

Lokální hormony

Eikosanoidy

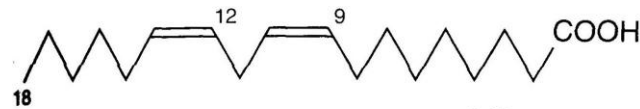
Histamin

Bradykinin

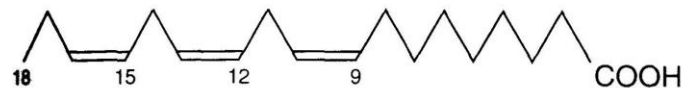
Serotonin

Eikosanoidy

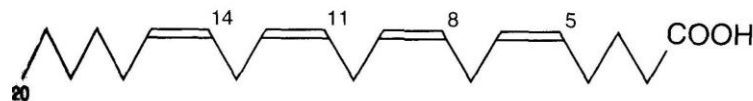
- odvozeny od polynenasycených C₂₀ mastných kyselin (PUFAs)
 - **kyseliny arachidonové** (AA; 20:4n-6)
 - kyseliny eikosapentaenové (EPA; 20:5n-3)
 - kyseliny dihomo- γ -linolenové (DGLA; 20:3n-6)
- prekurzory v cytoplazmatické membráně a membráně jádra > uvolněny **fosfolipázou A₂** > tvorba eikosanoidů cyklooxygenázami (COX), lipoxygenázami (LOX) a dalšími enzymy



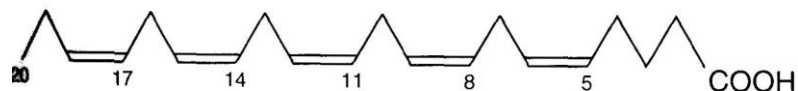
kys. linolová (ω 6, 18:2, $\Delta^{9,12}$)



kys. linolenová (ω 3, 18:3, $\Delta^{9,12,15}$)




kys. arachidonová (ω 6, 20:4, $\Delta^{5,8,11,14}$)



kys. eikosapentaenová (ω 3, 20:5, $\Delta^{5,8,11,14,17}$)

