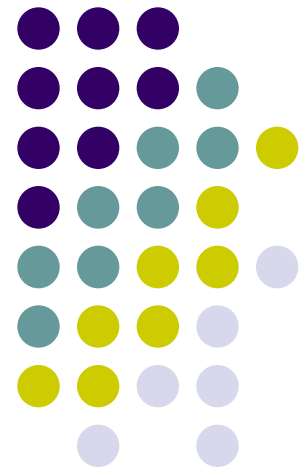


Steroidní a Thyroidní Hormony

Srbová Martina



Klasifikace hormonů



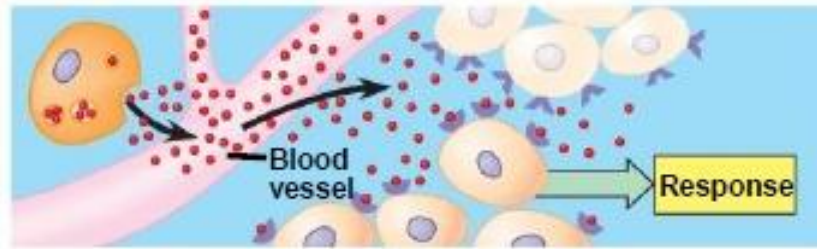
- Hormony zprostředkovávají chemický signál od jedné skupiny buněk ke druhé

3 hlavní skupiny hormonů:

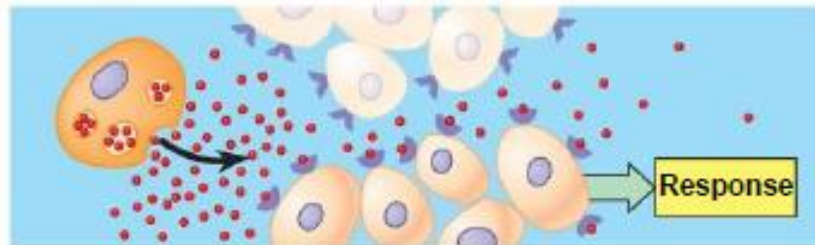
- **peptidové a proteinové hormony** – např. insulin
- **deriváty aminokyselin** – např. adrenalin
 - Odvozené od tyrosinu
- **steroidní hormony** – např. progesteron
 - Odvozené od cholesterolu

Klasifikace hormonů

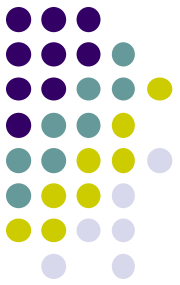
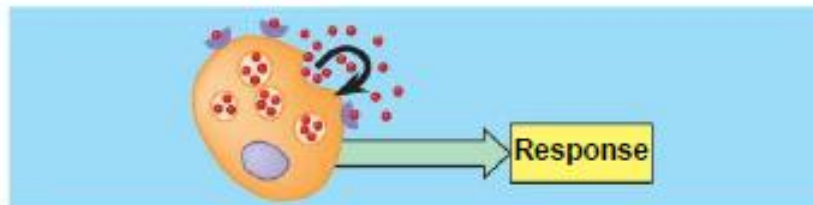
- Endokrinní hormony



- Parakrinní hormony



- Autokrinní hormony



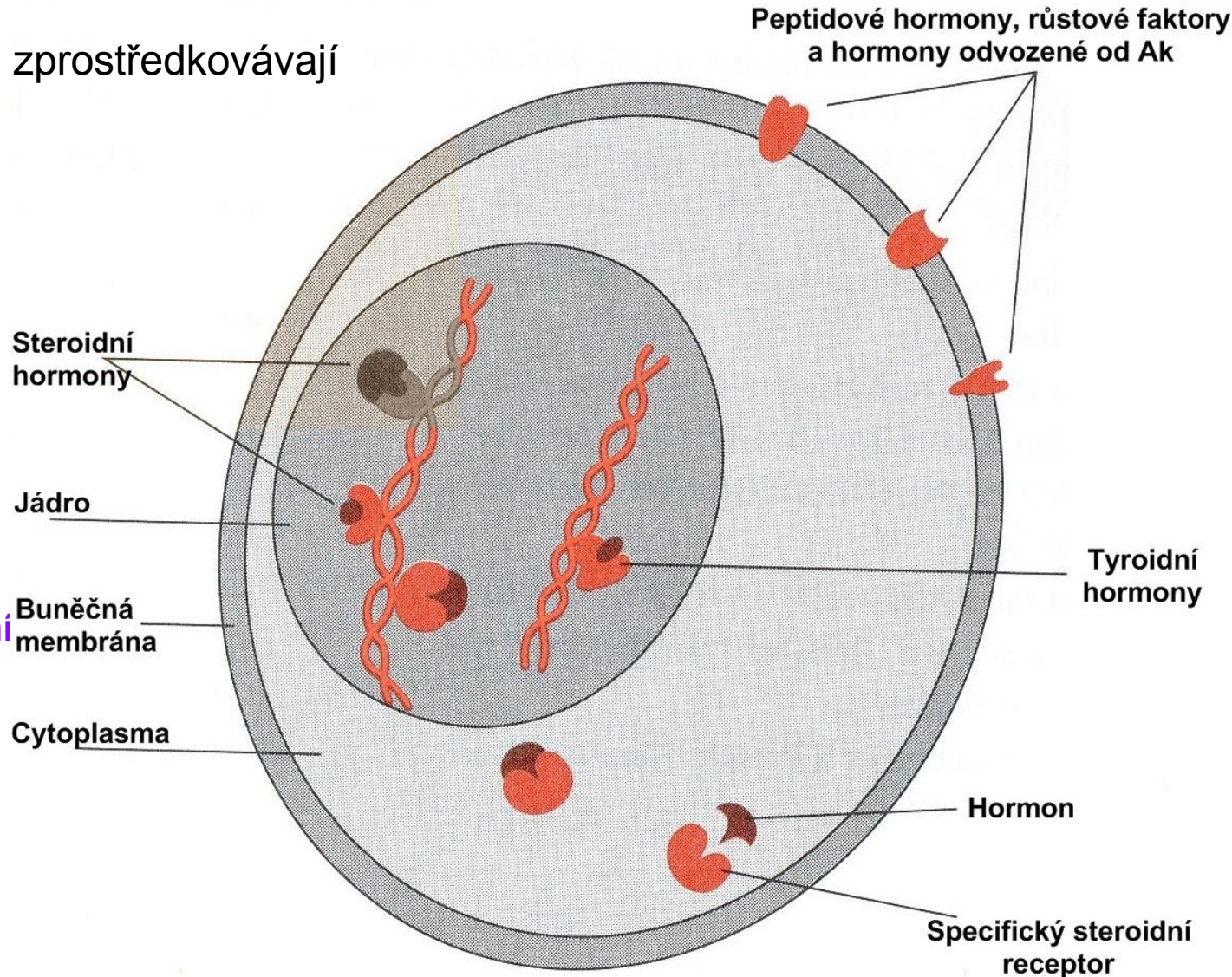
Mechanismus působení hormonů



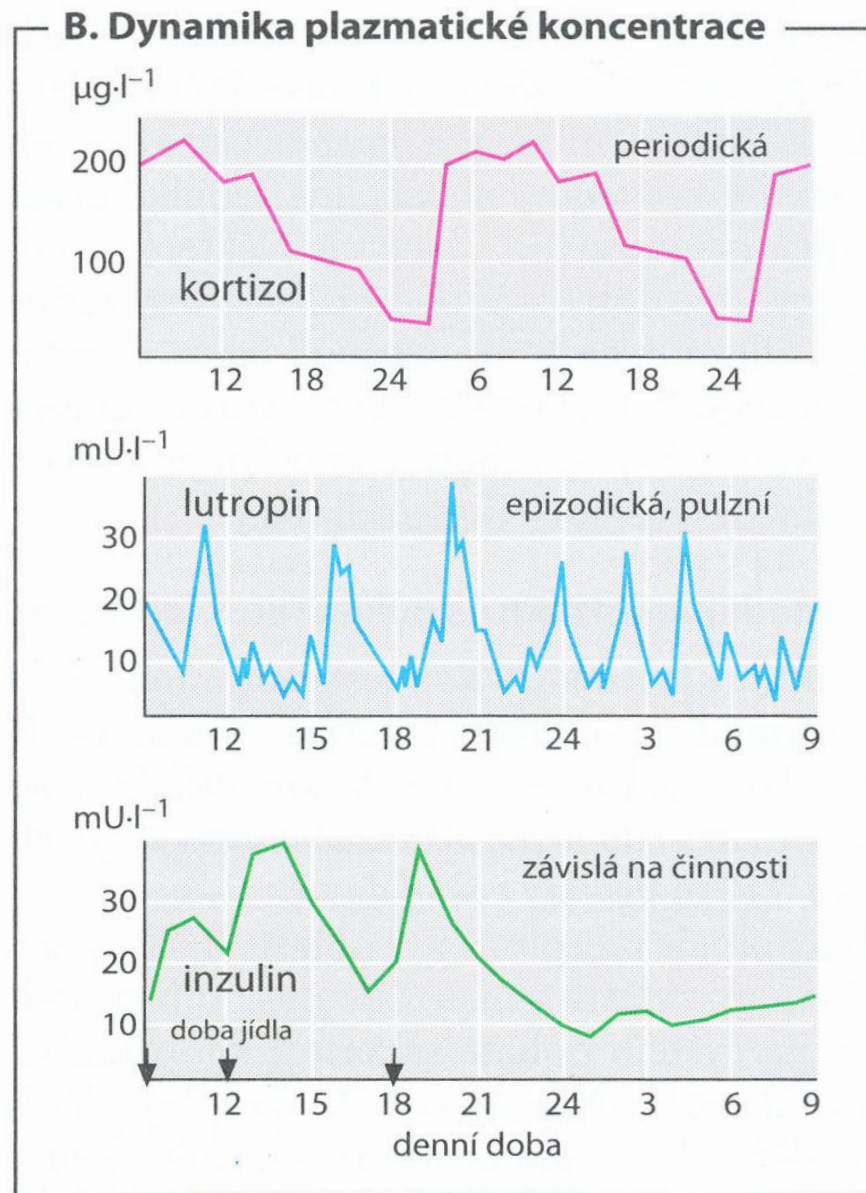
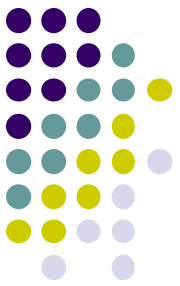
Působení hormonů zprostředkovávají receptory

