

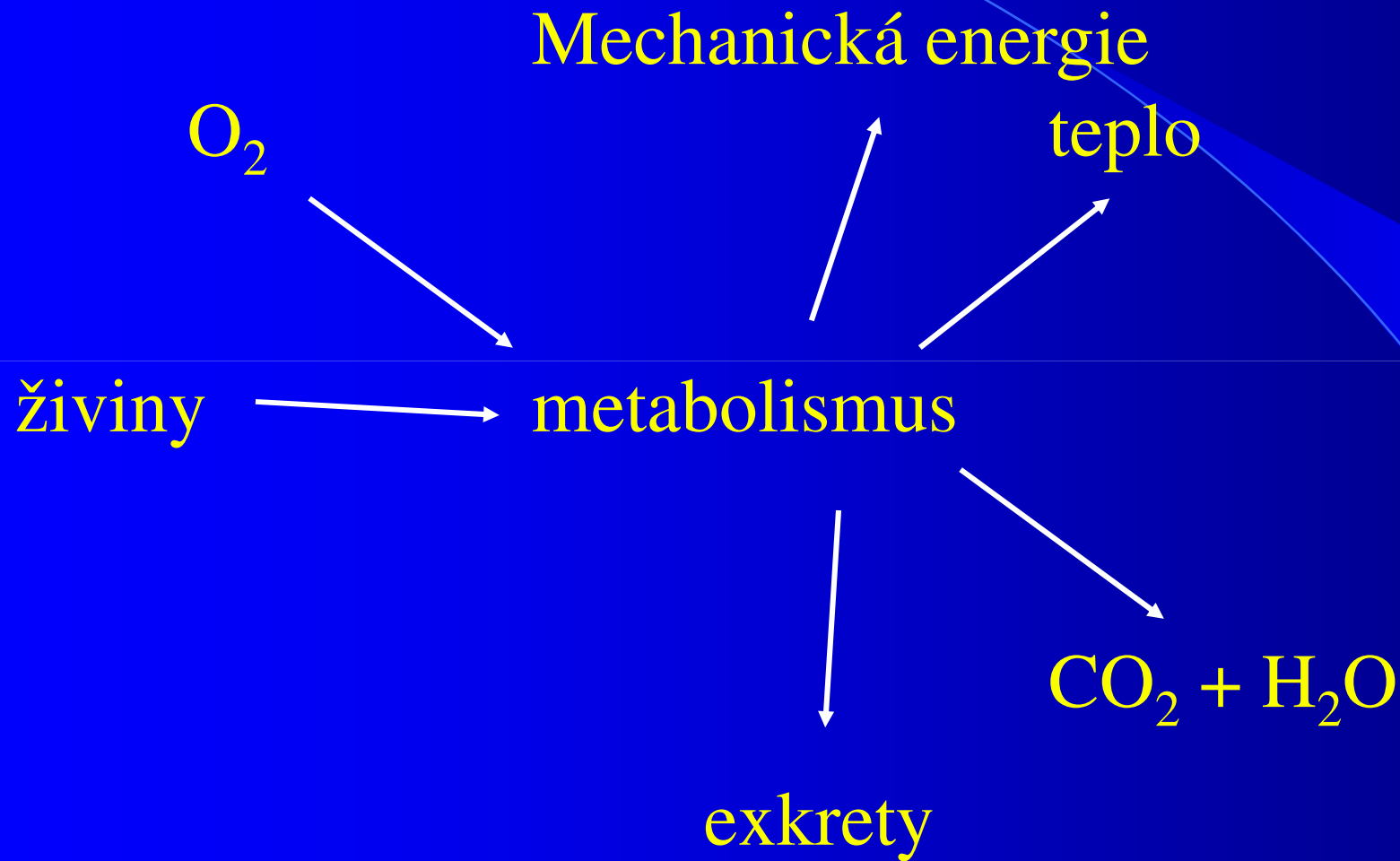
Základní principy regulace metabolismu

Hormony

RNDr. Bohuslava Trnková,

ÚKBLD 1. LF UK

Organismus – metabolismus - neustálé chemické reakce, nutná regulace



- **Nemoci** – poruchy v biochemických pochodech nebo jejich regulaci
- **Látková bilance** : příjem potravy x výdej metabolitů
- **Energetická bilance** – získána z potravy x výdej na různé biochemické děje – pracovní výkon, vyzařování tepla, chemické reakce
- **Ustálený nerovnovážený stav**

Látkový transport – přes buněčnou membránu –
pasivní difuze – koncentrační gradient

Aktivní transport – membránové proteiny –
„enzymová kinetika“ – nasycení nosiče,
specifita, inhibice, aktivace, indukce

Využití enzymů – urychlení ustavení rovnováhy (10^9
 10^{12}), umožnění reakce – spotřeba ATP

Usnadněná difuze – obvykle jednosměrný transport, ve směru koncentračního gradientu (antibiotika – K^+)

Aktivní transport – může být i proti směru koncentračního nebo elektrického gradientu – spotřeba energie (nejčastěji ATP) Na^+ K^+ pumpa, zvýšení koncentrace na jedné straně membrány (zvyšování H^+ krycím epitelem žaludku, v ledvinách)

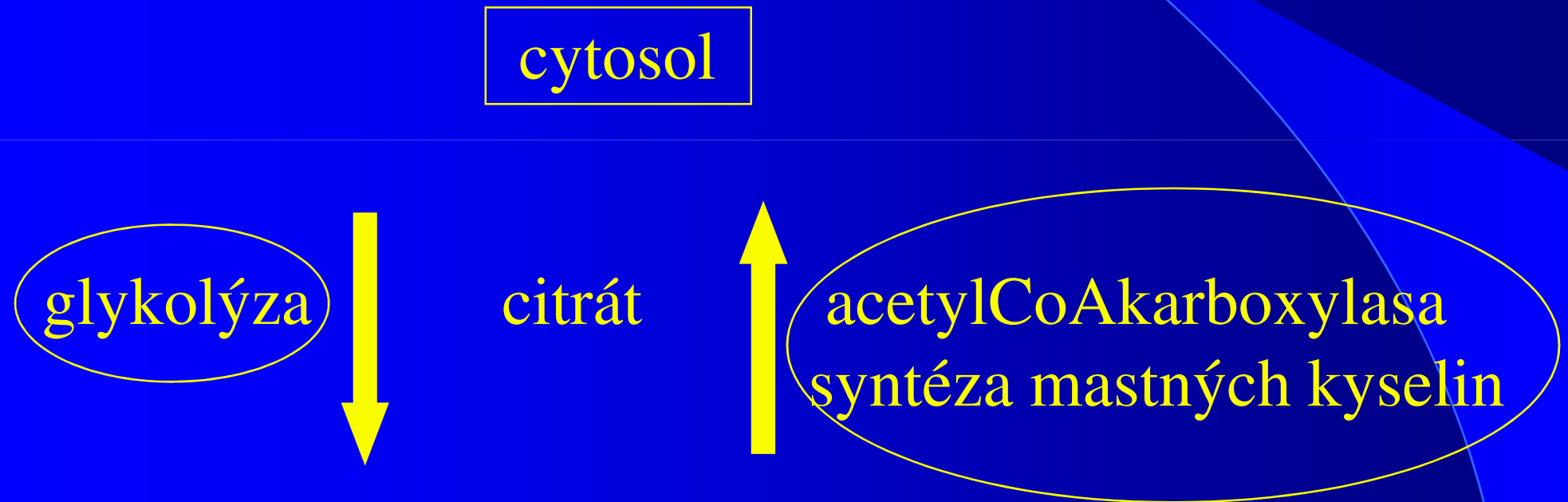
Transport v buňce

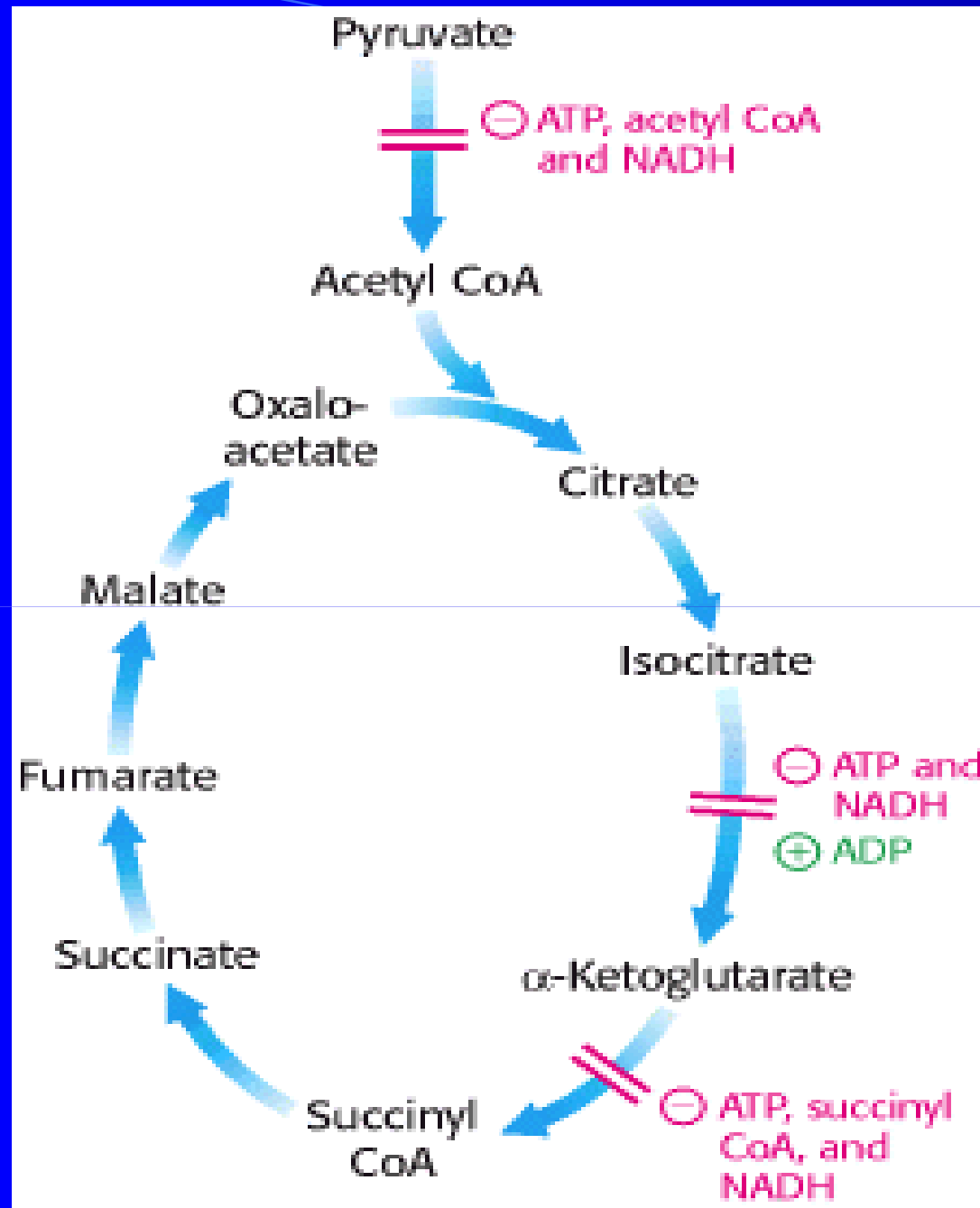
– transport přes membrány jednotlivých součástí

mitochondrie – cytosol – volně pyruvát, Glu a Asp – nosiče, protivýměna – ATP-ADP

