

MUNI
MED

FYZIOLOGIE REPRODUKCE

*Život je dynamická soustava s cílovým chováním, s **autoreprodukcí**,
charakterizovaná tokem látek, energií a informací.*

Reprodukce u savců (lidí)

- 1) Sexuální rozmnožování
- 2) Výběr partnerů
- 3) Fertilizace uvnitř těla
- 4) Živorodost (viviparie)
- 5) Vajíčka, resp. embrya – malá, menší počet, pomalý vývoj, výživa přes placentu
- 6) Malý počet potomků, intenzivní rodičovská péče

Délka březosti (dny)

vačice opossum	12–13
myš domácí	20
potkan	23
králík domácí	31
pes domácí	63
kočka domácí	65
lev pustinný	107
prase domácí	114
ovce domácí	149
člověk	260-275
tur domácí	285
plejtvák myšok	360
slon indický	609

Reprodukce u lidí – srovnání pohlaví

- 1) Jedinci obou pohlaví se rodí fyzicky i sexuálně nezralí
- 2) Produkce pohlavních hormonů u mužů také prenatálně a perinatálně, u žen nikoliv!
- 3) Reprodukční období významně odlišné – puberta, klimakterium
- 4) Charakter hormonálních změn významně odlišný – cyklický vs. necyklický

High investment, low-volume reproduction strategy 😊

- Meiosou zárodečných buněk vznikají ženské a mužské **GAMETY**
- Oplozením vajíčka spermií buď s X nebo Y sexchromosomem vzniká zygota s **GENETICKÝM POHLAVÍM**
- Genetické pohlaví řídí diferenciaci indiferentní gonády buď na **VAJEČNÍKY** nebo **VARLATA**
- Varlata-určující gen (testis-determining gene, testis-determining factor, sex-determining region Y) je lokalizován na Y chromosomu
- Genetické pohlaví určuje **GONADÁLNÍ POHLAVÍ**, které dále determinuje **FENOTYPOVÉ POHLAVÍ** (plně rozvinuto po nástupu puberty)
- Vývoj pohlavních orgánů je modifikován endokrinními a parakrinními faktory (testosteron, DHT, AMH)

AMH (MIH, MIF, MIS, MRF) – ANTIMŮLERIÁNSKÝ HORMON

1940, TGF- β , receptor s vnitřní tyrozinkinázovou aktivitou

Zdroj: Sertoliho buňky (**5.** prenatální týden) nebo embryonální ovaria (**36.** prenatální týden)

v dospělosti u žen v granulózových buňkách malých foliklů (NE v antrálních - pod vlivem FSH - a atretických foliklech)

Význam u mužů:

- regrese Müllerova vývodu
- marker centrálního hypogonadismu

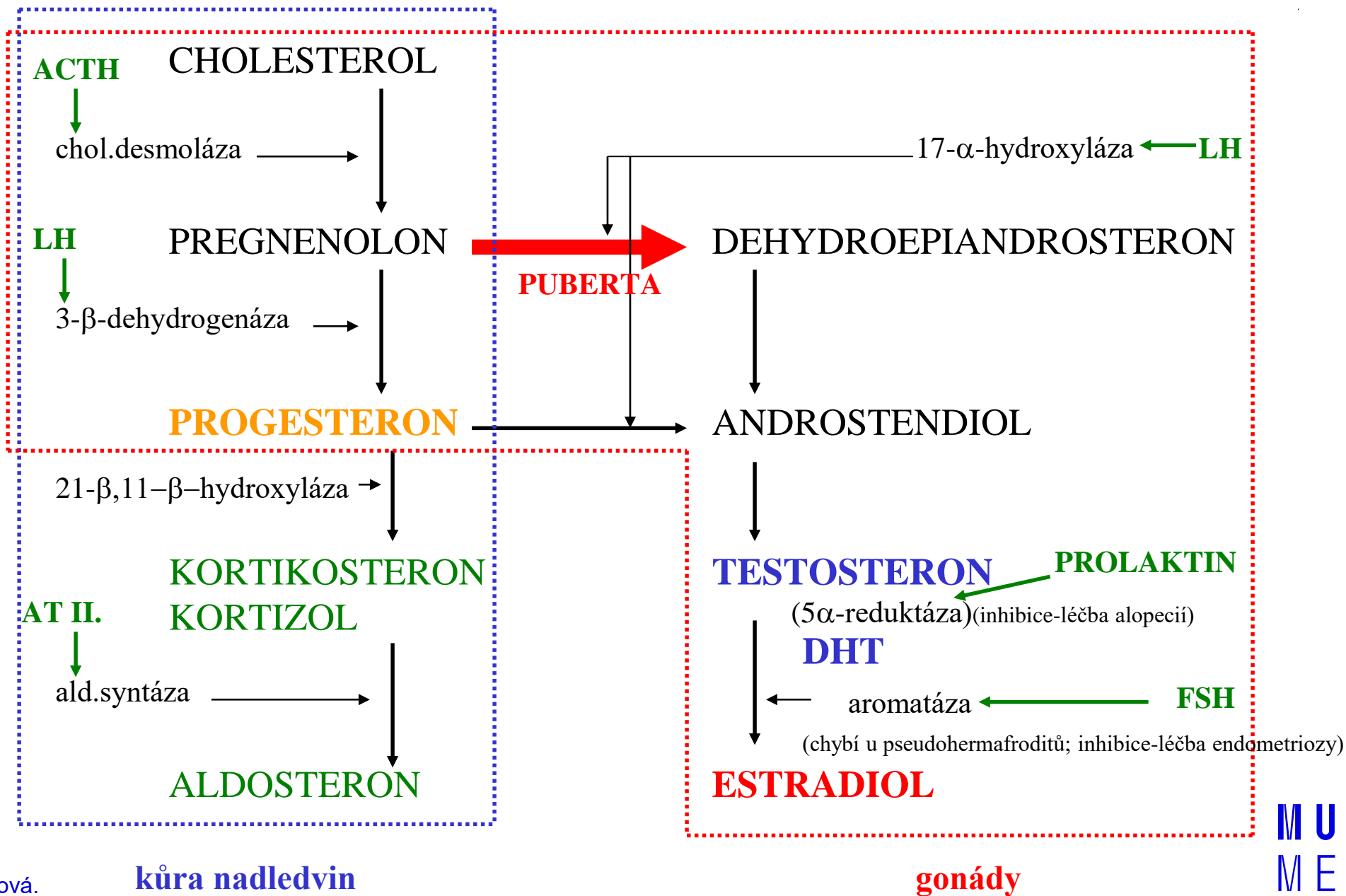
NÁDOROVÝ MARKER

Význam u žen:

- o řád nižší plazmatické koncentrace, až do menopauzy
- posouzení ovariální rezervy (hladina AMH odpovídá poolu preantrálních foliklů)
- marker ztráty ovariálních funkcí (předčasné klimakterium)
- diagnostika syndromu polycystických ovarií

BIOSYNTÉZA STEROIDNÍCH HORMONŮ

Ovlivnění CNS androgeny



GONADOLIBERIN (GnRH, Gonadotropin-Releasing Hormone)

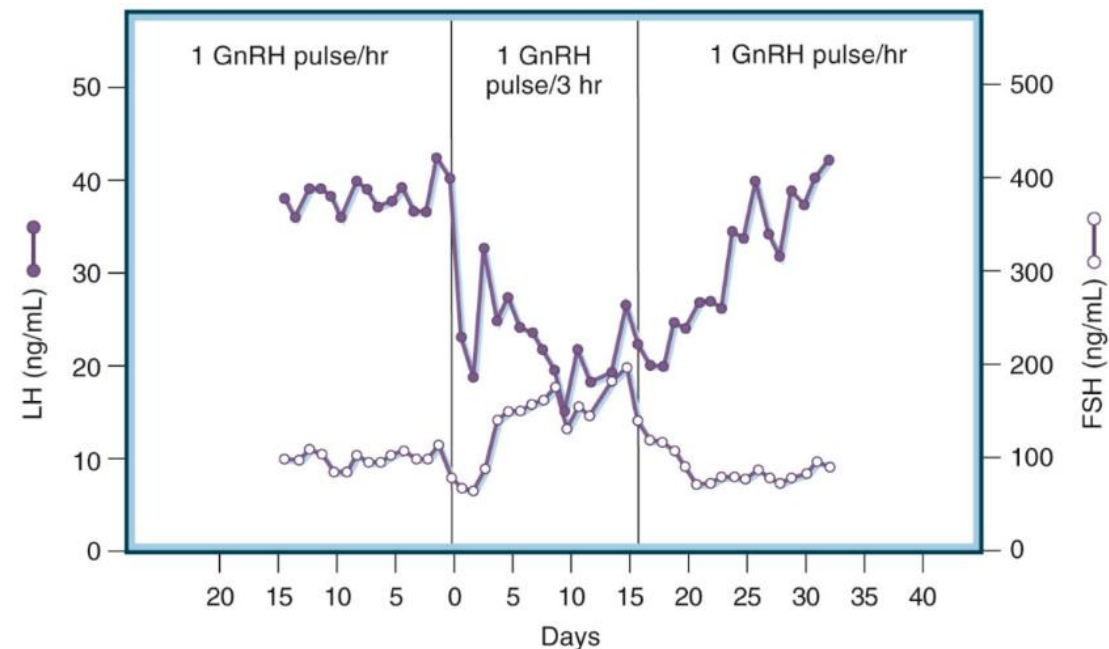
- Specifický původ GnRH neuronů mimo CNS
- GnRH-I, GnRH-II, (GnRH-III)
- Významná inhibice sekrece – malnutrice, laktace, sezónní vlivy, stárnutí
- Stimulace – vliv GnRH na gonadotropiny (menstruační cyklus)

Hypothalamo-hypofyzární osa

- FSH, LH
- Význam frekvence pulzů GnRH (glykosylace)
- Menstruační cyklus, puberta a její nástup