Peptidové hormony a katecholaminy se váží na **receptory na povrchu buněk**

Steroidní a tyroidní hormony působí přes **intracelulární receptory**

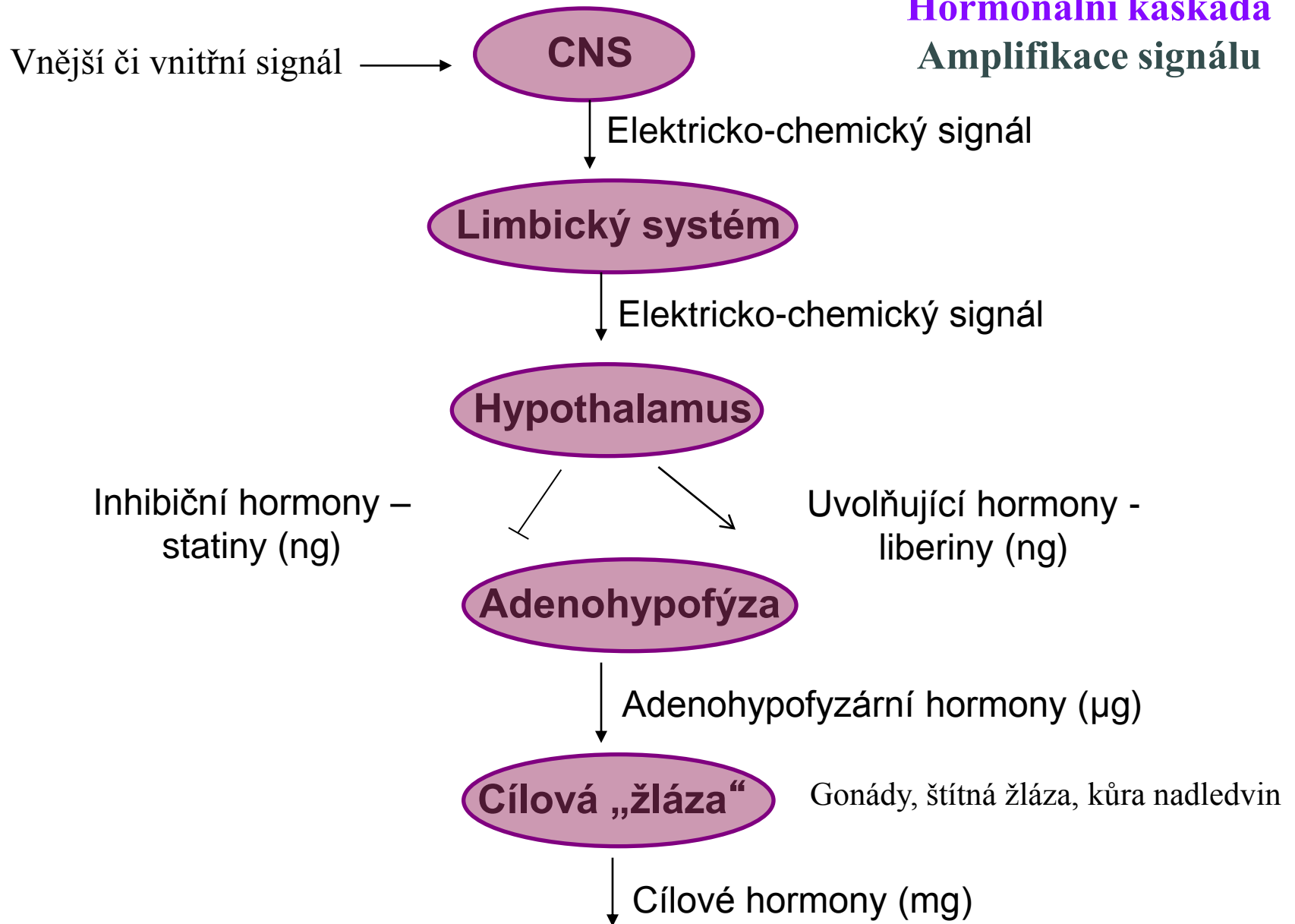


Regulace uvolňování hormonů



Hormonální kaskáda

Amplifikace signálu



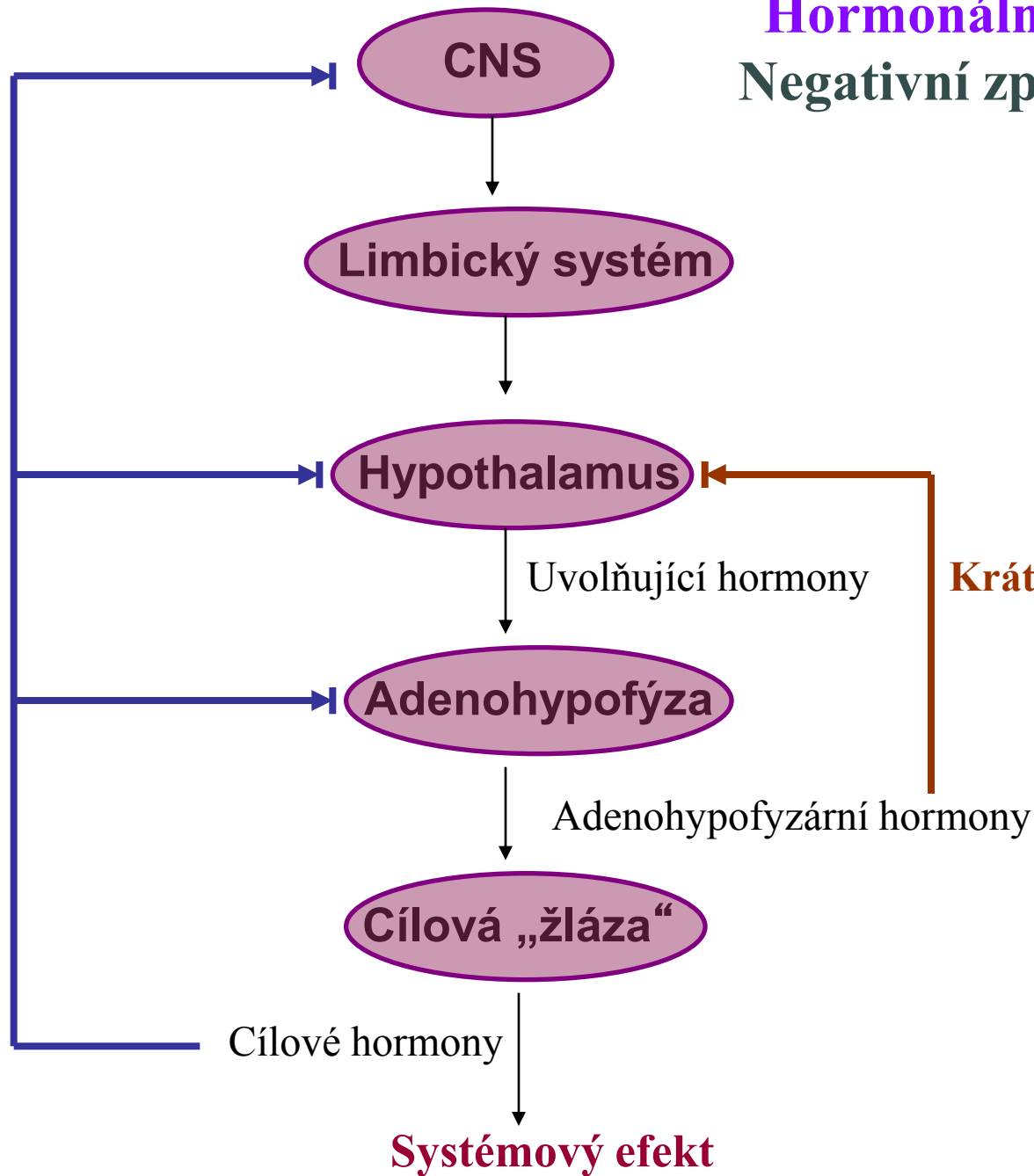
Systemový efekt

Hormonální kaskáda

Negativní zpětná vazba

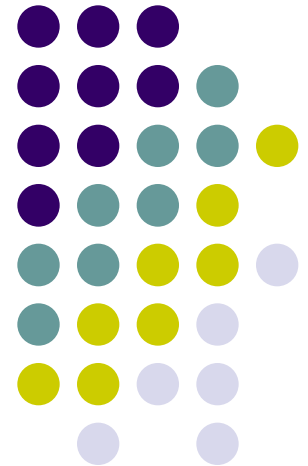
Dlouhá zpětná
vazba

Krátká zpětná vazba

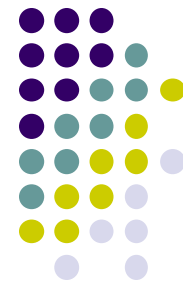


Systémový efekt

Steroidní hormony



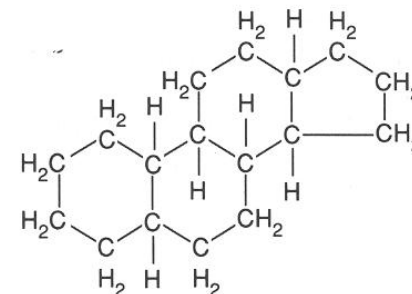
Structura steroidních hormonů



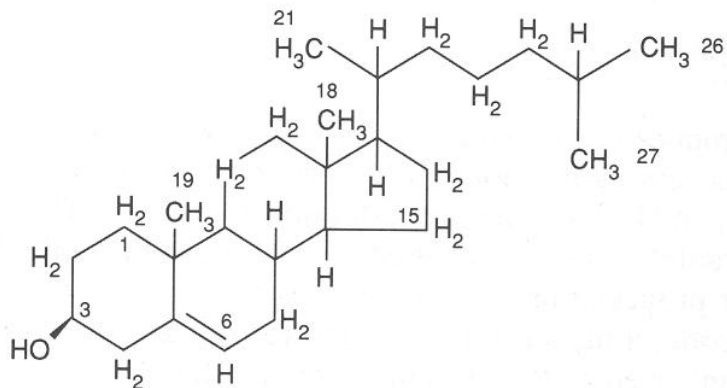
Steroidy jsou lipofilní molekuly

Všechny steroidy, vyjma kalcitriolu, mají

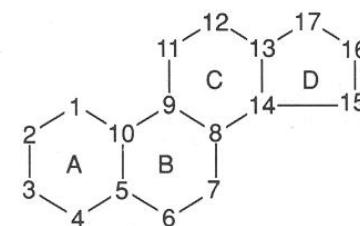
cyclopentanoperhydrophenanthrenovou strukturu (steran).