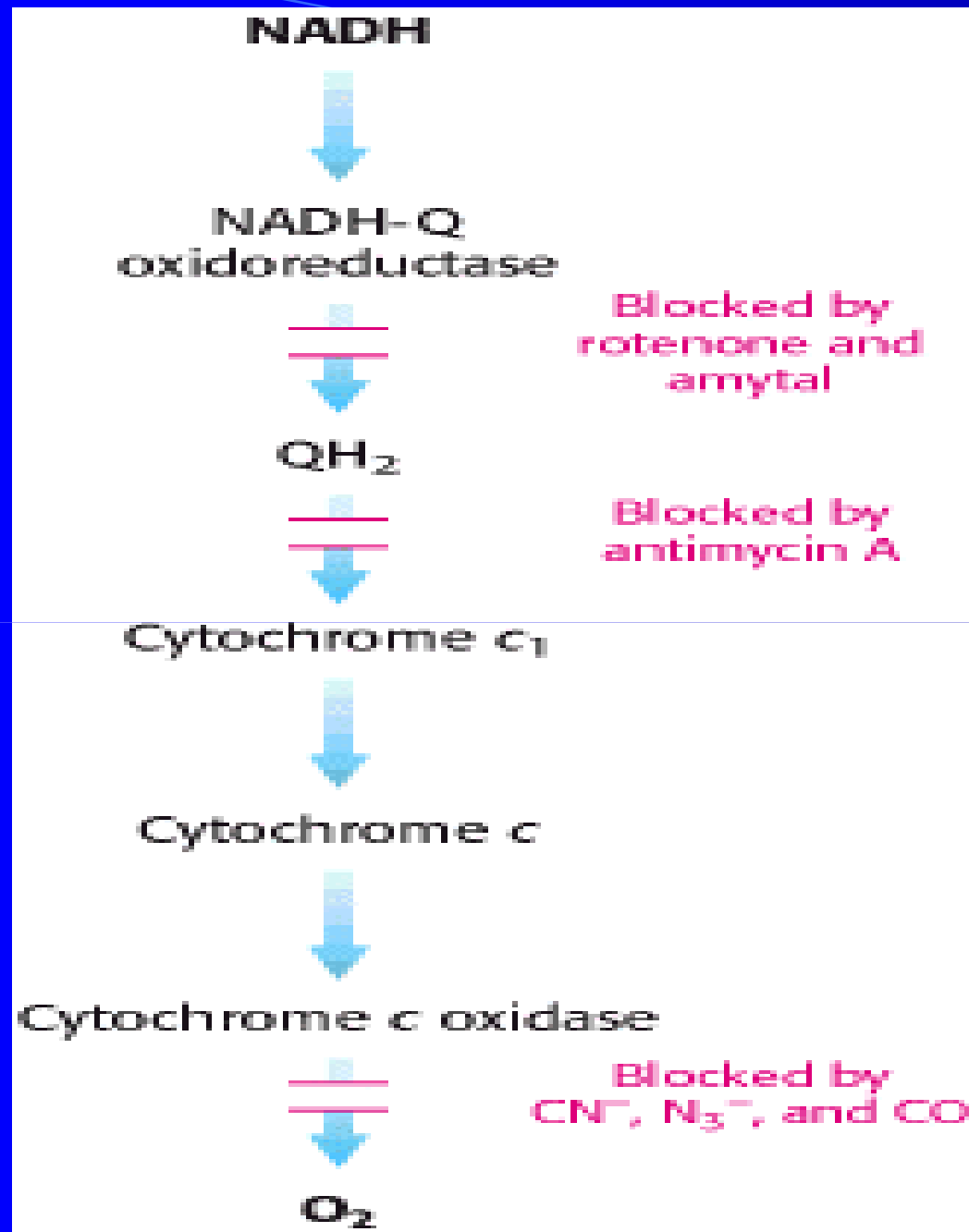
regulace enzymů – klíčové reakce metabolismu – enzymy katalyzující první rozhodující reakci ve směru ke konečnému produktu (často za spotřeby energie)

- alosterické ovlivnění – jemná regulace (aktivace, zbrzdění), spojení několika metabolických drah (citrát v cytosolu)



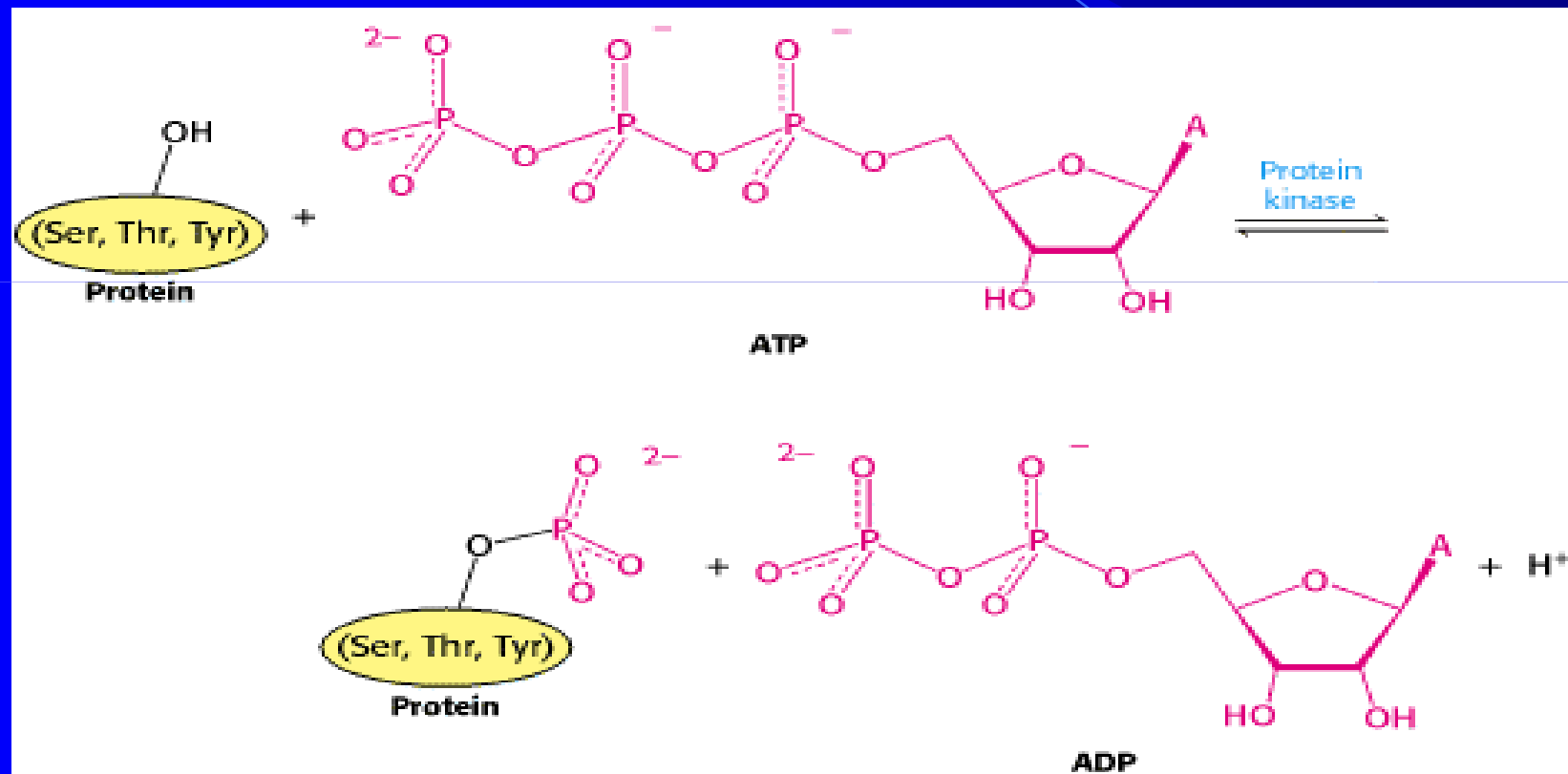


•Regulace citrátového cyklu



•Regulace dýchacího řetězce

princip přepínání – náhlé přerazení z jedné reakční cesty na druhou (fosforylace)



tvorba aktivního enzymu z proenzymu (trávicí enzymy, srážení krve)

enzymová indukce – syntéza nových molekul enzymů, odezva řádově hodiny (indukce glukoneogeneze glukokortikoidy, komplexu cytochromu P450 cizorodými látkami), represe (hem, cholesterol)

