

Biochemie hormonů odvozených od aminokyselin a proteinů

Martina Srbová

Hormony odvozené od aminokyselin a proteinů

Hydrofilní signální molekuly

1. Hormony odvozené od aminokyselin

Katecholaminy

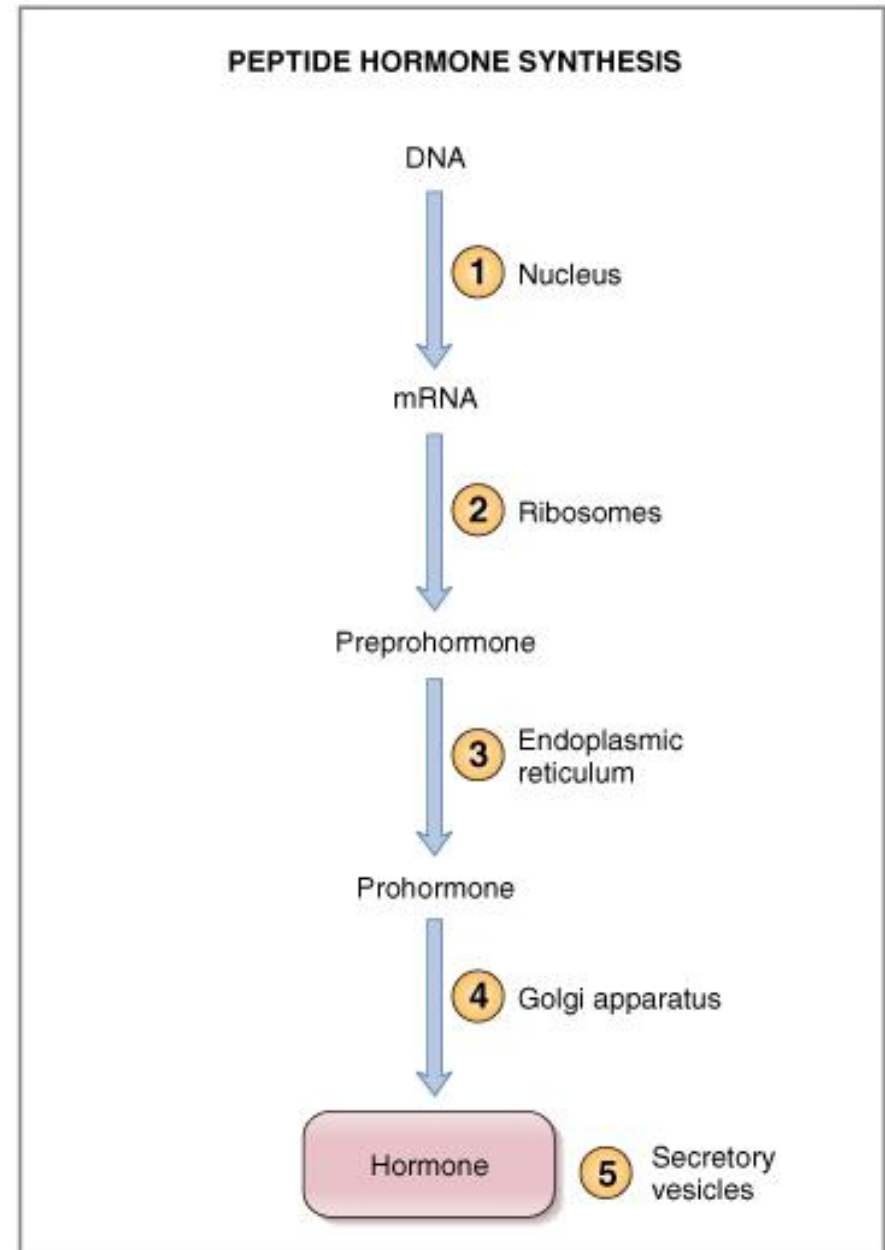
! thyroxin – lipofilní !

2. Proteinové hormony

- *Malé peptidové hormony* (thyreotropin uvolňující hormon, oxytocin, vasopresin)
- *Proteinové hormony* (insulin, růstový hormon)
- *Glykoproteinové hormony* (luteinizační hormon, folikuly stimulující hormon, thyreoideu stimulující hormon)

Syntéza peptidových hormonů

- Syntetizovány v procesu transkripce a translace (genové rodiny)
- Pre-prohormony - dále upravovány (posttranslační modifikace)
- štěpí se signální peptid, glykosylace, vzniká prohormon
- Prohormon - skladován a uvolňován po specifickém stimulu
- pro-sekvence potřebná pro získání funkční terciální struktury je štěpena před uvolněním do cirkulace
- Zralý hormon se váže na receptory na povrchu cílových buněk



Struktura genů a tvorba polypeptidových hormonů

1. Z jednoho genu vzniká více produktů

Proopiomelanokortinová rodina peptidů

2. Na jednom genu se nachází více kopií produktu

Př. Enkefaliny

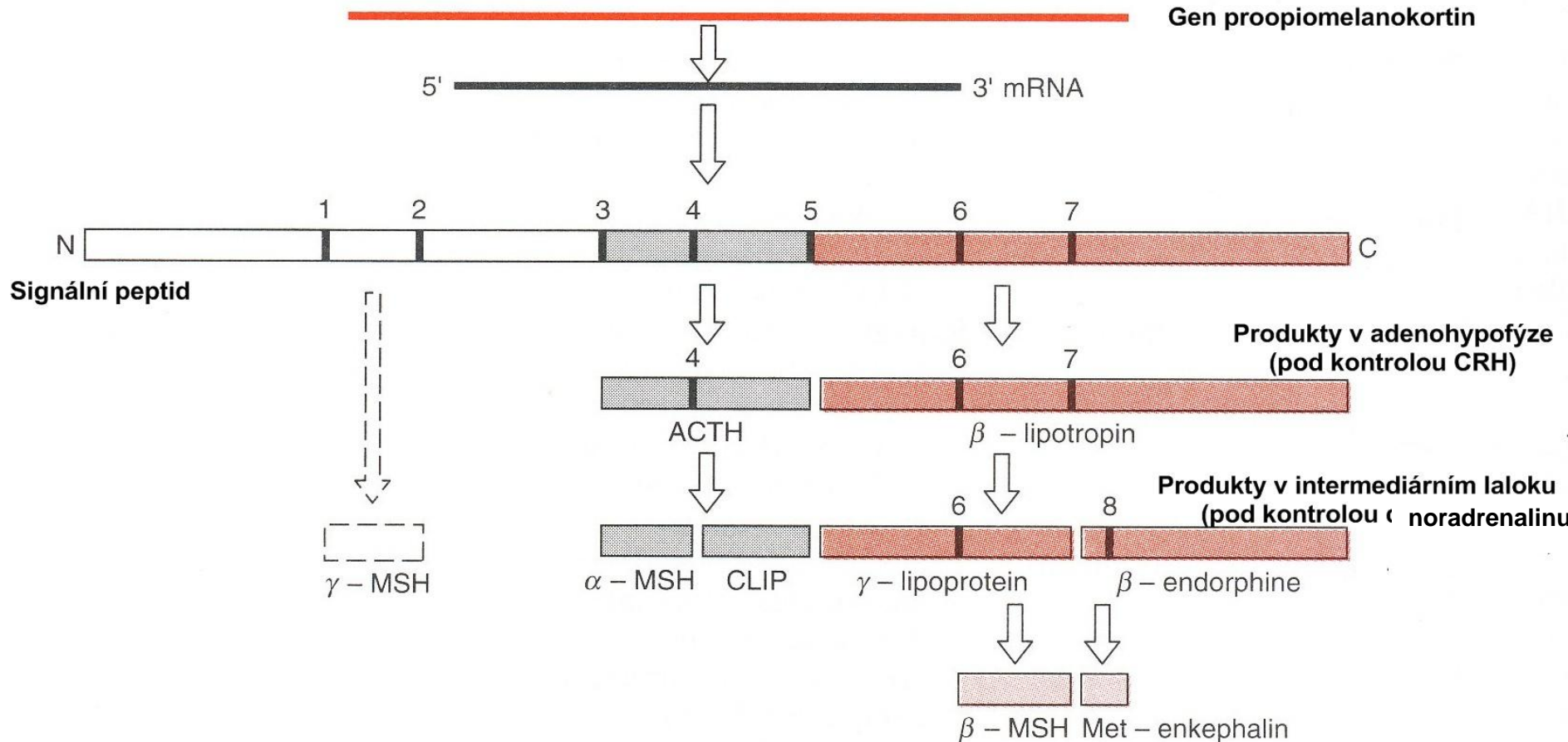
3. Jeden gen kóduje pouze jeden produkt

Př. CRH

Genový produkt proopiomelanokortin kóduje 8 hormonů

ACTH, β -lipotropin, γ -lipotropin, γ -MSH, α -MSH, CLIP, β -endorfin, enkefaliny

Proopiomelanokortin se nachází v buňkách adenohypofýzy i v intermediární laloku, ale produkty jsou rozdílné



1. Peptidová rodina proopiomelanokortinu

- Peptidy působící jako hormony (ACTH, LPH, MSH) a neurotransmitery
- Prekursorová molekula 285 AK
- Gen je exprimován v hypofýze, ale i v periferních tkáních (střevo, placenta, mužský reprodukční trakt)

ACTH: reguluje růst a funkci kůry nadledvin (syntéza a sekrece adrenálních steroidů); nadměrná tvorba Cushingův syndrom

