

Hormonální regulace biochemických procesů

Petra Lipovová, VŠCHT Praha

Biochemie II

Co byste měli umět..

- definovat pojem hormon, receptor, neurotransmitter, endokrinní žlázy, endokrinní, parakrinní (tkáňový) a autokrinní hormon
- umět popsat funkci hypothalamu a hypofýzy v hormonální regulaci, obecné mechanismy působení hormonů plus příklady
- podrobně znát funkci a mechanismus působení inzulinu, glukagonu, adrenalinu, thyroxinu, vasopresinu
- rámcově znát chemickou podstatu a funkci jednotlivých hormonů

HORMON:

- signální molekula zajišťující u mnohobuněčných organismů komunikaci mezi buňkami, tkáněmi a orgány
- koordinované řízení růstu, vývoje, homeostasy atd.



VŠCHT PRAHA
Nepihlášený host (1)

Hormon vs. Neurotransmitter

	Hormon	Neurotransmitter
Definice	látky, které jsou produkovány v organismu a transportovány v tkáňových tekutinách jako krev nebo míza, stimulující specifické buňky nebo tkáně k akci	látky, které se uvolňují na konci nervové buňky po příchod nervového impulsu, přenos impulsu do jiného neuronu, svalu nebo jiné struktury
Výskyt	rostliny i živočichové	živočichové
Přenos	přenášejí se krví či mizou	přenášeny přes synaptickou štěrbinu
Kde působí	na vzdáleném místě, odkud jsou přenášeny (neplatí pro všechny)	jsou v přímém spojení se svými cílovými buňkami
Délka odezvy	několik minut až dní	během milisekund

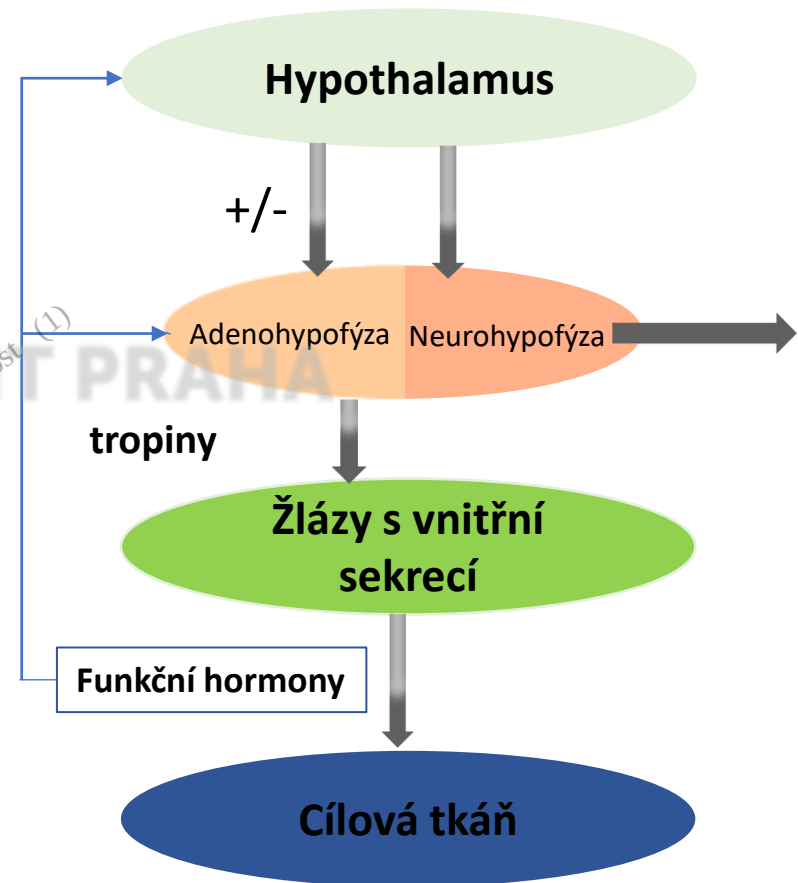
HIERARCHICKÉ USPOŘÁDÁNÍ HORMONÁLNÍ REGULACE HYPOTHALAMO-HYPOFYZÁLNÍHO SYSTÉMU

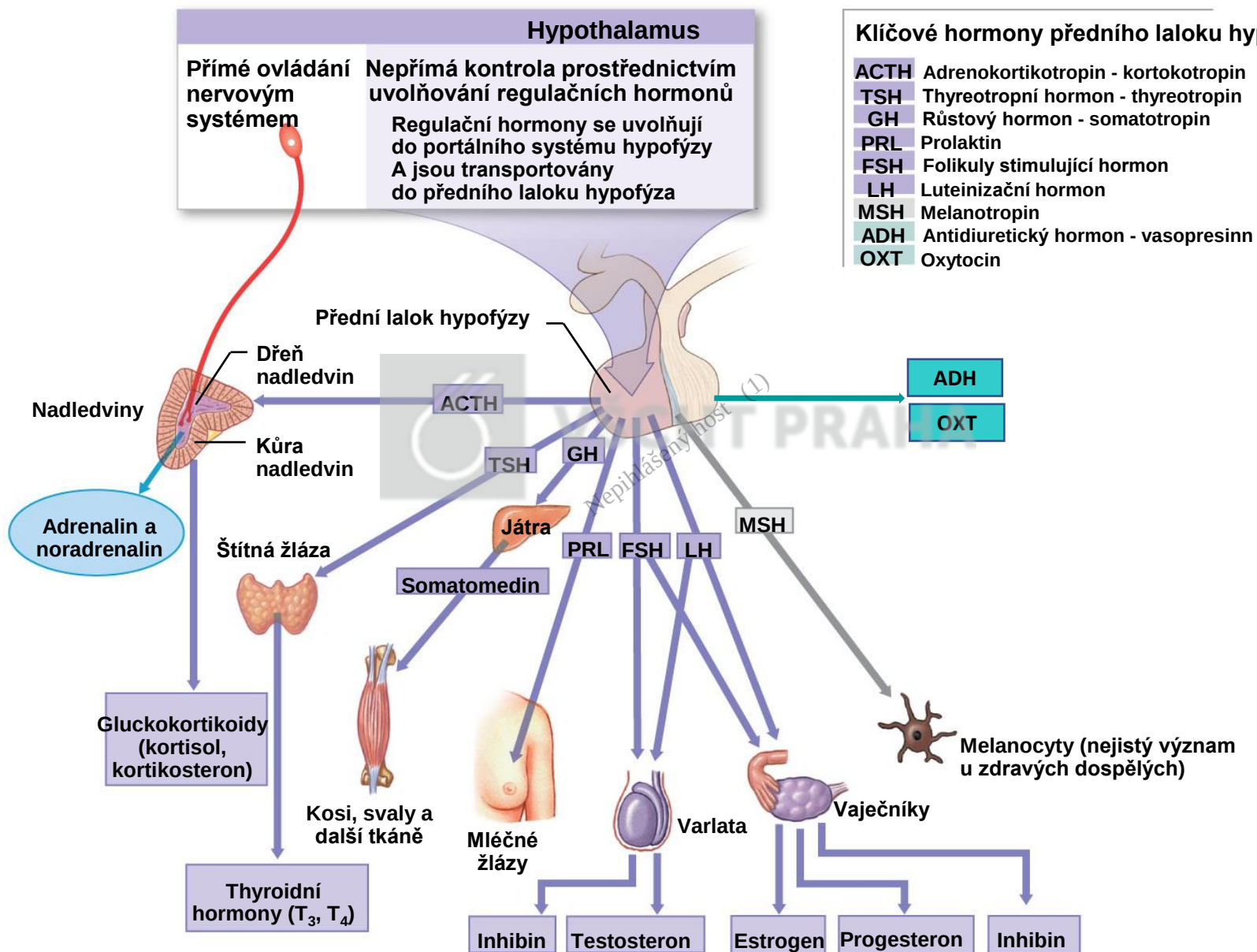
Dvě třídy hormonů hypotalamu:

Liberiny - stimulují syntézu a sekreci jednoho nebo více hormonů v adenohypofýze

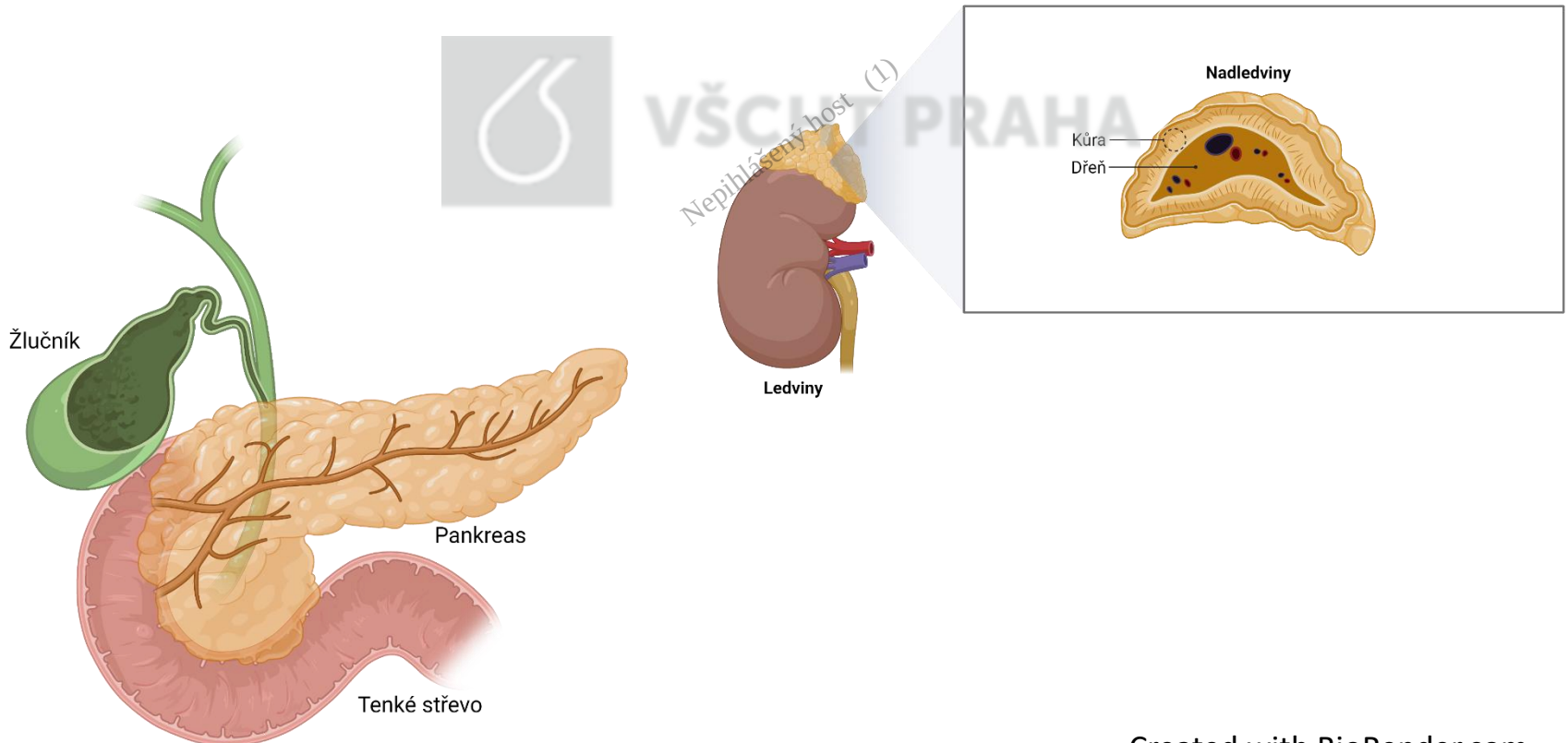
Statiny - snižují syntézu a sekreci hormonů z adenohypofýzy

Rychlost sekrece je řízena zpětnou vazbou





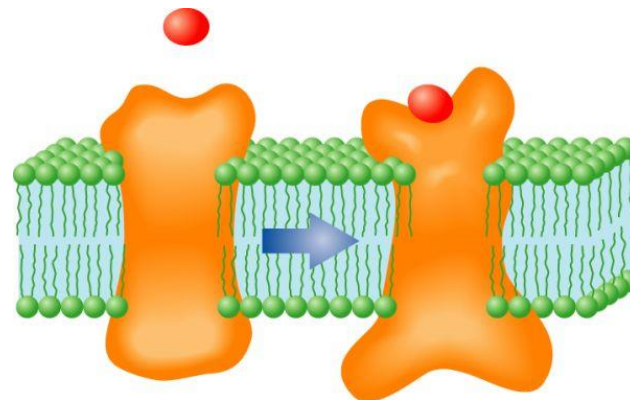
- Některé důležité endokrinní žlázy (**slinivka břišní, dřeň nadledvin** aj.) nejsou pod přímým vlivem hypothalamo-hypofyzálního systému - uvolňují hormony na základě jiných podnětů: potrava, stres, změny iontového složení krve



MECHANISMS PŮSOBNÍ HORMONŮ

Receptor

- bílkovina specificky vážící jinou molekulu např. hormon
- integrální membránové nebo cytoplasmatické bílkoviny
- různé tkáně mají různé kombinace receptorů
- přítomnost nebo nepřítomnost receptoru předurčuje citlivost buňky k hormonu

