

Endokrinní soustavy

Řídící soustavy udržují funkčnost organismu a zajišťují homeostázu fyziologických dějů. K řídicím soustavám patří nervová soustava, která reguluje organismus pomocí akčního potenciálu a chemických látek a humorální soustava, která pracuje jen s chemickými látkami. Obě soustavy mají úzký vztah a jsou vzájemně propojeny, takže tvoří – integrováný funkční systém. Propojení je patrné jak na úrovni buněk, tak i na úrovni jejich funkcí. U obou aspektů existují přechodné formy:

1. neuron – neurosekreторická buňka – endokrinní buňka (**Obr. 1**)
2. neurotransmitor (synapse) – neuromodulátor (okolí synapse) – neurohormon (syntetizován nervovými buňkami a roznášen do okolí krví k cílovým tkáním)

Mezi oběma soustavami, ale existují i vzájemné rozdíly:

- nervová soustava – rychlá, pružná, cílená a krátkodobá regulace
- humorální soustava – pomalá a dlouhodobá regulace, cílenost je dána přítomností receptorů na cílových buňkách

Humorální soustava zajišťuje komunikaci mezi buňkami pomocí specifických látek – hormonů.

Hormony – jsou chemické látky, které ovlivňují důležité životní pochody tím, že přenášejí informace mezi buňkami. Zpravidla se vyloučí do krve (někdy se ale šíří jen difuzí) a odtud se dostávají ke všem buňkám těla, působí ale jen na ty buňky, které jsou schopny je „vnímat“ pomocí receptorů. Hormony produkují specializované – endokrinní žlázy (klasické, systémové, efektorové, „pravé“ hormony), nervové buňky (neurohormony) nebo skupiny buněk některých orgánů (tkáňové hormony).

Z hlediska způsobu šíření hormonů mluvíme o (**Obr. 2**):

- autokrinní regulaci – produkovaná látka má účinek na buňku samotnou
- parakrinní regulaci – látky nejsou roznášeny krví, ale difundují ve svém okolí
- neuroendokrinní regulaci – látky jsou syntetizovány v nervových buňkách, axonem zpravidla transportovány do krve a jí roznášeny po těle
- endokrinní regulaci – látky, hormony jsou syntetizovány buňkami, předávány do krve a roznášeny po těle

Exokrinní regulace – (**Obr. 3**) zahrnuje látky vylučované mimo tělo (někdy i do tělních dutin), které slouží zpravidla ke komunikaci mezi jedinci téhož druhu – označují se jako

feromony a ovlivňují širokou škálu chování spojeného s příjmem potravy, pářením, rozmnožováním, varováním před nebezpečím atd.

1. Chemické složení hormonů (Obr. 4)

Podle chemického složení dělíme hormony do 4 skupin:

- peptidické látky – peptidy, proteiny, glykoproteiny. Sekretorické proteiny jsou syntetizovány v RER, transportovány do vesikulů Golgiho aparátu, které se přesunují k povrchu buňky, kde fúzí s membránou a uvolňují svůj obsah - exocytózou (Obr. 5). Z obratlovčích hormonů sem patří – hormony hypothalamu, hypofýzy, příštítných tělísek, štítné žlázy (kalcitonin), slinivky břišní, placenty a středního laloku hypofýzy (melanoforový hormon)
- steroidní látky – odvozené od cholesterolu. Patří sem hormony kůry nadledvin a pohlavních žláz. Některé druhy hmyzu syntetizují steroidní hormony (ekdysteroidy) i z rostlinných steroidů.
- deriváty aminokyselin – aminy. Patří sem hormony štítné žlázy (T3, T4), dřeně nadledvin a epifýzy (melatonin)
- deriváty mastných kyselin – eikosanoidy (prostaglandiny)

2. Syntéza hormonů a jejich výdej

Sekrece hormonů je závislá na dvou fyziologických procesech – syntéze hormonů a jejich výdeji do krve. Krátkodobě může být výdej vyšší než syntéza, ale jen do té míry, pokud stačí takovou potřebu pokrýt nasyntetizované zásoby. Jinak je většina hormonů v malé míře produkována i za klidového stavu – syntéza se však zvyšuje podle aktuálních potřeb organismu.

Syntéza hormonů v endokrinních žlázách je katalyzována enzymy a uskutečňuje se přes četné mezistupně (Obr. 6). Příslušný hormonální gen se nejprve přepisuje do tzv. – preprohormonu - tedy translatované peptidové molekuly, která představuje kompletní přepsaný gen spolu se signálním peptidem před posttranslační úpravou. Během ní se z molekuly preprohormonu enzymaticky odštěpuje signální peptid a vzniká – prohormon, který obsahuje vlastní hormon a další peptidové sekvence (viz dále). Vlastní aktivní hormon vzniká ve vesikulech Golgiho aparátu před vyloučením do extracelulárního prostoru. Metodami molekulární biologie byla objasněna struktura genů řady bílkovinných hormonů a dále se zjistilo, že tyto geny lze podle jejich organizace rozdělit do 3 skupin:

1. Preprohormony obsahují signální peptid a vlastní peptid. Tento typ není u obratlovců znám, je běžný např. u hmyzu.
2. Preprohormony obsahují signální peptid, vlastní peptid a další strukturně nepřibuzné peptidy.

3. Preprohormony obsahují signální peptid a řadu kopií stejného nebo podobného peptidu (izoformy).

Dále je známá a popsána syntetická dráha u řady dalších hormonů:

- adrenalin a noradrenalin – vznikají z aminokyseliny fenylalaninu nebo tyrozinu (**viz obr. 44**) přes DOPA a dopamin
- serotonin – vzniká z aminokyseliny tryptofanu
- tyroxin – vzniká z aminokyseliny tyrozinu a jódu, který je vycytáván z krve výkonnou jodidovou pumpou
- steroidní hormony – jejich prekursorem je cholesterol. Steroidní hormony lze rozdělit do dvou skupin – pohlavní hormony mají v molekule 19 atomů uhlíku a hormony kůry nadledvin 21 atomů uhlíku.

3. Transport hormonů

Hormony putují nejčastěji k svému cíli krevním oběhem. Často tvoří komplexy s bílkoviny, které je chrání před degradací a znemožňují jejich filtraci močí; některé hormony putují samostatně přímo rozpuštěné v plazmě. Jiné hormony (tkáňové) však putují jen na krátké vzdálenosti pomocí difúze. Pro hormony je charakteristická – selektivita, která je dána cílovou buňkou: pouze buňky se specifickým – receptorem – reagují na daný hormon. Na druhou stranu – na jeden hormon může reagovat i více tkání – a reakce mohou být v důsledku aktivace rozdílných drah – rozdílné. Díky tomu může mít hormon více (někdy mnoho) různých funkcí – mluvíme o pleiotropním účinku.

4. Mechanismus působení hormonů

Úkolem hormonů je zasahovat do nitrobuněčných dějů a regulovat je. Hormony ovlivňují prakticky všechny pochody v organismu - vývoj a růst, metabolismus látek, vylučování vody a osmoregulaci, pohlavní funkce, chování atd. Mechanismus účinku hormonů spočívá především v ovlivnění několika aspektů:

- aktivace již existujících enzymů. Enzymy pak ovlivňují specifické reakce v buňce a realizují tak roli příslušného hormonu.
- exprese (nebo naopak zablokování exprese) genů. Hormony tak vyvolávají (blokuje) syntézu nových enzymů
- ovlivnění dostupnosti substrátu (např. změnou propustnosti membrány)
- ovlivnění propustnosti membrány pro vápenaté ionty

Hormony dělíme podle vlastností, chemického složení a podle mechanismu působení v zásadě do dvou skupin:

1. Lipofilní (převážně) steroidní hormony - patří sem hormony, které díky své rozpustnosti v tucích snadno pronikají přes membránu do buňky a nepotřebují tedy membránový receptor – ten se nachází až uvnitř buňky

2. Hydrofilní nesteroidní hormony - patří sem především hormony bílkovinného a peptidického charakteru (ale i hormony odvozené od aminokyselin), které se nemohou dostávat přes membránu, protože nejsou rozpustné v tucích, a tak svůj účinek realizují prostřednictvím specifických membránových receptorů, kdy spouští kaskádu reakcí prostřednictvím druhých posílů

Z těchto vlastností pak odvozujeme dva různé mechanismy jejich působení, které se vzájemně v několika aspektech odlišují.

