

Univerzita Karlova
Pedagogická fakulta

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2017

Michal Žižka

Univerzita Karlova

Pedagogická fakulta

Katedra biologie a enviromentálních studií

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Syntéza a funkce steroidních hormonů

Synthesis and Funtions of Steroids Hormones

Michal Žižka

Vedoucí práce: PhDr. Tereza Odcházelová, Ph.D.

Studijní program: Specializace v pedagogice

Studijní obor: Biologie, geologie a enviromentalistika se zaměřením na vzdělání

2017

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci na téma Syntéza a funkce steroidních hormonů vypracoval pod vedením vedoucí práce samostatně za použití v práci uvedených pramenů a literatury. Dále prohlašuji, že tato práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Praze dne 4.12. 2017

.....

podpis

Touto cestou chci poděkovat své vedoucí práce PhDr. Tereze Odcházové, Ph.D za pomoc, cenné rady a připomínky při psaní mé bakalářské práce. Dále děkuji své rodině, která mě po celou dobu studia podporovala. Velký dík patří také mé přítelkyni Pavlíně za její velkou podporu a trpělivost.

ANOTACE

Bakalářská práce Syntéza a funkce steroidních hormonů je zaměřena na popis skupiny hormonů steroidní povahy. V úvodní části se práce věnuje základnímu rozdělení hormonů lidského těla podle chemické struktury a popisu steroidních receptorů z hlediska jejich stavby a funkce. Hlavní část práce je věnována syntéze steroidních hormonů, jejímu řízení a nejdůležitějším biologickým účinkům vybraných zástupců hormonů této skupiny. Závěr práce uvádí různé možnosti zařazení popisovaného tématu do výuky na základních školách a gymnáziích.

KLÍČOVÁ SLOVA

Steroidní hormony, syntéza steroidů, kůra nadledvin, biologické účinky steroidů

ANNOTATION

Bachelor thesis The synthesis and function of steroid hormones is focused on the description of a group of hormones of steroid nature. In the introductory part, the thesis describes the basic distribution of hormones of the human body according to the chemical structure and description of the steroid receptors in terms of their construction and function. The main part of the thesis is focused on synthesis of steroid hormones, its control and the most important biological effect of selected hormone representatives in this group. The final part of thesis presents various possibilities of inclusion of the described topic on the education at elementary schools and grammar schools.

KEYWORDS

Steroid hormones, synthesis of steroids, adrenal cortex, biological function of steroids

Obsah

1	Úvod	8
2	Hormon	10
2.1	Řízení endokrinní buňky.....	11
2.2	Dělení hormonů.....	13
3	Steroly a steroidy	16
3.1	Steroidní hormony	16
3.1.1	Transport steroidních hormonů	17
3.2	Hormonální receptory.....	18
3.2.1	Steroidní receptory	19
3.2.2	Stavba steroidních receptorů	19
3.2.3	Heat shock protein (HSP).....	20
4	Cholesterol.....	22
4.1	Syntéza cholesterolu	22
4.1.1	Regulace HMG-CoA-reduktázy	24
4.2	Cholesterol v lidském těle	25
5	Syntéza steroidních hormonů	26
5.1	Syntéza mineralokortikoidů	28
5.1.1	Řízení produkce aldosteronu	29
5.2	Syntéza glukokortikoidů	31
5.2.1	Řízení produkce kortizolu	32
5.3	Syntéza adrenálních androgenů a estrogenů.....	36
5.3.1	Řízení produkce adrenálních androgenů a estrogenů	39
5.4	Syntéza vitamínu D	39
5.4.1	Řízení produkce kalcitriolu	39

6	Biologické účinky steroidních hormonů.....	41
6.1	Biologické účinky mineralokortikoidů.....	41
6.1.1	Resorpce a hospodaření s Na ⁺ a Cl ⁻ v ledvinách	41
6.1.2	Vliv přebytku soli na sekreci aldosteronu	44
6.1.3	Vliv nedostatku soli na sekreci aldosteronu.....	45
6.1.4	Mechanismus působení aldosteronu na sběrné kanálky.....	46
6.1.5	Resorpce Cl ⁻ a Na ⁺ v buňkách distálního tubulu nefronu	47
6.1.6	Sekrece K ⁺ ve sběracím kanálku ledvin	49
6.2	Biologické účinky glukokortikoidů.....	49
6.2.1	Vliv glukokortikoidů na metabolismus cukrů, tuků a bílkovin	49
6.2.2	Imunologické účinky glukokortikoidů	51
6.2.3	Účinky glukokortikoidů na ledviny	52
6.2.4	Glukokortikoidy a reakce na stresové situace	52
6.3	Biologické účinky androgenů a estrogenů.....	53
6.4	Biologické účinky progesteronu a vitamínu D.....	54
7	Zařazení tématu steroidní hormony do výuky	57
8	Závěr	59
9	Seznam literatury	60
10	Seznam obrázků a tabulek	66
11	Přílohy.....	68
11.1	Stručný přehled hormonů lidského těla.....	68
11.2	Acetyl-CoA jako meziprodukt biochemických reakcí.....	69
11.3	Resorpce Cl ⁻ a Na ⁺ v buňkách distálního tubulu	71

1 Úvod

Hormony patří mezi látky, které jsou v dnešní době na poli vědy velmi intenzivně studovány. Již přes sto let je známo, že jsou tyto organické molekuly nepostradatelnou součástí všech živých organismů a podílejí se v nich na řadě důležitých biochemických procesů. Za definici slova hormon vděčíme britskému fyziologovi Ernestu Henry Starlingovi a siru Baylissovi, kteří dali roku 1905 základ novému odvětví medicíny zvanému endokrinologie – věda zabývající se hormony.

Díky masivnímu rozvoji vědy a techniky umožňuje dnešní doba zkoumat strukturu a funkci jednotlivých hormonů do největších detailů. Nárůst poznatků o fungování hormonů v organismu s sebou přináší i množství nezodpovězených otázek typu, jak hormony uměle syntetizovat, jak zesílit účinek jejich působení nebo jak je využít ve prospěch lidstva. Žádná z dnes již známých skupin hormonů není tolik spojována s těmito otázkami, jako skupina hormonů steroidní povahy. Tato skupina má význam nejen v lékařství a farmaceutickém průmyslu, ale steroidy jsou známy mimo jiné jako látky zneužívané pro doping v mnoha sportovních odvětvích a to jak na vrcholové, tak na rekreační úrovni. Steroidní hormony se tak stávají tématem, které oslovuje i širokou laickou veřejnost a zasahuje do mnoha vzdělávacích oblastí. Je tedy na místě, aby byli učitelé příslušných vyučovacích předmětů i žáci samotní s touto problematikou dobře obeznámeni.

Úvodní kapitoly této bakalářské práce jsou věnovány obecnému vymezení pojmu hormon, receptorům nezbytným pro správné fungování hormonů v rámci organismu a stručnému rozřazení hormonů do skupin na základě jejich chemického složení. Jelikož je toto téma velice široké, pro další kapitoly byla z výše uvedených důvodů jejich významnosti vybrána právě pouze skupina steroidních hormonů. Cílem této práce je představit hlavní zástupce jednotlivých skupin steroidních hormonů, a to zejména z pohledu jejich syntézy a biologické funkce.

V závěru bakalářské práce jsou stručně nastíněny možnosti zařazení celého tématu do vzdělávacího procesu, včetně uvedení návrhů na případné rozšíření práce pro další účely.

2 Hormon

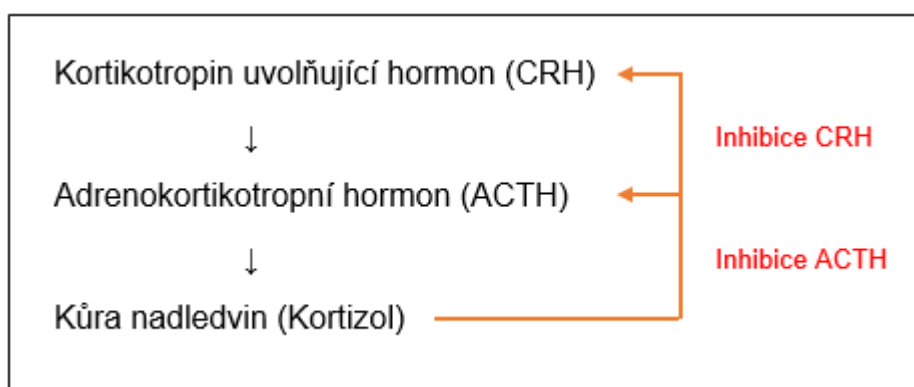
Jako první použil slovo hormon významný britský fyziolog Ernest Henry Starling. Hormon je definován jako organická molekula vysoké účinnosti, působící na okolní buňky (cílové struktury). Slouží jako přenašeč signálu, který je produkován specializovanými buňkami endokrinních orgánů. Jedná se o orgány, které produkují hormony, následně je krevním řečištěm rozesílají do celého těla k cílovým buňkám, a tak mohou na dálku řídit funkci jiných orgánů. Mezi endokrinní orgány neboli žlázy s vnitřní sekrecí patří mozkové struktury hypotalamus a hypofýza, které spolu tvoří tzv. hypotalamo-hypofyzární systém, který je nadřazený celému endokrinnímu systému. Dále šišinka (epifýza), endokrinní část slinivky břišní, štítná žláza, příštítná tělíska, varlata (testes), vaječníky (ovaria) a nadledviny. Aby mohl hormon působit na správném místě (specifita cílových buněk), musí být cílová buňka vybavena receptory pro určitý hormon. Po vazbě hormonu na receptor vzniká komplex hormon-receptor a spouští se biologická odpověď (Kittnar, 2011; Trojan, 2003).

Obecně rozeznáváme 3 vztahy mezi buňkou produkující hormon a buňkou cílovou. První je vztah autokrinní, kdy buňka produkující hormon, je zároveň buňkou cílovou, působí tedy sama na sebe. Aby mohla buňka takto ovlivňovat svou funkci, musí mít na svém povrchu specifické receptory pro hormon, který produkuje. Druhým vztahem je vztah parakrinní, kde se mezi produkující a cílovou buňkou vyskytuje intersticiální tekutina. Jedná se tedy o řízení buněk na krátkou vzdálenost, kterou zprostředkovávají lokální hormony tzv. autakoidy. Tyto lokální hormony nejsou závislé na krevní cirkulaci. Třetím typem vztahu mezi buňkou produkující hormon a buňkou cílovou, je vztah endokrinní. V takovém případě je vytvořený hormon dopravován k cílové buňce prostřednictvím krve. Působení hormonů je tedy závislé na cirkulaci krve. Poslední typ vztahu je využíván endokrinními orgány, popsány výše (Martínková, 2007; Ferencík, 2005).

2.1 Řízení endokrinní buňky

Aby mohla endokrinní buňka tvořit hormony v požadovaném množství, musí být určitým způsobem řízena. Řízení takových buněk zajišťuje tzv. mechanismus zpětné vazby. Rozeznáváme zpětnou vazbu negativní a pozitivní (Silbernagl, 2016; Holeček, 2016).

Při negativní zpětné vazbě dochází ke snížení produkce hormonu v důsledku dovršení jeho určité koncentrace v organismu. Pokud je například vysoká koncentrace kortizolu v plazmě, tlumí se funkce hypotalamu a dojde k oslabení signálního řetězce (viz obr. 1). Kortikotropin uvolňující hormon (CRH) působí na adenohipofyzární adrenokortikotropní hormon (ACTH), který následně působí na kůru nadledvin, čímž dojde k sekreci kortizolu. Určitá hladina kortizolu v plazmě působí nejen na inhibici ACTH, ale hlavně na inhibici CRH v hypotalamu. Důsledkem je zastavení produkce dalšího kortizolu spojené se zástavou zvyšování jeho koncentrace v krevní plazmě (Silbernagl, 2016).

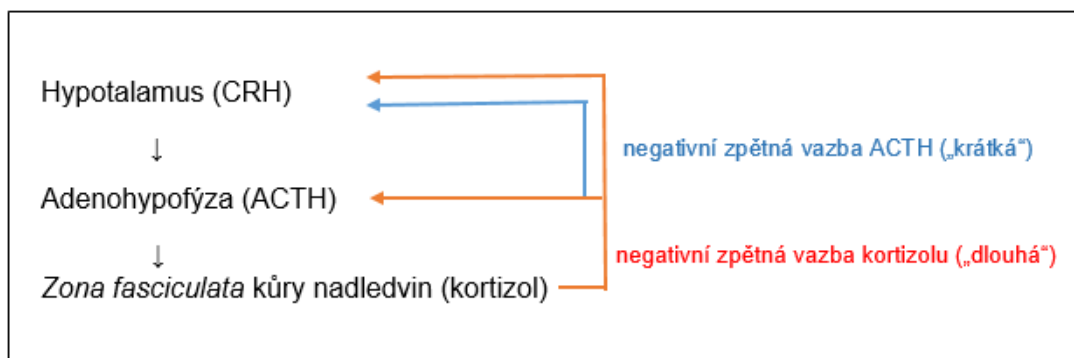


Obr. 1: Negativní zpětná vazba kortizolu. Kortizol vzniklý v kůře nadledvin inhibuje další sekreci ACTH i CRH (oranžové šipky) a tím se zastavuje produkce dalšího kortizolu v nadledvinách (Řezáčová, 2012: s. 109, upraveno)

Mechanismus negativní zpětné vazby lze ještě dále dělit na jednoduchou negativní zpětnou vazbu a složitou (komplexní) zpětnou vazbu. V prvním případě je produkce určitého hormonu řízena plazmatickou koncentrací regulované látky. Ukázkou je například udržování glykémie (hladina cukru v krvi), kdy se při její zvýšené hladině vylučuje hormon inzulin z β -buněk pankreatu (buňky tvořící

hormon inzulín ve slinivce břišní). Inzulín následně způsobí snížení glykémie. Produkujícím hormonem je zde inzulín a regulovanou látkou glukóza, přesněji, její koncentrace (Trojan, 2003; Holeček, 2016).

U druhého typu složitě (komplexní) negativní zpětné vazby hraje zásadní roli hypotalamo-hypofyzární systém, zajišťující řízení periferních endokrinních žláz (Trojan, 2003). Příklad složitě (komplexní) negativní zpětné vazby je znázorněn na obrázku 2, kde je naznačena nejen negativní zpětná vazba kortizolu působícího na adenohipofýzu i hypotalamus (oranžové šipky), ale i zpětná vazba adrenokortikotropního hormonu (ACTH) na hypotalamus (modrá šipka).



Obr. 2: Hypotalamo-hypofyzo-adrenální osa, příklad složitě negativní zpětné vazby. Vzniklý kortizol inhibuje další sekreci ACTH i CRH (oranžové šipky), ale i ACTH inhibuje sekreci CRH (modrá šipka) (Greenspan, 2003: s. 80, upraveno).

Opakem negativní zpětné vazby, je zpětná vazba pozitivní, kdy dochází při určité koncentraci hormonu k dalšímu nárůstu jeho hladiny. Klasickým příkladem je ovulace, kdy luteinizační hormon (LH) adenohipofýzy stimuluje vaječníky (ovaria) k větší produkci estrogenů. Určitá koncentrace estrogenů způsobí další produkci LH, který opět působí na ovaria. Tento „cyklus“ pozitivní zpětné vazby vede nakonec k prasknutí folikulu a uvolnění vajíčka schopného oplodnění (Kittnar, 2011).

2.2 Dělení hormonů

Hormony můžeme dělit do tří skupin podle chemické struktury na deriváty aminokyselin, peptidy a proteiny a na steroidní hormony. Stručný přehled hormonů je znázorněn v příloze 11.1. U derivátů aminokyselin jsou výchozími aminokyselinami pro tvorbu derivátů tyrozin a tryptofan. Z tyrozinu vznikají za přítomnosti příslušných enzymů hydrofilní katecholaminy (adrenalin, noradrenalin a dopamin), ale také lipofilní hormony štítné žlázy (T3 – tryjodtyronin a T4 – tyroxin). Tryptofan je nezbytný pro syntézu melatoninu v epifyze (Kittnar, 2011).

Peptidy a proteiny jsou velkou skupinou hormonů o různé velikosti molekul. Rozlišujeme 4 základní skupiny těchto hormonů (inzulinová skupina, glykoproteinová skupina, skupina růstového hormonu, skupina sekretinu), do kterých jsou řazeny jednotlivé hormony (Kittnar, 2011), podrobněji viz tabulka 1.

Tabulka 1 - Dělení proteinových a peptidových hormonů do čtyř skupin. IGF – inzulínu podobný růstový faktor, LH – luteinizační hormon, FSH – folikulostimulující hormon, TSH – tyreotropin hormon, RH/GH – růstový hormon, PRL – prolaktin, GIP – žaludeční inhibiční peptid (Kittnar, 2011).

Skupina	Proteinové a peptidové hormony		
Inzulinová skupina	Inzulin	IGF-1	IGF-2
Glykoproteinová skupina	LH	FSH	TSH
Skupina růstového hormonu	RH/GH	PRL	
Skupina sekretinu	Glukagon	GIP	

Poslední skupinou hormonů v rámci dělení podle chemické struktury, jsou steroidní hormony. Tyto hormony se vytváří z cholesterolu. Jejich charakteristickou vlastností je rozpustnost v tucích, jsou tedy lipofilní, hydrofobní (Silbernagl, 2016). Podrobnější syntéze tohoto typu hormonů se věnuje kapitola 5. Steroidní hormony se dělí podle biologické aktivity do šesti skupin, jak znázorňuje tabulka 2.

Tabulka 2 - Dělení steroidních hormonů a jejich vybrané biologické účinky (Kittnar, 2011).

Skupiny steroidních hormonů	Vybrané biologické účinky steroidních hormonů
Glukokortikoidy	Regulují metabolismus, mají katabolický účinek
Mineralokortikoidy	Regulují kalémii a natrémii, tedy koncentraci draslíku a sodíku v krvi
Androgeny	Mužské pohlavní hormony řídící pohlavní vývoj, mají anabolický účinek
Estrogeny	Ženské pohlavní hormony, mají proliferační účinek
Progestageny	Mají termogenní účinek (zvýšení tvorby tepla)
Kalciferol (vitamin D)	Reguluje kalcémii (koncentraci vápníku v krvi)

Každá ze zmíněné skupiny steroidních hormonů (tabulka 2.) je reprezentována významným zástupcem či zástupci. Jelikož se v této práci zaměřuji právě na steroidní hormony, v dalším textu představím nejvýznamnější zástupce jednotlivých skupin. V kapitole 5 bude rozebrána jejich syntéza a následně v kapitole 6 podrobněji jejich biologické účinky.

Hlavním představitelem glukokortikoidů je hormon kortizol. Tento hormon zasahuje do metabolismu proteinů, sacharidů i lipidů. Má protizánětlivé účinky. Díky svým vlastnostem je označován za hormon stresu nebo také stresový hormon. Je velmi důležitý při mobilizaci energetických rezerv. Podrobnější biologické účinky jsou popsány v podkapitole 6.2 (Novotný, 2010; Dylevský, 2000).