β-lipotropin: vyvolává lipolýzu, stimuluje melanocyty, prekursor β-endorfinu

Endorfiny: váží se na opiové receptory v mozku, kontrola vnímání bolesti

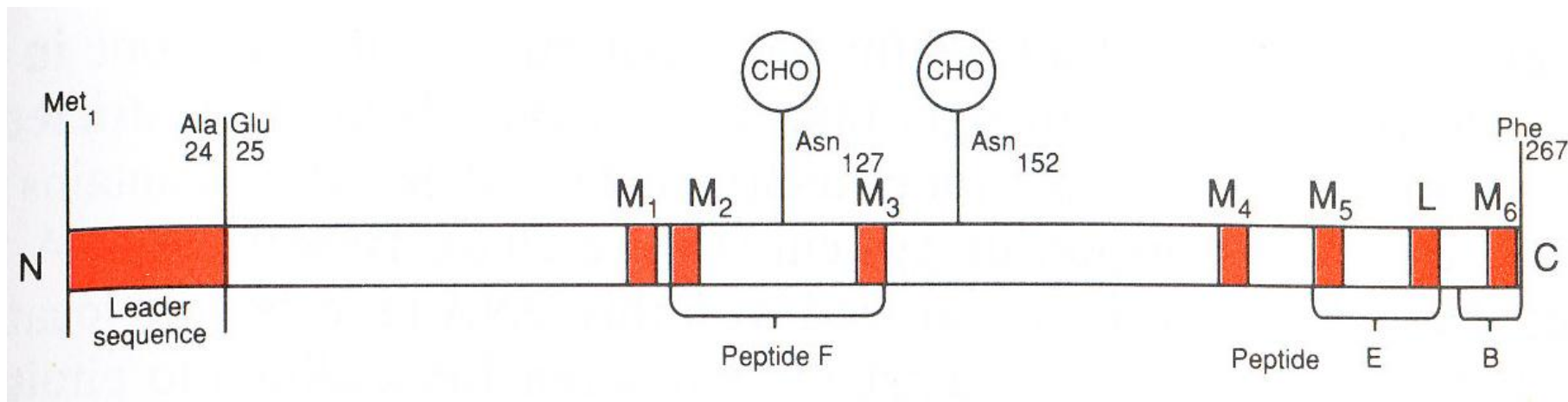
MSH: navozuje melanogenezi (tmavnutí kůže)

2. Mnohonásobné kopie hormonu na jednom genu

- Genový produkt pro enkefaliny (nacházející se v dřeni nadledvin)
- Enkefaliny jsou pentapeptidy s opioidní aktivitou

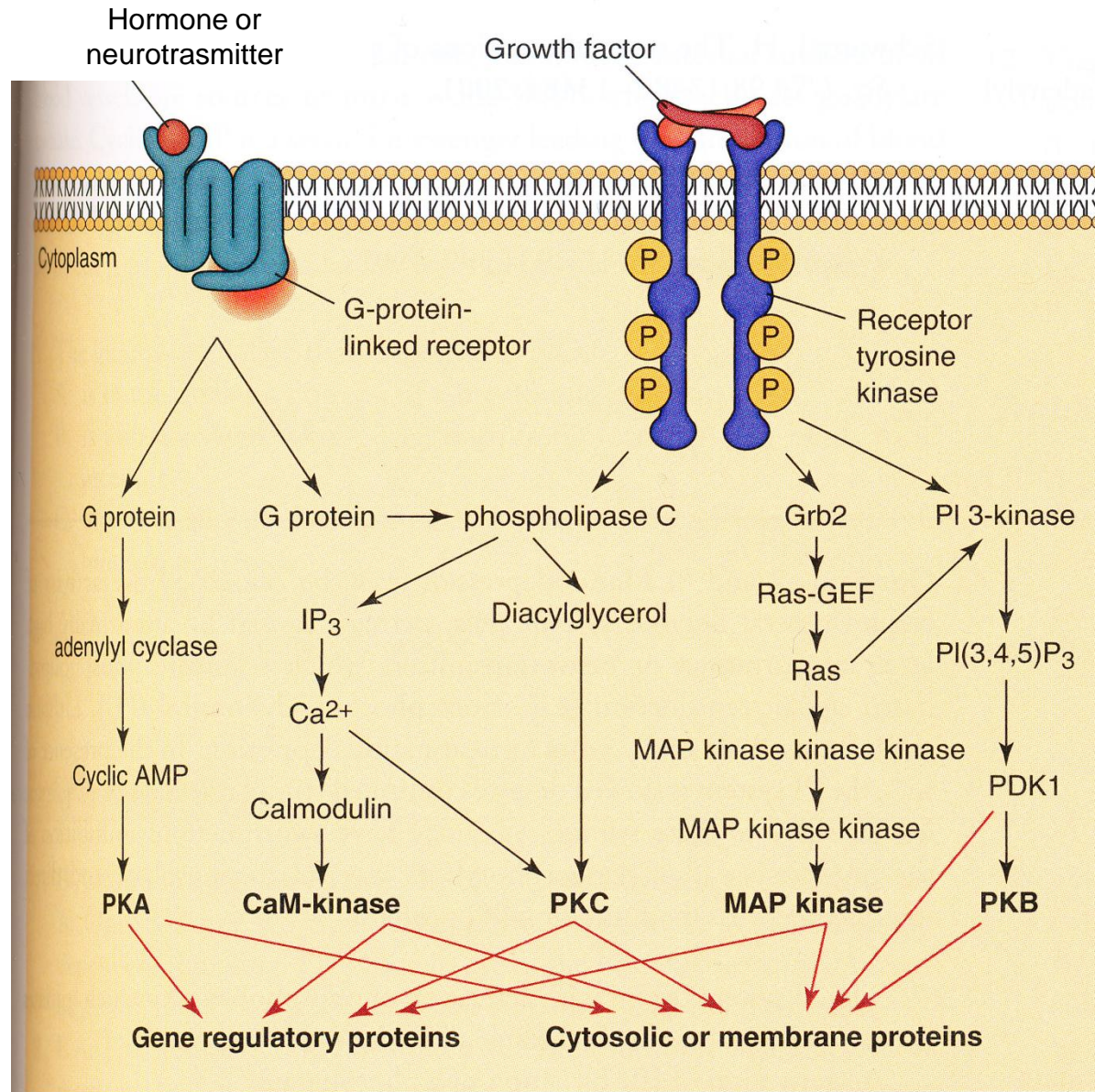
Tyr-Gly-Gly-Phe-Met (methionin-enkefalin)

Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu (leucin-enkefalin)



Prekurzor enkefalinů obsahuje několik kopií Met-enkefalinu (M) a jeden Leu-enkefalin (L)

Hydrofilní hormony reagují se specifickými receptory na povrchu buněk



1. Receptory působící prostřednictvím G-proteinů

K přenosu signálu dochází cestou:

1. Zvýšení cAMP a přenos signálu přes kaskádu proteinkinasy A

Kortikotropin uvolňující hormon, thyreotropin, luteinizační hormon, folikuly stimulující hormon, adrenokortikotropní hormon, vasopresin, opioidní peptidy, noradrenalin, adrenalin

2. Hydrolýza fosfatidylinositol-4,5-bisfosfátu a přenos signálu přes kaskádu proteinkinasy C a inositoltrifosfát- Ca^{2+}

Thyreotropin uvolňující hormon, gonadotropiny uvolňující hormon, thyreotropin, adrenalin, noradrenalin, angiotensin

3. Zvýšení cGMP a přenos signálu přes kaskádu proteinkinasy G

Atriální natriuretický faktor

2. Receptory s proteinkinasovou aktivitou

Např. **tyrosinkinasovou** (Insulin)