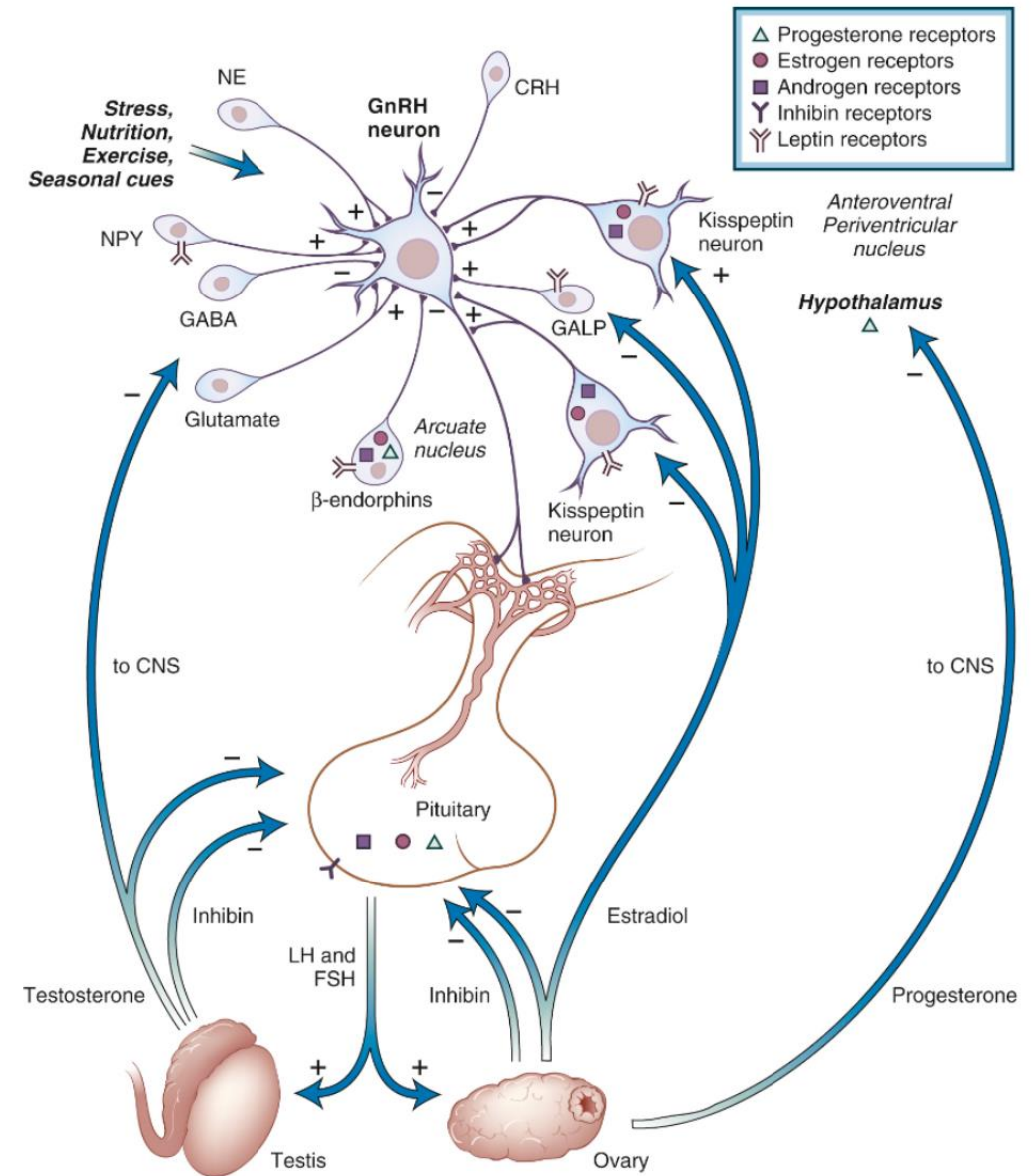
Další funkce a místa tvorby

- CNS – neurotransmitter (preoptická oblast)
 - Placenta
 - Gonády
 - Nádorová tkáň (prostata, endometrium)
- } Neznámá funkce

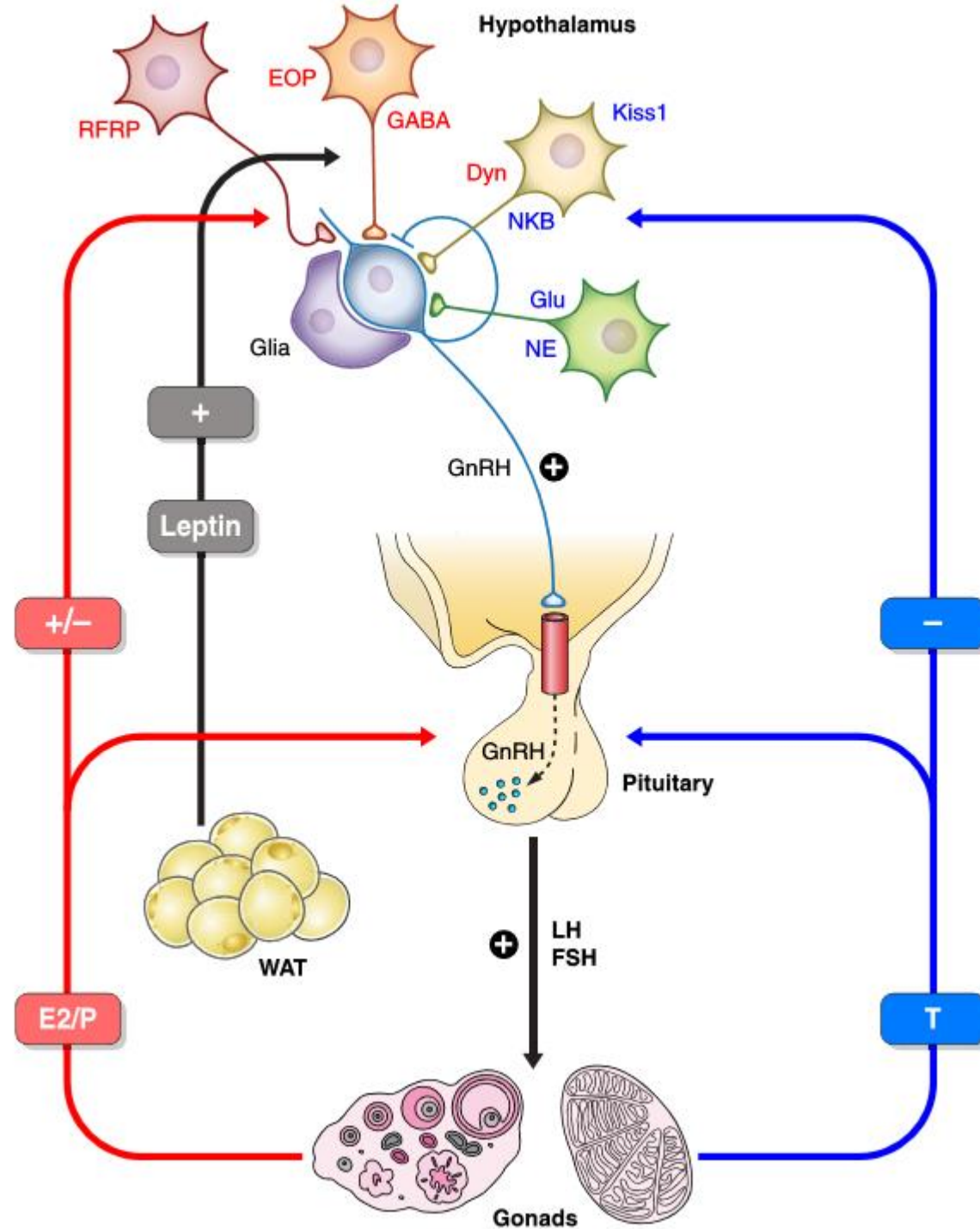


GONADOLIBERIN – REGULACE SEKRECE

- Vstupy z různých oblastí CNS (mozkový kmen, limbický systém)
- **Převažující inhibiční efekt pohlavních hormonů s výjimkou estradiolu (negativní-pozitivní-negativní zpětná vazba)**
- Význam **kisspeptinu** u žen
- Inhibiční vliv PRL
- Vliv cirkulujících substrátů (FA, Glu)
- Leptin
- **Stres** různého původu
 - **Akutní** – porušení cyklu bez vlivu na fertilitu
 - **Chronický** – narušení fertility, snížení hladiny cirkulujících pohlavních hormonů



ŘÍZENÍ SEKRECE POHLAVNÍCH HORMONŮ



Pinilla et al., Phys Rev 92: 1235- 1316, 2012

GONADOTROPINY – FSH a LH

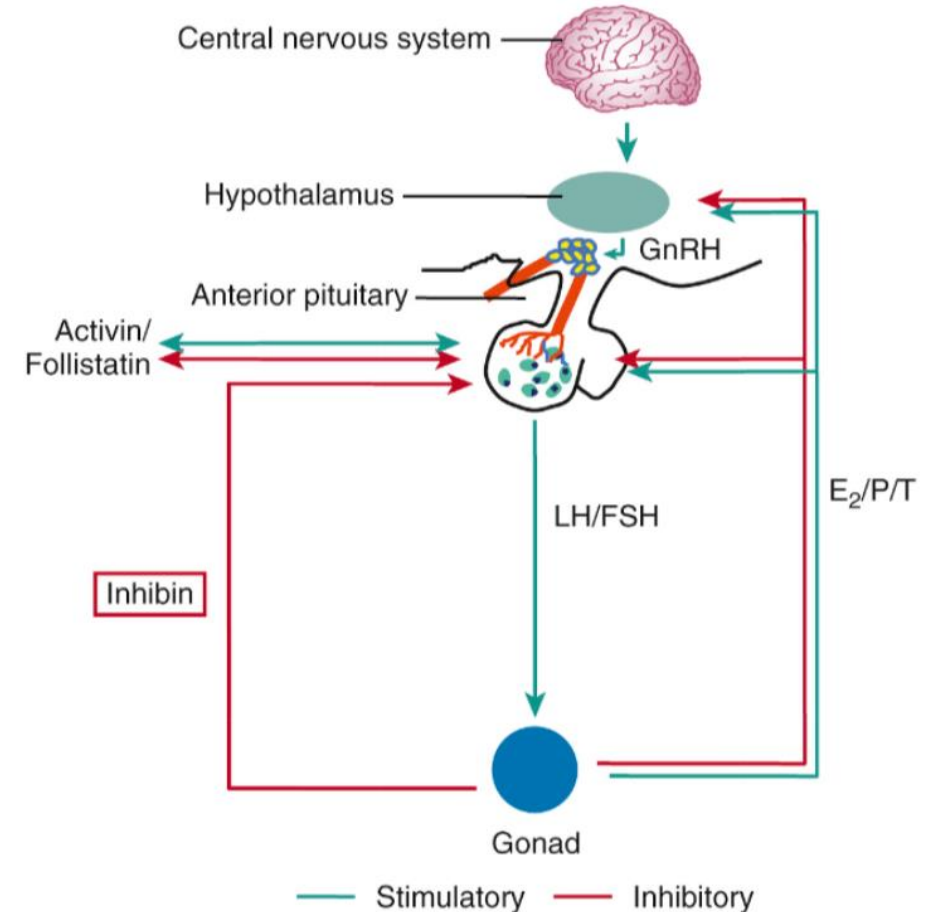
- Heterodimer, rozdílná exprese podjednotek, glykosylace
- **Strukturální blízkost s hCG (placenta) - LH**

