

5.2 Hormony

struktura a funkce

- Sloučeniny tvořené v určitém orgánu, tkáni nebo buněčném systému, uvolňované do krve a vyvolávající specifický regulační účinek v jiných orgánech a tkáních
- Vnitřní sekrece – proces výdeje hormonu do krve, žlázy se potom nazývají endokrinní (žlázy s vnitřní sekrecí)
- Tkáňové hormony – tvořeny buňkami neodlišenými od okolní tkáně
- Cílený účinek – hormon působí buď na cílovou tkáň (kortikotropin na nadledviny), nebo má stejný účinek v různých tkáních (insulin, adrenalin)



- Celkové účinky – hormony, které působí na metabolismus (thyroxin)
- Každý hormon má své specifické účinky
- Mohou vykazovat i jinou aktivitu, než jen hormonální (např. neuromediátorovou)
- Syntetické analogy hormonů mohou mít posunutý účinek nebo působit antagonisticky (syntetické steroidy se zesíleným protizánětlivým či anabolickým účinkem)
- Vyznačují se vysokou účinností (fyziologické koncentrace v krvi mezi 10^{-6} – 10^{-12} mol/l)



MECHANISMUS ÚČINKU HORMONŮ

- Podstatou je vazba na receptor
- Více účinků jednoho hormonu může být zprostředkováno několika druhy receptorů a tím i několika mechanismy
- Pouze buňky vybavené příslušnými receptory odpovídají na působení hormonu, protože vazba na receptor je podmínkou jeho dalšího účinku na buňku
- **1. Účinek na membránové nosiče**
 - ovlivněn transport látek přes membrány (insulin)



• 2. Působení prostřednictvím cAMP

- Způsobuje aktivaci a inaktivaci enzymů
- Změna aktivity hotových molekul enzymů nebo nosičů je rychlá
- Hormon se váže na receptor, který je regulační částí molekuly enzymu adenylátcyklázy → přeměna ATP na cAMP, ten vyvolává vlastní změny aktivací několikasupňového systému (adrenalin a glukagon působící na tvorbu a odbourávání glykogenu)
- Několehastupňový systém = kaskáda = zesílení efektu – 1 cAMP katalysuje vznik dalších cAMP, z nichž každá aktivuje mnoho molekul dalšího enzymu
- Inaktivaci cAMP zajišťuje uvnitř buněk přítomnost enzymu nukleosidfosfodiesterasy – přeměna cAMP na neúčinný 5-AMP



- **3. Působení na systém bílkovin na ribosomech**
 - Na úrovni translace (hormony štítné žlázy)
- **4. Indukce proteosyntézy na úrovni buněčného jádra**
 - Na úrovni transkripce
 - Hormon působí jako depresor: váže se na represor (tj. bílkovinu, produkovanou regulatorním genem) a tím jej inaktivuje a vyvolává depresi – uvolňuje gen-operátor pro zahájení syntézy příslušných bílkovin
 - Jeden z mechanismů působení steroidních hormonů
- **5. Působí na syntézu DNA a dělení buněk**
 - předpokládáno u kortikotropinu



REGULACE HORMONÁLNÍHO PŮSOBENÍ

- Spolu s NS patří hormony k informačním systémům organismu a slouží k udržování homeostázy
- Přenos informací humorálním systémem je oproti nervovému vzruchu o poznání pomalejší
- Hotovost hormonu se neustále doplňuje, aby byl k dispozici v okamžiku jeho potřeby
- Zásoba hormonu se ukládá v endokrinní žláze ve formě sekrečních granul nebo folikulů, odkud je v případě potřeby secernován



- Hormony se v krvi váží na transportní (plasmatické) bílkoviny, takto se hormon udrží déle v cirkulaci a zpomalí se jeho účinek
- Část cirkulujícího hormonu se vyskytuje i ve volné formě
- Přechod hormonu na cílový receptor závisí na rozdílu jeho afinit k receptoru a k transportní bílkovině
- Před nadbytkem hormonů chrání jejich včasná eliminace
- Hormony jsou secernované v určitých rytmech (modulační vlivy CNS)
- Pomalé rytmy (několik týdnů) jsou charakteristické pro ženské pohlavní hormony
- Cirkadiální (denní) rytmy – řízeny hypotalamem
- Sekrece hormonů je pulsovitá



