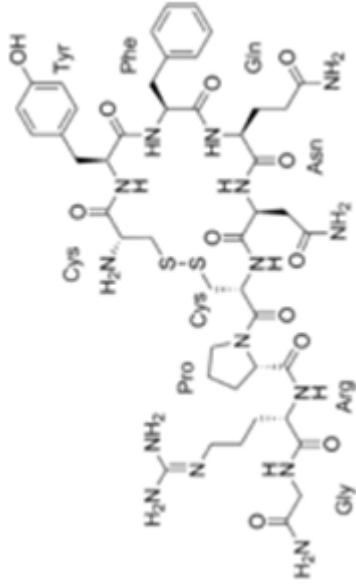
Oxytocin

- nonapeptid
- magnocellulární neurony n. supraopticus a paraventricularis
- OR - G-protein coupled receptor
- laktace (myoepitelie mléčné žlázy)
- kontrakce myometria
- behaviorální účinek



Vasopressin

- nonapeptid
- retence vody
- epitelie t. reuniens a d. colligens
- kontrakce svaloviny t. media cév
- diabetes insipidus, hypernatremia, polyuremia



Klinické souvisenosti

Tumory hypofýzy

útlak okolních struktur
(optické chiasma)



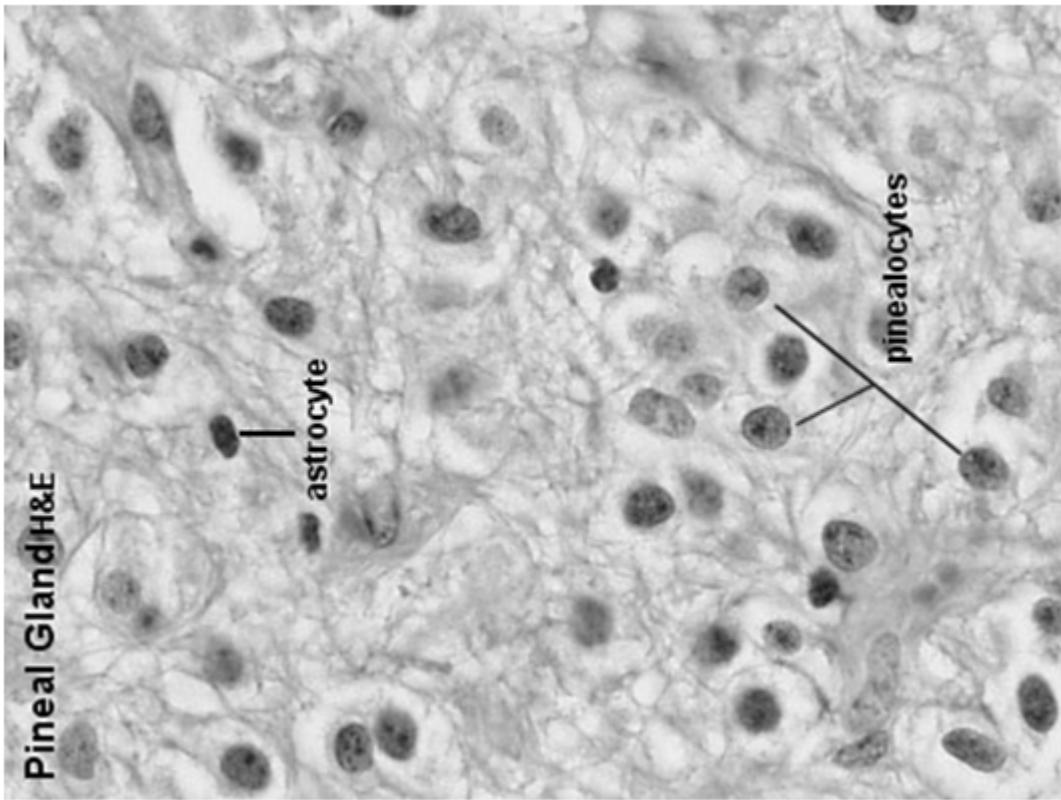
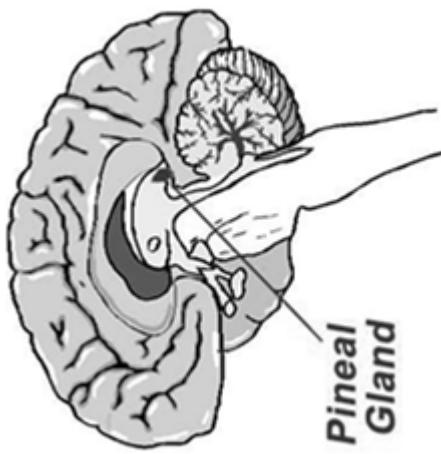
hyperfunkce endokrinní komponenty

- prolaktinom - galactorrhea
- hypogonadismus (poruchy GnRH)
- gigantismus - akromegalie
- nanismus

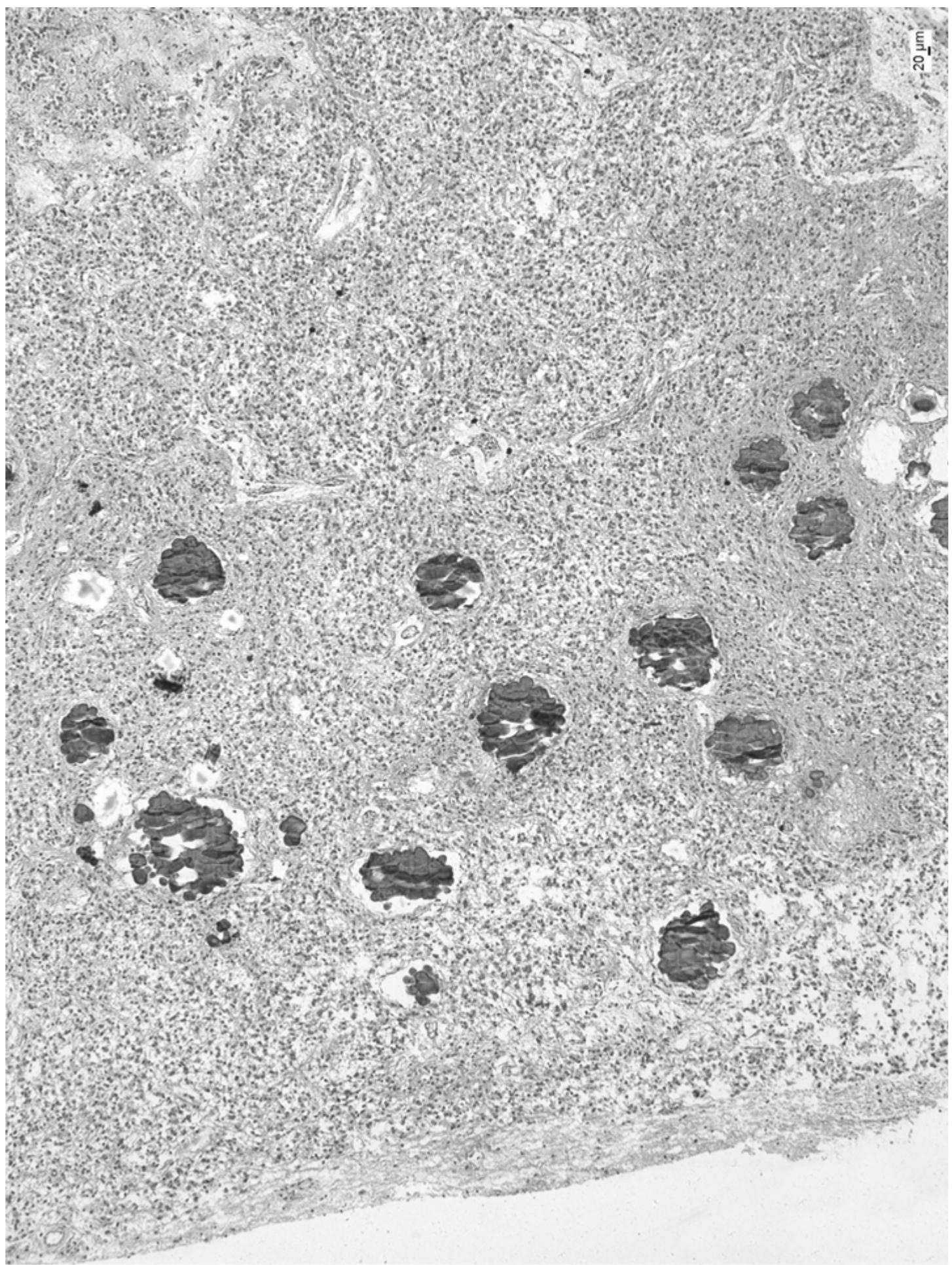
Anatomická stavba	Mikroskopická struktura	Hormony a cílové tkáně
	trabekulární epitel v trámcích a clusterech, retikulární vlákna	
	nediferencované b. degranulované chromofilní b. stromální b.	nemají hormonální aktivitu
pars distalis	hypofyzární portálnívéný + dolní hypofyzární arterie → sekundární kapilárníplexus, sinusoidní kapiláry	mammotropníb. somatotropníb. neglandotropní acidofilní chromofilní b.
pars tuberalis		glanđotropní bazofilní thyrotropníb.
pars intermedia	Rathkeho cysty	gonadotropníb. gonadotropníb.
eminentia mediana → infundibulum	přední zadní horní hypofyzární arterie → primární kapilárníplexus, fenestrovane kapiláry	nemyelinizované axony hypothalamických neuronů n. supraopticus, n. paraventricularis (tractus hypothalamohypophysialis), pituicyty
pars nervosa		oxytocin
Zadní lalok (adenohypofýza)		(neurohypofýza)
		ADH
		tubulus reuniens, ductus colligens t. media cév
		myometrium uteru během gravidity myoepithelium mléčné žlázy v laktaci

PŘESTÁVKA

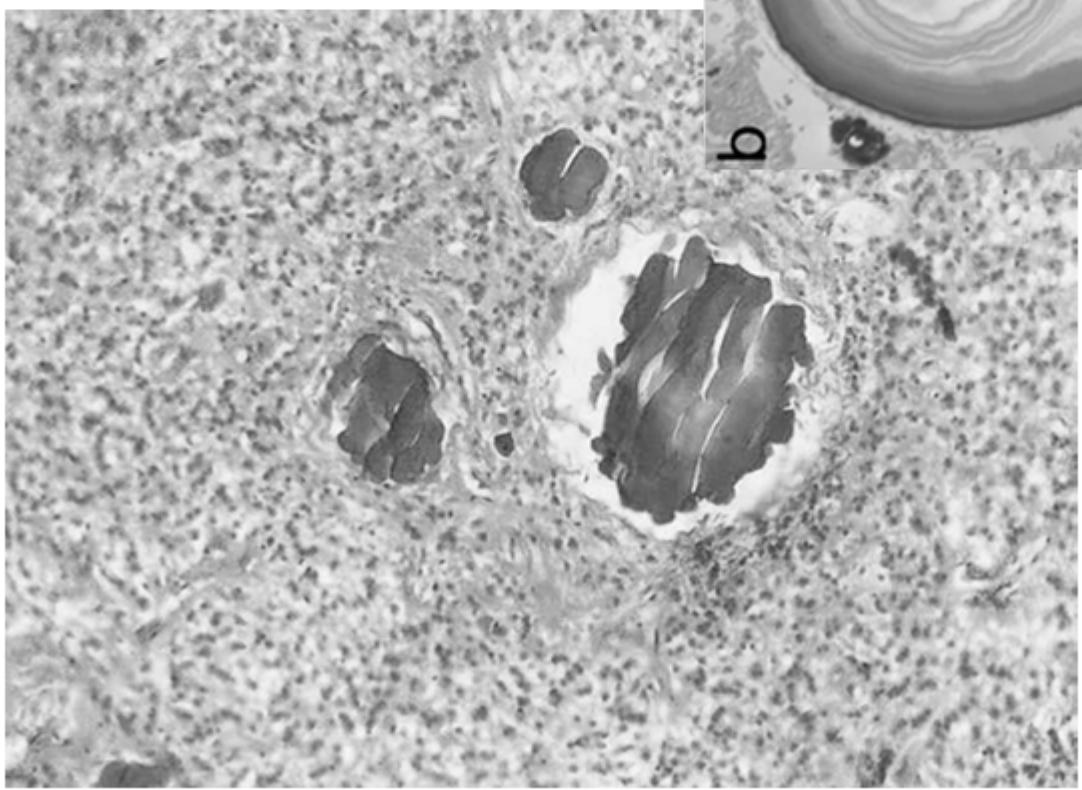
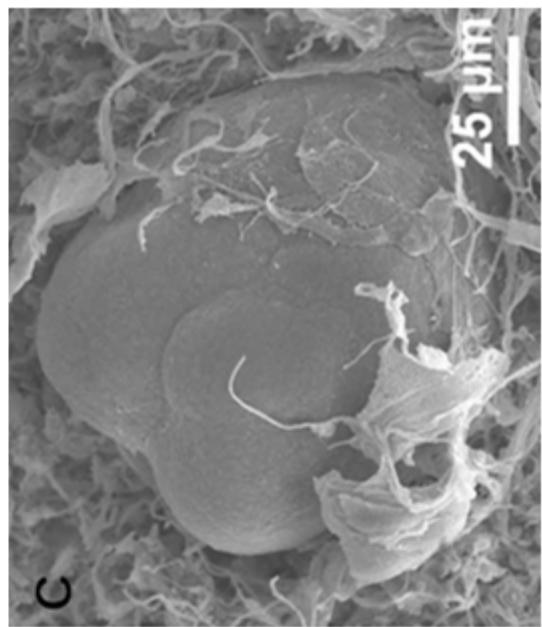
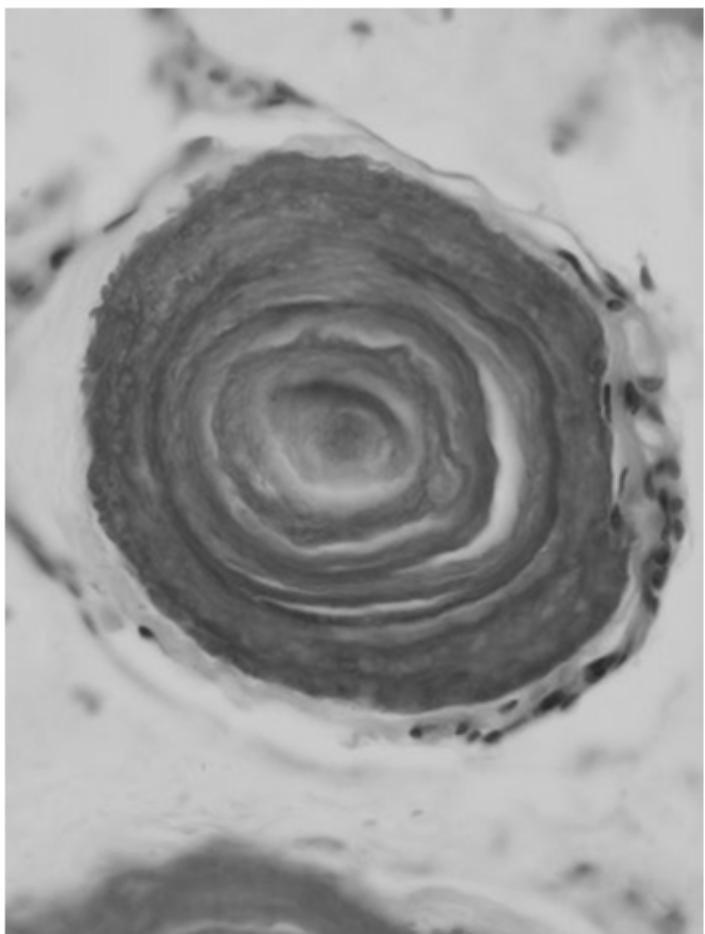
Epifýza (c. pineale)