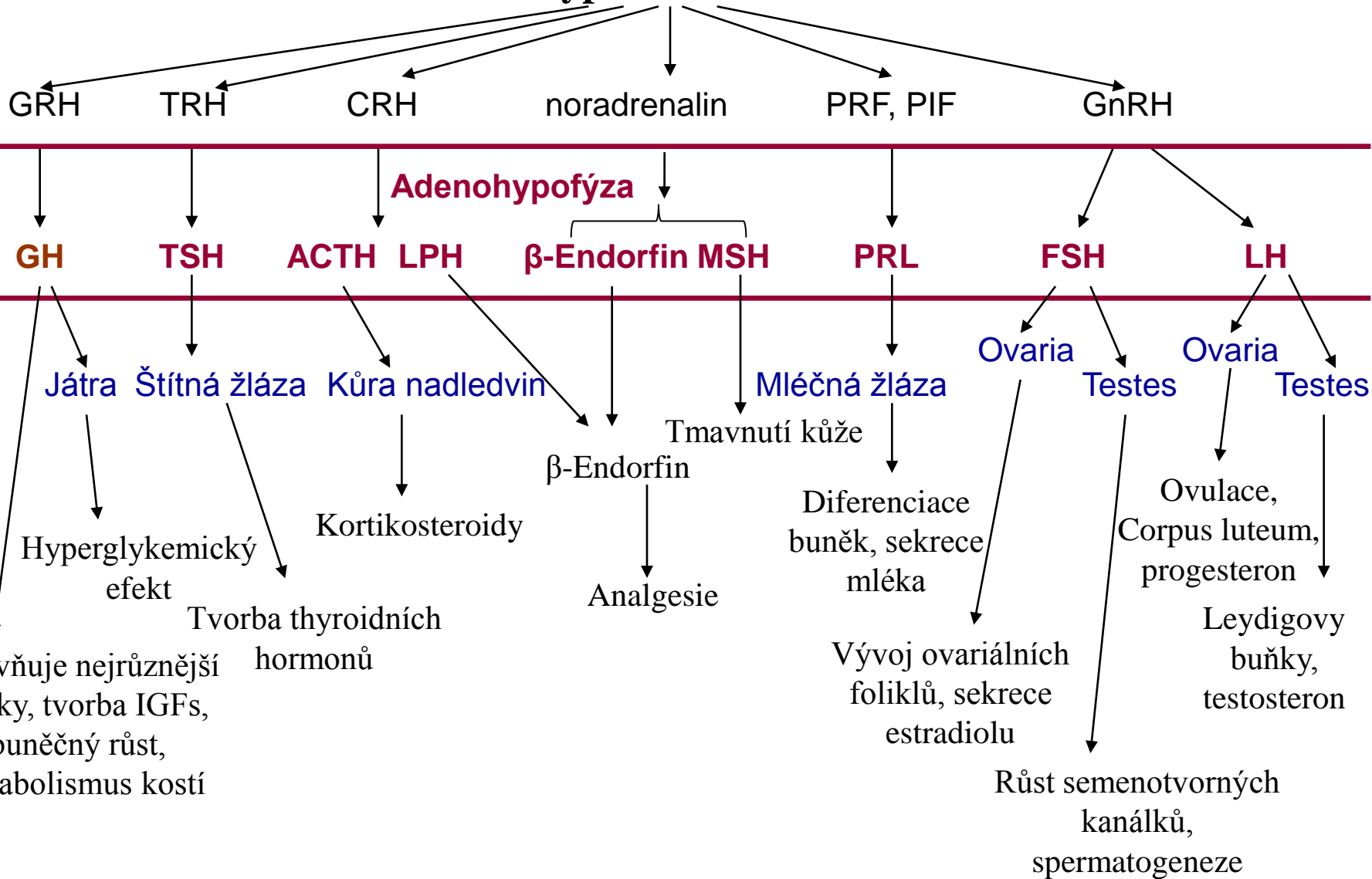
Peptidové hormony

Hormony hypothalamo-hypofyzární kaskády

Secernované v jiných tkáních

- srdce (atriální natriuretický faktor)
- pankreas (insulin, glukagon, somatostatin)
- gastrointestinální trakt (cholecystokinin, gastrin)
- tuková tkáň (leptin)
- příštítná tělíska (parathormon)
- ledviny (erythropoetin)

Hypothalamus



GH-Růstový hormon, TSH-Thyreoidu stimulující hormon, ACTH-Adrenokortikotropní hormon, LPH-Lipotropin, MSH-Melanocyty stimulující hormon, PRL-Prolaktin, FSH-Folikuly stimulující hormon, LH-Luteinizační hormon

Hypothalamické uvolňovací hormony (RH)

Uvolňující hormony	Počet Ak	Hormony adenohypofýzy
Thyreotropin uvolňující hormon (TRH)	3	Thyreoidu stimulující hormon (TSH)
Gonadotropiny uvolňující hormon (GnRH)	10	Luteinizační hormon (LH), Folikly stimulující hormon (FSH)
Kortikotropin uvolňující hormon (CRH)	41	Adrenokortikotropní hormon (ACTH), β -lipotropin, β -endorfiny
Hormon uvolňující růstový hormon (GHRH)	44	Růstový hormon (RH)
Somatostatin	14	Inhibice uvolnění RH
Faktor uvolňující prolaktin (PRF)		Prolaktin (PRL)
Faktor inhibující uvolnění prolaktinu (PIF), Dopamin		Inhibice uvolnění PRL

Klinická korelace hormonální kaskády

Testování aktivity adenohypofýzy

Infertilita (insuficience hypothalamu, adenohypofýzy či gonád)

Krok 1 Ověření fungování gonád

Podání LH či FSH

Testujeme, zda jsou tvořeny hormony gonád

Krok 2 Funkce adenohypofýzy

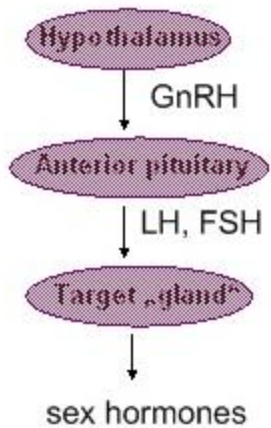
Syntetický GnRH (zvyšuje hladinu LH a FSH; pomocí RIA)

Odpověď je

→ Hypofýza funguje dobře a patologie se týká hypothalamu

Odpověď není

→ Poškozená funkce adenohypofýzy



Hypopituitarismus

Snížená funkce hypofýzy (snížené uvolňování hormonů)

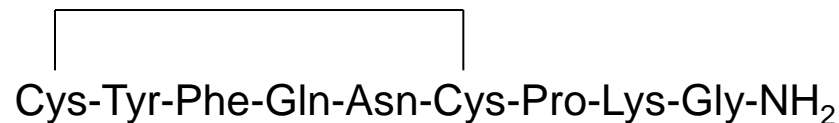
1. Přerušení komunikace mezi hypothalamem a hypofýzou v důsledku úrazu (autonehoda)
2. Tumor hypofýzy
 - Snížená tvorba hormonů hypofýzy a cílových hormonů
 - Život ohrožující situace
 - Léčba perorálním podáváním cílových hormonů (hydrokortizon, thyreoidní hormony, hormony gonád, progestin, růstový hormon u dětí)

Vasopresin a oxytocin

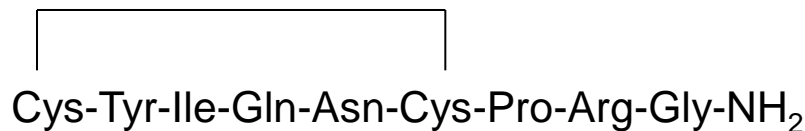
- Syntetizovány v hypothalamu (nucleus supraopticus a paraventricularis)
- Transportovány axony ve spojení s nosičovými proteiny neurofysiny
- Jsou to nonapeptidy, obsahují disulfidický můstek



Arginin vasopresin



Lysin vasopresin



Oxytocin

Hypothalamus

Axonalní transport



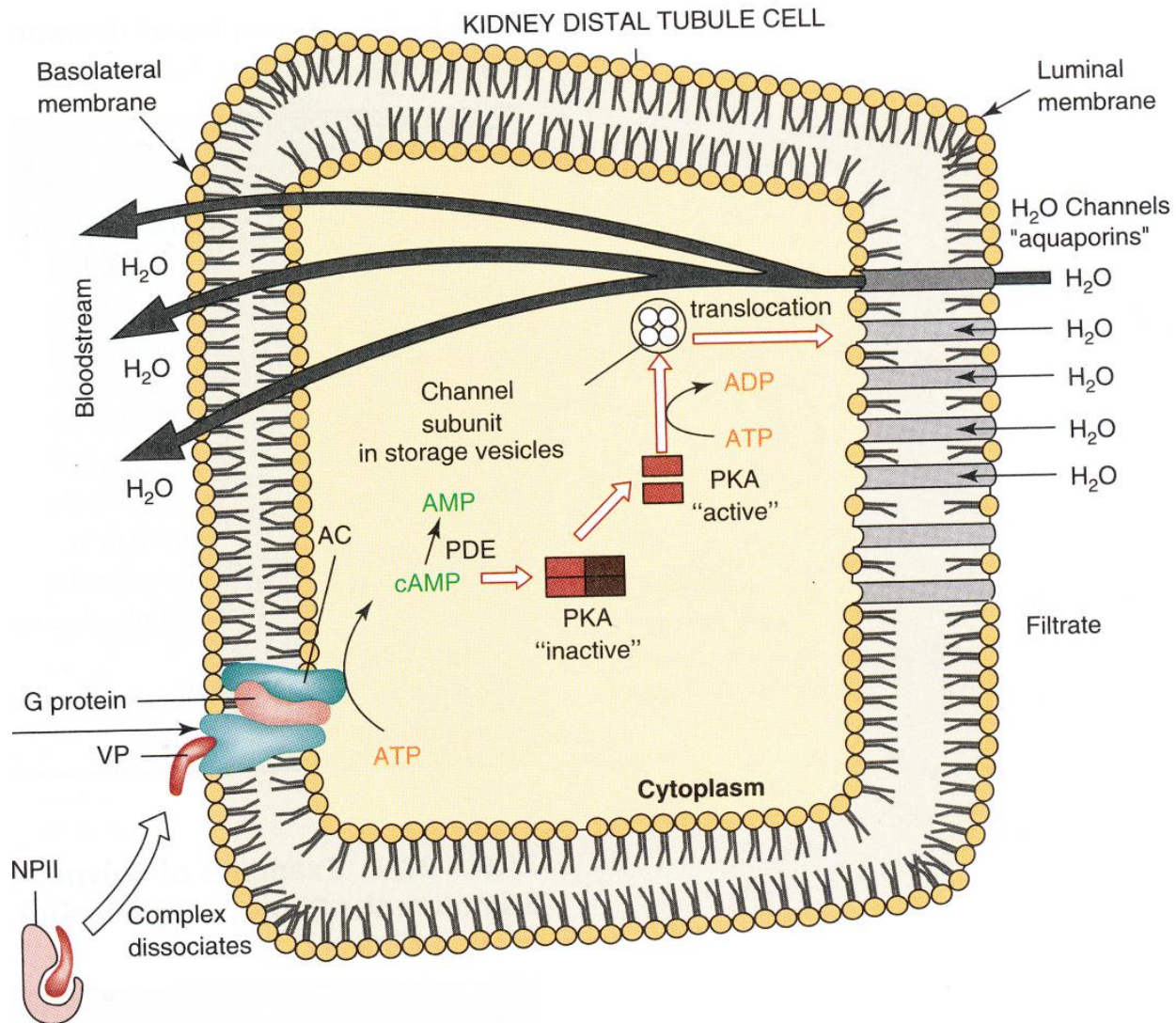
Neurohypofýza

Oxytocin

Vasopresin (ADH)