Regulace sekrece

- Pohlavní hormony, lokální faktory – **parakrinie** (aktiviny, inhibiny, follistatin)
- (+) – glutamát, noradrenalin, leptin
- (-) – GABA, opioidy

- Estrogeny, progesteron, androgeny – přímý vliv na gonadotropiny, nepřímý vliv prostřednictvím GnRH
 - Estrogeny (-) – inhibice transkripce (α), kisspeptin – NEG
 - Estrogeny (+) shift
 - Progesteron (-) – vliv na pulzní sekreci GnRH
 - Testosteron, estradiol (-) – muži, kisspeptinové neurony a AR

Rozdílný poločas pro cirkulující LH a FSH



AKTIVINY A INHIBINY

Inhibiny

- dimerní peptidy ($\alpha + 1$ nebo dvě β_A nebo β_B)
- cirkulující hormony produkované gonádami
- inhibin A – dominantní folikul, corpus luteum
- inhibin B – testes, luteální a časná folikulární fáze

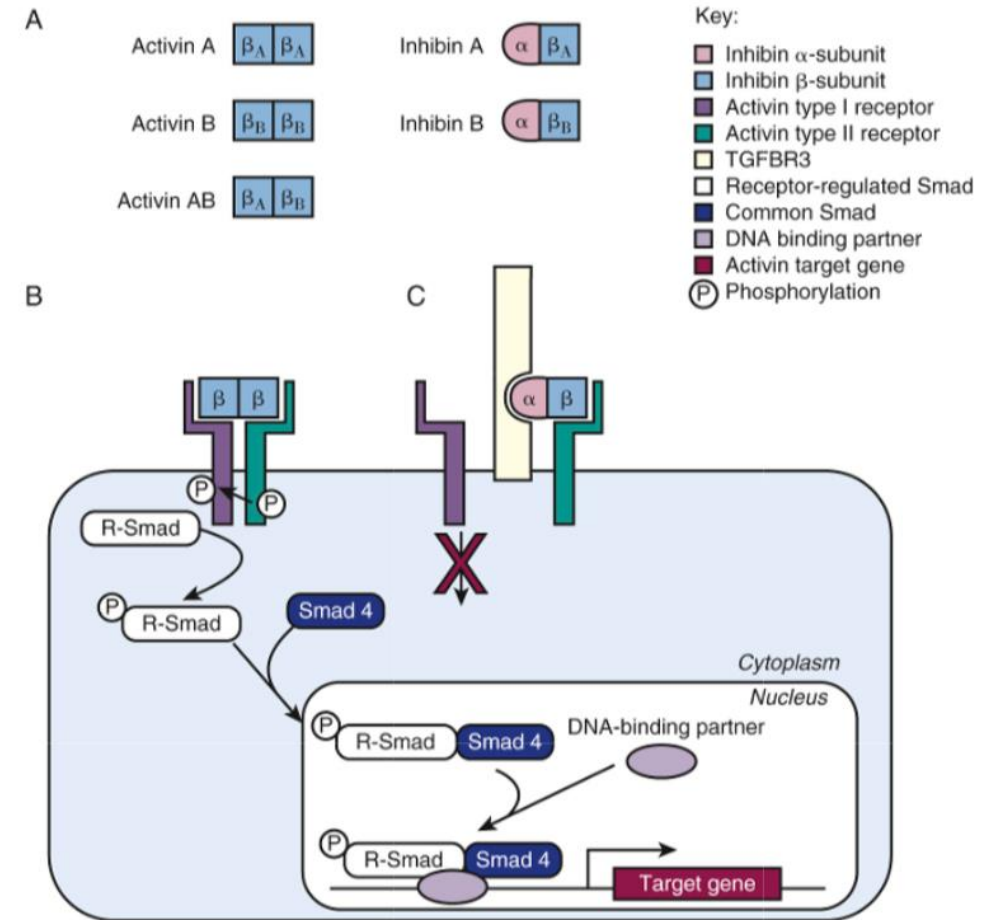
Aktiviny

- dimerní peptidy – dimery β podjednotek
- stimulace FSH
- autokrinní / parakrinní faktory
- další tkáně – jejich růst a diferenciaci

Follistatin

- monomerní polypeptid
- inhibice FSH

- „doplňková“ regulace sekrece FSH a LH
- aktiviny = regulace transkripce, follistatin a inhibiny = inhibice aktivinů vazbou na příslušný receptor pro aktivin



FUNKCE FSH A LH

ŽENY

- FSH
 - Růst a vývoj folikulární buňky (maturace)
 - Biosyntéza estradiolu
 - Regulace syntézy inhibinu během folikulární fáze
 - Upregulace LH receptorů (preovulatorní folikuly)
 - Výběr dominantního folikulu
 - Nábor dalších folikulů pro následující cyklus (recruitment II)
- LH
 - Stimulace syntézy estrogenu na různých úrovních (théka)
 - Maturace oocytu (preovulatorní folikul)
 - Ruptura ovulatorního folikulu, ovulace
 - Konverze stěny folikulu na corpus luteum

MUŽI

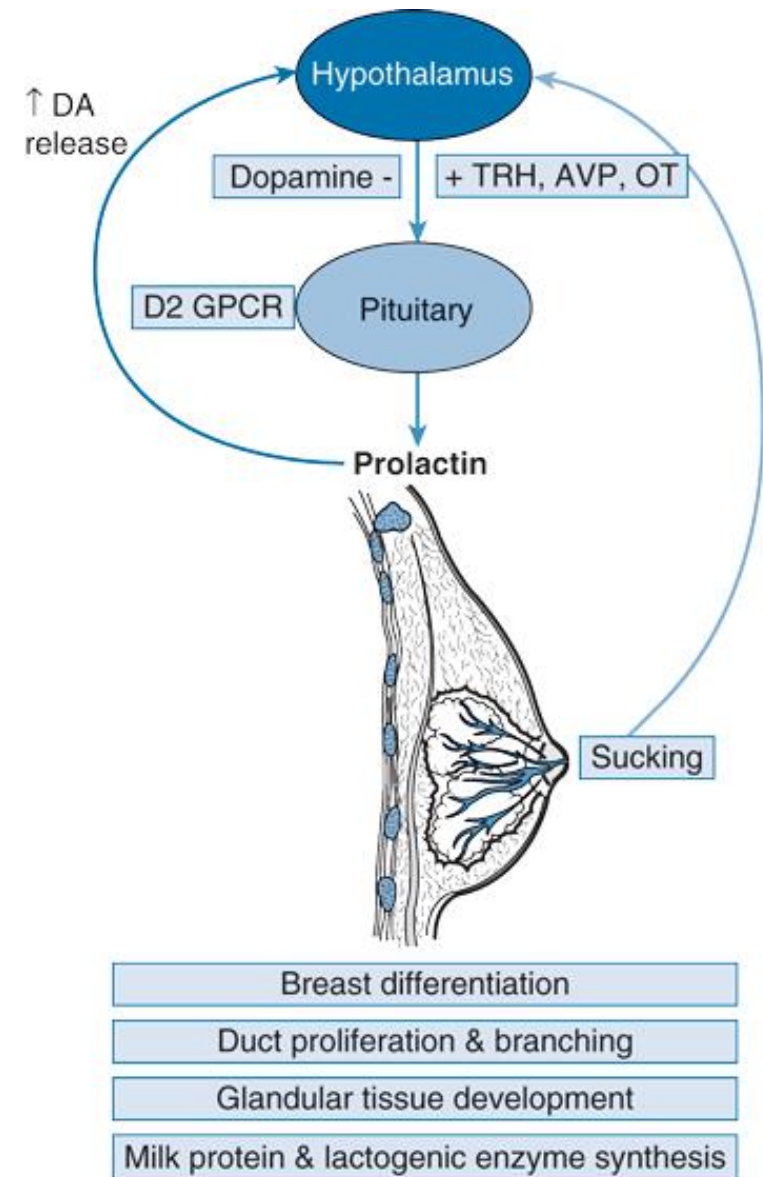
- LH
 - Intratestikulární syntéza testosteronu (Leydigovy buňky)
- FSH
 - Spermatogeneze (Sertoliho buňky)

PROLAKTIN - PRL

- Laktotropní bb. (pouze PRL)
- Mammosomatotropní bb. (PRL a GH)
- Hyperplazie - těhotenství a laktace
- Exprese regulována estrogény, dopaminem, TRH a hormony štítné žlázy
- Polypeptid cirkulující ve třech formách (mono-, di-, polymerní)
- Monomerní PRL s nejvyšší biologickou aktivitou
- Monomerní prolaktin dále štěpen (8/16 kDa)
- PRLR – mléčná žl., adenohipofýza, nadledviny, játra, prostata, vaječníky, varlata, tenké střevo, plíce, myokard, SNS, lymfocyty

Regulace sekrece

- Pulzní sekrece – 4 – 14 pulzů/den
- Nejvyšší hladiny během spánku (REM, nonREM)
- Nejnižší mezi 10:00 a 12:00
- Pokles sekrece s věkem
- TIDA buňky – dopamin (-, D2R)
- Parakrinní – endothelin-1, TGF- β 1, kalcitonin, histamin (-)
- FGF, EGF (+)
- TRH, estrogény, VIP, serotonin, GHRH ve vyšších koncentracích (+)
- CCK - ?