- Zpětnovazebné mechanismy:
 - Krátká negativní zpětná vazba - změna vyvolaná účinkem hormonu působí proti jeho další produkci a sekreci
- Řízení pomocí nadřazené endokrinní žlázy – adenohypofýzi:
 - Secernuje glandotropní hormony – vliv na podřízené žlázy
 - Sekrece adenohypofyzárních hormonů je řízena hypothalamem pomocí liberinů a statinů
 - Uplatňuje se dlouhá zpětná vazba – zvýšená koncentrace hormonu podřízené žlázy způsobuje pokles produkce příslušného tropního hormonu adenohypofýzi a naopak nízká koncentrace hormonu podřízené žlázy působí zvýšení sekrece tropního hormonu
 - Mezi hypofýzou a hypothalamem se ještě navíc asi uplatňuje i krátká vnitřní zpětná vazba

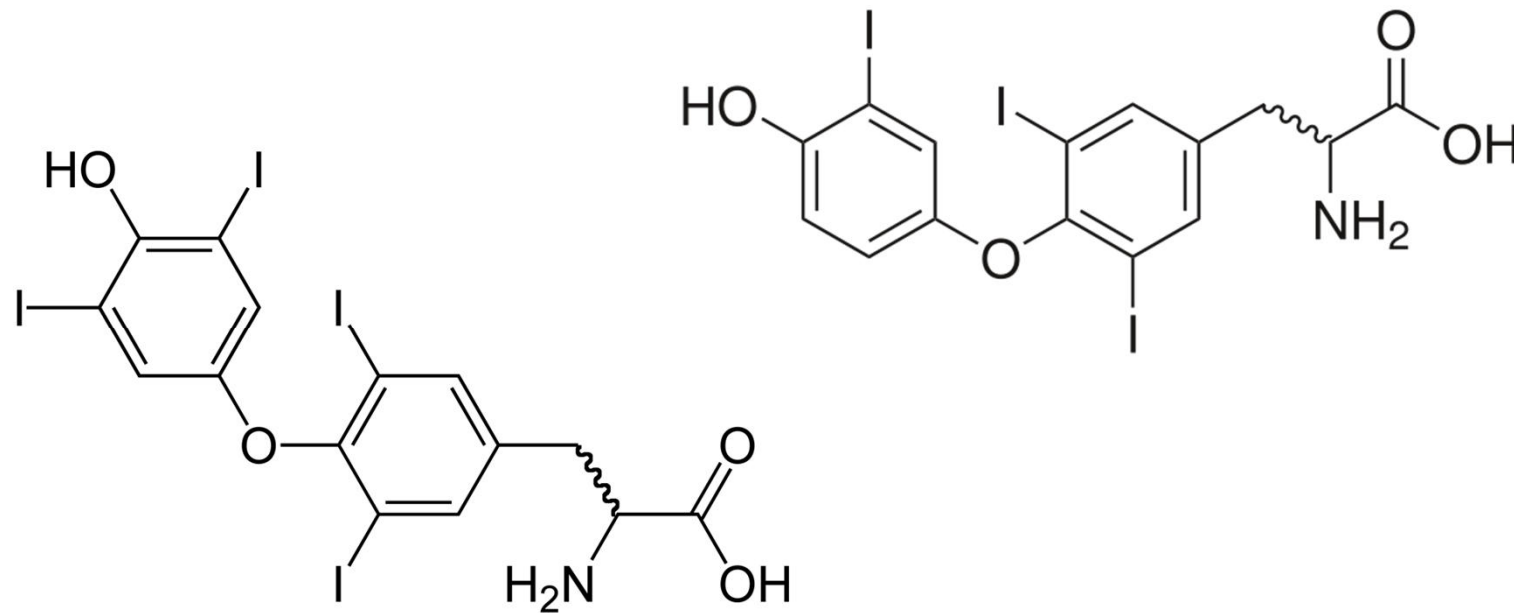


HORMONY ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

- Hypotalamický thyreoliberin (TRH) uvolňuje hypofyzární thyreotropin (TSH), sekreci TSH inhibuje somatostatin
- Hormony ŠŽ: thyroxin (T4) a trijodthyronin (T3)
- ŠŽ vychytává z krve jodidy a oxiduje je na jod, ten se váže na tyrosinové zbytky bílkoviny thyreoglobulinu, tyto spolu dále reagují
- Výsledné jodované thyreoglobuliny se ukládají do koloidu folikulů
- Před sekrecí se thyreoglobulin v buňce za pomoci lysozomálních proteas štěpí; a uvolňují se vlastní hormony trijodthyronin a thyroxin, jenž jsou secernovány do krve



ZOBRAZENÍ THYROXINU A TRIJODTHYRONINU



- Thyreotropin stimuluje jak tvorbu thyreoglobulinu, tak jeho jodaci, transport, štěpení i sekreci uvolněných hormonů
- T3 i T4 se transportují ve vazbě na bílkoviny – převážně na TBG (thyroxin-binding globulin), dále na albumin a T4 i na prealbumin
- Účinky hormonů ŠŽ:
 - stimulace růstu, vývoje, diferenciaci a zrání
 - podmiňují normální somatický psychický vývoj a v dospělosti udržení normálních funkcí nervového systému, svalstva a pohlavní činnosti
 - Působí zřejmě primárně na úrovni transkripce
 - Ve fyziologických mezích podporují syntézu bílkovin, ve vysokých mezích mají naopak proteokatabolické účinky
 - Hlavní termoregulační hormony – tvorba tepla