Cyclopentanoperhydrophenanthrene nucleus



Cholesterol



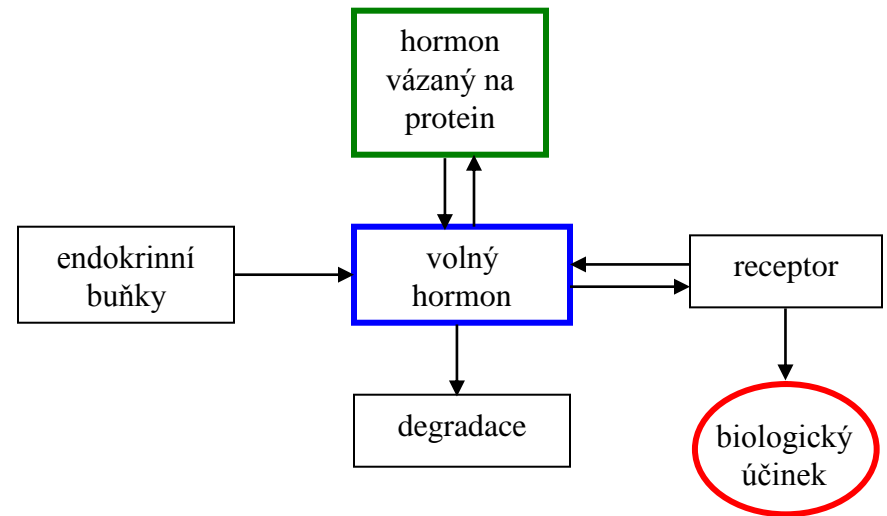
Numbering system of carbons

Prekurzorem všech steroidů -
cholesterol



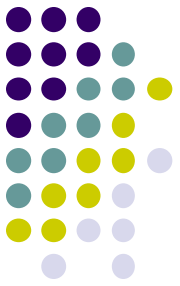
Transport steroidních hormonů v krvi

- Steroidní hormony jsou lipofilní molekuly \Rightarrow v krvi jsou vázané na **transportní proteiny**
- albumin
- globulin vázající kortikosteroidy (CBG), neboli transkortin
- globulin vázající pohlavní hormony (SHBG)
- androgeny vázající protein (ABP)



Pouze volná frakce je biologicky aktivní, obvykle činí méně jak 10%

Transport steroidních hormonů v krvi

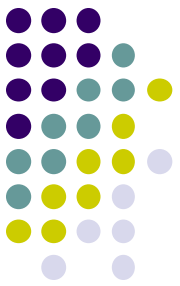


- Poločas života hormonů

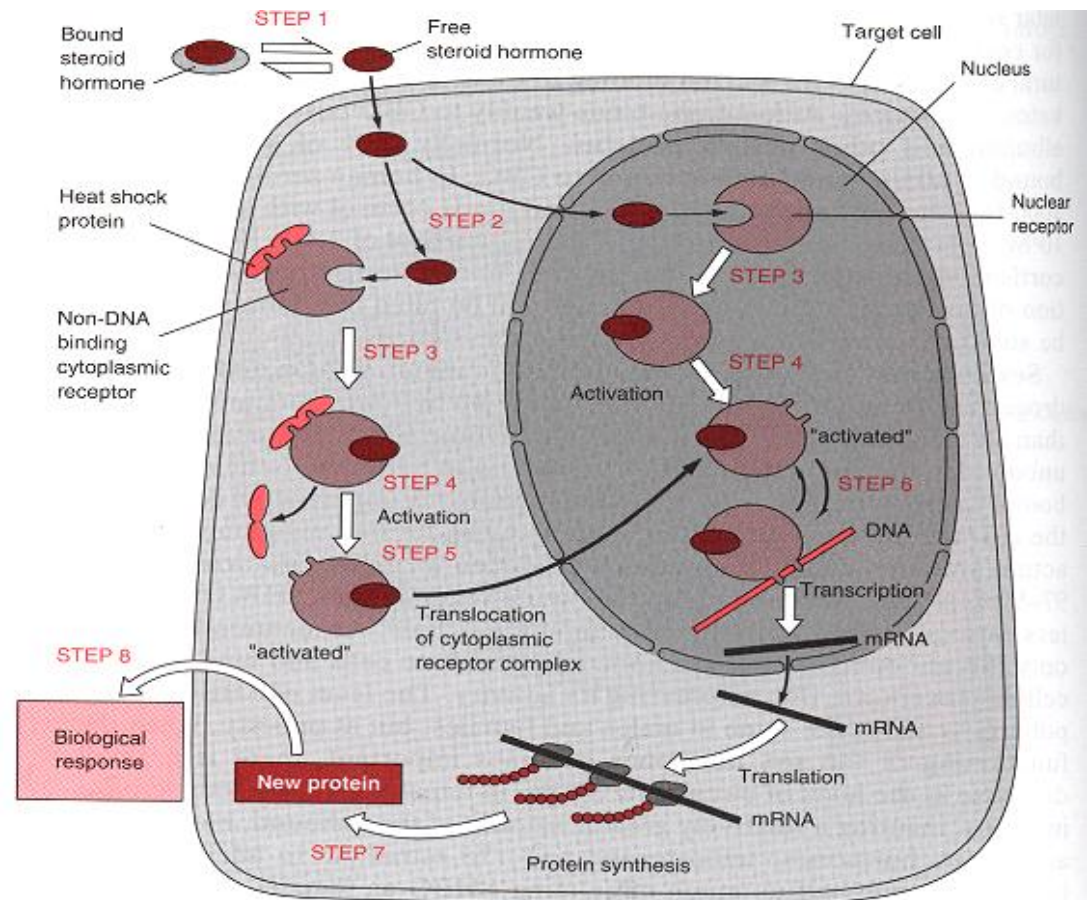
Steroidní hormony a thyroideální hormony mají dlouhý poločas života (~ *hodiny*) díky jejich vazbě na plazmatické proteiny

Peptidové hormony a katecholaminy mají velmi krátký poločas života (~ *sekundy-minuty*)

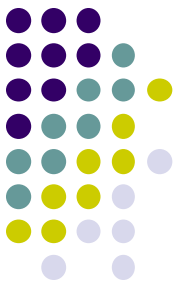
Mechanismus působení steroidních hormonů



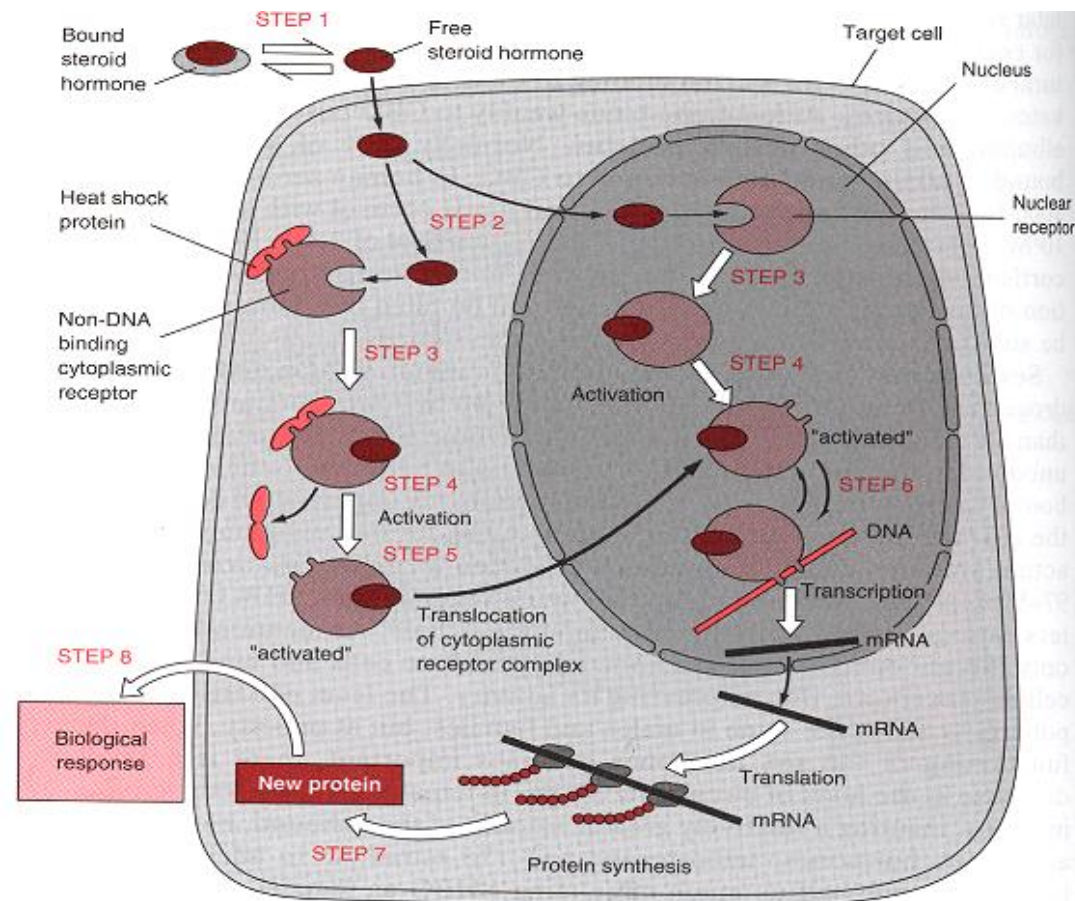
- Steroidní hormony jsou *lipofilní, snadno procházejí* membránou a vstupují do cytosolu
- Steroidy se váží na intracelulární receptory, které jsou buď v cytosolu nebo v jádře cílových buně
- Komplex hormon-receptor působí jako transkripční faktor ⇒ aktivuje nebo potlačuje expresi genů



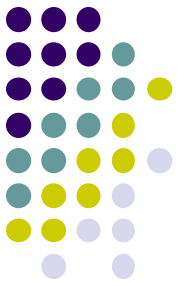
Mechanismus působení steroidních hormonů



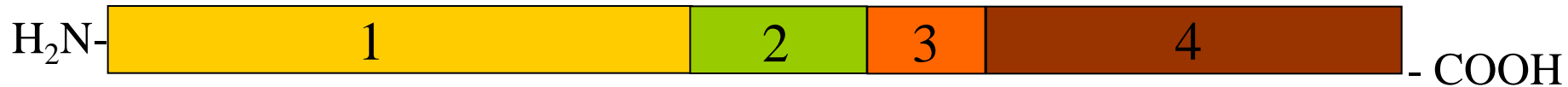
- V případě aktivace genů, dochází k syntéze proteinů, které vyvolávají příslušnou biologickou odpověď.
- Vzhledem k tomu, že steroidy zasahují do exprese genů, nastupují jejich účinky ve srovnání s ostatními hormony pomaleji, ale zato jsou déle trvající.