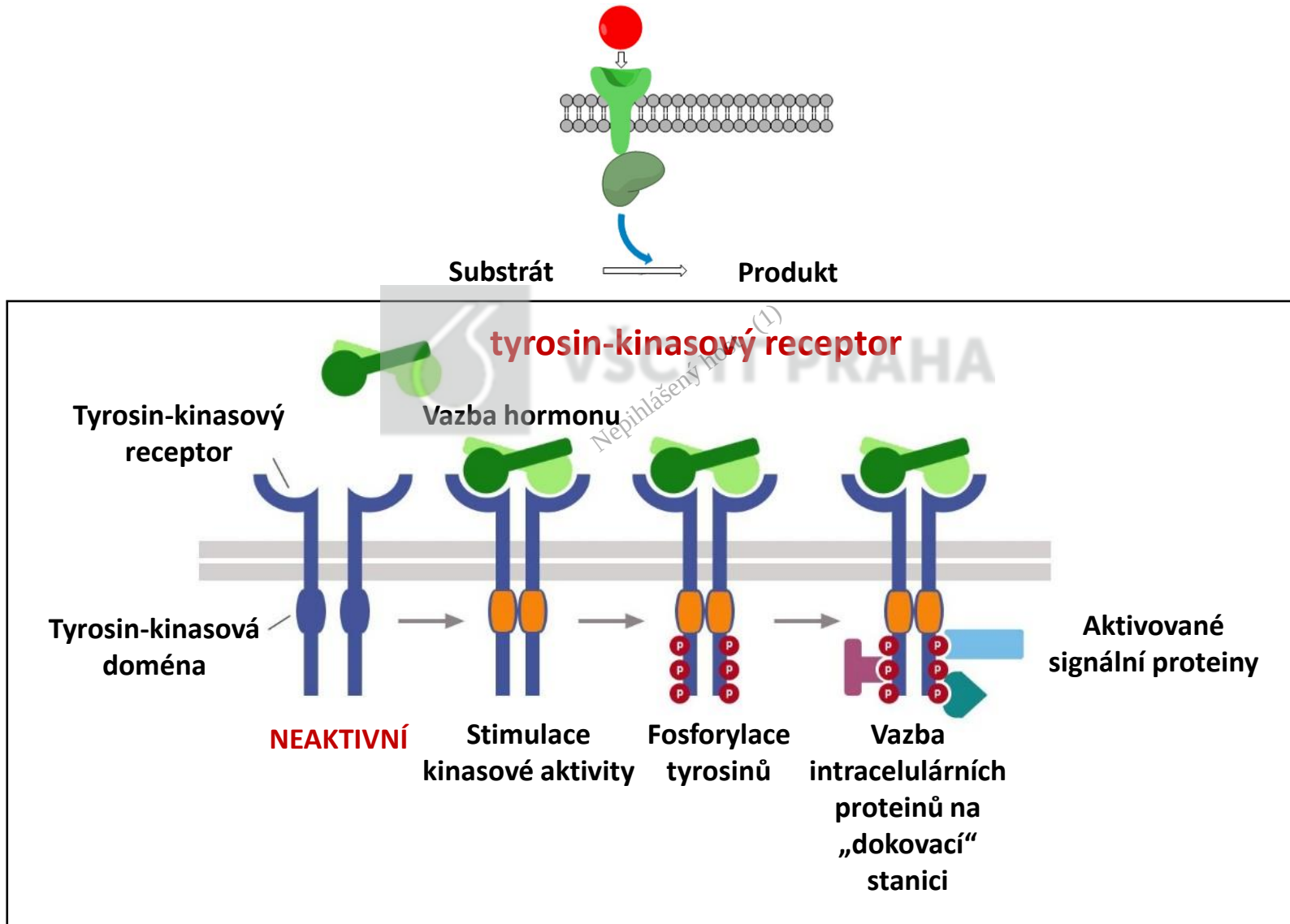


Konečný efekt:

- ovlivnění enzymové aktivity
 - *ovlivnění propustnosti membrán*
- ovlivnění proteosyntézy

Ovlivnění enzymové aktivity

- prostřednictvím enzymové aktivity receptoru



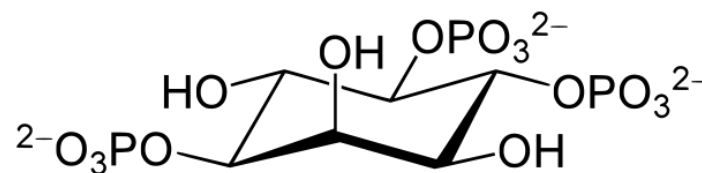
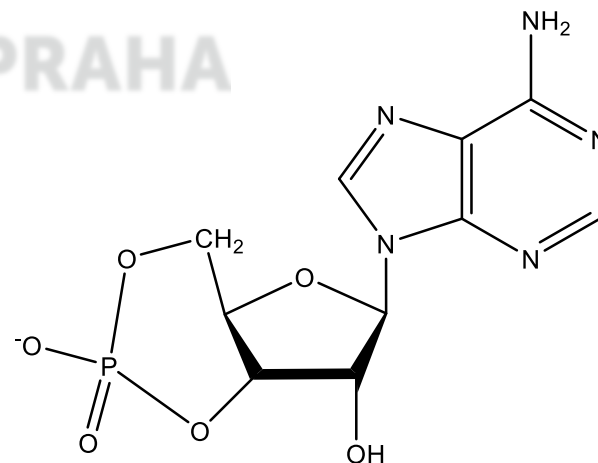
- **prostřednictvím druhých poslů**

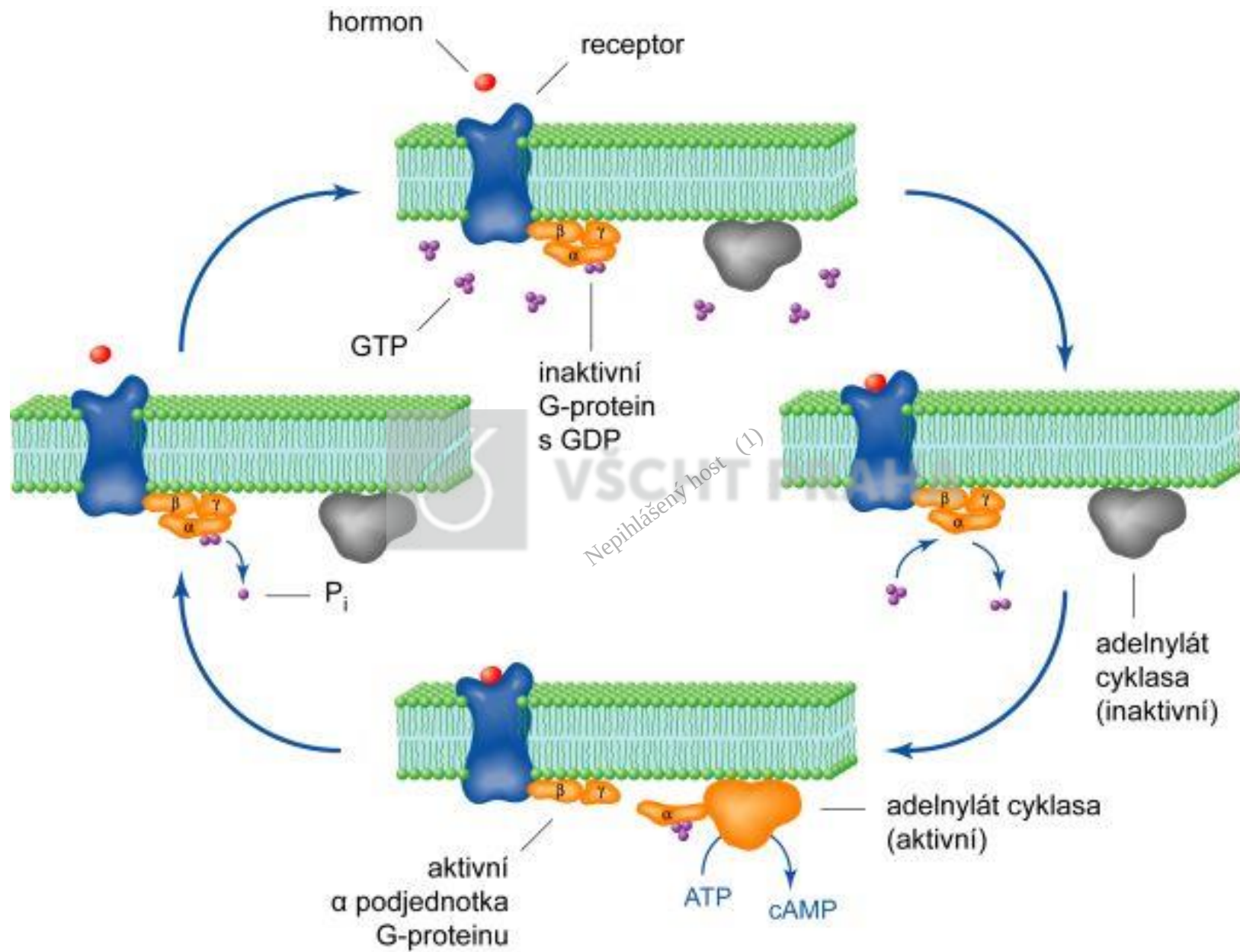
První posel - hormon

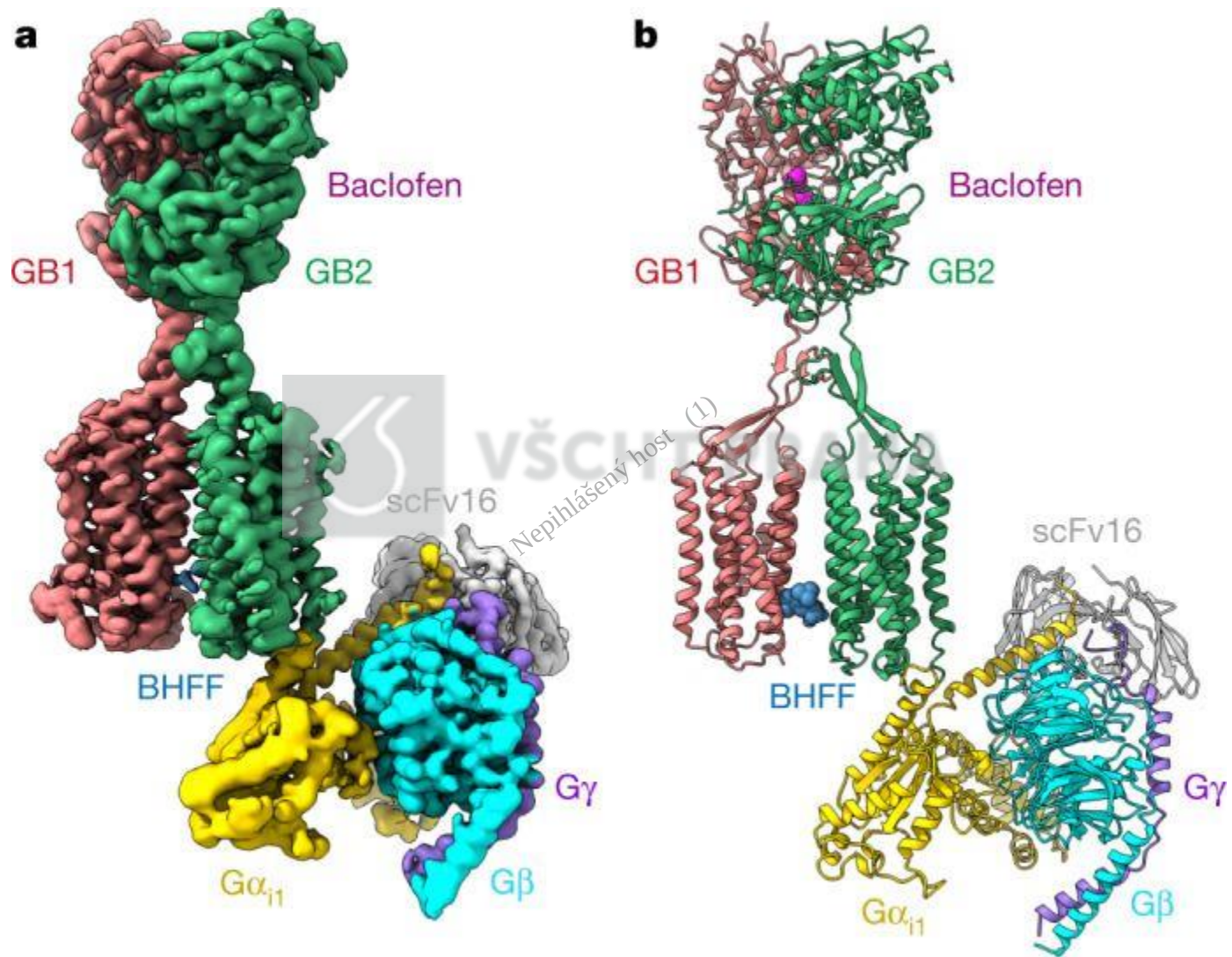
Druhý posel

- nízkomolekulární intracelulární látka
- allosterický aktivátor nebo inhibitor intracelulárních enzymů

- *cyclické-AMP (cAMP)*
- *cyclické-GMP (cGMP)*
- *vápenaté ionty*
- *inositol-1,4,5-trifosfát (IP_3)*
- *1,2-diacylglycerol (DAG)*