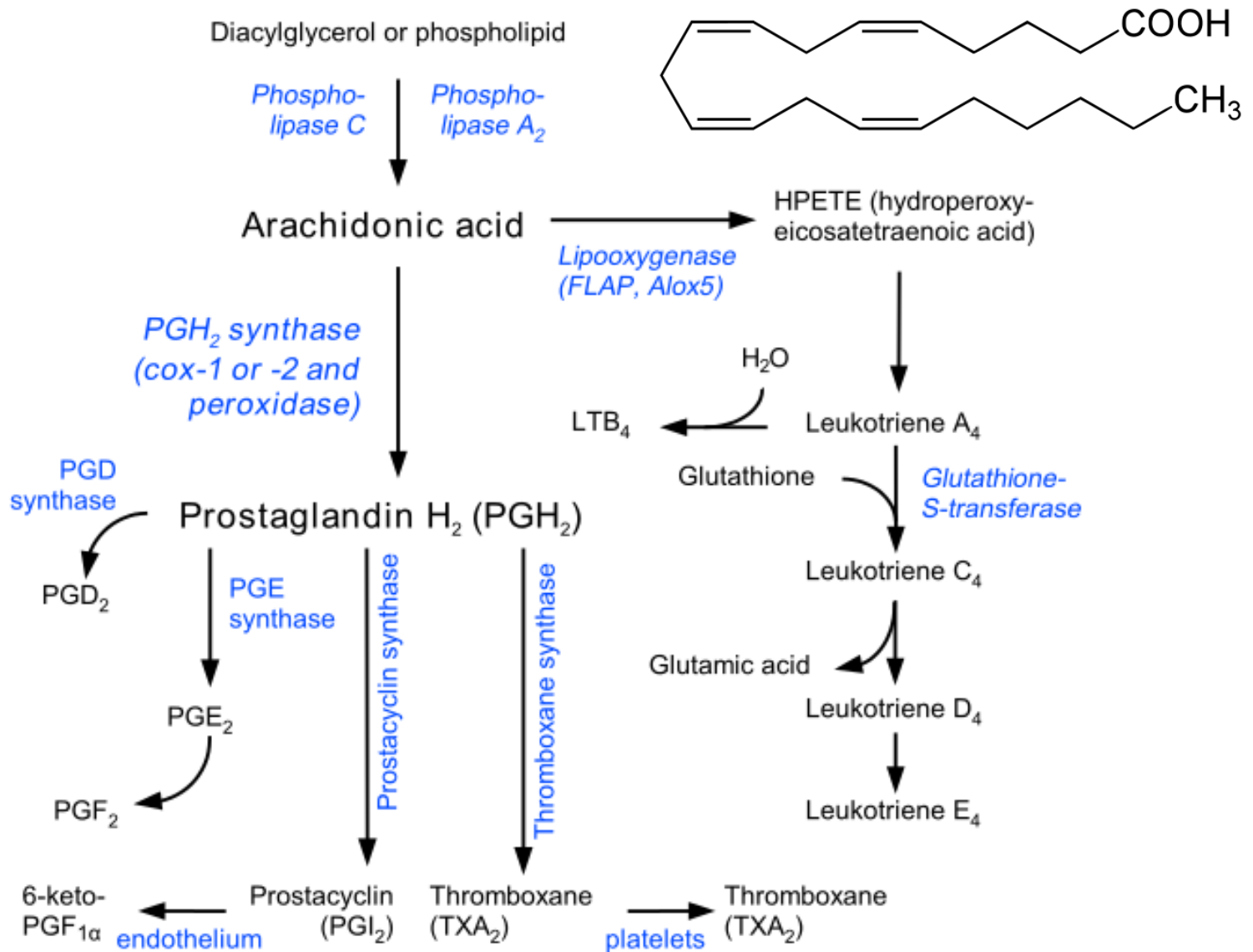
Eikosanoidy - syntéza

- syntéza probíhá zejména v: endoteliálních buňkách
 leukocytech
 krevních destičkách
 ledvinách
- biosyntéza eikosanoidů může probíhat ve všech typech buněk kromě červených krvinek
- eikosanoidy nejsou v buňkách skladovány
- 4 hlavní skupiny:
 - leukotrieny (LOX)**
 - prostaglandiny (COX)**
 - prostacykliny (COX)**
 - tromboxany (COX)**