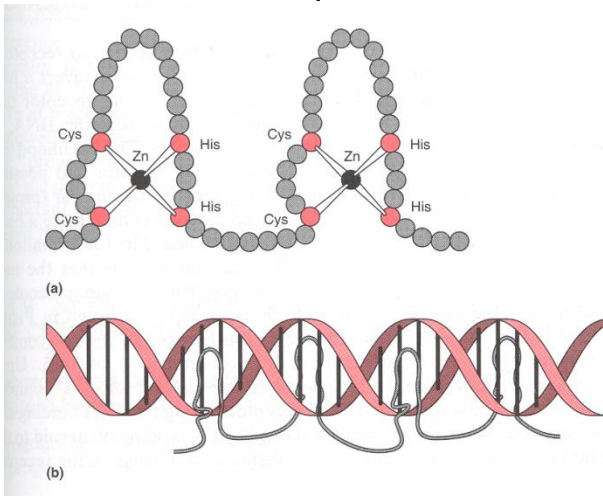
Intracelulární receptory



Intracelulární receptory mají několik funkčních domén

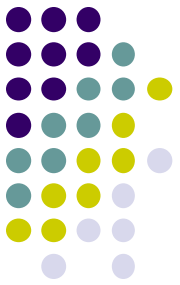


1. **Aktivační doména** – aktivuje cílové geny
2. **DNA-vazebná doména** – doména kterou se receptor váže k DNA (má strukturu zinkového prstu)



3. **Doména pro dimerizaci receptoru** – receptor je aktivní pouze ve formě dimeru
4. **Doména pro vazbu hormonu** – na tuto doménu se váže hormon

Biosyntéza steroidních hormonů



- Peptidové hormony jsou kódované specifickými geny

X

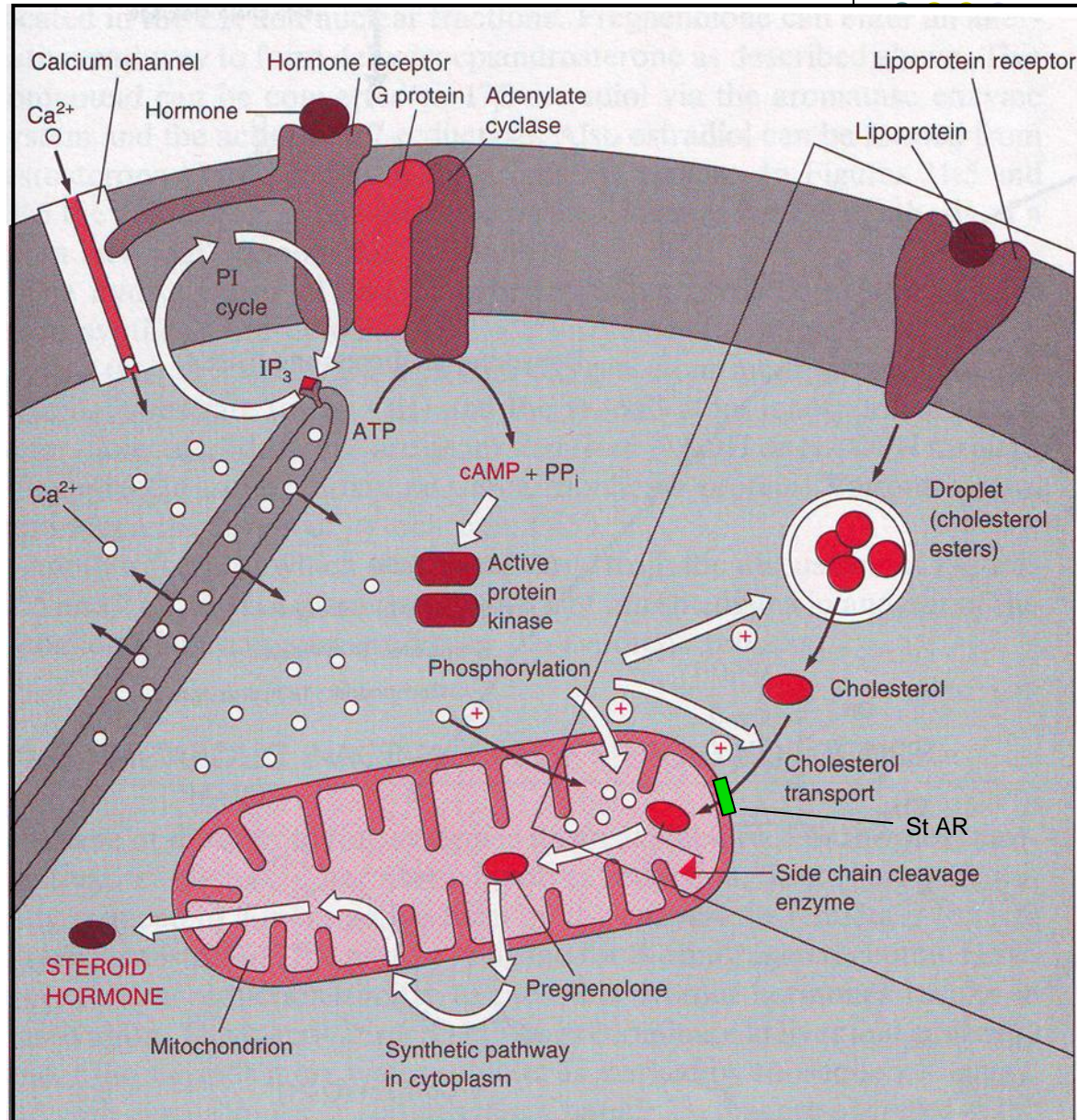
- Steroidní hormony jsou syntetizovány enzymově katalyzovanými reakcemi z cholesterolu
- Regulace steroidogenese zahrnuje kontrolu enzymů, které se účastní syntézy hormonu
- ER, mitochondrie, cytosol
- Nejsou skladovány a okamžitě uvolňovány do oběhu

Hormonální stimulace syntézy steroidů

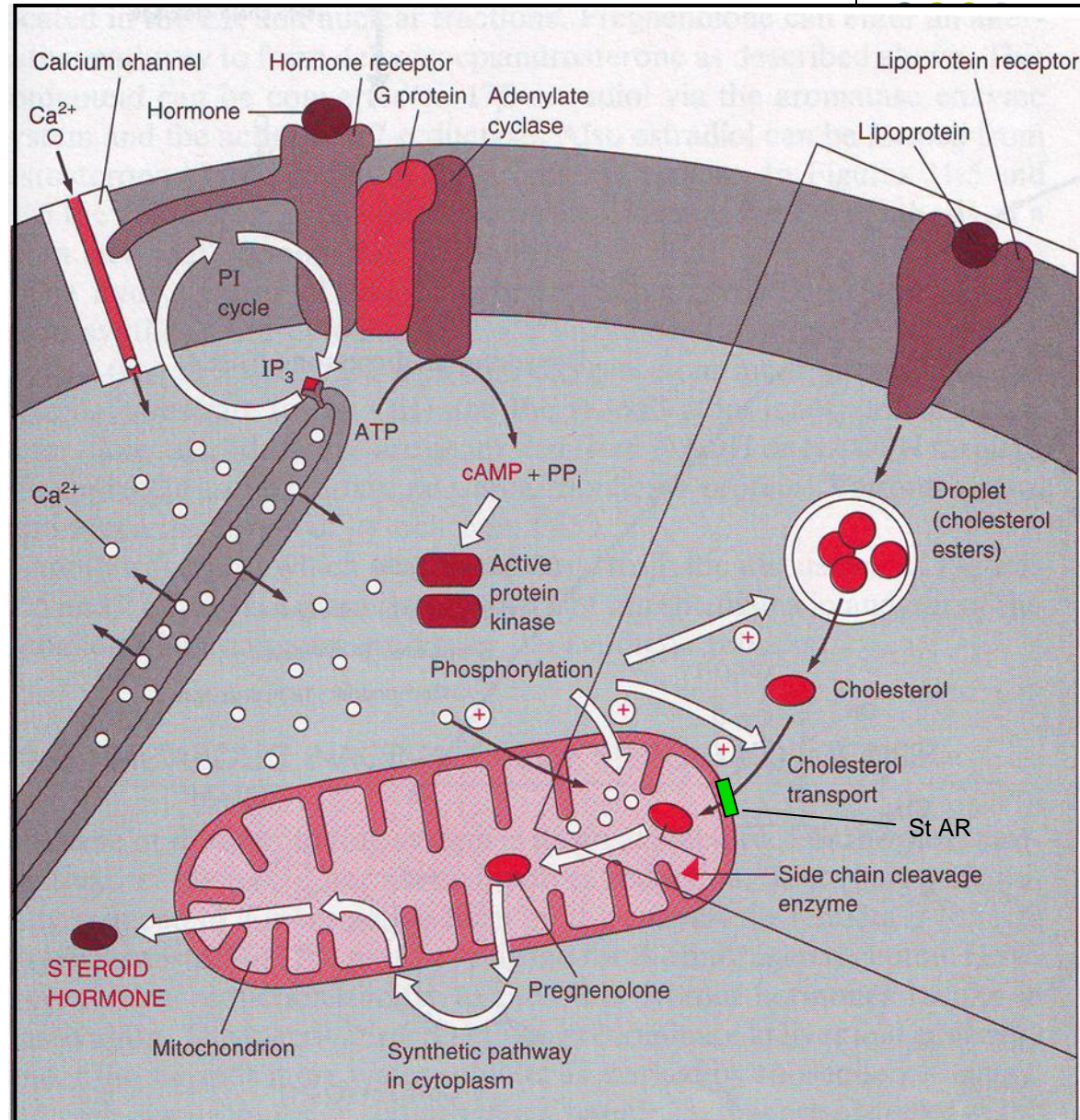


Steroid	Signál ↑ syntézu
Progesteron	LH
Testosteron	LH
Estradiol	FSH
Kortisol	ACTH
Dehydroepiandrosteron	ACTH
Aldosteron	Angiotensin II /III
Kalcitriol	PTH

- Receptor aktivovaný hormonem aktivuje **adenylátcyklasu** nebo může přímo stimulovat **vápníkový kanál**.
- Vápníkový kanál může být také stimulován nepřímo přes aktivovaný **fosfatidyl-inositolový (PI) cyklus**.



Hormonální stimulace syntézy steroidů



- ↑ **cAMP** → aktivace **protein kinasy** → **zvýšení hydrolýzy esterů cholesterolu** (**cholesterolesterhydroláza**)
Zvýšení transportu CH do mitochondrií
- Zvýšená hladina Ca²⁺ a fosforylace proteinů → aktivace **cholesteroldesmolasy** → štěpení postranního řetězce cholesterolu → vznik pregnenolonu
- Syntetizovaný steroidní hormon je vyloučen do extracelulárního prostoru a krví putuje k cílovému orgánu.