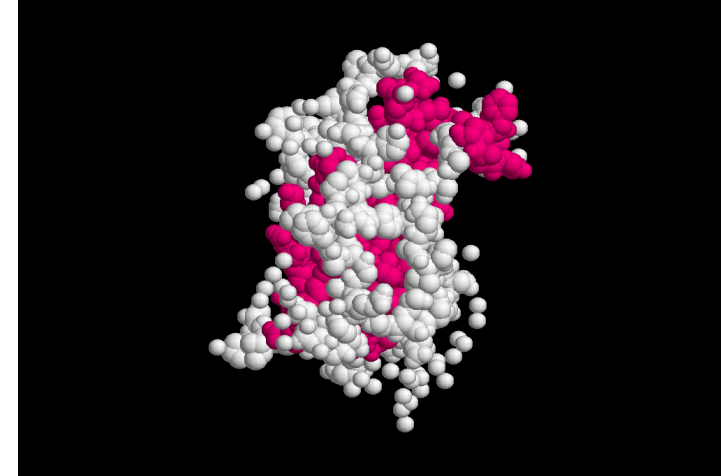
Oxytocin: laktace

Vasopresin: reabsorpce vody v distálních tubulech ledvin



Růstový hormon (GH)

- Syntéza v adenohypofýze, koncentrace 5-15 mg/g
- Polypeptid, 191 Ak, 2 disulfidové vazby
- Nezbytný pro postnatální růst

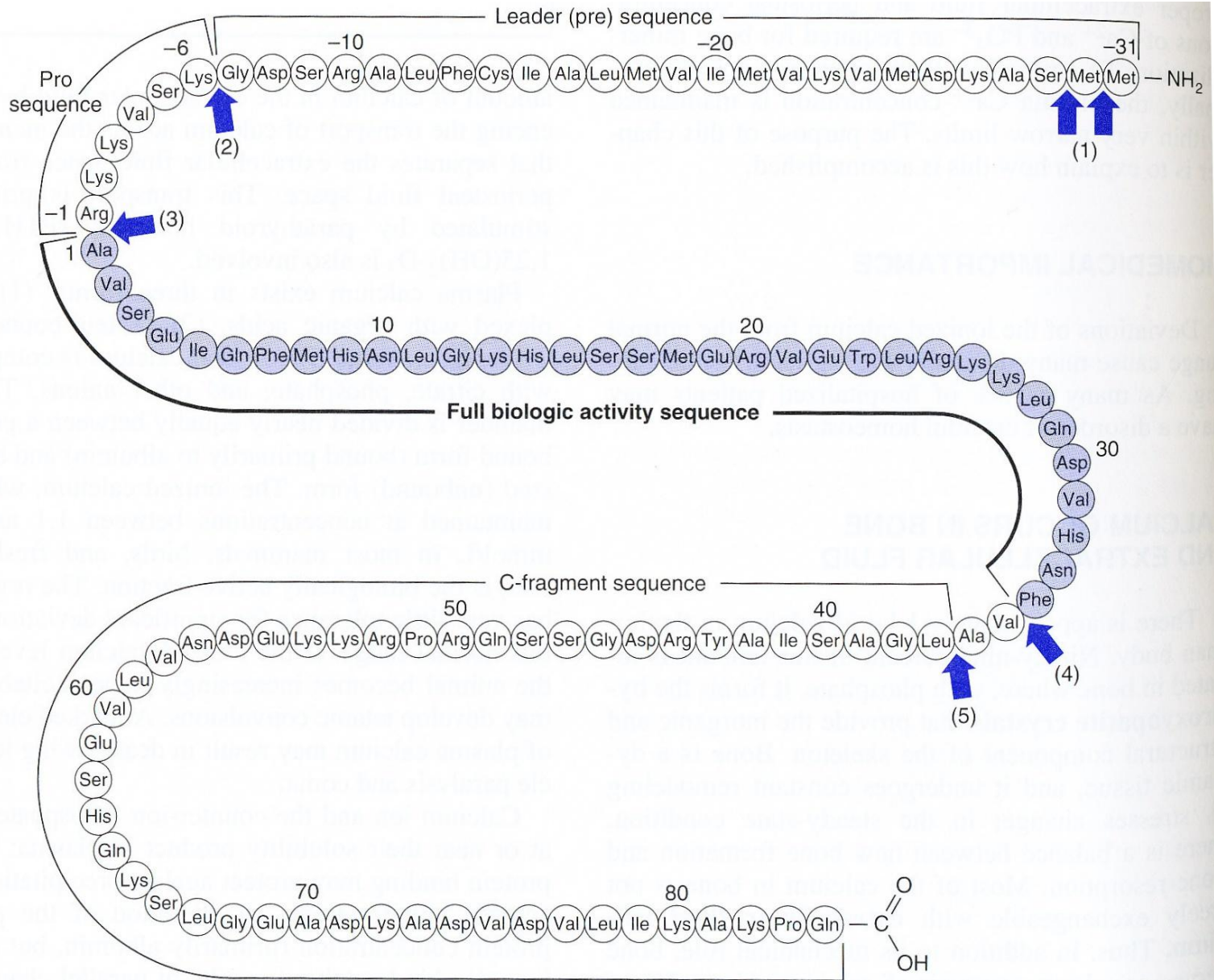


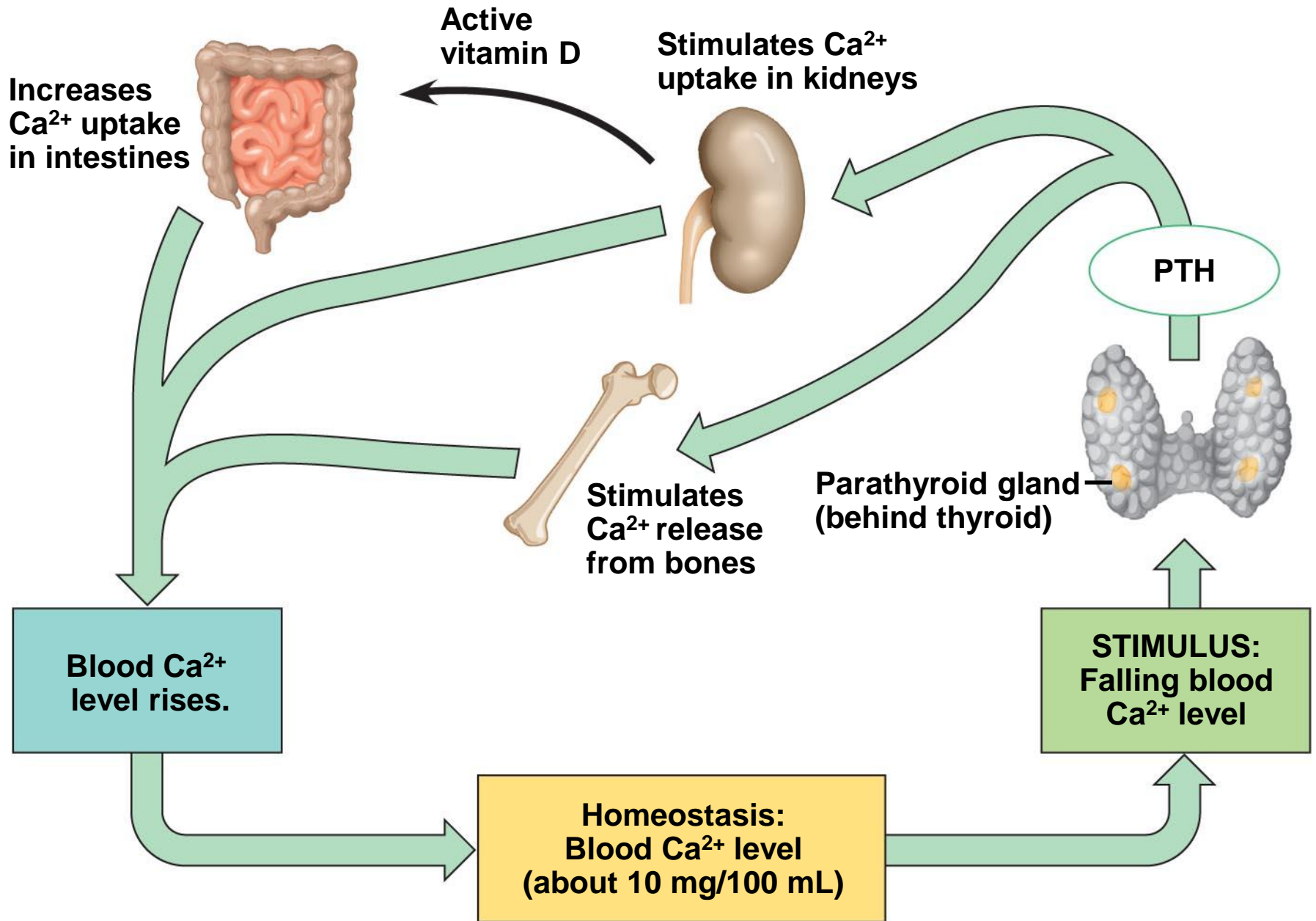
Biochemické účinky

1. Zvyšuje **proteosyntézu**
2. **Metabolismus sacharidů**: antagonizuje účinky insulinu (hyperglykemie); snížená periferní utilizace glukosy, zvýšená glukoneogenese v játrech
3. **Metabolismus lipidů**: uvolňování MK a glycerolu z tukové tkáně, zvýšení hladiny MK v krvi, zvýšení oxidace MK v játrech
4. **Metabolismus minerálů**: pozitivní balance Ca^{2+} , Mg^{2+} a fosfátů (podporuje růst kostí)
5. Účinky podobné prolaktinu