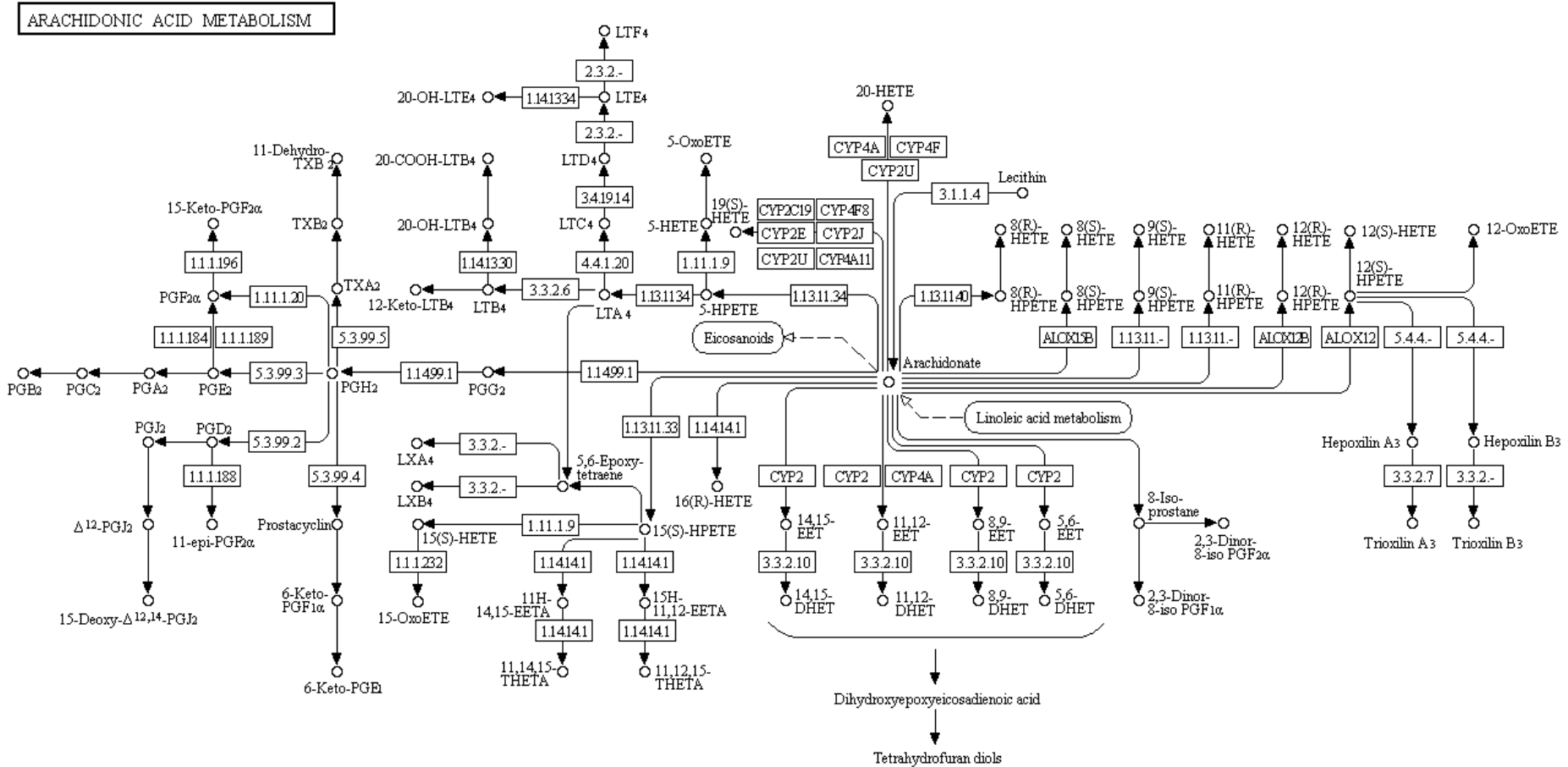
prostanoidy

 - hepoxiliny (LOX)
 - lipoxiny (LOX)
 - epi-lipoxiny (LOX)
 - epoxyeicosatrienové kyseliny (cytochrom P450 epoxygenázy)
 - isoprostany (cytochrom P450 epoxygenázy)
- základem COX dráhy je prostaglandin G (PGG_2) a H (PGH_2)

