

# Homeostáza – regulace - chronobiologie

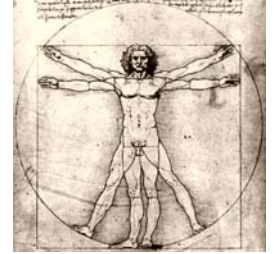
Homeostáza  
Principy regulace a poruchy fyziologických regulací  
Obecná endokrinologie



1

# Homeostáza

- organismus je otevřený systém
  - výměna energie a informací s okolím stále narušují stálost
- organismus je mnohobuněčný systém
  - jednotlivé bb. vyžadují ke svému fungování stabilní prostředí
- **homeostáza** = stálé vnitřní prostředí
  - tj. stálé složení ICT a ECT



2

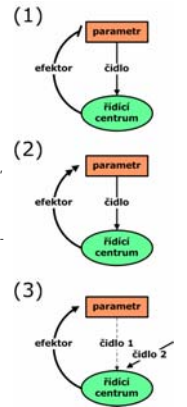
# Homeostatické mechanismy - regulace

- stability vnitřního prostředí je dosaženo **regulací většiny důležitých parametrů zpětnou vazbou**
  - regulovaný systém
    - čidlo (např. baroreceptor) – předání informace (nervy) efektorovému orgánu (hypotalamus) - efekt (změna aktivity vegetativního systému)
- typy regulací
  - negativní zpětná vazba
  - pozitivní zpětná vazba (+ "bludný kruh")
  - anticipační regulace

3

# Principy regulace

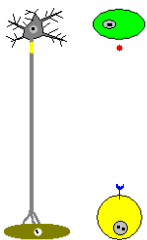
- (1) negativní zpětná vazba
  - vychylka regulovaného parametru vyvolá reakci, která vrací hodnotu do původního stavu
    - naprostá většina biologických regulací – např. uvolnění inzulínu při vzestupu glykémie, zadržení sodíku při poklesu tlaku, .....
- (2) pozitivní zpětná vazba
  - malá vychylka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



4

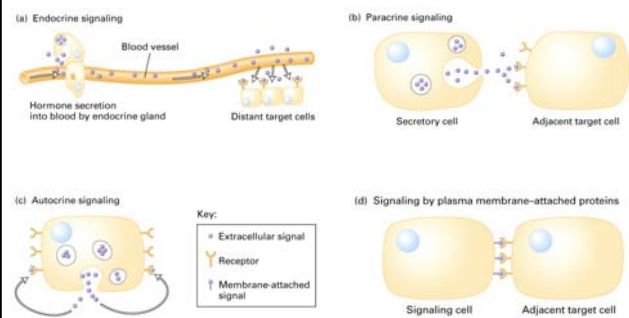
# Efektorové systémy regulací – nervy a hormony

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



5

# Způsoby mezibuněčné signalizace



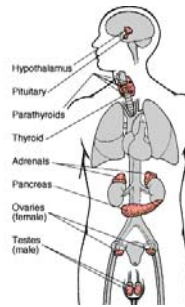
6

## Terminologie

- hormon – receptor – cílová buňka
- endokrinní – parakrinní - autokrinní
- receptivita - responsivita
- ligand - agonista - antagonist
- kompartmenty

7

## “Klasické” a “neklasické” endokrinní žlázy a tkáň



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

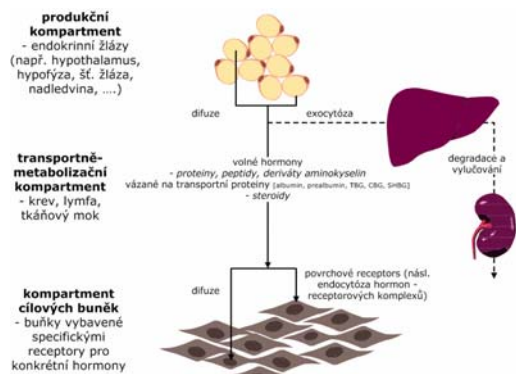
8

## Funkce hormonů

- zajišťování a udržování homeostázy
  - kontrola extracelulárního objemu
  - krevní tlak
  - elektrolytové složení
  - koncentrace iontů
- regulace dodávky energie
  - metabolismus
  - tvorba a využití zásob
- reprodukce
  - růst a vývoj reprodukčních orgánů a sekundárních pohl. znaků
  - produkce gamet
  - sexuální chování
  - těhotenství a laktace
- růst a vývoj
  - časování a zástava růstu

9

## Endokrinní kompartmenty



10

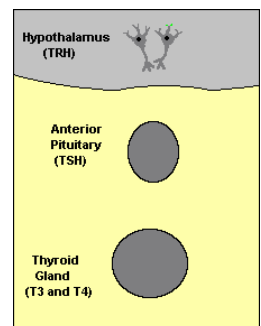
## Klasifikace hormonů - struktura

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

11

## Zpětnovazebná kontrola produkce hormonů

- typicky negativní zpětná vazba
  - hormon - hormon
    - osa hypothalamus – hypofýza
    - perif. žláza
  - hormon – substrát
    - glukóza – inzulin
    - glukóza – glukagon
    - elektrolyty – ADH
    - Ca – parathormon