PROLAKTIN - FUNKCE

HLAVNÍ FUNKCE: Produkce mateřského mléka během těhotenství a laktace = funkce nezbytná pro přežití

Další funkce – metabolické, syntéza melaninu, **mateřské chování**

Vývoj mléčné žlázy a laktace

- Puberta – vývoj mléčné žlázy díky GH a IGF-1
- Vliv estrogenů a progesteronu
- V 8 – 13 letech
- Během těhotenství proliferace alveolů a tvorba proteinů mateřského mléka a kolostra
- Během třetího trimestru – tvorba kolostra (PRL, estrogeny, progesteron, GH, IGF-1, hormony placenty)
- **Laktace** – vzestup PRL po porodu, bez kojení pokles po cca 7 dnech
- **Akumulace mateřského mléka brzdí další tvorbu PRL**

Reprodukční funkce PRL

- Laktace = amenorrhea a sekundární infertilita
- Inhibice sekrece GnRH

DOPAMIN (PIH, prolactin-inhibiting hormone)

- D2R (inhibice G prot, AC, snížení cAMP, inhibice K⁺ kanálů typu shaker, MAPK, PAK – proliferace!)
- D1R (aktivace)

Hypothalamo-hypofyzární osa

- Inhibice sekrece PRL (**D2R**) – laktotropní buňky
- ! Laktotropy s vysokou kontinuální produkcí PRL
- Sekrece PRL regulována i na úrovni adenohypofýzy (parakrinie, autokrinie)
- Neuroendokrinní regulace sekrece PRL – těhotenství, laktace, menstruační cyklus, sensorické vstupy

Další funkce a místa tvorby

- Cévy – vazodilatace (fyziologické koncentrace)
- Ledviny – sekrece sodíku
- Endokrinní pankreas – snížení sekrece inzulínu
- GIT – snížení motility
- Vliv D na imunitní systém

DOPAMIN – REGULACE SEKRECE

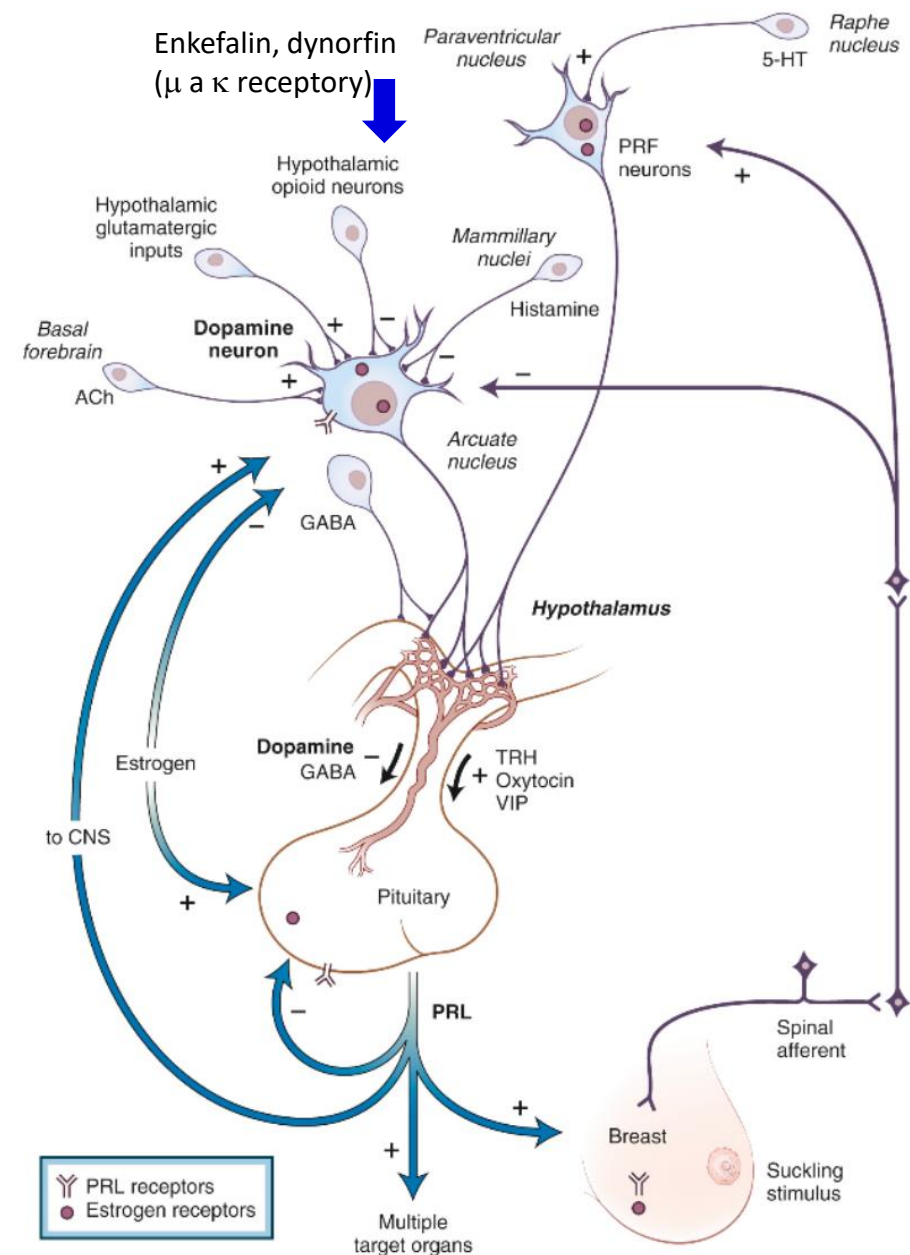
PROLACTIN-RELEASING FACTORS (PRF)

- TRH, oxytocin, VIP
- Za specifických podmínek ADH, ATII, NPY, galanin, substance P, GRP, neurotensin
- *prolactin-releasing peptide* (PrRP) – stres, sytost (jiné části CNS)

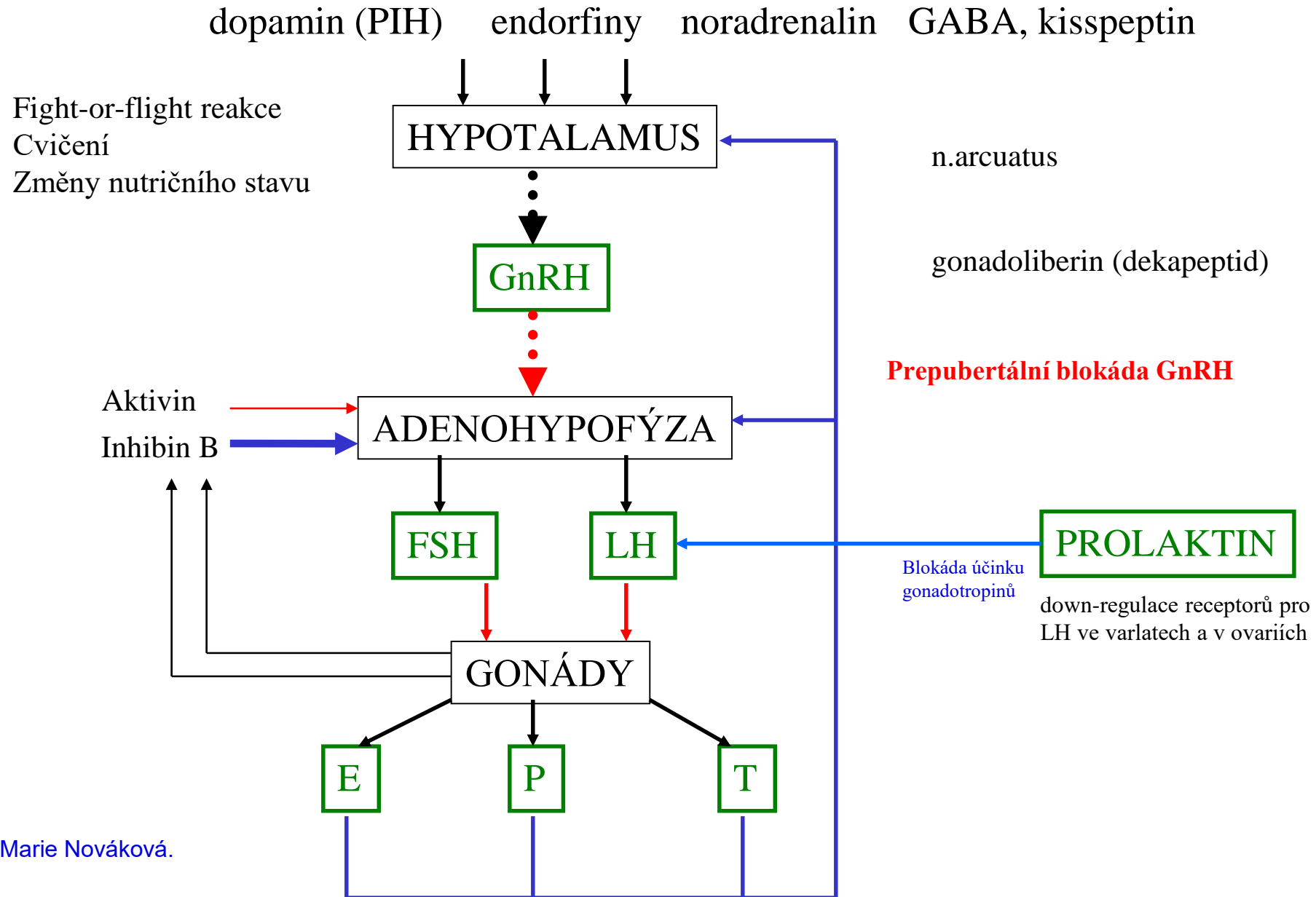
Významný zpětnovazebný mechanismus (krátká smyčka) regulace sekrece PRL

- Cirkadiánní rytmicita (maximum ranní hodiny)
- Dráždění bradavek (1-3 min, pík 10 – 20 min)

Význam studie sekrece PRL a její regulace – psychofarmaka !



ŘÍZENÍ SEKRECE POHLAVNÍCH HORMONŮ – zjednodušené shrnutí



KRITICKÉ VÝVOJOVÉ PERIODY

- 1) Porod
- 2) Odstav
- 3) Puberta (adolescence)
- 4) Klimakterium (menopauza)

Kritická hmotnost (kritické množství tělesného tuku/kritický nutriční stav)

Puberta
Adrenarche

- *Pubarche*
- *Telarche*
- *Menarche*

Pubertas praecox (centrální)
Pseudopubertas praecox (periferní)

Zpožděná puberta

LEPTIN A REPRODUKČNÍ FUNKCE

1974: Aktivace reprodukčního systému nezávisí na věku, ale na **výživovém stavu** organismu.

1994: LEPTIN: ob-protein, ob-gen, 7.chromozom

„λεπτος“ = štíhlý, tenký

polypeptid, 176 AMK

Produkce: **adipocyty**, žaludek, **placenta**, **mamální epitel** (???)