Druhou skupinou patřící mezi steroidní hormony je skupina mineralokortikoidů, kde je hlavním představitelem aldosteron. Jeho účinky jsou zmíněny již v tabulce 2. Reguluje koncentraci draslíku a sodíku v krvi. Jeho

místem působení jsou ledviny, ale i potní a slinné žlázy. Tento hormon podporuje resorpci sodných kationtů a exkreci kationtů draselných. Mimo to, aldosteron reguluje objem extracelulární tekutiny, tedy tekutiny mimo buňky. Účinky aldosteronu jsou podrobně rozebrány v podkapitole 6.1 (Novotný, 2010; Dylevský, 2000).

Další skupinou jsou androgeny, tedy mužské pohlavní hormony. Mezi hlavní androgeny patří dehydroepiandrosteron (DHEA), testosteron a dihydrotestosteron. DHEA nemá androgenní účinky, slouží však jako meziprodukt při syntéze ostatních androgenů (viz 5.3). Testosteron je důležitý prekurzor pro syntézu estrogenů, mimo to je nepostradatelný pro vývoj mužského fenotypu. Dihydrotestosteron je derivát testosteronu, jehož účinky jsou ze všech androgenů nejsilnější. Androgeny jsou ve velké míře syntetizovány ve varlatech, pouze velmi malé procento připadá na kůru nadledvin. Obecné účinky této skupiny steroidních hormonů jsou popsány v kapitole 6.3 (Ganong, 2005; Gardner, 2011).

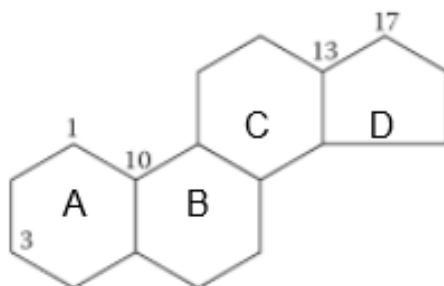
Estrogeny jsou skupinou ženských pohlavních hormonů. Jejich působení je důležité pro správný vývoj ženského fenotypu. V tomto ohledu tedy fungují jako androgeny u mužů. Hlavním estrogenem je hormon estradiol, který je v nejvyšším množství produkován vaječníky. Mezi další estrogeny se řadí hormony estron a estriol. Účinky těchto steroidů jsou popsány v kapitole 6.3 (Ganong, 2005; Dylevský, 2000).

Předposlední skupinou jsou progestageny, neboli gestageny. Slouží jako důležité meziprodukty při syntéze glukokortikoidů, mineralokortikoidů a androgenů. Nejvýznamnějším zástupcem je progesteron, jehož účinky jsou shrnuty v kapitole 6.4.

Poslední skupinu tvoří kalciferol - vitamin D a jeho deriváty, tedy vitamín D2 a D3. Mezi nejdůležitější funkce patří regulace kalciového a fosfátového metabolismu. Účinky na cílové tkáně popisuje kapitola 6.4 (Žofková, 2002).

3 Steroly a steroidy

Steroly jsou organické chemické pevné látky nerozpustné ve vodě. Můžeme je dělit na steroly, které jsou součástí buněk rostlin (fytoosteroly), steroly hub a plísní (mykosteroly) a steroly živočichů (zoosteroly). Steroidy jsou svou stavbou podobné sterolům a řadí se mezi ně steroidní hormony, žlučové kyseliny, určité alkaloidy a vitaminy. Steroly i steroidy jsou velmi důležité skupiny přírodních látek mající stejnou chemickou stavbu. Strukturní základ tvoří cyklický nenasycený uhlovodík steran (cyklopentanoperhydrofenanthren) (viz obr. 3) vznikající kondenzací tří cyklohexanových kruhů (označeny písmeny A, B a C) a jednoho kruhu cyklopentanového (označen písmenem D). Číslice značí strukturně významné uhlíky v rámci steranu. Číslo 1 označuje začátek celé chemické kostry (uhlík č. 1). Na třetím uhlíku (č. 3) je přítomna hydroxylová skupina (-OH). Na 10. a 13. uhlík se váží methylové skupiny (-CH₃) a na 17. uhlík je napojen postranní řetězec (Matouš, 2010; Vacík, 1999).



Obr. 3: Steran, strukturní základ steroidů (písmena označují jednotlivé kruhy uhlovodíků, číslice značí strukturně významné uhlíky) (Leray, 2013: s. 112, upraveno).

3.1 Steroidní hormony

Steroidní hormony patří mezi steroidy. Vyskytují se jak u živočichů, tak u rostlin. Jedná se tedy o přírodní látky, které si umí tělo samo syntetizovat. Jako prekurzor pro syntézu této skupiny hormonů slouží cholesterol, který je, mimo jiné, i stavebním kamenem buněčných membrán. Strukturním základem steroidů je již zmíněný cyklický uhlovodík steran (obr. 3). Steroidní hormony hrají v těle

nezastupitelnou roli. Mají širokou škálu funkcí, mezi které patří regulace metabolismu, udržování stálé koncentrace celé řady prvků, podílejí se na pohlavním vývoji nebo jsou důležité při stresových situacích (Matouš, 2010; Gardner, 2007).

3.1.1 Transport steroidních hormonů

Hormony se mohou vyskytovat v krvi volné, nenavázané nebo vázané na proteiny plazmy. Vazba se obecně uskutečňuje nekovalentní interakcí, kdy hormon ani vazebný protein nesdílejí vzájemně své elektrony. Jde o tzv. vazbu slabou. Důvodem k vytvoření vazby mezi proteinem krevní plazmy a molekulou hormonu je především rovnoměrné dodávání hormonu do cílové tkáně. Hormon tak může díky vazbě na protein projít celým orgánem a působit i na jeho distální části (Greenspan, 2003).

Všechny skupiny steroidních hormonů se na tyto proteiny váží. Vysokou afinitu (ochotu vázat se) jeví ke specifickým globulinům. Naopak k albuminu mají afinitu relativně nízkou. Nejvýznamnějším vazebným proteinem pro steroidní hormony je tzv. kortikosteroidy vázající globulin (CBG), neboli transkortin, který váže kortizol (glukokortikoid) a progesteron (gestagen). Za standardních fyziologických podmínek je navázáno cca 75 % kortizolu na CBG a 15 % na albumin, zbylých 10 % kortizolu cirkuluje v krvi volného. Dojde-li však k překročení vazebné kapacity pro CBG, vlivem zvýšené koncentrace cirkulujícího kortizolu, začne se více kortizolu vázat právě na albumin. Albumin má totiž mnohem větší vazebnou kapacitu pro kortizol, než CBG (Greenspan, 2003).

Druhým významným vazebným proteinem je tzv. pohlavní hormony vázající globulin (SHBG), který váže jak mužské pohlavní hormony, čili testosteron (androgen), tak i pohlavní hormony ženské, tedy estradiol (estrogen). Ostatní androgeny (androstenedion, dehydroepiandrosteron (DHEA)) cirkulují slabě navázané na albumin. Koncentrace těchto transportních proteinů je v krvi tak vysoká, že je navázáno přes 90% celkového kortizolu a 98% zmíněných pohlavních hormonů. Vitamin D, patřící také do skupiny steroidních hormonů, se váže na vazebný protein pro vitamin D (Greenspan, 2003; Gardner, 2007).

Množství vazebných proteinů v plazmě není stálé a mění se v závislosti na aktuálním stavu organismu. Hladiny jednotlivých vazebných proteinů jsou ovlivněny například onemocněním nebo podáváním různých farmak. Hladina kortikosteroidy vázajícího globulinu (CBG) a pohlavní hormony vázajícího globulinu (SHBG) se zvyšuje podáváním estrogenů. Naopak po podání androgenů se hladina SHBG snižuje (Greenspan, 2003; Gardner, 2007).

3.2 Hormonální receptory

Informace jsou přenášeny z buňky na buňku prostřednictvím tzv. signálních molekul, mezi které patří, kromě hormonů i neurotransmitery, přenášející nervový vzruch mezi neurony, růstové faktory ovlivňující celou řadu buněčných procesů (diferenciace, proliferace a další), imunomodulátory měnící rozsah imunitní odpovědi. Aby však mohly tyto signální molekuly v organismu plnit své úlohy, musí se nejdříve navázat na specifické struktury neboli receptory. Receptor můžeme chápat jako protein různé velikosti, umístění a tvaru, který „čeká“ na navázání signální molekuly (ligandu). Po navázání například hormonu jako signální molekuly a vzniku komplexu hormon-receptor, změní obsazený protein (receptor) svou konformaci (vnitřní uspořádání jednotlivých částí molekuly vlivem rotace) a dojde ke spuštění buněčné odpovědi (Kittnar, 2011; Alberts, 1998).

Receptory se obecně dělí do dvou skupin na receptory membránové a cytoplazmatické. Membránové receptory jsou transmembránové bílkoviny vázající signální molekuly na vnější straně membrány. Tyto receptory slouží pro vazbu peptidových a glykoproteinových hormonů a katecholaminů. Principem odpovědi (signalizace) této skupiny receptorů na navázání signální molekuly, je uvolnění přenašeče tzv. „second messenger“ (cAMP, IP3, DAG aj.) na vnitřní straně membrány, který má schopnost předávat signál dále. Tímto mechanismem se spouští buněčná signalizace a dochází k odpovědi buňky na daný podnět (Alberts, 1998; Otová, 2012).

Naopak receptory cytoplazmatické jsou lokalizovány v intracelulárním prostředí. Tyto receptory slouží pro navázání steroidních a thyroideálních hormonů. Principem nitrobuněčných receptorů je ovlivnění transkripce, fungují tedy jako ligandem aktivované transkripční faktory (Rokyta, 2015). Aby se mohly steroidní (i thyroideální) hormony navázat na tyto své receptory, musí být schopny volně procházet cytoplazmatickou membránou. Toho jsou schopny díky své lipofilní povaze, která jim umožňuje bez problémů membránou procházet (Greenspan, 2003).

3.2.1 Steroidní receptory

Steroidní receptory spolu tvoří dvě skupiny receptorů, které se rozlišují podle struktury a funkčních vlastností. Do první skupiny steroidních receptorů patří receptory glukokortikoidní (GR), mineralokortikoidní (MR), androgenní (AR) a receptory pro progesteron (PR). Druhá, thyroideální skupina, je tvořena receptory pro estrogen (ER), thyroideální hormony (TR), vitamin D (VDR) a kyselinu retinovou (RAR a RXR) (Gardner, 2007).

3.2.2 Stavba steroidních receptorů

Receptory pro steroidní hormony jsou složeny z jednoho polypeptidového řetězce. Celou molekulu receptoru můžeme rozdělit do třech základních domén (tab. 3).

Tabulka 3 - Stavba steroidního receptoru – rozdělení na 3 domény a jejich základní funkce (Greenspan, 2003: s. 41).

Domény	Funkce domény
Amino-terminální doména (NH ₂ doména)	Pomocí úseku AF-1 interaguje se specifickými úseky DNA
DNA vázající doména	Pomocí zinkových prstů se váže na molekulu DNA
Ligand vázající doména	Slouží pro navázání ligandu, interaguje s proteiny tepelného šoku (HSP)

První doména, tzv. Amino-terminální doména (NH₂) má mezi steroidními receptory největší variabilitu co do velikosti i do sekvence aminokyselin. Největší ji mají receptory pro mineralokortikoidy (MR), naopak nejmenší je pro receptory thyroidální (TR) a pro vitamin D (VDR). Důležitou součástí této domény je úsek AF-1 (activation function), jehož úkolem je interakce se specifickými úseky DNA – tzv. hormonresponzivními elementy (HREs). Po vzájemné interakci s HREs se spouští transkripce mRNA (Rokyta, 2015; Mandal 2017; Greenspan, 2003).

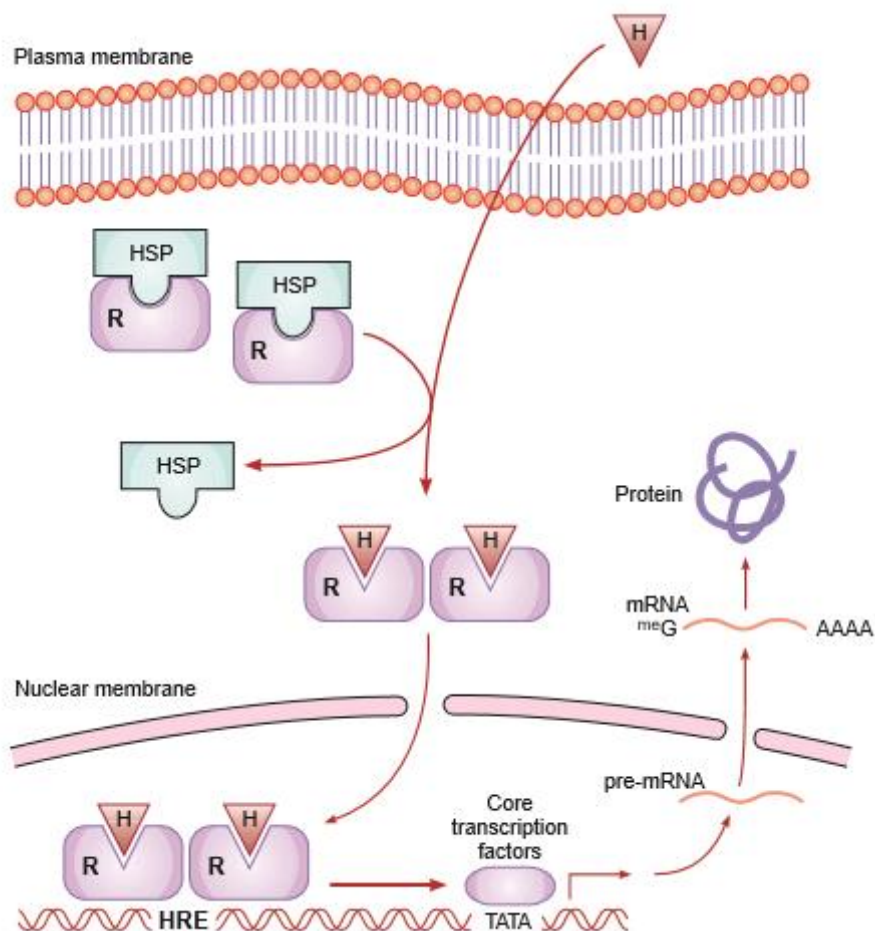
Druhou doménou je DNA-vázající doména, DBD. Tato doména jeví větší homologii mezi steroidními receptory, než ostatní domény. Pro DNA-vázající doménu je charakteristická struktura dvou zinkových prstů, které mají hlavní funkci při vazbě na molekulu DNA. Každý zinkový prst je tvořen čtyřmi cysteiny, které se spojují se zinkovými ionty (Zn²⁺) Mezi oběma zinkovými prsty je α -helix, který při vazbě receptoru na molekulu DNA zapadá do velké rýhy DNA (Greenspan, 2003).

Poslední doménou je Ligand-vázající doména, LBD nebo také karboxyl terminální ligand vázající doména. Tato doména obsahuje místo pro vazbu ligandu. Jeví velkou strukturální variabilitu, proto vázající místo váže ligand s velkou afinitou a specifitou. Mimo to, se LBD spoluúčastní jaderné lokalizace, interakce s jinými transkripčními faktory a proteiny tepelného šoku HSP (heat shock protein) (Gardner, 2007).

3.2.3 Heat shock protein (HSP)

Jak již bylo uvedeno v předchozí kapitole, steroidní receptory patří mezi receptory cytoplazmatické. Vyskytují se tedy v cytoplazmě, kde však nejsou umístěny samostatně, ale vytváří komplexy s tzv. proteiny tepelného šoku (heat shock protein – HSP). Tato interakce slouží ke stabilizaci receptoru a znemožnění jeho transportu přes jaderné póry. Po navázání ligandu na receptorovou ligand-vázající doménu (LBD) dochází k disociaci HSP. Tento zásadní krok vede k možnosti transportu komplexu hormon-receptor skrz jaderné póry, kde se následně váže na molekulu DNA a ovlivňuje transkripci (Mandal, 2017; Hancock, 2005; Gardner, 2007). Obr. 4 znázorňuje disociaci HSP po

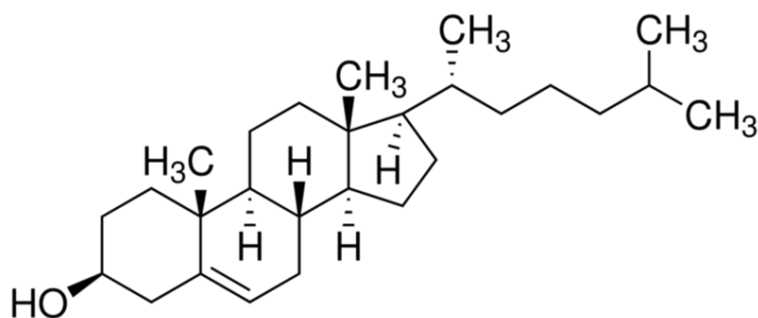
navázání ligandu na receptor, transport komplexu do jádra, interakci receptoru s DNA hormonresponzivními elementy (HRE) a následnou transkripci.



Obr. 4: Odpověď buňky po navázání ligandu na receptor. Hormon (H) se váže na receptor (R), tím dochází k disociaci proteinu tepelného šoku (HSP). Vzniklý komplex hormon-receptor prochází přes jaderné póry do jádra, kde se receptor váže na hormonresponzivní elementy DNA (HRE). Dochází k zahájení transkripce (spoluúčast sekvence TATA). Vzniká neupravené vlákno mRNA (pre-mRNA), které následně prochází posttranskripční úpravou, kterou je připojení poly(A) konce (AAAA) a methylguanositinu (^meG) (Gardner, 2011: s. 19).

4 Cholesterol

Cholesterol je velmi významnou amfipatickou sloučeninou. Má jak hydrofobní část, tedy část, která neinteraguje s vodou (uhlovodíkový řetězec), tak hydrofilní část, která naopak s vodou interaguje (polární skupiny). Cholesterol slouží jako prekurzor pro syntézu steroidních hormonů, žlučových kyselin, vitamínu D a některých alkaloidů. Je významnou složkou buněčných membrán, kde stabilizuje strukturu fosfolipidů a zajišťuje permeabilitu (propustnost) membrány pro malé molekuly. Cholesterol je obecně v těle velmi rozšířen, nejvíce pak v nervové tkáni, kde se podílí na přenosu nervových vzruchů (Murray, 2002; Vacík, 1999; Orel, 2015). Molekula cholesterolu je znázorněna na obrázku 5 s vyznačenou hydroxylovou skupinou (-OH), dvojnou vazbou mezi 5. a 6. uhlíkem, s vyznačením pozice vodíků (H) směřujících nad rovinu (plné vazby) nebo pod rovinu (čárkované vazby) a methylovými skupinami (-CH₃).