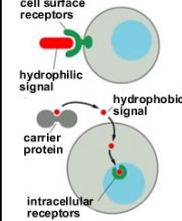
12

# Receptory hormonů

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

13

# Mechanismus účinku hormonů - receptory

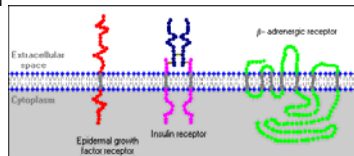


- Povrchové receptory
  - aktivace enzymů a ostatních molekul = akutní účinek
    - změna konformace (katalytsky aktivní vs. neaktivní)
      - otevření kanálu
      - kovalentní modifikace (P, de-P)
      - degradace receptoru ("down-regulation")
- Intracelulární receptory
  - ovlivnění genové exprese = pozdní účinek
    - transkripce genů a syntéza nových proteinů
      - syntéza enzymu/receptoru ("up-regulation")
      - růst & diferenciace
      - buněčné dělení

14

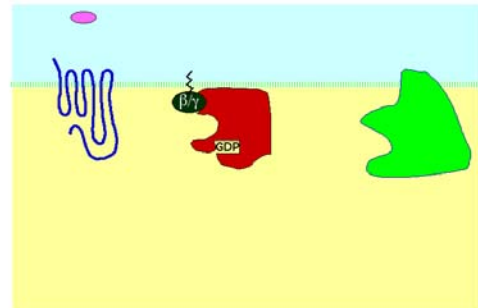
# (1) Hormony s povrchovými receptory

- proteinové a peptidové hormony, catecholaminy
  - vazba hormonu (tj. **prvního posla**) na receptor vede k vytvoření **druhého posla**
    - druhý posel zajišťuje přenos signálu uvnitř buňky (**signální transdukcí**)
- struktura povrchových receptorů
  - extracelulární, transmembránová a cytoplazmatická doména
- typy signální transdukcce
  - aktivace of G-proteinu
  - aktivace proteinkináz
  - otevření iontového kanálu