 - Zvýšení lipolýzy, zrychlení resorpce sacharidů z GIT a zvýšení glykolýzy v buňkách
 - Zvyšují oxidaci živin a tím i spotřebu kyslíku



- T3 je oproti T4 účinnější a částečně z něho vzniká mimo ŠŽ
- T4 je tedy hormon a současně prohormon pro T3
- Biologický poločas T4 je 1 týden, T3 1 – 3 dny
- Kratší životnost (i větší účinnost) T3 je dána jeho slabší vazbou na transportní bílkoviny
- Inaktivují se dejodací v samotné ŠŽ, v játrech, ledvinách a svalech
- Dejodaci T4 v tkáních provádí 2 enzymy, produkty jsou aktivní 3,5,3` trijodthyronin a neaktivní 3,3,5` trijodthyronin
- Další způsoby inaktivace hormonů ŠŽ jsou oxidativní dekarboxylace na kyselinu thyrooctovou a její jodované deriváty, v játrech konjugace s kyselinou glukoronovou a sírovou
- Část produktů (thyronin, kyselina thyrooctová) se vylučuje močí, konjugované látky žlučí



NEDOSTATEK HORMONŮ ŠŽ - HYPOTHYREOZA

- Primární – porucha štítné žlázy
- Sekundární – porucha regulace (nadřazených center)
- Vrozené x získané
- Projevuje se výpadkem proteosyntetických i kalorigenních účinků
- Hypothyreóza během intrauterinního vývoje – retardace mentálního vývoje (nejtěžší formou je kretenismus)
- Hypothyreóza v dospělosti - nespavost, netečnost, pomalé myšlení, svalová slabost
- Nedostatek kalorigenních vlivů se projevuje hypotermií a malou odolností vůči chladu
- Při těžších formách vzniká myxedém



- **1. Hypothyreoza z nedostatku jodu**
 - Získaná
 - Projevem je struma (zbytnělá ŠŽ – lépe využije i malé množství jodu)
 - Dnes se nevyskytuje – jodace kuchyňské soli
- **2. Hypothyreoza z působení strumigenů**
 - Vzácná
 - Thyreostatika se používají při hyperfunkci ŠŽ
 - Strumigeny I. řádu (rhodanidy, chloristany, chlorečnany, jodistany, jodičnany, dusičnany) interferují s aktivním transportem jodidů do epiteliálních buněk ŠŽ
 - Strumigeny II. řádu (sulfonamidy a fenolické látky, které konkurují tyrosinu při jodaci na základě strukturální podobnosti) interferují s jodací tyrosinových zbytků thyreoglobulinu