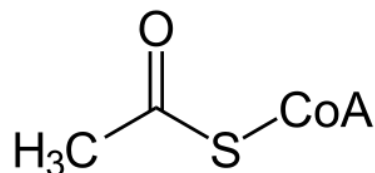


Obr. 5: Molekula cholesterolu (plné vazby znázorňují polohu atomů nad rovinou sloučeniny, čárkované vazby značí polohu atomů pod rovinou sloučeniny) (Leray, 2013: s. 113)

4.1 Syntéza cholesterolu

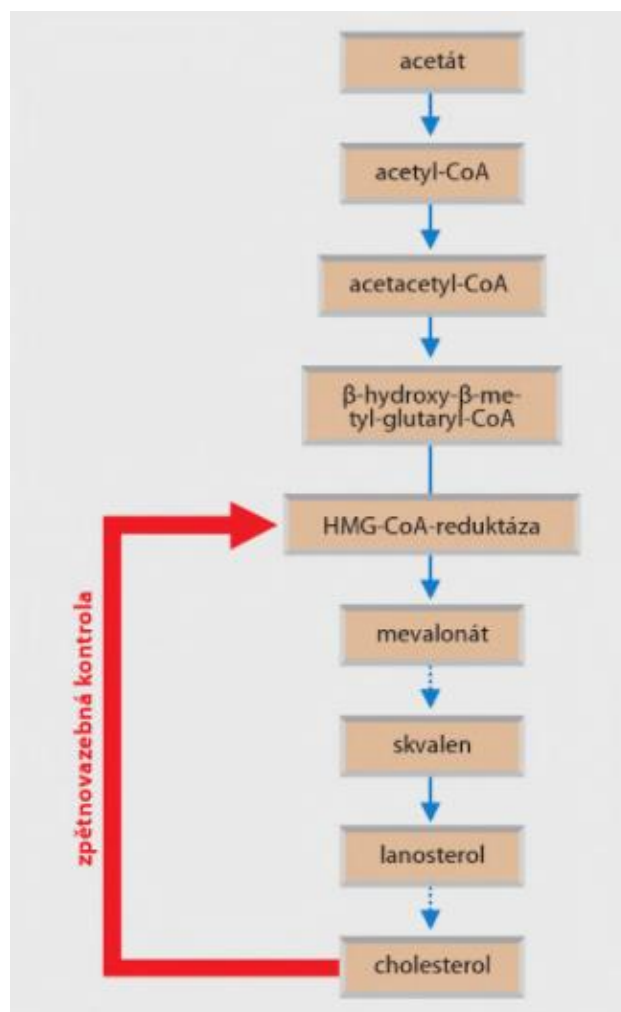
Mnohé tkáně lidského těla umí syntetizovat cholesterol z acetyl-CoA, který slouží jako jeho prekurzor. Acetyl-CoA (obr. 6) je společný metabolický produkt mnoha biochemických reakcí. Příkladem jsou oxidační dekarboxylace pyruvátu, β -oxidace mastných kyselin, transaminace aminokyselin. Naopak může tato molekula sloužit jako prekurzor pro syntézu mastných kyselin (lipogeneze), ketolátek (ketogeneze), cholesterolu a následně hormonů steroidní povahy nebo může vstupovat do citrátového (Krebsova) cyklu a být „spálena“, za aerobních podmínek, na konečné produkty oxid uhličitý a vodu (Murray, 2002; Holeček,

2016; Ledvina, 2011). Vybrané biochemické reakce, při kterých Acetyl-CoA vzniká, respektive ty, do kterých vstupuje jako hlavní prekurzor, jsou uvedeny v příloze 11.2.



Obr. 6: Molekula acetyl-CoA, společný meziprodukt mnoha biochemických reakcí (Ledvina, 2011: s. 103, upraveno)

Výchozí látkou pro syntézu cholesterolu je acetyl-CoA. Jednotlivé reakce syntézy probíhají v cytoplasmě. Dvě molekuly acetyl-CoA dávají vznik acetacetyl-CoA, který následně kondenzuje s další molekulou acetyl-CoA za vzniku HMG-CoA (β -hydroxy- β -metyl-glutaryl-CoA). Tato látka se následně mění na mevalonát. Přeměnu HMG-CoA na mevalonát katalyzuje HMG-CoA-reduktáza, která je stěžejním enzymem při syntéze cholesterolu. Mevalonát se přes další meziprodukty mění až na konečný cholesterol. Syntéza cholesterolu je velmi stručně znázorněna na obr. 7., kde můžeme vidět i zpětnovazebnou kontrolu HMG-CoA reduktázy. Je-li vznikajícího cholesterolu mnoho, dojde k inhibici tohoto enzymu a vznik dalšího cholesterolu již neprobíhá (Kasper, 2015).



Obr. 7: Zjednodušené schéma vzniku cholesterolu. Syntéza je regulovaná přes enzym HMG-CoA-reduktáza, červená šipka znázorňuje zpětnovazebnou kontrolu enzymu (Kasper, 2015: s. 25).

4.1.1 Regulace HMG-CoA-reduktázy

Každá buňka, schopná syntetizovat cholesterol, má ve svém intracelulárním prostředí určitou zásobu cholesterolu, tzv. cholesterolový pool. Je-li zvýšen přívod cholesterolu do buňky, například přes lipoproteiny o nízké hustotě (β -lipoproteiny, neboli LDL), dochází k inhibici HMG-CoA reduktázy a zastavuje se syntéza nového cholesterolu. Zároveň se aktivuje enzym ACAT (Acyl-CoA-cholesterolacyltransferáza), který volný přijatý cholesterol esterifikuje. Esterifikovaný cholesterol se od volného cholesterolu liší navázanou mastnou kyselinou na třetím uhlíku, místo -OH skupiny. Takový cholesterol pak může sloužit jako zásobní a transportní forma cholesterolu. Naopak, při sníženém

přívodu cholesterolu do buňky, se aktivita HMG-CoA reductázy zvyšuje. Mimo to, může být aktivita enzymu zvýšena podáním insulinu a thyroideálních hormonů nebo snížena podáním glukagonu, popřípadě glukokortikoidů. Snižování aktivity tohoto enzymu se provádí také farmakologicky při hypercholesterolemii (vysoká hladina cholesterolu), podáním antihyperlipidemik - statinů (např. lovastatinu, pravastatinu) (Murray, 2002; Kasper, 2015; Lüllmann, 2009).

4.2 Cholesterol v lidském těle

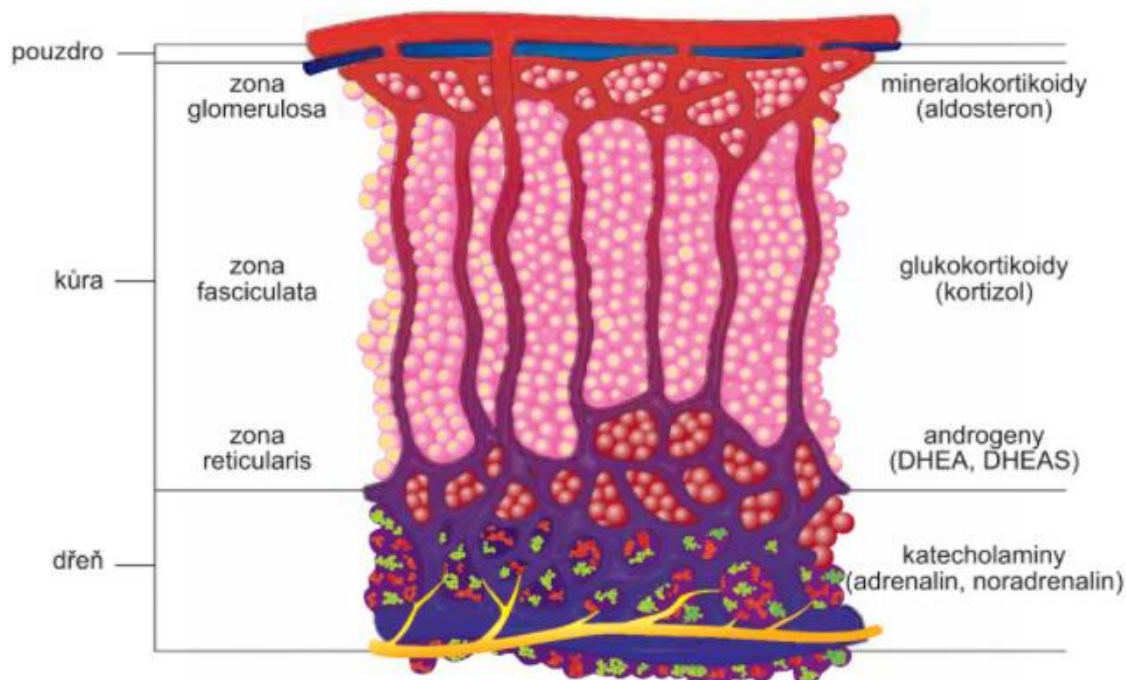
V lidském organismu slouží cholesterol pro syntézu steroidních hormonů, žlučových kyselin nebo je základním stavebním kamenem buněčných membrán. Syntéza cholesterolu probíhá v lidském těle v játrech a ve střevní sliznici. Na játra připadá až 90% celkově vytvořeného množství. Cholesterol přijímá naše tělo pouze v živočišné stravě, kdy průměrný denní příjem činí 500-750 mg. Nejvíce je ho zastoupeno například ve slepičím vejci (550 mg/100 g) nebo v hovězích játrech (240 mg/100 g). Naopak nejméně je ho v plnotučném mléce (10 mg/100 g). Cholesterol můžeme přijímat ve volné formě nebo esterifikovaný (viz výše), přičemž střevní sliznice umí resorbovat cholesterol jen ve volné formě. Aby mohl cholesterol střevní sliznicí projít, musí podstoupit hydrolýzu pankreatickou cholesterolesterázou, která odštěpí navázanou mastnou kyselinu na třetím uhlíku cholesterolu. Důležitým předpokladem pro resorbci je nejen přítomnost pankreatických enzymů, ale i dostatečné množství žluči (Kasper, 2015).

Koncentrace plazmatického cholesterolu činí u člověka cca 5,2 mmol/l a s věkem stoupá. Cholesterol se z těla vylučuje stolicí ve formě žlučových kyselin v množství asi 0,2-0,5 g/den. Velké množství žluči (asi 75%) se ale nevyloučí úplně a je resorbováno portálním oběhem zpět do jater, kde se následně uvolňuje zpět do žluči. Tento koloběh se nazývá enterohepatální oběh a slouží ke stálé denní sekreci žlučových kyselin (Murray, 2002; Kittnar, 2011).

5 Syntéza steroidních hormonů

Prekurzorem pro vznik steroidních hormonů, je cholesterol. Endokrinní buňky mají na svém povrchu receptory pro LDL-lipoproteinové částice, kterými je cholesterol vychytáván z krve. Podle množství přijatého cholesterolu dochází k aktivaci, popřípadě inhibici HMG-CoA reductázy (viz kapitola 4.1.1) a tím je regulováno množství vzniklého cholesterolu. Aby mohly buňky tvořit hormony steroidní povahy, musí v nich být cholesterol přítomen. Hlavním místem vzniku steroidních hormonů jsou endokrinní buňky kůry nadledvin (*cortex glandulae suprarenalis*). Mezi další významná místa syntézy patří například Leydigovy buňky varlat nebo folikulární buňky ovarií (Greenspan, 2003).

Nadledviny jsou párový orgán nasedající na horní pól ledvin. Nadledviny můžeme dělit na dvě odlišné části – kůru a dřev. Kůra nadledvin pochází z coelomového epitelu (mesodermu) a dřev pocházející z neurální lišty (neuroektodermu). Kůru nadledvin (*cortex*) můžeme dále dělit od povrchu ke středu do tří odlišných zón – *zona glomerulosa*, *zona fasciculata* a *zona reticularis* (viz obr. 8). Buňky v *zona glomerulosa* produkují mineralokortikoidy, jsou relativně malé a uspořádané do klubíček. Tato úzká zóna se nachází těsně pod pouzdrem nadledvin. V *zona fasciculata* jsou buňky uspořádány v radiálních trámčích. Tato zóna produkuje glukokortikoidy a zaujímá u dospělého organismu největší část cortexu. *Zona fasciculata* se vyskytuje nejhlouběji v rámci kůry nadledvin. Její buňky jsou uspořádány do rozvětvených trámců a produkují androgeny a v malé míře i glukokortikoidy (Lüllmann, 2012; Kierszenbaum, 2002; Trojan, 2003).

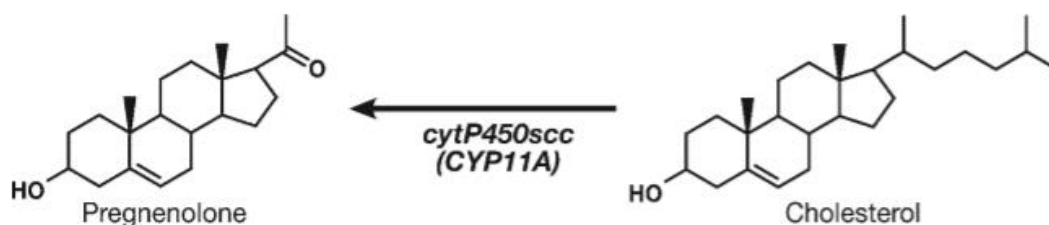


Obr. 8: Stavba kůry nadledvin (Kittnar, 2011: s. 518).

Rozdíly mezi jednotlivými zónami nejsou jen v umístění v rámci kůry a ve velikosti a uspořádání buněk, liší se ale hlavně enzymatickou výbavou a řízením jednotlivých zón. *Zona glomerulosa* produkující aldosteron (mineralokortikoid) postrádá enzym 17 α -hydroxylasu, tudíž nemůže v konečném důsledku tvořit kortizol ani adrenální androgeny (dehydroepiandrosteron (DHEA) a testosteron). *Zona glomerulosa* je řízena tzv. systémem renin-angiotenzin, který je jedním z velmi důležitých regulátorů homeostázy. *Zona fasciculata* produkující kortizol (glukokortikoid) a *zona reticularis* produkující androgeny, postrádají enzym P450aldo (aldosteron syntetéza), proto nemohou vytvářet aldosteron. Obě zóny jsou řízeny adrenokortikotropním hormonem (ACTH) z adenohipofýzy (Greenspan, 2003, Gardner, 2011).

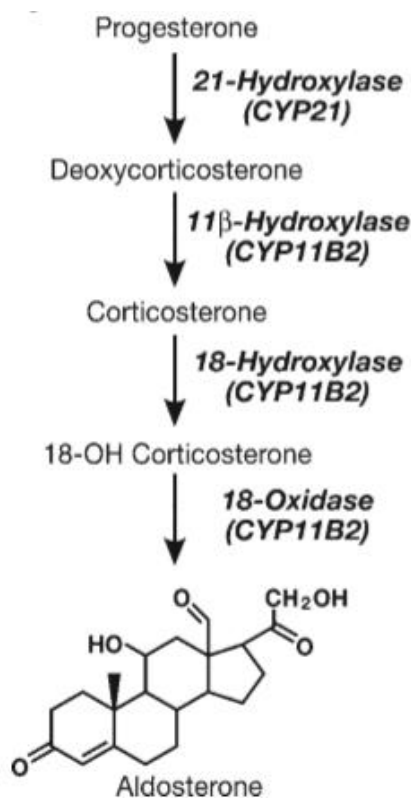
5.1 Syntéza mineralokortikoidů

K syntéze aldosteronu, jako hlavního představitele mineralokortikoidů, dochází v *zona glomerulosa* kůry nadledvin. Výchozí látkou je cholesterol, který se mění za účasti enzymu cytP450scc na pregnenolon. K přeměně dochází na vnitřní mitochondriální membráně, přičemž je tento krok společný pro syntézu všech skupin steroidních hormonů kůry nadledvin. Enzym cytP450scc má za úkol zkrátit postranní řetězec cholesterolu, čímž vzniká již zmíněný pregnenolon (obr. 9) (Melmed, 2005).



Obr. 9: Přeměna cholesterolu na pregnenolon. Krok společný pro syntézu všech skupin steroidních hormonů produkovaných kůrou nadledvin. Přeměna je katalyzována enzymem cytP450scc (řízen genem CYP11A), kdy dochází k odštěpení části postranního řetězce cholesterolu za vzniku pregnenolonu (Melmed, 2005: s. 54).

Pregnenolon následně opouští mitochondrii a přechází na hladké endoplazmatické retikulum, kde prochází řadou modifikací. Pregnenolon se zde mění na progesteron, ze kterého může vznikat aldosteron (mineralokortikoid) nebo kortizol (glukokortikoid). Progesteron se postupně mění na 3 meziprodukty, než vznikne konečný aldosteron, přičemž vzniklý deoxykortikosteron přechází z hladkého endoplazmatického retikula do mitochondrie, kde se mění dvěma mezikroky na aldosteron (Gardner, 2011; Melmed, 2005). Na obr. 10 je znázorněna syntéza mineralokortikoidů od progesteronu až ke konečnému produktu – aldosteronu.

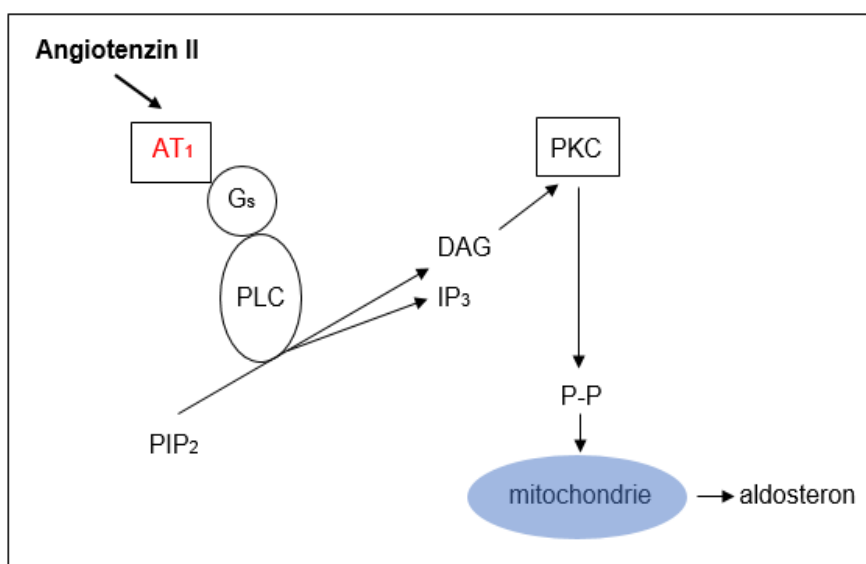


Obr. 10: Syntéza aldosteronu v zona glomerulosa kůry nadledvin. Jednotlivé kroky syntézy jsou katalyzovány určitým enzymem, přičemž každý enzym je řízen svým genem. Například přeměna progesteronu na deoxykortikosteron je katalyzována enzymem 21-hydroxylázou, který je řízen genem CYP21. V tomto kroku tedy dochází k hydroxylaci (připojení -OH skupiny) na 21. uhlík (Melmed, 2005: s. 50).