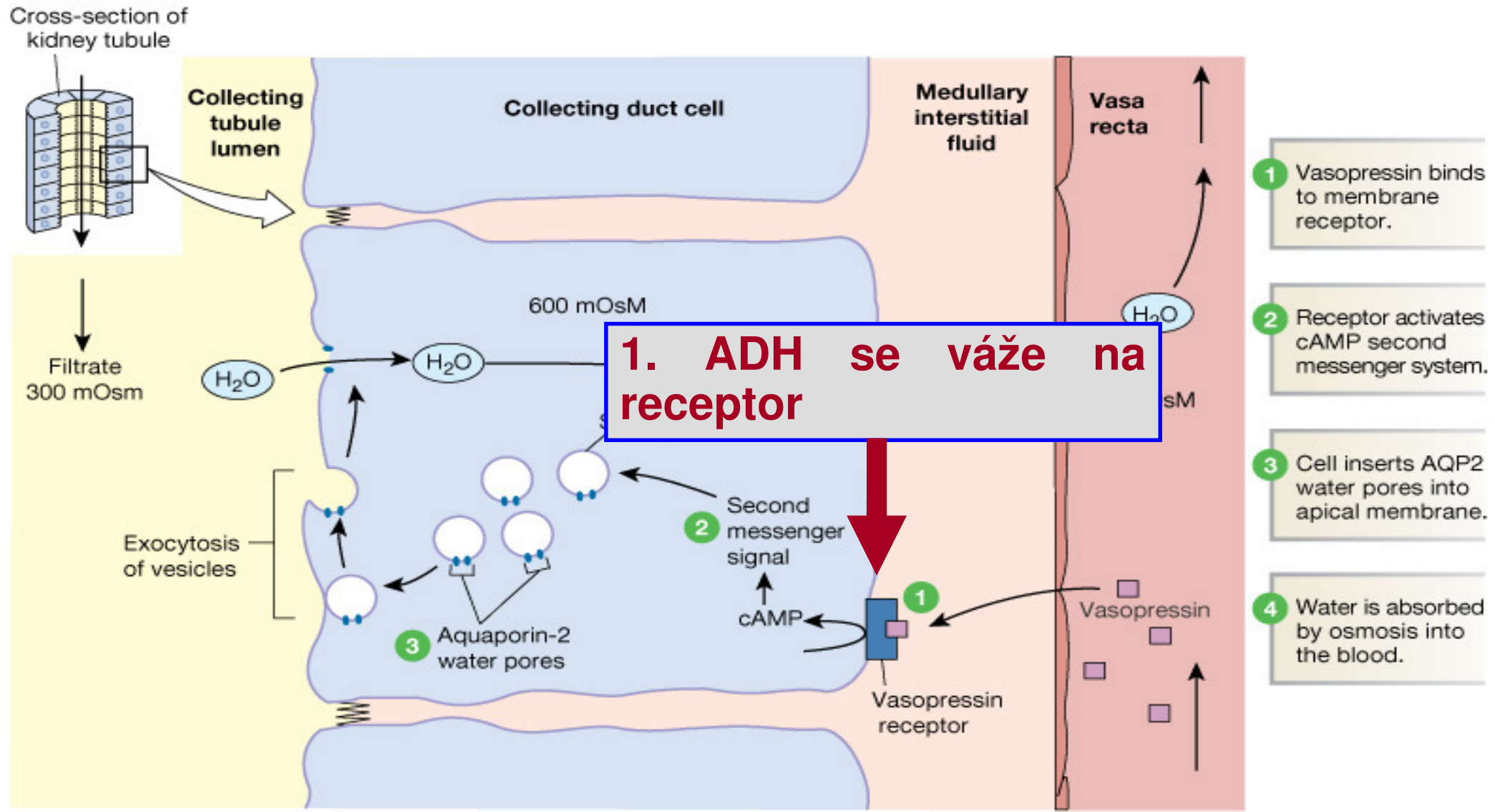
Transport vody přes buněčnou membránu

podle přednášky prof. Jabora

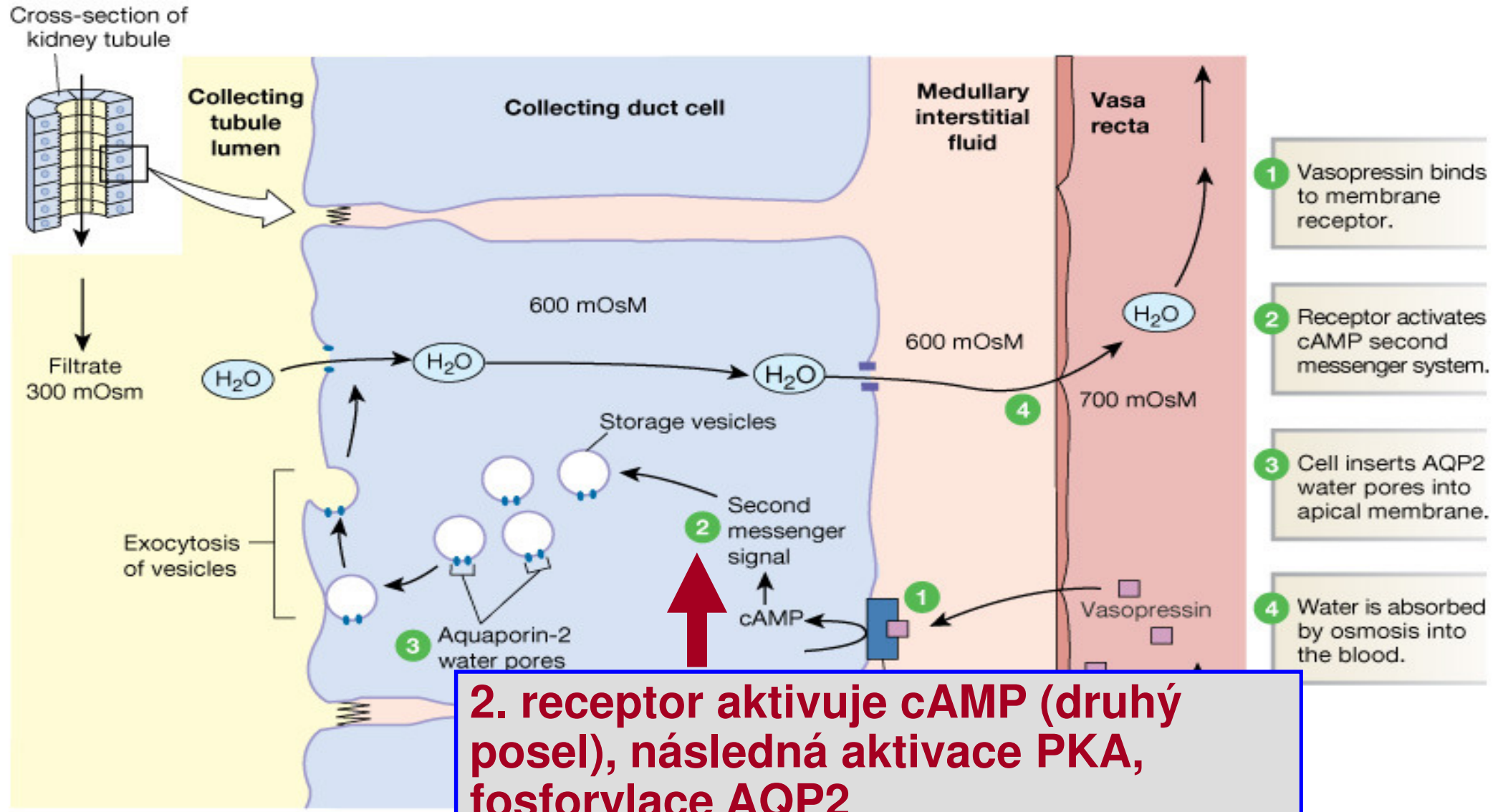
4 možné mechanismy

- pasivní difuze přes lipidovou dvojvrstvu
- transport vody kotransportérem (Na^+ -glutamát, Na^+ -glukóza)
- paracelulární transport přes těsné spojení
- prostřednictvím aquaporinů

Funkce vodních kanálů:

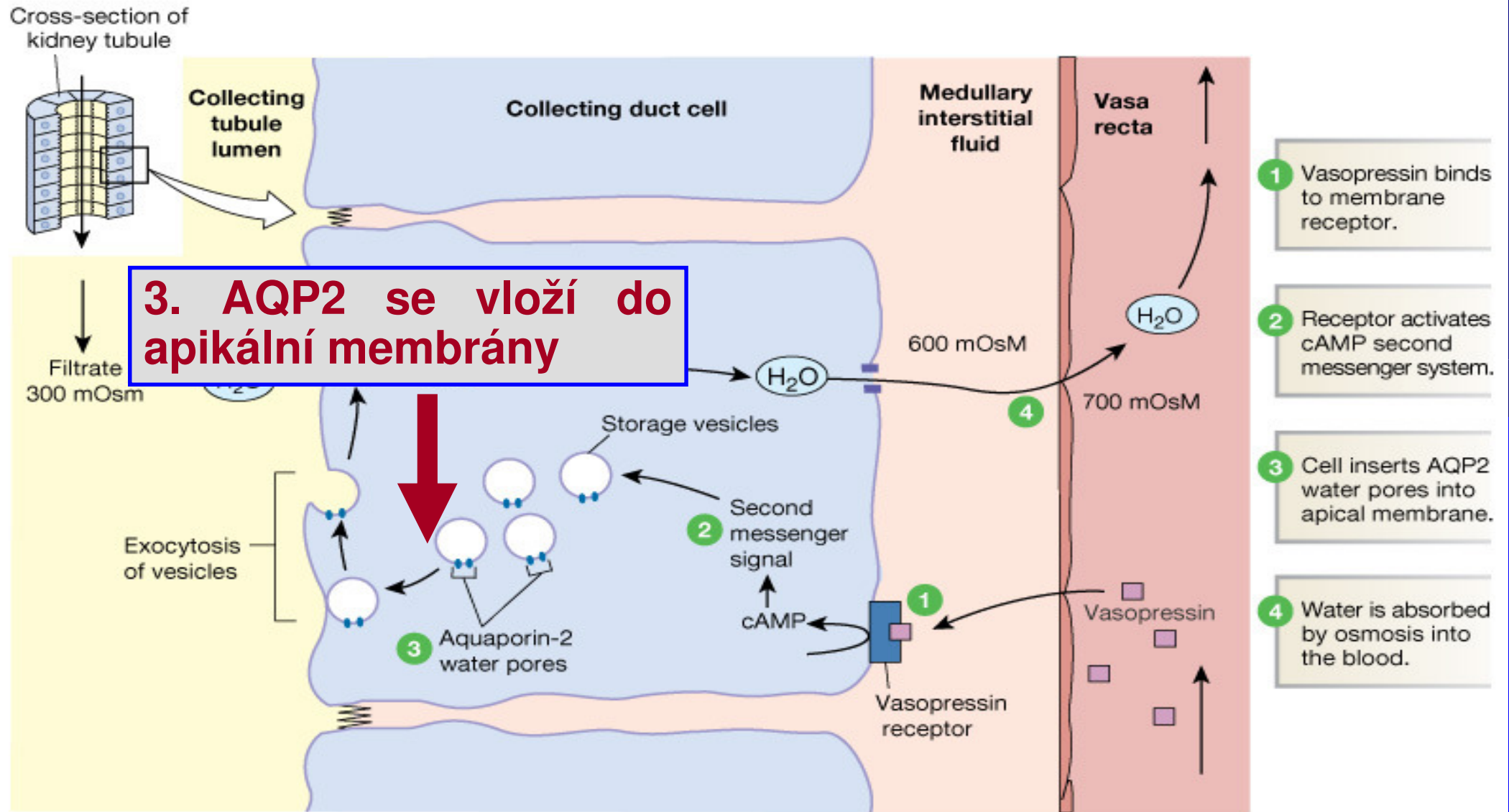


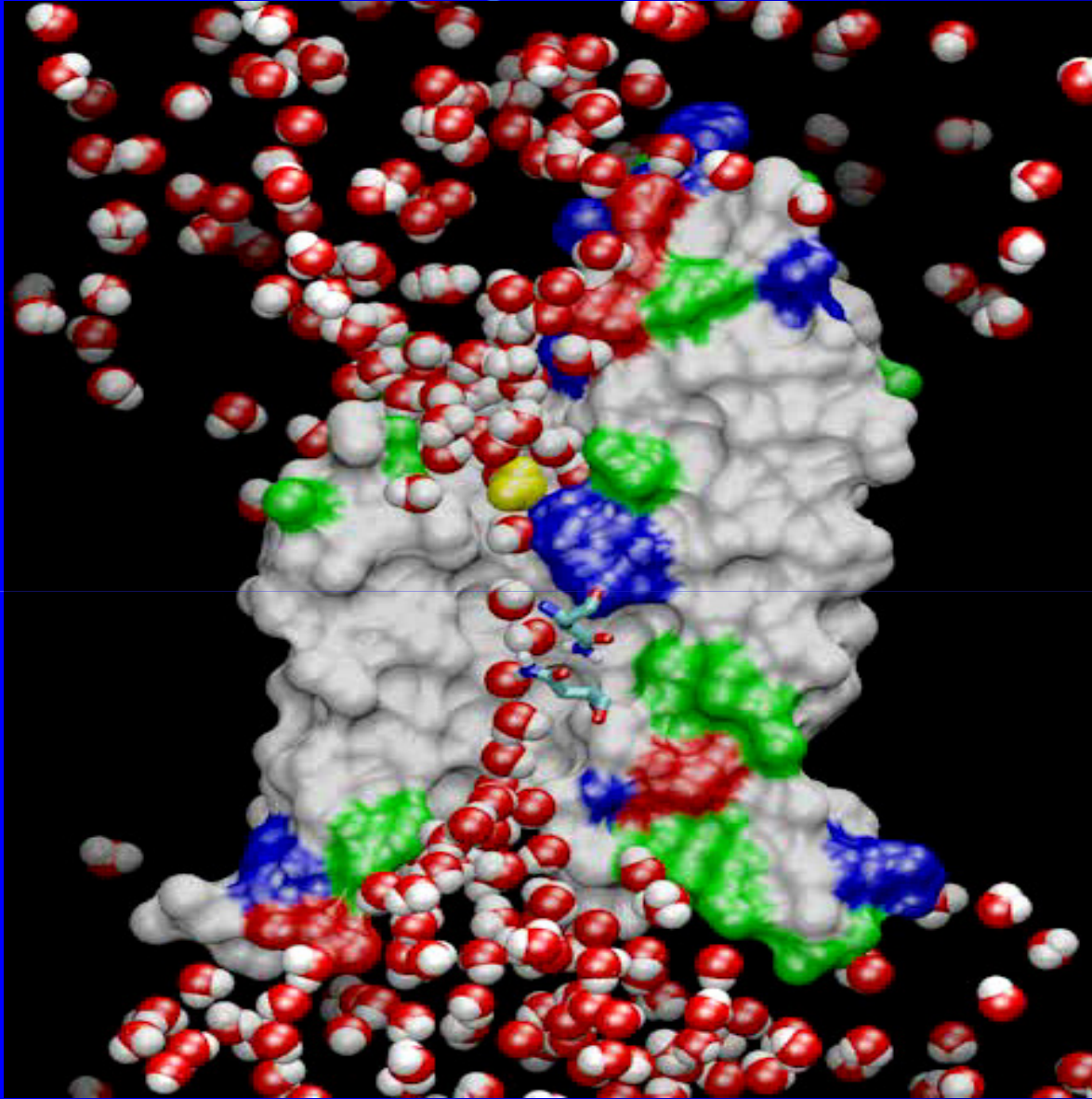
Funkce vodních kanálů: mechanismus působení vasopresinu (ADH)



2. receptor aktivuje cAMP (druhý posel), následná aktivace PKA, fosforylace AQP2

Funkce vodních kanálů: mechanismus působení vasopresinu (ADH)



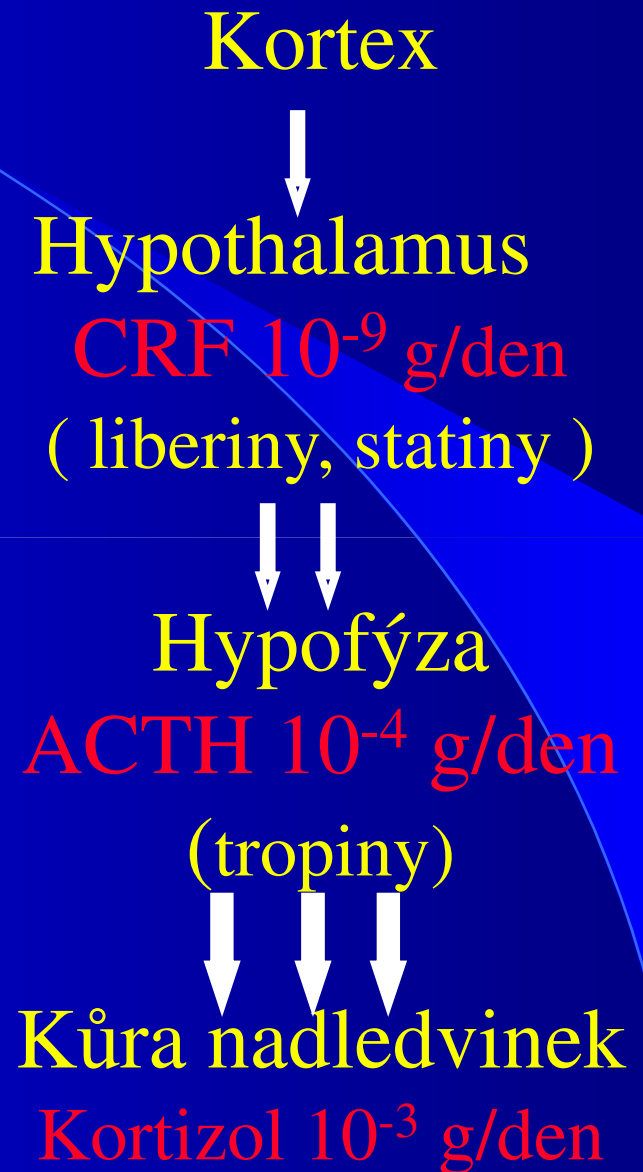
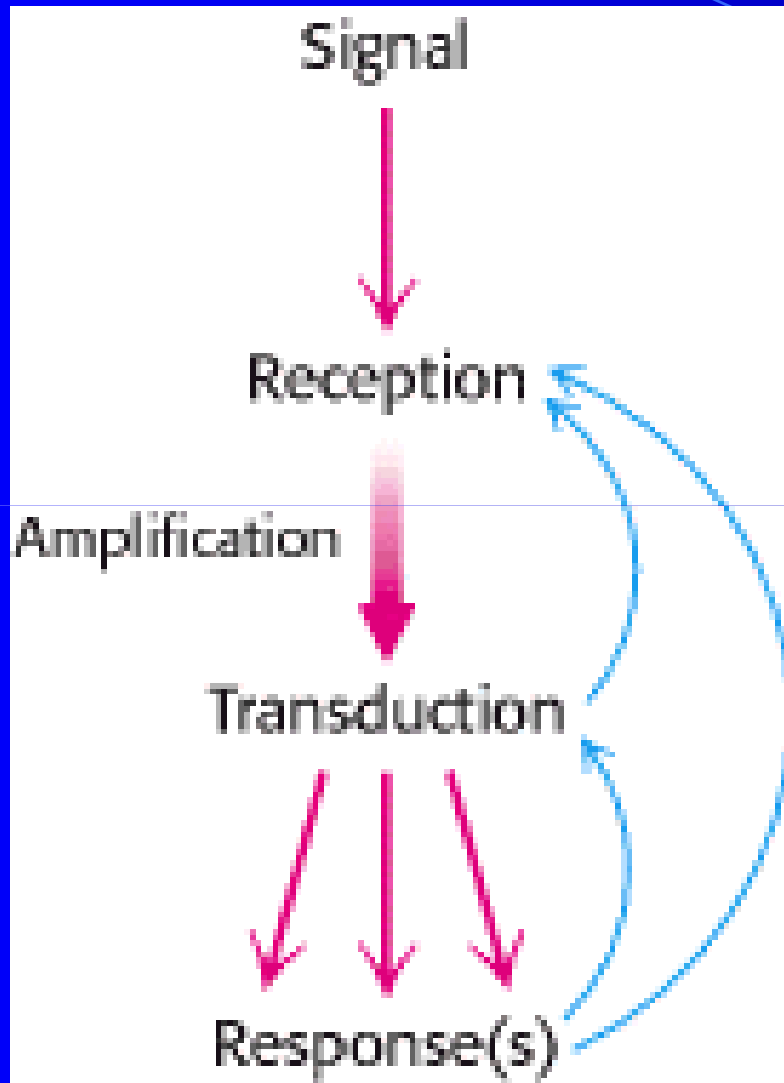