Vázán v **hypotalamu**: n.paraventricularis, suprachiasmaticus, arcuatus a dorsomedialis

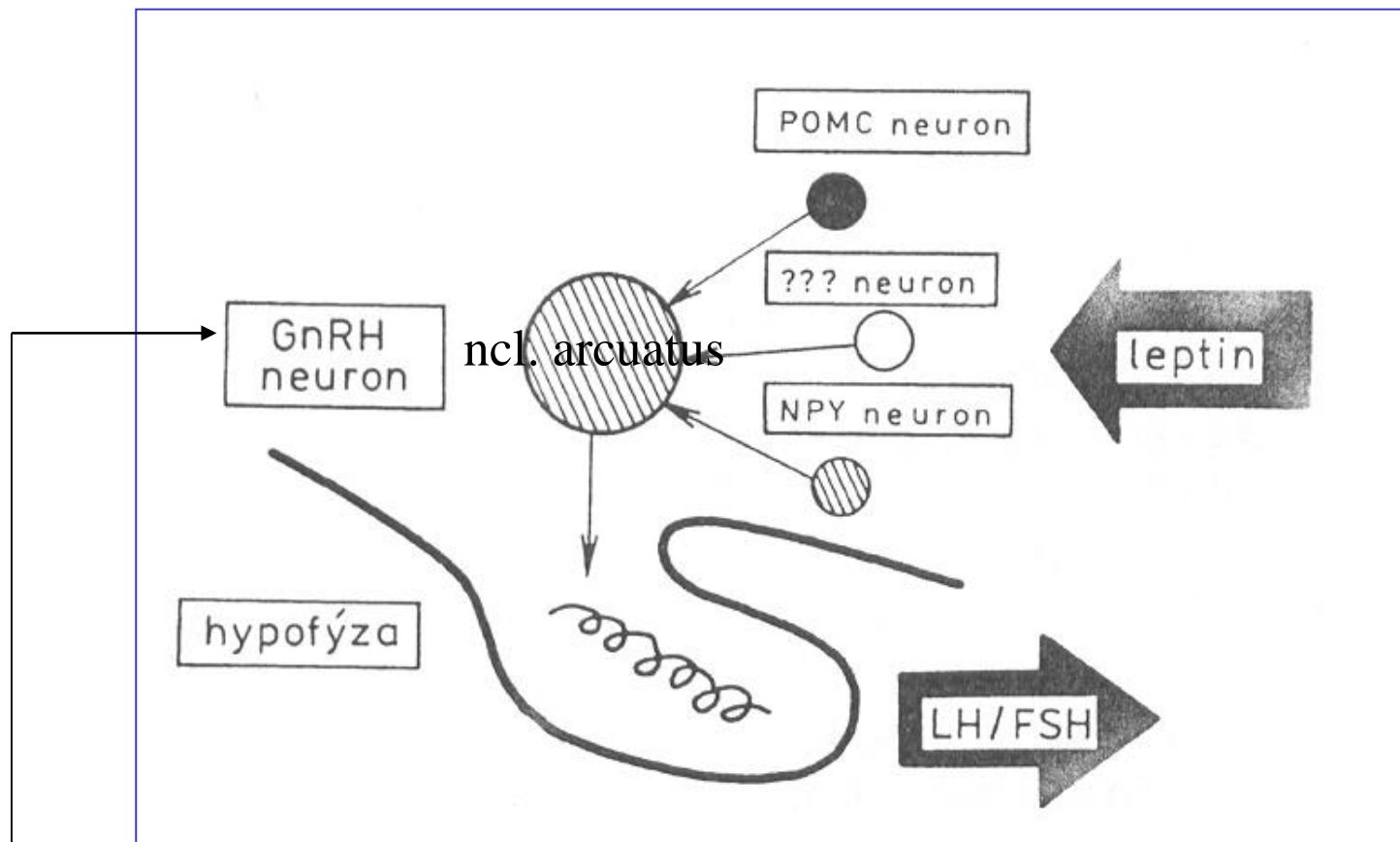
Leptinový receptor: gen na 4.chromozomu, 5 typů receptorů, A-E

Receptor **B** – účinek v **gonádách a hypofýze**

Hladiny leptinu pohlavně závislé: u mužů méně a nezávisí na výživovém stavu

Leptin není jen faktorem množství tělesného tuku, ale zasahuje i do regulace neuroendokrinních funkcí

zahrnujících hypotalamo-hypofýzo-gonadální osu.



area preoptica – regulace reprodukčních funkcí

??? Kritické množství tukové tkáně – leptin – hypothalamus – LHRH - puberta

Účinky leptinu na **testes** jsou prozatím neznámé.

Testoteron a **dihydrotestosteron** tlumí produkci leptinu v adipocytech!

REGULACE NÁSTUPU PUBERTY LEPTINEM

Kritická hmotnost (nebo spíše kritické množství tukové tkáně).

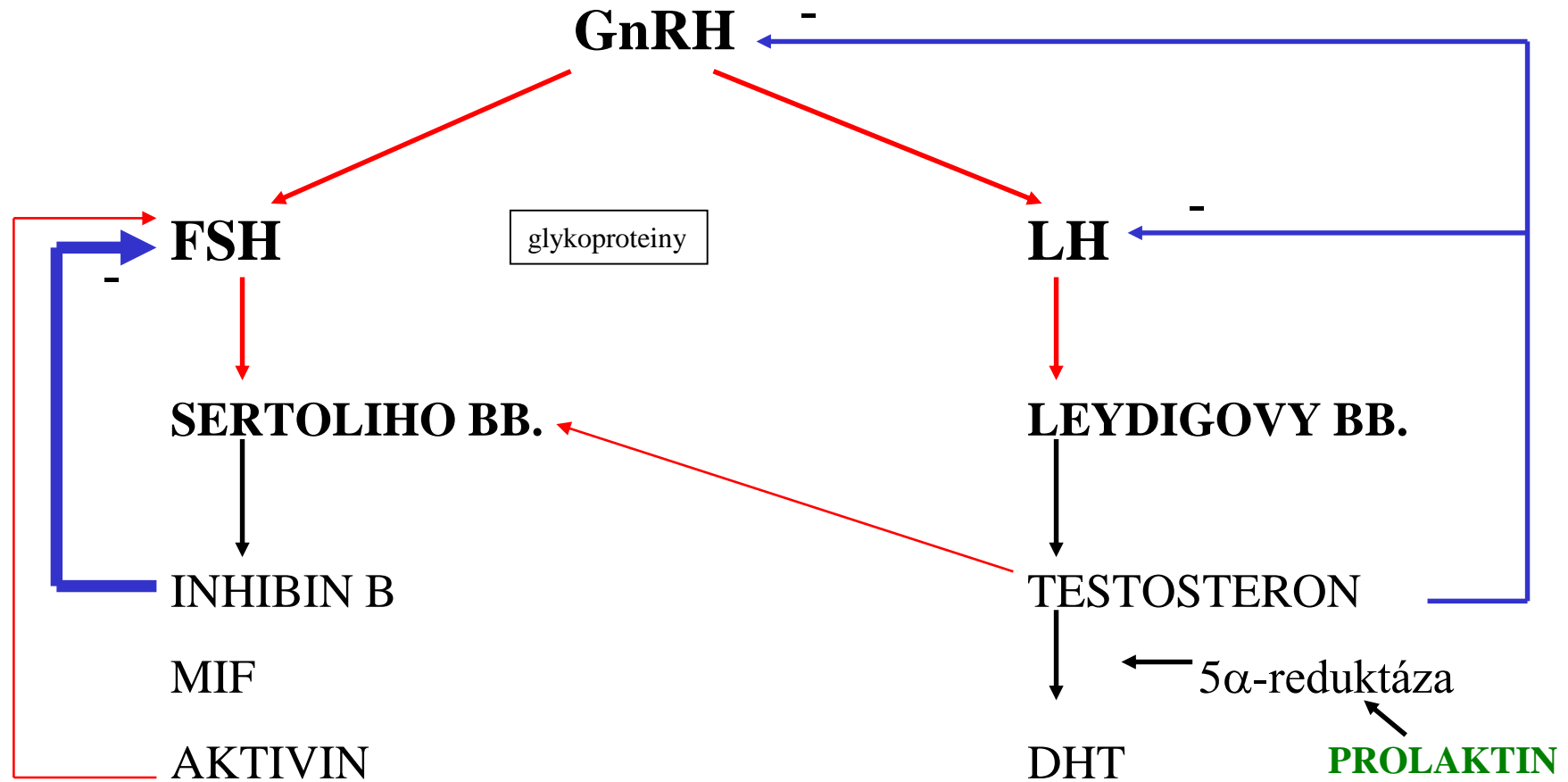
Hladiny leptinu u prepubertálních dětí jsou stejné.

Prepubertální „leptinová rezistence“ (relativní).

V pubertě dívky produkují na 1kg tukové tkáně 2x víc leptinu než hoši.

MUŽSKÝ REPRODUKČNÍ SYSTÉM

HORMONÁLNÍ ŘÍZENÍ REPRODUKČNÍCH FUNKCÍ U MUŽE



ABG(ABP)
aromatáza
(konverze testosteronu na estradiol)

FÁZE PRODUKCE TESTOSTERONU:

- Embryonální – pohl. diferenciacce, vývoj pohl. orgánů
- Perinatální – descensus testis (?)
- Fertilní věk – LH pulzace
- Po 50.roce – pokles sensitivity k LH