5.1.1 Řízení produkce aldosteronu

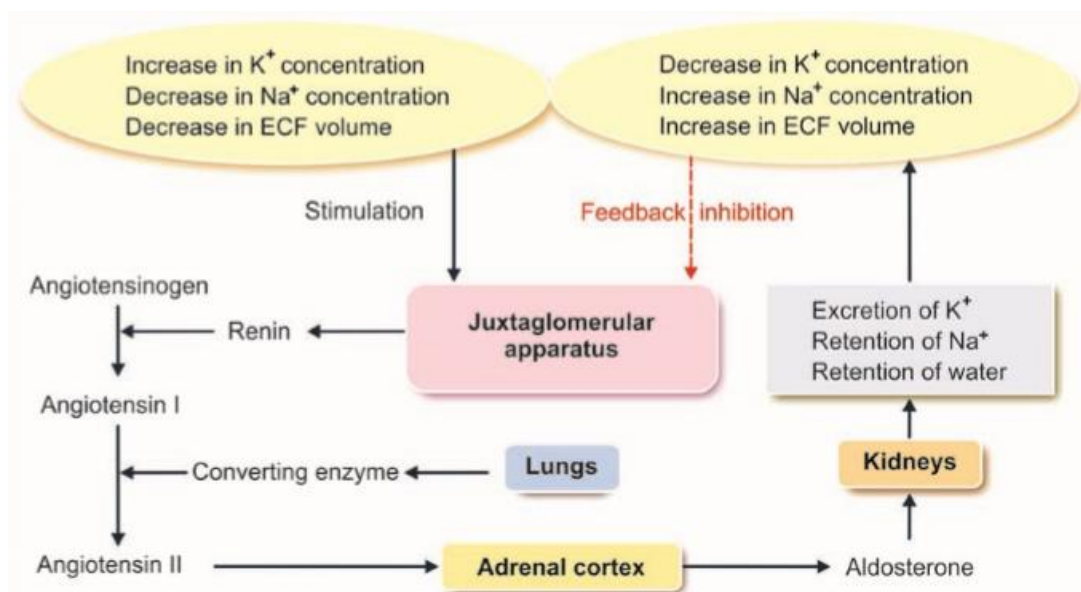
Sekrece aldosteronu je řízena pomocí renin-angiotensinového systému. Základní složkou tohoto systému je proteolytický (proteiny štěpící) enzym renin a globulin angiotenzinogen. Renin vzniká v tzv. juxtaglomerulárním aparátu. Jde o modifikované buňky hladké svaloviny, vyskytující se ve stěně přívodné tepny ledvinného glomerulu (klubko vlásečnic tvořící primární moč). Renin napomáhá k vazokonstrikci (zúžení cév), proto k jeho sekreci z juxtaglomerulárních buněk dochází právě v okamžiku sníženého tlaku, kdy se následným zúžením cév tlak zvýší, což má v konečném důsledku dopad na regulaci ledvinové filtrace (Guyton, 2006; Lüllmann, 2012).

Renin se při poklesu průtoku krve ledvinami secernuje do krevního řečiště, kde působí na protein angiotenzinogen. Jedná se o globulin tvořený játry, který se působením reninu mění na angiotenzin I. Angiotenzin I. se následně v plicích konvertuje za účasti angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) na angiotenzin II. ACE se vyskytuje ve většině tkání, proto může vznik angiotensinu II probíhat kdekoliv v oběhovém systému, avšak množství konvertujícího enzymu je největší v plicích (70-80%). Angiotensin II, jako konečná složka tohoto systému reguluje, mimo jiné, sekreci aldosteronu (Guyton, 2006; Sembulingam, 2012). Mechanismus působení angiotenzinu II na buňky kůry nadledvin je znázorněn na obr.11.



Obr. 11: Mechanismus působení angiotenzinu II (AT_2) na buňky kůry nadledvin. Angiotenzin II působí na sekreci aldosteronu prostřednictvím vazby na angiotenzinový receptor typu 1 (AT_1) vyskytující na membránách buněk kůry nadledvin. AT_1 patří do skupiny receptorů spřažených s G-proteinem (GPCR). Po navázání angiotenzinu II na receptor dochází k aktivaci G_s podjednotky G-proteinu a spouští se hydrolytický enzym fosfolipáza C (PLC), který štěpí fosfolipid zvaný fosfatidylinositol-4,5-bisfosfát (PIP_2) na inositol-1,4,5-trifosfát (IP_3) a 1,2-diacylglycerol (DAG). IP_3 a DAG slouží v buňce jako druzí poslové. DAG aktivuje proteinkinázu C (PKC), jejímž úkolem je fosforylace určitých proteinů, které mají vliv na mitochondrie, kde se tvoří aldosteron (Kittnar, 2011: s. 522, upraveno).

K aktivaci systému renin-angiotensin (viz obr. 12) dochází při zvýšené koncentraci draslíku v extracelulární tekutině, při poklesu tlaku krve v přívodné tepně (*vas afferens*), při snížení glomerulární filtrace a při průtoku NaCl v oblasti *macula densa* (shluk buněk u distálního kanálku nefronu) (Kittnar, 2011; Rokyta, 2015).

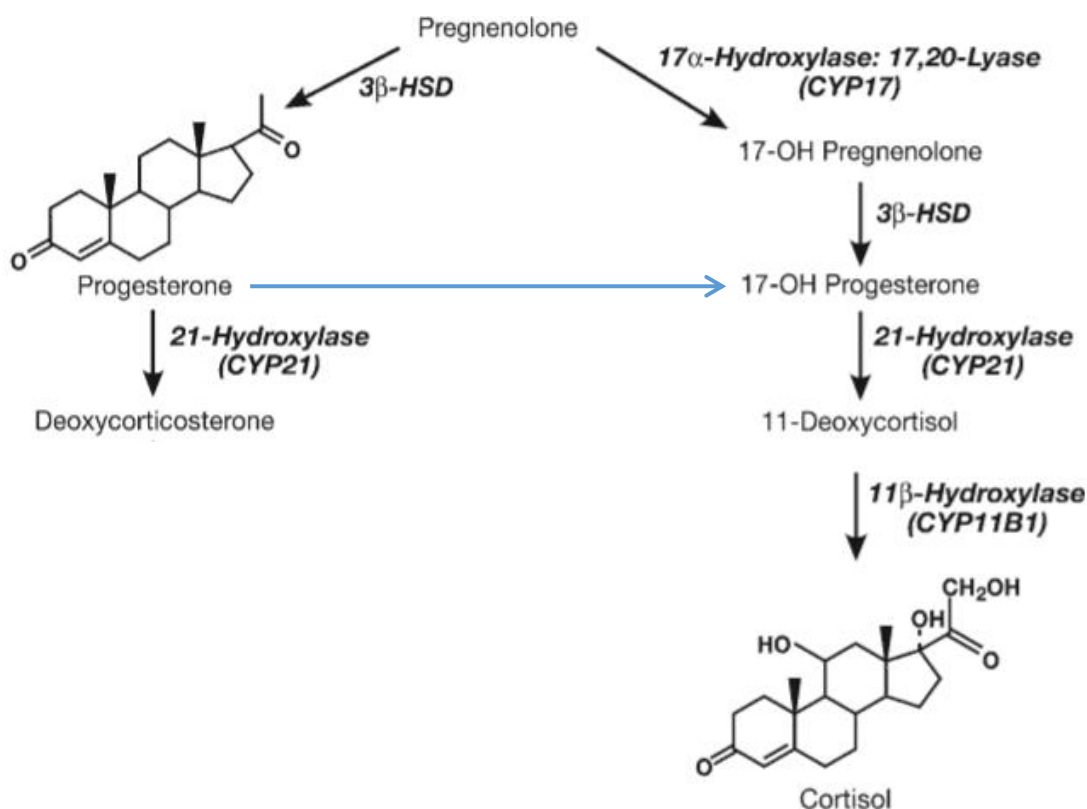


Obr. 12: Regulace sekrece aldosteronu přes Renin-angiotenzinový systém. Systém se aktivuje zvýšenou koncentrací draselných kationtů, sníženou koncentrací sodných kationtů nebo snížením objemu extracelulární tekutiny (ECF). Tyto změny vedou k sekreci reninu z juxtaglomerulárního aparátu. Renin mění angiotenzinogen na angiotenzin I., který je konvertován za účasti angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) na angiotenzin II. Systém reguluje, mj., sekreci aldosteronu působícího na ledviny (Sembulingam, 2012: s. 429).

5.2 Syntéza glukokortikoidů

K syntéze kortizolu, jako hlavního představitele glukokortikoidů, dochází v *zona fasciculata* kůry nadledvin. Stejně jako u syntézy aldosteronu, je i zde výchozí látkou pregnenolon, vznikající na vnitřní mitochondriální membráně z cholesterolu, za účasti enzymu cytochromu P450_{scc}. Pregnenolon se mění na hladkém endoplazmatickém retikulu na 17-OH-pregnenolon z něhož, postupnými modifikacemi, vzniká kortizol. Syntéza může probíhat i přes progesteron, jak je tomu u mineralokortikoidů při syntéze aldosteronu, avšak následnou přeměnou

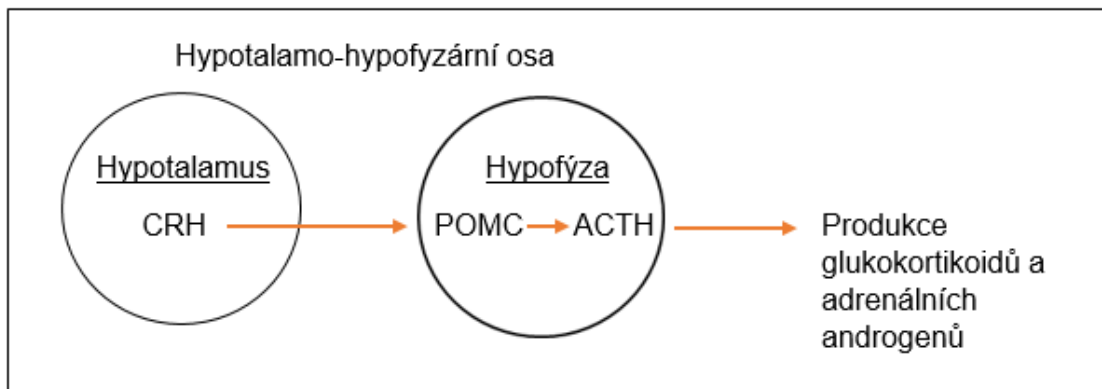
z progesteronu vzniká 17-OH progesteron, ze kterého vzniká kortizol (Gardner,2011; Bolander, 2004). Tyto dvě možné cesty vzniku kortizolu jsou znázorněny na obrázku 13.



Obr. 13: Syntéza kortizolu v zona fasciculata kůry nadledvin – dvě možné cesty syntézy. Modrá šipka znázorňuje vznik kortizolu přes progesteron. Jednotlivé kroky syntézy jsou katalyzovány konkrétním enzymem, který je řízen svým genem. (Melmed, 2005: s. 50, upraveno).

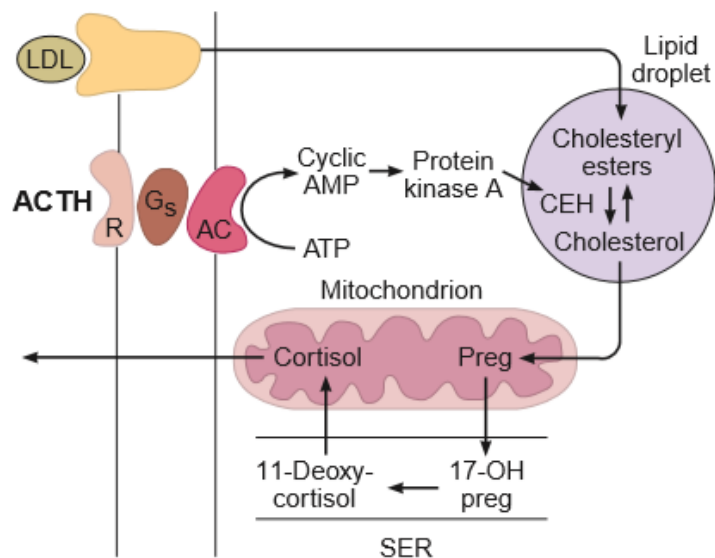
5.2.1 Řízení produkce kortizolu

Řídicím centrem produkce kortizolu je hypotalamo-hypofyzární osa, která kromě nadledvin, řídí i funkci gonád a štítné žlázy. Hypotalamus obsahuje neurony tvořící kortikotropin uvolňující hormon (CRH), díky němuž vzniká v hypofýze proopi melanokortin (POMC). POMC slouží, mimo jiné, jako prekurzor pro vznik adrenokortikotropního hormonu (ACTH), který následně ovlivňuje produkci glukokortikoidů a adrenálních androgenů (obr. 14) (Kittnar, 2011).



Obr. 14: Vztah mezi hypotalamem, hypofýzou a produkcí hormonů. Kortikotropin uvolňující hormon (CRH) produkováný hypotalamem stimuluje sekreci adrenokortikotropního hormonu (ACTH), který vzniká z prekursoru proopiomelanokortinu (POMC). ACTH řídí produkci glukokortikoidů a adrenálních androgenů z kůry nadledvin.

Adrenokortikotropní hormon (ACTH) působí na buňky *zona fasciculata* a *zona reticularis*. Mechanismus účinku ACTH na buňky zmíněných zón je schématicky znázorněn na obrázku 15. Adrenokortikotropní hormon se váže na membránový melanokortinový receptor (MC2R), který patří do skupiny tzv. receptorů spřažených s G-proteinem (GPCR). Po navázání hormonu na receptor a vzniku komplexu hormon-receptor se aktivuje adenylátcykláza (AC) prostřednictvím stimulační podjednotky G-proteinu (G_s). Funkce adenylátcyklázy je změna adenosintrifosfátu (ATP) na cyklický adenosinmonofosfát (cAMP), který aktivuje proteinkinázu A (PKA). PKA fosforyluje enzym cholesterylesterhydrolázu (CEH), který mění esterifikovaný cholesterol na cholesterol volný (antagonisticky působí enzym ACAT, viz 4.1.1). Mimo to, je PKA zodpovědná za aktivaci proteinu StAR (steroidogenic acute regulatory protein), díky kterému může cholesterol přecházet přes mitochondriální membránu. Cholesterol a jeho následné meziprodukty prochází řadou modifikací v mitochondriích a na hladkém endoplazmatickém retikulu (SER). Konečným produktem je hormon kortizol (Barret, 2010; Hancock, 2005; Koolman, 2012; Gardner, 2011).

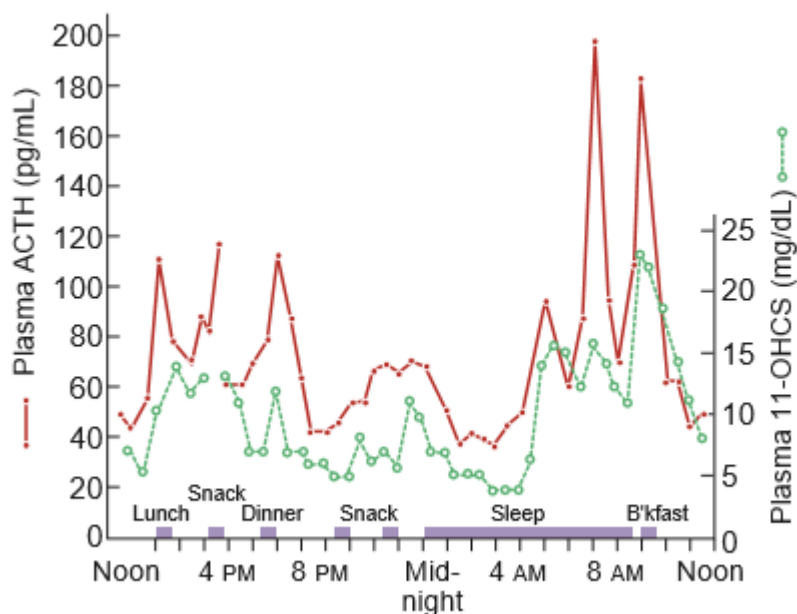


Obr. 15: Mechanismus účinku ACTH na buňky zona fasciculata a zona reticularis. Adrenokortikotropní hormon (ACTH) se váže na receptor (R). Receptor pomocí své stimulační podjednotky (G_s) aktivuje adenylátcyklázu (AC), která mění ATP na cAMP. cAMP aktivuje proteinkinázu A, která fosforyluje enzym cholesterylesterhydrolázu (CEH), který mění esterifikovaný cholesterol na cholesterol volný. Ten slouží jako výchozí substrát pro vznik kortizolu (Barrett, 2010: s. 345).

Sekrece kortizolu, ani jeho koncentrace v plazmě není stálá. Během dne jeho množství klesá nebo stoupá v závislosti na denním čase a fyziologických reakcích na stres, přičemž volného kortizolu je v plazmě cca $0,5 \mu\text{g/dL}$ (10^{-6}g/0,1L) a vázaného cca $13 \mu\text{g/dL}$ (10^{-6}g/0,1L). Celkové množství v organismu tedy kolísá mezi 15-30 mg. Sekrece kortizolu je tedy závislá na cirkadiálním rytmu, dle kterého jsou načasovány fyziologické procesy a na reakcích na stresové podněty (Gardner, 2011; Barrett, 2010).

Nejvyšší sekrece kortizolu nastává mezi šestou a osmou hodinou spánku. Po probuzení začíná množství klesat. Během dne jeho množství stále klesá a nejnižší je v pozdních večerních hodinách a během prvních několika hodin spánku. Po jídle se množství naopak zvyšuje. Stejný denní rytmus má i adrenokortikotropní hormon (ACTH). Obrázek 16 znázorňuje plazmatickou koncentraci ACTH a hydroxykortikosteroidu (11-OHCS) během dne. Je zde

patrná závislost mezi koncentrací ACTH a glukokortikoidů. Je-li zvýšené plazmatické množství ACTH, zvýší se i množství glukokortikoidů (Greenspan, 2003).



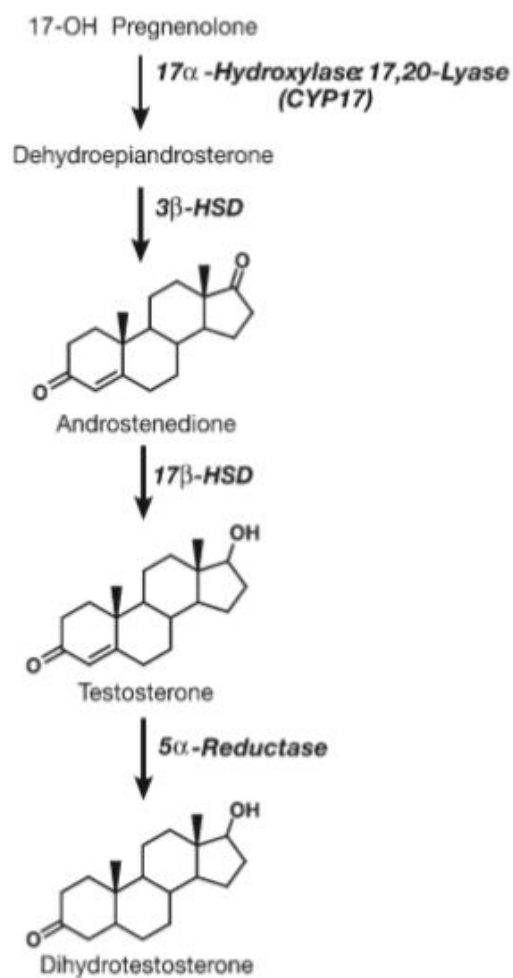
Obr. 16: Cirkadiální rytmus a koncentrace ACTH a 11-OHCS. Cirkadiální rytmus a plazmatická koncentrace ACTH (červená křivka) a 11-OHCS (zelená křivka) během dne. Na ose x je znázorněn průběh dne (noc, den, spánek, strava), na ose y jsou znázorněny koncentrace hormonů. mg – miligram (10^{-3} g), pg – pikogram (10^{-12} g) (Gardner, 2011: s. 291).