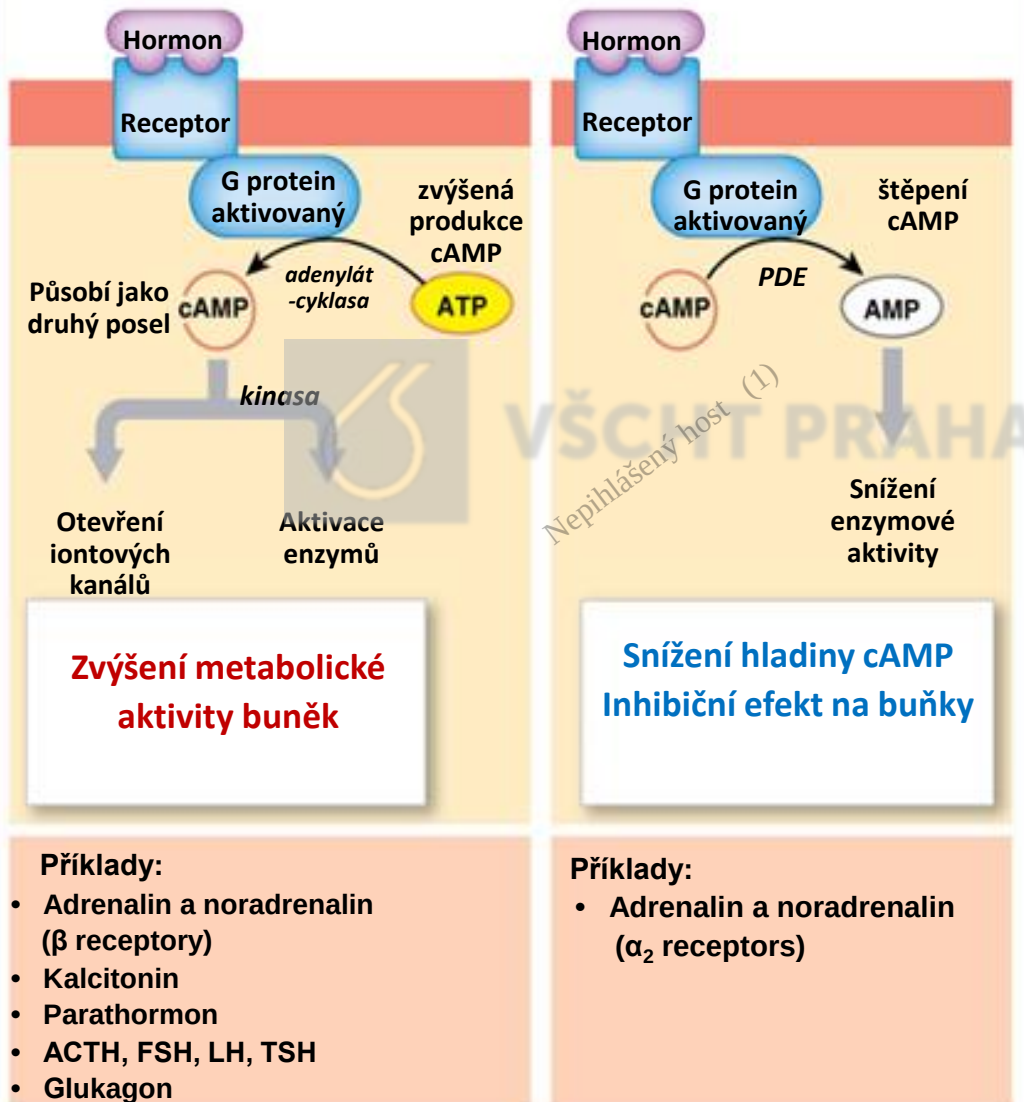




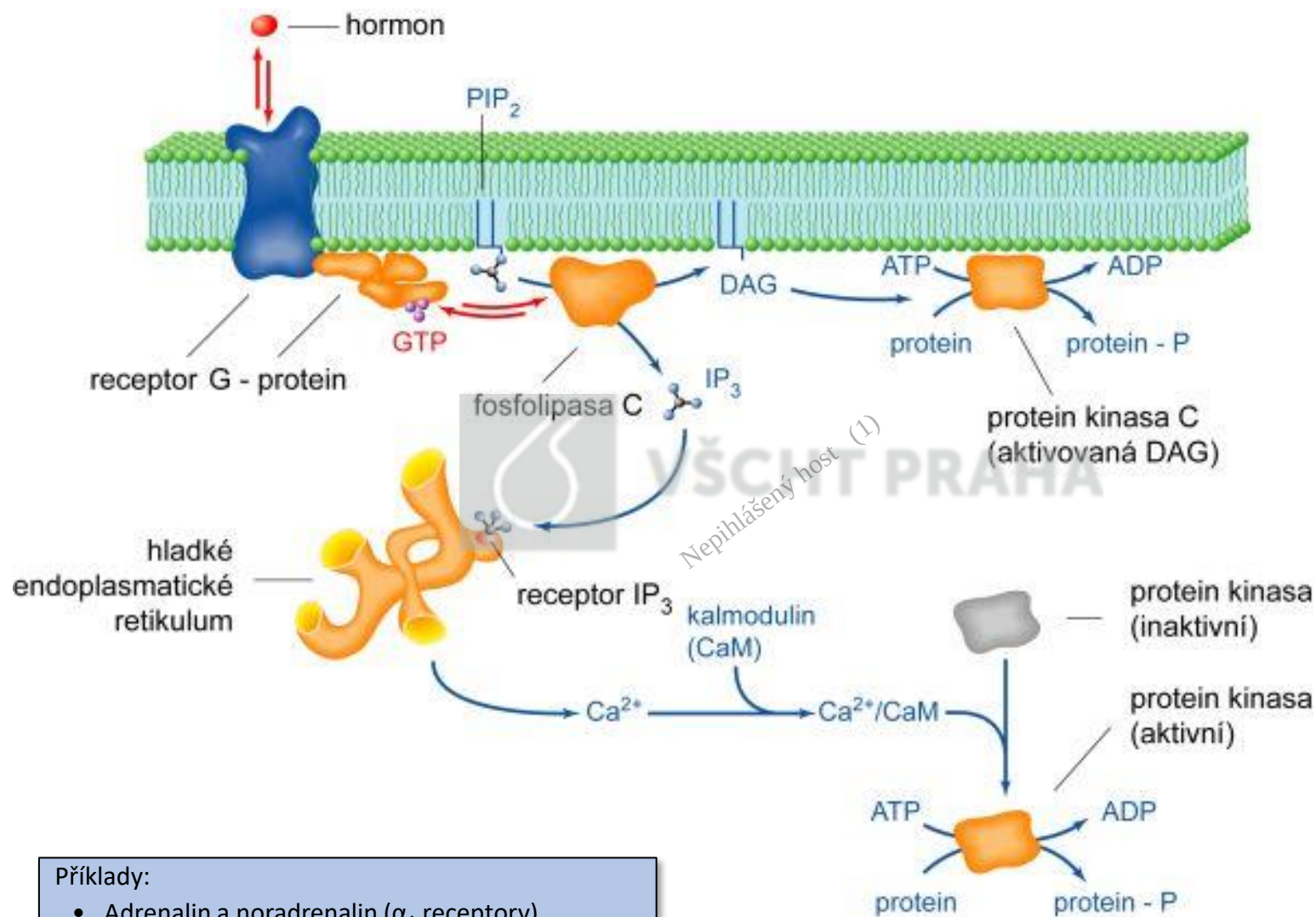


Cryo-EM structure of GABAB-Gi complex. (Shen C, *et al.*, 2021)

Efekt hladiny cAMP



PDE - fosfodiesterasa

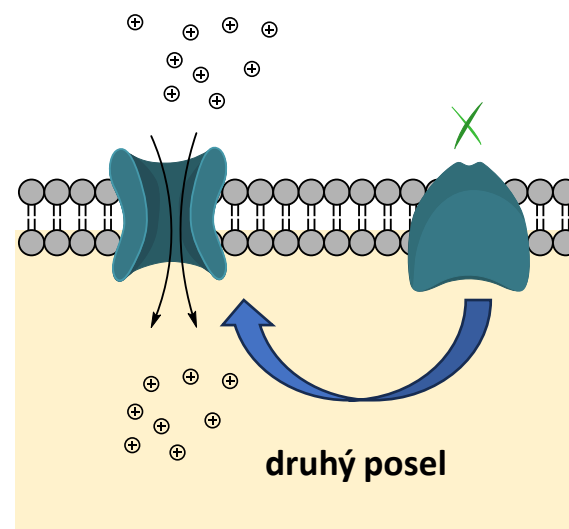
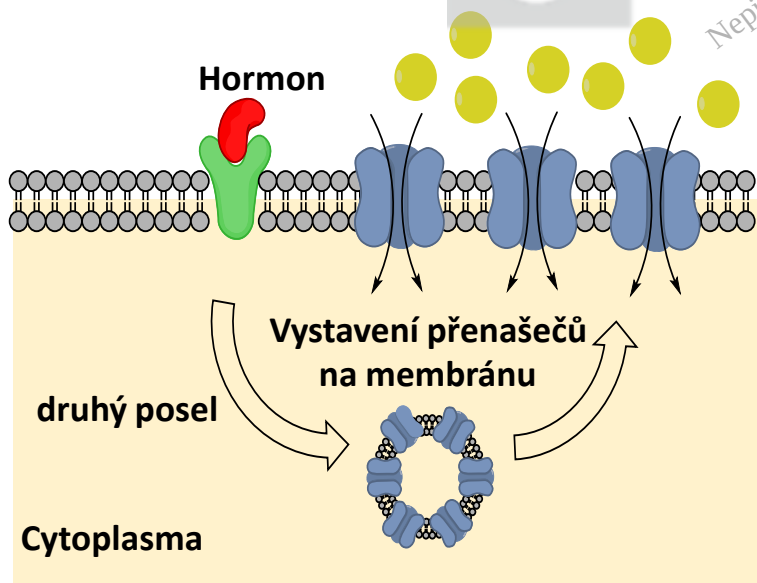
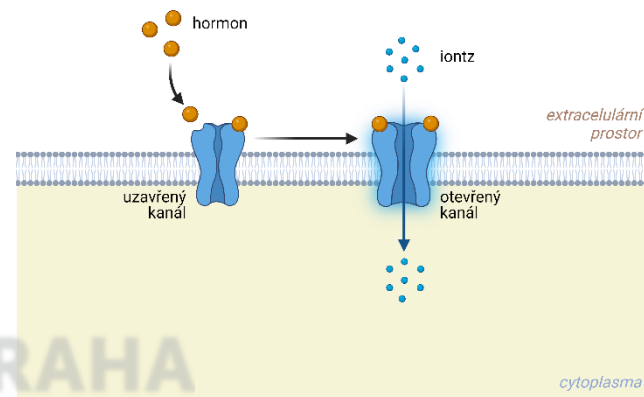
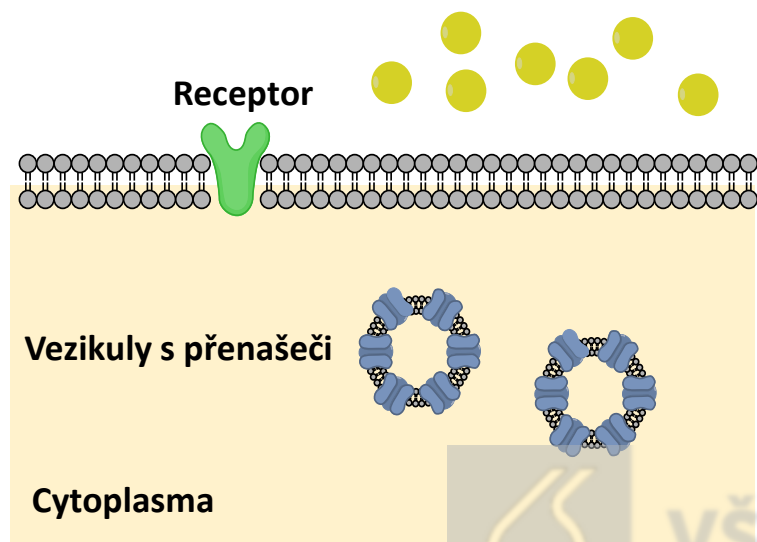


Příklady:

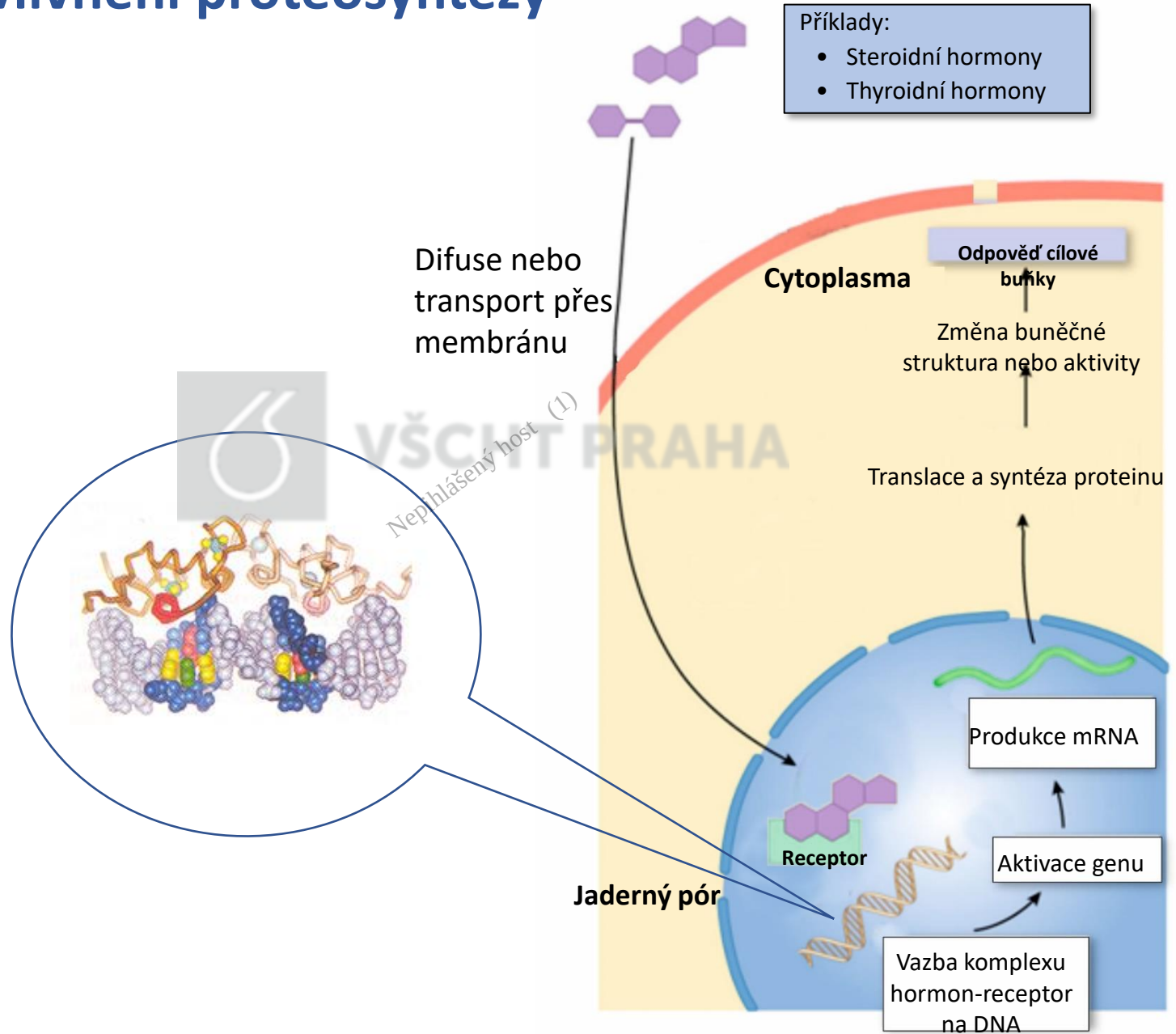
- Adrenalin a noradrenalin (α_1 receptory)
- Oxytocin
- Regulační hormony hypothalamu
- Některé eikosanoidy

Příklady:

- Inzulín
- ADH (Vasopresin)



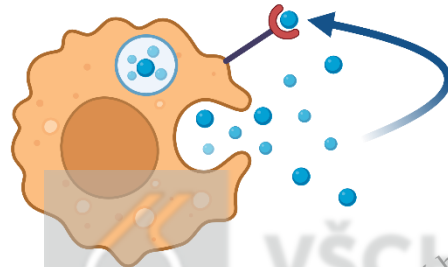
Ovlivnění proteosyntézy



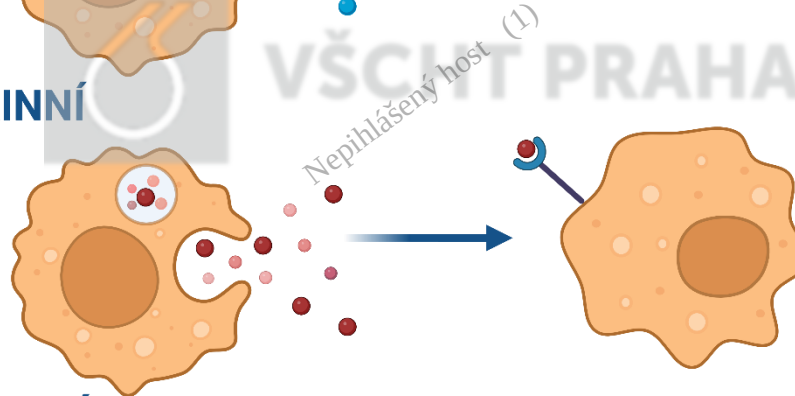
ROZDĚLENÍ HORMONŮ

Podle působení

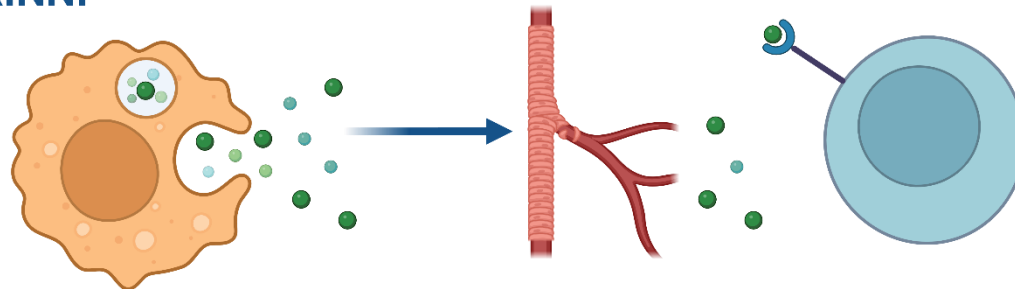
hormony AUTOKRINNÍ



hormony PARAKRINNÍ
tkáňové



hormony ENDOKRINNÍ
systémové



Podle chemické povahy

- Deriváty aminokyselin
- Peptidy a bílkoviny
- Steroidy
- Deriváty kyseliny arachidonové – pozn. Esenciální faktory
- Nízkomolekulární látky (NO, CO...)