NADBYTEK HORMONŮ ŠŽ - HYPERTHYREOZA

- Katabolismus bílkovin s negativní dusíkovou bilancí a celkově zvýšeným metabolismem – hubnutí
- Objevuje se neklid, podrážděnost, napětí a nespavost
- Nemocní špatně snášejí teplo
- **1. Hyperthyreozu z adenomu štítné žlázy**
 - Jen v případě hormonálně aktivních adenomů
- **2. Graves-Basedowova choroba**
 - Přítomnost LATS (long acting thyroid stimulator) – látky imunoglobulinové povahy, která stimuluje ŠŽ
 - Graves-Basedowova choroba má tedy autoimunitní charakter
 - Typický je exoftalmus (tzv. „basedowky“)



MUŽSKÉ POHLAVNÍ HORMONY

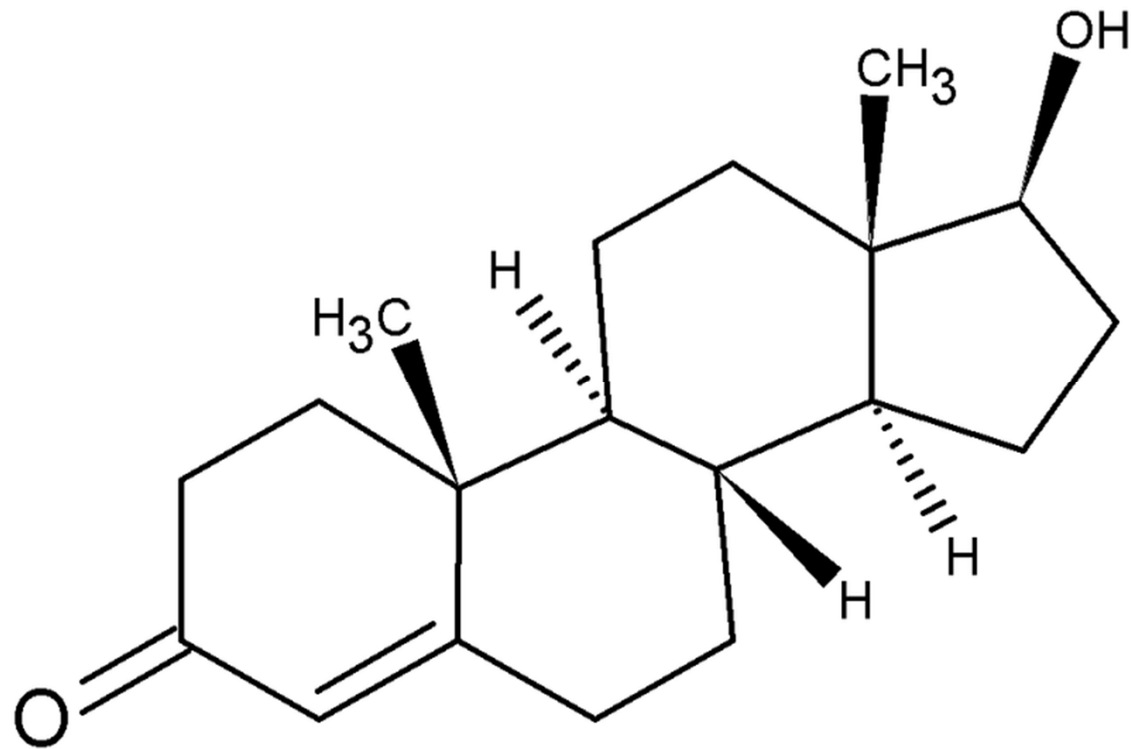
- Hypothalamický gonadoliberin působí na adenohypofýzu, která produkuje folitropin (FSH) a lutropin (LH)
- FSH i LH jsou glykoproteinové povahy a u muže působí na varlata
- FSH podporuje spermiogenezi, LH stimuluje tvorbu androgenů v Leydigových buňkách
- Androgeny – testosteron, androstendion a dehydroepiandrosteron