Cirkadiální rytmus je velmi variabilní a bývá ovlivněn mnoha faktory, kterými jsou například spánek, strava, psychický a fyzický stres nebo onemocnění jater a další patologické stavy ovlivňující metabolismus. Při dlouhodobém stresu zaniká cirkadiální periodizace a dochází ke zvýšení hypotalamického kortikotropin uvolňujícího hormonu (CRH), díky němuž se zvýší i sekrece ACTH. (Gardner, 2011; Greenspan, 2003).

5.3 Syntéza adrenálních androgenů a estrogenů

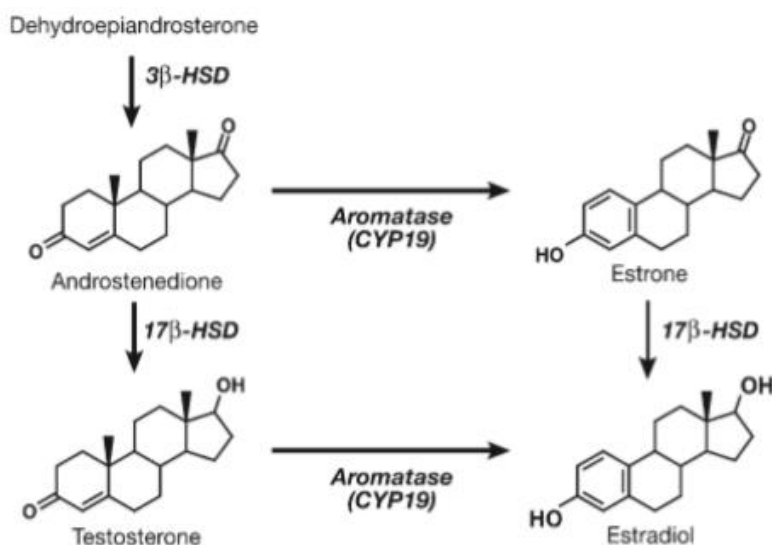
Mužské pohlavní hormony (androgeny) vznikají nejen ve varlatech, ale v malé míře i v *zona reticularis* kůry nadledvin. Ženské pohlavní hormony (estrogeny) vznikají jak v kůře nadledvin, tak ve vaječnících z androgenních prekurzorů. Hlavními představiteli androgenů jsou testosteron a dihydrotestosteron. Hlavními představiteli estrogenů jsou estron a estradiol (VanPutte, 2016). Následující pasáž je zaměřena pouze na syntézu androgenů a estrogenů, čili pohlavních hormonů vznikajících v kůře nadledvin, mezi které patří testosteron, dihydrotestosteron, estron a estradiol.

Stejně jako u syntézy mineralokortikoidů a glukokortikoidů, je i zde prekurzorem pregnenolon vznikající z cholesterolu. Pregnenolon se v dalším kroku mění na 17-OH pregnenolon, který slouží nejen jako meziprodukt při vzniku kortizolu (viz kapitola 5.2), ale i jako meziprodukt pro syntézu androgenů (obr. 17).



Obr. 17: Syntéza adrenálních androgenů v zona reticularis. Dihydrotestosteron je zodpovědný za mnohé periferní účinky androgenů. Dehydroepiandrosteron (DHEA) a androstendion slouží jako substráty pro syntézu testosteronu přímo v cílových tkáních, jako jsou prostata nebo pohlavní orgány (Melmed, 2005: s. 51, upraveno).

Dehydroepiandrosteron (DHEA), vznikající ze 17-OH pregnenolonu nemá androgenní účinky, protože není schopen aktivovat androgenní receptory, slouží však jako prekurzor pro vznik testosteronu a dihydrotestosteronu. Dihydrotestosteron vzniká z testosteronu působením 5 α -reduktázy, přičemž mnohé androgenní účinky jsou způsobeny právě tímto derivátem testosteronu. DHEA a androstenedion (jeden z meziproduktů syntézy testosteronu) slouží jako substráty pro syntézu testosteronu přímo v cílových tkáních, jako jsou prostata nebo pohlavní orgány. V těchto cílových tkáních dochází k expresi genů, které jim dovolují enzymaticky měnit určité androgenní substráty na testosteron. Jejich funkce je tedy závislá na přísunu androgenů. Mechanismus dodání substrátu do cílové tkáně a jeho následná enzymatická přeměna je známa jako intrakrinní modulace, během které se substrát nejen určitým způsobem upraví, ale může se měnit (zvyšovat/snižovat) jeho biologická aktivita (Gardner, 2011; Silberbagl, 2016). Meziprodukty androstenedion a samotný testosteron slouží jako substráty pro vznik estrogenů, jak je znázorněno na obrázku 18.



Obr. 18: Vznik estrogenů v kůře nadledvin. Estron a estradiol (estrogeny) vznikají z androstenedionu a testosteronu (androgenů) v kůře nadledvin. Přeměnu katalyzuje enzym aromatáza (Melmed, 2005: s. 51, upraveno).

5.3.1 Řízení produkce adrenálních androgenů a estrogenů

Adrenální androgeny a estrogeny vznikají v malé míře v *zona reticularis* kůry nadledvin. Tato zóna, stejně jako *zona fasciculata*, je řízena adrenokortikotropním hormonem (ACTH) vznikajícím v hypofýze (viz kapitola 5.2.1). Rytmus vyplavování (tzv. denní periodicita) dihydroepiandrosteronu (DHEA) a androstenedionu je shodná s vyplavováním ACTH a kortizolu (viz výše). Vyplavování adrenálních androgenů a kortizolu tedy probíhá současně (Gardner, 2011; VanPutte, 2016).

Předpokládá se přítomnost specifického hormonu, který řídí sekreci adrenálních androgenů. Extrakty adenohipofýzy (předního laloku hypofýzy) identifikovaly několik faktorů, avšak existence takového hormonu nebyla dosud prokázána (Greenspan, 2003).

5.4 Syntéza vitamínu D

Vitamin D (kalciferol) se v těle vyskytuje ve dvou formách. První je tzv. ergokalciferol (vitamin D₂), který naše tělo získává potravou. Druhou formou je cholekalciferol (vitamin D₃), jenž si umí organismus sám vytvořit. Jako prekurzor pro syntézu cholekalciferolu slouží provitamin 7-dehydrocholesterol lokalizovaný v kůži, který se UV-zářením konvertuje na meziprodukt 7-dehydrocholecalciferol. Tento meziprodukt se v játrech za účasti příslušných enzymů mění na kalcidiol, jehož působení není tolik účinné jako v případě kalcitriolu, který jako hlavní metabolit vzniká nejen v proximálním tubulu nefronu, ale podle novějších poznatků i v distálním tubulu a sběrných kanálcích. Ke konverzi kalcidiolu na kalcitriol dochází za účasti hydroxyláz v mitochondriích buněk zmíněných segmentů v rámci nefronu (Žofková, 2002; Mann, 2007; Ross, 2011).

5.4.1 Řízení produkce kalcitriolu

Jedním z důležitých enzymů při syntéze kalcitriolu je 1 α -hydroxyláza katalyzující konverzi kalcidiolu na kalcitriol. Tento enzym je stimulován přes parathormon (PTH). Jedná se o hormon příštítných tělísek, jehož výdej je řízen koncentrací iontů vápníku v plazmě. Je-li koncentrace iontů vápníku nízká (hypokalcemie), zvýší se sekrece PTH z příštítných tělísek do krve a koncentrace

se normalizuje. Parathormon (PTH) působí na buňky nefronu prostřednictvím specifických receptorů, tzv. PTH1R. Tyto receptory aktivují, po navázání ligandu, adenylátcyklázu, fosfolipázu C a tvorbu druhých poslů (IP_3 , cAMP). Kaskáda následných dějů vede ke stimulaci 1α -hydroxylázi a k tvorbě kalcitriolu (Žofková, 2002; Ross, 2011; Silbernagl, 2016).

1α -hydroxyláza může být dále stimulována přímo přes receptory pro vitamin D (VDR) (viz kapitola 3.2.1). Tyto receptory patří mezi jaderné receptory, které vykazují vysokou homologii k receptorům steroidním. To mj. dovoluje glukokortikoidům nebo estrogenům stimulovat receptory pro vitamin D. VDR se nachází v klasických cílových tkáních ovlivňujících homeostázu vápníku, kterými jsou střevo, ledviny, kosti a příštítná tělíska. Byla však prokázána přítomnost receptorů i v tkáních, které na homeostázu vápníku nemají přímo vliv (kůže, svaly, slinivka břišní) (Žofková, 2011).

6 Biologické účinky steroidních hormonů

Tato kapitola je věnována popisu biologických účinků vybraných významných zástupců steroidních hormonů, včetně toho, na jaké orgány v těle působí a jaké fyziologické mechanismy řídí. Konkrétně se jedná o aldosteron ze skupiny mineralokortikoidů, jeho biologické účinky a komplexní působení na ledviny. V rámci skupiny glukokortikoidů jsou popsány vlivy na metabolismus proteinů, cukrů i tuků. Vliv na hepatocyty (jaterní buňky) a na tukovou, svalovou a pojivovou tkáň. Dále jsou popsány vlivy glukokortikoidů na imunitní procesy a regulaci funkce ledvin. Účinky androgenů a estrogenů vznikajících v kůře nadledvin jsou během života zanedbatelné. Důvodem je velmi malé vyprodukované množství touto žlázou. Hlavní místa syntézy těchto hormonů jsou varlata a vaječníky, proto jsou zde jejich účinky popsány obecně.

6.1 Biologické účinky mineralokortikoidů

Mezi funkce aldosteronu, jako hlavního představitele mineralokortikoidů, patří hospodaření s elektrolyty. Díky působení aldosteronu na ledviny dochází k retenci (zadržování) sodných a chloridových iontů v těle a exkreci (vyučování) draselných a vodíkových iontů z těla. Těmito mechanismy se udržují fyziologické koncentrace elektrolytů v krvi a stálý objem extracelulární tekutiny. Aldosteron reaguje na množství přijatého draslíku a sodíku několika důležitými mechanismy (Fuller, 2005; Rozansky, 2006; Guyton, 2006).

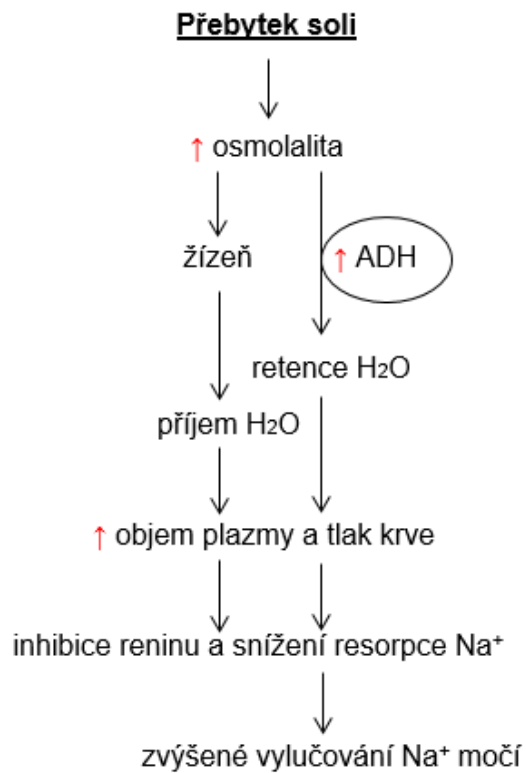
6.1.1 Resorpce a hospodaření s Na^+ a Cl^- v ledvinách

V organismu je sodík v podobě sodných kationtů (Na^+) hlavním extracelulárním kationtem, jeho koncentrace je tedy nejvyšší mimo buňky. Chlór se vyskytuje v těle v podobě chloridových aniontů (Cl^-) a je hlavním extracelulárním aniontem. Denně se v ledvinách resorbuje přes 99 % Na^+ , přičemž resorpce probíhá ve všech částech nefronu. Celková resorpce Cl^- kvantitativně zaostává za resorpcí Na^+ . Resorpce těchto minerálů ledvinami je závislá na přijaté soli organismem. Obvyklý příjem soli chloridu sodného (NaCl) činí cca 8-15g denně, příjem je však velmi individuální a závisí na stravovacích zvyklostech každého jedince (Silbernagl, 2016).

Je-li konzumováno přílišné množství slaných pokrmů, dochází v těle k přebytku soli a zvyšuje se osmolalita tělesných tekutin. Osmolalita je definována jako počet rozpuštěných částic v kilogramu čistého rozpouštědla, přičemž osmolalita tělesných tekutin činí za standardních fyziologických podmínek okolo 290mosm/kg H₂O. Při nárůstu osmolality se stává extracelulární prostředí (prostředí okolo buněk) hypertonickým. To má za následek transport vody ven z buňky a buňka se scvrkává a zmenšuje svůj objem.

Zvýšená osmolalita má vliv i rovněž na vznik pocitu žízně. Žízeň je poměrně složitý fyziologický mechanismus, kde hrají hlavní roli centrální osmoreceptory umístěné v hypotalamu, jejichž úkolem je kontrolovat osmotický poměr mezi intracelulárním (ICT) a extracelulárním (ECT) prostředím. Při zvýšené osmolalitě zjistí výkyvy v poměru intra- a extracelulárního prostředí a dojde k tvorbě centrálního angiotenzinu II. Ten následně působí na specializované mozkové struktury ležící ve stěnách komor, které hrají zásadní roli při udržování vodní rovnováhy a hladin elektrolytů regulovaných žízní. Angiotenzin II také spouští vyplavování hormonu vazopresinu nebo též antidiuretického hormonu (ADH) ze supraoptického jádra hypotalamu. Secernovaný ADH má přes V₂ receptory vliv na retenci vody v ledvinách. Vzniklý pocit žízně tak způsobí příjem vody, čímž dochází ke zvýšení objemu plazmy a tlaku krve. To má v konečném důsledku dopad na blokaci vzniku reninu a resorpci Na⁺ v ledvinách (Berne, 2008; Ecelbarger, 2017; Guyton, 2006; Barrett, 2010).

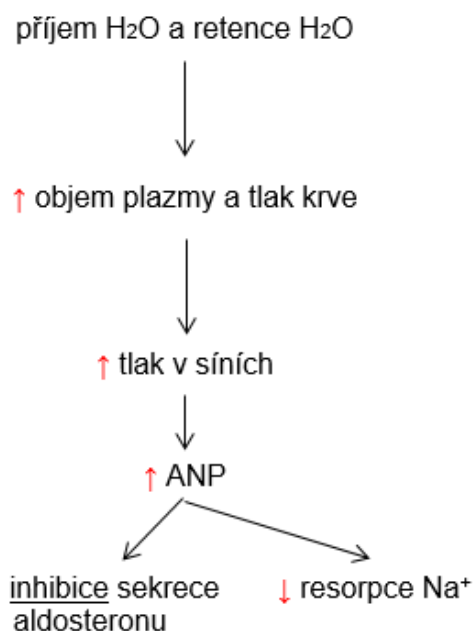
Přebytek příjmu soli v potravě má za následek zvýšenou osmolalitu tělesných tekutin, zvýšený pocit žízně a tím i následný větší příjem vody, vzrůst hladiny antidiuretického hormonu (ADH) doprovázený retencí vody v ledvinách. Následné zvýšení objemu plazmy a tlaku krve způsobí sníženou resorpci Na⁺, který je ve větší míře vylučován ledvinami (Ecelbarger, 2017; Silbernagl, 2016). Vliv přebytku soli na organismus je schematicky znázorněn na obrázku 19.



Obr. 19: Vliv přebytku soli na resorpci Na^+ . Přebytek soli je doprovázen zvýšenou osmolalitou, která zvyšuje pocit žízně. Následným příjmem tekutin se zvýší objem plazmy a tlak krve, což v konečném důsledku inhibuje sekreci reninu a sníží se resorpce Na^+ . Snížená resorpce vede k většímu vylučování sodíku močí.

6.1.2 Vliv přebytku soli na sekreci aldosteronu

Jak bylo uvedeno výše, zvýšený přísun chloridu sodného a tím i Na^+ vede k pocitu žízně, příjmu vody a následnému zvýšení objemu plazmy a tlaku krve. Právě zvýšený objem plazmy a tlak krve působí zvýšení tlaku v srdečních síních. Tlak působí na kardyomyocyty (srdeční buňky), které následně secernují tzv. atriální natriuretický peptid (ANP). ANP působí na kůru nadledvin a ledviny. Při jeho zvýšené koncentraci v krvi dochází nejen ke snížení resorpce Na^+ v ledvinách, ale i k inhibici sekrece aldosteronu z kůry nadledvin (obr. 20). Při nadbytku Na^+ v organismu je tedy funkce aldosteronu blokována přes ANP.



Obr. 20: Inhibice sekrece aldosteronu působením ANP - atriálního natriuretického peptidu při zvýšeném objemu plazmy a tlaku krve. Zvýší-li se objem plazmy a tlak krve v důsledku většího příjmu vody a zároveň jejím zadržováním v těle, se zvýší i tlak v srdečních síních. Buňky srdce na to reagují tvorbou a sekrecí ANP, který v ledvinách snižuje resorpci Na^+ a inhibuje sekreci aldosteronu z kůry nadledvin (Silbernagl, 2016: s. 181).