Eikosanoidy - syntéza

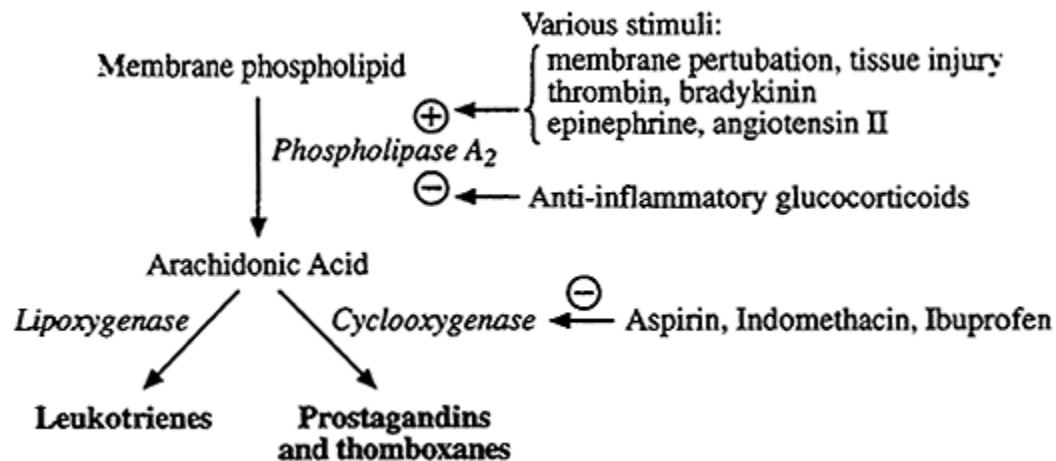


Eikosanoidy - syntéza



Eikosanoidy - působení

- evolučně konzervované
- tvorba řízena nervově i hormonálně (zvýšení hladiny Ca^{2+} , otok buňky atd.)



- rychle degradovány > omezený transport na velké vzdálenosti
- specifický efekt na cílové buňky v blízkosti místa jejich tvorby
- mohou působit i v rámci intracelulárních signálních drah
- vazba na **receptory spřážené s G proteiny** (stimulace nebo inhibice tvorby cAMP; štěpení fosfatidylinositol-4,5-bisfosfátu a uvolňování Ca^{2+}) nebo **jaderné receptory** (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR γ)

Eikosanoidy - působení

- eikosanoidy účinkují už ve velmi nízkých koncentracích (jako hormony)
- krátký poločas rozpadu, působí tedy na autokrinní a parakrinní úrovni (narozdíl od klasických hormonů)
- účinky v organismu se liší nejen podle druhu eikosanoidu, ale i podle toho, na které receptory může v daném místě působit

Biologická role eikosanoidů:

- zprostředkovávají zánětlivou odpověď, zvláště v případě kloubů (revmatická artritida), kůže (psoriáza) a očí
- účastní se vzniku bolesti a horečky
- participují na regulaci krevního tlaku
- účastní se regulace koagulace (např. agregace destiček)
- zprostředkovávají imunitní reakce (chemotaxe, nodulace a další)
- ovlivňují činnost ledvin (vazodilatace a ovlivnění glomerulární filtrace)
- podílí se na kontrole některých dějů rozmnožovacího systému (např. porodu)
- účast na regulaci spánkového cyklu