Patofysiologie: nanismus, gigantismus, akromegalie

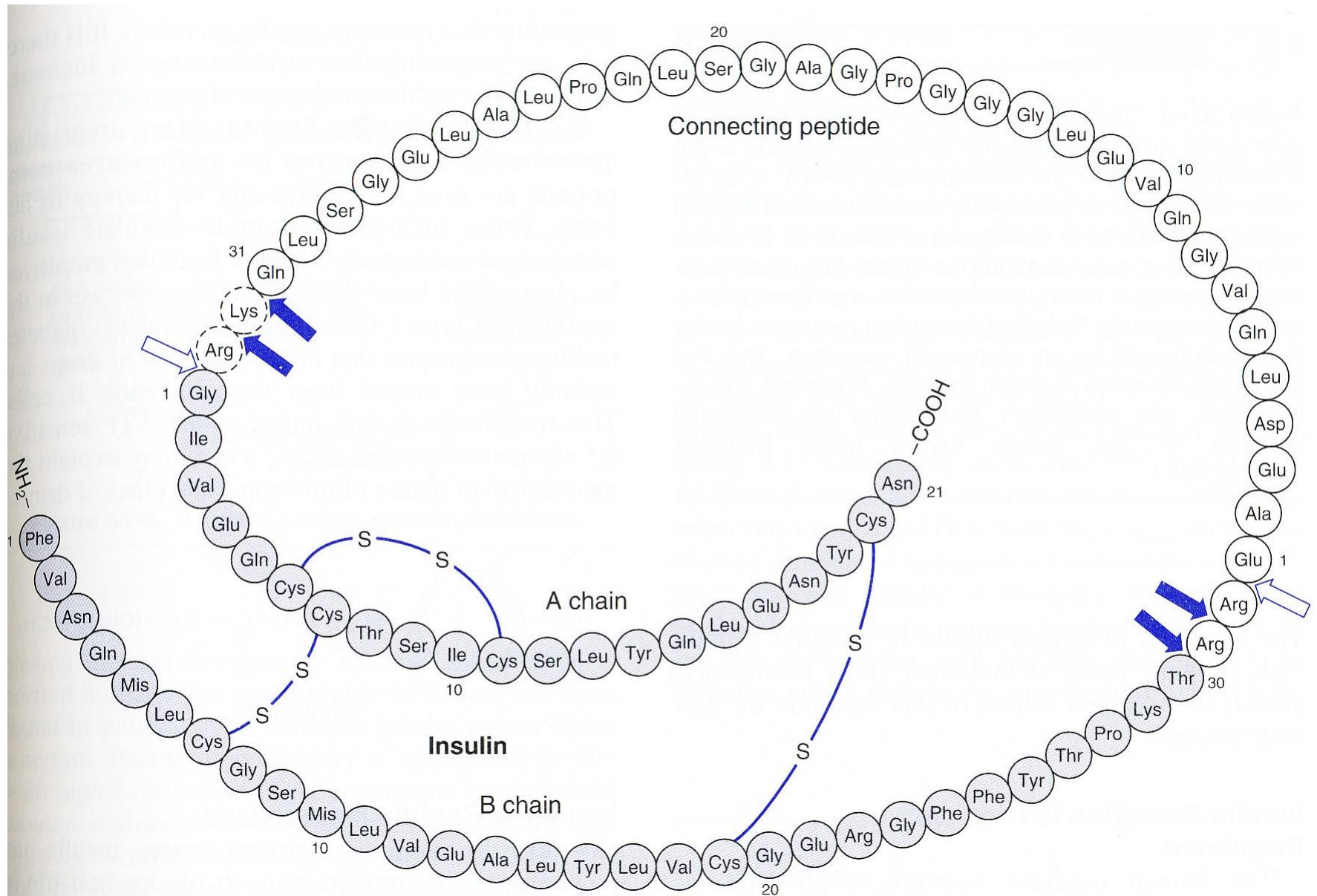
Parathyroidní hormon (PTH)