Vodní kanály =
aquaporiny
13 typů

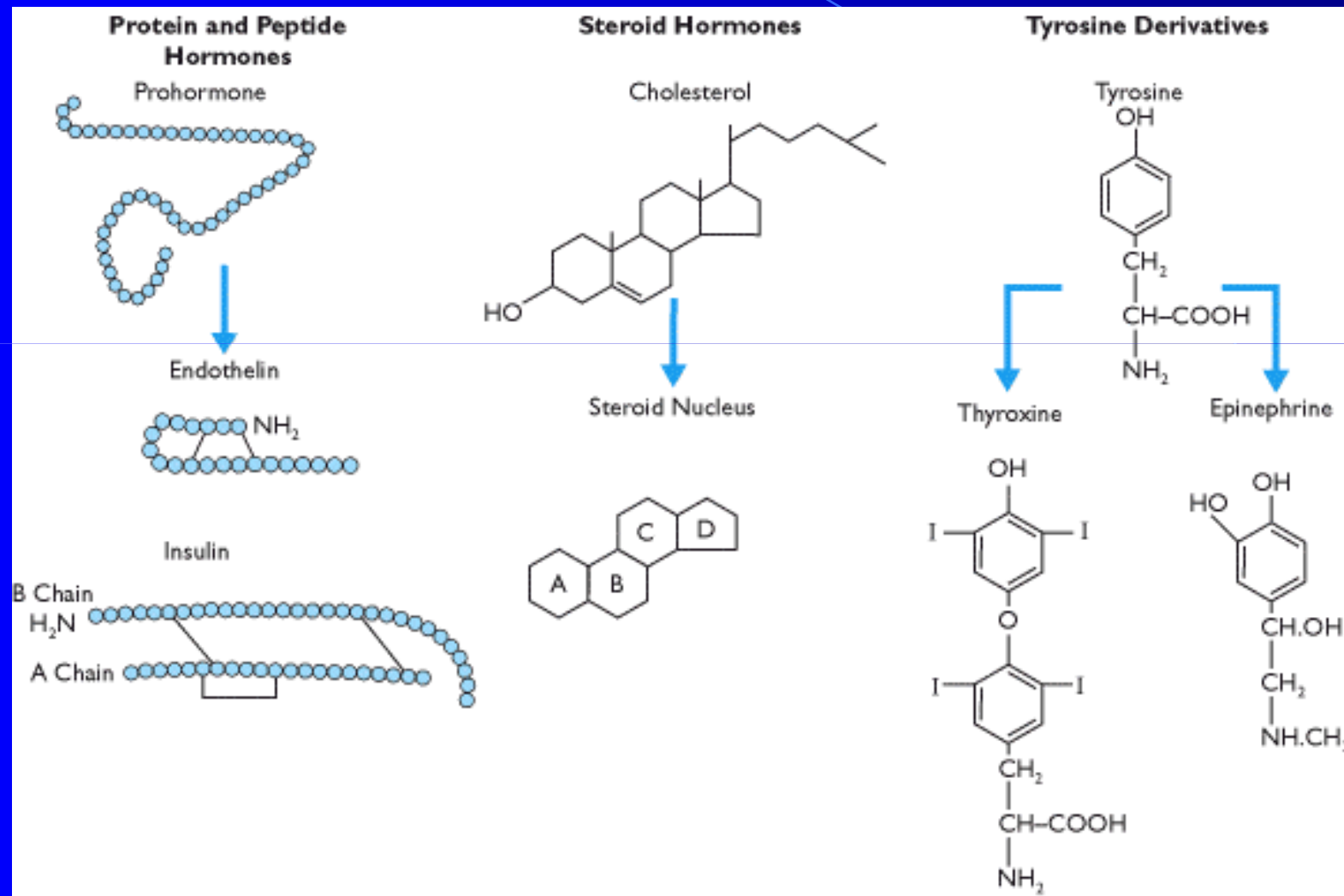
Hormony

regulace na úrovni organismu

- látky rozdílného složení
- syntéza přímo ve specializovaných buňkách endokrinních žláz v organismu
- po uvolnění -transport na místo účinku k cílovým orgánům - (vazba na protein - T4 /TBG/ a pohlavní hormony/globulin/, jinak plazmou)
- v buňkách vyvolávají specifické biochemické reakce, ovlivňují funkci těchto orgánů



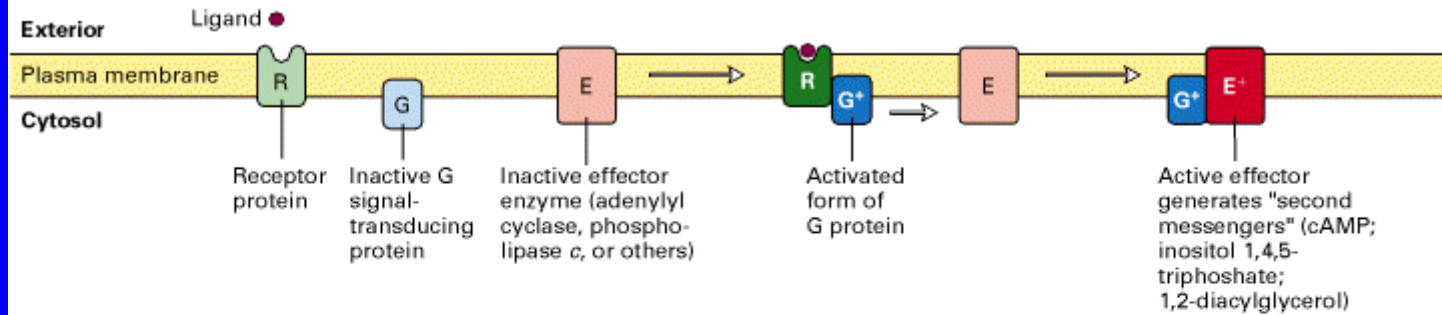
Různé typy hormonů



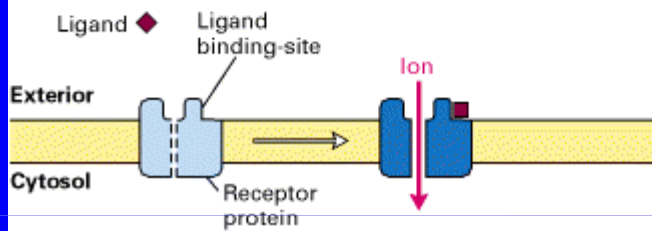
Vazba hormonů

- vazba na receptory (specifické bílkoviny, lokalizované v membráně buněk)
- váží hormony s vysokou afinitou, molekul může být tisíce až desetitisíce), účinek často prostřednictvím dalších sloučenin (cAMP)

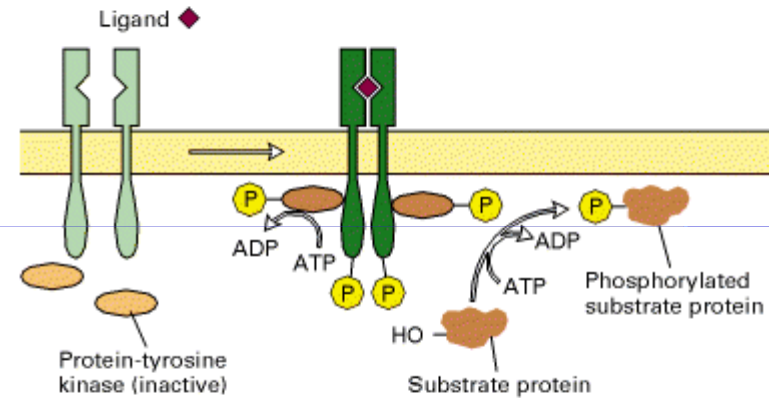
(a) **G protein-coupled receptors** (epinephrine, glucagon, serotonin)



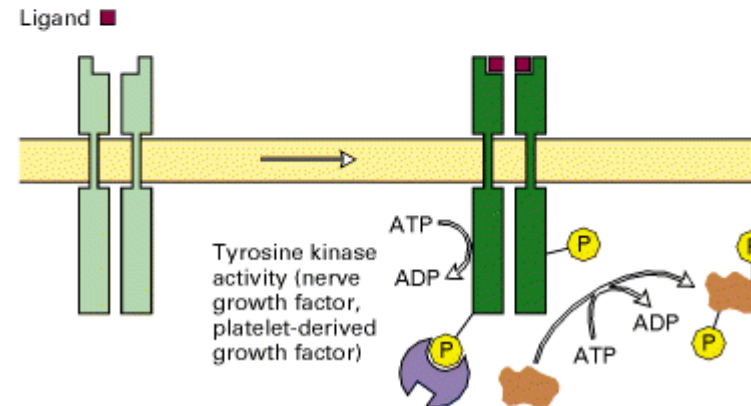
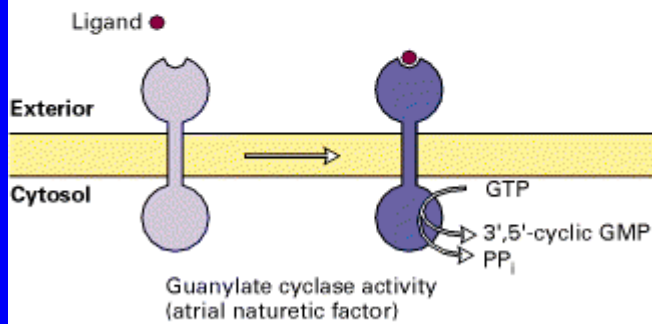
(b) **Ion-channel receptors** (acetylcholine)