4.1. Lipofilní hormony - syntéza nových enzymů (Obr. 7)

Hormony rozpustné v tucích snadno pronikají membránou dovnitř do buňky, kde v cytoplazmě reagují se specifickými bílkovinami - hormonálními receptory (Obr. 8). Vzniklý komplex přechází do jádra buňky, kde reaguje s kyselou (nehistonovou) částí chromatinu. Pak dojde k disociaci komplexu na dvě podjednotky: jedna zůstane vázána na bílkovinu a druhá reaguje s DNA, kde tvoří iniciační místo pro - RNA polymerázu. Tak dojde k transkripci příslušného genu a vzniklá mRNA přejde do cytoplazmy, kde se na ribozomech syntetizuje příslušná bílkovina - enzym.

4.2. Hydrofilní nesteroidní hormony - aktivace i syntéza nových enzymů (Obr. 9)

Tyto hormony působí na membránu cílových buněk, kde prostřednictvím specifických receptorů (Obr. 10) spouští kaskádu reakcí vedoucích k aktivaci již syntetizovaných enzymů nebo k syntéze nových enzymů. Řada receptorů těchto hormonů je spojena s G-proteiny. Receptory G proteinů mají podobnou strukturu (Obr. 11) - jediný polypeptidový řetězec, který sedmkrát prostupuje lipidovou dvojvrstvou tam a zpět. Když se příslušný hormon váže k tomuto receptoru, podstupuje receptorový protein konformační změnu, která mu umožní interagovat s G-proteinem na cytosolové straně membrány. Všechny G-proteiny mají podobnou obecnou strukturu (Obr. 12) - jsou složeny ze tří podjednotek α , β a γ . Po aktivaci receptoru hormonem dojde k rozpadu G-proteinu na dvě části (Obr. 13): α podjednotku spojenou s GTP a společnou $\beta+\gamma$ podjednotku. Tyto dvě samostatné molekuly mohou difundovat podél membrány, dostávat se k cíli svého určení a spouštět tak další reakce.

4.2.1. Dráha cyklického AMP (Obr. 14)

V tomto případě aktivovaná podjednotka G-proteinu (α podjednotka + GTP) mění koncentraci druhého posla-cAMP tak, že zapne enzym adenylátcyklázu, která produkuje cAMP štěpením ATP. cAMP je rozpustný ve vodě, a tak snadno přenáší signál dále

cytosolem. Své účinky realizuje aktivací cAMP-dependentní proteinkinázy - A-kinázy. Tato kináza pak katalyzuje fosforylaci a tedy aktivaci cílových enzymů, jejichž výběr je v různých typech buněk různý, což zaručuje specifitu účinku hormonu. A-kináza se však může přesouvat i do jádra, kde fosforyluje genový regulační protein, který je schopen vyvolat transkripci cílových genů, tedy příslušných enzymů.

4.2.2. Dráha přes fosfolipázu C (Obr. 15)

Některé hormonální signály využívají jinou aktivační dráhu, při které se prostřednictvím G-proteinu aktivuje jiný membránový enzym - fosfolipáza C (C - název od calcium). Ta působí na membránový inositoly fosfolipid, který se štěpí na inositol-1,4,5-trisfosfát (IP₃) a diacylglycerol (DAG). IP₃ difunduje cytosolem a uvolňuje vápenaté ionty z endoplazmatického retikula tak, že se naváže na Ca²⁺ kanály v membráně ER a otevře je. Velký koncentrační gradient způsobí výtok Ca²⁺ do cytosolu. DAG zůstává v plasmatické membráně a společně s Ca²⁺ pomáhá aktivovat proteinkinázu C, která se shromažďuje z cytosolu na cytoplazmatické straně plasmatické membrány. Aktivovaná proteinkináza C pak aktivuje další cílové enzymy, jejichž výběr podobně jako u předchozí dráhy závisí na typu buňky; i další principy účinku C-kinázy jsou stejné jako u A-kinázy, ačkoliv se většina cílových enzymů liší.

Hlavním mechanismem aktivace enzymů v buňce je fosforylace – zprostředkovaná fosforylázou, na druhé straně při inhibici enzymů se uplatňuje – proteinfosfatáza, kdy je fosfor zase odstraněn.

Existují 3 druhy druhých poslů (Obr. 16):

- cyklické nukleotidy – cAMP, cGMP
- inositoly fosfolipidy – inositol-1,4,5-trisfosfát (IP₃) a 1,2-diacylglycerol (DAG)
- vápenaté ionty Ca⁺⁺ - buď volné nebo vázané na specifické proteiny. Známý je především – kalmodulin. Je to cytosolový protein podobný troponinu, který je multifunkční v procesech vyžadujících vápník (**Obr. 17**). Jedna molekula kalmodulinu má 4 vazebná místa pro vápenaté ionty. Při jejich navázání mění kalmodulin svou konformaci a tím se váže na další proteiny a mění jejich aktivitu. Důležitou cílovou skupinou pro kalmodulin jsou – CaM-kinázy, které aktivují (fosforylují) zase další enzymy. Účinek Ca⁺⁺ iontů je tedy často nepřímý a zprostředkovaný, a tím velmi rozsáhlý (**Obr. 18**).

Je zřejmé, že řada různých hormonů používá stejně druhé posly. Jak tedy jeden a ten samý druhý posel může zprostředkovat různé biochemické a fyziologické procesy? Umožňuje to kombinace několika faktorů: (1) přítomnost různých receptorů na jednotlivých buňkách, (2) různá buněčná (tkáňová) distribuce cílových enzymů (proteinů), které jsou aktivovány

v těchto buňkách, a někdy hraje roli také (3) koncentrace hormonu v těle, kdy jsou stejné receptory v různých buňkách aktivovány podle množství hormonu – např. malá koncentrace hmyzího adipokinetického hormonu (viz dále) blokuje syntézu bílkovinného vitellogeninu, jeho desetinásobná koncentrace spouští štěpení lipidů. Tato specifická buněk (tkání) zajistí, že se aktivují jen ty enzymy, které mohou dané buňky (tkáně) nabídnout. Např. různé hormonálně aktivované efektorové proteiny, které se podílí na sekreci (třeba v trávicí soustavě) jsou pouze v sekretorických tkáních, ne v jiných.

5. Inaktivace hormonů

Po určité době, kdy hormony splnily svůj úkol, se musí inaktivovat. Doba jejich aktivního stavu je několik – minut, hodin nebo dní. V případě vývojových hormonů jejich účinek trvá i několik měsíců.

Hydrofilní hormony jsou zpravidla inaktivovány po předání informace do buňky; cAMP je zpravidla odbourán – fosfodiesterázou.

Inaktivní hormony (spolu s malým množstvím aktivních molekul) jsou vylučovány - močí. Některé hormony – např. estrogeny jsou vylučovány žlučí do střeva a pak znovu vstřebávány – enterohepatální oběh estrogenů.

6. Hierarchie hormonálního řízení

V hormonálním řízení se uplatňují určité principy, které ovlivňují konečný efekt na cílovou buňku:

a) Mezi hormony existuje určitá hierarchie, kde se vyskytují „nadřazené“ a „podřazené“ struktury, které se vzájemně ovlivňují. U obratlovců je nadřazeným komplexem – hypothalamo-hypofyzární soustava, u hmyzu – komplex mozek-corpora cardiaca - corpora allata (retrocerebrální komplex). Tyto nadřazené struktury vylučují hormony, které i několikastupňovitě řídí vylučování závislých hormonů. Konečný hormon pak působí na cílovou buňku a jedním z výše zmíněných mechanismů ovlivňuje aktivitu jejich enzymů. Hormonální aparát působí v kaskádách.

b) Přítomnost kaskád utváří prostor pro – amplifikaci – tedy pro zesílení signálu (**Obr. 19**). Tento princip působí jak na úrovni hormonální hierarchie, tak na úrovni buňky při aktivaci enzymů. Jedna molekula hormonu může spustit kaskádovou aktivační reakci, kdy se v každém dalším kroku aktivuje několikanásobně více podřízených molekul.

c) Dalším mechanismem uplatňujícím se v hormonálním řízení je – zpětná vazba. Jde o návrat produktu do vstupní části systému (**Obr. 20**). Při negativní zpětné vazbě – nárůst produktů snižuje aktivaci procesů a vede ke tlumení syntézy nebo uvolňování hormonu (tj.