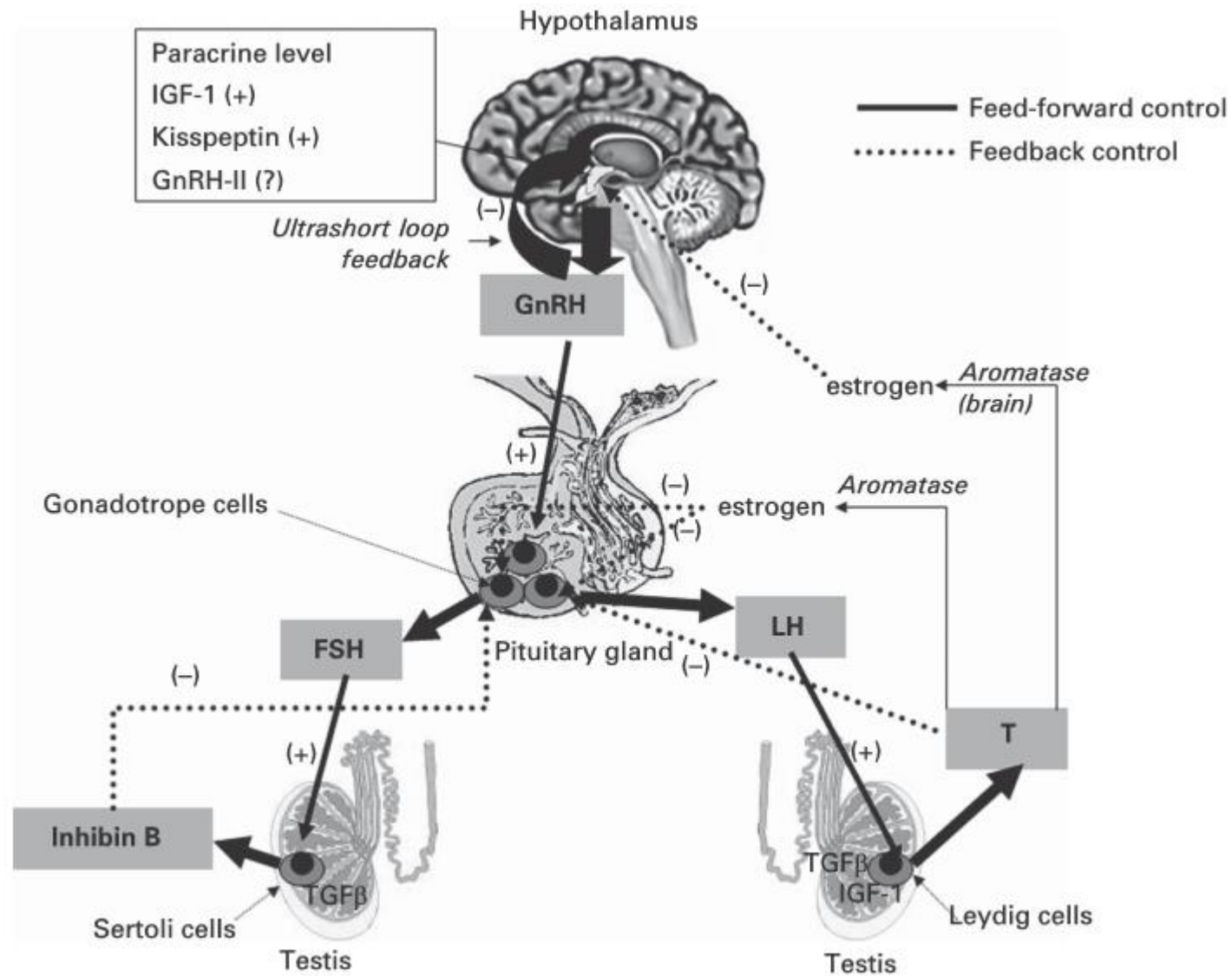


Table 1.1 Regulation of hypothalamic–pituitary–gonadal axis hormone release

Hormone	Autocrine regulation	Paracrine regulation	Endocrine regulation
GnRH	GnRH itself (–)	GnRH II (+), IGF-1 (+), kisspeptin (+)	Testosterone (–), estrogens (–), neurotensin (+), norepinephrine (+)
FSH	–	Activin (+), follistatin (–)	GnRH (+), estrogens (–), inhibin B (–)
LH	–	Activin (+), follistatin (–)	GnRH (+), testosterone (–)
Testosterone	–	IGF-1 (+), GH(+), CRH (–), TGF- β (–), IL-1 α (\pm)	LH (+)

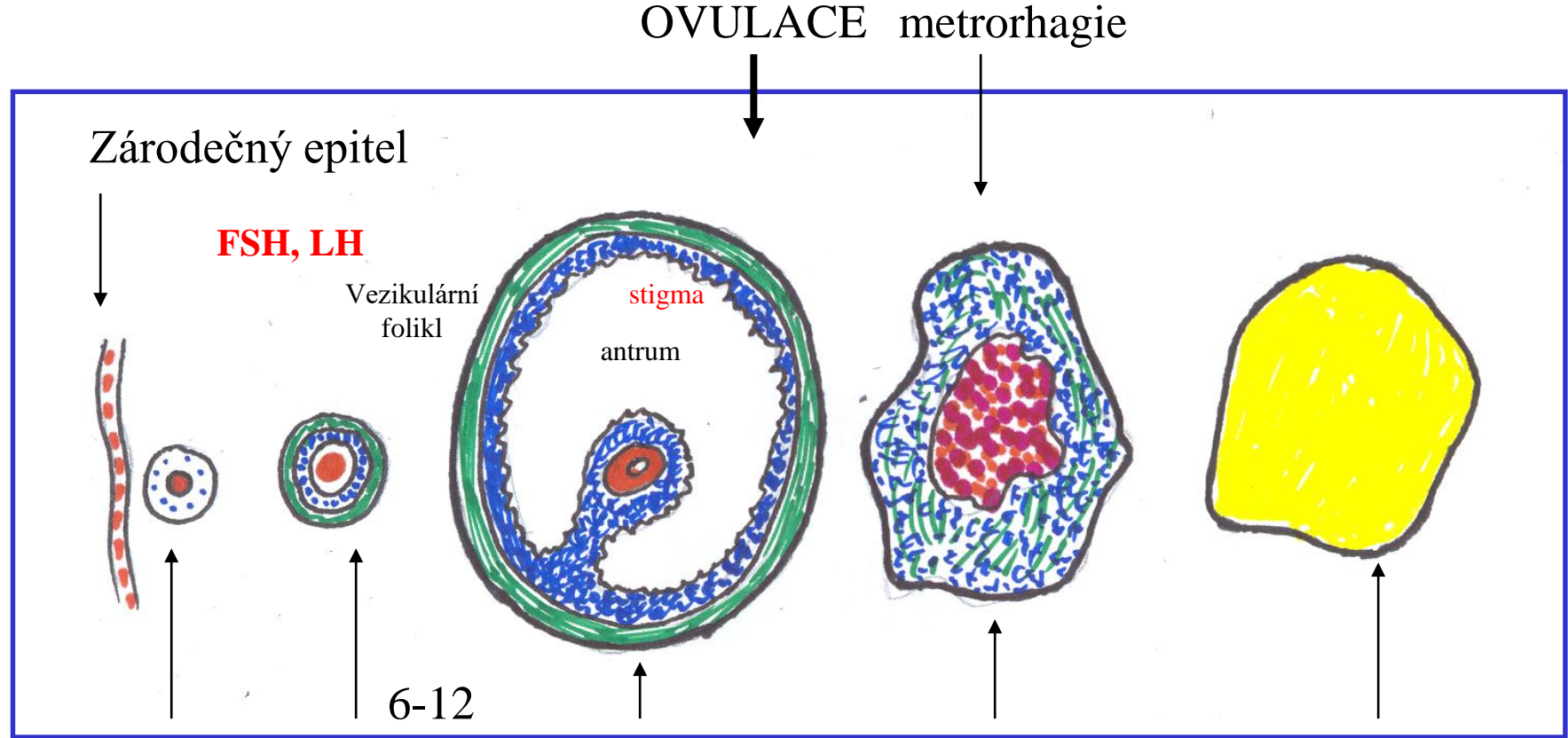
+ Stimulatory effect, – Inhibitory effect. Transforming growth factor- β (TGF- β), corticotropin-releasing hormone (CRH), interleukin 1 α (IL-1 α), growth hormone (GH), insulin-like growth factor 1 (IGF-1).

ŽENSKÝ REPRODUKČNÍ SYSTÉM

OOGENEZE

VÝVOJ:	6-8 týdnů	ZÁRODEČNÝ EPITEL	
hormonálně nezávislý		OOGONIA mitotické dělení	FOLIKL PRIMORDIÁLNÍ
	24 týdnů	OOCYTY I. Ř. 1. meióza	7×10^6
	narození	profáze	2×10^6
hormonálně závislý (cyklický)	puberta	OOCYTY II. Ř. haploidní 2. meióza metafáze	3×10^5 DOMINANTNÍ (GRAAFŮV) ATRETICKÝ
		OVUM 2. meióza – ukončení	OVULACE
	menopauza		0

OVARIÁLNÍ CYKLUS



Primordiální

Primární
folikl

Graafův

Corpus haemorrhagicum

C. luteum

25 μ

150 μ

až 2 cm

(estrogeny)

estradiol

(progestiny)

progesteron

CYKLUS

ovariální

děložní

gonadoliberin
(GnRH)