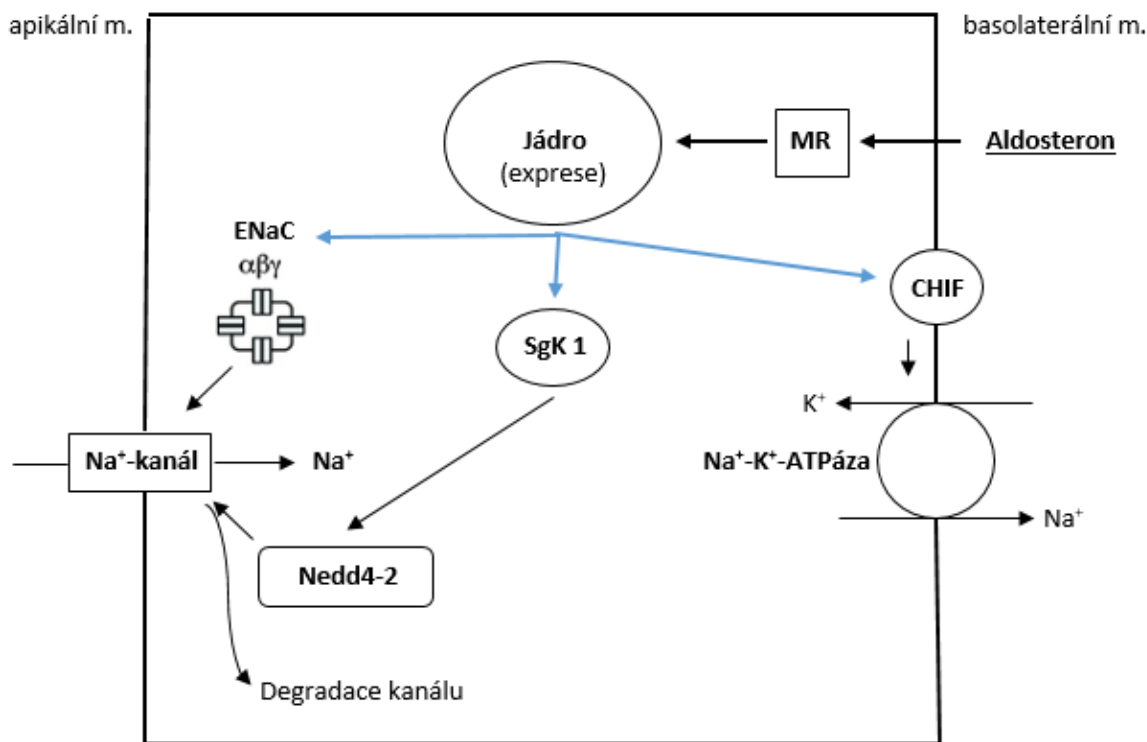
6.1.3 Vliv nedostatku soli na sekreci aldosteronu

Hlavní funkcí aldosteronu je resorpce Na^+ v ledvinách. Dochází k ní při nedostatku soli v těle nebo při celkové nízké koncentraci sodných kationtů v krvi. Na tento stav reaguje organismus snížením osmolality, kdy se stává extracelulární prostředí hypotonickým a voda se transportuje do buňky (opak zvýšené osmolality). Následkem snížení osmolality je i snížení koncentrace antidiuretického hormonu (ADH), kdy dochází k většímu vylučování vody ledvinami. Jde o stav známý jako vodní diuréza. Jelikož se organismus zbavuje více vody, klesá objem plazmy a tlak krve, což má zásadní vliv na glomerulární filtraci a na tvorbu moči. Snížený objem plazmy a tlak krve stimuluje sekreci reninu a spouští se systém renin-angiotenzin, který je popsán v kapitole 5.1.1 (Skorecki, 2016; Hall, 2011).

Snížený tlak a snížená glomerulární filtrace jsou jedny z podmínek k aktivaci systému renin-angiotenzin, kdy se z buněk juxtaglomerulárního aparátu začne secernovat proteolytický enzym renin. Ten přes kaskádu mezikroků aktivuje angiotenzin II, který působí na sekreci aldosteronu z kůry nadledvin. Hlavním místem působení aldosteronu v rámci nefronu jsou buňky sběracího kanálku. Tam aldosteron reguluje Na^+ -kanály, neboli epiteliální Na^+ kanály, tzv. ENaC, vyskytující se na apikální membráně buňky (membrána blíže lumen). Mimo aldosteron na tento typ kanálu působí i antidiuretický hormon (ADH). Sodné kationty se přes ENaC transportují z lumen do intracelulárního prostředí buňky, odkud se následně čerpá Na^+ do krve výměnou za K^+ . Tuto výměnu zprostředkovává na bazolaterální straně buňky (strana blíže krvi) sodno-draselná ATPáza. Jde o pumpu, která transportuje 3 sodné kationty z intracelulárního prostředí do prostředí extracelulárního a zároveň 2 draselné kationty opačným směrem. Tento sled fyziologických mechanismů vede k resorpci sodných kationtů z tubulu ledvin do krve, čímž se zvyšuje koncentrace sodíku v krvi (Butterworth, 2010; Fuller, 2005; Berne, 2008; Silbernagl, 2016).

6.1.4 Mechanismus působení aldosteronu na sběrné kanálky

Aldosteron zprostředkovává transport Na^+ z lumen do buňky, prostřednictvím Na^+ -kanálů. Aldosteron tedy reguluje množství Na^+ -kanálů na apikální membráně a tím i množství přečerpávaného Na^+ do buňky. Zvyšování množství kanálů probíhá přes expresi podjednotek epiteliálních Na^+ kanálů (ENaC). Ke snižování počtu kanálů, tedy k jejich degradaci a následnému snížení přečerpávaného množství Na^+ dochází přes ubikvitin-proteinovou ligázu Nedd4-2, kterou aldosteron stimuluje prostřednictvím kinázy SgK 1. Jedná se o kinázu důležitou při regulaci sodných, draselných i chloridových kanálů. SgK 1 může však podporovat i zvýšení množství Na^+ kanálů na membráně a to fosforylací Nedd4-2, kdy dochází k inhibici funkce této ligázy. Aldosteron se dále podílí na transportu Na^+ z buňky do krve a transportu K^+ opačným směrem. Zde hraje aldosteron podle výzkumů zásadní roli při expresi tzv. kanál indukujícího faktoru (CHIF), nyní nazývaný FXVD4, který se s dalšími membránovými proteiny ze skupiny FXVD, podílí na modulaci sodno-draselné ATPázy. Modulace se projevuje například zvýšením afinity pumpy k sodným kationtům (Garty, 2005; Butterworth, 2010; Fuller, 2005; Diakov, 2004). Vybrané molekulární mechanismy jsou stručně znázorněny na obr. 21.



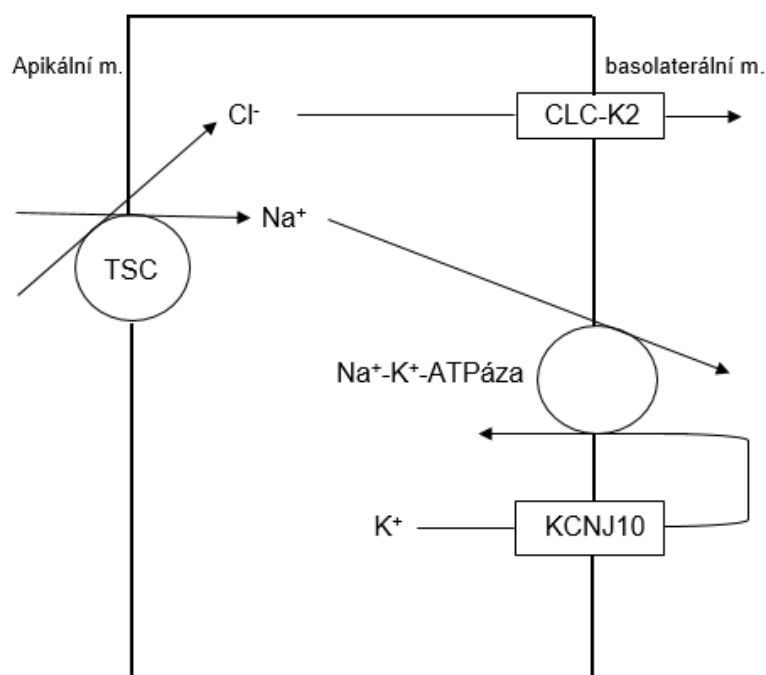
Obr. 21: Schéma molekulárního působení aldosteronu. Aldosteron se v cytoplasmě váže na mineralokortikoidní receptory (MR). Komplex přechází do jádra, kde dochází k expresi: 1. kanál indukujícího faktoru (CHIF), jde o membránový protein podílející se na modulaci sodno-draselné pumpy ($\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPáza}$). 2. exprese α , β a γ podjednotky ENaC (epiteliální Na^+ kanál). Tímto mechanismem se zvyšuje počet sodných kanálů na apikální membráně. 3. exprese SgK 1, kináza regulující ubikvitin-proteinovou ligázu (Nedd4-2), díky níž dochází k degradaci Na^+ kanálů a tak se snižuje množství přečerpaného Na^+ do buňky (Fuller, 2005: upraveno).

6.1.5 Resorpce Cl^- a Na^+ v buňkách distálního tubulu nefronu

Resorpce Cl^- probíhá ve všech částech nefronu, přičemž nejvyšší množství (>50%) se resorbuje v proximálním tubulu. Resorpce probíhá různými mechanismy, které jsou rozdílné v jednotlivých částech nefronu. Tato kapitola je věnována resorpci Cl^- v distálním tubulu řízená aldosteronem (viz obr. 22).

V distálním tubulu dochází k vychytávání a transportu Cl^- prostřednictvím tzv. kontraspportéru, které transportují ve stejném okamžiku ionty sodíku a chlóru z distálního tubulu do buňky. Anionty chlóru se následně transportují z buňky do krve (přes basolaterální membránu) pomocí chloridového kanálu CLC-K2 .

Kationty sodíku se pumpují z intracelulárního prostředí do krve sodno-draselnou ATPázou (viz výše). Sodno-draselná ATPáza v buňkách distálního tubulu úzce spolupracuje s draselnými kanály, které jsou charakteristické transportem K^+ z buňky, nikoliv do buňky, kde je draselných kationtů nejvyšší koncentrace. Jelikož se K^+ transportuje do extracelulárního prostředí, následně se může využít sodno-draselné ATPázy, která přemístí K^+ zpátky do buňky a současně Na^+ z buňky. Tímto mechanismem je zajištěn stálý cirkulující tok sodných a draselných kationtů (Skorecki, 2016; Sperelakis, 2012; Barrett, 2010). Podrobnější popis transportu je popsán v příloze 11.3.



Obr. 22: Mechanismus resorpce Cl^- a Na^+ v distálním tubulu nefronu. Cl^- a Na^+ se z tubulu do buňky dostávají kontransportem přes tzv. thiazid-senzitivní kontransportér (TSC). Cl^- se následně z buňky přes basolaterální membránu transportuje pomocí chloridového kanálu CLC-K2. Na^+ využívá pro svůj transport ven z buňky sodno-draselnou pumpu (Na^+ - K^+ -ATPáza). K antiportu Na^+ za K^+ se využívá draselných kationtů, které se z buňky do extracelulárního prostoru dostávají pomocí draselného kanálu KCNJ10.

6.1.6 Sekrece K^+ ve sběracím kanálku ledvin

K sekreci draselných kationtů, vlivem aldosteronu, dochází v hlavních buňkách spojovacího segmentu a sběracího kanálku ledvin. Zvýšená koncentrace aldosteronu a tím i větší sekrece K^+ se dostaví například při hyperkalémii nebo při tělesné práci. Hyperkalémie je zvýšená koncentrace K^+ v krvi. Tento stav může nastat nadměrným příjmem draslíku v potravě. Při tělesné práci dochází ke zvýšené sekreci adrenalinu z dřeně nadledvin, který následně zvýší sekreci aldosteronu a tím i sekreci K^+ (Hall, 2011; Silbernagl, 2016).

Na basolaterální straně buňky se dostává K^+ z krve do intracelulárního prostředí pomocí sodno-draselné ATPázy. Na apikální membráně slouží pro transport iontů z buňky do lumina draselné kanály. Aby se však mohly ionty draslíku takto transportovat, musí nejdříve dojít k resorpci Na^+ do buňky a následné depolarizaci apikální membrány. Depolarizace zapříčiní zvýšení membránového potenciálu na $-20mV$ oproti standardním $-70mV$, čímž je k dispozici větší hnací síla pro transport K^+ přes apikální membránu, než přes membránu basolaterální. Tento mechanismu spřažení sekrece draselných kationtů s resorpcí kationtů sodných je důležitý při vylučování draslíku z těla (Skorecki, 2016; Silbernagl, 2016).

6.2 Biologické účinky glukokortikoidů

Glukokortikoidy mají v organismu velmi širokou škálu účinků. Regulují metabolismus proteinů, cukrů i tuků. Mají vliv na hepatocyty (jaterní buňky), na tukovou, svalovou a pojivovou tkáň. Ovlivňují metabolismus kostí a s ním spojený metabolismus vápníku. Zasahují do fungování krevních buněk a imunitních pochodů. V neposlední řadě regulují kardiovaskulární funkce a funkce ledvin (Koolman, 2012; Greenspan, 2003).

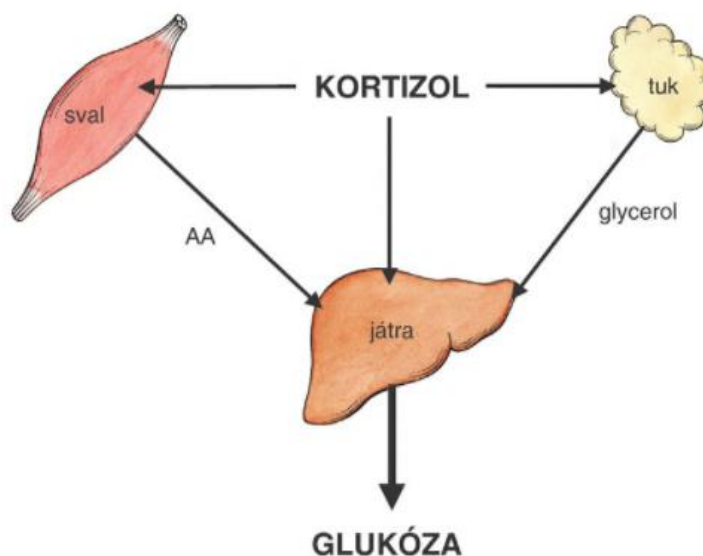
6.2.1 Vliv glukokortikoidů na metabolismus cukrů, tuků a bílkovin

V rámci metabolismu cukrů (glukózy) stimuluje glukokortikoidy hepatální glukoneogenezi. Jde o novotvorbu glukózy v játrech z necukerných prekurzorů, kterými jsou aminokyseliny, glycerol nebo laktát. Proces glukoneogeneze reguluje kortizol stimulací tzv. glukoneogenetických enzymů jako jsou

fosfoenolpyruvátkarboxykináza (PEPCK) a glukosa-6-fosfatáza. Oba enzymy katalyzují reakce směřující k tvorbě glukózy. Navíc, glukokortikoidy zvyšují hepatální citlivost ke glukogenetickým hormonům, jako je například glukagon, jehož účinky také vedou, mimo jiné, ke glukoneogenezi. Glukokortikoidy, v rámci metabolismu glukózy, stimulují aktivitu enzymu glykogen-syntázy, který se podílí na syntéze glykogenu (zásobního polysacharidu) (McKay, 2003; Harvey, 2011; Holeček, 2016).

Glukokortikoidy působí lipolyticky. To znamená, že díky jejich působení dochází k aktivaci lipolytických enzymů (tzv. hormonsenzitivních lipáz), které katalyzují lipolýzu, neboli odbourávání (štěpení) tuku. V rámci tohoto procesu se uvolňuje glycerol a volné mastné kyseliny do krve. Paradoxem je skutečnost, že i když glukokortikoidy způsobují lipolýzu, při jejich nadbytku v organismu dochází k ukládání tuku. Zvýšené množství glukokortikoidů (kortizolu) v krvi je patologické endokrinní onemocnění známé jako hyperkortikalismus nebo také Cushingův syndrom, který je charakteristický právě ukládáním tuku v oblasti břicha, krku a obličeje (Kršek, 2006). Kortizol také inhibuje lipogenezi (syntézu triacylglycerolů - TAG) (McKay, 2003; Wank, 2015; Holeček, 2016)

Kortizol patří, společně s glukagonem a trijódtyroninem (T3) mezi tzv. proteokatabolické hormony. Tato skupina hormonů působí katabolicky na proteiny a rozkládá je na aminokyseliny. Proteokatabolické děje probíhají převážně v hepatocytech (jaterních buňkách). Zde kortizol (společně s glukagonem) stimuluje aktivitu enzymů, podílejících se na odbourávání aminokyselin a enzymů zajišťujících ornitinový (močovinový) cyklus, jehož úkolem je odbourávat dusík a tvořit moč. Největší proteokatabolický vliv má kortizol v kosternímu svalstvu a pojivové a lymfatické tkáni. Hlavním úkolem kortizolu je zabezpečit dostatečné množství substrátu pro glukoneogenezi v játrech (obr. 23) (Holeček, 2016).



Obr. 23: Úloha kortizolu při glukoneogenezi. Ve svalech způsobuje proteolýzu, kdy se proteiny štěpí na aminokyseliny. V tukové tkáni dochází působením kortizolu k lipolýze a uvolnění glycerolu a volných mastných kyselin. Vzniklé produkty slouží jako substráty pro glukoneogenezi v játrech (Holeček, 2006: s. 63).

6.2.2 Imunologické účinky glukokortikoidů

Glukokortikoidy dále mají velmi výrazné imunologické a imunosupresivní vlivy na lidský organismus. Inhibují geny, díky nimž vznikají transkripční prozáněťové cytokiny. Jde o polypeptidové struktury, které jsou nezbytné pro aktivaci imunitního systému. Kortizolem jsou inhibovány geny pro tvorbu prozáněťových cytokinů typu Interleukin-1, Interleukin-6, Tumor nekrotizující faktory (TNF- α a TNF- β), jejichž působením dochází nejen ke zvýšené proteolýze ve svalové tkáni a zvýšené hepatální glukoneogenezi, ale hlavně ke zvýšené hepatální proteosyntéze proteinů akutní fáze (APP), které doprovázejí zánětlivou reakci (Dembic, 2015; Wank, 2015).

Další možnou cestou, kterou kortizol inhibuje zánět je zvýšená exprese genu kódujícího annexin, též známý jako lipokortin. Jde o buněčný protein inhibující enzym fosfolipázu A₂ (PLA₂). Inhibicí tohoto enzymu nedochází k tvorbě eikosanoidů – látek ovlivňující srážení krve, bolest a zánět

Glukokortikoidy také inhibují molekuly nepostradatelné při zánětu, jako jsou různé endotelové adhezivní molekuly, dále inhibují nábor neutrofilů a monocytů – buněk, důležitých při imunitních reakcích (Greenspan, 2003; Murray, 2002). Glukokortikoidy jsou tedy využívány jako antiflogistika (působí protizánětlivě) a imunosupresiva (potlačují pochody imunitního systému)

6.2.3 Účinky glukokortikoidů na ledviny

Steroidy skupiny glukokortikoidů také působí na ledviny, a to prostřednictvím mineralokortikoidních a glukokortikoidních receptorů. Vazbou na receptory pro mineralokortikoidy dochází k retenci (zadržování) sodíku a vody. Naopak obsazením glukokortikoidních receptorů se zvyšuje glomerulární filtrace. Osoby s nedostatečnou produkcí glukokortikoidů mají sníženou glomerulární filtraci a nejsou schopny vylučovat potřebné množství vody. Důvodem může být nadměrná sekrece antidiuretického hormonu (ADH), vasopresinu, který vazbou na V2 receptory sběrných kanálků potlačuje vylučování vody ledvinami (Wank, 2015; Greenspan, 2003, Silbernagl, 2016).