„čím více – tím méně“ nebo „čím méně – tím více“). Při pozitivní zpětné vazbě – se produkt a jeho produkce vzájemně posilují – obojí se zvyšuje nebo snižuje.

7. Hormonální soustava bezobratlých

Mezi hormonální soustavou obratlovců a bezobratlých existuje řada shodných i rozdílných rysů. Základní principy a „filozofie“ je však shodná.

- shodné rysy:

a) u obou soustav je hodně peptidických hormonů – u bezobratlých jsou to neurohormony, u obratlovců pravé hormony.

b) u obou soustav existují stejné hormony – např. inzulín se vyskytuje u obou skupin. Stejné hormony však mohou mít stejný účinek: např. katecholaminy, prostaglandiny. Řada bezobratlých může sloužit jako model pro studium savčích hormonů. Jiné hormony mohou mít jiné funkce – např. glukagon se uplatňuje při obranné reakci vůči oxidačnímu stresu, hladinu glukózy zřejmě neovlivňuje.

c) základní stavební jednotky jsou stejné – aminokyseliny, peptidy, bílkoviny, steroidy, terpenoidy

- rozdíly:

a) u bezobratlých je mnoho neurohormonů a málo pravých hormonů

b) u obratlovců je to naopak – málo neurohormonů, prakticky jen dva (vasopresin a oxytocin) a mnoho pravých hormonů (většina).

7.1. Hormonální soustava u vybraných skupin bezobratlých

U většiny bezobratlých jsou hormony relativně málo prozkoumány. Nějaké údaje existují u kroužkvců, kde byly zjištěny neurosekretorické buňky vylučující neurohormony z ganglií. Podobné údaje jsou známy u měkkýšů. Dobře je hormonální soustava prozkoumána u koryšů a u hmyzu.

7.1.1. Hormonální soustava u koryšů

U dekapodních koryšů se hormonální soustava skládá z následujících částí (**Obr. 21**)

a) Neurosekretorický komplex očního stvolu – patří sem X-orgán – odkud se hormony transportují do – sinusové (splavové) žlázy, která slouží jako neurohemální orgán – tj. místo, kde hormony přecházejí do krve.

b) suboesophageální-postkomisurální soustava – hormony z endokrinních buněk SOG jsou vedeny do postkomisurální žlázy, která slouží jako neurohemální orgán

c) perikardiální soustava – se nachází v osrdečníku a vylučuje hormony přes kardiální orgán. Vznikají zde hormony ovlivňující srdeční tep.

d) Y-orgán – nachází se v hlavě, je to epiteliální endokrinní žláza analogická prothorakální žláze u hmyzu. Vylučuje svlékací hormon – 20-hydroxyekdyson

e) u samců existuje ještě - androgenní žláza – ovlivnění spermatogeneze

Hormony koryšů ovlivňují – svlékání, vývoj, metamorfózu, barvoměnu, pohlavní funkce, metabolismus, hospodaření s vodou atd.

7.1.2. Hormonální soustava u hmyzu

Je velmi dobře probádána. Rozlišujeme zde dvě základní soustavy a dalších několik skupin buněk s endokrinní funkcí:

1. Neurosekretorické buňky mozku + corpora cardiaca (CC) + corpora allata (CA) (CC+CA - retrocerebrální komplex) (**Obr. 22**) – někdy přirovnávaný k hypothalamo hypofyzární soustavě. Jedná se o nadřazený systém, který vylučuje jak vlastní neurohormony (adipokinetické hormony), tak řídicí neurohormony (prothoracicotropní hormon), tak pravé hormony (juvenilní hormony).

2. Prothorakální žlázy – párové orgány nepravidelného tvaru, které se nachází v prothoraxu. Produkují steroidní hormony – ekdysteroidy. U imag zpravidla zpravidla chybí.

3. Neurosekretorické buňky ostatních ganglií – vylučují řadu dalších neurohormonů (např. diapauzní hormon – suboesophageální ganglium)

4. Endokrinní buňky střeva – vylučují peptidy s neznámou funkcí, pravděpodobně se podílí na trávicích procesech

5. Epitracheální buňky – nasedají na tracheu v blízkosti spirakula a produkují hormon ETH (ecdysis triggering hormone), který se podílí na svlékání

6. Gonády – vylučují hormony podílející se na řízení pohlavních funkcí

Základní skupiny hmyzích hormonů (Obr. 23)

1. Ekdysteroidy – svlékací hormony. Základní je - ekdyson – odvozený od cholesterolu. Je to prohormon pro 20-hydroxyekdyson, na který se mění ve tkáních. Jeho syntéza

v prothorakálních žlázách je řízena PTH (viz níže). Jako steroidní hormon působí na úrovni DNA (viz výše), kde indukuje syntézu nových enzymů.

Ekdysteroidy jsou základní metamorfozní hormony, které kontrolují svlékání a metamorfozu a u dospělců řídí rozmnožování – tam jsou zdrojem ekdysteroidů gonády i další tkáně.

2. Juvenilní hormony – jsou to látky terpenoidní povahy odvozené od kyseliny farnesilové. Liší se přítomností radikálů na základní molekulové kostře. Jsou produkovány CA, odkud je jejich uvolňování řízeno – allatostatiny, allatotropinem i nervově. Jsou transportovány pomocí nosiče, který ho chrání před esterázami. Působí také na úrovni DNA. JH patří k základním metamorfozním hormonům – u nedospělých stádií brání nástupu metamorfozy a umožňuje řádný vývoj larev (resp. kukel). U imag se podílí na řízení reprodukce (indukuje syntézu vitelogeninů). Jeho vyvážená hladina je zásadní pro správný vývoj a její kolísání vede k vývojovým chybám.

Existuje řada analogů JH – juvenoidů. Jsou to syntetické i přírodní látky, které se v praxi používají ke kontrole hmyzích populací tím, že vyvolávají poruchy ve vyvážených hormonálních poměrech řídících biologické funkce hmyzu (metamorfózu, rozmnožování atd.).

3. Peptidické neurohormony

Několik desítek až stovek peptidů, které řídí prakticky všechny aspekty hmyzího života. Vznikají v neurosekretorických buňkách CNS – některé jsou řídicí, jiné výkonné.

Mezi nejznámější patří:

- PTH (prothoracicotropní hormony) – vznikají v neurosekretorických buňkách mozku a řídí činnost prothorakální žlázy a tím produkci ekdysteroidů.

- Adipokinetické hormony - základní metabolické neurohormony, které se nazývají stresové, protože řídí metabolické procesy, které vedou k produkci energie. Zároveň blokují syntetické procesy. Kontrolují řadu biochemických (aktivita enzymů) a fyziologických (aktivita srdce, svalový tonus, pohyb) procesů navazujících na výše zmíněnou metabolickou funkci.

8. **Hormonální soustava obratlovců**

Různé skupiny obratlovců mají podobné hormonální soustavy, ty se sice v detailech liší – hlavní rysy však zůstávají stejné. Nejlépe je hormonální soustava probádána u člověka, proto se následující údaje budou týkat především člověka (**Obr. 24, 25**).

Lidská endokrinní soustava zahrnuje tyto žlázy s vnitřní sekrecí:

1. Hypotalamo-hypofyzární soustava
2. Epifýza – šišinka

3. Štítná žláza
4. Příštítná tělíska
5. Brzlík
6. Nadledviny
7. Slinivka břišní – pankreas
8. Gonády – vaječníky, varlata

8.1. Hypotalamo hypofyzární soustava

Hypothalamus je uložen na spodině 3. komory mozkové jako součást - mezimozku (diencephalon) a tvoří s hypofýzou jeden funkční celek (**Obr. 26**). Hypothalamus je ústředí vegetativního nervového systému a shromažďuje informace z vnitřních orgánů spolu s informacemi o bolesti, stresu, emocích a vyhodnocuje je. Hypothalamus je nervově (axonálně) spojen s - neurohypofýzou (zadní lalok) a krátkou cévní spojkou s - adenohypofýzou (přední lalok). Adenohypofýza je teda endokrinní žlázou, neurohypofýza jen neurohemálním orgánem. Adenohypofýza nemá s hypothalamem nervové spojení, krevní spojení se nazývá – hypothalamo-hypofyzární portální systém.