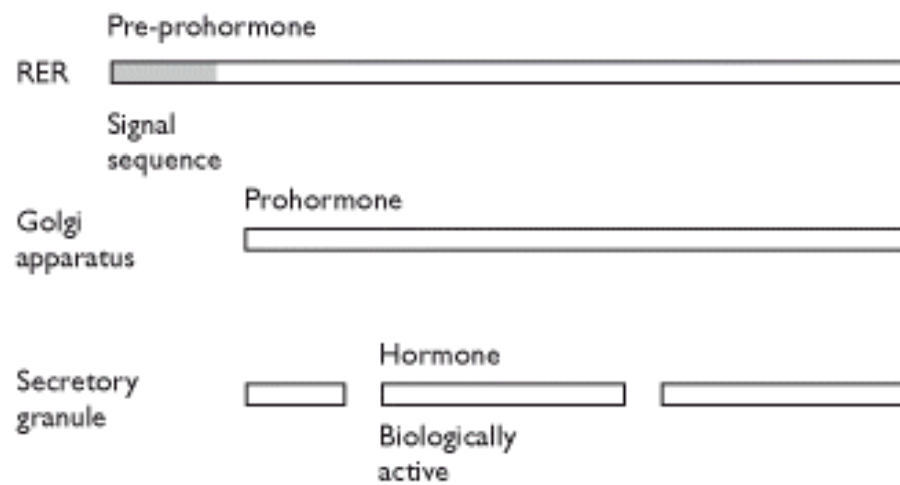
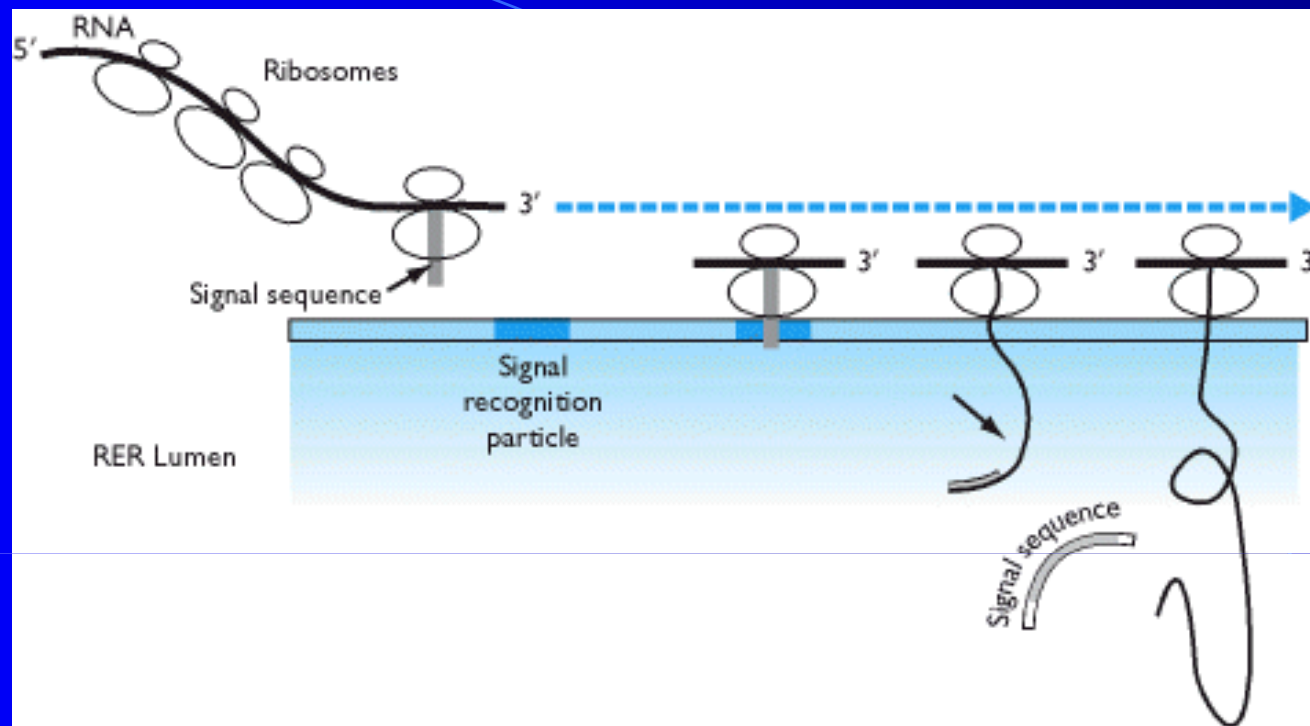
(c) **Tyrosine kinase-linked receptors** (erythropoietin, interferons)



(d) **Receptors with intrinsic enzymatic activity**



1. látky biologicky vysoce aktivní,
2. účinek již v nepatrných koncentracích (řádově 10^{-6} - 10^{-3} mol/l, 10^{17} - 10^{14} molekul v litru),
3. krátká doba působení (peptid. hormony - 20 min. i méně, steroid. hormony delší, kortizol asi 1 h, thyroxin - 1 týden)
4. rychlé odbourávání a vylučování jako neaktivní sloučeniny
5. rychlost tvorby, množství a odbourávání regulováno nadřazenými regulačními centry (CNS)
neurohormonální regulace organismu



ÚČINKY HORMONŮ

- endokrinní

tvorba hormonu probíhá odděleně od místa účinku, transport krví - vázán na proteinový nosič nebo volný

- parakrinní

tvorba hormonu probíhá v endokrinní žláze, ovlivněny buňky nedaleko od místa, kde byl produkován

- autokrinní

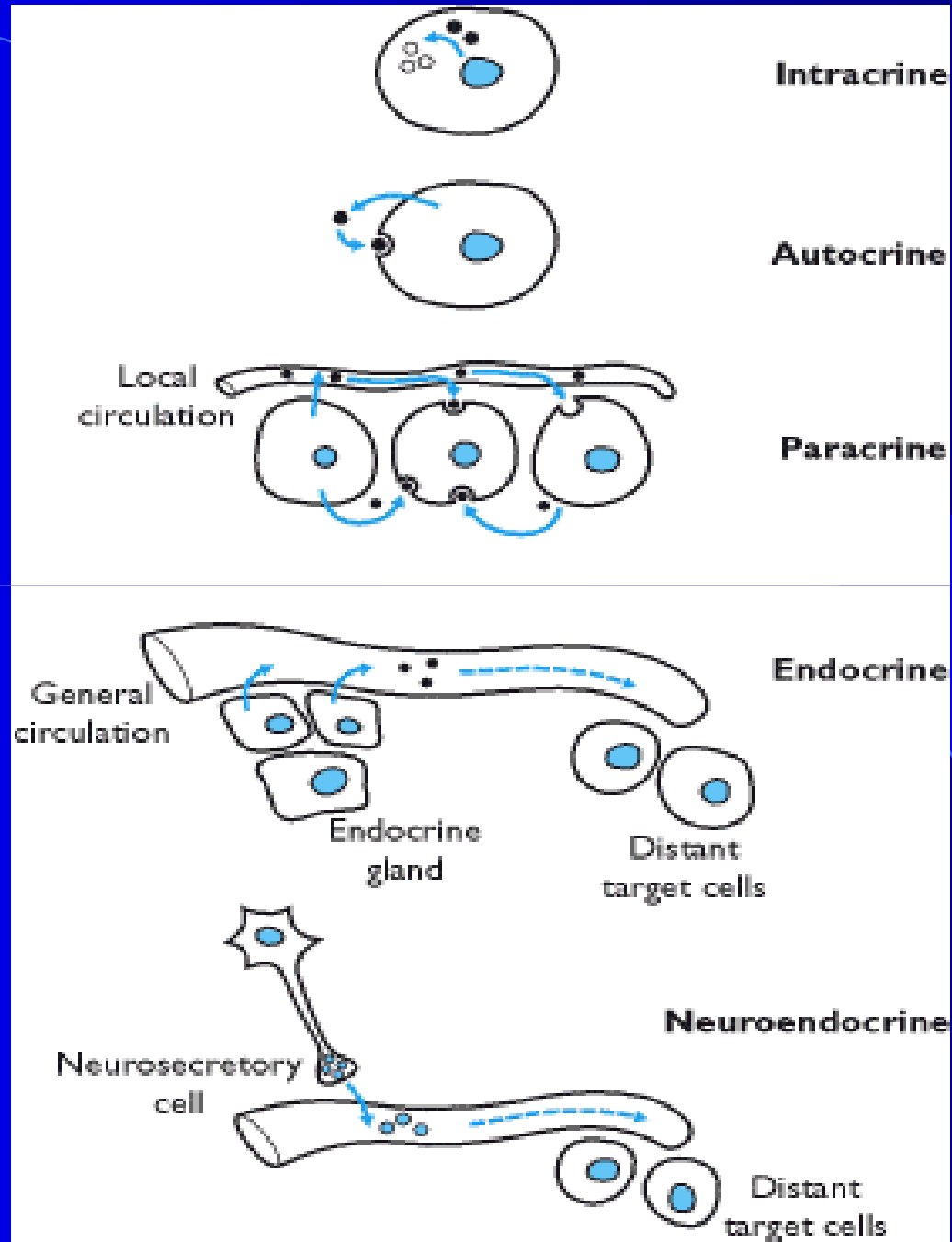
tvorba hormonu probíhá v endokrinní žláze, hormon přímo ovlivní ty buňky, které jej syntetizovaly