Nepihlášený nosič

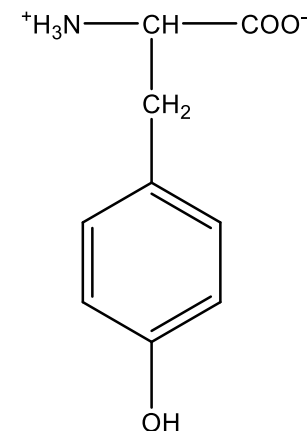
VSCIT PRAHA

Deriváty aminokyselin

– Malé molekuly odvozené od aminokyselin

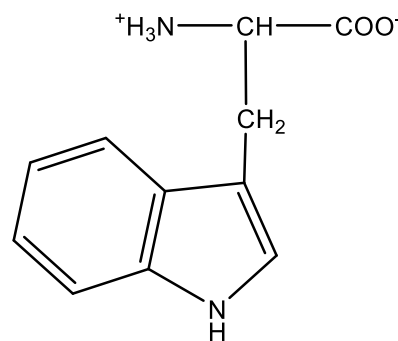
- Deriváty **tyrosinu**:

- thyroidní hormony (T3, T4)
- katecholaminy (adrenalin, noradrenalin)



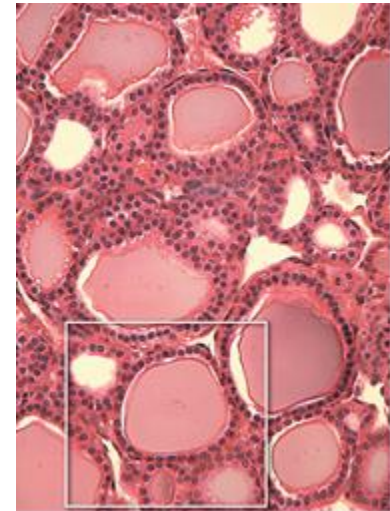
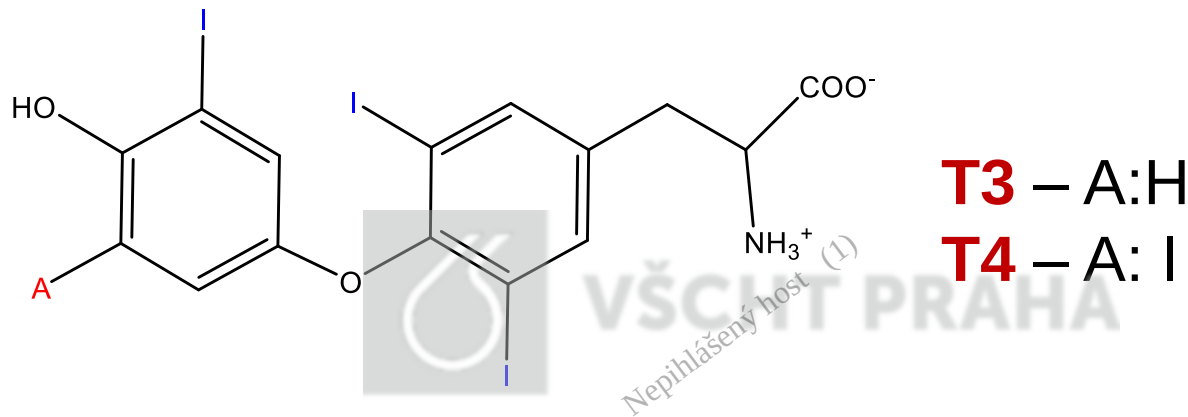
- Deriváty **tryptofanu**:

- serotonin, melatonin

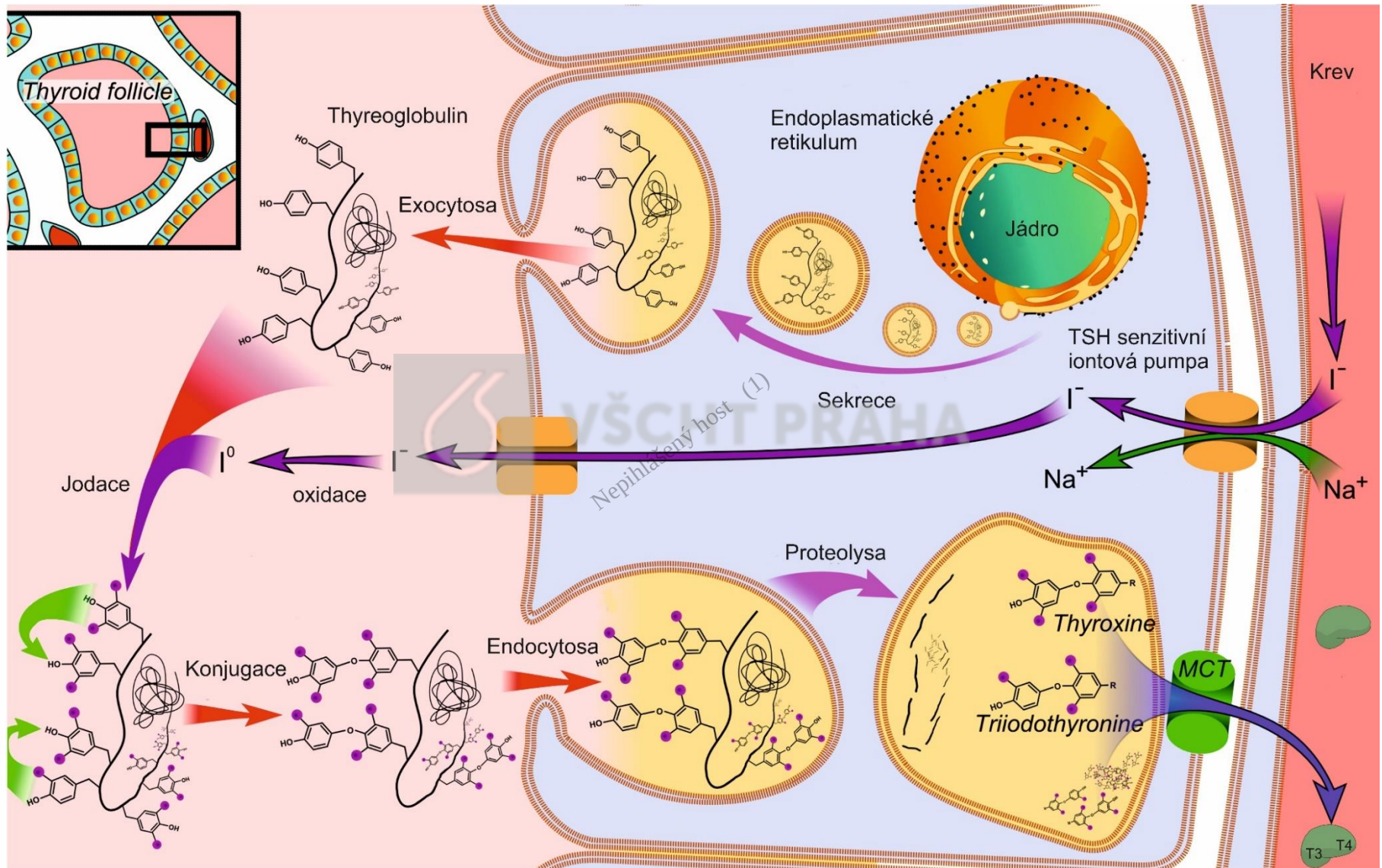


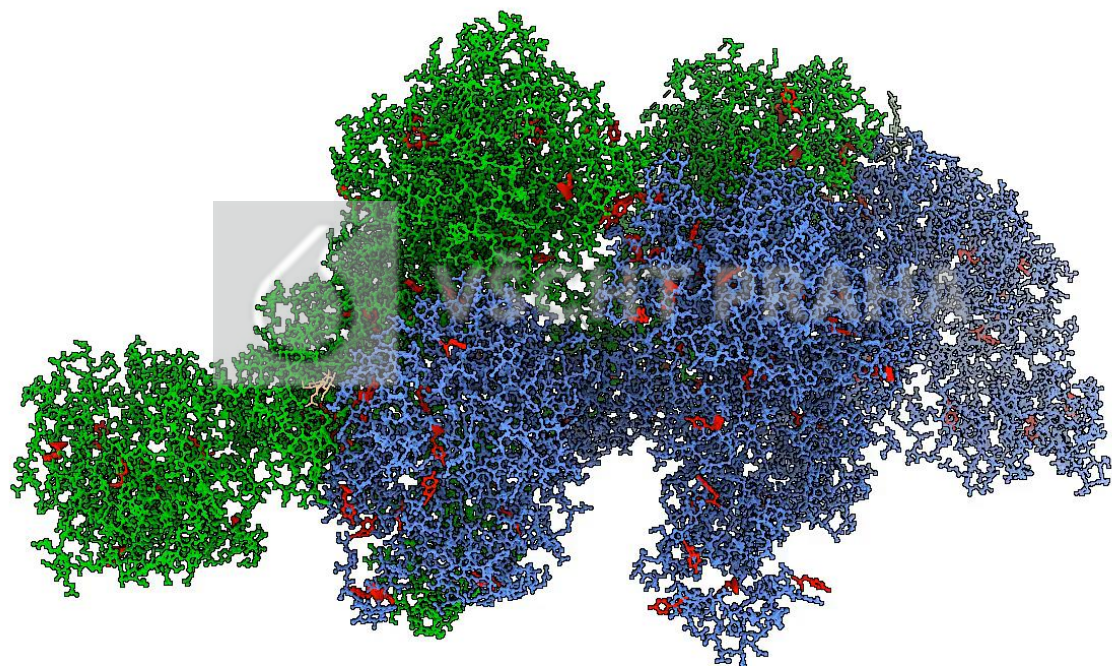
Thyroidní hormony

Trijodthyronin (T3) a thyroxin (T4)

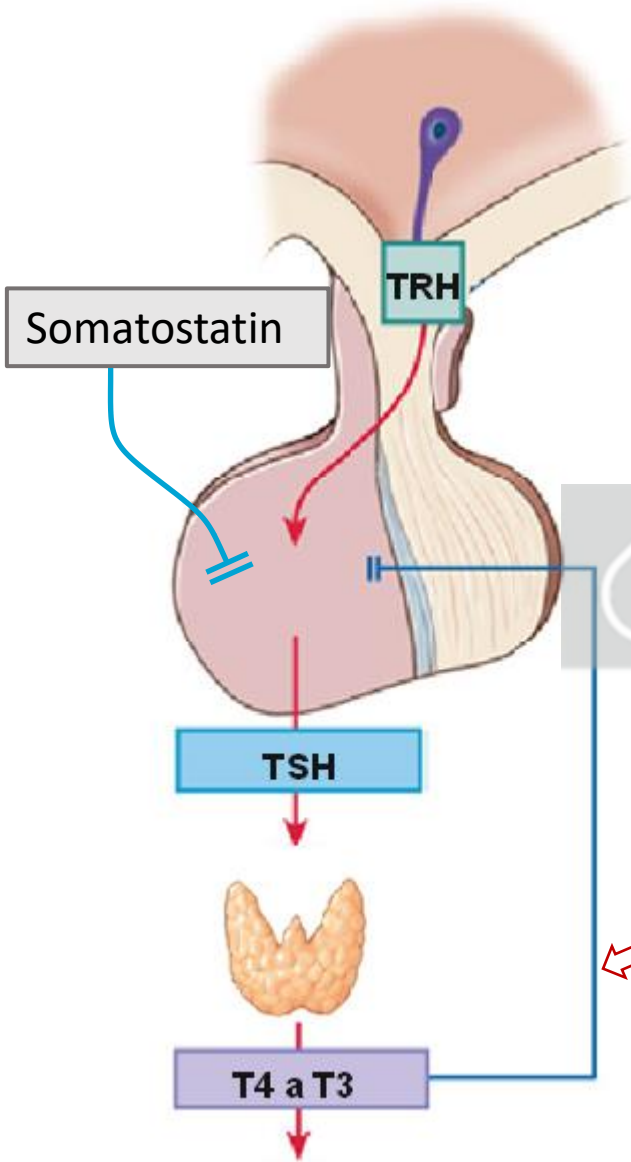


- syntéza: v štítné žláze posttranslační úpravou thyroglobulinu
- funkce: stimulace metabolismu (zvýšení transkripce, jaderný receptor), ovlivnění tvorby tepla, zrychluje srdeční činnost, je důležitý pro růst a správný vývoj mozku v dětství - kretenismus





Regulace hormonů štítné žlázy



Somatostatin - **statin**

TRH – thyreoliberin - **liberin**
(thyreotropin releasing hormone)

TSH – thyreotropin
(thyroid stimulating hormone)