Nervové buňky hypothalamu produkují 2 skupiny hormonů:

1. Pravé neurohormony – antidiuretický hormon (vasopresin) a oxytocin
2. Řídící faktory – uvolňovací (liberiny, releasing hormones, factors) a inhibiční (statiny, tlumivé) hormony (faktory), které ovlivňují aktivitu ostatních endokrinních žláz – hlavně adenohypofýzy.

8.1.1. Adenohypofýza

Vylučuje následující hormony (**Obr. 27**):

- Tropní:
 - adrenokortikotropní
 - thyreotropní
 - gonádotropní - folikulostimulující
 - luteinizační
- Efaktorové:
 - luteotropní (prolaktin)
 - růstový (somatotropní)

Většina těchto hormonů je řízena prostřednictvím – liberinů nebo statinů z hypothalamu, které se do adenohypofýzy dostávají krevním oběhem (**Obr. 28, 29**). Jejich výdej a působení je řízeno zpětnovazebně (**Obr. 30**).

V adenohypofýze je několik typů specializovaných buněk, kde se vytváří výše zmíněné hormony adenohypofýzy. Prekursorem významné skupiny peptidů hypofýzy je – POMC – proopiomelanokortin (vzniká i jinde v těle) (**Obr. 31**) a jeho štěpením vznikají různé

hormony: ACTH, endorfiny a enkefaliny - které chrání organismus před silnou bolestí a navozují stav euforie, a dále melanoforový hormon (MSH; viz dále).

Dále zde vznikají (**Obr. 32**):

a) Adrenokortikotropní hormon (kortikotropin, ACTH)

ACTH působí hlavně na kůru nadledvin a stimuluje produkci glukokortikoidů a částečně i mineralokortikoidů. Stimuluje i pohlavní žlázy a sekreci žaludečních šťáv. Je to stresový hormon, který zvyšuje pozornost a koncentraci a snižuje úzkost a depresi.

b) Tyreotropní hormon (tyreotropin, TSH)

Řídí tvorbu a sekreci hormonů štítné žlázy, ovlivňuje příjem jodidů žlázou a její růst – stimuluje produkci hormonů štítné žlázy do krve.

c) Folikuly stimulující hormon (folikulotropin, FSH)

Jeho hlavní funkcí je stimulace pohlavní činnosti. U žen stimuluje zrání folikulů a růst Graafova folikulu a tím sekreci estrogenů. U mužů podporuje spermatogenezi ve varlatech.

d) Luteinizační hormon (intersticiální buňky stimulující hormon, LH, ICSH)

U žen stimuluje ovulaci a tím vznik žlutého tělíska, podporuje tedy tvorbu - progesteronu, ale i estrogenů. U mužů stimuluje Leydigovy buňky k produkci - testosteronu.

Sekrece FSH a LH je řízena pomocí liberinu zvaného GnRH (gonadotropin releasing factor).

e) Luteotropní hormon (prolaktin, LTH)

Během těhotenství připravuje mléčnou žlázu ke kojení, odpovídá za tvorbu mléka po porodu, blokuje ovulaci a přerušuje menstruační cyklus během kojení.

f) Růstový hormon (somatotropin, STH) (**Obr. 33**)

Působí buď přímo na cílové tkáně nebo častěji v játrech (ale i ledvinách) podporuje vznik – somatomedinů, které působí jako efektorové hormony. STH stimuluje růst i metabolismus: stimuluje růst tkání, kalcifikaci, zpevnování kostí. Ovlivňuje metabolismus cukrů, tuků i bílkovin. Působí – hyperglykemicky – stimuluje štěpení glykogenu na glukózu a navíc zamezuje jejímu vstupu do buněk – čímž podporuje zvyšování hladiny glukózy v krvi. Působí tedy jako antagonist inzulínu (viz dále). Somatotropin stimuluje i lipázu, a tím lipolýzu.

Při jeho nedostatku v mládí vzniká – nanismus, při nadbytku – gigantismus. Při jeho nadbytku v dospělosti vzniká – akromegalie – zvětšování chrupavčitých částí těla – nos, uši atd.

8.1.2. Neurohypofýza (**Obr. 34, 35**)

Slouží jako neurohemální orgán hypothalamu a uvolňuje dva hormony – jediné pravé neurohormony u člověka (obratlovců):

a) Antidiuretický hormon (vasopresin, ADH)

Vzniká v neuronech supraoptického jádra hypothalamu (*mnemotechnická pomůcka: SOVA* SupraOptické jádro produkuje VAzopresin). Váže se na transportní látku – neurofyzin I, pak putuje axony do neurohypofýzy, kde zakončení axonu nasedá na krevní kapiláry. Odtud se podle potřeby uvolňuje. Působí na ledviny, kde reguluje propustnost epitelu sběrného kanálku pro vodu a ovlivňuje i její zpětnou resorpci – zadržuje vodu v těle. Sekrece je řízena osmolalitou tělních tekutin. Při nedostatku vody v těle se vyloučí a tím se sníží vylučování moči.

b) Oxytocin

Vzniká v neuronech paraventriculárního jádra hypothalamu a do neurohypofýzy je transportován pomocí - neurofyzinu II. Výdej do krve je obdobný jako u ADH. Stimuluje stahy dělohy a urychluje porod. Působí na kontrakci mléčné žlázy a ejekci mléka. U samců usnadňuje ejakulaci.

8.1.3. Střední lalok hypofýzy

U nižších obratlovců (některé ryby, žáby) zde vzniká hormon MSH (melanoforový hormon, melanocyty stimulující hormon), který zajišťuje barvoměnu v závislosti na osvětlení tím, že stimuluje produkci a uvolňování - melaninu. Střední lalok hypofýzy u člověka chybí, ale MSH se u člověka vyskytuje v adenohipofýze, kde vzniká z POMC (viz výše a také **Obr. 31**) a ovlivňuje tmavnutí kůže. Jeho koncentrace roste u gravidních žen, kde zvyšuje pigmentaci. Jeho antagonistou je – melatonin.

8.2. Šišinka (pineální orgán, epifýza)

Výběžek stropu 3. komory mozkové v mezimozku. Jedná se o jedno z míst, kde se předpokládá umístění „vnitřních hodin“ organismu. Hormonem je – melatonin vznikající ze serotoninu. Světlo jeho tvorbu tlumí, vzniká proto hlavně v noci. Melatonin se podílí na řízení cirkadiálních rytmů, potlačuje také pohlavní činnost – má tedy antigonádotropní účinky. Na jaře v souvislosti s delším dnem dochází k inhibici tvorby melatoninu, což vede ke zvýšení pohlavní činnosti. U člověka brání předčasně dospělosti.

8.3. Štítná žláza (glandula thyroidea)

Je největší endokrinní žlázou v těle. U savců je nepárová, rozdělená na dva laloky. U člověka se nachází po obou stranách štítné chrupavky v místech, kde hltan přechází v jícn. Štítná žláza je tvořena alveoly, které obsahují koloidní látku, která obsahuje bílkovinu – thyreoglobulin, který je schopen aktivně vychytávat a vázat jód a tvořit mono- a dijódtyrosin, což jsou prekursory tyroxinu (**Obr. 36, 37**). Ve štítné žláze vznikají následující hormony:

- T3 – trijodtyronin – který se považuje za prohormon pro T4
- T4 – tyroxin neboli tetrajodtyronin – z něj však zpětně může vznikat T3
- kalcitonin

Sekrece T3 a T4 je řízena z adenohipofýzy pomocí TSH. Jejich rolí je stimulace metabolismu. Mají vliv na růst a vývoj mozku, svalů, kostí, pohlavních orgánů a normální průběh funkcí celého organismu. T3 a T4 stimulují proteosyntézu, zvyšují metabolismus tuků a cukrů, čímž zvyšují spotřebu kyslíku – to zase vede k celkovému zvýšení tkáňových oxidací a produkci tepla. Jsou to jedny z hlavních kalorigenních hormonů. U obojživelníků je při jejich nedostatku zastavena metamorfóza (při nadbytku nastává zase překotná metamorfóza), plazi se nesvlékají.