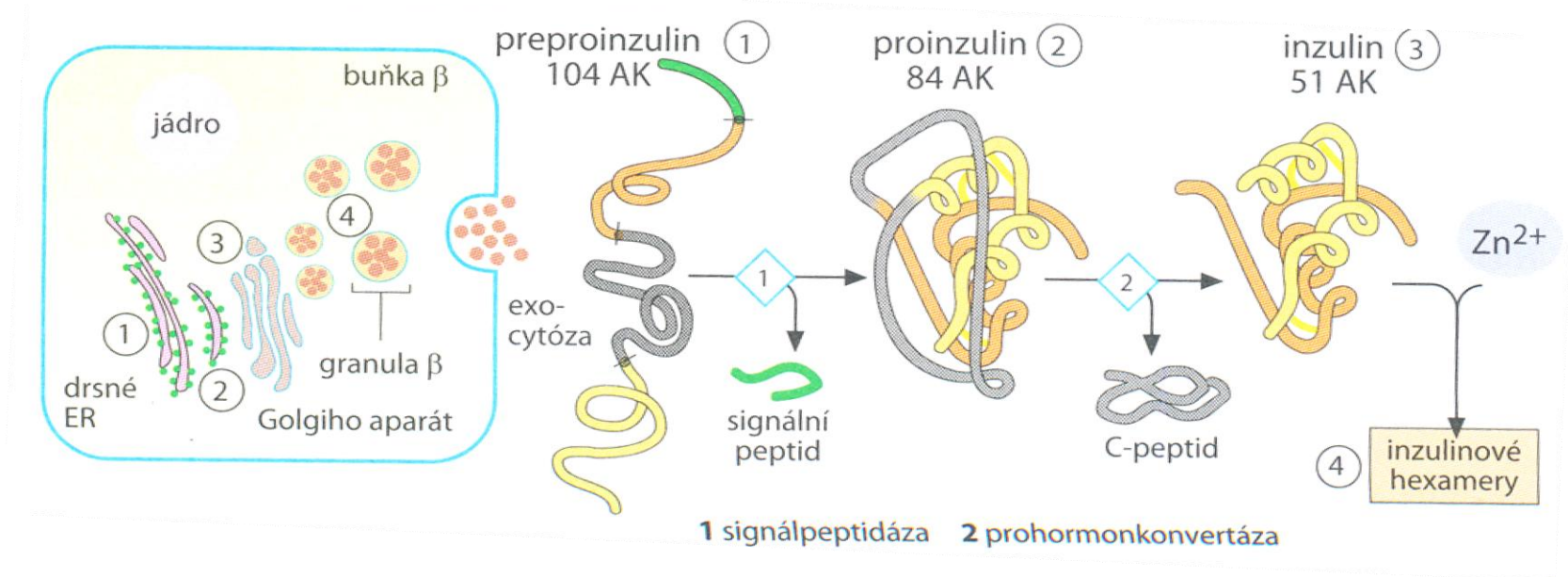


Insulin

Polypeptid složený ze 2 řetězců A a B, které jsou spojeny disulfidovými můstky

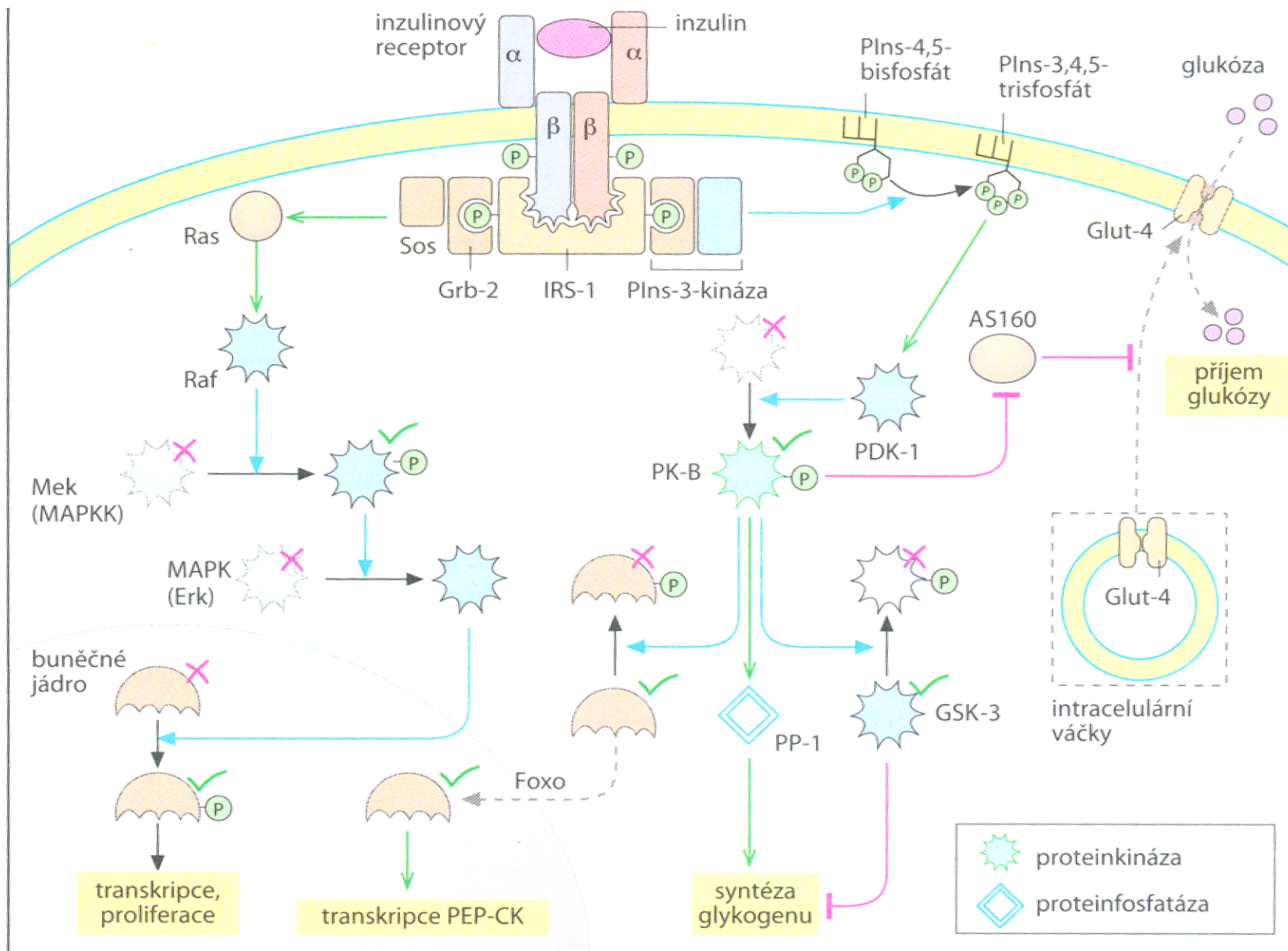


Syntéza inzulínu

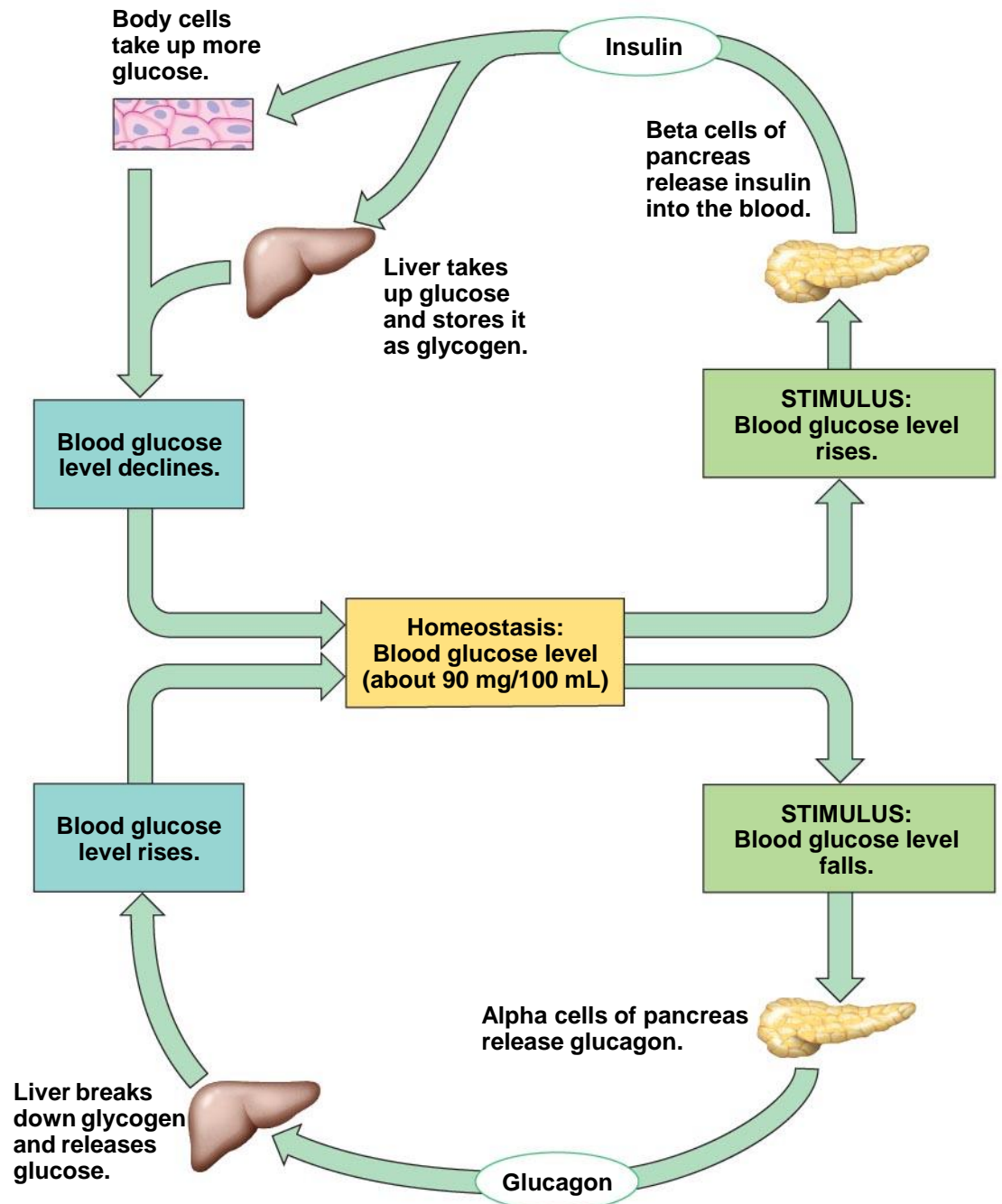


- Signální peptid je štěpen a transportován od ER
- Proinzulin je dále štěpen v GA trypsinu podobnými enzymy a karpoxypeptidasám podobnými enzymy
- Vzniká heterodimerní inzulin a C peptid
- Inzulin spolu se zinkem tvoří inzulinové hexamery

Přenos signálu



Inzulin a glukagon jsou antagonistické hormony, které pomáhají udržovat homeostázu glukosy



- Insulin snižuje krevní glukosu:

- Podporuje transport glukosy do buněk
- Potlačuje glykogenolýzu
- Zvyšuje glykolýzu
- Inhibuje glukoneogenezi
- Podporuje ukládání tuků

- Glucagon zvyšuje krevní glukosu:

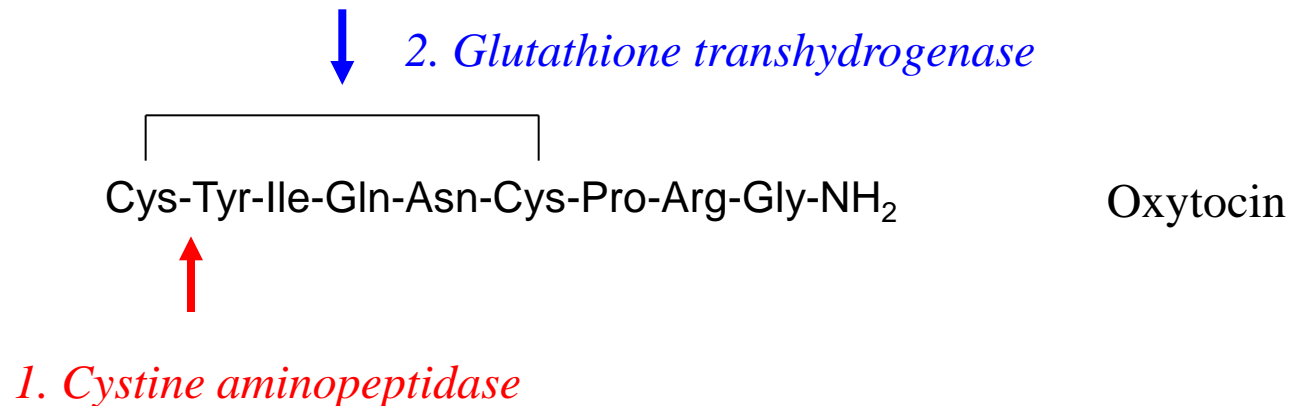
- Stimuluje přeměnu glykogenu na glukosu v játrech
- Potlačuje glykolýzu
- Stimuluje rozklad tuků a proteinů → glukosa