6.2.4 Glukokortikoidy a reakce na stresové situace

Každý okamžik působí na organismus velké množství podnětů, tzv. stresorů, které mohou být jak endogenního, tak exogenního původu. Fyziologickou odpovědí organismu na tyto podněty je souhrn fyzických a duševních reakcí označovaných jako stres. Aby během působení podnětu (stresoru) nedocházelo k porušení homeostázy, organismus se „brání“ před těmito podněty dvěma základními fyziologickými mechanismy. Jedním z nich je tzv. hypotalamo-pituitárně-adrenální osa (HPA), kde hrají důležitou roli právě glukokortikoidy. HPA osa je složena z hypotalamu, hypofýzy a kůry nadledvin. Tento mechanismus se uplatňuje při dlouhodobém stresu, kdy je potřeba nejen mobilizovat energetické zásoby (viz kapitola 6.2.1), ale také inhibovat rozmnožovací funkce, zpomalit trávení a utlumit imunitní reakce (viz kapitola 6.2.2).

Informace o působení stresoru je zaznamenávána senzoryckými vstupy v rámci jednotlivých senzoryckých oblastí mozkové kůry (např. v oblasti sluchové, čichové, aj.). Dál je přenesena do hypotalamu, přičemž dochází k aktivaci HPA osy, kdy se začne tvořit kortikotropin uvolňující hormon (CRH). Ten působí na přední lalok hypofýzy – adenohipofýzu a dochází ke štěpení proopiomelanokortinu (POMC) za vzniku adrenokortikotropního hormonu (ACTH). Tento mechanismus byl již popsán v kapitole 5.3.1 o řízení produkce kortizolu. ACTH působí na buňky kůry nadledvin vazbou na membránový melanokortinový receptor (MC2R) a kaskádou dějů dochází k uvolňování kortizolu ze *zona fasciculata* nadledvin. Působením kortizolu uvolněného do krve dochází ke zvýšení glykémie, doprovázené zvýšením tepové frekvence. Tím se může glukóza lépe dostat k cílovým orgánům a být využita pro energetické krytí. Mimo to, dochází k uvolnění glycerolu z tukové tkáně a aminokyselin z proteinů, které slouží pro novotvorbu glukózy v játrech (tzv. hepatální glukoneogeneze) (Tsigos, 2016; Barrett, 2010; Seaward, 2006).

6.3 Biologické účinky androgenů a estrogenů

Účinky androgenů a estrogenů vzniklých v kůře nadledvin jsou z kvalitativního i kvantitativního hlediska zanedbatelné. Například až 95 % testosteronu pochází z varlat, pouze zbylých 5 % se syntetizuje v nadledvinách a na periférii ze specifických prekurzorů. Androgenní prekurzory (androstenedion a testosteron) pro syntézu estrogenů (viz. kapitola 5.3) jsou důležité po menopauze, případně u žen s patofyziologií vaječnicků. Hlavními místy syntézy androgenů a estrogenů jsou tedy varlata a vaječníky, jen velmi malé množství (klinicky nevýznamné) zajišťuje kůra nadledvin. Jelikož se však stále jedná o hormony steroidní povahy, bez ohledu na místo jejich syntézy, budou jejich funkce v dalším textu popsány jen obecně.

Hlavní mužský androgen – testosteron je ve svých cílových tkáních přeměněn na účinnější dihydrotestosteron. Tuto přeměnu katalyzuje 5 α -reduktáza. Androgeny jsou hormony nepostradatelné v embryonálním období při diferenciaci mužského genitálního systému v rámci vývoje plodu. Dále jsou důležité během puberty, kdy jejich působením dochází k růstu penisu, varlat,

prostaty, chámovodu a semenných váčků. Androgeny také během puberty stimulují růst hrtanu, kosterního svalstva a epifysárních chrupavčitých plotének. Dochází tak k růstovému zrychlení během tohoto období. Androgeny dále stimulují růst pubického, axilárního a sexuálního ochlupení, kdy chlupy rostou v oblasti genitálu, podpaží, hrudníku, břicha, zad a obličeje (vous). Androgeny mají v neposlední řadě vliv na erytropoézu (krvetvorbu), kde hlavním hormonálním regulátorem je právě testosteron, který působí na hormon erythropoetin (EPO), který je zodpovědný za proliferaci a diferenciaci erytrocytů (Melmed, 2005; Jameson, 2010).

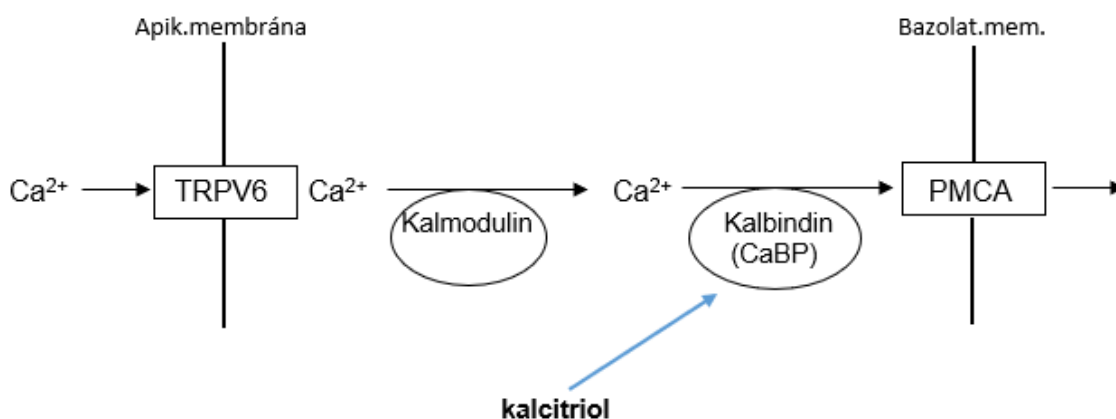
Hlavním místem syntézy estrogenů jsou vaječníky. I zde je kvantitativní množství vyprodukované kůrou nadledvin zanedbatelné. Estrogeny mají stimulační účinky stejné jako androgeny u mužů. Jsou zodpovědné za vývin ženského fenotypu již v embryonálním vývoji. V době puberty zodpovídají za dozrávání pochvy, dělohy a vejcovodů. Dále stimulují vytváření sekundárních pohlavních znaků jako je ochlupení (pubarché) nebo růst ňader (telarché). V pubertě mají také vliv na distribuci tělesného tuku do charakteristických ženských partií, kterými jsou ňadra, břicho, boky, hýždě a stehna. Estrogeny jsou také velmi důležité během menstruačního cyklu. V proliferační (růstové) fázi dochází díky jejich působení k obnovení endometria (děložní sliznice). Estrogeny mají příznivý vliv na složení plazmatických lipidů, kdy zvyšují hladinu lipoproteinů o vysoké hustotě (HDL) a naopak mírně snižují hladinu lipoproteinů s nízkou hustotou (LDL). Mezi další účinky patří zvýšení srážlivosti krve způsobené zvýšením hladin některých cirkulujících koagulačních faktorů (Melmed, 2005; Jameson, 2010).

6.4 Biologické účinky progesteronu a vitamínu D

Progesteron patří mezi gestageny. Gestagenní hormony jsou zodpovědné za udržení těhotenství. Tento hormon vzniká v *corpus luteum* (žluté tělísko), placentě, folikulu a v kůře nadledvin. Progesteron je důležitý k přípravě dělohy na přijetí a následné zrání oplozeného vajíčka. Progesteron dále stimuluje růst myometria (děložní svaloviny) a přestavbu žlázek v endometriu (děložní sliznice). Nejvyšší koncentrace tohoto hormonu je cca ve 22. dni menstruačního cyklu, kdy

má dojít k nidaci (uhníždění) oplozeného vajíčka. Progesteron je důležitý nejen během menstruačního cyklu, ale i během těhotenství, kdy účinně mění konzistenci hlenové zátky děložního hrdla, a tak se děloha stává téměř nepropustnou pro spermie (Roztočil, 2011; Silbernagl, 2016).

Vitamin D je zodpovědný, spolu s parathormonem (hormon příštítných tělísek) a kalcitoninem (hormon štítné žlázy), za regulaci kalciového a fosfátového metabolismu. Největší vliv má vitamin D na střevo, skelet a ledviny. V prvním oddílu tenkého střeva (*duodenum*) řídí homeostázu vápníku nezávisle na parathormonu (PTH). Mechanismus účinku kalcitriolu na buňky duodena spočívá v syntéze cytoplazmatického vazebného proteinu pro vápník, tzv. kalbindin (CaBP). Vápenatý kationt vstupuje do enterocyty na apikální membráně přes kalciový kanál TRPV6. Po transportu do buňky se váže na kalmodulin a následně na kalbindin (CaBP). Kalbindin transportuje vápenaté ionty k basolaterální straně, kde jsou Ca^{2+} čerpány přes Ca^{2+} -ATPázovou pumpu (PMCA) ven z buňky (Žofková, 2002; Costanzo 2014; Silbernagl, 2016). Účinek kalcitriolu na enterocyt je znázorněn na obrázku 24.



Obr. 24: Vliv kalcitriolu na buňky duodena. Ca^{2+} vstupuje do enterocyty na apikální membráně přes kalciový kanál TRPV6. Po transportu do buňky se váže na kalmodulin a následně na kalbindin (CaBP). Kalbindin transportuje vápenaté ionty k basolaterální straně, kde je Ca^{2+} čerpáno přes Ca^{2+} -ATPázovou pumpu (PMCA) ven z buňky. Kalcitriol zde syntetizuje cytoplazmatický vazebný protein pro vápník, tzv. kalbindin (CaBP) (modrá šipka).

Kalcitriol působí stejným mechanismem i v proximálním, ale zejména v distálním tubulu nefronu. Zde, při snížené koncentraci Ca^{2+} v krvi, stimuluje syntézu kalbindinu (CaBP), čímž dochází ke zvýšené resorpci vápenatých kationtů zpět do krve. K tomuto mechanismu však dochází již za spoluúčasti PTH. Zpětná resorpce Ca^{2+} zajistí zvýšení kalcémie v krvi (Žofková, 2002; Costanzo, 2014).

Kalcitriol působí pozitivně, spolu s kalcitoninem a vitaminem K, na mineralizaci kostí. Kosti obsahují, mimo jiné, tzv. osteoblasty. Jedná se o vysoce proteosynteticky aktivní buňky, jejichž základní funkcí je výstavba kolagenní matrix a její mineralizace. Osteoblasty obsahují jaderné receptory pro vitamin D (VDR). Po navázání kalcitriolu na jaderné receptory je stimulována syntéza důležitých enzymů (např. osteokalcinu), které vážou vápenaté kationty, ty jsou následně využity pro mineralizaci. K procesu mineralizace dochází při zvýšeném množství vápníku v krvi. Naopak demineralizaci, při snížené koncentraci vápníku, zajišťuje PTH (Žofková, 2002; Lüllmann, 2012; Kierszenbaum, 2002; Silbernagl, 2012).

7 Zařazení tématu steroidní hormony do výuky

Jak bylo řečeno již v úvodu této práce, hormony jsou v současné době velice aktuálním tématem nejen v různých oblastech vědy, ale svým významem a nepostradatelností zasahují i běžnou laickou veřejnost. Co se týká konkrétně skupiny steroidních hormonů, povaha biologické funkce mnoha z nich činí tuto skupinu ve srovnání s ostatními ještě významnější. Ovlivňují běžné fyziologické procesy, jako je např. zvládání stresových situací, udržování homeostázy celého organismu a vstřebávání iontů. Rovněž specifita mužských a ženských pohlavních znaků je otázkou steroidních hormonů. Mimo tyto biologické funkce, které jsou jen zlomkem toho, za co steroidní hormony v lidském organismu zodpovídají, jsou tyto biochemické látky hojně zneužívány ve formě dopingů v mnoha sportovních odvětvích. V dnešní době koluje na trhu nepřeberné množství druhů steroidů dostupné čím dál mladší skupině lidské populace a je velice složité se v této problematice zorientovat a především si uvědomit veškerá rizika spojená s jejich užíváním.

Žáci by se měli se steroidními hormony blíže seznámit již na základních školách. Ačkoliv rozsah práce a hloubka uváděných informací přesahují požadavky na učivo ZŠ, některé vybrané kapitoly mohou představovat pro učitele vhodný zdroj informací a oporu pro výuku daného tématu. Pro výuku na gymnáziích mohou být vybrané kapitoly užitečným zdrojem přímo pro samotné žáky, např. v rámci výběrového biologického semináře, respektive semináře s přírodovědným zaměřením.

Co se týká konkrétního zařazení tématu steroidní hormony do běžné výuky, své místo nachází především ve vzdělávací oblasti Člověk a příroda, konkrétně v rámci vyučovacích předmětů přírodopis, respektive biologie a chemie. V přírodopise (biologii) je vhodné řadit toto téma ideálně do ročníku, kde se probírá biologie a fyziologie člověka, konkrétně řízení lidského organismu. Do soustav regulujících fyziologické procesy organismu patří vedle nervové soustavy právě soustava endokrinní. Žáci jsou běžně seznámeni s pojmem hormon, s jednotlivými žlázami s vnitřní sekrecí (endokrinními orgány), základními skupinami hormonů, jejich zástupci a základní funkcí. V chemii má

zařazení výuky o steroidech své opodstatnění v rámci bloku biochemie, kdy jsou za výuku o cukrech, tucích a bílkovinách běžně zařazována témata jako vitaminy, rostlinné alkaloidy, drogy nebo právě hormony.

Z důvodu zneužívání steroidních hormonů pro dopingové účely je vhodné hovořit o této problematice rovněž ve vzdělávací oblasti Člověk a zdraví, do které spadá nejen tělesná výchova, ale také výchova ke zdraví. V obou těchto vyučovacích předmětech by měli učitelé klást důraz na zdravý životní styl a odpovědný vztah k sobě samému. Žáci by se měli v základech problematiky dopingů bezpochyby orientovat a vzhledem k tomu, že steroidy jsou jedněmi z nejrozšířenějších látek zneužívaných pro tyto účely, má smysl věnovat jim větší pozornost. Je důležité, aby za těmito látkami každý viděl nejen splněný sen v podobě svalnatého těla, ale aby si s nimi spojoval i určitá rizika. Neinformované užívání steroidů se zvláště pro mladší žáky může stát hazardem s vlastním tělem. Osvěta žáků v dané oblasti je tedy jistě na místě bez ohledu na to, ve kterém vyučovacím předmětu se toho k danému tématu dozví nejvíce.

Jelikož je téma steroidní hormony vysoce interdisciplinární, nabízí se výuka tohoto tématu prostřednictvím vhodně zvoleného mezipředmětového projektu se zařazením průřezového tématu mediální výchova. Rozšíření teoretických východisek a návrh vhodného mezipředmětového projektu, včetně ověření dílčích aktivit v praxi, by mohlo být náplní např. navazující diplomové práce.

8 Závěr

Tato bakalářská práce je zaměřena na syntézu a biologické funkce hormonů steroidní povahy. Ze všech skupin hormonů byly vybrány steroidní hormony nejen pro svůj farmaceutický význam a uplatnění v lékařství, ale také proto, že tato skupina hormonů je mezi širokou veřejností pravděpodobně nejznámější ze všech. Kromě toho, že do této skupiny patří dobře známé mužské a ženské pohlavní hormony, vybrané steroidy a jejich syntetické varianty, jsou často spojovány se sportovním dopingem.

Úvod této práce se zabývá nejprve hormony obecně a následně definuje hormonální receptory, jejichž přítomnost je pro správné fungování hormonu v organismu nezbytná. Majoritní část práce je věnována syntéze mineralokortikoidů, glukokortikoidů, adrenálních androgenů a estrogenů, vitamínu D a rovněž popisuje biologické účinky vybraných steroidních hormonů těchto podskupin. Je evidentní, že steroidní hormony jsou pro správné fungování lidského organismu nezastupitelnou záležitostí. Proto se domnívám, že by se o nich měli dozvídat již žáci na základních školách a v závěru této práce navrhuji několik možností, kam výuku o steroidních hormonech zařadit. Za ideální variantu pro komplexní seznámení s touto problematikou považuji mezipředmětový projekt integrující výchovu ke zdraví, přírodopis (biologii), chemii a tělesnou výchovu.

9 Seznam literatury

BARRETT, Kim, 2010. *Ganong's Review of Medical Physiology*. 23rd edition, New York: McGraw-Hill ISBN 978-0-07-160568-7

BERNE, Robert, 2008. *Physiology*. 6th edition, Mosby. ISBN 978-0323073622

BOLANDER, Franklyn, 2004. *Molecular endocrinology*. 3rd edition London: Elsevier Academic Press. ISBN 0-12-111232-2

BRUCE, Alberts, 1998. *Základy buněčné biologie*. Ústí nad Labem: Espero Publishing, s.r.o. ISBN 80-902906-0-4

BUTTERWORTH, Michael. Regulation of the epithelial sodium channel (ENaC) by membrane trafficking. In: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed. [online]. Biochim Biophys Acta. 27 March 2010. [cit. 7.8.2017]. Dostupné z: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2921481/

COSTANZO, Linda, 2014. *Physiology*. 5th Edition. ISBN: 978-1-4557-0847-5

DEMBIC, Zlatko, 2015. *The Cytokines of the Immune System*. Cambridge: Academic Press. ISBN 978-0-12-419998-9

DIAKOV, Alexej. A Novel Pathway of Epithelial Sodium Channel Activation Involves a Serum and Glucocorticoid-inducible Kinase Consensus Motif in the C Terminus of the Channel's α -Subunit. In: www.jbc.org. [online]. JBC. 23 March 2004 [cit. 7.8.2017]. Dostupné z: www.jbc.org/content/279/37/38134.full?sid=2a8287b8-feb2-45a5-b2535aab7396c1d2

DYLEVSKÝ, Ivan, 2000. *Somatologie*. Olomouc: EPAVA. ISBN 80-86297-05-5

ECELBARGER, Carolyn, 2017. *Molecular mechanism of body water homeostasis*. Morgan & Claypool Life Sciences. ISBN 978-1-61504-732-1

FERENČÍK, Miroslav, 2005. *Imunitní systém – informace pro každého*. Praha: Grada Publishing, a. s. ISBN 80-247-1196-6

FULLER, Peter. Mechanisms of Mineralocorticoid Action. In: www.professional.heart.org. [online]. Brief review. 23 November 2005. [cit. 7.8.2017]. Dostupné z: hyper.ahajournals.org/content/46/6/1227

GANONG, William, 2005. *Přehled lékařské fyziologie*. Praha: Galén. ISBN 80-7262-311-7

GARDNER, David G, 2007. *Greenspan's basic & clinical endocrinology*. 8th edition, New York: The McGraw-Hill ISBN 13: 978-0- 07-144011-0

GARDNER, David G, 2011. *Greenspan's basic & clinical endocrinology*. 9th edition, New York: The McGraw-Hill ISBN 13: 978-0- 07-178497-9

GARTY Haim. Role of FXFD proteins in ion transport. In: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed. [online]. Annu Rev Physiol. 25 august 2005 [cit. 7.8.2017]. Dostupné z: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16460279

GREENSPAN, Francis S., 2003. *Základní a klinická endokrinologie*. Praha: Nakladatelství a vydavatelství H&H. ISBN 80-86022-56-0

GUYTON, Arthur C, 2006. *Textbook of medical physiology*. 11th edition, Philadelphia: Elsevier Inc. ISBN 0-7216-0240-1