Eikosanoidy – příklady působení

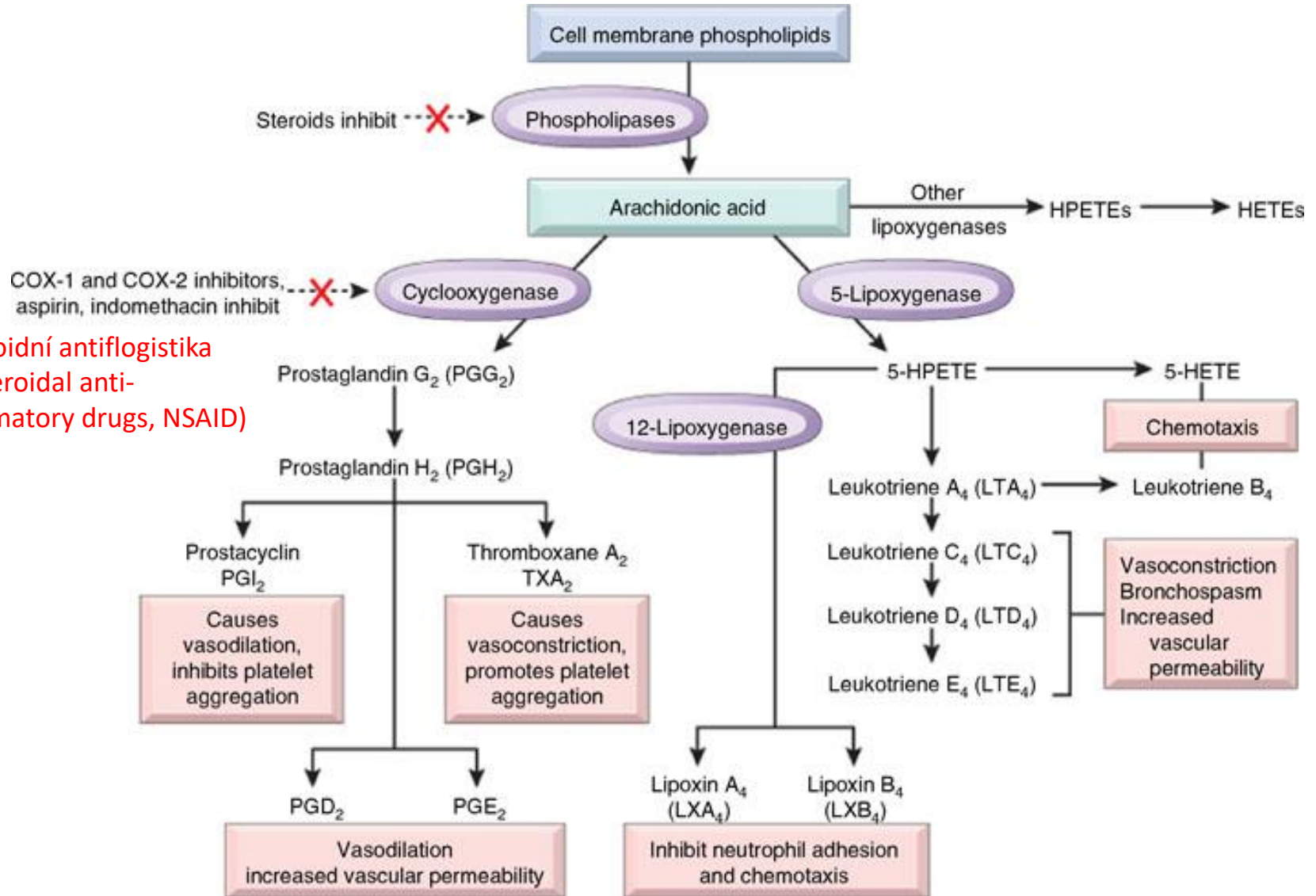
Leukotrieny

- kontrakce hladkého svalstva bronchů (astma), cév, střeva (průjmy), dělohy (potrat)
- nepřímo zvyšují cévní permeabilitu a způsobují edémy
- podporují uvolňování histaminu, kyslíkových radikálů a lysozymu
- podporují chemotaxi a adhezi

PGE₂

- stimuluje kontrakci hladkého svalstva střev a dělohy, ale inhibuje kontrakce cév a bronchů
- vyvolává vazodilataci a zvyšuje permeabilitu cév (otoky)
- stimuluje tvorbu reninu a zvyšuje glomerulární filtraci v ledvinách
- inhibuje sekreci žaludeční kyseliny a pepsinu, stimuluje produkci mucinu a tím napomáhá ochraně žaludeční sliznice (inhibitory COX mohou způsobit vznik žaludečních vředů)
- podporuje demineralizaci kostí
- inhibuje sekreci hormonů a lipolýzu
- zvyšuje tělesnou teplotu (horečka) a vyvolává bolest (stejně působí také PGI₂)