Autokrinní

Parakrinní

Endokrinní

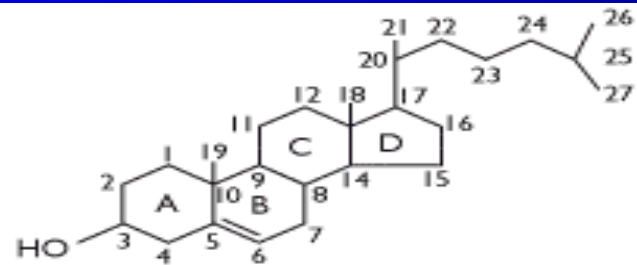
Neuroendokrinní



LIPOFILNÍ HORMONY

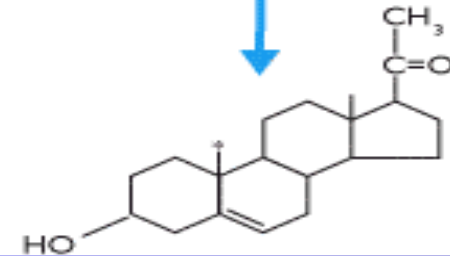
steroidní hormony, odvozeny od cholesterolu:

- pohlavní hormony – progesteron, estradiol, testosteron
- mineralokortikoidy – aldosteron
- glukokortikoidy – kortisol
- derivát vitamínu D – kalcitriol
- hormony štítné žlázy T3 a T4
jodované tyrosinové zbytky (AA) vázané na specifický protein