FSH, LH

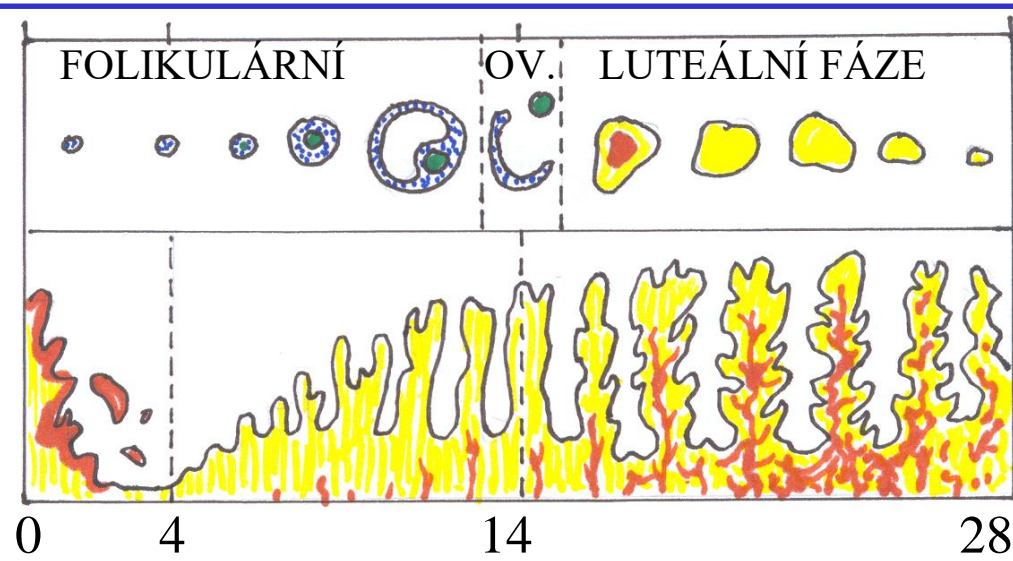
estradiol

progesteron

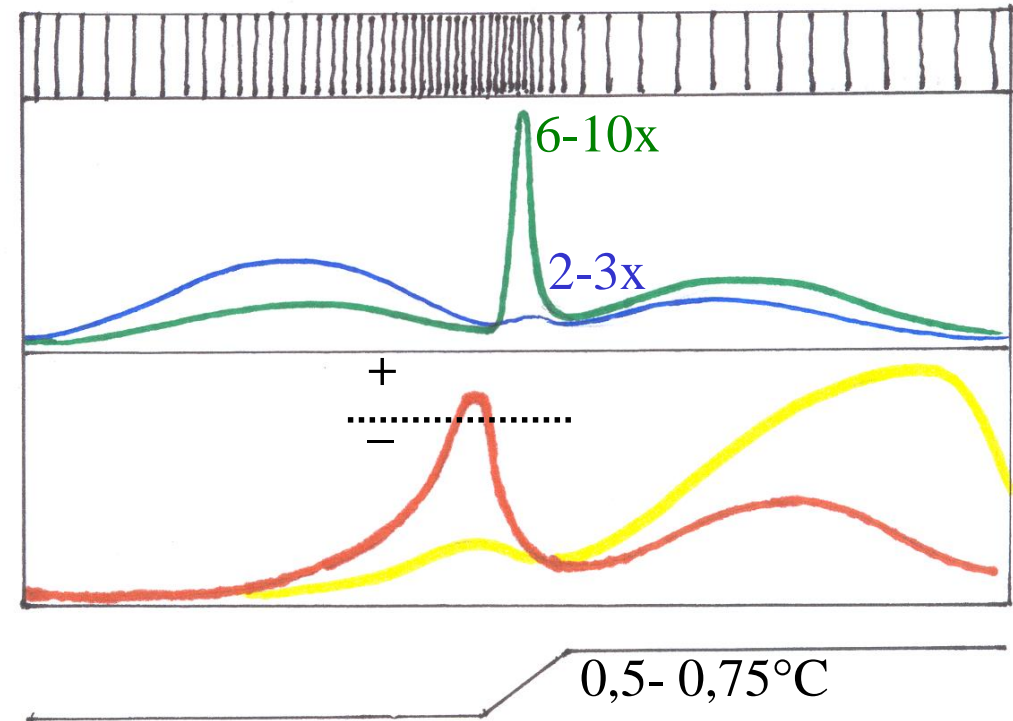
bazální teplota

+ CYKLUS

- Poševní
- Děložního hrdla
- Mléčné žlázy



MENS. PROLIFER. SEKREČNÍ FÁZE



VEZIKULÁRNÍ FOLIKL

PRIMÁRNÍ FOLIKL - FSH

Urychlení růstu prim. foliklu – přeměna na vezikulární folikl:

1) Estrogeny uvolňované do foliklu stimulují granul. bb.

↓
zvýšení počtu **FSH** receptorů (up-regulace) – **VNITŘNÍ POSITIVNÍ ZPĚTNÁ VAZBA** (zvýšená citlivost pro FSH!!!)

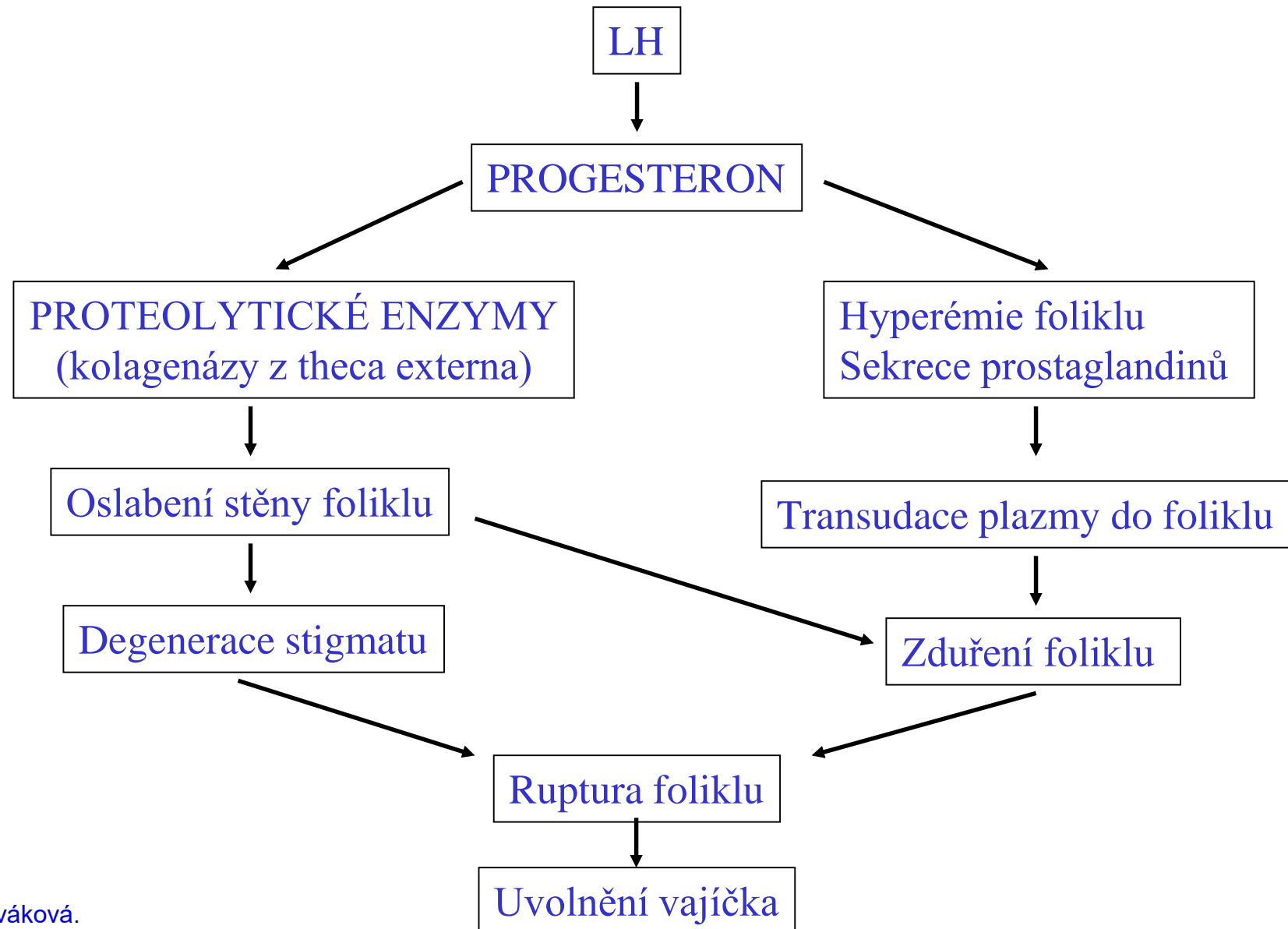
2) **Zvýšení počtu (up-regulace) LH receptorů** (estrogeny a FSH) – další urychlení růstu díky „zcitlivění“ na LH

3) Zvýšená sekrece estrogenů a LH urychluje růst thek.buněk, zvyšuje se sekrece → **explozivní růst foliklu**

DOMINANTNÍ FOLIKL

1. Vysoká hladina **estrogenů** z nejrychleji rostoucího foliklu
2. **Negativní** zpětná vazba na produkci FSH z adenohipofýzy
3. Pokles sekrece **FSH**
4. „**Dominantní** folikl“ roste dále díky své **vnitřní pozitivní** zpětné vazbě
5. Ostatní folikly rostou pomaleji a postupně podléhají **atrezii**

MECHANISMUS OVULACE



ÚČINKY OVARIÁLNÍCH HORMONŮ

E

Sekund. pohlavní znaky +

Tuková tkáň: ukládání (predilekce), (krit.množství)

Kostní tkáň: **resorpce**

uzavření štěrbin

vývoj pánve

Celková retence vody: **+**

Sexuální chování: **+**

P

-

-

-

-

-

+

-

Ovarium: **zrání folikulů**

Vejcovody: **motilita**

Uterus: **proteosyntéza**

vaskularizace a proliferace endom.

motilita

motilita

proteosyntéza

sekrece endom. žláz

glykogen

motilita

Cervix: **kolikvace zátky**

Vagína: kornifikace epitelu

Mamma: růst vývodů

vytvoření zátky

proliferace epitelu

růst acinů

ANTIKONCEPCE

- RYTMOVÁ METODA
- SPERMICIDNÍ LÁTKY
- COITUS INTERRUPTUS
- KONDOM, PESAR
- IUD
- **HORMONÁLNÍ KONTRACEPTIVA** – riziko selhání pod 1%
- VASEKTOMIE A PODVAZ VEJCOVODŮ

HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE

- blokáda ovulace supresí hypotalamických releasing hormonů (zábrana preovulačního vyplavení LH)
- změny charakteru cervikálního hlenu (progestin zahušťuje hlen)
- změny endometria (menší nárůst v proliferační fázi zhoršuje případnou nidaci)
- změny tubární motility

TĚHOTENSTVÍ, POROD, LAKTACE

PROCESY OPLODNĚNÍ

vagina

pH

životnost sp.
1-3 dny

cervix

motilita sp.
3 mm/min

vejcovody

**KOAGULACE
SPERMATU**

LYZA
20'

KAPACITACE
1 – 3 hod

Spermatozoa:

10^8

prostaglandiny
hyaluronidáza

10^3

10

oplození

1

Syncytiotrofoblast, cytotrofoblast; decidua; implantace

Imunitní změny v těhotenství

(polymorfni MHC geny třídy I., II. vs. nepolymorfni HLA-G).