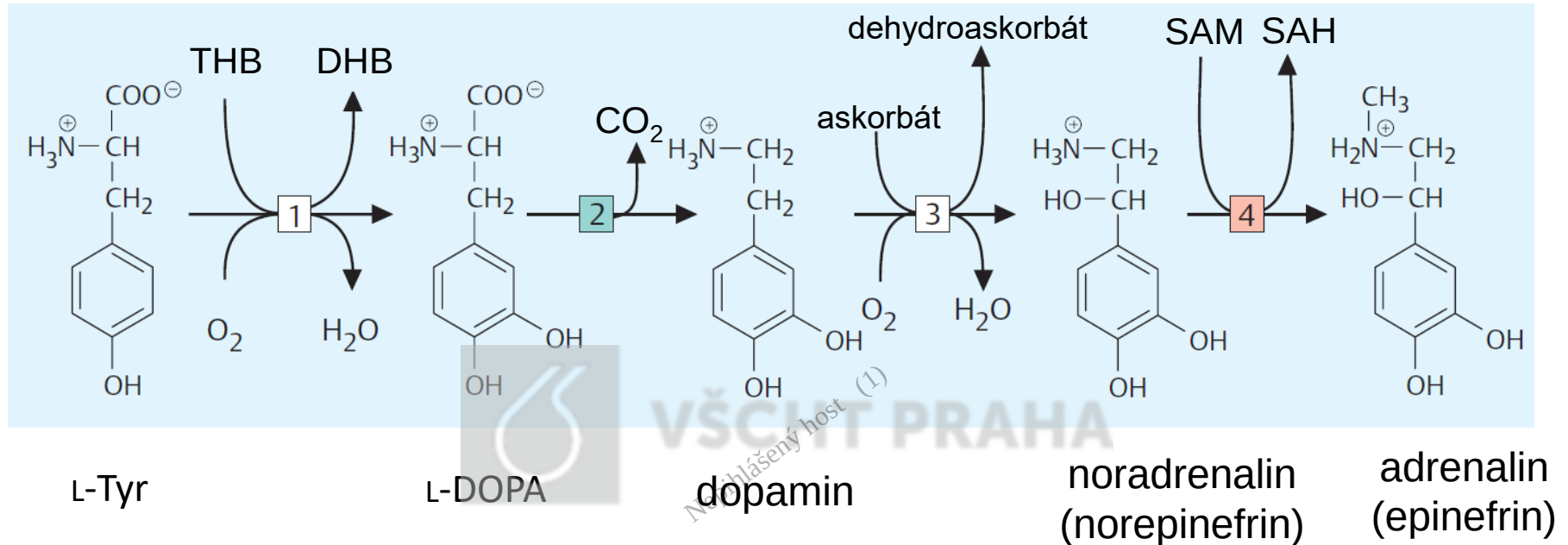
negativní zpětná vazba

- **Hyperthyreosa** – nízká hladina TSH v krvi
- **Hypothyreosa** – vysoká hladina TSH v krvi



Euthyrox[®], Letrox[®], Levothyroxin[®]

Katecholaminy

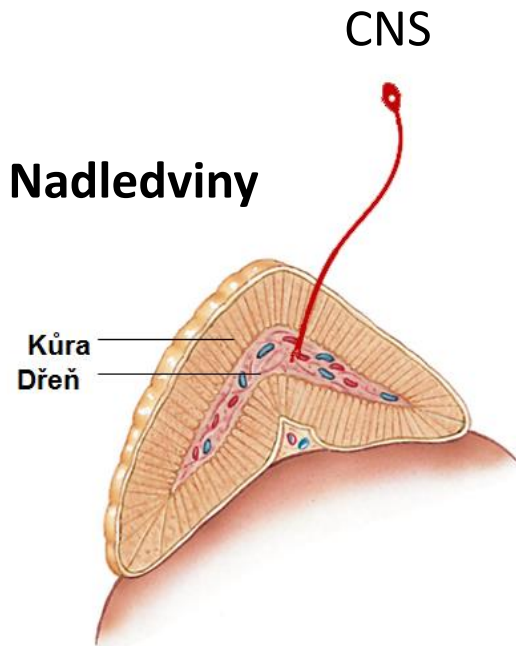


- 1 Tyrosin-3-monooxygenasa [Fe²⁺] *EC 1.14.16.2*
- 2 DOPA-dekarboxylasa [PLP] *EC 4.1.1.28*
- 3 Dopamin-β-monooxygenasa [Cu] *EC 1.14.17.1*
- 4 Fenylethanolamin-N-methyltransferasa *EC 2.1.1.28*

Adrenalin, noradrenalin

(boj + útěk)

- v dřeni nadledvin
- mobilizační hormon
- neuromodulátor



kosterní svaly: mobilizace glykogenu
zrychlení glykolysy a produkce ATP



síla a vytrvalost

tuková tkáň: štěpení tuků na glycerol a MK → uvolňování MK do krve → ATP

játra: štěpení glykogenu → uvolňování glukosy do krve

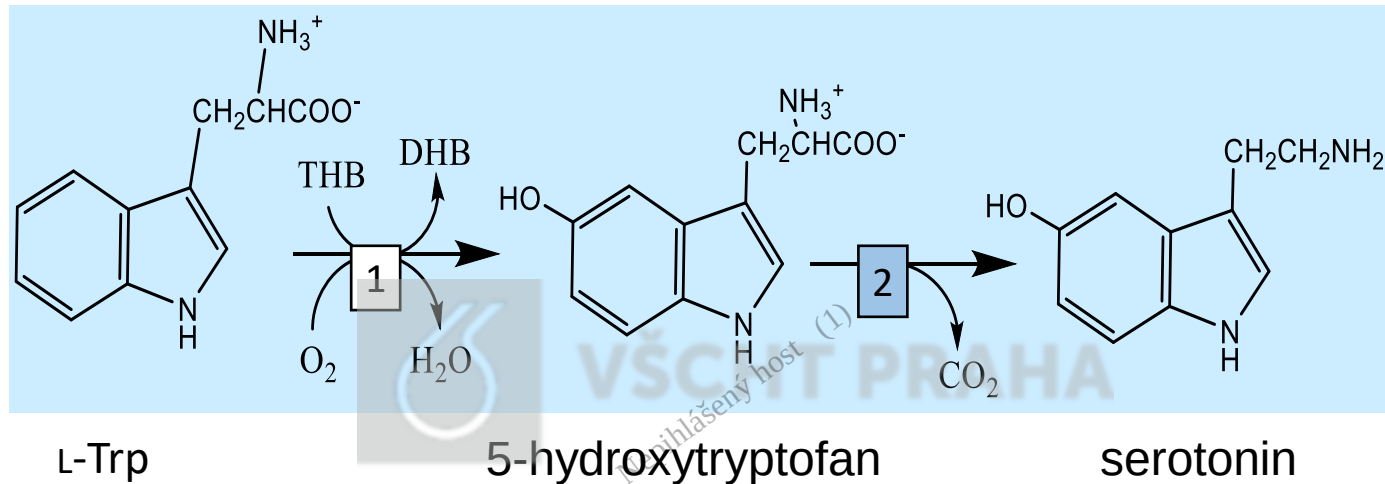
srdce: stimulace beta1 receptoru → zvýšení krevního tlaku a tepové frekvence

hladké svaly cév: kontrakce i relaxace (Ca^{2+})

- působí na receptory spřažené s G-proteiny (změna koncentrace cAMP, Ca^{2+})

Serotonin

neurortansmitter i parakrinní hormon

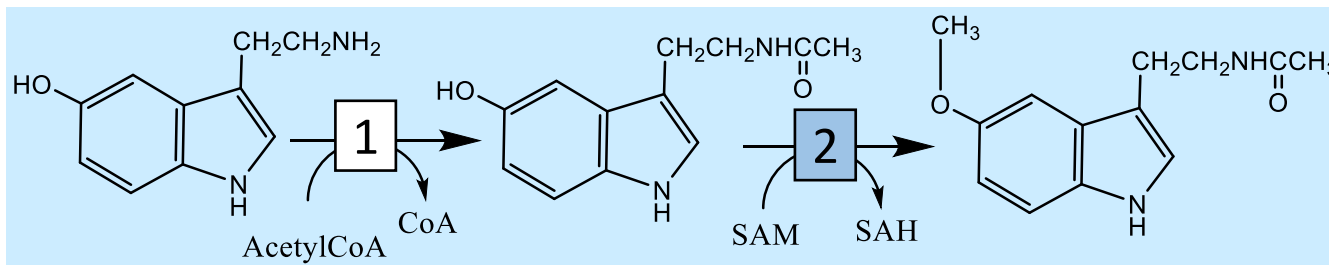


1 Tryptofan-5-monooxygenasa [Fe^{2+}] *EC 1.14.16.4*

2 5-HTP-dekarboxylasa [PLP] *EC 4.1.1.28*

- uvolňuje se při zánětech
- uvolňuje se při rozpadu krevních destiček
- ovlivňuje kontrakci střev

Melatonin



1 Serotonin-N-acetyltransferasa *EC 2.3.1.87*

2 Acetylserotonin-O-methyltransferasa *EC 2.1.1.4*

- produkován epifýzou hlavně v noci
- reguluje a způsobuje pocit únavy
- řídí denní rytmy



GRRRR...

Peptidy a bílkoviny

Často syntetizovány ve formě prohormonů - aktivace před nebo po sekreci

- **Krátké peptidy**

- *např. antidiuretický hormon (ADH), oxytocin (OXT) (9 AK)*

- **Proteiny**

- *např. růstový hormon (GH; 191 AK), prolactin (PRL; 198 AK)*

- **Glykoproteiny - proteiny se sacharidovým řetězcem**

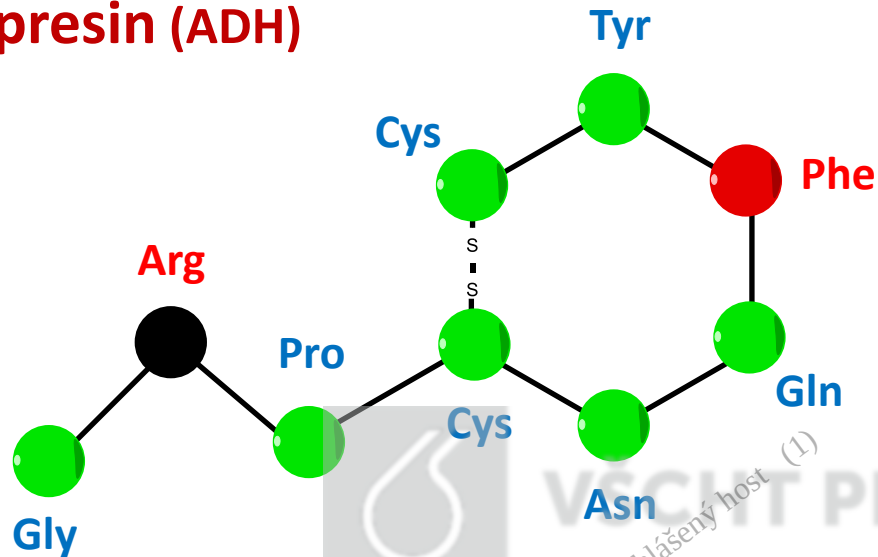
- *thyreotropin (TSH)*

- *luteinizační hormon (LH)*

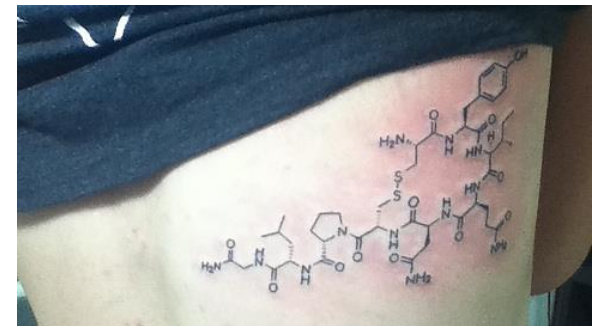
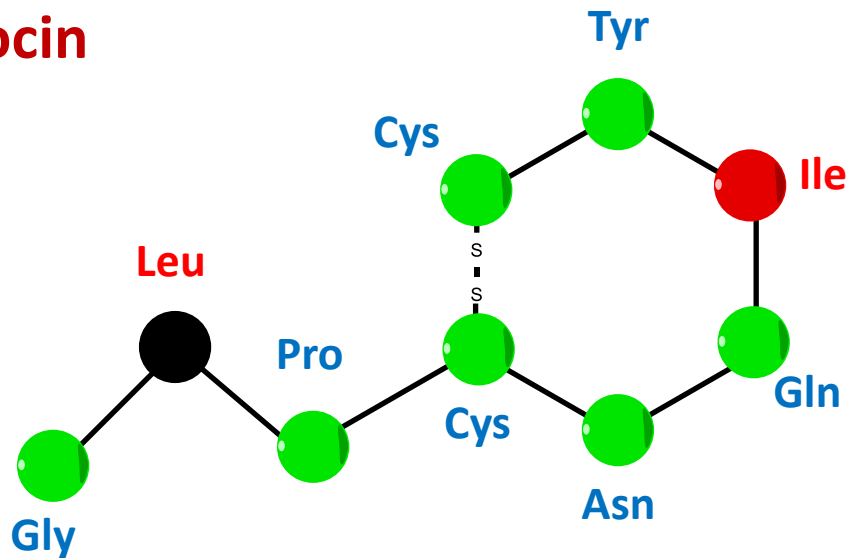
- *folikuly stimulující hormon (FSH)*

Krátké peptidy

Vasopresin (ADH)