Klasifikace steroidních hormonů



Glukokortikoidy - regulace sacharidového metabolismu

Mineralokortikoidy - udržení rovnováhy minerálů

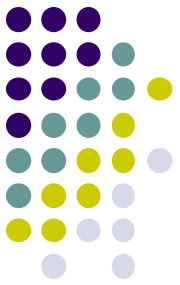
Progestiny
Androgeny
Estrogeny

} reprodukční funkce

vitamin D

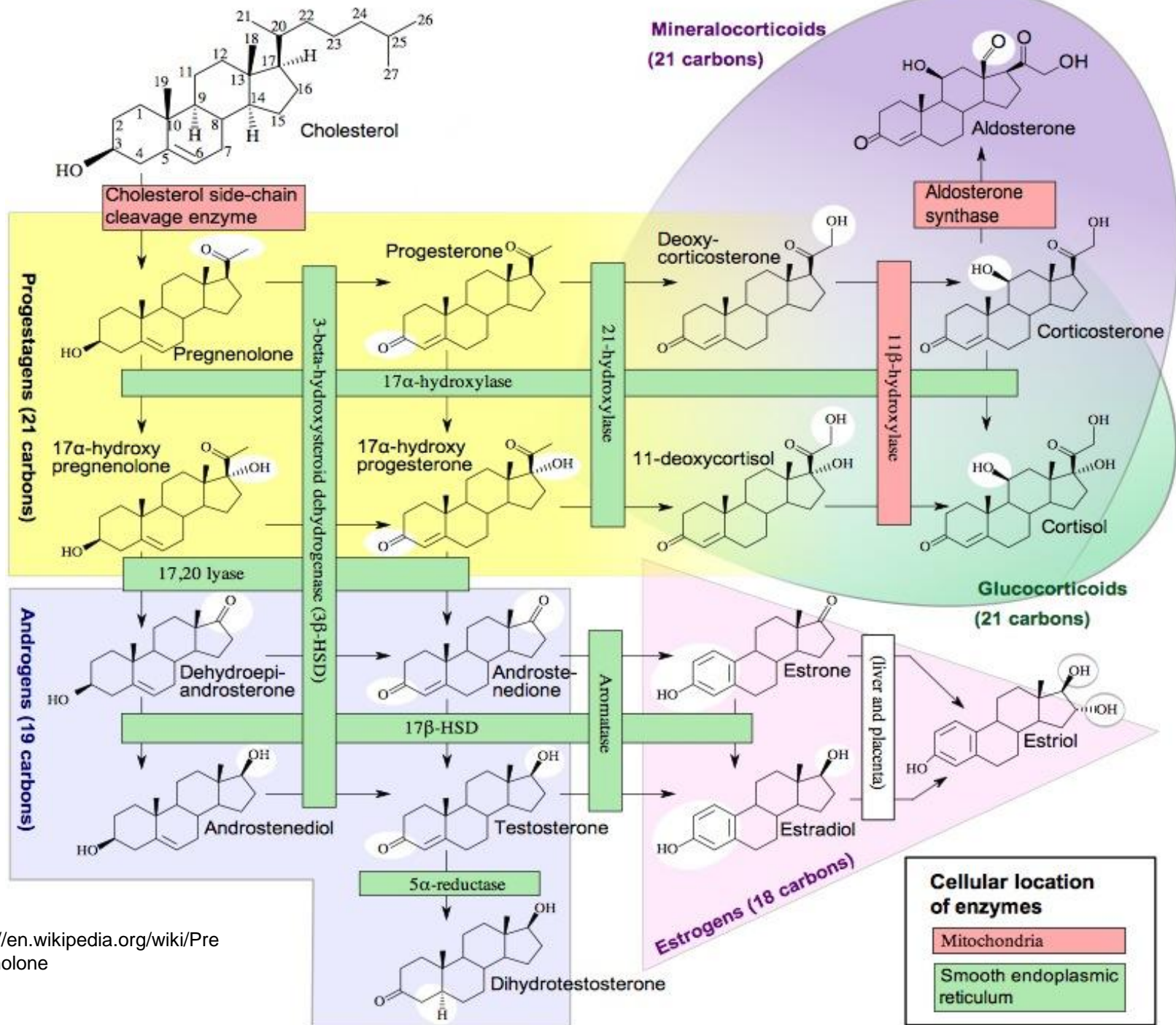
Důležitá role v zánětlivých procesech, odpověď na stres, kostní metabolismus, kardiovaskulární funkce, chování, nálada, emoce.

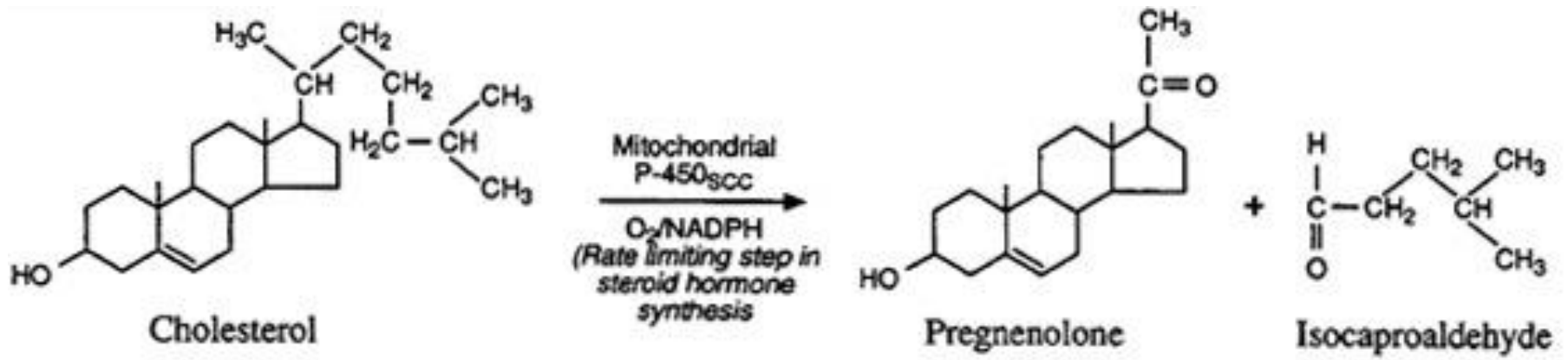
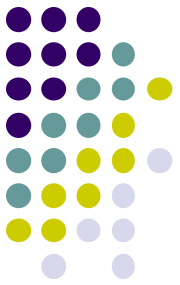
Hormonální stimulace syntézy steroidů



Limitující kroky syntézy

- aktivita procesu mobilizace esterů cholesterolu v tukových kapénkách cytoplasmy a transport volného cholesterolu do mitochondrie.
- rychlost odštěpení postranního řetězce cholesterolu v mitochondrii pomocí enzymatického komplexu obsahujícího cytochrom P450 – *enzym štěpící postranní řetězec cholesterolu*



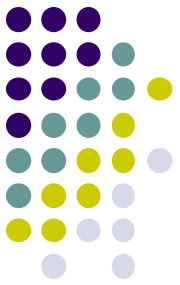


Enzymy syntézy steroidních hormonů



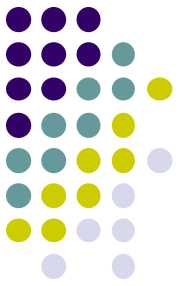
Obecný název	Starší název	Současný název
Cholesteroldesmolasa (Enzym odštěpující postranní řetězec cholesterolu)	P450 _{SCC}	CYP11A1
3 β -hydroxysteroiddehydrogenasa	3 β -DH	3 β -DH
17 α -hydroxylasa/17,20 lyasa	P450 _{C17}	CYP17
21-hydroxylasa	P450 _{C21}	CYP21A2
11 β -hydroxylasa	P450 _{C11}	CYP11B1
aldosteronsyntasa	P450 _{C11AS}	CYP11B2
aromatasa	P450 _{aro}	CYP19

Steroidní hormony kůry nadledvin



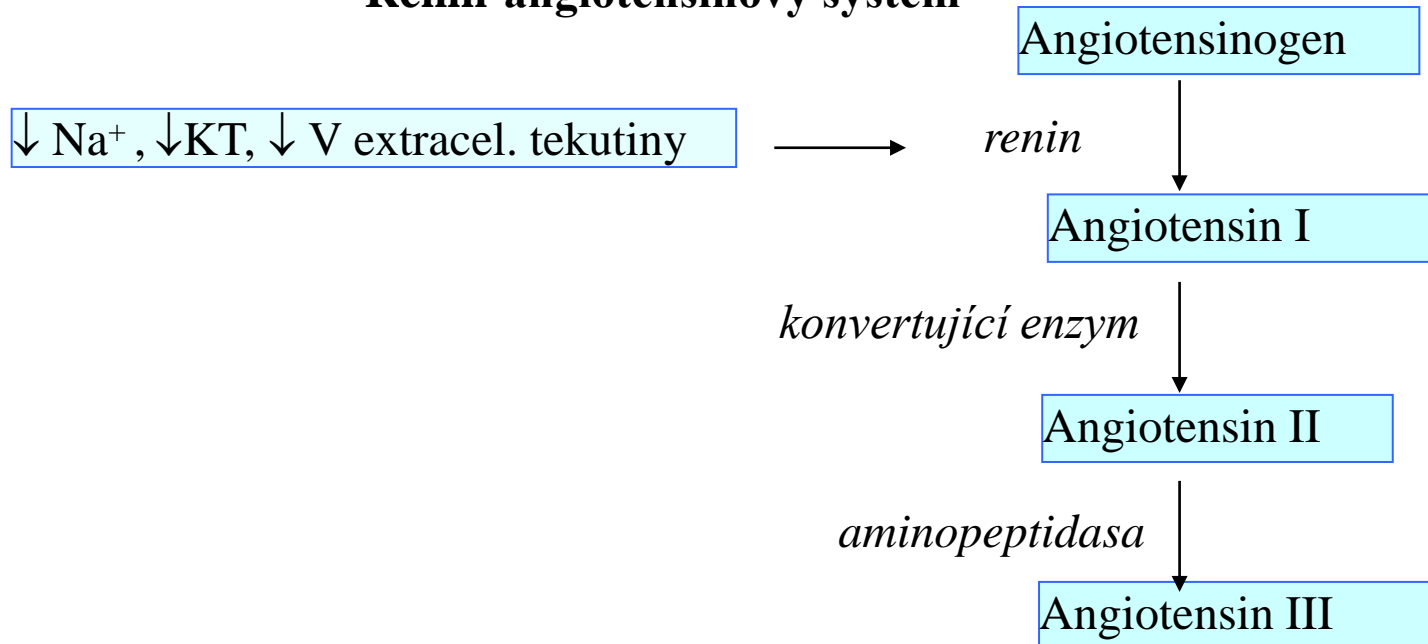
1. **Zona glomerulosa: mineralokortikoidy – *aldosteron*.**
Řídí vylučování solí a vody ledvinami.
2. **Zona fasciculata: glukokortikoidy – *kortisol***
regulují intermediární metabolismus, hrají roli v potlačení imunitních mechanismů a v odpovědi na stres
3. **Zona reticularis: androgeny - *dehydroepiandrosteron***

Regulace syntézy adrenálních hormonů

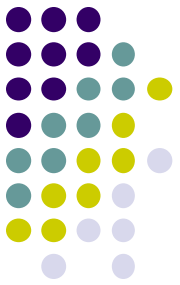


Steroidní hormon	Buňky produkující steroid	Signál	2. posel	Signální systém
Kortisol	Zona fasciculata	ACTH	cAMP, IP ₃ , Ca ²⁺	Hypothalamo-hypofyzární
Aldosteron	Zona glomerulosa	Angiotensin II, III	IP ₃ , Ca ²⁺	Renin-angiotensinový