- epithalamus
- vazivové pouzdro navazující na pia mater
- tenká vazivová septa
- nemyelinizovaná nervová vlákna
- pinealocyty (95%, velké, světlé, kulatá jádra)
- intersticiální neuroglie (astrocyty, tmavé, podlouhlá jádra)
- acervulus cerebri
- melatonin

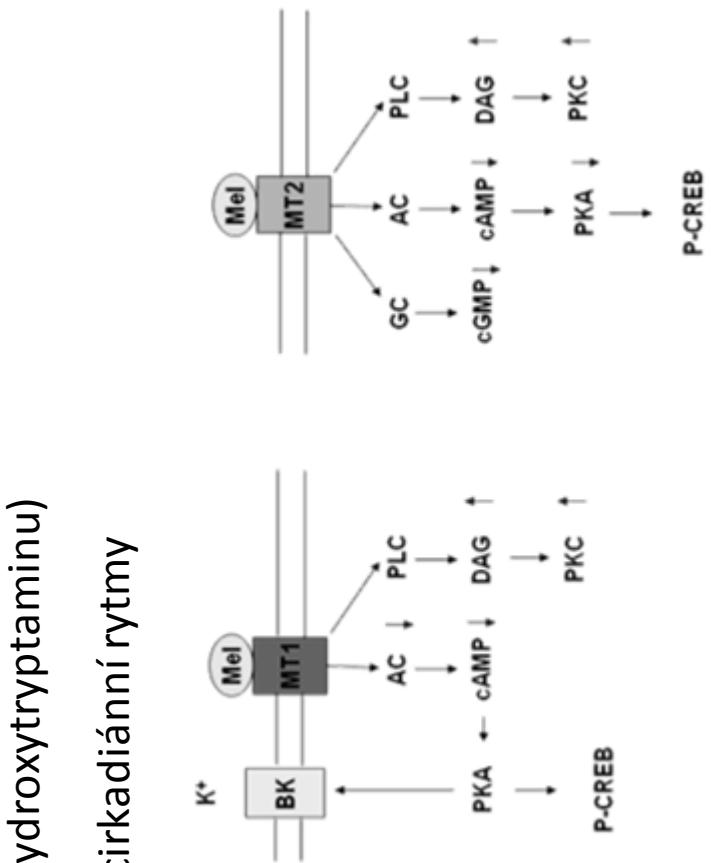
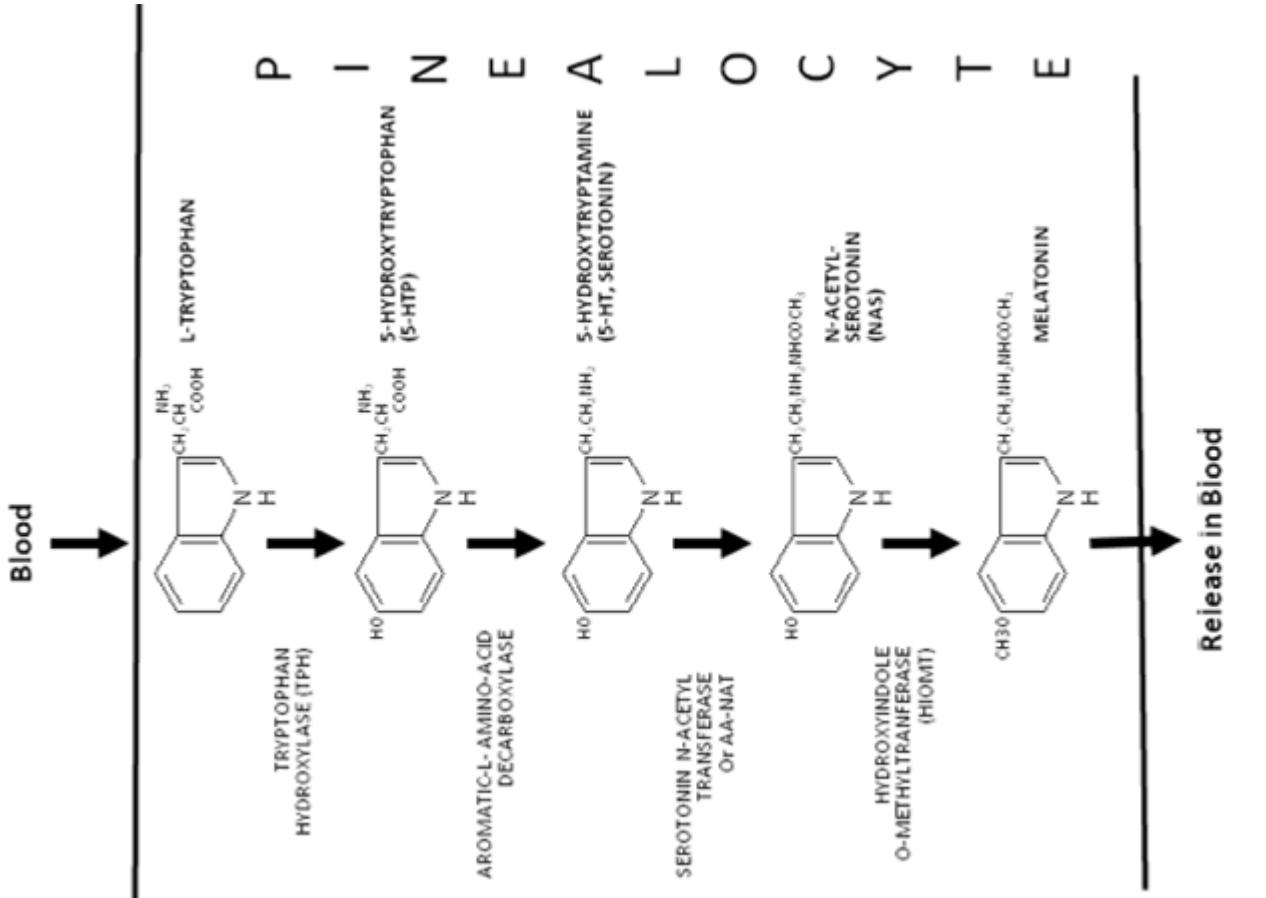


Acervulus cerebri



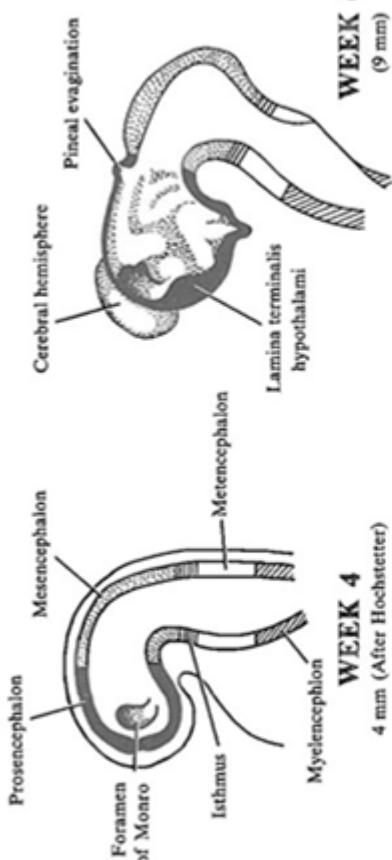
Epifýza (c. pineale)

- pinealocyty
- hvězdicovité, modifikované neurony v trámcích
- asociace s fenestrovánými kapilárami
- neurosekreční dilatace
- nevizuální fotorecepce
- melatonin – acetylace serotoninu (hydroxytryptaminy)
- cirkadiánní rytmus

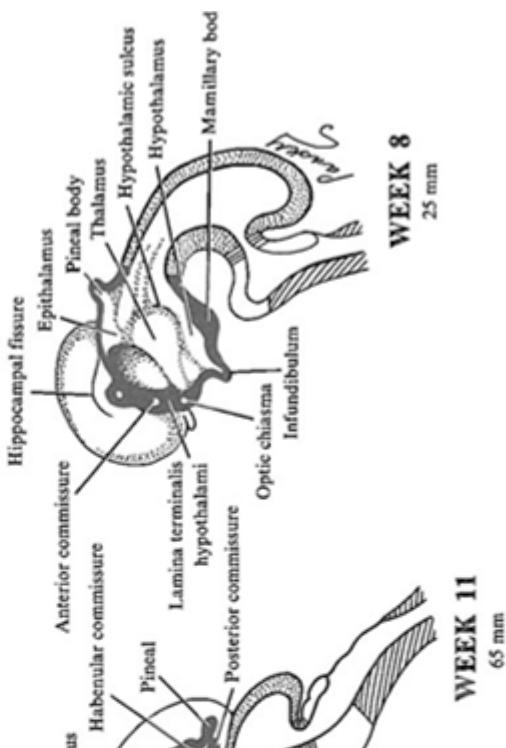


Embryonic development of epiphysis (c. pineale)

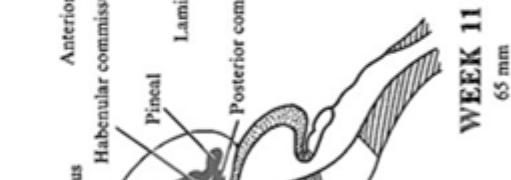
- thickening of caudal part of ependyma that does not contribute to development of choroid plexus at the roof of diencephalon
- neuroectoderm



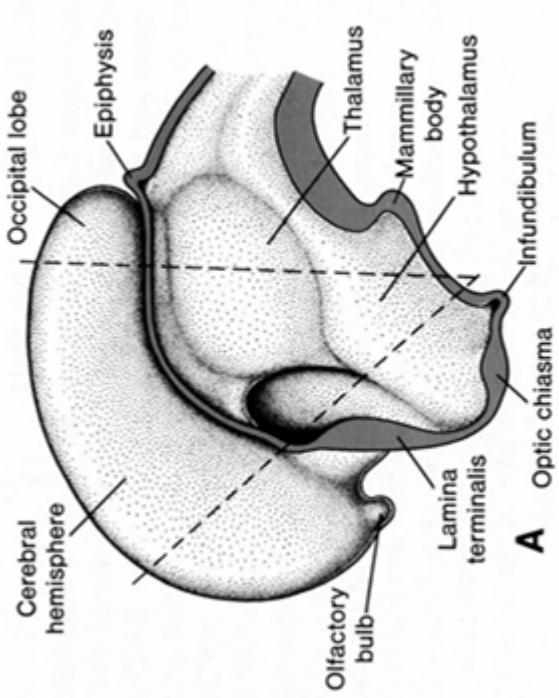
WEEK 4
4 mm (After Hochstetter)



WEEK 6
(9 mm)