- Testosteron se v krvi váže na protein SHBG (sex hormon binding globulin), ten váže i estrogeny
- Testosteron se v cílových buňkách mění na účinnější dihydrotestosteron
- Inaktivace v játrech, přeměna na 17-ketosteroidy
- Účinky testosteronu mají vliv již při intrauterinním vývoji
- Od puberty: růst pohlavních orgánů, přídatných pohlavních orgánů, vývoj sekundárních pohlavních znaků a mužský typ psychické a sexuální aktivity, anabolické účinky
- Působení androgenů je podmínkou pro působení folitropinu na spermatogenézu



STRUKTURA TESTOSTERONU



PORUCHY SEKRECE ANDROGENŮ

• 1. Hypogonadismus

- Periferní (primární) hypogonadismus – vývojové poruchy, záněty, traumata varlete
- Centrální (sekundární) hypogonadismus - při panhypopituitarismu, těžkých celkových onemocněních, těžké podvýživě
- Před pubertou: nenastává pubertální pohlavní diferenciacce, chybí mužská psychická a sexuální orientace, osteoporóza
- Po pubertě: méně výrazné, ustupují sekundární pohlavní znaky, svalstvo, sexuální reakce mohou být zachovány
- Klinefelterův syndrom – druh vrozeného hypogonadismu se složením pohlavních chromosomů XXY



- **2. Hypergonadismus**

- Způsoben nádory
- Mozkové nádory dráždící hypothalamus – gonadoliberin vyvolá zvýšenou sekreci adenohipofyzárních gonadotropinů a ty následně testosteronu, vyskytují se v dětství a projevují se jako *pubertas praecox*
- Nádory kůry nadledvin - sekrece nadledvinových androgenů, opět výskyt v dětství → *pseudopubertas praecox*
- Nádor Leydigových intersticiálních buněk – v dospělosti, vysoká koncentrace testosteronu v krvi se v dospělosti nijak výrazně neprojeví



ŽENSKÉ POHLAVNÍ HORMONY

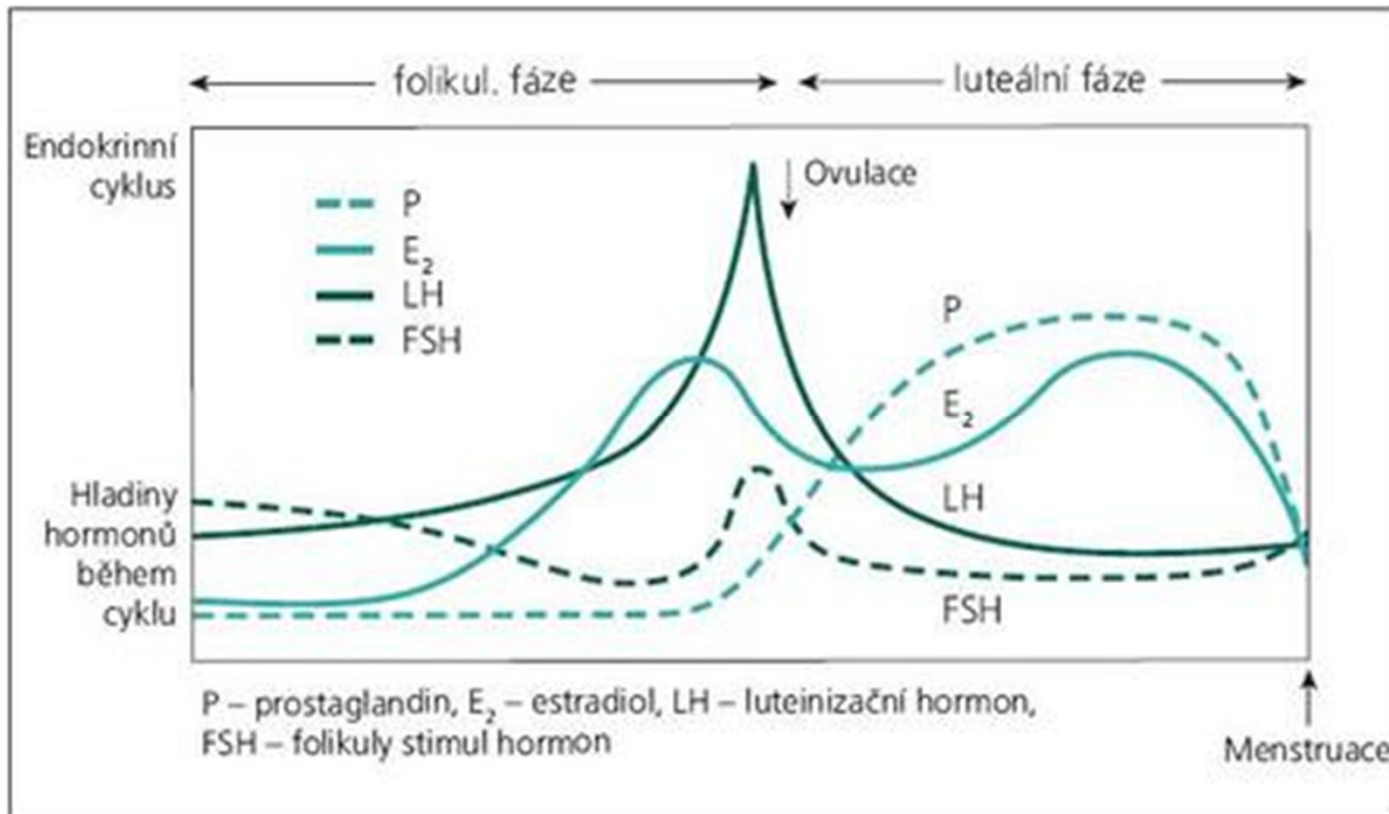
- Sekrece pohlavních hormonů pod vlivem centrálních regulací cyklicky
- Patří sem: estrogeny (hlavně estradiol) a gestageny (progesteron), obě skupiny jsou secernovány ovárii
- Ovariální cyklus:
 - **1. Fáze folikulární**
 - Zrání folikulu
 - Končí ovulací, kdy zralý folikulus praská a oocyt je vypuzen a nasán do vejcovodu
 - Převládá vliv folitropinu