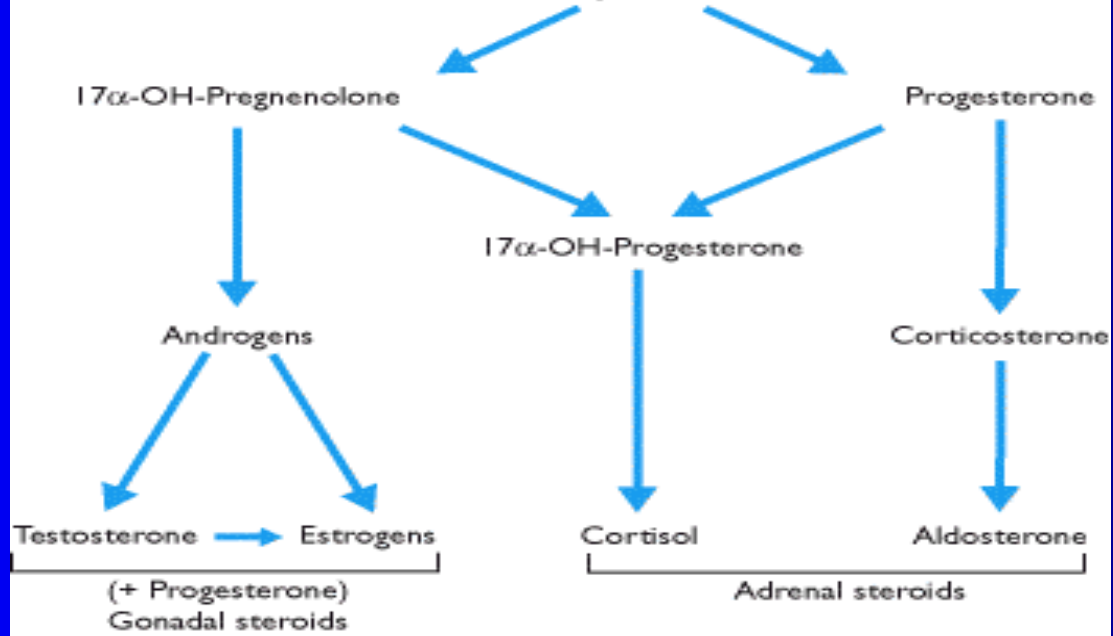


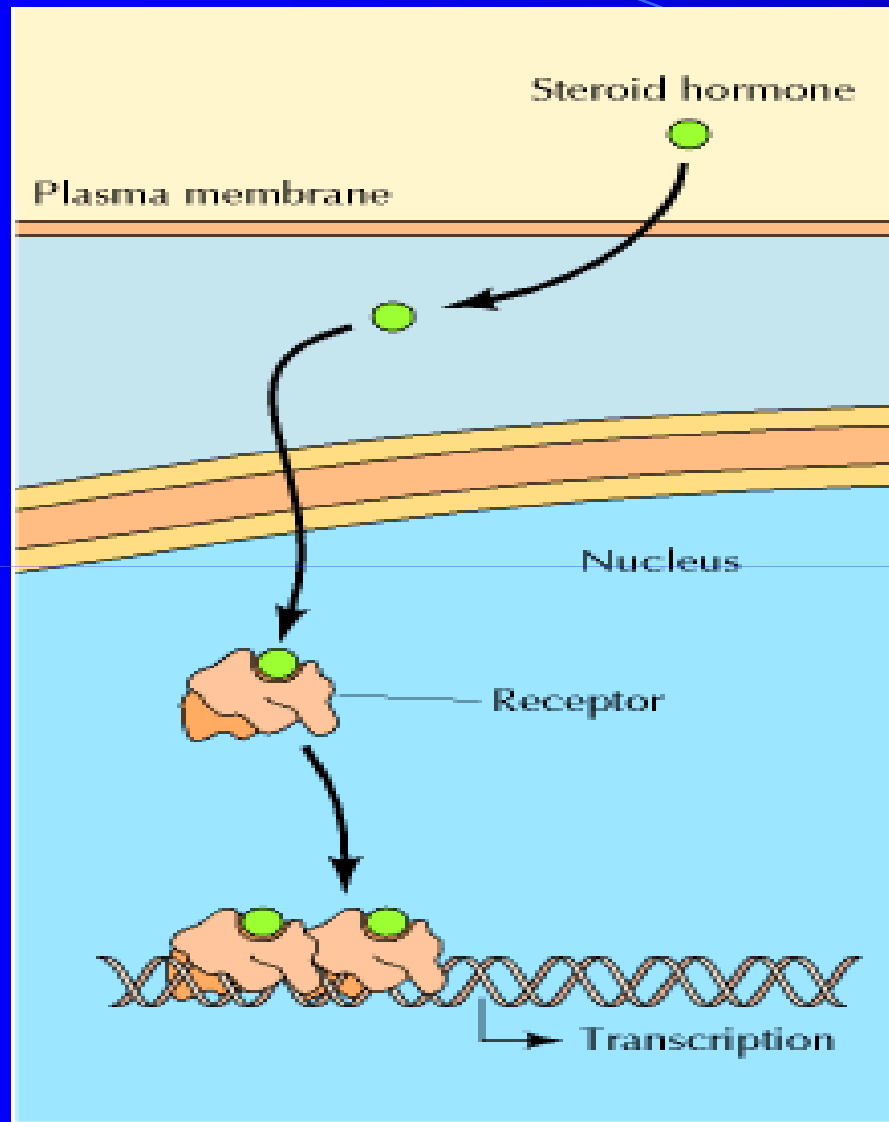
Cholesterol

Cholesterol side-chain cleavage



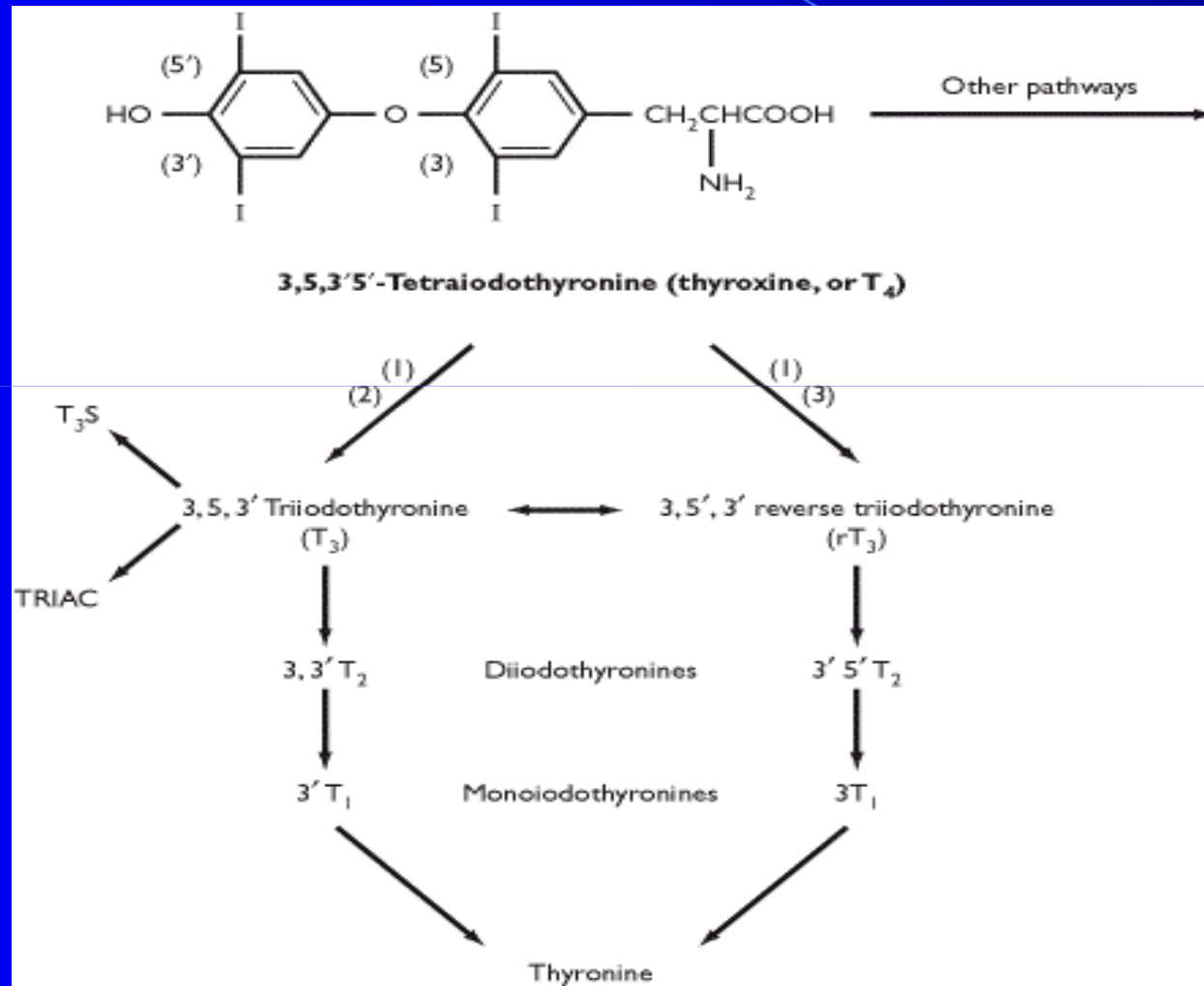
Pregnenolone





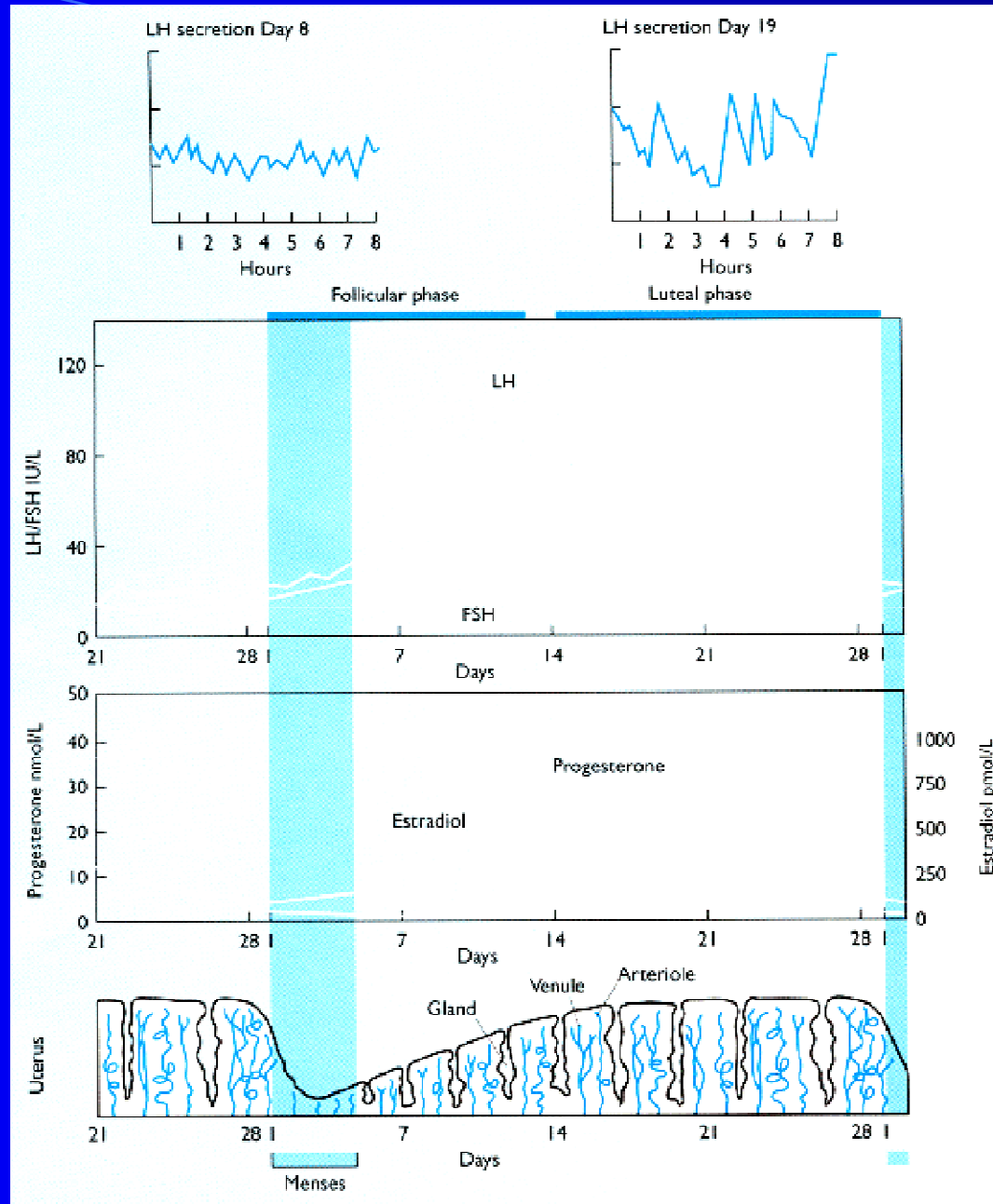
Účinek steroidních hormonů

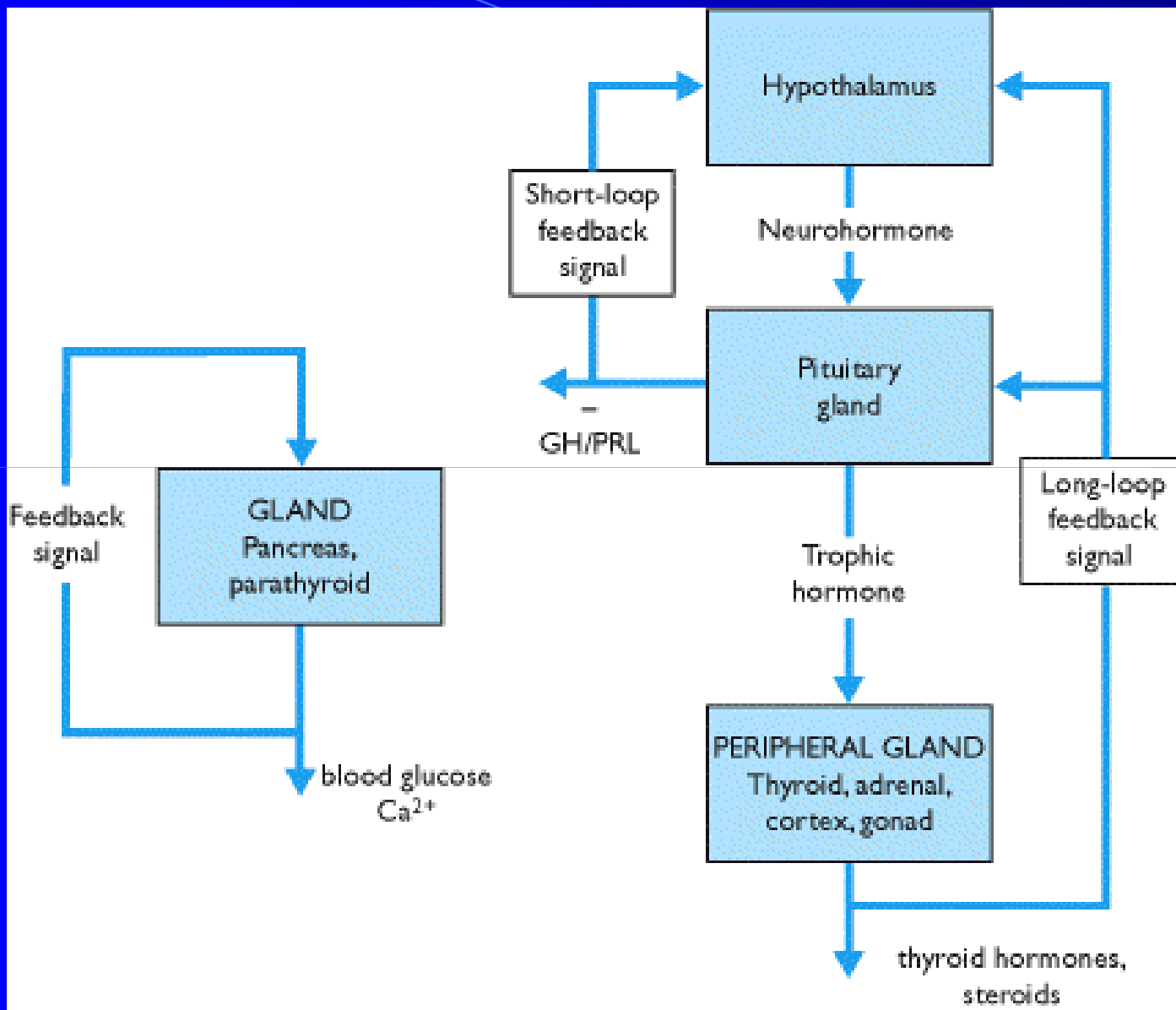
Hormony štítné žlázy



Metabolismus lipofilních hormonů

- relativně malé molekuly - m.h. 300 -800
- nejsou skladovány v místě syntézy, ale jsou rychle uvolněny do krevního oběhu
- při transportu vyžadují nějaký proteinový nosič
- v místě působení procházejí buněčnými membránami
- váží se na cytosolické receptory
- vstupují do jádra, ovlivnění proteosyntézy





Metabolismus hydrofilních hormonů

různě velké molekuly

většinou skladovány v místě tvorby

na určitý podnět uvolněny

transport nevyžaduje specifický nosič

v cílové tkáni se váží na membránový receptor

odtud signál transportován do nitra buňky

přes „druhé posly“: cAMP, cGMP, DAG, IP3, Ca²⁺

HYDROFILNÍ HORMONY

heterogenní skupina látek odvozených z:

- aminokyselin

(histamin, katecholaminy /adrenalin, noradrenalin.../),

- peptidů a bílkovin

–TRH (thyroliberin–thyrotropin-uvolňující hormon), TSH (thyrotropin–thyroidní žlázu stimulující hormon), FSH (folikuly stimulující hormon), LH (luteinisační hormon), STH (somatotropin –růstový hormon), ACTH (adrenokortikotropní hormon), oxytocin*, vasopresin*, calcitonin*, insulin, glukagon

- při jejich transportu k cílovému orgánu není většinou potřeba, aby byly vázány na protein /výjimky */

Hormony důležité pro diagnostiku

Pohlavní: Estradiol, hCG, androstendion, DHEA, DHEA-S, testosteron, 17-OH-progesteron, progesteron, LH, FSH, prolaktin, aldosteron, kortizol, STH

Kostní soubor:

kalцитонin, osteokalcin, parathormon, kalцитriol, kalциdiol

Štítná žláza: Trijódthyronin (**T3**), volný **T3** a **T4** (**fT3** a **fT4**), Thyreoglobulin (**TG**), protilátky proti TG, mikrosomální protilátky, vazebný globulin (thyreobinding) **TBG**, protilátky proti receptorům

Diabetologie: C-peptid, inzulin, protilátky proti inzulinu, inzulinové receptory, protilátky proti exogennímu inzulinu

Zátěžové funkční testy