HALL, John, 2011. *Guyton & Hall Physiology Review*. 2nd edition. Philadelphia: Elsevier. ISBN 978-1- 4160-5452-8

HANCOCK, John, 2005. *Cell signaling*. 2rd Edition. Oxford: Oxford University Press, Inc. ISBN 978-0-19-926467-4

HARVEY, Richard, 2011. *Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry*. 5th edition. Alphen aan den Rijn: Wolters Kluwer. ISBN 978-1-60831-412-6

HOLEČEK, Milan, 2016. *Regulace metabolismu základních živin u člověka*. Praha: Nakladatelství Karolinum. ISBN 978-80-246-2976-6

HOLEČEK, Milan, 2006. *Regulace metabolismu cukrů, tuků, bílkovin a aminokyselin*. Praha: Grada Publishing, a. s. ISBN 978-80-247-1562-9

JAMESON, Larry, 2010. *HARRISON'S Endocrinology*. 2nd edition New York: The McGraw-Hill. ISBN 978-0-07-174147-7

KASPER, Heinrich, 2015. *Výživa v medicíně a dietetika*. 11. vyd. Praha: Grada Publishing, a. s. ISBN 978-80-247-4533-6

KITTNAR, Otomar, 2011. *Lékařský fyziologie*. Praha: Grada Publishing, a. s. ISBN 978-80-247-3068-4

KIERSZENBAUM, Abraham, 2002. *Histology and cell biology*. St. Louis: Mosby, Inc. ISBN 0-323-01639-1

KOOLMAN, Jan, 2012. *Barevný atlas biochemie*. 4. vydání. Praha: Grada Publishing, a. s. ISBN 978-80-247-2977-0

KRŠEK, Michal, 2006. *Cushingův syndrom*. Praha: Galén. ISBN 80-7262-399-0

LEDVINA, Miroslav, 2011. *Biochemie pro studující medicíny*. Praha: Nakladatelství Karolinum. ISBN 978-80-246-14-16-8

LERAY, Claude, 2013. *Introduction to lipidomics*. Boca raton: CRC Press. ISBN 978-1-4665-5146-6

LÜLLMANN, Heinz, 2009. *Farmakologie a toxikologie*. Praha: Grada Publishing, a. s. ISBN 80-247-0836-1

LÜLLMANN-RAUCH, Renate, 2012. *Histologie*. 3. vyd. Praha: Grada Publishing, a. s. ISBN 978-80-247-3729-4

MANDAL, Subhrangsu S., 2017. *Gene regulation, Epigenetics and Hormone signaling*. Weinheim: Wiley-VCH. ISBN 978-3-527-32281-7

MANN, Jim, 2007. *Essential of human nutrition*. 3rd Edition. Oxford: Oxford University Press, Inc. ISBN 978-0-19-929097-0

MARTÍNKOVÁ, Jiřina, 2007. *Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů*. Praha: Grada Publishing, a. s. ISBN 978-80-247-1356-4

MATOUŠ, Bohuslav, 2010. *Základy lékařské chemie a biochemie*. Praha: Galén. ISBN 978-89-7262-702-8

MCKAY, Lorraine. Physiologic and Pharmacologic Effects of Corticosteroids. In: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed. [online]. BC Decker Inc. [cit. 10.8.2017]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK13780/>

MELMED, Shlomo, 2005. *Endocrinology*. 2nd edition. New Jersey: Humana Press. ISBN 1-58829-427-7

MURRAY, Robert K., 2002. *Harperova biochemie*. 4. vyd. Praha: Nakladatelství a vydavatelství H&H. ISBN 80-7319-013-3

NOVOTNÝ, Ivan, 2010. *Biologie člověka*. 4. vyd. Praha: Nakladatelství Fortuna. ISBN 978-80-7373-007-9

OREL, Miroslav, 2015. *Nervové buňky a jejich svět*. Praha: Grada Publishing, a. s. ISBN 978-80-247-5070-5

OTOVÁ, Berta, 2014. *Základy biologie a genetiky člověka*. Praha: Nakladatelství Karolinum. ISBN 978-80-246-2109-8

ROKYTA, Richard, 2015. *Fyziologie a patologická fyziologie*. Praha: Grada Publishing, a. s. ISBN 978-80-247-4867-2

ROSS, Catharine, 2011. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, D. C.: The national academie press. ISBN 978-0-309-16394-1

ROZANSKY, David. The role of aldosterone in renal sodium transport. In: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed. [online]. Semin Nephrol. 26 March 2006 [cit. 10.8.2017]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16530609>

ROZTOČIL, Aleš, 2011. *Moderní gynekologie*. Praha: Grada Publishing, a. s. ISBN 978-80-247-2832-2

ŘEZÁČOVÁ, Martina, 2012. *Základy biochemie lidského organismu*. Praha: Nakladatelství Karolinum. ISBN 978-80-246-2149-4.

SEMBULINGAM, K, 2012. *Essentials of medical physiology*. 6th edition. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers. ISBN 978-93-5025-936-8

SILBERNAGL, Stefan, 2016. *Atlas fyziologie člověka*. 4. vyd. Praha: Grada Publishing, a. s. ISBN 978-80-247-4271-7

SEAWARD, Brian, 2006. *Managing Stress*. 5th edition. Sudbury: Jones and Bartlett Publishers. ISBN 978-443-5000

SKORECKI, Karl, 2016. *The Kydneý*. 10th edition. Philadelphia: Elsevier Inc. ISBN 978-1-4557-4836-5

SPERELAKIS, Nicholas, 2012. *Cell Physiology*. 4th edition. London: Academic Press. ISBN 978-0-12-387738-3

TROJAN, Stanislav, 2003. *Lékařská fyziologie*. Praha: Grada Publishing, a. s. ISBN 80-247-0512-5

TSIGOS, Constantine. Stress, Endocrine Physiology and Pathophysiology. In: www.ncbi.nlm.nih.gov/books. [online]. MDText.com, Inc. 10 March 2016 [cit.5.10.2017]. Dostupné z: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278995/

VACÍK, Jiří, 1999. *Přehled středoškolské chemie*. Praha: SPN-pedagogické nakladatelství, a. s. ISBN 80-7235-108-7

VanPutte, 2016. *Seeley's essential of anatomy and physiology*. 9th edition. New York: McGraw-Hill Education. ISBN 978-0-07-809732-4

Vodrážka, Zdeněk, 2002. *Biochemie*. Praha: Academic. ISBN80-200-0600-1

WANK, Jen-Chywan, 2015. *Glucocorticoid Signaling*. New York: Springer Science. ISBN 978-1-4939-2894-1

ŽOFKOVÁ, Ivana, 2002. Fyziologie, patofyziologie a klinický význam vitamínu D. In: www.zdravi.euro.cz. [online]. 12.3.2002 [cit.8.10.2017]. Dostupné z: <http://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/fyziologie-patofyziologie-a-klinicky-vyznam-vitaminu-d-143209>

10 Seznam obrázků a tabulek

Seznam obrázků:

Obr. 1 - Negativní zpětná vazba kortizolu	11
Obr. 2 - Hypotalamo-hypofyzo-adrenální osa.....	12
Obr. 3 - Steran, strukturní základ steroidů	16
Obr. 4 - Odpověď buňky po navázání ligandu na receptor.....	21
Obr. 5 - Molekula cholesterolu	22
Obr. 6 - Molekula acetyl-CoA	23
Obr. 7 - Zjednodušené schéma vzniku cholesterolu	24
Obr. 8 - stavba kůry nadledvin	27
Obr. 9 - Přeměna cholesterolu na pregnenolon	28
Obr. 10 - Syntéza aldosteronu v zona glomerulosa kůry nadledvin	29
Obr. 11 - Mechanismus působení AT ₂ na buňky kůry nadledvin	30
Obr. 12 - Regulace sekrece aldosteronu.....	31
Obr. 13 - Syntéza kortizolu v zona fasciculata kůry nadledvin	32
Obr. 14 - Vztah mezi hypotalamem, hypofýzou a produkcí hormonů.....	33
Obr. 15 - Mechanismus účinku ACTH.....	34
Obr. 16 - Cirkadiální rytmus a koncentrace ACTH a 11-OHCS.....	35
Obr. 17 - Syntéza adrenálních androgenů v zona reticularis	37
Obr. 18 - Vznik estrogenů v kůře nadledvin	38
Obr. 19 - vliv přebytku soli na resorpci Na ⁺	43
Obr. 20 - Inhibice sekrece aldosteronu působením ANP	44
Obr. 21 - Schéma molekulárního působení aldosteronu	47
Obr. 22 - Mechanismus resorpce Cl ⁻ a Na ⁺ v distálním tubulu nefronu	48
Obr. 23 - Úloha kortizolu při glukoneogenezi	51
Obr. 24 - Vliv kalcitriolu na buňky duodena	55

Seznam tabulek:

Tabulka 1 - Dělení proteinových a peptidových hormonů	13
Tabulka 2 - Dělení steroidních hormonů	14
Tabulka 3 - Stavba steroidního receptoru	19

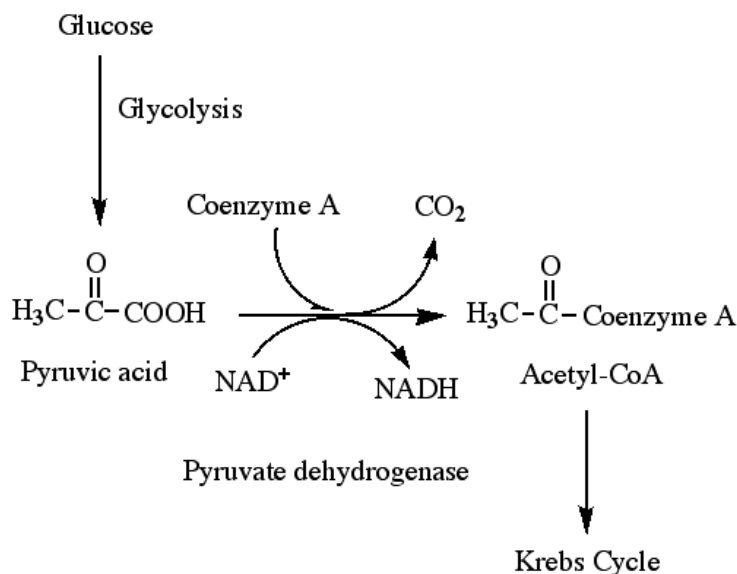
11 Přílohy

11.1 Stručný přehled hormonů lidského těla

Hypotalamus	Antidiuretický hormon (ADH)	Kortikotropin uvolňující hormon (CRH)	Thyreotropin uvolňující hormon (TRH)	Hormon uvolňující růstový hormon (GHRH)	Hormon inhibující růstový hormon = somatostatín (GHIH)	Gonadotropin uvolňující hormon (GnRH)	Prolaktin uvolňující hormon (PRH)	Prolaktin inhibující hormon = Dopamin (PIH)
Hypofýza	Adrenokortikotropní hormon (ACTH)	Folikulostimulující hormon (FSH)	Luteinizační hormon (LH)	Prolaktin	Růstový hormon = somatotropin (STH)	Thyreotropin stimulační hormon (TSH)		
Epiфіza	Melatonin							
Štítná žláza	Kalcitonin	Trijodtyronin (T3)	Tetraiodtyronin = tyroxin (T4)					
Příštitná tělíska	Parathormon							
Slinivka břišní	Inzulín	Glukagon	Vazoaktivní intestinální peptid (VIP)	Somatostatín (GHIH)				
Nadledviny	Mineralokortikoidy	Aldosteron						
	Glukokortikoidy	Kortizol						
	Androgeny	Dihydrotestosteron (DHT)	Dehydroepiandrosteron (DHEA)	Testosteron				
	Katecholaminy	Adrenalin	Noradrenalin					
Srdce	Átriální natriuretický peptid (ANP)	Mozkový natriuretický peptid (BNP)						
Plíce	Angiotenzin I.	Angiotenzin II.						
Ledviny	Erythropoetin (EPO)	Kalcitriol						
Pohlavní žlázy	Gestageny	Progesteron						
	Estrogeny	Estron	Estriol	Estradiol				
	Androgeny	Testosteron						

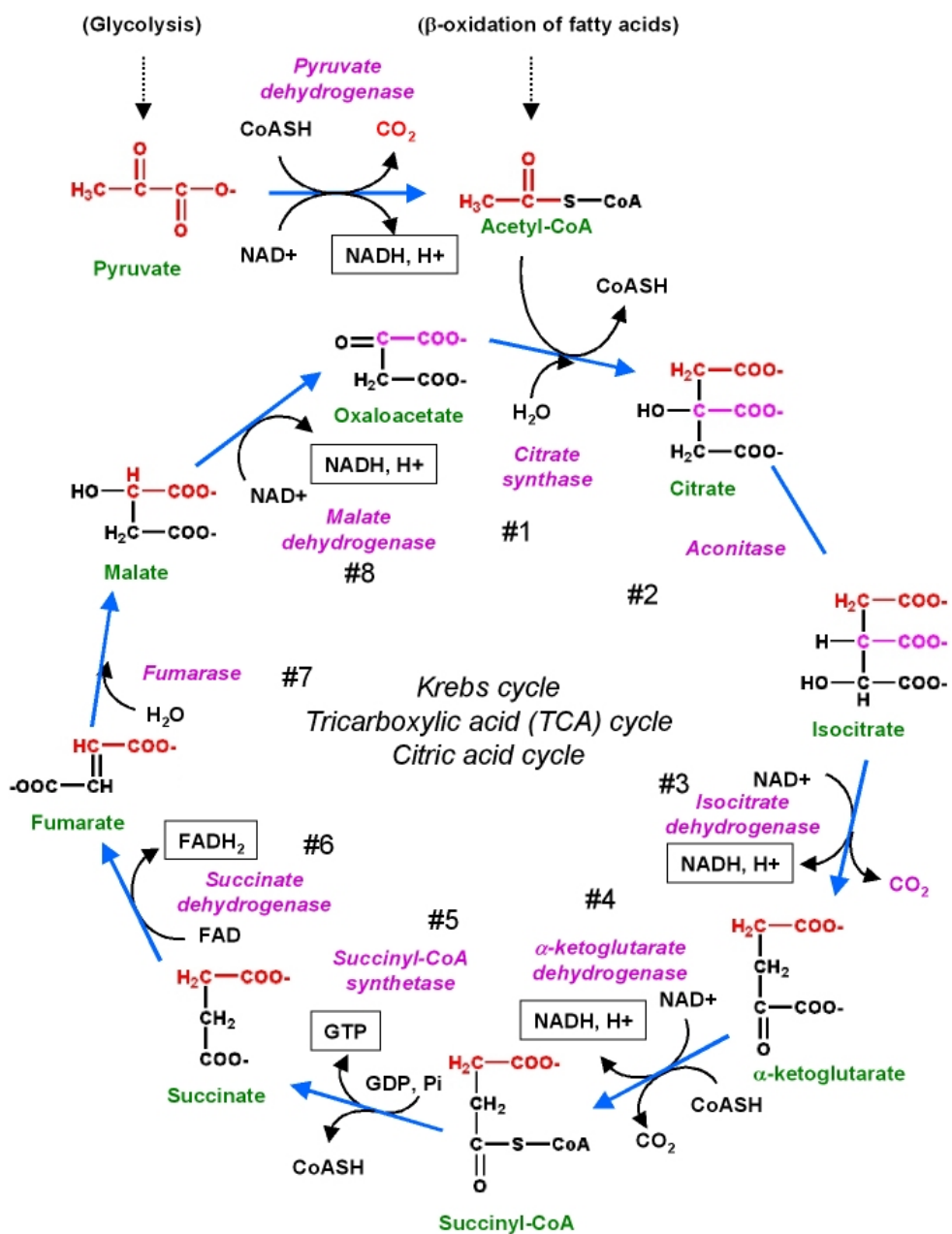
11.2 Acetyl-CoA jako meziprodukt biochemických reakcí

Oxidační dekarboxylace pyruvátu – jedná se o metabolický děj, při kterém se pyruvát metabolizuje na Acetyl-CoA. Oxidační dekarboxylace probíhá v mitochondriích za účasti tzv. pyruvátdehydrogenázového komplexu, umístěného ve vnitřním povrchu mitochondriální membrány. Substrátem pro tuto reakci je pyruvát, který vzniká procesem glykolýzy z glukózy. Do reakce vstupuje koenzym A a NAD^+ , který se redukuje na NADH (přijímá elektron). Během oxidační dekarboxylace se z pyruvátu odštěpuje CO_2 a připojuje koenzym A. Vzniklý Acetyl-CoA následně vstupuje do cyklu trikarboxylových kyselin, neboli Krebsova cyklu (Ledvina, 2011; Vodrážka, 2002).



β -oxidace mastných kyselin – cyklický děj sloužící k utilizaci mastných kyselin. β -oxidace probíhá v matrix mitochondrií a jejím produktem je Acetyl-CoA. K samotné oxidaci dochází na β -uhlíku (C3) mastné kyseliny, proto se celý děj nazývá β -oxidace (Ledvina, 2011).

Krebsův cyklus – jde o hlavní metabolickou křižovatku, která je centrem celého metabolismu. Krebsův cyklus probíhá v matrix mitochondrií. Dochází zde k utilizaci hlavního meziprojektu všech tří makronutrientů, kterým je Acetyl-CoA. Krebsův cyklus spojuje nejen katabolické dráhy, při kterých dochází k degradaci živin, ale i dráhy anabolické, kterými jsou například syntéza mastných kyselin, glukózy (glukoneogeneze) nebo neesenciálních aminokyselin. Celý cyklus je složen z několika kroků, při kterých vznikají jednotlivé meziprojektu, přičemž je každý krok řízen určitým enzymem (Ledvina, 2011; Murray, 2002).



11.3 Resorpce Cl^- a Na^+ v buňkách distálního tubulu

V distálním tubulu dochází k vychytávání a transportu Cl^- prostřednictvím tzv. thiazid-senzitivního kontrasportéru (TSC). Jedná se o Na^+ - Cl^- -kontrasportér, který transportuje ve stejném okamžiku ionty sodíku a chlóru z distálního tubulu do buňky. TSC je, stejně jako epiteliální Na^+ kanál (ENaC), umístěn na apikální membráně buňky a řízen kinázou SgK 1, která reguluje funkci několika podjednotek tohoto kontrasportéru. Anionty chlóru se následně transportují z buňky do krve (přes basolaterální membránu) pomocí chloridového kanálu CLC-K2. Kationty sodíku se pumpují z intracelulárního prostředí do krve sodno-draselnou ATPázou. Sodno-draselná ATPáza v buňkách distálního tubulu úzce spolupracuje s K^+ -kanály, tzv. KCNJ10. Jde o vnitřní usměrňovače, které jsou charakteristické transportem K^+ z buňky, nikoliv do buňky, kde je draselných kationtů nejvyšší koncentrace. Jelikož se K^+ transportuje do extracelulárního prostředí, následně se může využít sodno-draselné ATPázy, která přemístí K^+ zpátky do buňky a současně Na^+ z buňky. Tímto mechanismem je zajištěn stálý cirkulující tok sodných a draselných kationtů (Skorecki, 2016; Sperelakis, 2012; Barrett, 2010).