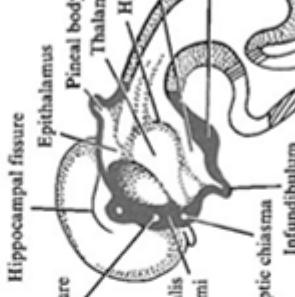


WEEK 8
25 mm



A

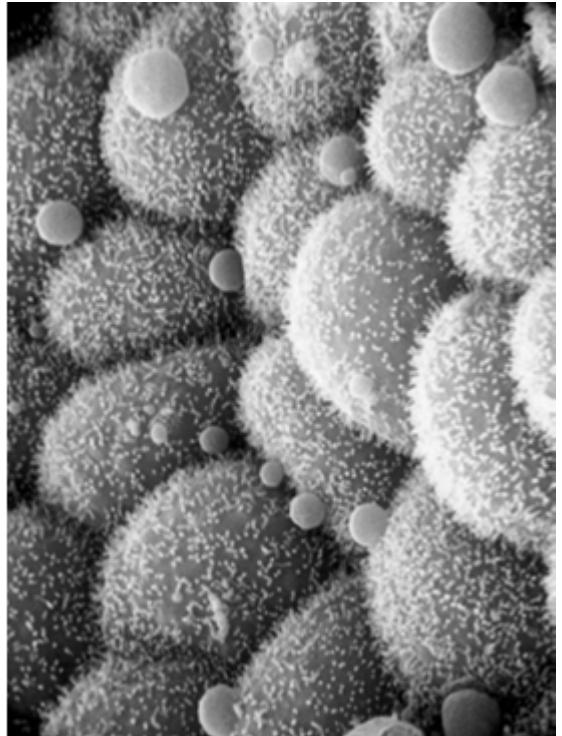
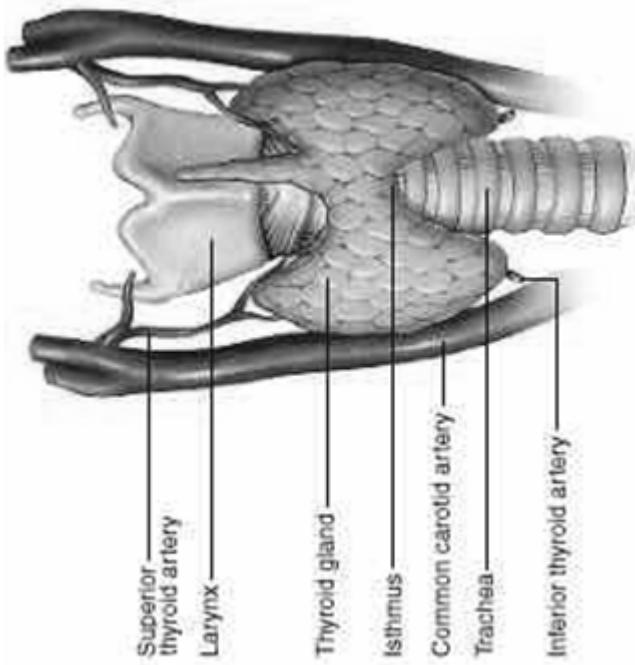
Optic chiasma



WEEK 11
65 mm

Štítná žláza (gl. thyroidea)

- Thyroidní hormony (T₃, T₄)
- C buňky calcitonin,

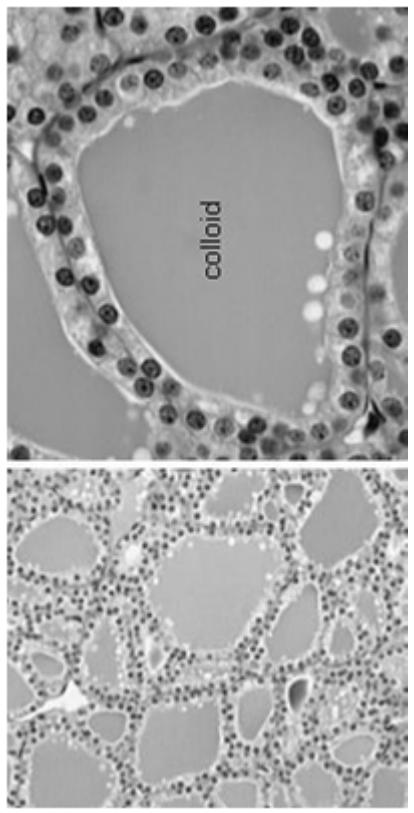


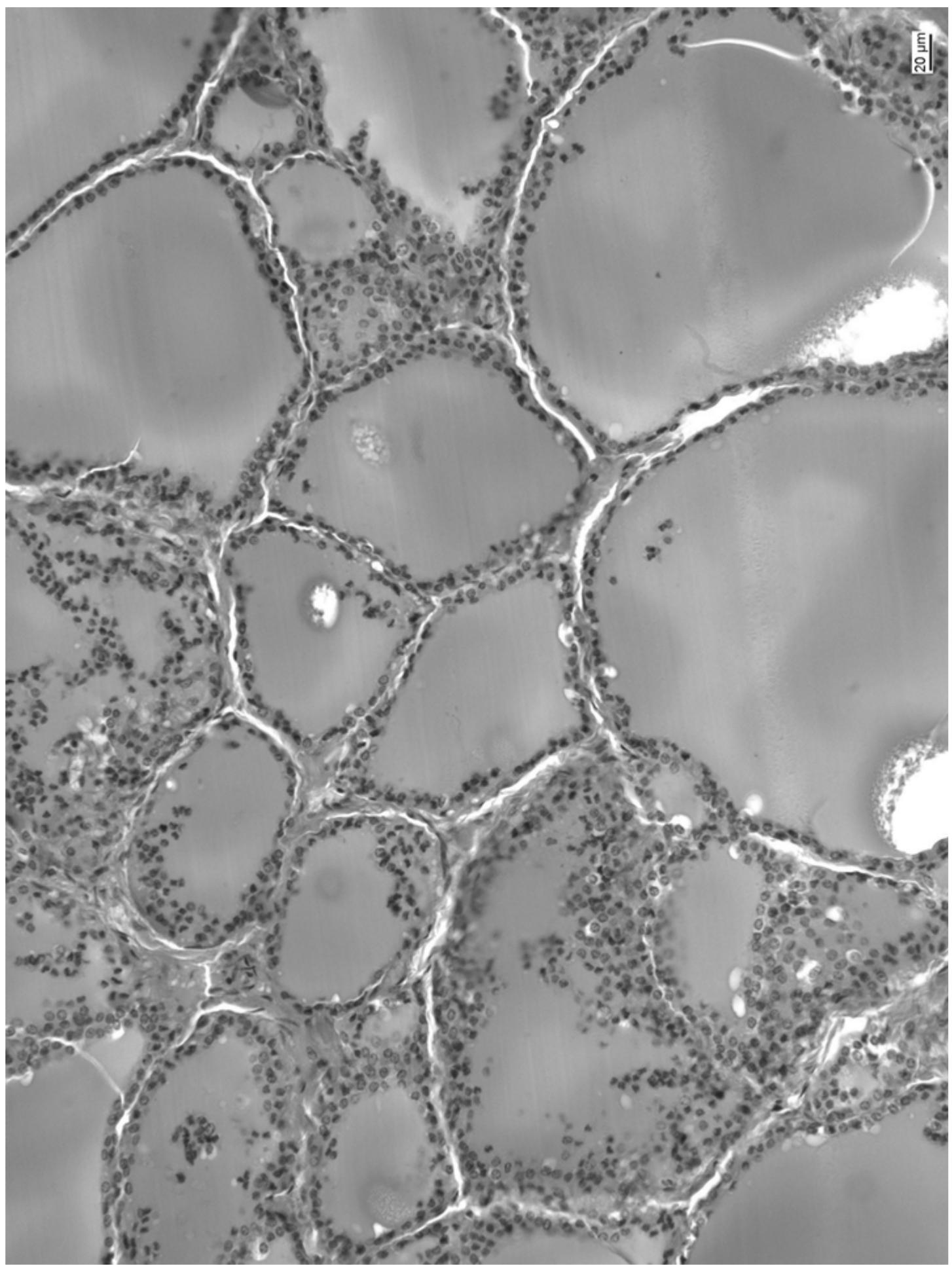
Vazivový obal + septa

Lalůčky → lalůčky - folikuly

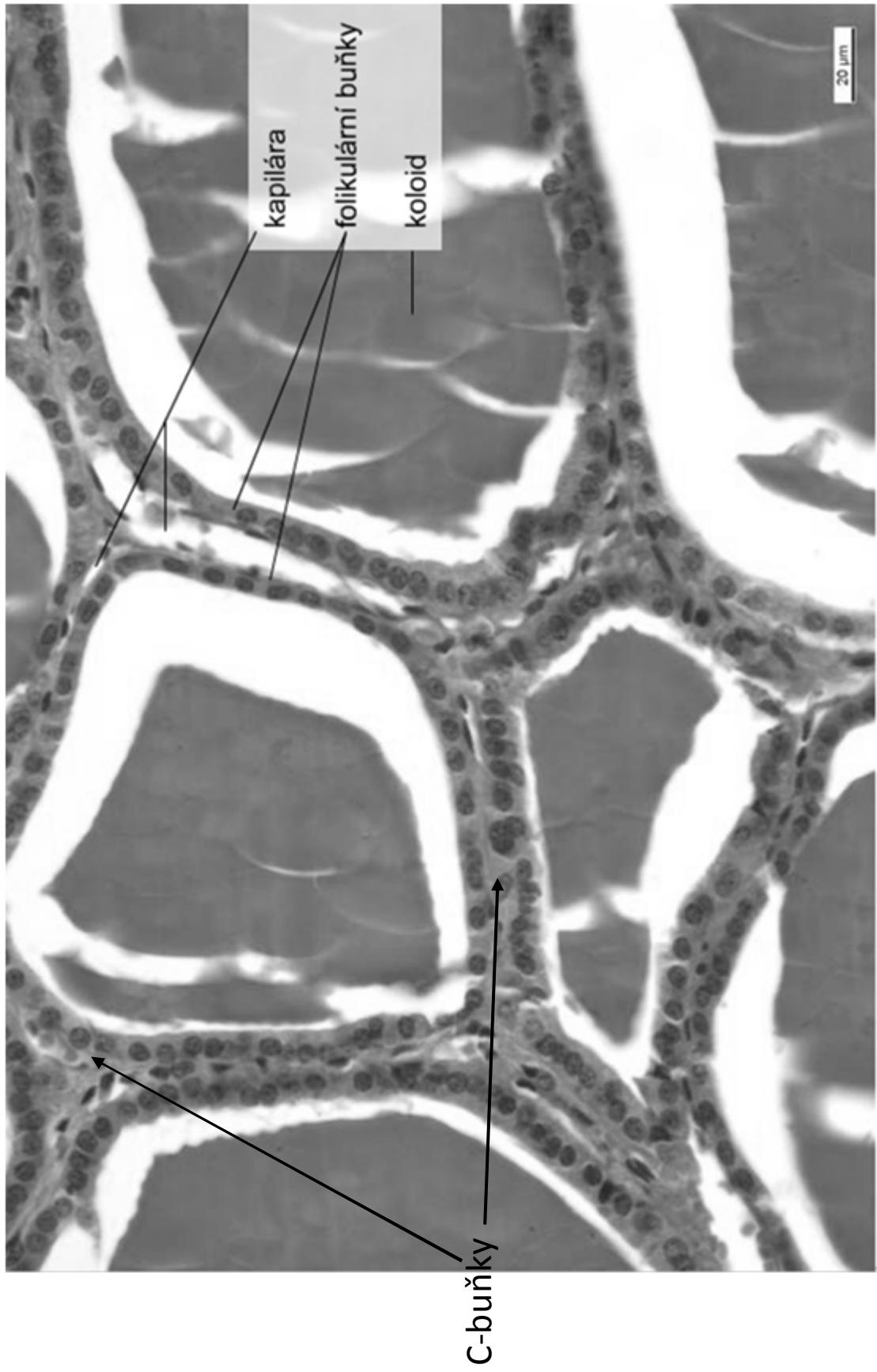
Folikuly (50 µm -1 mm)

- Odděleny řídkým vazivem
- Jednoduchý kubický epitel
- Koloid





Folikuly štítné žlázy



C buňky (parafolikulární) - báze epitelu, bez kontaktu s koloidem

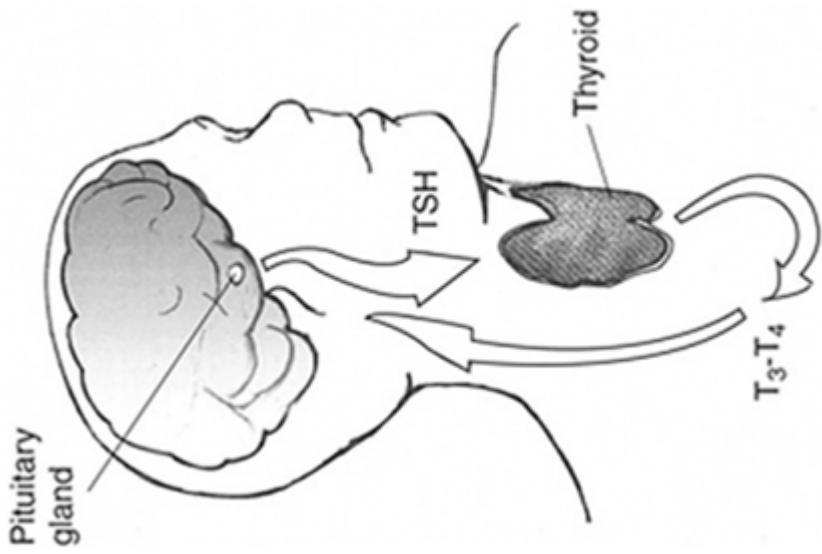
Kapilární síť kolem folikulů



Syntéza T3 a T4 hormonů

Syntéza T4 ve štítné žláze

- Na-I symporter přenáší z krevního oběhu 2 Na⁺ and 1 I- přes membrány
- I transportér (pendrin) přenáší I do koloidu folikulárních buněk
- thyroperoxidasa oxiduje 2 I⁻ → I₂.
- folikulární buňky produkují thyroglobulin (660kDa, <100 Tyr)
- thyroperoxidasa iodinuje tyrosylové zbytky (cca 20) thyroglobulinu
- endocytóza koloidu
- endocytické vesikuly + lysosomy, lysosomální enzymy odštěpují T₄ z molekul thyroglobulinu
- exocytóza