- **2. Fáze luteální**
 - prasklý folikul se smršťuje a přeměňuje na žluté tělísko (*corpus luteum*)
 - Převládá vliv lutropinu
- Každá z fází je charakterizována určitou sekrecí ženských pohlavních hormonů
- Folikulární fáze sekrecí estrogenů, produkovaných folikulem, luteální fáze sekrecí progesteronu i estrogenů žlutým tělískem
- FSH - způsobuje zrání folikulu a umožňuje, aby na podnět lutropinu secernoval estrogeny.
- Těsně před ovulací a při ní se objevuje vrchol sekrece obou gonadotropinů



PRŮBĚH JEDNOTLIVÝCH ŽENSKÝCH HORMONŮ BĚHEM MENSTRUAČNÍHO CYKLU



http://www.prolekare.cz/dbpic/jp_33073_g_3-450

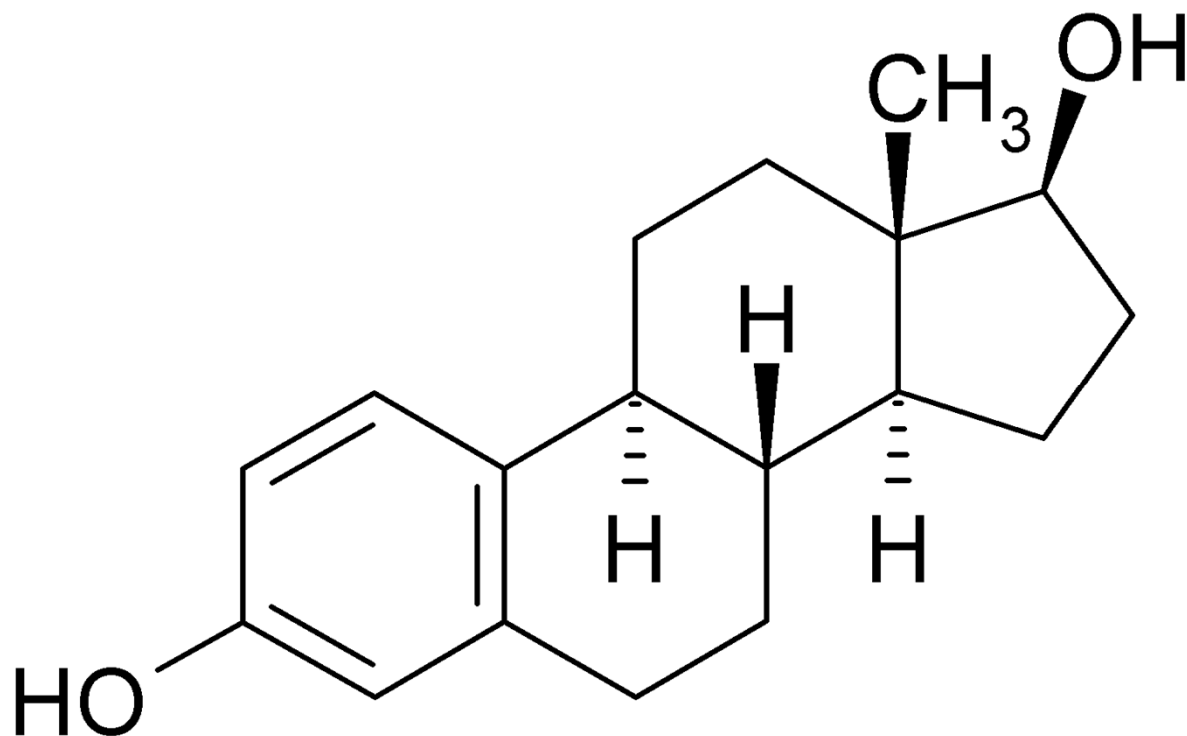


ESTROGENY

- Vznikají z cholesterolu
- Nejúčinnější estradiol, další estron a estriol
- V krvi vázány na SHBG
- Stimulují růst dělohy, pochvy a prsů, podílí se na řízení fází děložní sliznice
- Působí ženský typ distribuce tuku a ochlupení i ženskou psychickou orientaci
- Inaktivace v játrech – metabolickými přeměnami a konjugací