Poruchy sekrece T3 a T4 vedou ke vzniku volete (strumy). Hypofunkce způsobuje poruchy psychického i fyzického vývoje – kretenismus. Hyperfunkce – Basedova choroba – psychomotorický neklid, vystouplé oční bulvy.

Kalcitonin – hypokalcemický hormon, je produkován ve štítné žláze tzv. C-buňkami (**Obr. 38**). Snižuje hladinu vápenatých iontů v krvi a stimuluje jejich ukládání do kostí a inhibuje jejich uvolňování – proto se používá k léčbě osteoporózy. Kalcitonin řídí tedy obsah vápníku v krvi – kalcémii. Snižením kalcémie se snižuje i koncentrace – fosforu a hořčíku v plazmě. Kalcitonin snižuje také zpětné vstřebávání vápníku (ale i P a Mg) v trávicí soustavě a ledvinách – tyto prvky tedy odchází ve zvýšené míře z těla a není zvyšována nežádoucí koncentrace Ca v krvi.

Jeho antagonistou je – parathormon, mezi nimi ale není zpětná vazba. Oba se regulují zpětnovazebně svou vlastní sekrecí.

8.4. Příštitná tělíska (glandula parathyroidea)

Leží v zadní části štítné žlázy (vývojově se poprvé objevuje u obojživelníků). Produkují – parathormon – který zvyšuje hladinu vápenatých iontů v krvi v případě hypokalcémie – je to tedy – hyperkalcemický hormon. Parathormon uvolňuje vápník z kostí (stejně tak i fosfor), snižuje jeho vylučování ledvinami a zvyšuje také vstřebávání vápníku ze střeva. Jeho primární účinek spočívá ve snížení zpětné resorpce fosfátů, které tak více odchází ledvinami a jejich koncentrace v krvi klesá – to umožňuje zvyšování hladiny vápenatých iontů v krvi.

Při nedostatku parathormonu je málo vápníku v plazmě, což vede ke zvýšení nervosvalové dráždivosti a ke – křečím. Při nadbytku vzniká – osteoporóza – demineralizace kostí.

Na vápníkové rovnováze se podílí i derivát vitamínu D – D-hormon, jeho aktivní forma se nazývá – kalcitriol. Kalcitriol je steroidní hormon, který má podobné účinky jako

parathormon. Může se syntetizovat i v kůži z cholesterolu – vzniklé meziproducty se upravují v játrech a ledvinách.

8.5. Brzlík (thymus)

Je umístěn po stranách trachey, patří k lymfatické tkáni a je součástí imunitní soustavy – dozrávají v něm – T-lymfocyty. V brzlíku vznikají polypeptidy – thymosiny, aktivní jsou hlavně v době pohlavního dospívání a ovlivňují funkce imunitního obranného systému.

8.6. Nadledviny (glandulae suprarenales)

Nadledviny jsou párová žláza nad horním pólem ledvin (**Obr. 39**). Skládají se ze dvou fylogeneticky a funkčně odlišných částí – dřeň a kůra. U nižších obratlovců jsou obě části odděleny.

8.6.1. Kůra nadledvin

V kůře nadledvin vznikají steroidní hormony, které ovlivňují metabolismus živin a minerálních látek, stres a pohlavní funkce.

Kůra se skládá ze 3 vrstev (Obr. 40):

- zona glomeruloza – uvolňuje - mineralokortikoidy, z nichž nejdůležitější je - aldosteron, který stimuluje zpětnou resorpci – sodných iontů v ledvinách, potních a slinných žlázách a v trávicí trubici. Při zadržování Na^+ (a Cl^-) v těle je současně zadržována i voda a zvyšuje se objem extracelulární tekutiny. Aldosteron stimuluje také syntézu mRNA, a tedy i bílkovin.

Sekrece aldosteronu je regulována podle biochemických změn v těle - především změn v obsahu iontů a vody. Sekrece je komplikovaná kaskáda reakcí (**Obr. 41**), která je spuštěna produkcí ACTH, který stimuluje krevní bílkovinu – renin uvolňovanou z ledvin. Renin pak pozitivně ovlivňuje přeměnu angiotenzinogenu (z jater) na angiotenzin I, ze kterého vzniká za katalytického působení ACE (angiotenzin converting enzyme) angiotenzin II, který přímo stimuluje uvolňování aldosteronu. Systém se označuje jako RAAS (renin – angiotenzin – aldosterone - system).

Snížená sekrece aldosteronu vede k – Addisonově chorobě – dochází ke ztrátě sodných iontů, ztrátě tekutin a poklesu krevního tlaku.

- zona fasciculata – uvolňuje glukokortikoidy (Obr. 42), nejdůležitější je – kortizol a kortikosteron. Glukokortikoidy zvyšují glykémii, zesilují srdeční stah, stimuluji produkci žaludeční šťávy, podporují retenci vody a působí protizánětlivě – fungují jako stresové hormony. Ovlivňují tak metabolismus prakticky všech živin, hlavním místem katabolismu glukokortikoidů jsou – játra. Glukokortikoidy jsou při transportu vázány na globulin krevní plazmy – transkortin. Jejich výdej je složitě řízen přes ACTH a cirkadiální rytmy.

Glukokortikoidy mají také protizánětlivý, a tedy imunosupresivní účinek, a proto se používají k léčbě alergií, revmatických a artritických bolestí.

Nově popsanou skupinou hormonů vylučovaných v zona fasciculata jsou – 21 aminokortikoidy, které mají velmi příznivé účinky při akutním poškození mozku, protože vychytávají volné, velmi reaktivní kyslíkové radikály: O_2^- – superoxidový radikál, OH^- – hydroxylový radikál nebo peroxid vodíku H_2O_2 . Tyto – volné kyslíkové radikály – jsou příčinou poškození buněčných membrán i celých buněk a podílí se na vzniku řady vážných onemocnění (např. Alzheimerova choroba).

- zona reticularis – uvolňuje – androgeny, které mají podobné účinky jako pohlavní hormony a dále i estrogeny (u obou pohlaví). Androgeny posilují mužské znaky (při zvýšené sekreci i u dívek). Fyziologická úloha hormonů zona reticularis je zastíněna jejich sekrecí v pohlavních žlázách, ale korové pohlavní hormony mohou korigovat určité nedostatky v sekreci obou typů hormonů z pohlavních žláz.

8.6.2. Dřeň nadledvin

Buňky dřeně jsou nervového původu, patří k vegetativnímu nervovému systému a jejich činnost je ovlivněna vlákny sympatiku. Dřeň je řízena také z hypotalamu. Syntetizují se zde - katecholaminy – adrenalin (epinefrin) a noradrenalin (norepinefrin).

Tyto hormony se vylučují především při psychické a fyzické zátěži organismu, kdy se mobilizují energetické rezervy. Dále zvyšují srdeční frekvenci, průtok krve svaly a mozem a naopak snižují průtok krve ledvinami. Stimulují tvorbu glukózy glykogenolýzou v játrech, čímž celkově stoupá hladina metabolizovatelných substrátů v krvi a zvyšuje se vstup glukózy do buněk. Zvyšuje se akceschopnost organismu. Noradrenalin stimuluje také produkcii tepla u mláďat savců. Kalorigenní účinky má i adrenalin.

Syntéza katecholaminů vychází z aminokyselin fenylalaninu nebo tyroxinu přes DOPA a DOPamin (**Obr. 43, 44**). Sekrece je řízena sympatickými nervy, které vychází z míchy, prochází příslušnými ganglii sympatického kmene ovšem bez synapse a vedou dále přímo do dřeně nadledvin. Zde se synapsí napojují na buňky produkující katecholaminy: do synapse se jako mediátor uvolňuje acetylcholin, který řídí sekreci katecholaminů (**Obr. 45**).

Oba katecholaminy působí jako mediátory v nervovém systému – především noradrenalin v sympatiku.

8.2.3. Stres

Stress – je soubor negativních podnětů fyzického či psychického charakteru na organismus. Vlastní podnět se nazývá – stresor, ten narušuje fyzickou integritu a chemickou stabilitu organismu. Jako stresor může působit – poranění, bolest, nemoc, infekce, fyzická námaha a celá škála psychických zátěží (např. zkouška z Fyziologie živočichů a člověka). Dnes je

významný tzv. psychogenní stress, který představuje souhrnný psychický tlak prostředí na organismus. Organismus reaguje na stres spuštěním anti-stresových reakcí s cílem eliminovat nebo alespoň snížit dopad stresu na živočišný (lidský) organismus a zajistit normální fungování fyziologických funkcí.