Syntéza T3 z T4

- T4 v krevním oběhu ~6.5 dnů, T3 ~2.5
- tkáňově specifické deiodinasy generují T3 T3

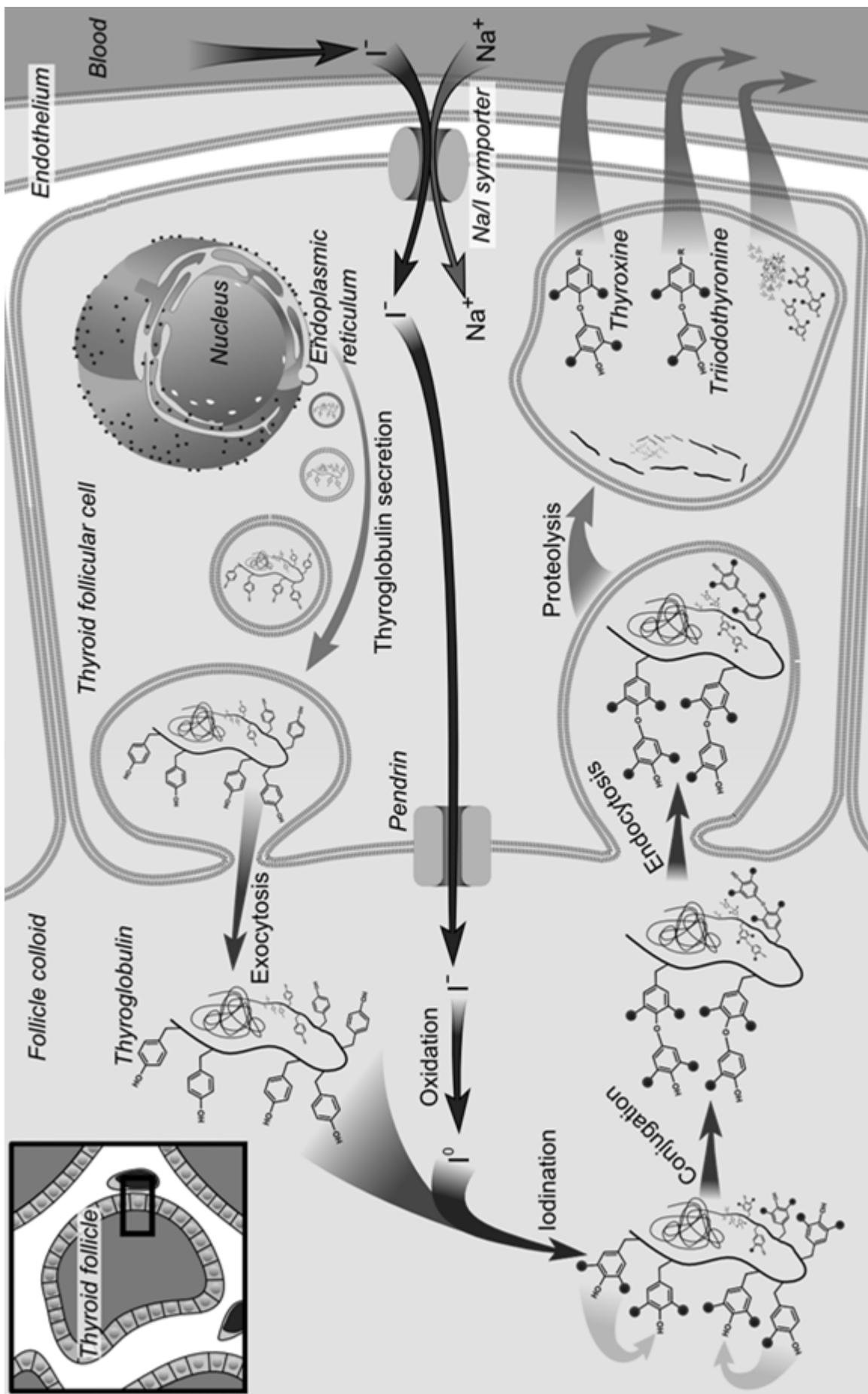
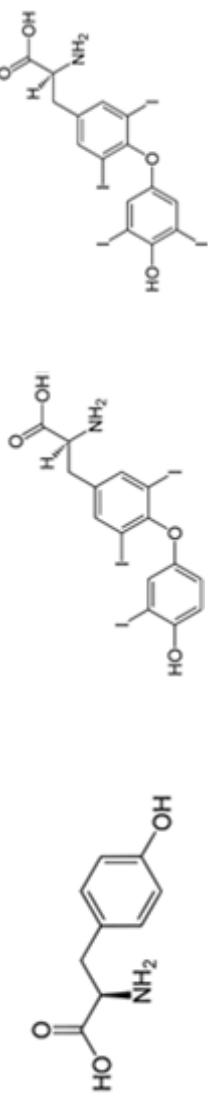
Funkce

- kritické pro vývoj mozku
- metabolismus (dusíková bilance, proteosyntéza, lipolýza)

thyreoglobulin

trijodothyronin (*thyroxin*) T_3

tetrajodothyronin (*thyroxin*) T_4

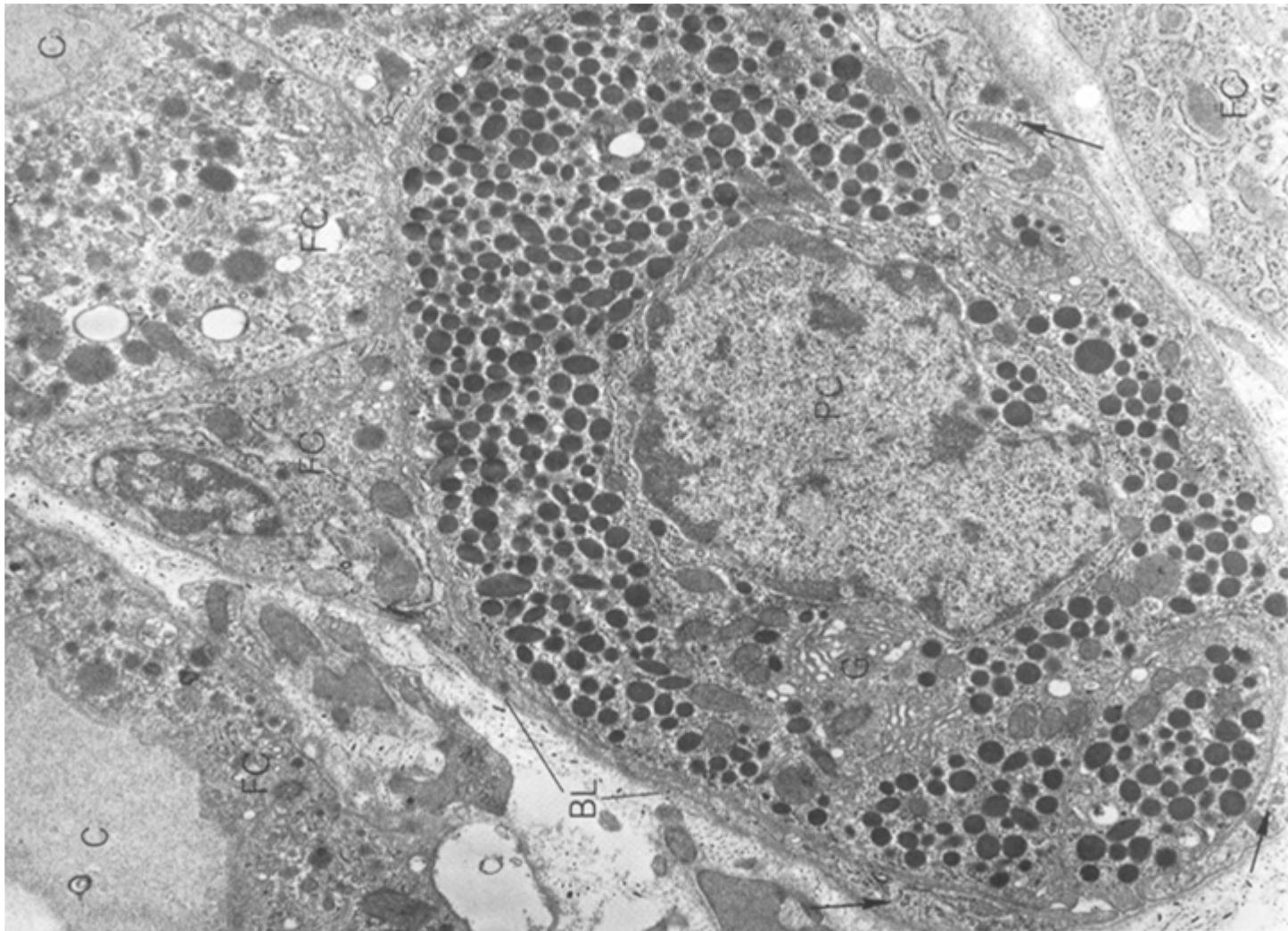


Parafolikulární (C) buňky

- původ z neurální lišty
- při bázi folikulárního epitelu
- nemají kontakt s koloidem
- deriváty 4. entodermální výchlipek
- rER, Golgi
- sekreční granula

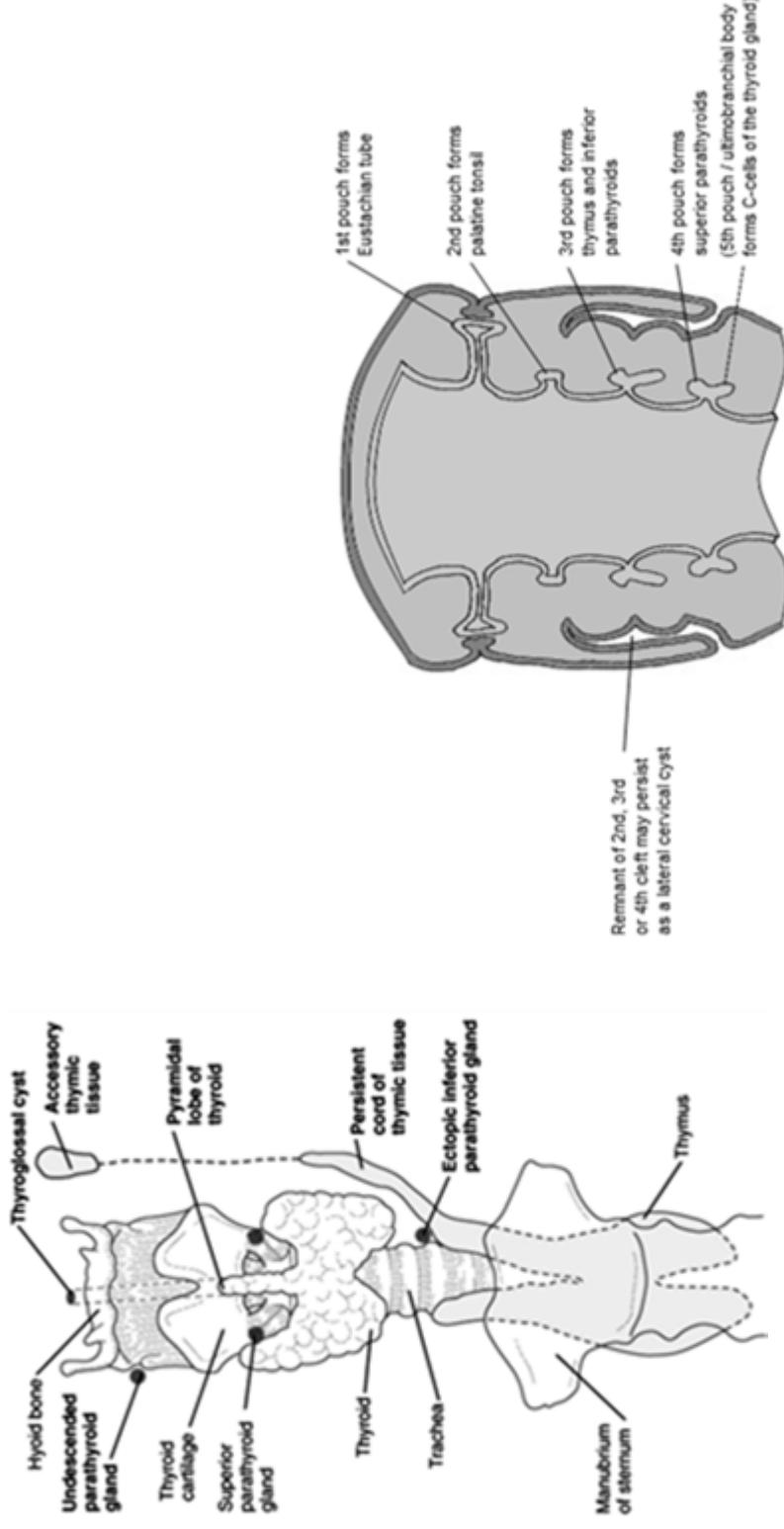
Calcitonin

- metabolismus Ca^{2+}

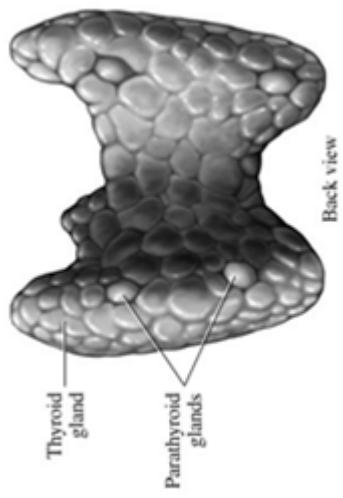


Vývoj štítné žlázy

- endodermální proliferace epitelu faryngu mezi *tuberculum impar* a *copulou*
- slepě zakončený epitelový čep, vazivové stroma z neurální lišty
- obliterující *ductus thyreoglossus* → *foramen caecum*
- ektopická tkáň štítné žlázy