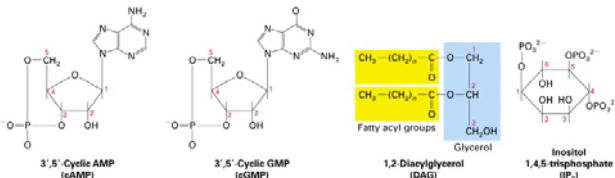
15

# Receptory s G-proteiny



16

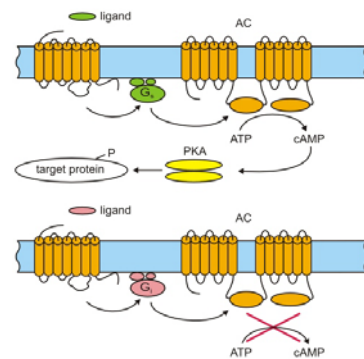
# Typy druhých poslů



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

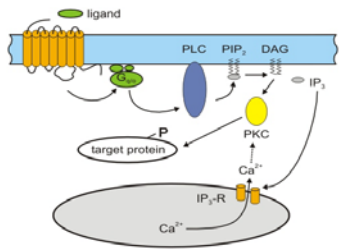
17

# cAMP signalizace



18

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



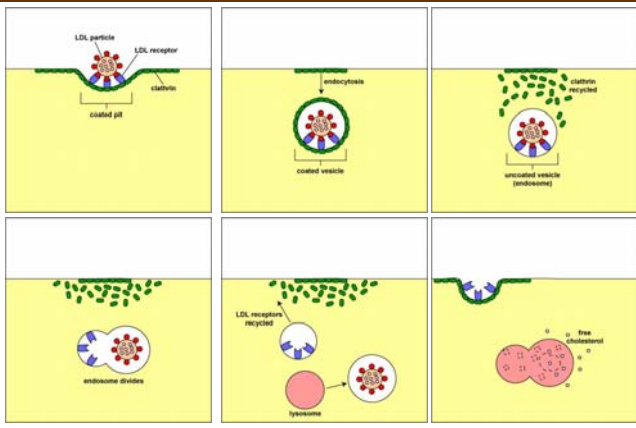
19

## Efekty – aktivace kináz

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

20

## Osud komplexů hormon-receptor

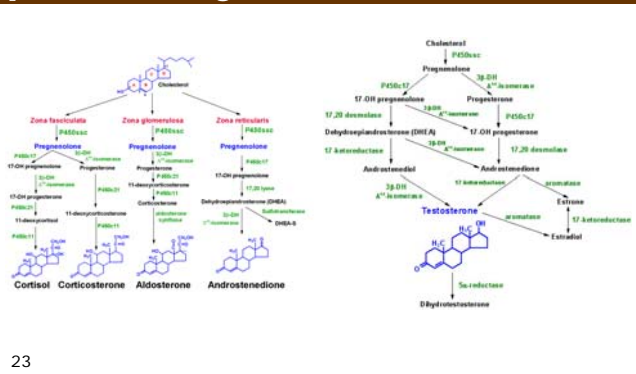


## (2) Hormony s intracelulárními receptory

- komplexy hormon-receptor fungují jako **transkripční faktory**
  - ovlivňují genovou expresi v cílové buňce
- (1) receptory v **cytoplasmě**
  - (A) steroidy
    - tvořeny z cholesterolu (pregnenolonu)
    - typy:
      - glukokortikoidy (kortizol) - stimule ACTH
      - mineralokortikoidy (aldosteron) - stimule AT II
      - androgeny (testosteron) - stimule LH
      - estrogeny (estron, estradiol, progesteron) - stimule FSH, LH
    - v krvi transportovány ve vazbě na nosiče (TGB, CBG, SHBG, albumin, transthyretin)
    - difundují přes membránu
  - (2) receptory v **jádře**
    - (A) 1, 25-dihydroxyvitamin D receptor (VDR)
    - (B) thyroid hormone receptor (TR)

22

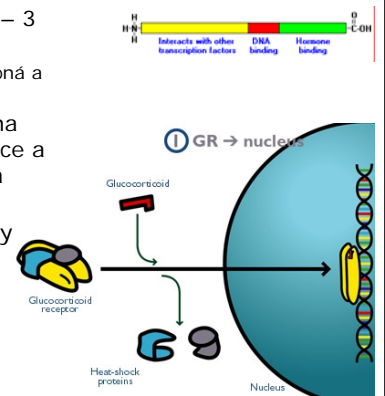
## Steroidy – nadledvina a pohl. žlázy



23

## (A) Cytoplasm. receptory

- struktura receptoru – 3 domény
  - aktivační, DNA-vazebná a hormon-vazebná
- po vazbě hormonu na receptor jeho aktivace a translokace do jádra
- vazba na hormon responsivní elementy (HREs) genů
- transkripce genů



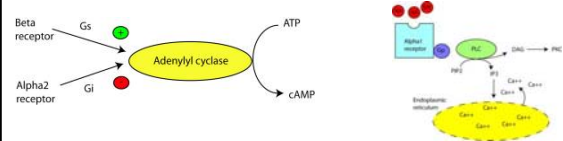
24

## (B) Jaderné receptory

- pro ne-steroidní ligandy
  - vitamin D<sub>3</sub> a T<sub>3</sub>
  - v inaktivním stavu jsou již vázány na DNA a blokovány inhibitorem,
  - vazba hormonu aktivuje transkripci

25

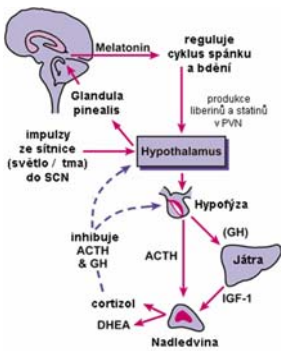
## Receptivita a rezpozivita buňky – příklad adrenergní receptory



- receptivita
  - hormon ovlivňuje jen ty buňky, které pro něj mají receptor
- rezpozivita
  - typ odpovědi závisí na konkrétní signální transdukcii
  - tentýž hormon může vyvolávat různý účinek v různých tkáních
- např. adrenergní receptory
  - β<sub>1</sub>, β<sub>2</sub>, β<sub>3</sub> a α<sub>2</sub> = G-protein
  - α<sub>1</sub> = PLC
  - ligandy: adrenalin, noradrenalin, agonisté

26

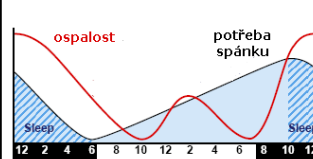
## Denní (cirkadiánní) rytmus



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

27

## Cyklus spánek & bdění

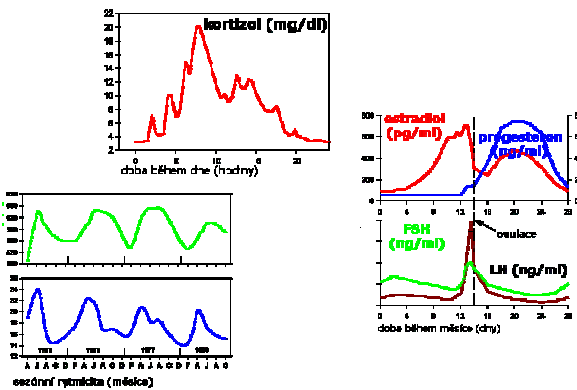


- poruchy spánku
  - spánková apnoe
  - insomnie
  - narkolepsie a hypersomnie
  - parasomnie ("náměsíčnost")
  - prim. nokturnální enuresis

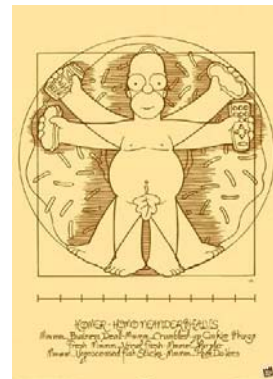


28

## Diurnální, lunární a sezónní



29



30