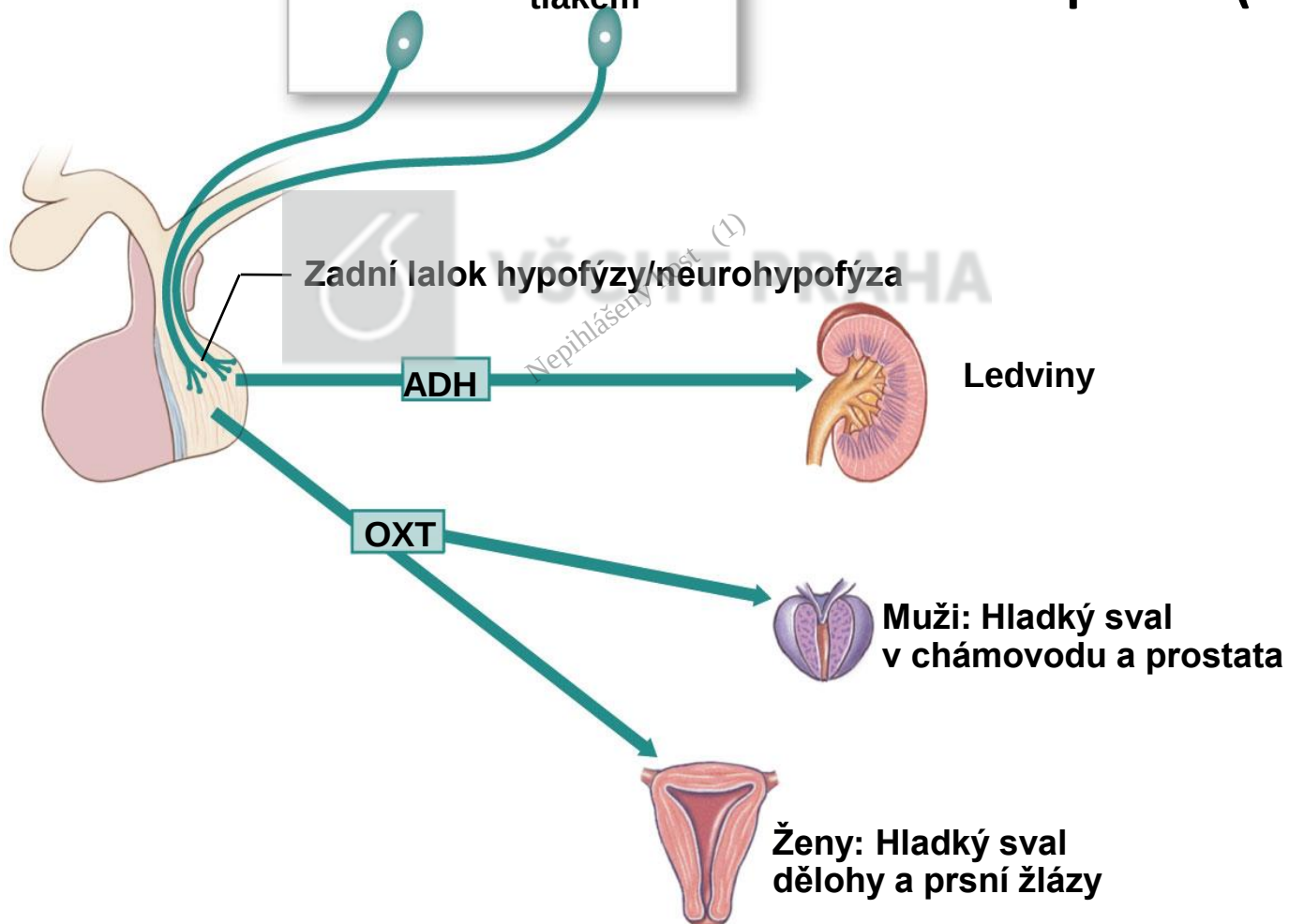


Oxytocin



**Přímé uvolňování
hormonů**
Smyslová Stimulace
stimulace osmotickým
tlakem

- **oxytocin**
- **vasopresin (ADH)**

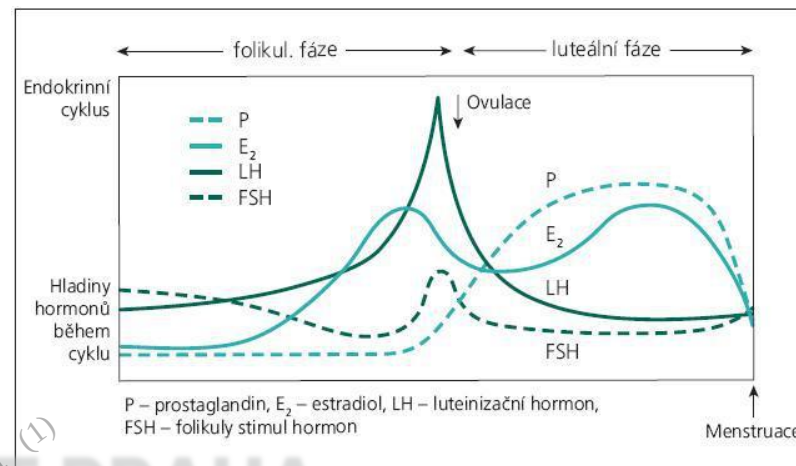
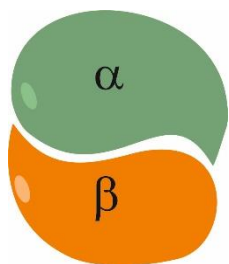


Peptidy a proteiny produkované adenohypofýzou

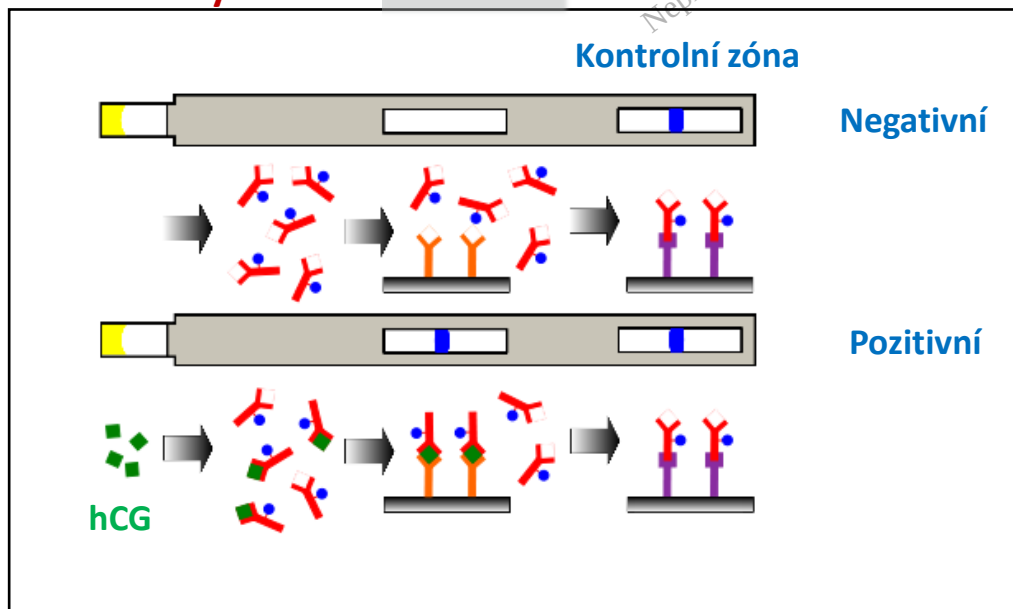
Hormon	Fyziologické účinky
kortikotropin (ACTH)	stimulace vylučování steroidních hormonů z kůry nadledvinek
somatotropin	růstový hormon
prolaktin	stimuluje produkci mléka
thyreotropin (TSH)	stimuluje vylučování thyroxinu
gonadotropiny: folitropin, lutropin	stimulují tvorbu pohlavních hormonů, řídí menstruační cyklus

● glykoprotein ● peptid ● protein

Lutropin (luteinizační hormon, **LH**)
Folitropin (folikuly stimulující hormon, **FSH**)
Choriový gonadotropin (hCG)



Těhotenský test



Peptidy a proteiny produkované pankreatem

Hormon

Fyziologické účinky

insulin,
glukagon

regulace energetického metabolismu (antagonisté)

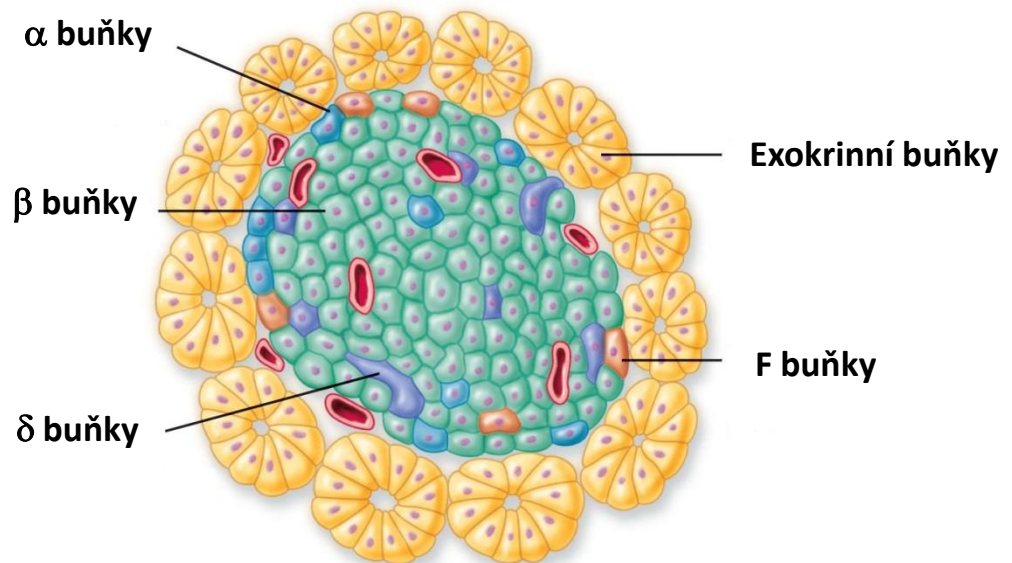
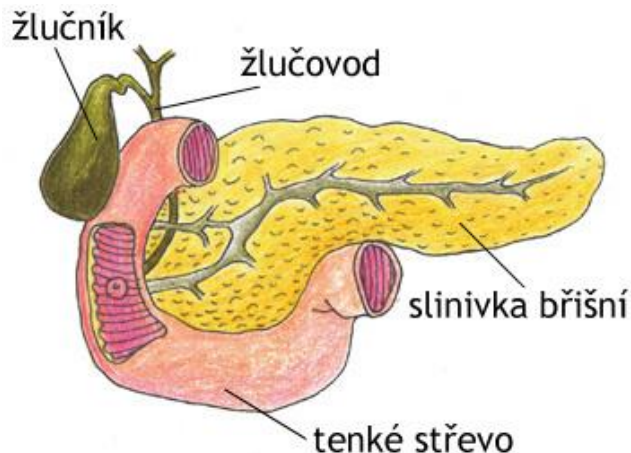
● glykoprotein