Příštítňá žláza (gl. parathyreoida)



6 mm, 130 mg

Vazivové pouzdro + septa

Kapilární síť

Trámce nebo skupiny žlázových buněk

- Hlavní

- Oxyfilní

- Tukové



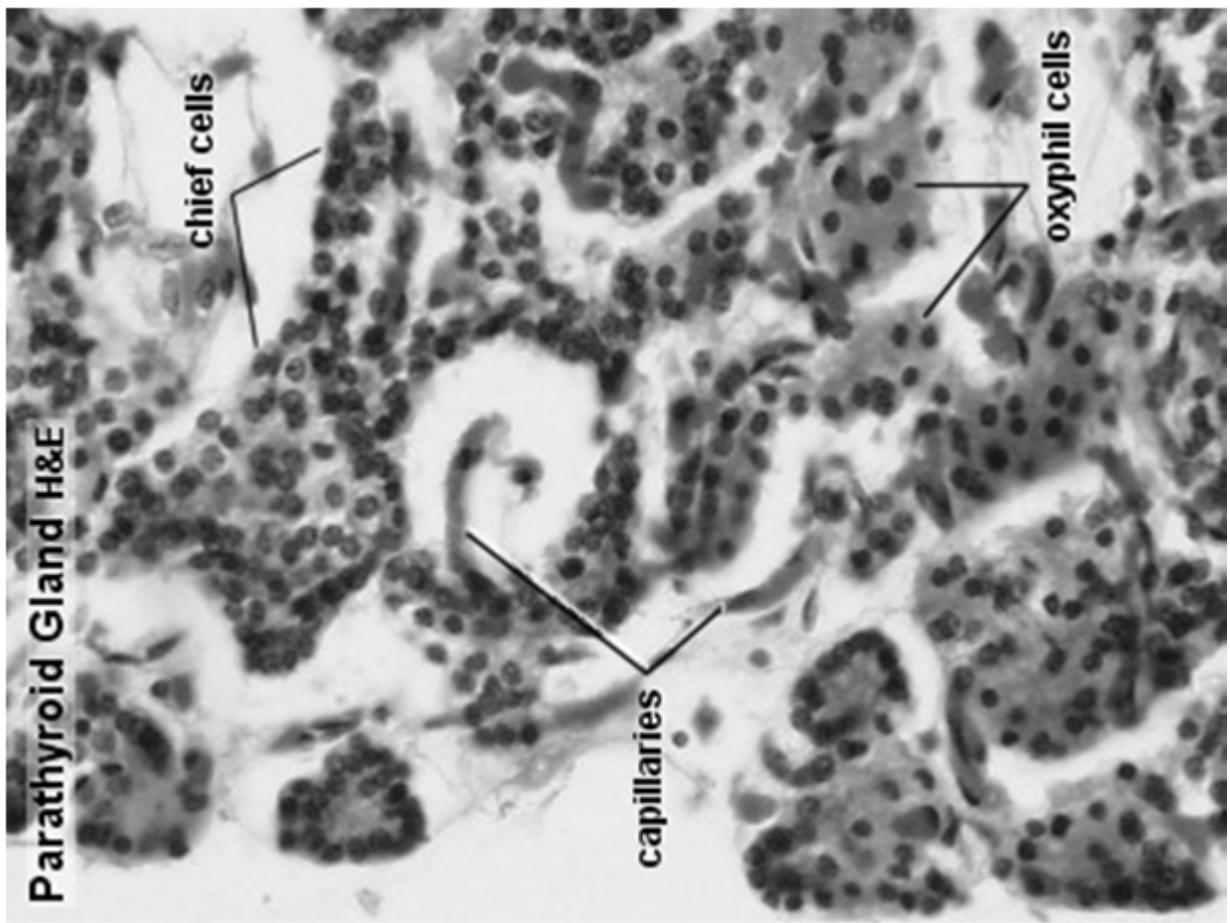
Příštítná žláza (gl. parathyreoida)

Hlavní buňky

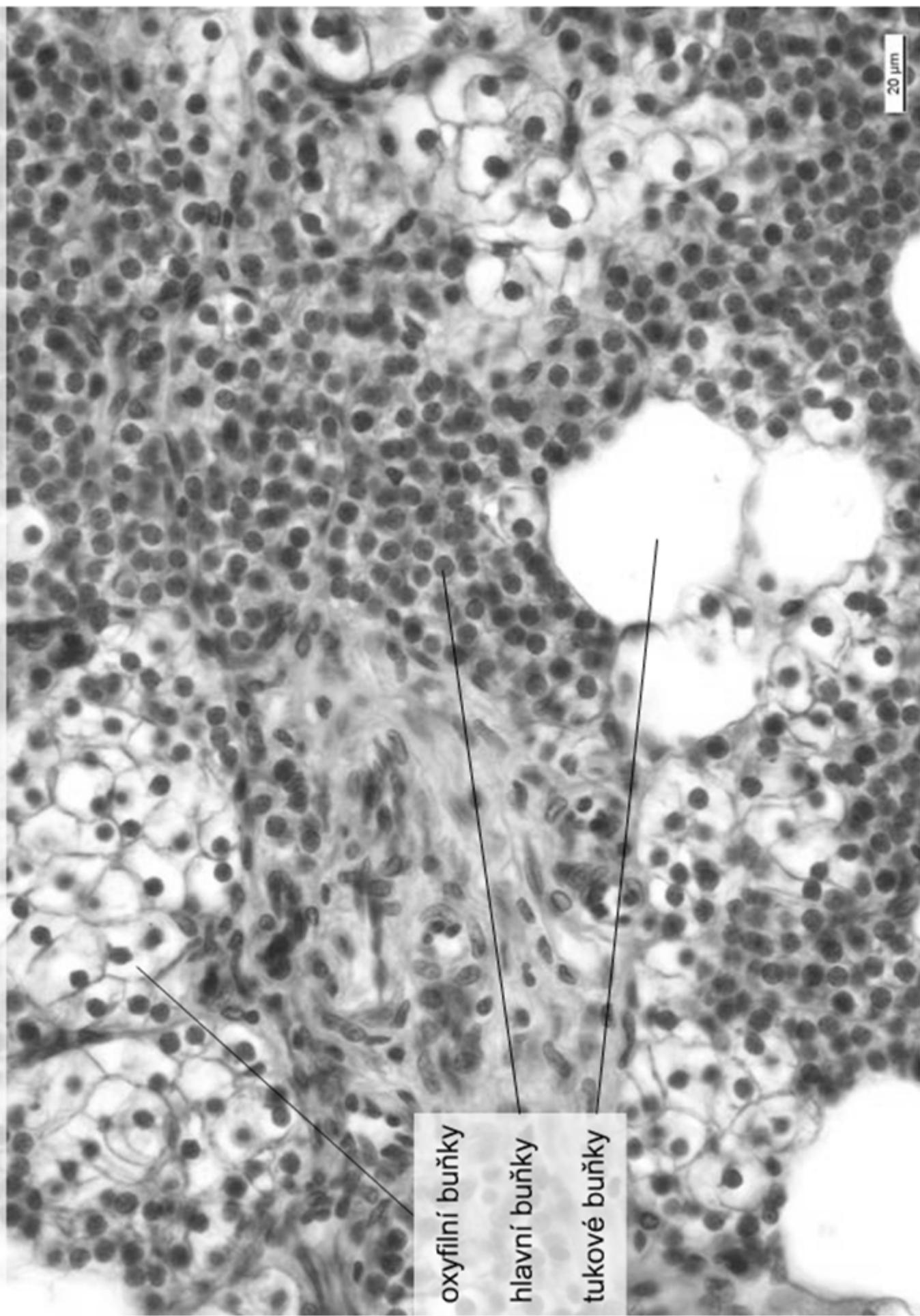
- nejpočetnější
- malé buňky (7-10 μm) s velkým jádrem
- mírně acidofilní
- PTH – vápníkový metabolismus

- *Oxyfilní*

- větší, polyedrické,
- silně acidofilní/eozinofilní
- kulaté jádro
- glykogen

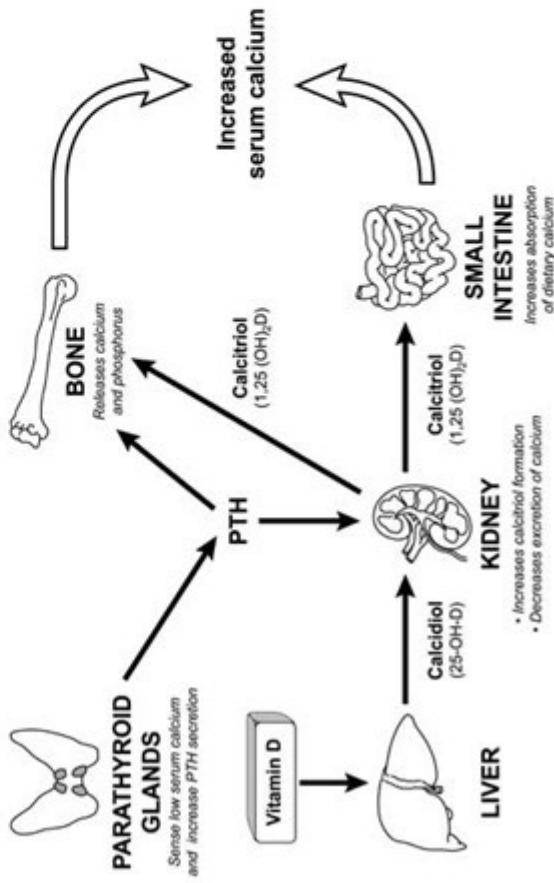
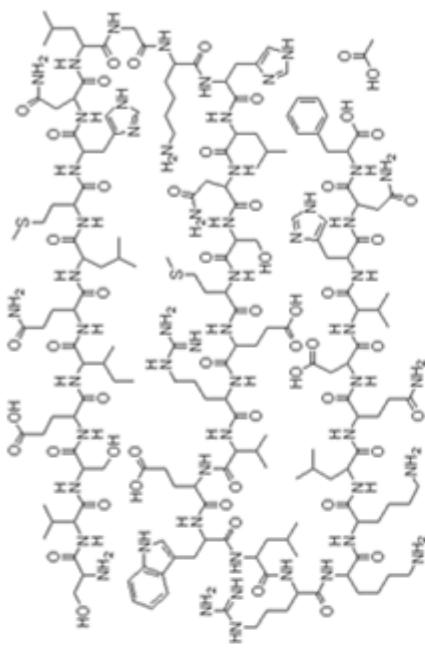


Glandula parathyreoida – pohled II, (HE), objektiv 40x

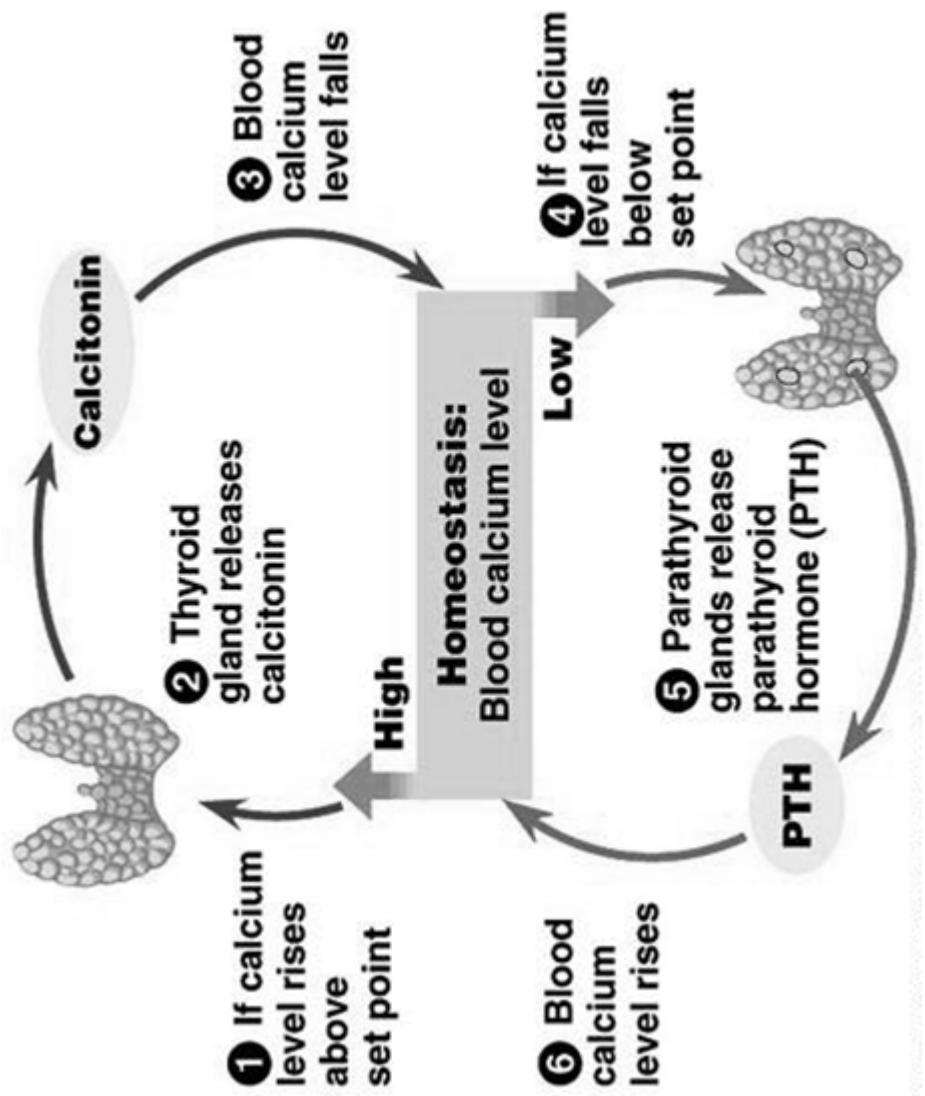


Parathyroidní hormon (PTH, parathormone, parathyrin)