	Inzulín	Glukagon	Adreanalín, noradrenalin	Glukokortik.	Růstový h.	Thyroid. h.
Svaly: Uptake glukózy	↑↑	-	-	↓	↓ (slabě)	-
Utilizace glukózy	↑↑	-	↑	↓	↓ (slabě)	↑
Syntéza proteinů	↑↑	-	-	↓	↑	↑
Játra: Output glukózy	↓↓	↑↑	↑↑	↑	↑	↑
Ketogeneze	↓↓	↑	-	↑	↑	↑
Glukoneogeneze	↓↓	↑	↑	↑	↑	↑
Glykogenolýza	↓↓	↑↑	↑↑	-	-	-
Glykogeneze	↑	↓	↓	↑	-	-
Syntéza proteinů	↑	-	-	↑	↑	-
Tuk. tkáň: Syntéza TG	↑↑	-	-	-	-	-
Lipolýza	↓↓	↑ (vysoké dávky)	↑↑	↑	↑	↑

Inaktivace a degradace polypeptidových hormonů

- Většina je degradována na aminokyseliny hydrolysou v lysosomech

Hormony obsahující cyklickou strukturu tvořenou disulfidovým můstkem (oxytocin, vasopresin, somatostatin)

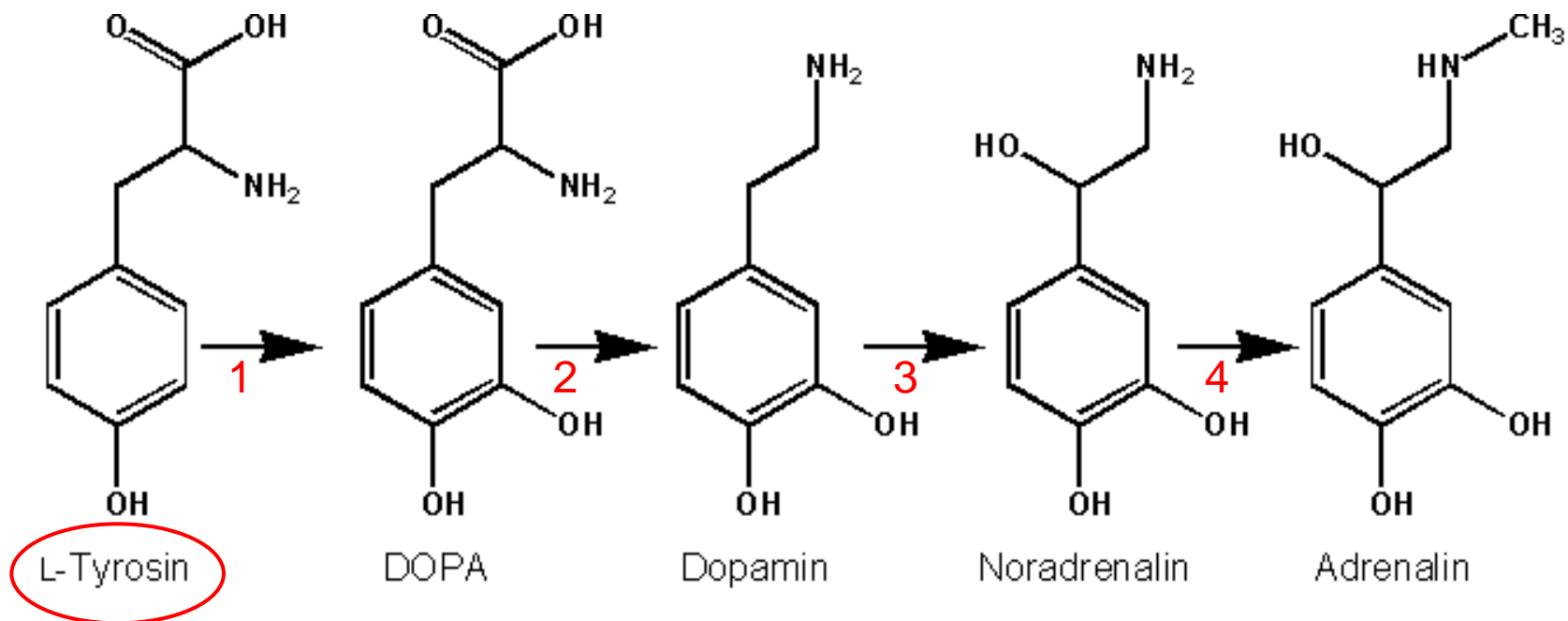


Hormony odvozené od aminokyselin

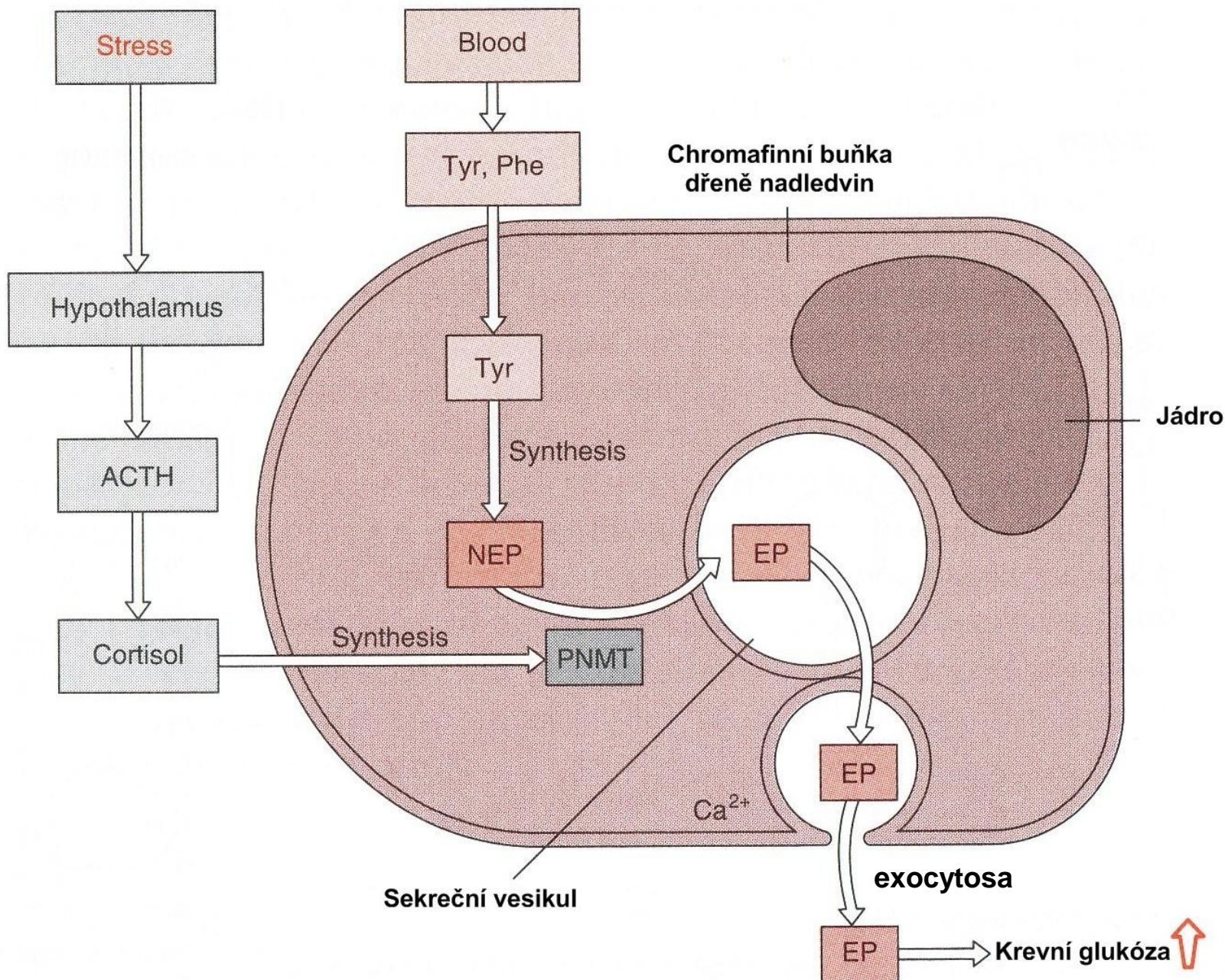
Katecholaminy

- Katecholaminy – adrenalin, noradrenalin – produkovány dřením nadledvin
- Vylučovány jako odpověď na stres
- Jejich účinky: reakce na ohrožení **boj nebo útěk**
 - Nárůst hladiny glukosy a mastných kyselin v krvi
 - Zrychlení srdeční frekvence
 - Zvýšení krevního tlaku

Syntéza adrenalinu v dřeni nadledvin

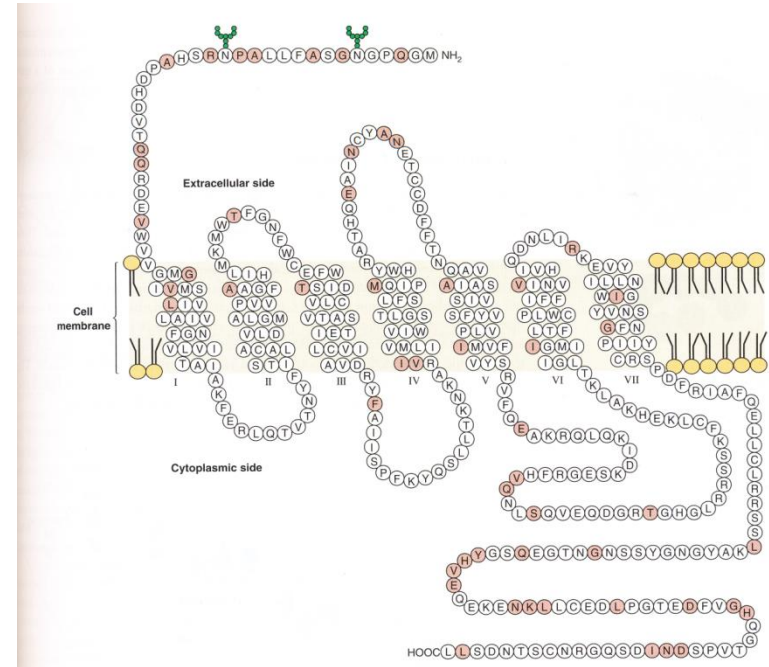


1. Tyrosinhydroxylasa (kofaktor tetrahydropteridin)
2. Dopadekarboxylasa (pyridoxal fosfát)
3. Dopaminhydroxylasa (askorbát)
4. Fenylethanolamin-N-methyltransferasa (S-adenosyl methionin)