Renin-angiotensinový systém



Transport steroidních hormonů v krvi



KORTISOL

70% kortisolu je v krvi vázáno
na **transkortin**

22% kortisolu se slabě váže
na **albumin**

8% volný kortisol

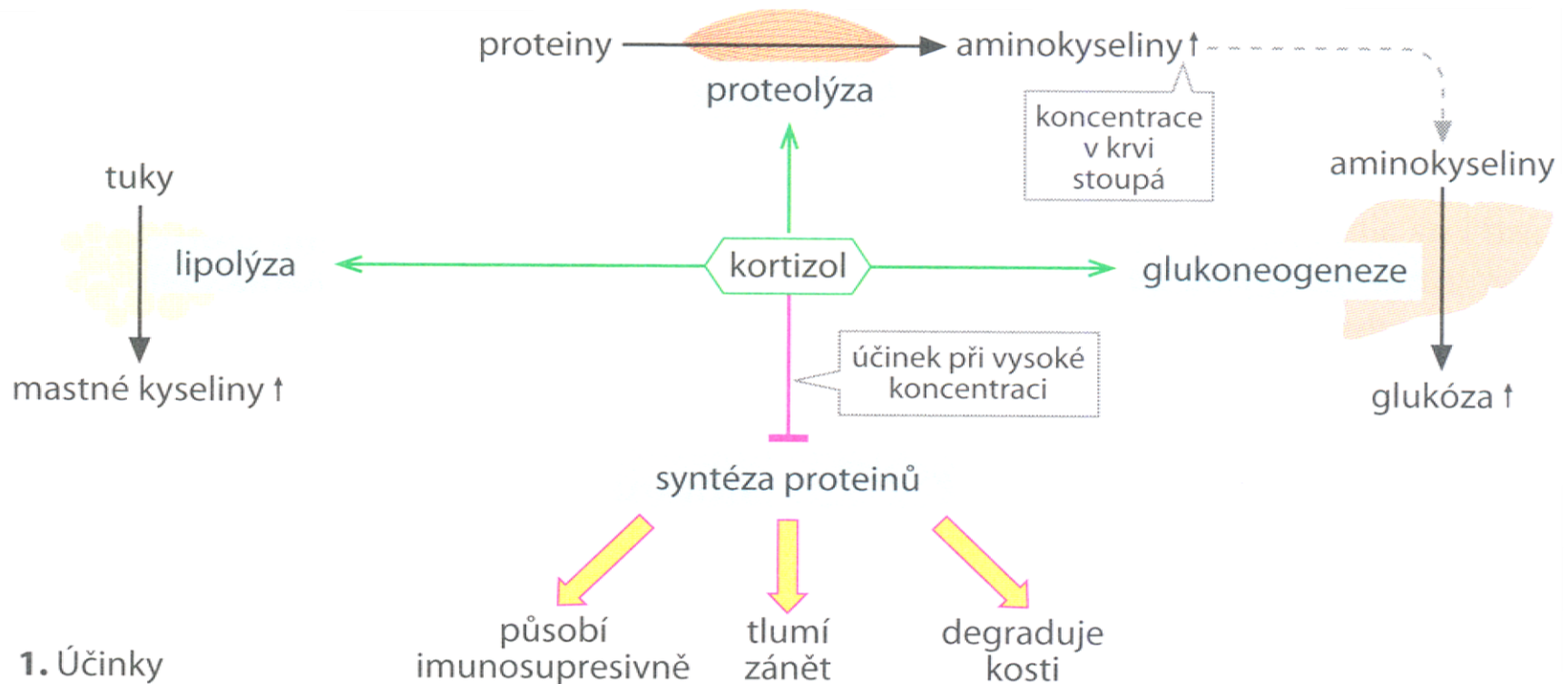
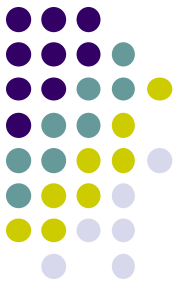
ALDOSTERON


60% aldosteronu se váže na
albumin

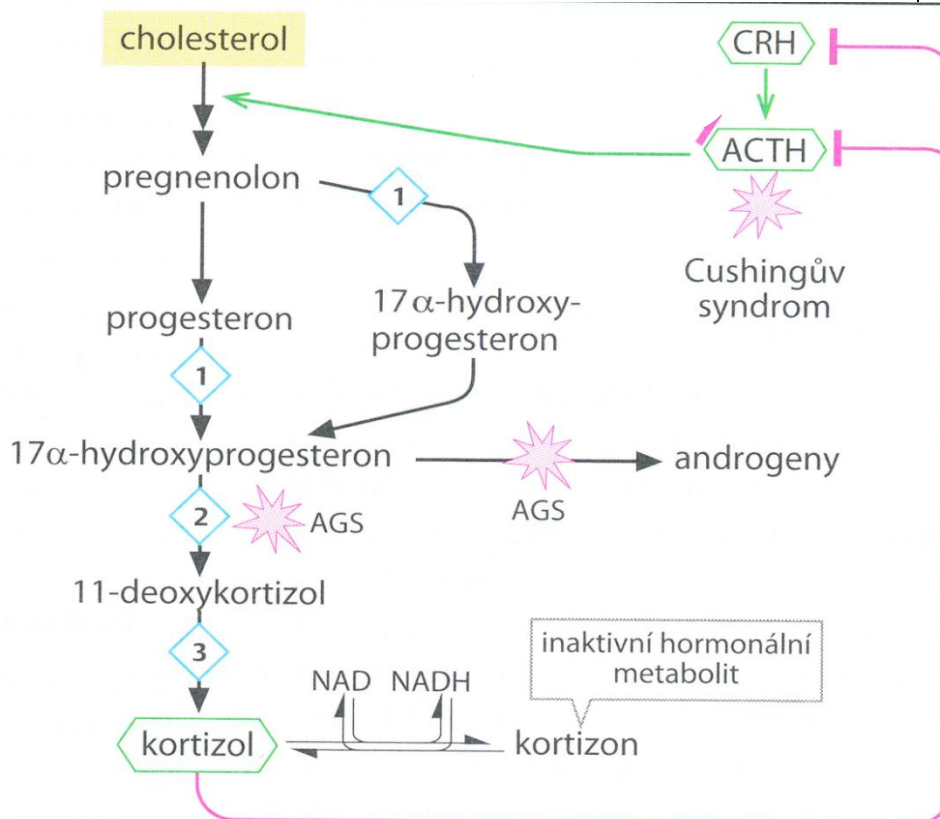
10 % se slabě váže na
transkortin

část aldosteronu se váže i s
jinými plazmatickými
proteiny

Kortisol - účinky



-  adrenogenitální
syndrom (AGS)



Kongenitální hyperplasie CAH (adrenogenitální syndrom)

- Autosomálně recesivní dědičnost
- snížená či zcela chybějící aktivita enzymů syntézy steroidů
- 21 – hydroxylasa (90% případů)
- ↓ tvorba kortisolu \Rightarrow ↑ ACTH – hyperplasie kůry nadledvin
- 75% dětí s klasickou formou má i solnou poruchu (chybí i mineralokortikoidy) – během 1-4. týdne života metabolický rozvrat – hyponatremie, hyperkalemie, acidoza
-u dívek virilizace zevního genitálu
- Od roku 2006 celoplošný novorozenecký screening

Cushingův syndrom

- Iatrogenní podáním kortikoidů
- Hypofyzární adenom, adrenální adenom
- Není denní rytmus ACTH a kortisolu
- Hyperglykemie
- Proteokatabolické účinky – ztenčení kůže, osteoporosa, negativní N bilance
- Redistribuce tuku - bizoní hrb, oblast trupu
- Hypernatremie, hypokalemie, edémy, hypertenze



http://cushingsmoxie.blogspot.cz/2012_04_30_archive.html

Pohlavní hormony

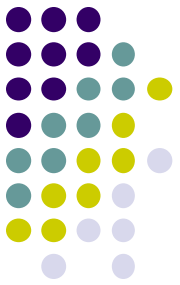


- Ovlivňují vývoj a funkci reprodukčních orgánů a sexuální charakteristiky

Regulace syntézy pohlavních hormonů

Steroidní hormon	Buňky produkující steroid	Signál	2. posel	Signální systém
Testosteron	Leydigovy buňky	LH	cAMP	Hypothalamo-hypofyzární
17- β -estradiol	Granulosové b.folikulu	FSH	cAMP	Hypothalamo-hypofyzární
Progesteron	Žluté tělísko	LH	cAMP	Hypothalamo-hypofyzární

Testes



Leydigovy buňky

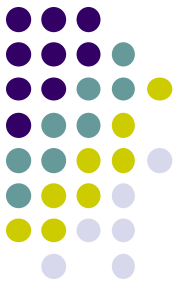
- **testosteron**

Sertoliho buňky

- **dihydrotestosteron** (většinou však vzniká konverzí testosteronu mimo testes).
- **17- β -estradiol** (většinou však vzniká periferní aromatizací testosteronu – inhibuje syntézu testosteronu).
- **inhibin** – polypeptidový hormon, brzdí tvorbu FSH

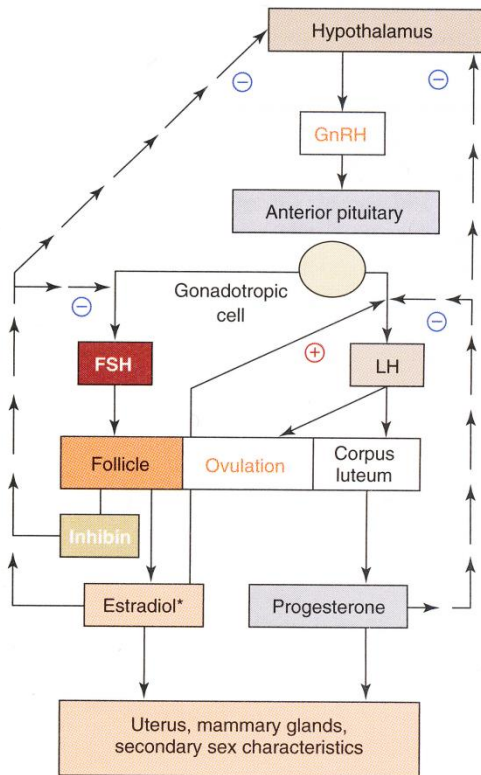
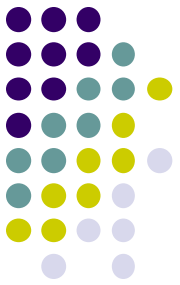
FSH se váže na Sertoliho b. a podporuje syntézu **androgeny vázajícího proteinu (ABP)**, který přenáší testosteron a estradiol z Leydigových buněk do lumen semenotvorných kanálků (místo spermatogeneze).