- 84 aminokyselin
- stimulace resorpce osteoklasty
- zvyšuje resorpci Ca^{2+} a Mg^{2+} v nefronu
- zvyšuje absorpcí Ca^{2+} ve střevě (via vD3)

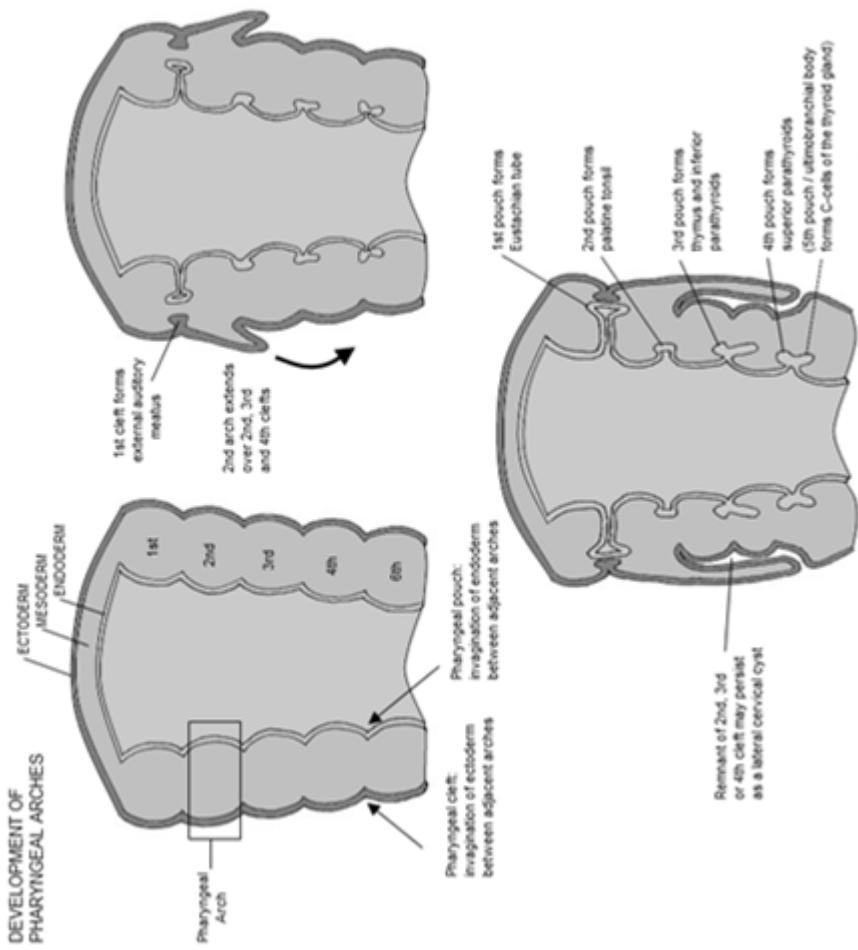


PTH vs. calcitonin

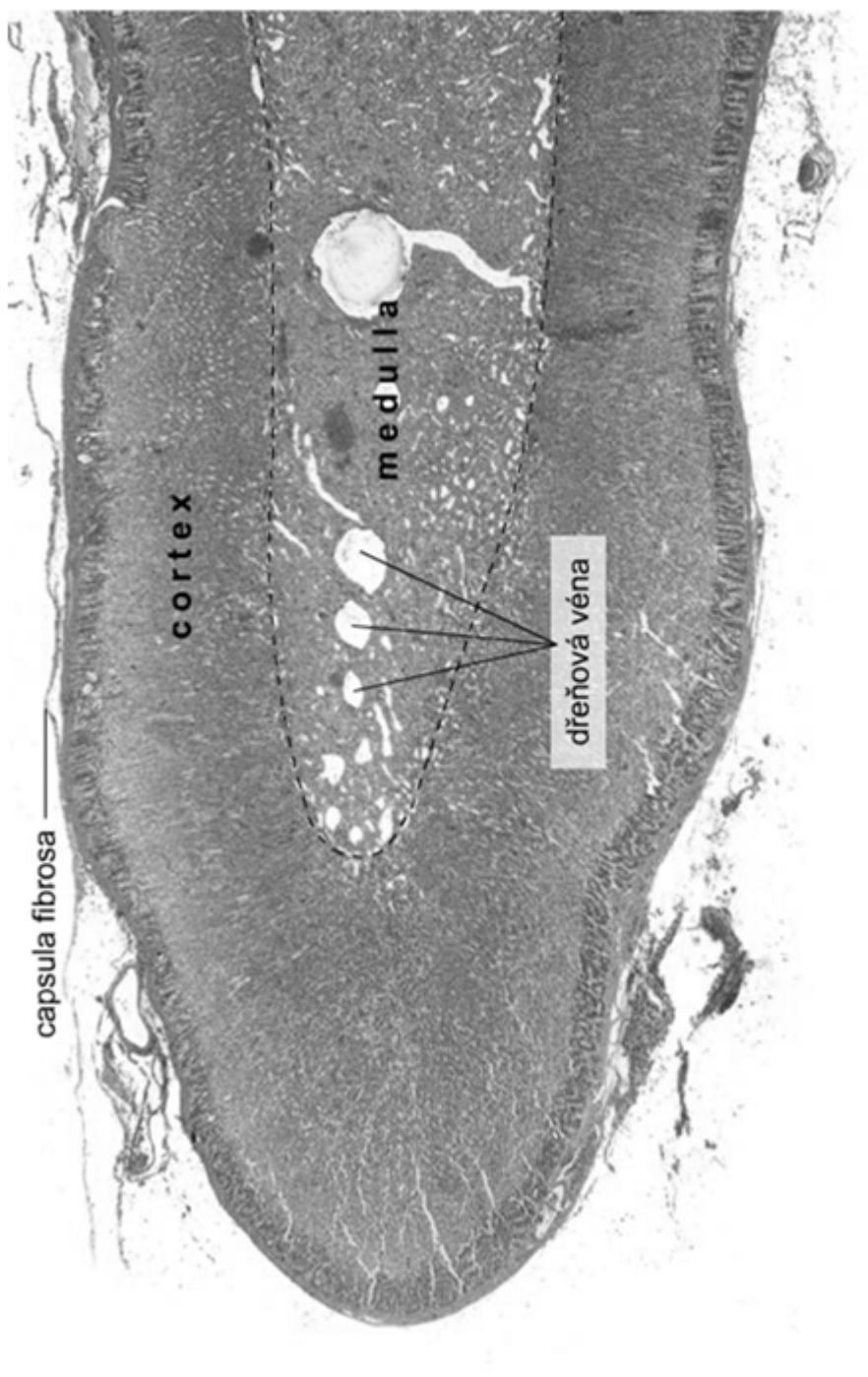


Embryonální vývoj příštítiné žlázy

- glandulae parathyroideae superiores z dorsálního výběžku endodermu 4. faryngeální výchličky
 - glandulae parathyroideae inferiores z dorsálního výběžku 3. faryngeální výchličky
 - společně s thymem sestupují ke spodní části štítné žlázy
 - možnost ektopické příštítiné žlázy v thymu nebo mediastinu



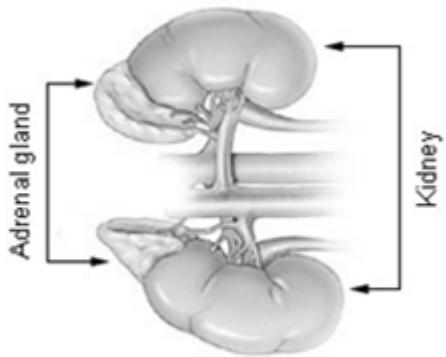
Nadledviny (corpus suprarenalis)



Vazivový obal + septa

Kapilární síť

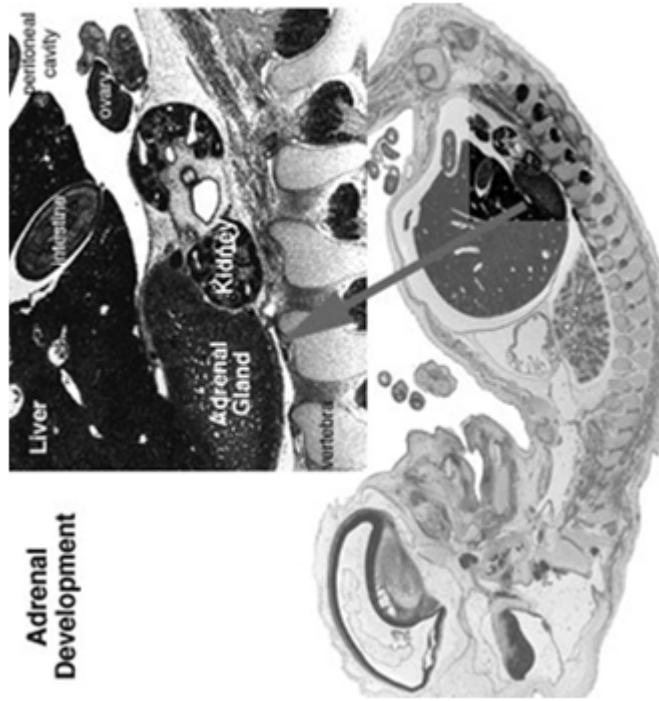
Různý embryonální původ kůry (coelomový epitel) a dřeně (neuronální lišta - neuroektoderm)



Vývoj nadledviny

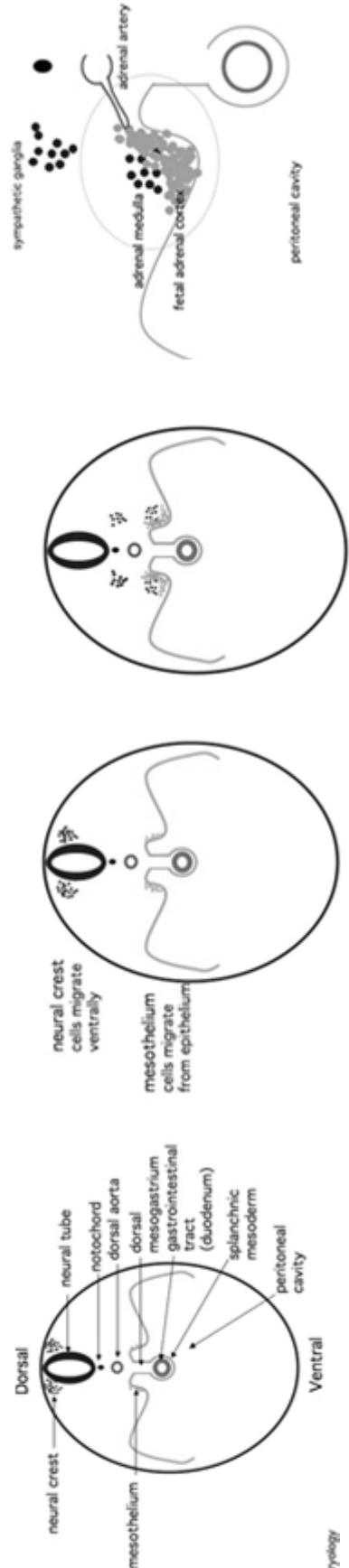
Kůra

- mesoderm
- mesothelium, coelomic epithelium
- primitivní (fetální) kůra: 5. (6.) týden
- součást fetoplacentární jednotky
 - definitivní kůra:
 - druhá vlna proliferace,
 - zona reticularis se plně differencuje kolem 3. roce života