Stejné hormony mohou mít odlišné účinky

- Cílové buňky:
 - Odlišné receptory pro hormon
 - Jiná dráha přenosu signálu
 - Odlišné proteiny vyvolávající odpověď

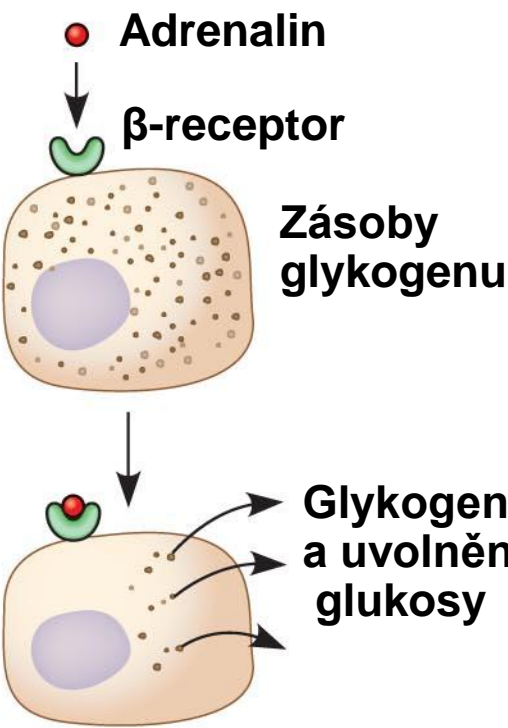


Biologický účinek katechol aminů je zprostředkován

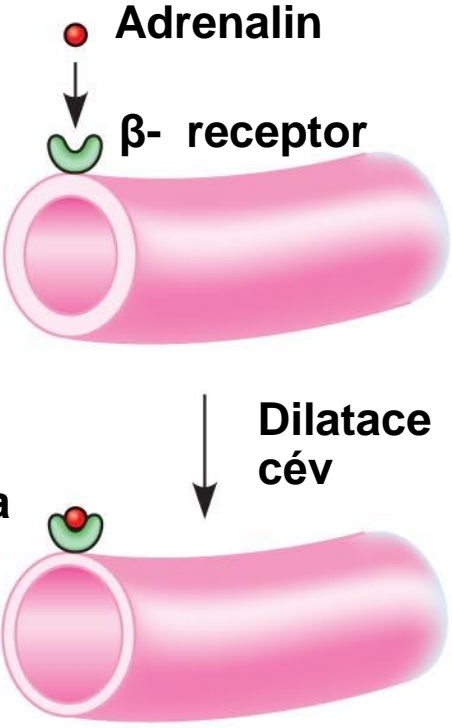
α – a β -adrenegními receptory

Stejné receptory, ale odlišné intracelulární proteiny

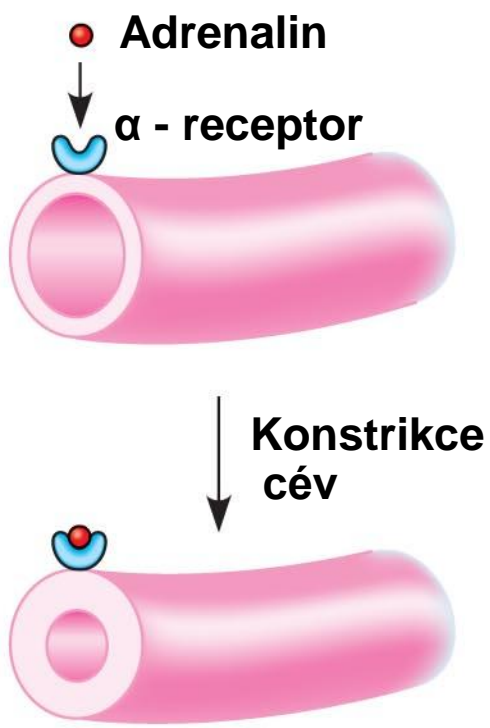
Odlišné receptory



(a) Jaterní buňka



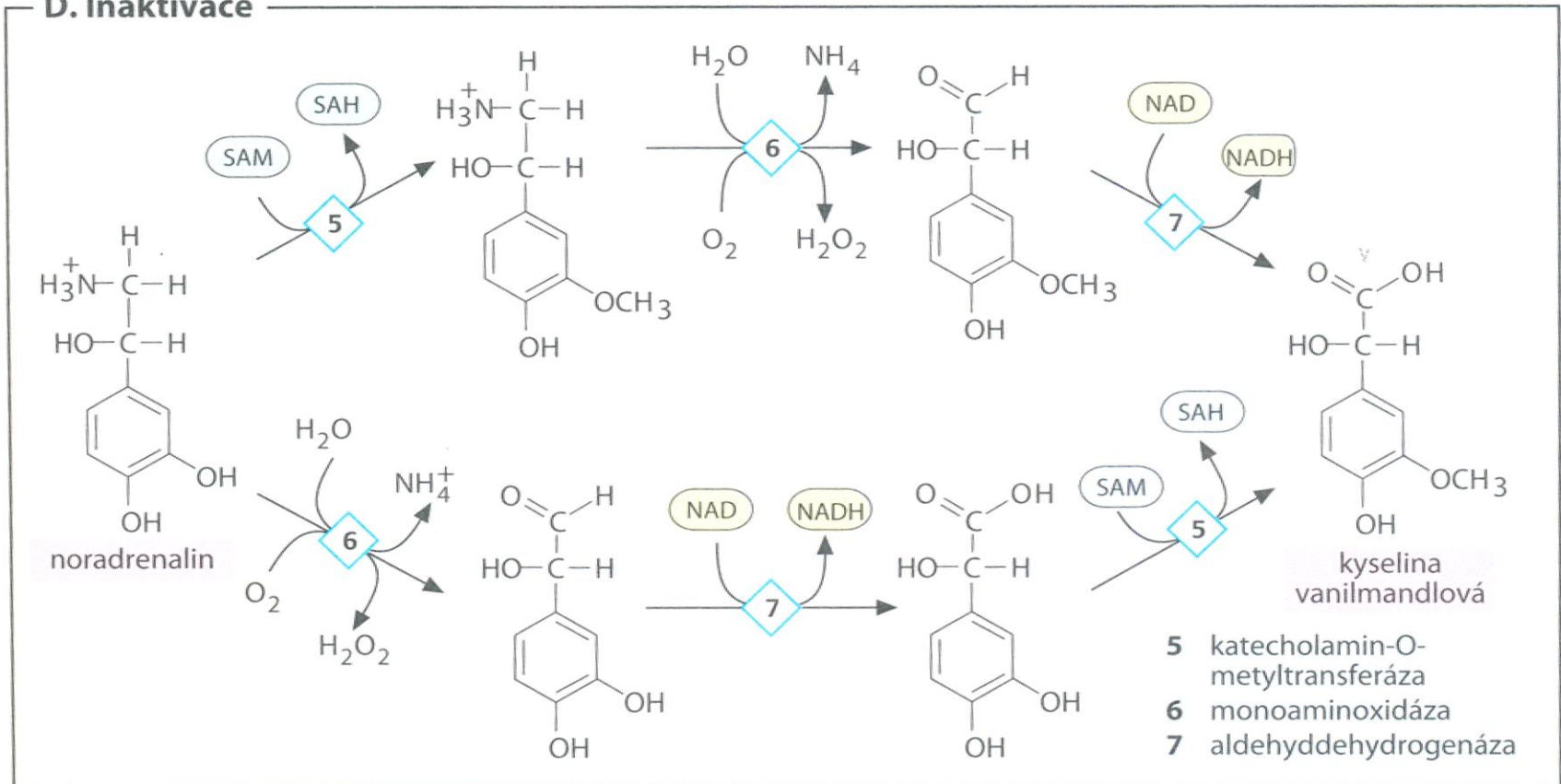
(b) Cévy kosterních svalů



(c) Intestinální cévy

Katecholaminy jsou rychle metabolisovány katechol-O-methyltransferasou (COMT) a monoaminoxidasou (MAO)

D. Inaktivace



➤ tvoří se velké množství metabolitů;

➤ diagnostický význam má 3-methoxy-4-hydroxymandlová kyselina (vanilmandlová) v moči, zvýšení u feochromocytomu.

Literatura:

- Devlin, T. M. Textbook of biochemistry: with clinical correlations. 6th edition. Wiley-Liss, 2006.
- Marks´ Basic Medical Biochemistry, A Clinical Approach, third edition, 2009 (M. Lieberman, A.D. Marks)
- Color Atlas of Biochemistry, second edition, 2005 (J. Koolman and K.H. Roehm)
- Harper´s Biochemistry 23rd edition 1993