Ovaria

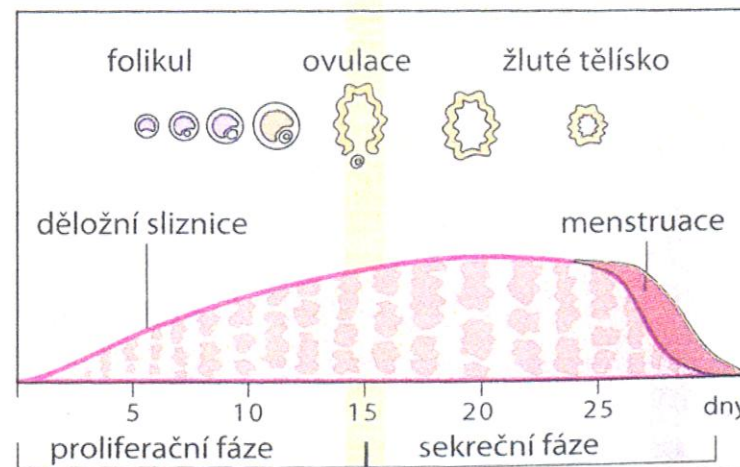
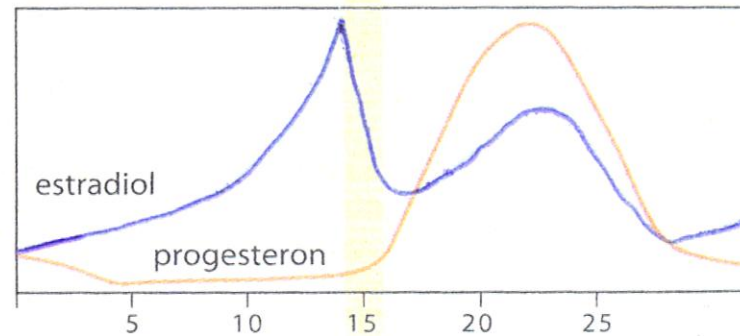
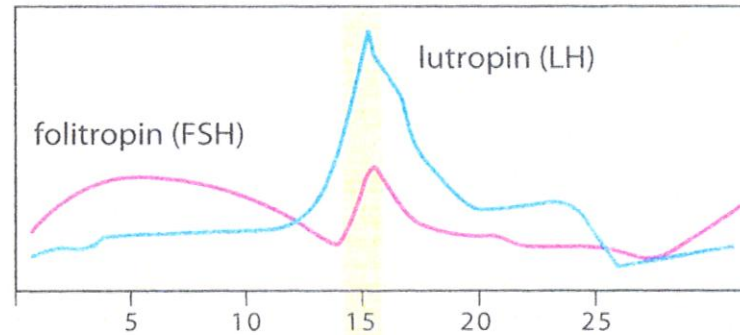


- **17- β -estradiol** je hlavním hormonem produkovaným ve folikulární fázi menstruačního cyklu.
- Estrogeny vznikají aromatizací androgenů
- Po ovulaci dochází k tvorbě **progesteronu** ve žlutém tělísku.

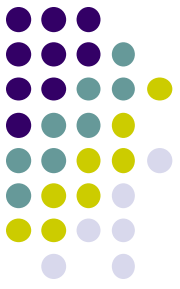
Menstruační cyklus



*Just prior to ovulation, estradiol is elevated and stimulates (positive feedback) rather than inhibits the gonadotropes.



Transport steroidních hormonů v krvi



Testosteron a estradiol se vážou na **SHBG** (globulin vázající pohlavní hormony).

Progesteron se váže na **transkortin**.

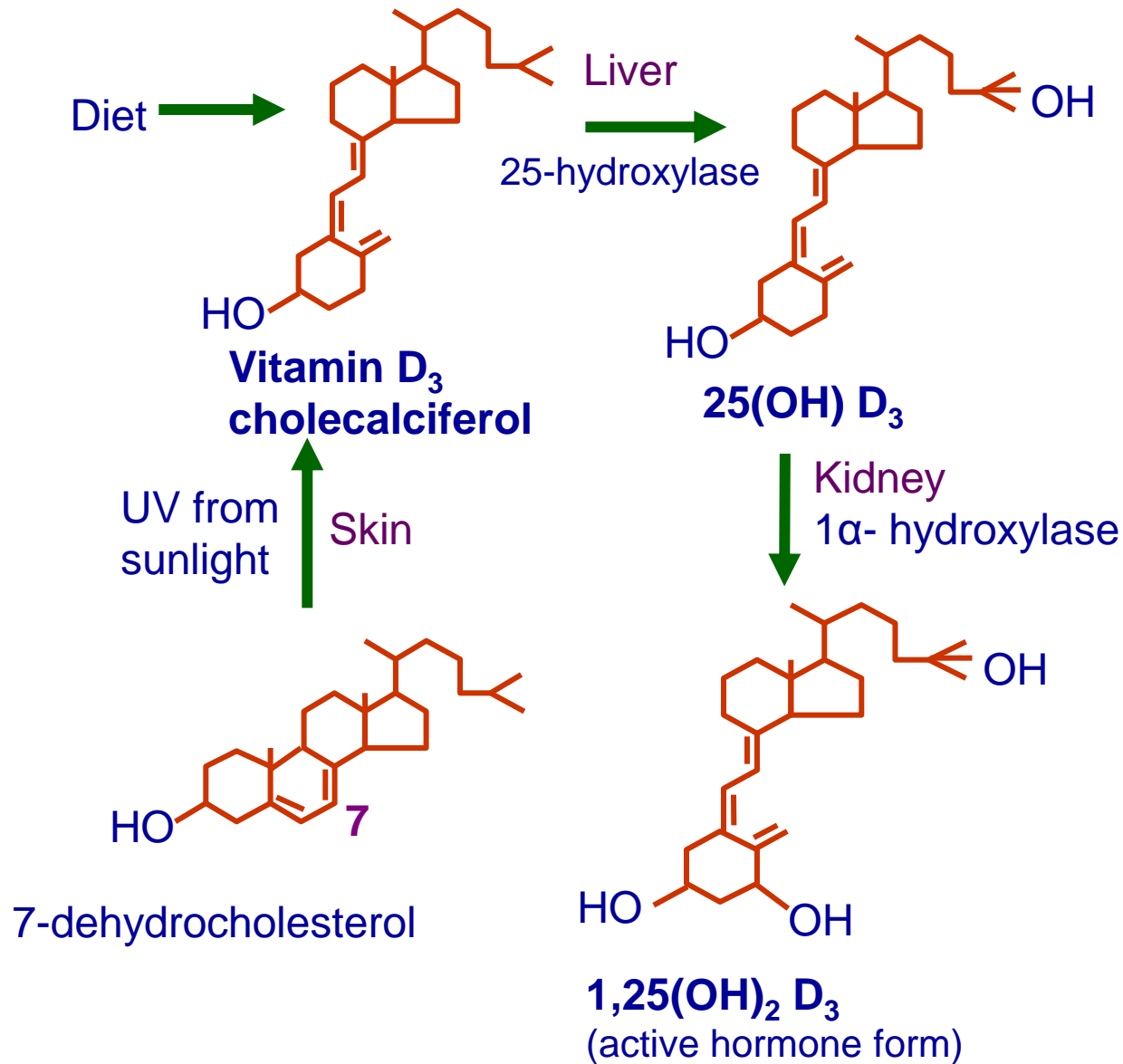
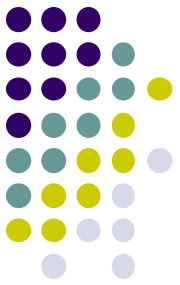
Afinita SHBG k testosteronu je 5x vyšší než k estradiolu.

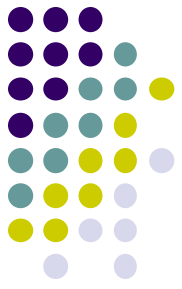
Před pubertou je hladina SHBG stejná u mužů i u žen.

V pubertě množství **SHBG** u žen **poněkud klesá** k většímu poklesu SHBG dochází u mužů. **Tím je zajištěn dostatek volných biologicky aktivních hormonů.**

V dospělosti mají muži poloviční množství SHBG než ženy.

Kalcitriol 1,25 (OH)₂-D₃





Kalcitriol 1,25 (OH)₂-D₃

- Aktivita *1 α -hydroxylasy* je limitujícím krokem syntézy

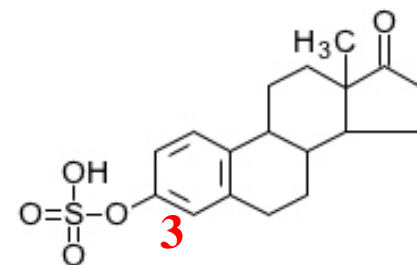
Aktivita 1 α -hydroxylasy	
Aktivace	Inhibice
hypokalcemie parathormon hypofosfatemie	kalcitriol

Kalcitriol stimuluje
střevní resorpci Ca²⁺ a fosfátu.
syntézu vápník-vázacího proteinu

Degradace a exkrece steroidních hormonů

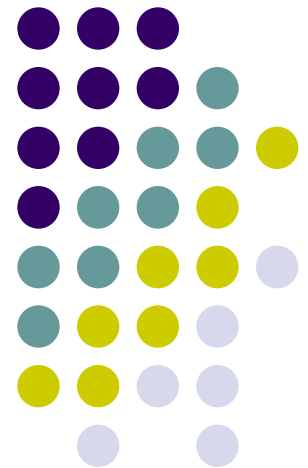


- Inaktivace steroidů většinou zahrnuje **redukci** (hydrogenace dvojné vazby) v kruhu A
- **konjugaci** (na C3) s **glukosiduronátem** nebo se **sulfátem**, tím se zvýší jejich rozpustnost ve vodě
- Ke konjugaci dochází zejména v játrech, dále pak v ledvinách.
- 70% konjugovaných steroidů se vyloučí močí, 20 % ve stolici a zbytek kůží.



estron-3sulfát

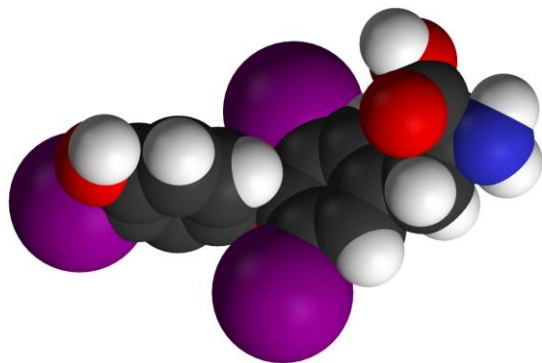
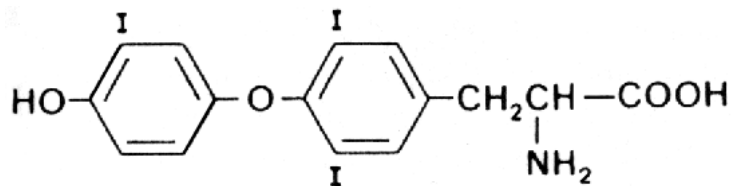
Thyroidní hormony



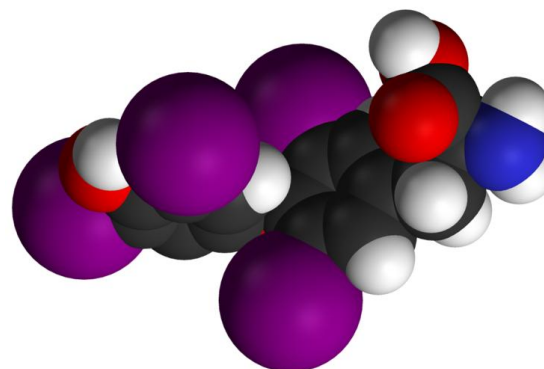
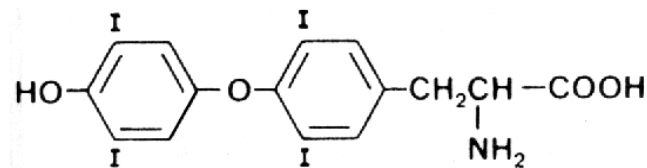
Thyroidní Hormony