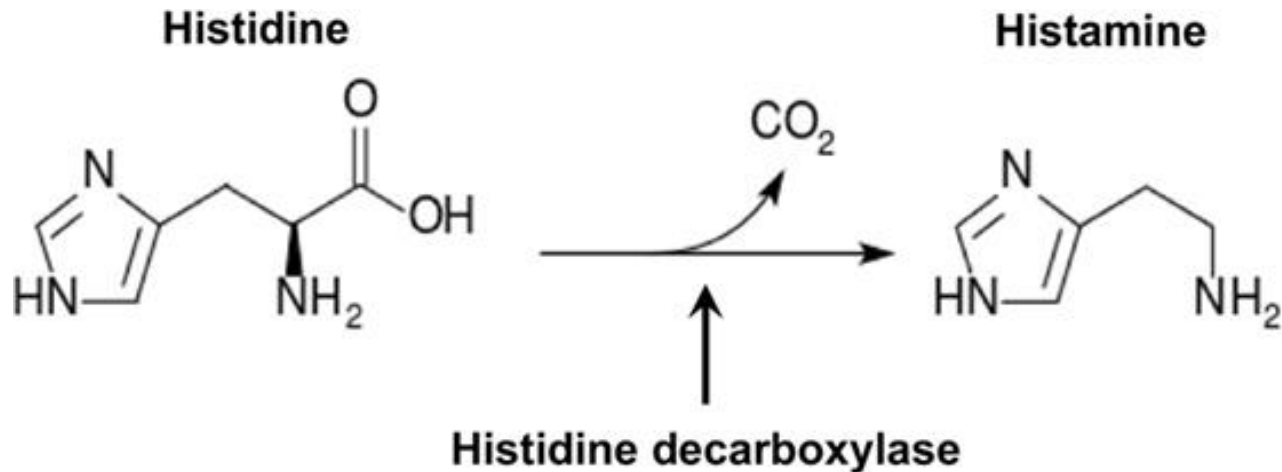
Eikosanoidy - působení



Nesteroidní antiflogistika
(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID)

Histamin

- hormon a neurotransmitter
- odvozen od aminokyseliny histidinu (histidindekarboxyláza)



- produkován především nervy, tkáňovými mastocyty a bazofilními granulocyty, enterochromafinními (ECL) buňkami v žaludku
- během imunitní reakce je jeho syntéza stimulována komplexy antigen-protilátka (IgE) a aktivovaným komplementem
- jeho tvorbu inhibuje adrenalin, PGE₂ a samotný histamin
- primárně působí lokálně, ale v reakci na alergen může způsobit celotělovou reakci (anafylaktický šok)
- histaminové receptory (H₁ – H₄) spřaženy s G proteiny