STRUKTURA ESTRADIOLU



<http://usermeds.com/static/29912dbdc72e1b6288534ac395eb9426.png>

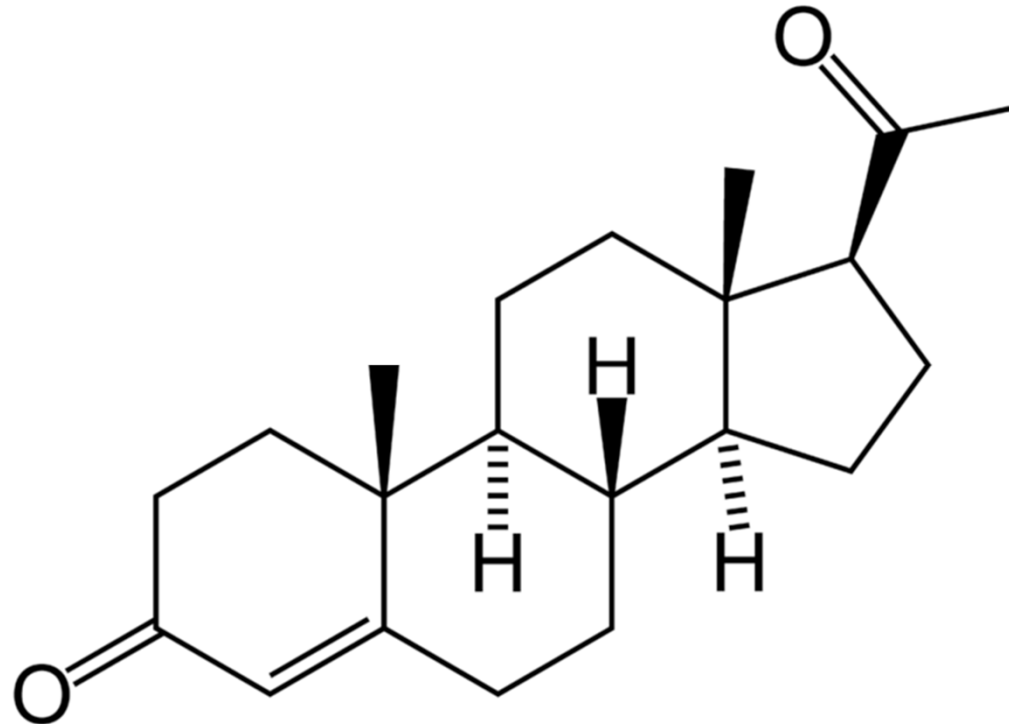


PROGESTERON

- Jediný gestagen, vzniká ve žlutém tělísku, prekurzor steroidních hormonů
- V krvi vázán na transkortin
- Inaktivace v játrech – přeměna na pregnandiol a konjugace s kyselinou glukuronovou
- Připravuje děložní sliznici k uhnízdění oplozeného vajíčka
- Pokud nedojde k oplození, klesá tvorba progesteronu i estrogenů a nastává menstruační fáze



STRUKTURA PROGESTERONU



PORUCHY SEKREČNÍ FUNKCE OVARIÍ

• 1. Hypogonadismus

- Centrální – při nádorech a poporodních traumatech hypofýzi; i poruchy hypothalamu
- Dále při podvýživě, těžkých onemocněních, emočních stresech
- Nejčastější je centrální hypothalamická ovariální insuficience
- Periferní hypogonadismus – geneticky podmíněná aplazie ovárií, v průběhu života v důsledku zánětu ovárií, cystické degenerace, traumatů, nádorů ovárií, autoimunních reakcí
- Závažnost dána okamžikem vzniku hypogonadismu (před x po pubertě)
- Vrozené poruchy sestavy pohlavních chromozomů (např. chyběním nebo defektem jednoho chromozomu X) se projeví neúplným vývojem ovárií nebo jejich agenezí



- Polycystická degenerace ovarií (Steinův – Leventhalův syndrom)
 - Porucha cyklické sekrece gonadotropinů
 - Vede k degeneraci ovarií, snížení sekrece estrogenů a vzestupu hladin androgenů
 - Objevují se poruchy menstruace až amenorhea, neplodnost, v celkovém vzhledu dochází k virilizaci
- Ve věku kolem padesáti let klesá přes zvýšenou produkci hypofyzárních gonadotropinů u žen ovariální funkce
- Zastavují se ovulační cykly - menopauza
- Mechanismy zástavy ovariálních funkcí nejsou dosud uspokojivě objasněny.



• 2. Hypergonadismus

- Před pubertálním obdobím způsobeno centrálně hypothalamickými lézemi
- Zvýšená sekrece gonadotropinů vede k předčasné endokrinní sekreci ovaria → *pubertas praecox*
- Periferní předčasná puberta vzniklá sekrecí ovaria (příčinou bývá nádor) → *pseudopubertas praecox*
- V dospělosti bývá nadprodukce ovariálních hormonů způsobena cystami a nádory ovaria různého druhu
- Nadprodukce ženských pohlavních hormonů je spojena s poruchami ovariálního cyklu, nadprodukcí androgenů a následnou virilizací



TĚHOTENSTVÍ A LAKTACE

- Oplodněné vajíčko se zachycuje v děloze
- Tvoří se placenta – produkce hCG (human choriogonadotropin), který je funkčně podobný lutropinu
- hCG udržuje v prvních měsících těhotenství hormonální sekreci žlutého tělíska
- Maximum sekrece hCG nastává ve druhém měsíci těhotenství, potom prudký pokles
- Placenta postupně přebírá endokrinní sekreci žlutého tělíska, které časem zaniká, a produkuje estrogeny a progesteron
- Hlavním estrogenem placenty je estriol



ZDROJE

- Mathews, Ch. K. – Halde, K. E. – Ahern, K. G., *Biochemistry*, 3. vydání, San Francisco, Benjamin Cummings, 1999, 1186 s., ISBN 99-043683
- Voet, D. – Voet, J. G. – Pratt, Ch. W., *Fundamentals of Biochemistry: life at the molecular level*, 2. vydání, USA, Willey, 2006, 1264 s., ISBN 0-471-21495-7