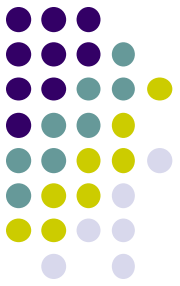
- 3,5,3'-trijodothyronin (T_3)



- Thyroxin (T_4)
3,5,3',5'-tetrajodothyronin



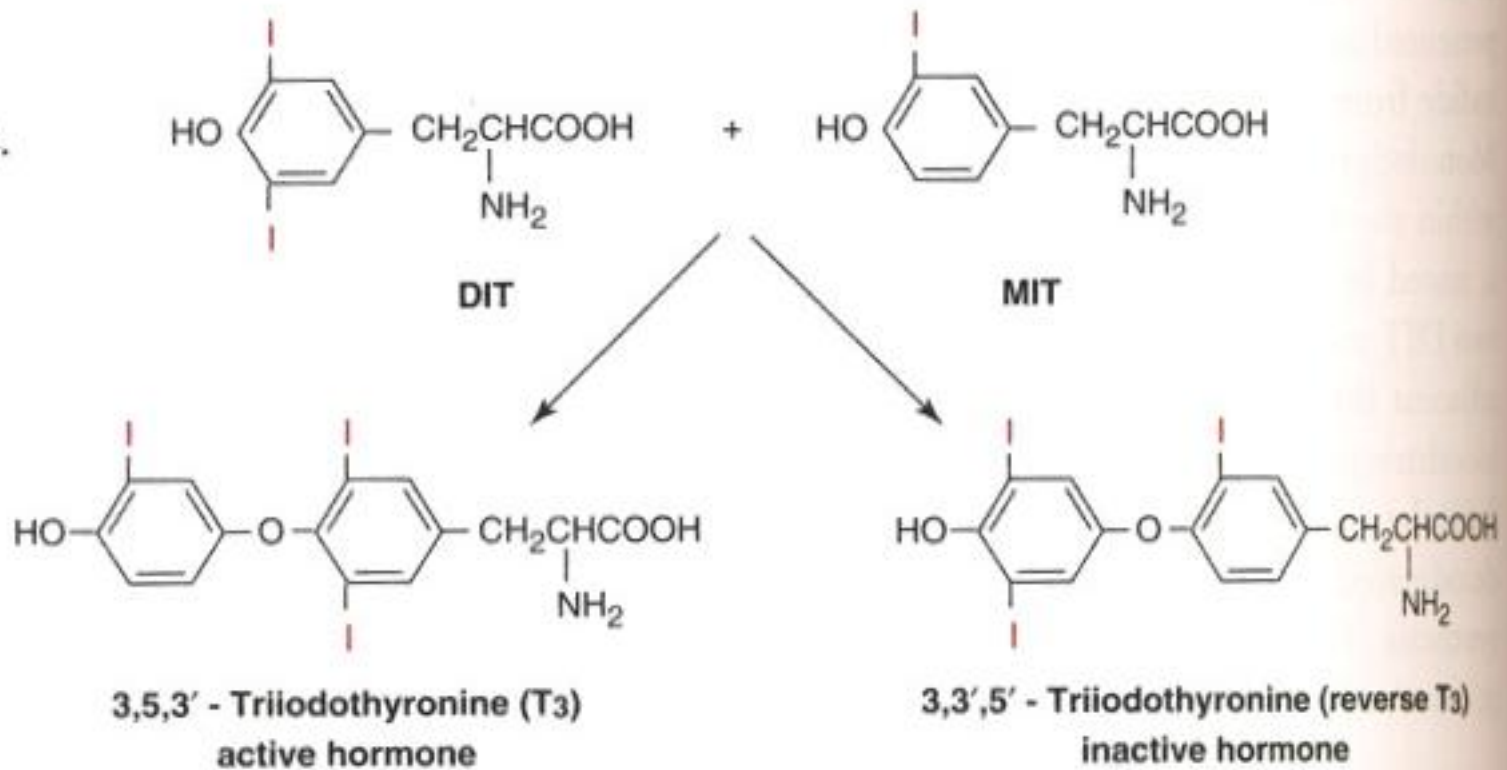
Biosyntéza thyroxinu

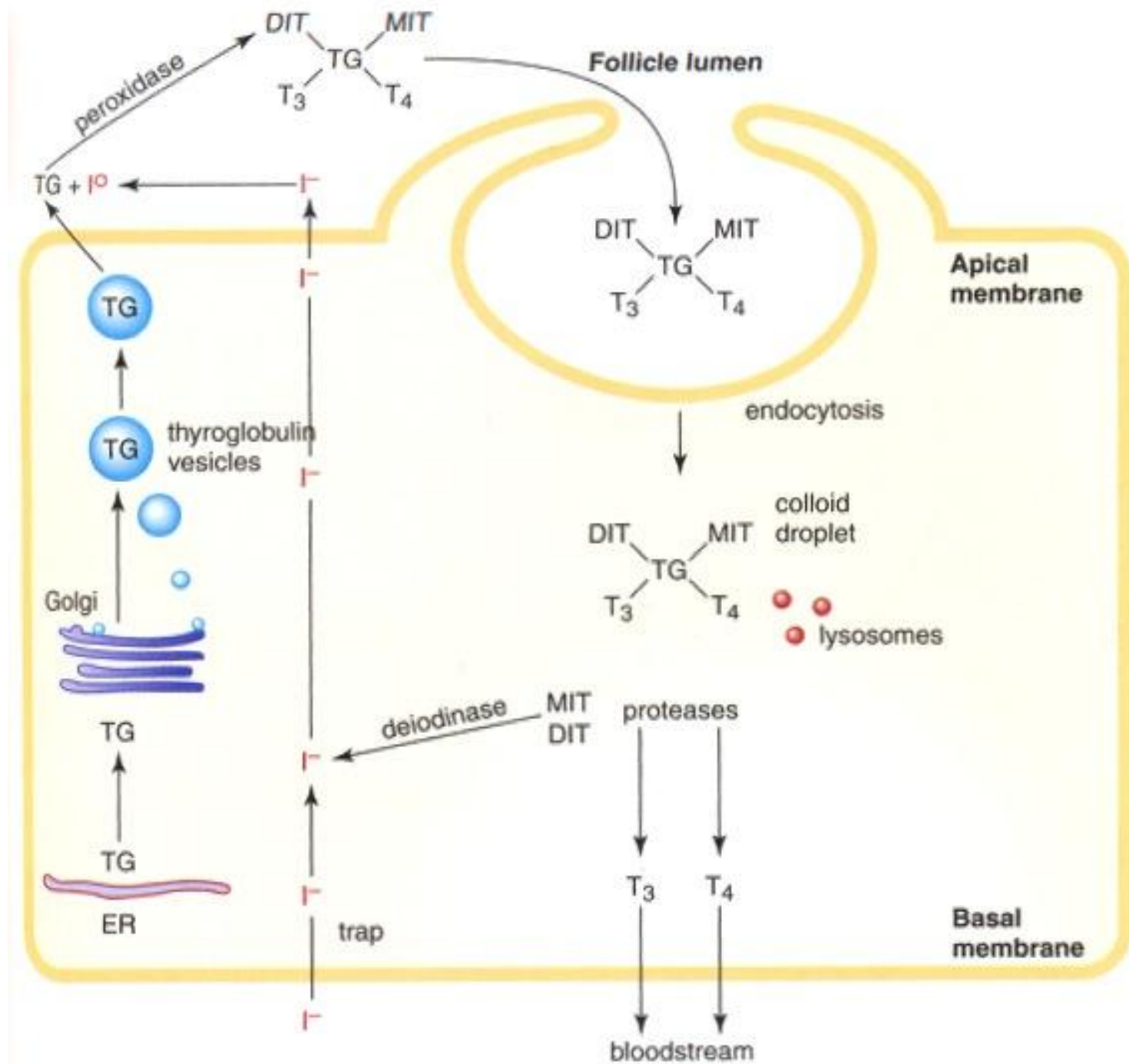
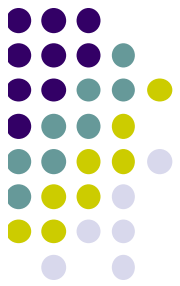


- Hlavní syntetizovaný thyroideální hormon je thyroxin, ale trijodothyronin je desetkrát biologicky aktivnější
- Prekursor: **tyrosin**
- Biosyntéza probíhá na tyrosinových zbytcích vázaných v bílkovině štítné žlázy – thyreoglobulinu
- Počáteční krok je transport jodidu do folikulárních buněk štítné žlázy
- Aktivní transport jodidu do folikulárních buněk je zprostředkován jodidovou pumpou (koncentrace jodidu vně buněk je 25x nižší než uvnitř buněk)

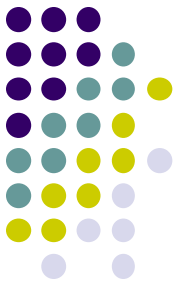


4.



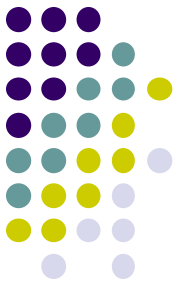


Transport thyroidních hormonů krví



- Hlavním transportním proteinem plasmy pro thyroxin je **thyroxin vážící globulin TBG**
- Afinita pro T_4 je 10x vyšší než pro T_3 .
- Další bílkoviny, které váží thyroxin, jsou **thyroxin vážící prealbumin a albumin**.
- Více než 99,9% T_4 je vázáno na plasmatické bílkoviny.
- V periferiích je částečně T_4 dejodován na T_3

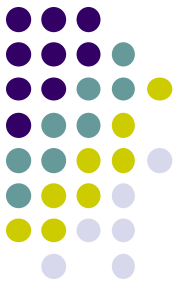
Kontrola syntézy a sekrece thyroidních hormonů



Adenohypofysární hormon **thyreotropin** (TSH)

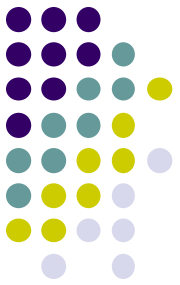
- zvyšuje aktivitu jodidové pumpy v membráně folikulárních buněk štítné žlázy
- stimuluje endocytosu jodovaného thyreoglobulinu a následnou sekreci proteolysou uvolněného T_3 a T_4
- produkce TSH v hypofýze je stimulována hypothalamickým tripeptidem TRH (thyreotropin uvolňující hormon a regulována zápornou zpětnou vazbou thyroidními hormony)

Thyroidní Hormony



- Váží se na intracelulární receptory, zvyšují expresi řady metabolických enzymů
- Stimulují metabolismus a ovlivňují růst a vývoj
- **Hyperthyreoidismus**
úbytek váhy, vysoký krevní tlak, podrážděnost
- **Hypothyreoidismus**
obesita, letargie, chladná suchá pokožka
v zárodečném období a bezprostředně po porodu → nevratné
opoždění tělesného a duševního vývoje - ***kretenismus***

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