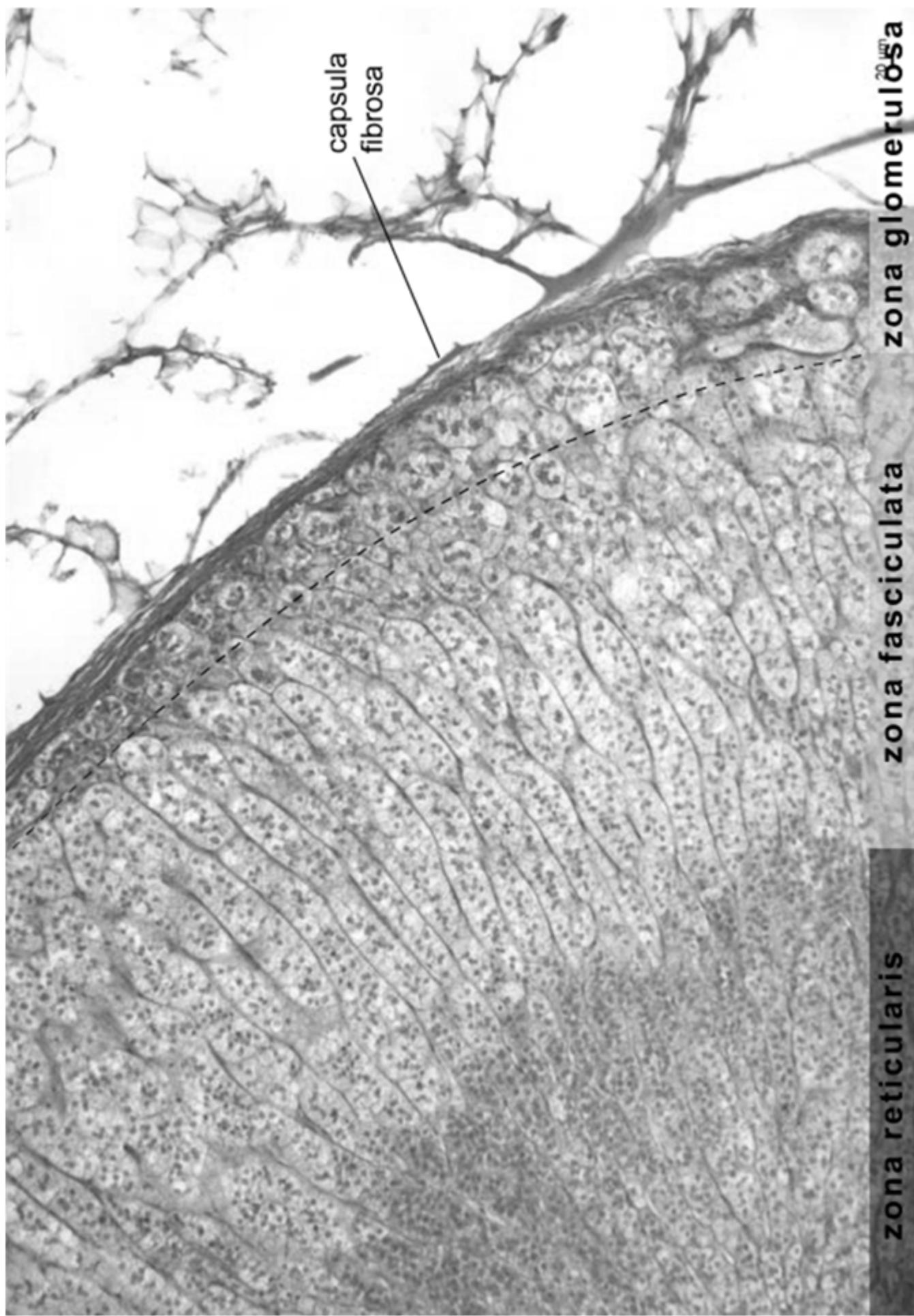


Dřen

- neurální lišta

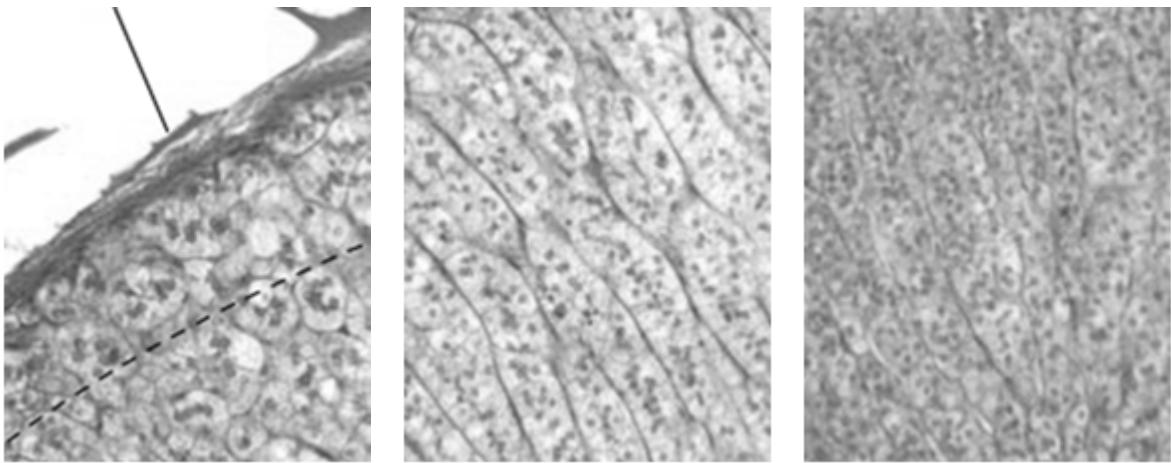


Kůra nadledviny (cortex)

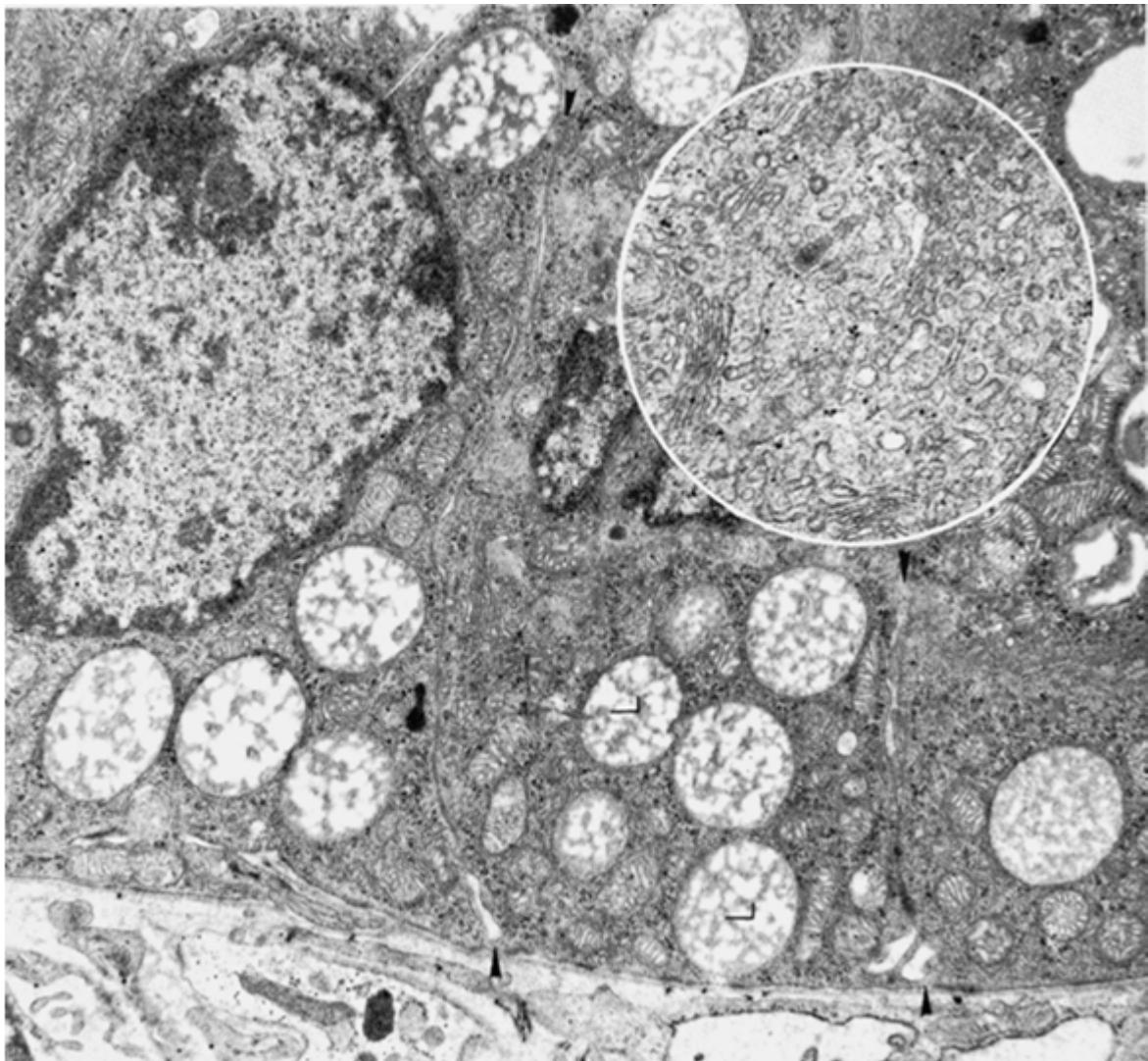


Kůra nadledviny

- **steroidogenní buňky**
 - hladké ER, Golgi, lipidové kapénky, početné mitochondrie s tubulárními kristaly
 - steroidní hormony cortexu = CORTICOSTEROIDY
- **Zona glomerulosa (1/10)**
 - tenká vrstva pod vazivovým obalem
 - malé buňky, klubíčka
 - nepočetné lipidové kapénky
 - **mineralokortikoidy** (aldosteron)
- **Zona fasciculata (6/10)**
 - radiálně uspořádané trabekuly
 - lipidové kapénky v cytoplazmě
 - **glucocorticoids** (kotisol)
- **Zona reticularis (3/10)**
 - větvené trámce malých, acidofilních buněk
 - lipofuscin
 - **androgenní prekurzory**



Hormony kůry nadledviny



- Steroidy produkované v kortexu
= KORTIKOSTEROIDY
- Steroidogenní buňky
 - SER, lipidové kapénky, mitochondrie
 - mineralokortikoidy
 - glukokorticoidy

Aldosteron – zona glomerulosa

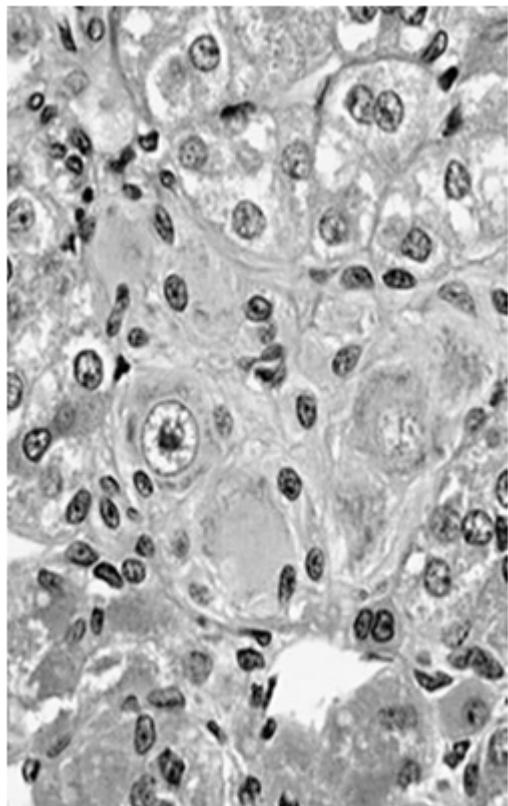
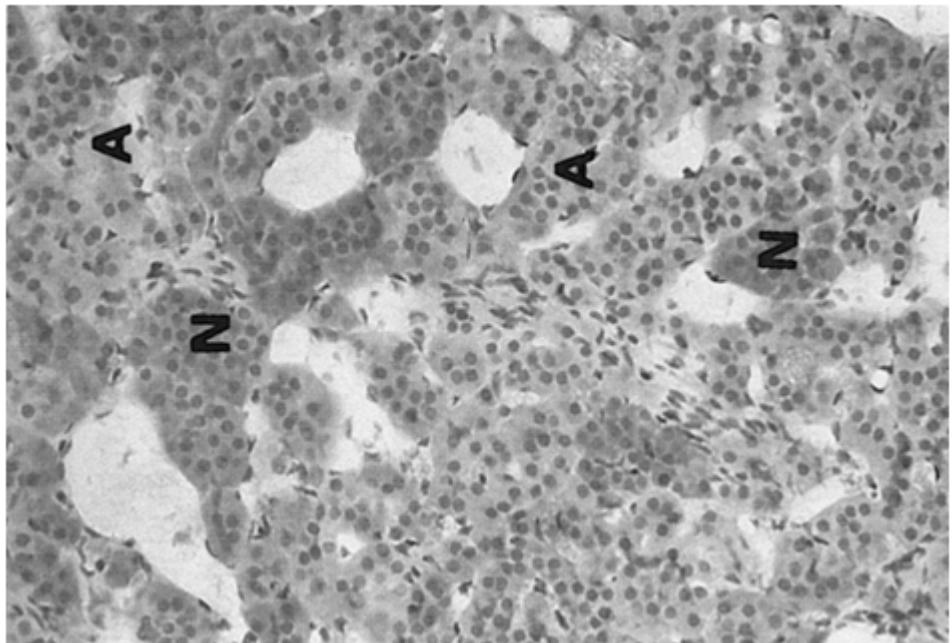
Kortisol – zona fasciculata