Nástup stresu a obrana proti němu zahrnuje několik vzájemně se aktivujících reakcí, na kterých se účastní nervová a endokrinní soustava:

1. Poplachová reakce (Obr. 46) - poté co CNS zaznamená stresový podnět, dojde (1) k aktivaci sympatiku, který zahrnuje uvolnění adrenalinu z dřeně nadledvin a mobilizaci zásob energie (glykogenolýza a lipolýza). Následuje (2) výdej - kortikoliberinu z hypothalamu, což vede k produkci ACTH z adenohipofýzy a následně glukortikoidů z kůry nadledvin. Aktivuje se také (3) hormon – glukagon z pankreatu. Mobilizace hormonů je doprovázena (4) mobilizací dalších fyziologických funkcí převážně nervovou soustavou - hlavní roli hraje sympatikus. Zvyšuje se srdeční činnost, stoupá tlak krve a její průtok metabolicky důležitými orgány, zrychluje se dýchání a zásobování tkání kyslíkem a zrychluje se metabolismus. Stresová reakce je doprovázena psychosomatickými projevy jako je pocení, červenání, strach atd.

2. Rezistentní fáze – mobilizací předchozích hormonů je dosaženo hyperglykémie, dochází ke glukoneogenezi z rozpadajících se bílkovin, mobilizaci lipidů, útlumu zánětlivých reakcí, rozpadu lymfocytů a retenci iontů s cílem udržet stálý objem cirkulujících tekutin. Pokud je v této fázi utlumeno nebo odstraněno působení stresoru, glukokortikoidy mechanismem zpětné vazby omezí výdej celé hormonální kaskády a organismus se vrací na stálou fyziologickou úroveň.

3. Fáze rozvratu – nastává tehdy je-li stresor příliš silný např. při silné infekci, rozsáhlém poranění nebo dlouhodobém působení chladu. Obranný mechanismus organismu se stává nedostačující a jeho život je ohrožen.

8.7. Slinivka břišní (pankreas)

Žláza s vnitřní i vnější sekrecí. Hormony vznikají v – Langerhansových ostrůvcích (u člověka je jich 200 000 – 1 700 000) typu α , β a D neboli σ . Patří sem:

- Inzulín – nejznámější metabolický hormon. Molekula inzulínu se skládá se ze dvou polypeptidických řetězců (A, B), které jsou spojeny disulfidickými můstky a které mají dohromady 51 aminokyselin – řetězec A obsahuje 21 aminokyselin a řetězec B 30 aminokyselin (**Obr. 47**). Inzulín zasahuje do metabolismu všech živin – cukrů, tuků i bílkovin (**Obr. 48**). Je produkován - β -buňkami. Inzulín patří k hypoglykemizujícím hormonům – snižuje glykémii tím, že (1) zvýšuje vstup glukózy do buněk a (2) aktivuje tvorbu glykogenu v játrech a svalech. Dále aktivuje tvorbu tuků z glukózy a snižuje glukoneogenezu. Stimuluje

také vstup aminokyselin do jater a svalů, čímž podporuje proteosyntézu - má tedy – anabolické účinky.

Inzulín je aktivní především v době, kdy je organismus v klidu. Jeho hlavní úlohou je tvorba buněčných zásob, které se pak v případě potřeby mobilizují antagonisty inzulínu.

Hlavním podnětem pro uvolňování inzulínu je zvýšení hladiny cukrů v těle. Jeho vylučování je však řízeno také glukagonem, růstovým hormonem, některými tkáňovými hormony (gastric inhibitory peptide), adrenalinem a zvýšenou hladinou aminokyselin v krvi.

Poruchy sekrece inzulínu vyvolávají – cukrovku – diabetes melitus. Ta je podle původu dvojího typu:

- diabetes I. typu – kdy dochází k nedostatečné produkce inzulínu (léčí se aplikací inzulínu)
- diabetes II. typ. – je způsoben necitlivostí tkání k inzulínu čili poruchou inzulínového receptoru (k léčení stačí většinou vhodná dieta)

Oba typy způsobují hyperglykémii, glykosurii (zvýšený obsah glukózy v moči) a snižují zásoby lipidů a proteinů v buňkách (buňky „hladoví“). Tukové částice se akumulují v krvi jako ketonové metabolity, a glukóza se váže na bílkoviny za vzniku glykoproteinů, které poškozují původní funkce bílkovin. To vede k poruchám funkce jater a dalších orgánů – vznikají kardiovaskulární problémy a diabetická katarakta (poškození čočky a sítnice vedoucí až k oslepnutí, poškození ledvin, trávicího ústrojí, pohlavních orgánů atd.)

Zvýšená produkce inzulínu vede k – hypoglykémii.

- Glukagon – produkují ho α -buňky. Je antagonistou inzulínu – má hyperglykemizující účinky. Zvyšuje glykémii – štěpením glykogenu v játrech (ne ve svalech!), stimuluje také štěpení tuků aktivací lipázy, stimuluje glukoneogézu. Podílí se tedy na mobilizaci procesů vedoucích k produkci energie, takže se také podílí na řešení stresových reakcí. Sekrece glukagonu je stimulována nízkou hladinou glukózy – uplatňuje se zde negativní zpětnou vazbou.

- Somatostatin – vzniká v δ -buňkách, tlumí produkci inzulínu i glukagonu a inhibuje také produkci – tyreotropního a somatotropního hormonu v hypothalamu.

8.8. Pohlavní hormony

Pohlavními žlázami člověka jsou – vaječníky (ovaria) a varlata (testes), které produkují pohlavní buňky, ale také pohlavní hormony. Pohlavní hormony jsou produkovány také v kůře nadledvin v zona reticularis (viz výše). Primární pohlavní hormony jsou – steroidy (**Obr. 49, 50**), jejich prekurzorem je - cholesterol. Jako steroidní hormony se váží na intracelulární receptory a řídí genovou expresi specifických genů. Jejich výdej je řízen z adenohipofýzy pomocí luteinizačního (LH) a folikulostimulačního hormonu (FSH) (viz výše), výdej těchto

hormonů je zase kontrolován prostřednictvím GnRH (viz výše) z neuronů hypothalamu. Steroidní hormony vykazují negativní zpětnou vazbu na GnRH i na LH a FSH.

U každého pohlaví nalezneme jak samčí, tak samičí hormony, ale v jiném poměru. Pohlavní hormony ovlivňují dospívání jedince, tvorbu pohlavních buněk, vývoj a diferenciaci pohlavních orgánů, vznik sekundárních pohlavních znaků, vývoj oplozeného vajíčka, pohlavní cykly a ostatní znaky a chování související s rozmnožováním.

Vaječníky

Kromě pohlavních buněk produkují hormony – estrogeny a gestageny:

- estrogeny – estradiol (hlavní), estron, estriol. Jsou produkovány v – Graafově folikulu. Estrogeny (**Obr. 51**) podporují výstavbu děložní sliznice v proliferační fázi, ovlivňují sexuální chování a další sekundární pohlavní znaky, podporují růst tkání souvisejících s rozmnožováním, podporují tvorbu mléčných kanálků, zvyšují citlivost sliznice dělohy k oxytocinu a tím podporují její kontrakce.

- progesteron – (nej důležitější gestagen), produkuje ho – žluté tělísko. Hlavní úlohou progesteronu je připravit děložní sliznici k nidaci oplozeného vajíčka. To vyžaduje předchozí působení estrogenů, které zvyšují počet receptorů pro progesteron. Hlavním cílovým orgánem progesteronu je především děloha, kde působí na zhmotnění svaloviny a na přechod slizniční vrstvy z proliferační fáze, navozené estrogeny do fáze sekreční (viz také dále).

Progesteron dále podporuje růst mléčné žlázy, snižuje citlivost dělohy k oxytocinu, zabraňuje zrání dalších folikulů, tlumí stahy dělohy.

Estrogeny řídí procesy vedoucí k produkci a oplození vajíček, zatímco progesteron řídí následné procesy včetně ochrany oplozeného vajíčka a jeho další vývoj.