Histamin - působení

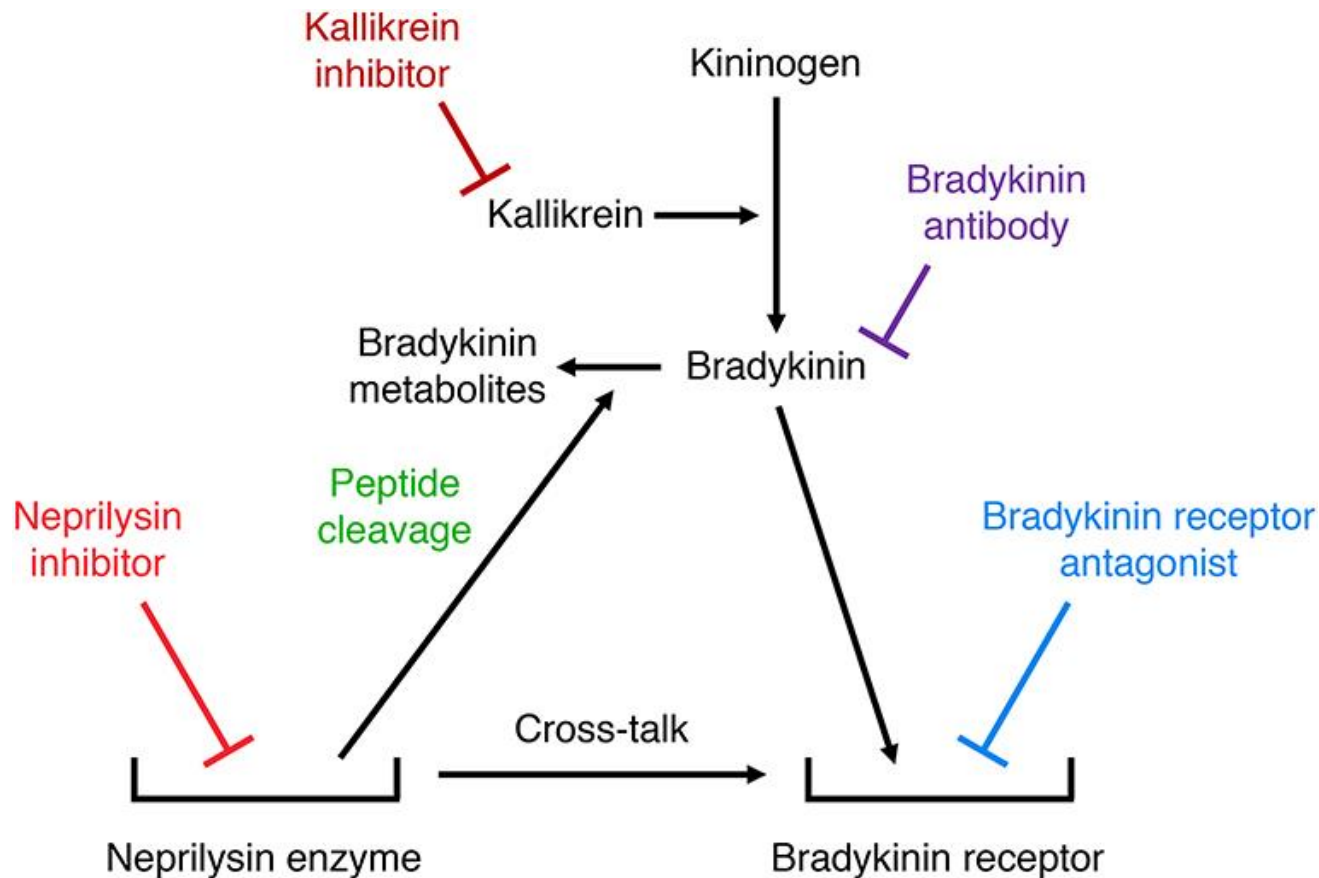
- **stimuluje vazodilataci a zvyšuje permeabilitu cév > edémy > snížení krevního tlaku** (i přesto, že stimulací přes H_2 receptory posiluje srdeční stah a zvyšuje srdeční frekvenci)
- vazodilatace vyvolána přímo nebo nepřímo přes podporu tvorby oxidu dusnatého v endotelu
- ovlivňuje hladkou svalovinu (kontrakce dělohy, bronchů a střev)
- stimuluje parietální buňky žaludku k produkci kyseliny chlorovodíkové
- drážděním periferních nervů způsobuje **svědění**
- je příčinou symptomů alergické reakce typu I (kopřivka, senná rýma)

Terapie

- antihistaminika H_1 (alergické reakce), antihistaminika H_2 (žaludeční vředy)
- podávání sympatomimetik