Androgeny, estrogeny,
progesteron – zona reticularis

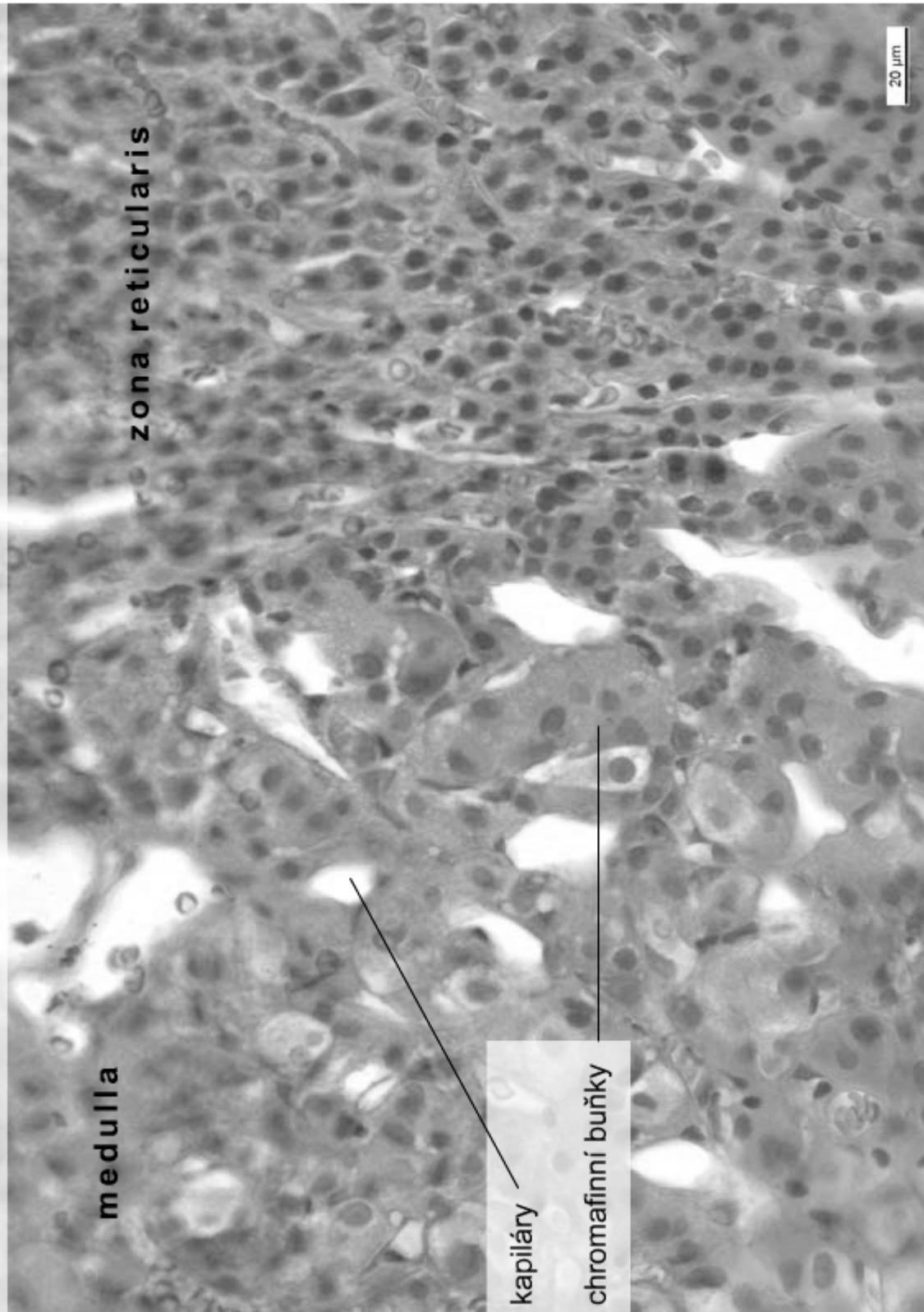
Dřeň nadledviny

Shluky žlázových buněk v retikulárním vazivu

- chromaffinní buňky – modifikované postganglionové neurony
- ganglionové buňky (A, N)
- kapiláry, venuly, nervová vlákna
- adrenalin a noradrenalin

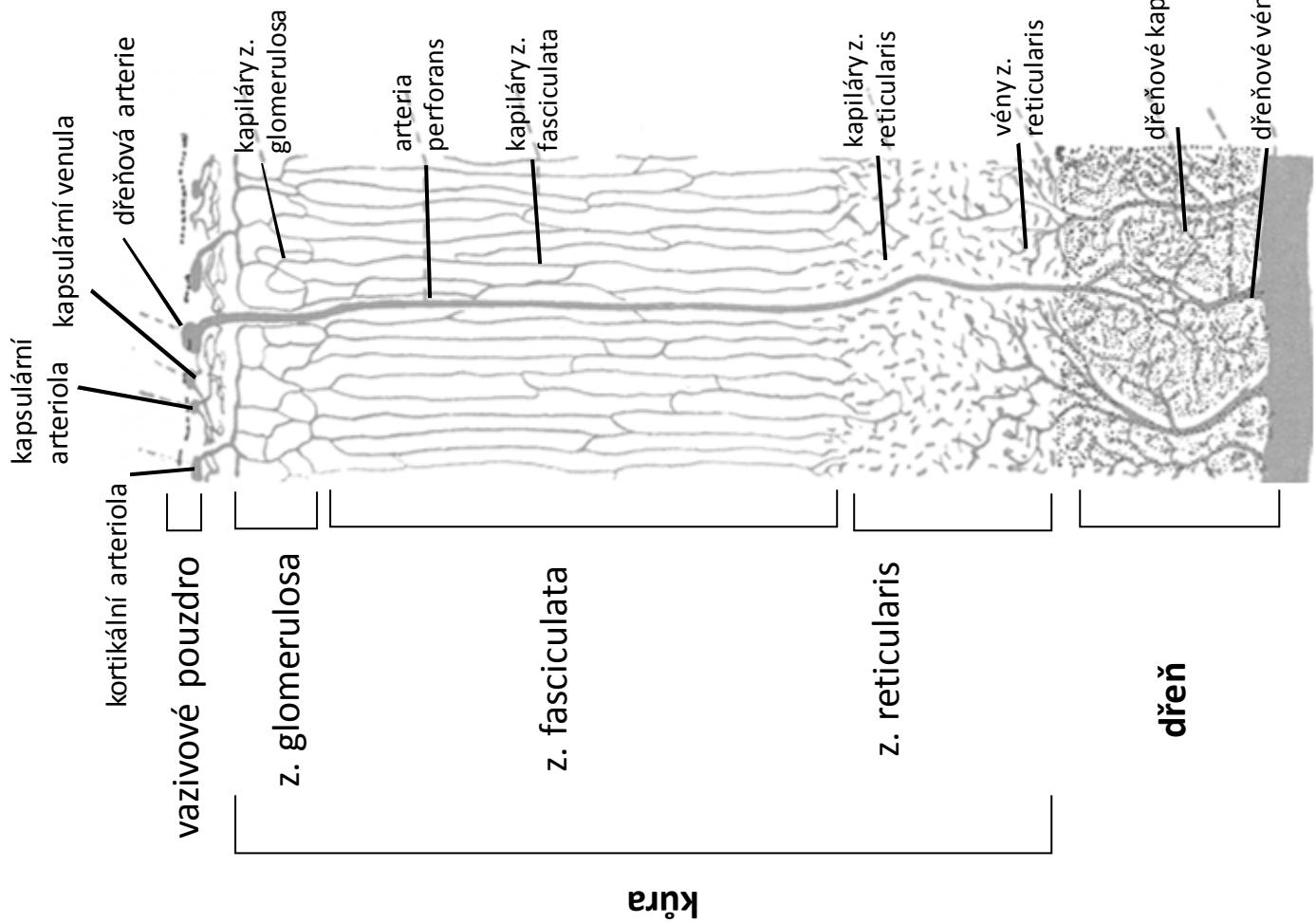


Corpus suprarenale – medulla, (HE), objektiv 40x



Vaskularizace nadledvin

arteriae suprarenalis (3) → arteriální plexus kůry pod vazivovým pouzdrem → radiálně orientované fenestrováne sinusoidní kapiláry přecházející do kapilár dřeně → dřeňové vény → v. *suprarenalis*



Tři regiony arteriálního zásobení

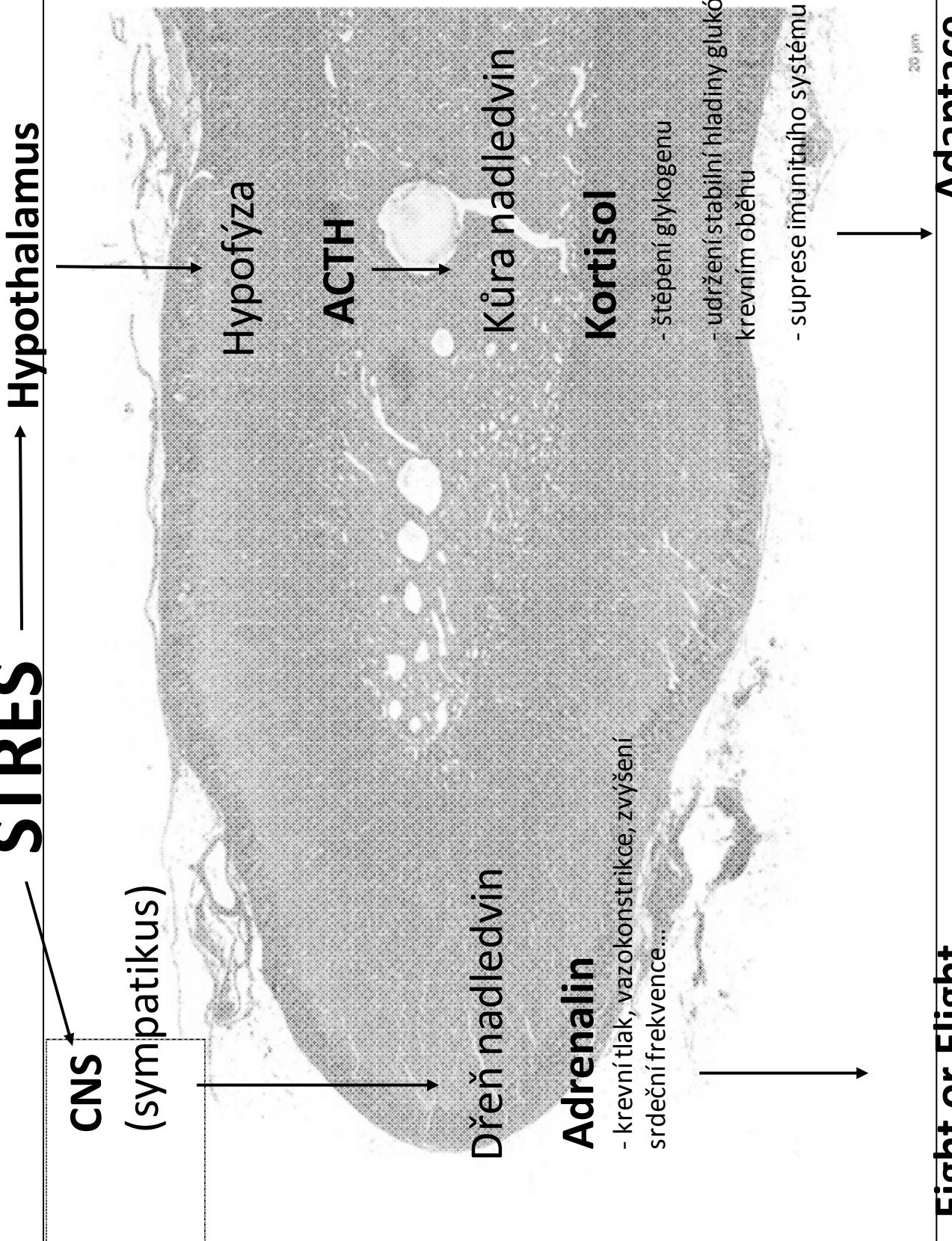
- 1) vazivové pouzdro a subkapsulární oblast kůry
- 2) radiální kapiláry kůry a navazující dřeňové kapiláry
- 3) dřeňové kapiláry z *aa. perforantes*

Hormony nadledvin

Region (zóna)	Hormony	Cílová tkáň	Hormonální efekt	Kontrola
Zona glomerulosa	Mineralokortikoidy (aldosteron)	Ledviny	Zvýšení renální reabsorpce Na+ a vody Synergický efekt s ADH Vylučování K+	součást renin-angiotensinového systému, produkce na základě zvýšené hladiny K ⁺ nebo nízké hladiny Na ⁺
Zona fasciculata	Glukokortikoidy (hydrokortison)	Většina buněk	Uvolnění aminokyselin ze svalů, lipidů z tukové tkáně, periferní utilizace lipidů protizánětlivé účinky	Stimulace ACTH
Zona reticularis	Androgeny	Většina buněk	U dospělých mužů nepodstatný U dětí a žen růst kostí, svalů, krvetvorba	Stimulace ACTH
Dřeň	Epinefrin, norepinefrin	Většina buněk	Zvýšení srdeční aktivity, centralizace oběhu, bronchodilatace, glykogenolýza, regulace glykémie	Sympatikus

Kůra

STRES



Děkuji za pozornost

Dotazy a komentáře
pvanhara@med.muni.cz