Varlata (Obr. 52)

Produkují hormon – testosteron, který vzniká v - Leydigových buňkách, které jsou pod kontrolou luteinizačního hormonu (LH) a částečně i FSH. Adenohypofýza současně stimuluje Sertoliho buňky (vznikají v nich spermie) k tvorbě – testosteron vázajícího proteinu, který slouží jako receptor pro tento hormon. Testosteron vyvolává zrání spermií – tj. přeměnu spermatogónií ve spermatocyty, které prochází meiózou a dávají vznik spermatidám, které zrají ve spermie. Testosteron podporuje růst a vývoj pomocných pohlavních struktur, podporuje rozvoj pohlavních orgánů a sekundárních pohlavních znaků, samčí chování, stimuluje proteosyntézu (proteoanabolický účinek) – tvorbu svalové hmoty. Testosteron se spolu s pohlavním chromozomem Y podílí na mužském pohlavním fenotypu.

Testosteron je v malé míře produkován také ováriemi a jeho význam u žen narůstá v období menopauzy.

8.9. Hormonální řízení pohlavní činnosti

Smyslem rozmnožování je zachování druhu a přenos genetické informace na potomstvo. Na molekulární úrovni dochází k replikaci DNA, syntéze organických látek a změnám ve vnitřních strukturách buněk. Na řízení rozmnožovacího procesu se značnou měrou podílí řada hormonů.

8.9.1. Ovariální cyklus (Obr. 53)

Ovariální cyklus se vyvinul během evoluce proto, aby zajistil postupnou produkci potomstva do vhodných podmínek vnějšího prostředí (dostupnost potravy, vhodné počasí atd.) – velká produkce potomstva během krátkého období by mohla ohrozit existenci druhu. Rodiče by nebyli schopni zajistit potomkům potravu, ochranu a další předpoklady přežití. U savců má hormonální řízení samičího cyklu podobný průběh. U člověka se hormonální a následné fyziologické a vývojové procesy shrnují do – menstruačního cyklu. Ten začíná u žen s nástupem puberty a končí s nástupem menopauzy – během tohoto období dozraje ve vaječnicích ženy asi 400 vajíček.

Cyklus začíná menstruačním krvácením. Po jeho ukončení se v období od 5. do 14. dne cyklu zvyšuje postupně produkce FSH, pod jehož vlivem dozrává ve vaječniku Graafův folikul, který začne produkovat estradiol-E₂. Ten pozitivně zpětnovazebně ovlivňuje produkci FSH a LH. Pod vlivem E₂ se také regeneruje děložní sliznice a tím nastává – proliferační čili folikulární fáze. V polovině cyklu (14. den) vysoká hladina LH vyvolá – ovulaci, prasknutí folikulu a uvolnění vajíčka a vznik – žlutého tělíska – vznik ovulární fáze. Ta je ideální pro oplození. Žluté tělísko produkuje hlavně progesteron, ale také určité množství E₂. Progesteron vyvolá – sekreční (luteální) fázi, kdy děložní sliznice roste a produkuje hlen – to je příprava k přijetí oplozeného vajíčka. Snižuje se také kontraktilita dělohy, čímž se snižuje riziko předčasného porodu. Progesteron ale dále tlumí produkci hlavně LH a také FSH, a tak žluté tělísko zbavené jejich ochrany postupně zaniká a hladina – progesteronu i estrogenů klesá. Tím je přerušena ochrana děložní sliznice, dochází ke stažení cév, přerušeni přívodu živin, odumření částí sliznice. To má za následek krvácení a odlupování odumřelých částí – menstruace.

Hormonální antikoncepce – spočívá v zásahu do vyrovnaných hormonálních poměrů řídících menstruační cyklus. Jedna z metod je založena na principu, kdy progesteron tlumí sekreci LH. Proto podávání progesteronu (spolu s E₂) v první polovině cyklu brání výdeji LH a tím i ovulaci.

8.9.2. Těhotenství, porod, laktace (člověk)

Jestliže dojde k oplození vajíčka, cyklus se zastaví a z oplozeného vajíčka vzniká zygota, ze které se dále vyvíjí – zárodek. Spolu s ním se zároveň vyvíjí i placenta, která zajišťuje pro

plod funkci plic, trávicí soustavy, ledvin a jater. Má také endokrinní funkci. Progesteron, ale i estrogeny a jsou na začátku těhotenství vylučovány žlutým tělískem, které je udržováno pomocí – choriongonadotropinu (CG), který vzniká v placentě a nahrazuje funkci LH. CG vzniká již 10. den těhotenství a na jeho průkazu v moči je založen těhotenský test.

Od druhého měsíce těhotenství produkce CG ustává, což vede k zániku žlutého tělíska, ale produkci P i E₂ v této době již přebírá sama placenta. Placenta dále produkuje – chorion somatomamotropin ovlivňující růst a vývoj plodu.

Plod je spojen s placentou pupečnickem. Krevní oběhy plodu a matky – nejsou – propojeny. Přenos látek mezi oběma oběhy se uskutečňuje v choriu placenty.

Před porodem klesá hladina progesteronu a zvyšuje se citlivost dělohy vůči – oxytocinu, který vyvolává děložní stahy. Porod usnadňuje také další hormon placenty – relaxin, který způsobuje relaxaci vaziva pánve a spony stydké.

Laktace je řízena adenohypofyzárním hormonem – LTH (prolaktinem), který během kojení přerušuje menstruační cyklus a brání ovulaci.

8.10. Shrnutí endokrinního řízení vybraných fyziologických funkcí

1. Řízení hladiny krevní glukózy – (**Obr. 54**) glukóza má pro metabolismus klíčový význam, proto je její hladina u obratlovců (ne u hmyzu!) pečlivě kontrolována. Glukóza se využívá jako zdroj energie nebo se ukládá ve formě glykogenu nebo tuků. U hladovějícího organismu se glukóza tvoří z necukerných zdrojů procesem – glukoneogeneze.

- hypoglykemizující hormon
inzulín

- hyperglykemizující hormony
glukagon
katecholaminy – adrenalin a noradrenalin
glukokortikoidy – kortizol a kortikosteron
růstový hormon – somatotropin

2. Řízení syntézy bílkovin a růstu – (**Obr. 55**) růst je ireversibilní zvětšování počtu a velikosti buněk, jejich diferenciací a regenerací – podstatou je syntéza bílkovin

- růstový hormon
- thyreoidní hormony T3 a T4
- pohlavní hormony
- inzulín
- aldosteron

3. Řízení produkce tepla – (**Obr. 56**) termogenní hormony řídí - netřesovou termogenezi, což přispívá k udržování tělesné teploty spolu se svalovým třesem

- noradrenalin – hlavní hormon netřesové termogeneze
- adrenalin
- tyroxin
- skupina hormonů se slabším účinkem: ACTH, kortizol, inzulín, STH, glukagon

4. Řízení výměny iontů a vody (**Obr. 57, 58**)

- antidiuretický hormon – vasopresin
- aldosteron
- parathyreoidní hormon
- kalcitonin

8.11. Tkáňové hormony

Tvoří velmi různorodou skupinu buněčných produktů, které působí – parakrinně – jejich signály jsou určeny bezprostřednímu okolí a mají krátký poločas rozpadu.

1. Gastrointestinální peptidy (**Obr. 59** - syntetizují se v trávicí trubici a řídí procesy trávení a vstřebávání živin. Některé z nich jsou známy už dlouho, většina jich však byla popsána koncem minulého století (**Obr. 60**))

1.1. Gastrin – jeden z nejznámějších (**Obr. 61**), syntetizuje se v žaludku, duodenu, a slinivce. Stimuluje trávicí procesy, sekreci žaludečních šťáv, střevních šťáv, produkci všech trávicích enzymů včetně slinivky. Gastrin je strukturně příbuzný s některými dalšími gastrointestinálními hormony a tvoří s nimi – gastrinovou rodinu (**Obr. 62**).

1.2. Bombesin – stimuluje produkci gastrinu, trávicích šťáv motilitu střev a žlučníku

1.3. Somatostatin – syntetizuje se v žaludku, hypothalamu, tenkém střevě, D-buňkách slinivky. Má vliv na sekreci jiných hormonů (inhibiční), inhibuje také motilitu a sekreční aktivitu trávicí soustavy. Inhibuje tvorbu a sekreci inzulínu a glukagonu.