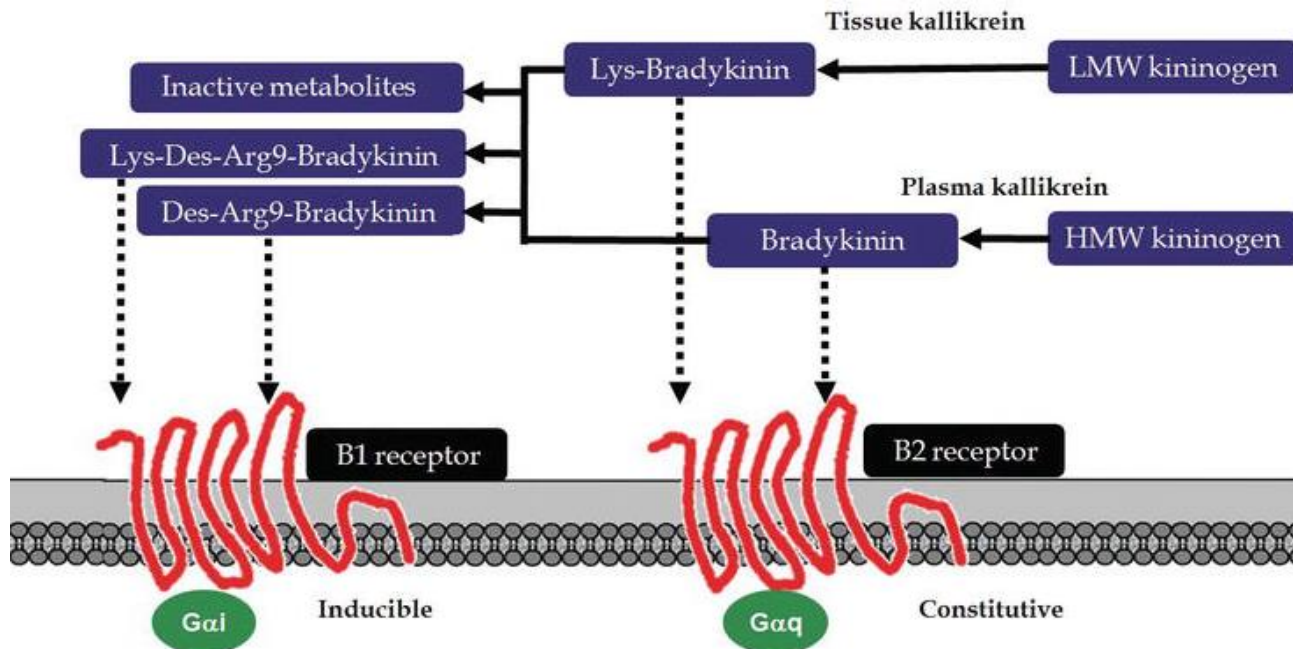
Bradykinin

- syntéza závislá na přeměně kalikreinogenu na aktivní enzym **kalikrein**
- kalikrein se aktivuje při zánětech, popáleninách, vlivem toxinů, peptidáz a v rámci aktivace koagulační kaskády
- degradace kininázami



Bradykinin - působení

- více typů bradykininu; vazba na B₁ (indukovatelné) a B₂ (konstitutivní) receptory spřažené s G proteiny
- účinky podobné histaminu
- vazodilatace, zvýšení permeability cév a pokles krevního tlaku
- zvýšení srdeční frekvence a svalového stahu
- stimulace kontrakce hladké svaloviny (děloha, střevo, bronchy)
- stimulací volných nervových zakončení vyvolává **bolest**
- stimuluje sekreci v gastrointestinálním traktu
- stimuluje diurézu v ledvinách



Serotonin

- odvozen od aminokyseliny tryptofanu (5-hydroxytryptamin)
- hormon a **neurotransmitter**
- **tvorba v CNS (10 %), enterochromafinních buňkách střeva (90 %)**, trombocytech, proximálních tubulech ledvin a bronších

Působení:

- uplatňuje se především při přenosu nervového vzruchu
- ovlivnění nálady („hormon štěstí“)
- serotonergní neurony v mozku pravděpodobně hrají důležitou úlohu ve střídání cirkadiálních rytmů a v navození spánku (součást syntézy melatoninu)
- **stimuluje kontrakce hladkého svalstva** (děloha, bronchy, střevo, cévy)
- podporuje agregaci trombocytů a tedy srážení krve
- vzhledem k výše zmíněnému má velký vliv při poraněních
- působením na cévy může vyvolat bolesti hlavy (migréna)