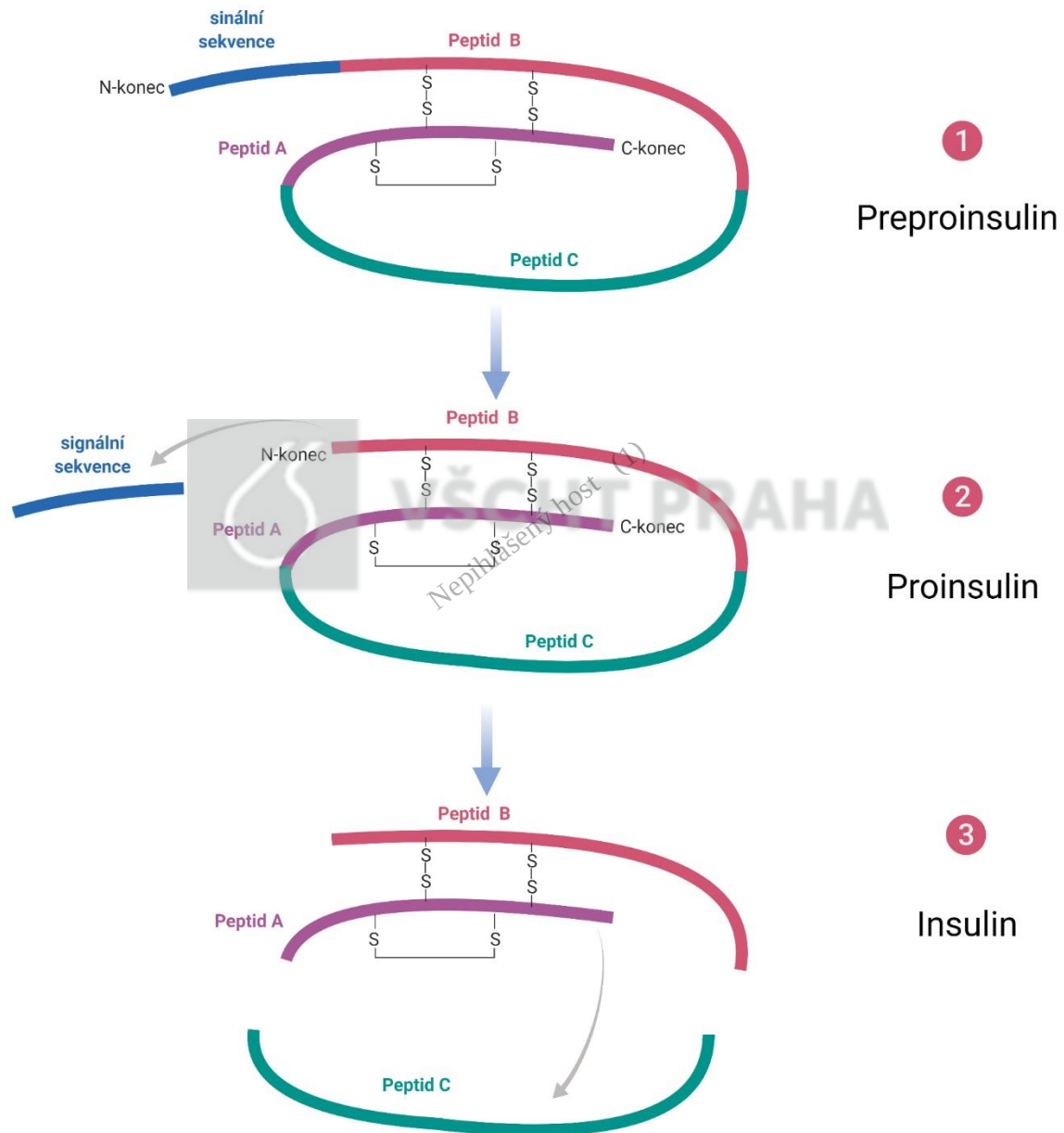
● peptid

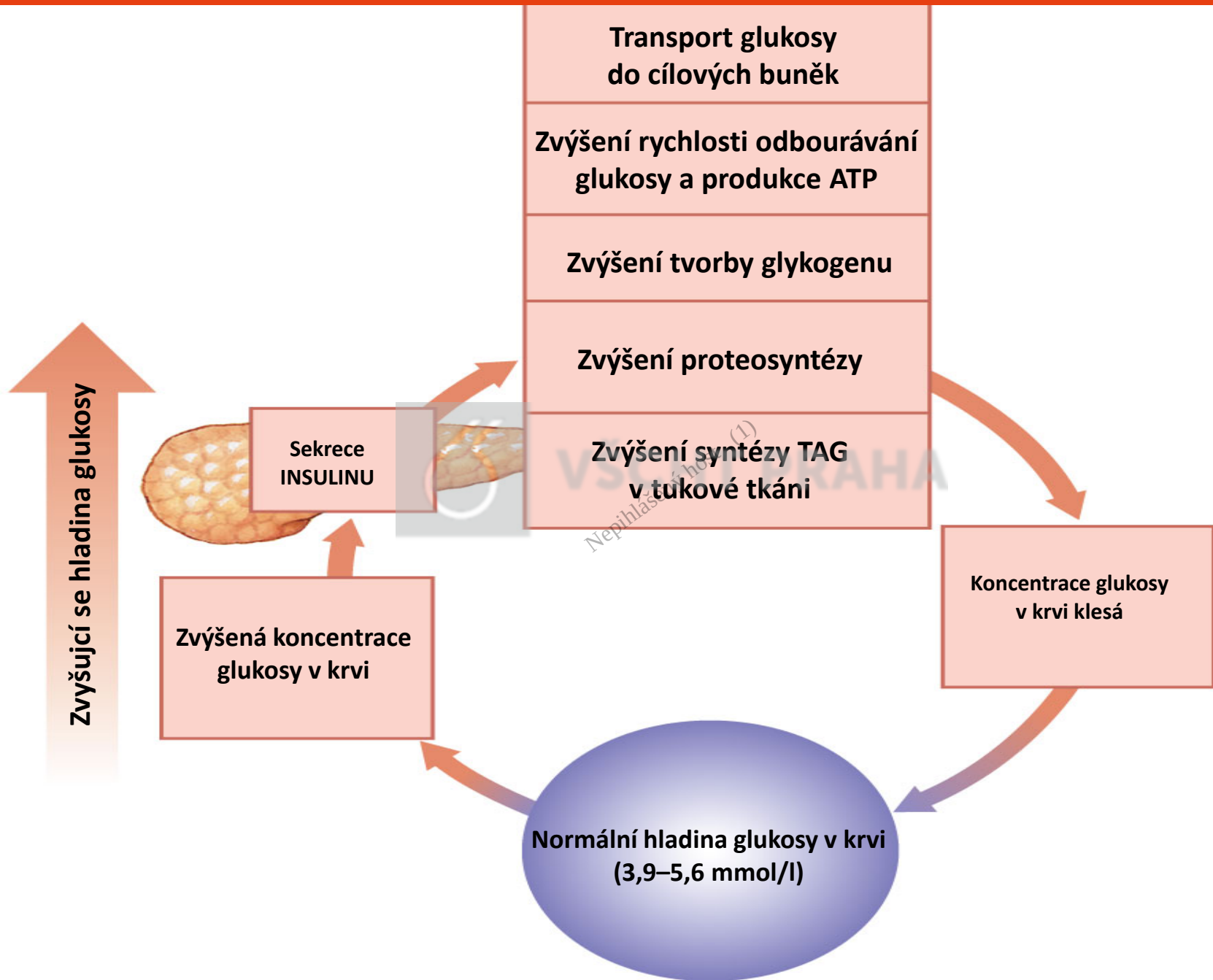
● protein

Pankreas - slinivka

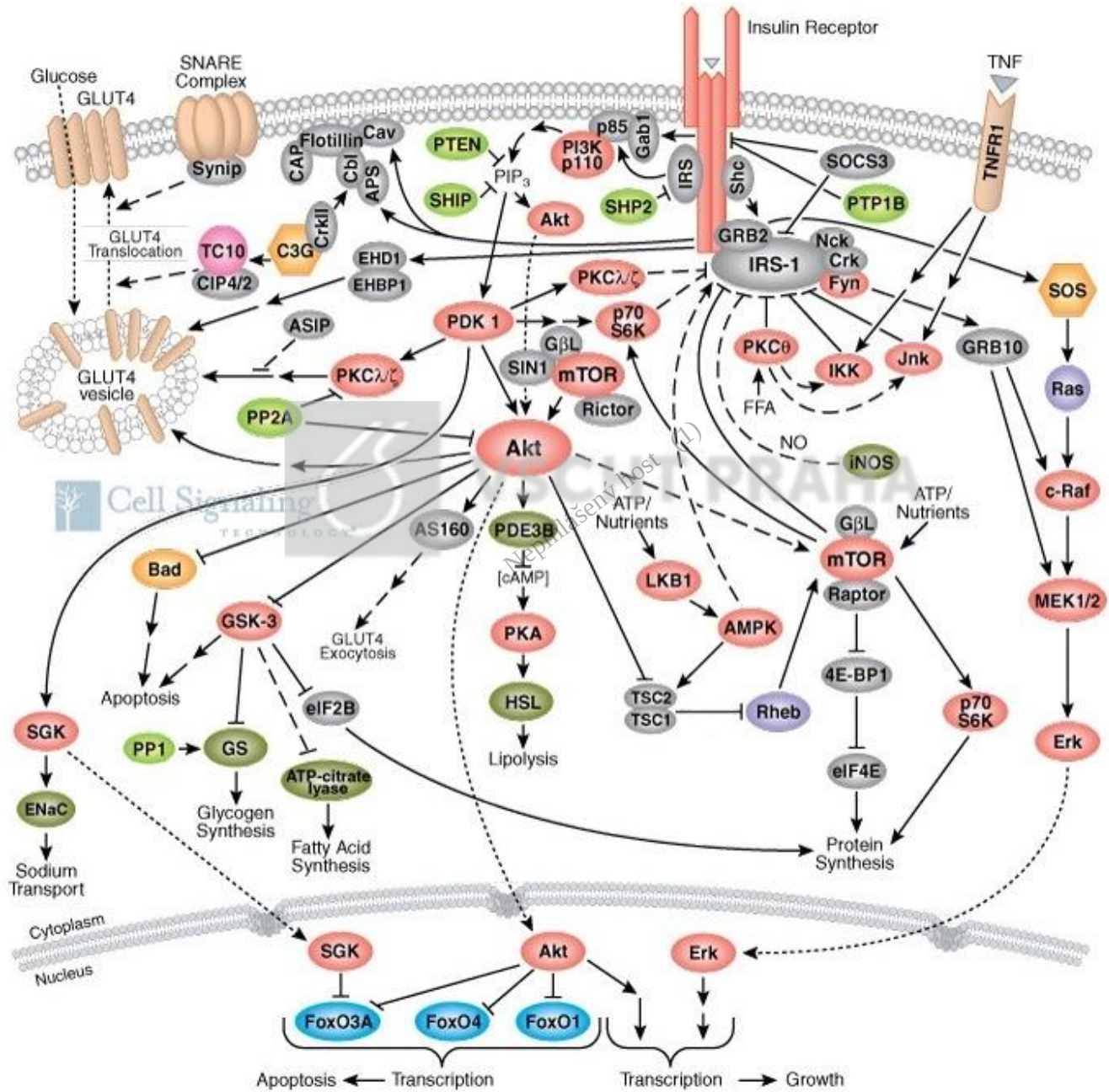
- žláza s vnější i vnitřní sekrecí
- Se skládá z článků, které tvoří shluky známé jako pankreatické ostrůvky nebo Langerhansovy ostrůvky
 1. **alfa buňky** produkují glukagon
 2. **beta buňky** produkují insulin
 3. **delta a gama buňky** produkují peptidový hormon **somatostatin**
 4. **F buňky** produkují **pankreatický polypeptid (PP)** - parakrinní účinek





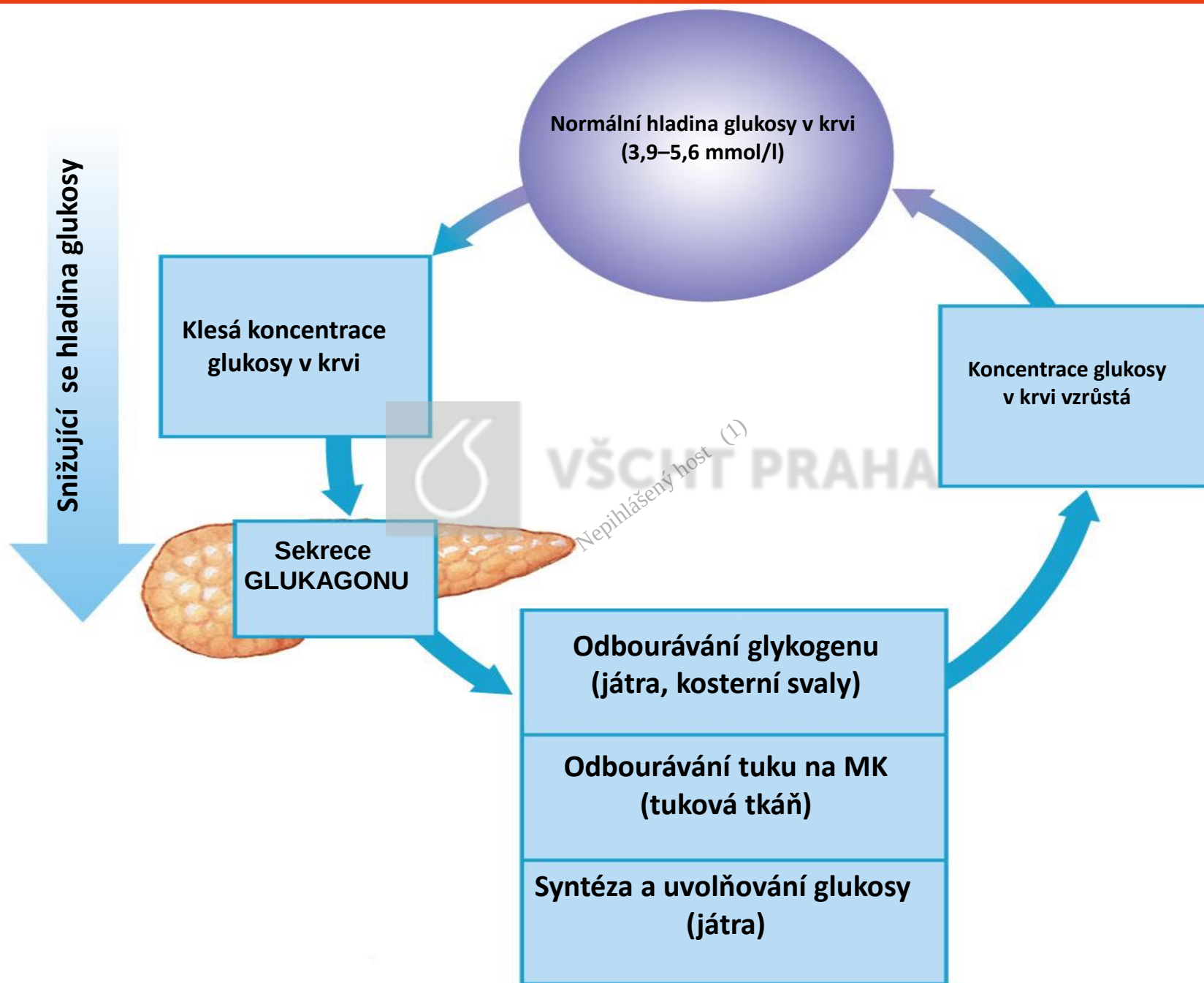


Zjednodušený obrázek, jak funguje inzulin...



Účinky inzulinu

- Transport glukosy do buněk (GLUT4 - kosterní sval, myokard a tuková tkáň)
- Aktivace fosfofruktokinasy-1
- Inaktivace fruktosa-1,6-bisfosfatasy
- Aktivace pyruvátdehydrogenasového komplexu
- Inaktivace glykogenfosforylasy
- Aktivace acetyl-CoA-karboxylasy
- Aktivace proteosyntézy
-



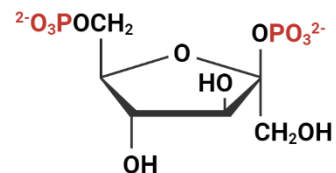
GLUKAGON

protein kinasa A

ATP

ADP

aktivace glykolysy



ADP

ATP

OH

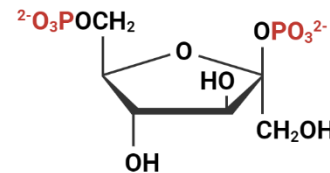
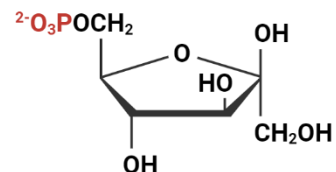
PFK-2