1.4. Pankreatický polypeptid (PP) – syntetizuje se ve slinivce i trávicí soustavě, stimuluje motilitu střev a sekreci pankreatické šťávy.

1.5. Vasoaktivní intestinální polypeptid (VIP) – syntetizuje se v duodenu, stimuluje sekreci střevní a pankreatické šťávy, játra a hormony slinivky. Inhibuje uvolňování gastrinu a motilitu žaludku a žlučníku.

1.6. Cholecystokinin (cholecystokinin-pankreozymin = CCK-PZ) – syntetizuje se v duodenu, aktivuje žlučník, stimuluje motilitu střev a sekreci žaludeční a pankreatické šťávy i hormonů.

1.7. Chymodenin – syntetizuje se v duodenu, stimuluje sekreci slinivky.

1.8. Enteroglukagon – syntetizuje se v duodenu, inhibuje sekreci slinivky a stimuluje růst střevní sliznice.

1.9. Gastric inhibitory peptide (GIP, enterogastron) – syntetizuje se v duodenu, inhibuje uvolňování gastrinu, sekreční aktivitu a peristaltiku trávicí soustavy, ovlivňuje vstřebávání vody, stimuluje endokrinní pankreas.

1.10. Motilin – syntetizuje se v duodenu, stimuluje motilitu žaludku a trávicího ústrojí a tvorbu pepsinogenů.

1.11. Sekretin – syntetizuje se v duodenu, inhibuje sekreci gastrinu a žaludeční šťávy, stimuluje pankreas, tvorbu žluči a erythropoetinu, podporuje vstřebávání vody a zánětové reakce.

1.12. Villikinin – syntetizuje se v duodenu, zvyšuje intenzitu stahů střevních klků

1.13. Hepatokinin – zvyšuje sekreci žluči v játrech.

1.14. Neurotenzin - syntetizuje se v ileu, stimuluje motilitu trávicí soustavy a endokrinní pankreas.

1.15. Ghrelin – syntetizuje se v žaludeční sliznici (**Obr. 63**) – částečně také ve sliznici tenkého střeva i jiných orgánech. Je to primárně hormon hladu, stimuluje chuť k jídlu prostřednictvím centra hladu/sytosti v hypothalamu (**Obr. 64**). Jeho hladina kolísá s příjmem potravy a je koordinována s hormonem sytosti leptinem (viz dále) i dalšími hormony (např. obestatinem). Ghrelin stimuluje také růstový hormon, syntázu oxidu dusnatého (viz níže) a má řadu funkcí v mozku např. v procesu učení.

2. Hormony tukové tkáně (**Obr. 65**)

Poměrně mladá skupina hormonů, které dokazují, že tuková tkáň není pasivní, ale je schopná produkovat také biologicky aktivní látky (**Obr. 66**).

2.1. Leptin – kromě tukové tkáně je tvořen i jinde (žaludek, mozek). Je označován jako hormon sytosti (**Obr. 67**), protože jeho hlavním úkolem je adaptovat organismus na dlouhodobé hladovění. Podílí se tedy na udržování energetické homeostázy a jeho obsah koreluje s obsahem tuku v organismu. Má řadu jiných menších funkcí v organismu.

Leptin a ghrelin (viz výše) jsou hlavními regulátory příjmu potravy (**Obr. 68**).

2.2. Adiponectin (**Obr. 69**) – snižuje hladinu tuků v játrech a svalech, protože zvyšuje inzulínovou senzitivitu zvýšenou oxidací tuků. Jeho nedostatek vede k obezitě, u anorektiků je jeho hladina naopak vysoká. Zajímavé je, že jeho hladina v krvi je asi 1000x vyšší než u většiny jiných hormonů.

2.3. Resistin – zasahuje do metabolismu glukózy a funkcí inzulínu. Resistin v tukových buňkách potlačuje vliv inzulínu na využití glukózy. Má vztah k obezitě diabetických pacientů.

3. Tkáňové hormony ledvin (**Obr. 70**)

3.1. Renin – (viz výše) ovlivňuje koncentraci solí v organismu (systém RAAS), stimuluje aldosteron

3.2. Angiotenzin I a II – (viz výše) vzniká vlivem reninu, zvyšuje krevní tlak a vazokonstrikci, stimuluje tvorbu erytropoetinu

3.3. Erytropoetin – je to hormon s anti-apoptickým účinkem, stimuluje syntézu nukleových kyselin v erythroblastech a zajišťuje tak produkci až 200 miliard krvinek denně (**Obr. 71**).

Dále zvyšuje příjem železa a expresi genů pro transferin, globin a enzymů pro syntézu hemu

3.4. Calcitriol (hormon D) – derivát vitamínu D, ovlivňuje vstřebávání vápenatých iontů a fosforu ve střevech i ledvinách

4. Tkáňové hormony jater (**Obr. 72**)

4.1. Kininy – uvolňují kinogenázy. Patří sem - kalidin a bradykinin – vyvolávají vazodilataci a snižují krevní tlak, ovlivňují permeabilitu membrán, vznikají při poškození tkání a při šoku. Podporují zánětlivé reakce po působení histaminu, aktivují lymfocyty.

4.2. Erytropoetin (viz výše)

4.3. Somatomediny (viz výše)

4.4. Angiotenzin I (viz výše)

5. Tkáňové hormony plic (**Obr. 73**)

5.1. Angiotenzin II (viz výše)

5.2. Histamin - je odvozen od aminokyseliny histidinu, vyskytuje se v žírných buňkách, které jsou přítomny v různých tkáních, uvolňuje se při alergických a parazitárních onemocněních. Způsobuje vazodilataci, je to budivá látka pro receptory bolesti.

5.3. Serotonin – (**Obr. 74**) vyskytuje se v trombocytech a erythrocytech, má vazokonstrikční účinek, působí i jako mediátor, v šišince z něj vzniká melatonin.

5.4. Prostaglandiny – metabolity kyseliny arachidonové (eikosanoidy). Ovlivňují adenylátcyklázový systém, lipolýzu, mají vazomotorické účinky, inhibují sekreci žaludku, ovlivňují sexuální chování prostřednictvím mozku.

5. Hormony produkované krevními elementy (**Obr. 75**)

5.1. Histamin (viz výše)

5.2. Serotonin (viz výše)

5.3. Leukotrieny - uvolňované např. bílými krvinkami při zánětech a infekcích a alergických reakcích. Kromě jiných účinků výrazně zužují průdušky, podílejí se proto na astmatickém záchvatu

5.4. Kininy (viz výše)

5.5. Heparin – mukopolysacharid obsahující síru, vzniká v žírných buňkách spolu s histaminem. Působí protisrážlivě – inaktivuje trombokinázu.

6. Hormony produkované neurony (**Obr. 76**)

6.1. Endorfiny – jsou opioidní peptidy, které mají účinky morfinu („endogenní morfiny“), působí také jako neurotransmitory a neuromodulátory. Modulují spánek, ovlivňují náladu – říká se jim také „hormony štěstí“, protože při uvolnění do mozku způsobují dobrou náladu a pocity štěstí, zvyšují výkonnost a prahovou hladinu bolesti (**Obr. 77**). Ovlivňují také sekreci gonádotropinů. Endorfiny jsou odvozeny od – proopiomelanokortinu (POMC).

6.2. Enkefaliny (Leu- a Met-enkefalin) – jsou příbuzné endorfinům a mají i podobné funkce. Navíc mají tlumivý vliv na pankreas, zpomalují vyprazdňování žaludku a střev.

7. Hormony srdce a cév (**Obr. 78**)

7.1. Atriový natriuretický faktor (ANF) – zabraňuje přetížení srdce, vyvolává dilataci a tím pokles krevního tlaku. Ovlivňuje sekreci aldosteronu, reninu a ADH – to způsobuje větší odvod vody a sodných iontů z těla

7.2. NO - oxid dusnatý – vzniká v endotelu cév z argininu za katalytického působení NO syntázy, označuje se jako „plynný hormon cév“. Má primárně vazodilatační účinky, čehož je dosaženo tím, že spouští kaskádu reakcí vedoucích k aktivaci enzymů snižujících hladinu vápenatých iontů v buňkách hladkých svalů cév (**Obr. 79**); podílí se však i na řadě dalších dějů - na imunitních reakcích, pozitivně ovlivňuje paměť a má vliv i na synchronizaci biorytmů.