F-2,6-BPasa

X

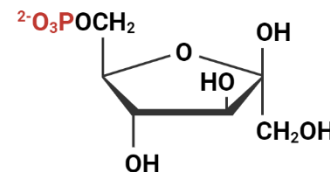
X

P_i



H₂O

P_i



aktivace glukogenese

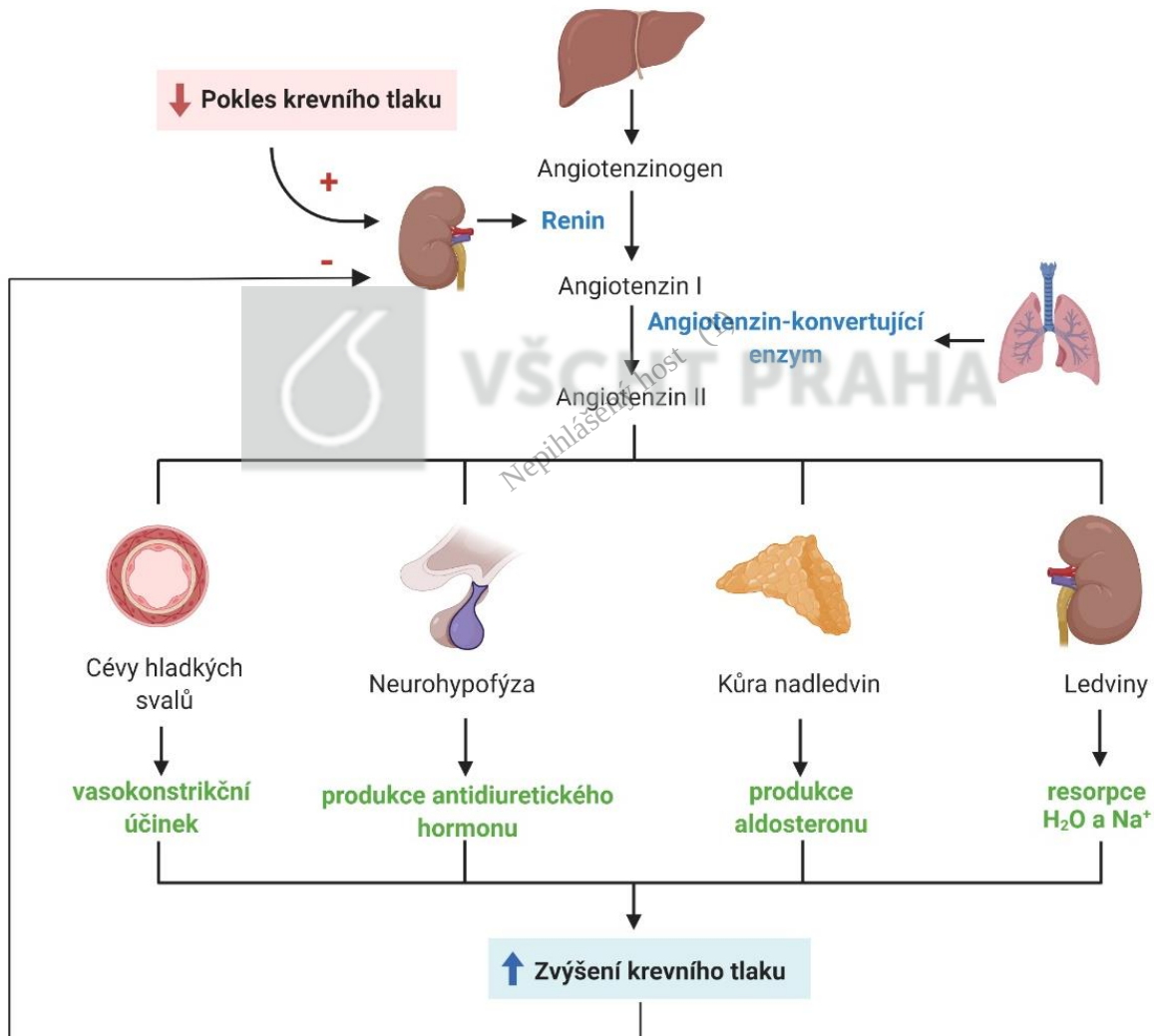
P_i

H₂O

protein fosfatasa

INSULIN

Renin-angiotensinový systém



Produkující žláza	Hormon	Fyziologické účinky
Hypothalamus	liberiny, statiny	uvolňují hormony (resp. blokují uvolňování hormonů) z adenohypofysy
Neurohypofýza	oxytocin	stahy hladkého svalstva (děloha, mléčná žláza, „hormon lásky“)
	vasopresin (ADH)	zadržování vody, zvyšování krevního tlaku
Adenohypofýza	kortikotropin (ACTH)	stimulace vylučování steroidních hormonů z kůry nadledvinek
	enkefalin, endorfin	opioidní účinek na CNS
	somatotropin	růstový hormon
	prolaktin	stimuluje produkci mléka
	thyreotropin	stimuluje vylučování thyroxinu
	gonadotropiny: folitropin, lutropin	stimulují tvorbu pohlavních hormonů, řídí menstruační cyklus
Gastrointestinální trakt (tkáň)	gastrin, sekretin (tkáňové horm.)	stimuluje sekreci žalud. šťáv, stimuluje sekreci pankreat. šťáv a HCO_3^-
Pankreas	insulin, glukagon	regulace energetického metabolismu (antagonisté)
Příštítná tělíska	parathormon, kalcitonin	regulace metabolismu Ca^{2+} a P_i
Ledviny (játra)	erythropoetin	stimuluje produkci erythrocytů
	renin	enzym → vznik angiotensinu, regulace hospodaření s ionty a vodou, krevní a osmotický tlak

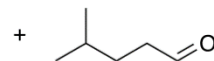
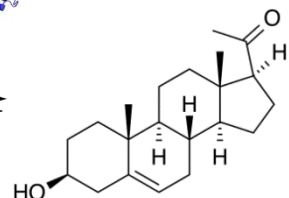
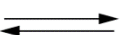
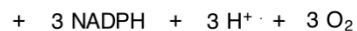
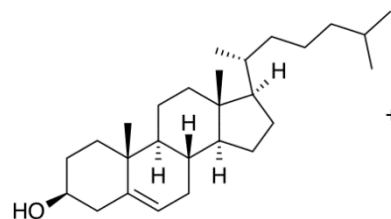
Steroidy

- Deriváty cholesterolu
- Nejsou skladovány a okamžitě po syntéze jsou z buněk uvolňovány
- Enzymy syntézy lokalizovány v mitochondriích a hladkém ER
- Snadno procházejí buněčnou membránou
- Jsou vázány na transportní proteiny v plasmě
 - Cirkulují v organismu déle než sekretované hydrofilní hormony
- Vzhledem k tomu, že steroidy zasahují do exprese genů, nastupují jejich účinky ve srovnání s ostatními hormony pomaleji, ale účinkují déle

CHOLESTEROL

P450_{scc}

PREGNENOLON



PROGESTERON

KORTISOL

DHEA

Dehydroepiandrosteron

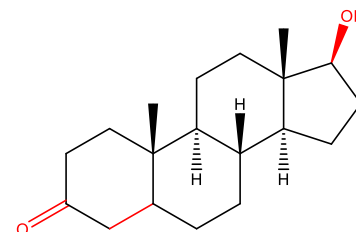
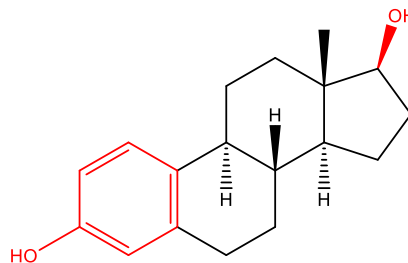
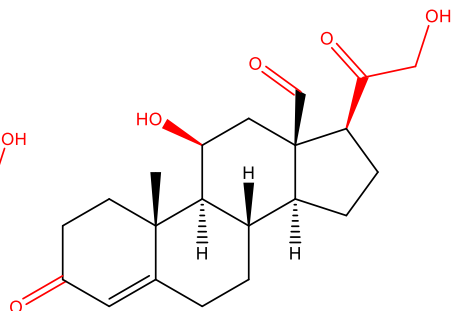
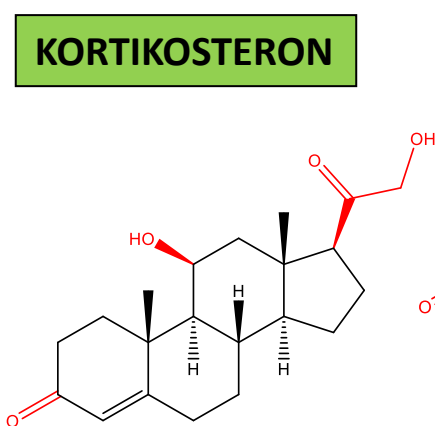
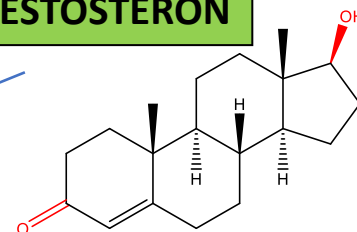
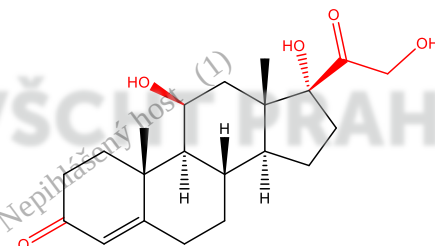
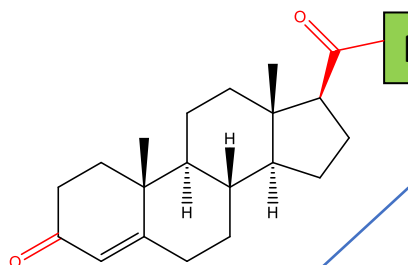
ALDOSTERON

KORTIKOSTERON

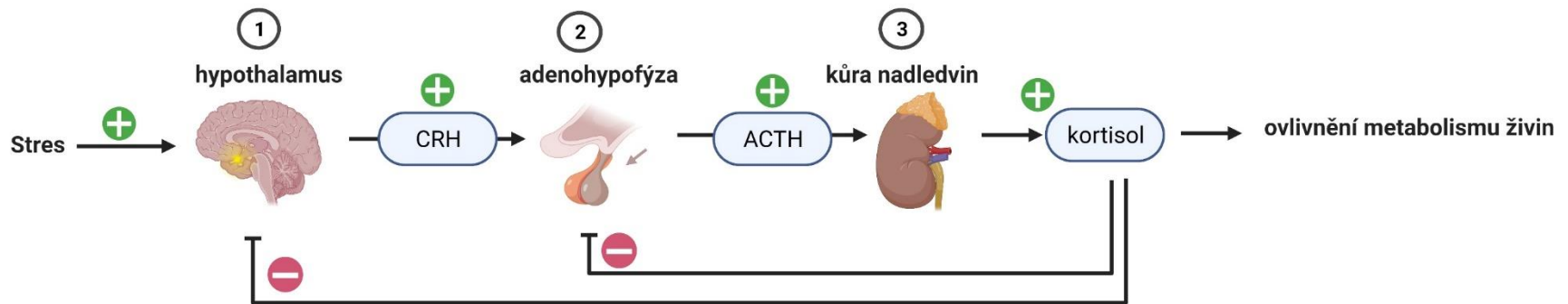
TESTOSTERON

ESTRADIOL

DIHYDROTESTOSTERON



Kortisol



Created with Biorender.com
Template adapted from: Camilla Maria Fontana
PhD Student, University of Padova



- Ovlivňuje metabolismus sacharidů, tuků a bílkovin
- potlačuje imunitní odpověď tím, že snižuje aktivitu a počet různých typů imunitních buněk, jako jsou například T-lymfocyty a makrofágy
- zvyšuje citlivost cévních buněk na dráhy, které zvyšují krevní tlak, a zpomaluje rychlost srdečního tepu.

Vysoká hladina

Estradiolu u mužů



Testosteronu u žen



Caster Semenya after winning a silver medal at the 2012 Olympics.
Dylan Martinez / Reuters

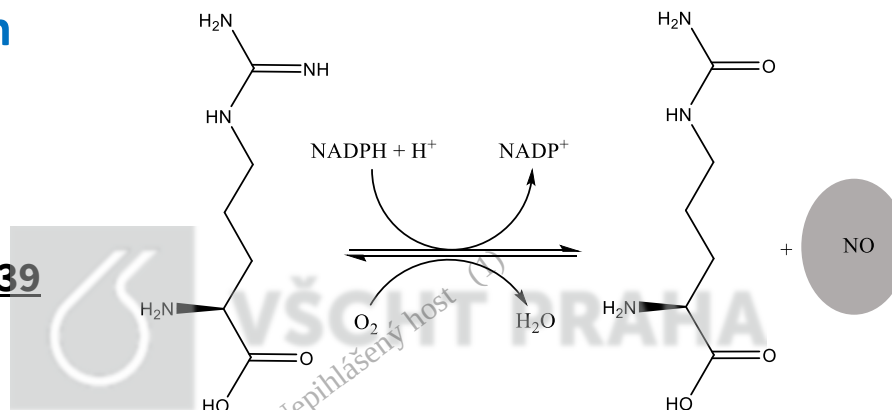
Hormon	Produkující žláza	Fyziologické účinky
kalcitriol	„ledviny“	Stimuluje syntézu Ca^{2+} transportního proteinu Reguluje homeostázi vápníku a fosforu
androgeny -testosteron	gonády a kůra nadledvin	Zodpovídá za mužské sekundární pohlavní znaky V mnoha cílových orgánech může být testosteron přeměněn na dihydrotestosteron (DHT)
glukokortikoidy - kortizol	kůra nadledvin	komplexní ovlivnění metabolismu (spíše aktivační) Adaptace na stres má mnohačetné účinky na imunitní systém, potlačuje záněty působí i jako mineralokortikoidy - zvyšuje krevní tlak a vychytávání Na^+
mineralokortikoidy - aldosteron	kůra nadledvin	Zvyšuje krevní tlak, reguluje objem tekutin Zvyšuje vychytávání Na^+
progestiny - Progesteron	žluté tělísko placenta varlata	Řízení menstruačního cyklu a průběhu těhotenství Diferenciace mléčných žláz
estrogeny – estradiol	gonády a kůra nadledvin	Ženy: Odpovědný za změny v endometriu Zodpovědný za sekundární pohlavní ženské znaky Diferenciace mléčné žlázy. Muži: Inhibitor syntézy testosteronu zpětnou vazbou

Nízkomolekulární látky

OXID DUSNATÝ (NO)

- za normální teploty bezbarvý, paramagnetický plyn, pro člověka jedovatý a za přítomnosti vlhkosti leptající (Wikipedie)
- **Parakrinní hormon**

NO-synthasa, EC 1.14.13.39



- účinek na hladké svalstvo cév - rozšíření cév
- způsobuje erekci, uvolnění svalstva v trávicí soustavě posouvání potravy
 - nestabilní (poločas 1-5 s)
 - aktivuje guanidylátcyklu (cGMP)

VIAGRA: inhibice fosfodiesterasy



- **Neurotransmitter**

- ovlivňuje učení a paměť

Rostlinné hormony (fytohormony)

- analogické živočišným hormonům - místo jejich syntesy a vylučování může být vzdáleno od místa působení
- obvykle mnohem méně specifické
- mají širokou a mnohočetnou aktivitu

auxiny

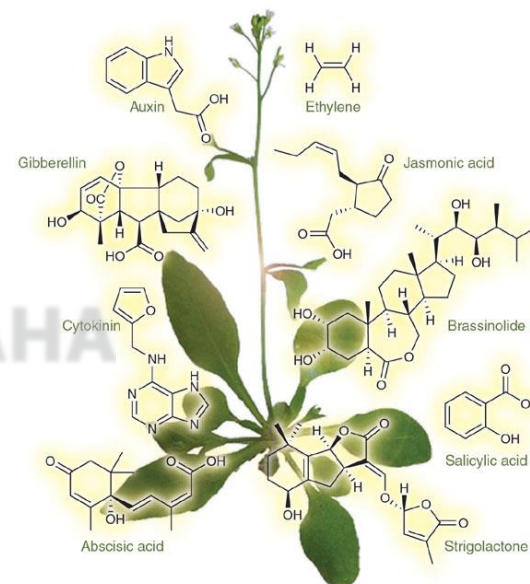
- odvozené od tryptofanu
- regulují růst

gibereliny

- isoprenoidy
- stimulují dělení a prodlužování buněk, klíčení semen, u některých rostlin stimulují kvetení

cytokininy a kyselina abscisová

- isoprenoidy
- působící proti účinku většiny ostatních hormonů



Užití tohoto díla se řídí mezinárodní licencí Creative Commons Attribution Licence 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), která umožňuje neomezené užití a šíření díla za podmínky řádného uvedení původního díla, jeho zdroje a použité licence.



Jak odkazovat na toto dílo: Lipovová Petra, Hormonální regulace, e-learning, VŠCHT Praha, 2024. Dostupné z: <https://e-learning.vscht.cz/course/view.php?id=301>