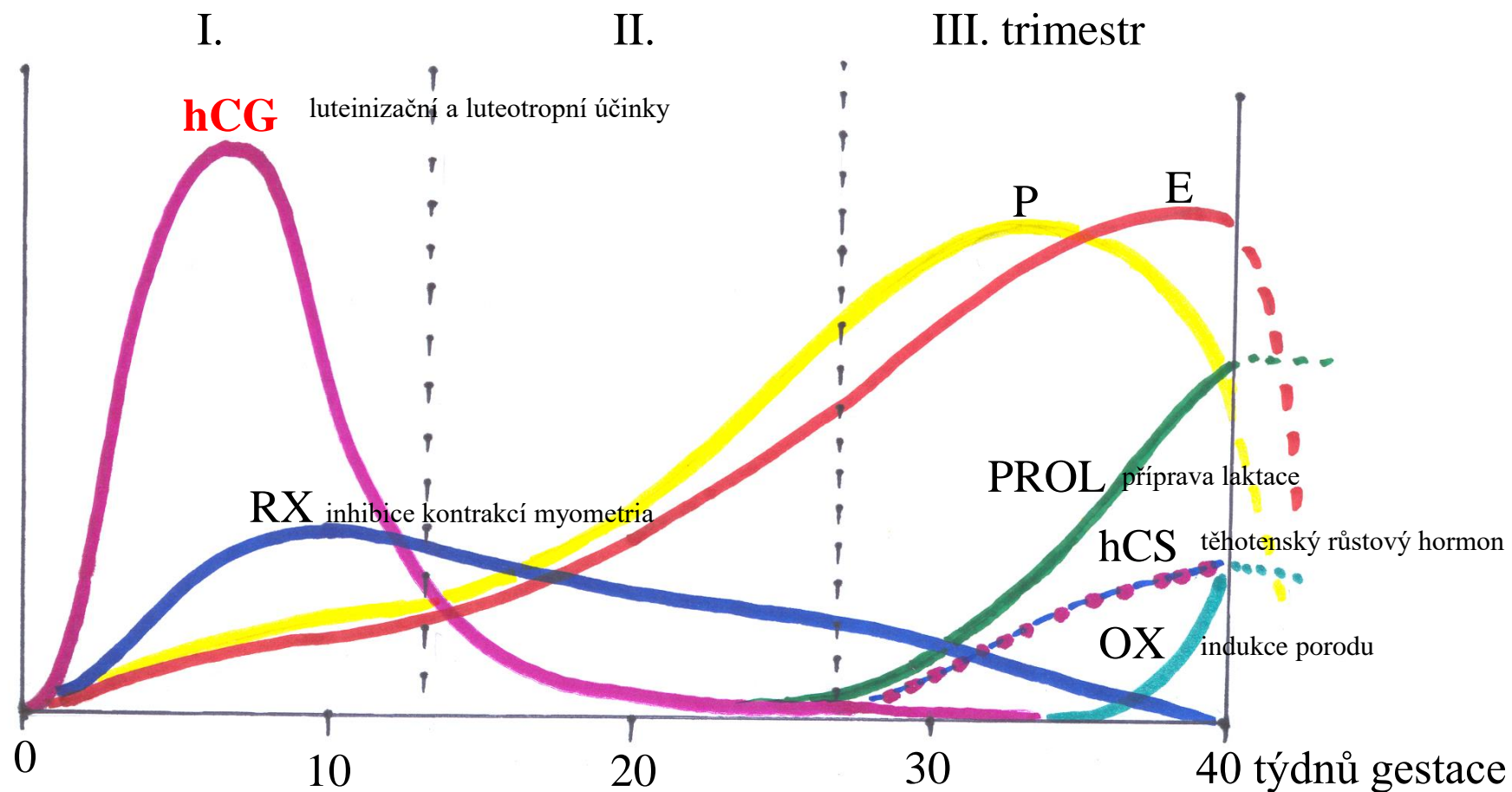
1. Chemoatrakce
2. Ulpění spermie na zona pellucida (ZP3 receptor)
3. Penetrace a akrosomová reakce (akrosin)
4. Fúze (fertilin, změna membr. potenciálu, strukturální změny)

HORMONÁLNÍ PROFIL GRAVIDITY

Corpus luteum graviditatis, placenta (8. týden!!!)

E, P, relaxin

hCG, E, P, hCS

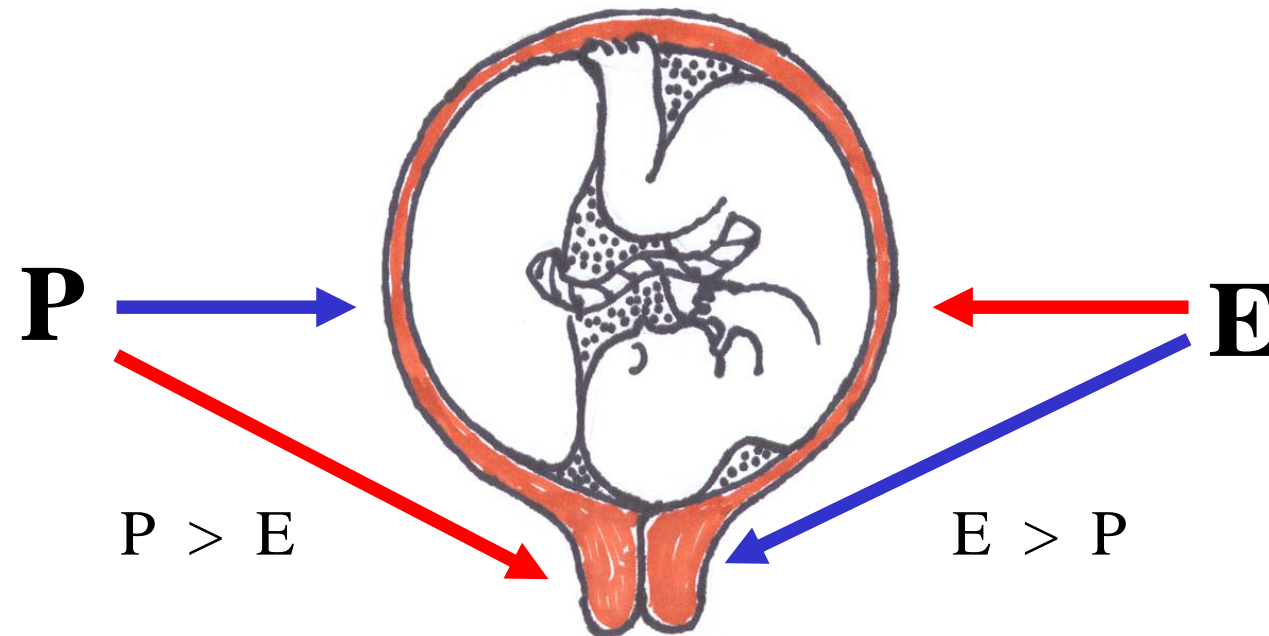


STH
TSH
ACTH
INS
KORT
ALD
T₄
PTH

VZTAH P:E V TĚHOTENSTVÍ

Fetoplacentární jednotka

MATKA	PLACENTA	PLOD
cholesterol	pregnenolon	DHEAS 16OH-DHEAS
	progesteron	kortizol aldosteron
DHEAS	Estradiol	
	Estriol	



Exkrece estriolu močí – index stavu plodu.

FYZIOLOGICKÉ ZMĚNY TĚLA MATKY BĚHEM GRAVIDITY

Změny pohlavních orgánů

- **Děloha**
 - Růst (z 60 g na 1000 g), změna polohy
 - Prokrvení
 - Svalovina – tonus, diferenciacie
- **Hrdlo děložní**
 - Změna barvy (vaskularizace) a konzistence, zkrácení
 - Hypertrofie a hyperplazie žlázek – hlenová zátka
- **Pochva**
 - Změna barvy (vaskularizace), zvýšená sekrece
- **Zevní rodidla**
 - Vaskularizace, vasokongesce, ukládání tuku - zvětšení

Somatické změny

- **Prsní žláza**
 - Růst – rozvoj alveolární i duktální složky, zmnožení podkožního tuku
 - Zvětšení a hyperpigmentace prsních bradavek a dvorců
- **Další**
 - Zmnožení podkožního tuku
 - Změny charakteru vaziva (strie)
 - Hyperpigmentace
 - Retence vody

Hormonální a metabolické změny

Imunologické změny

Psychické změny

ENDOKRINNÍ A METABOLICKÉ ZMĚNY U MATKY BĚHEM GRAVIDITY

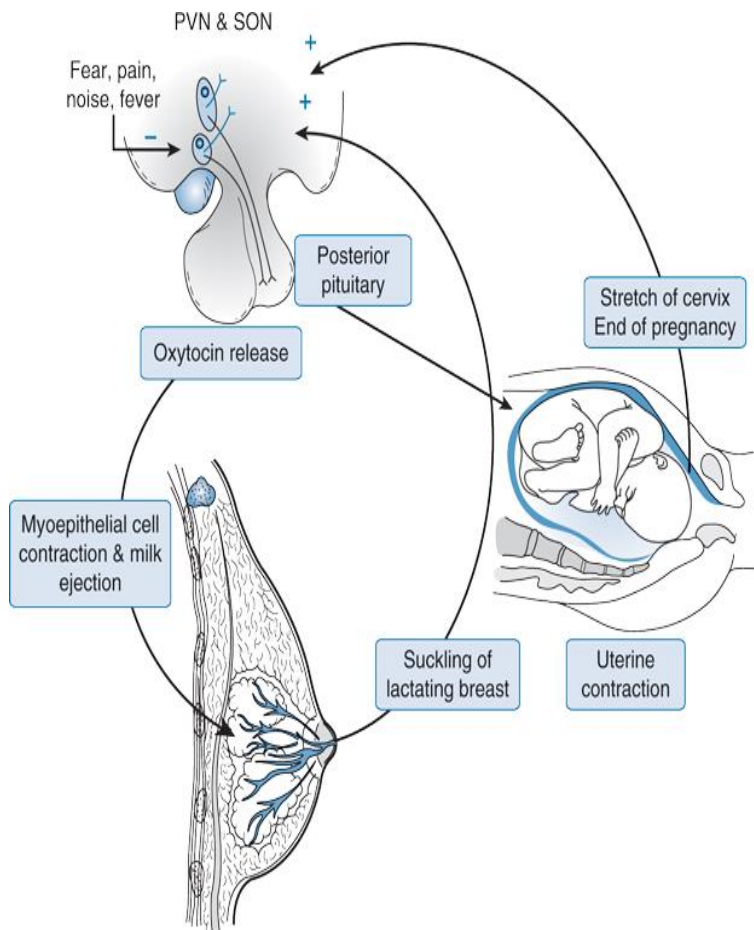
Endokrinní žlázy

- **Štítná žláza**
 - Mírné zvětšení (E), zvýšená produkce tyroxinu, v III. trimestru BEE +25%
- **Příštítná tělíska**
 - Zvýšená produkce parathormonu
- **Nadledviny**
 - Lehká hypertrofie kůry bez změny funkce, pouze zvýšená sekrece aldosteronu
- **Pankreas**
 - Hyperplazie Langerhansových ostrůvků

Metabolizmus

- **Váhový přírůstek:** 12-15 kg
- **Glykémie**
 - Glc – hlavní energetický zdroj pro plod
 - Prohyperglykemický stav
 - Snížení renálního prahu, zvýšení glomerulární filtrace - mírná glykosurie
 - Gestační diabetes
- **Zvýšená potřeba Ca** (1300 mg), P (1200 g) a Fe (18 mg/den)
- **Retence vody:** 6,5 l

OXYTOCIN



- **Mechanoreceptory/taktilní receptory**
- **Magnocelulární neurony (PVN, SON)**
 - Inhibice endogenními opioidy, NO, GABA
 - Autokrinie (+ ZV)
 - Prolaktin, relaxin (-), Estrogeny (+)
- OXT receptory ($G_{q/11}$) – význam up/down regulace
- Působí spolu s prolaktinem a pohlavními hormony

Funkce

- Laktace (do 1 min)
- Porod
 - rytmické kontrakce hladké svaloviny (gap-junction, stimulace syntézy prostaglandinů – extracelulární matrix)
 - poporodní krvácení
 - involuce dělohy
- Ejakulace (muži)
- Chování

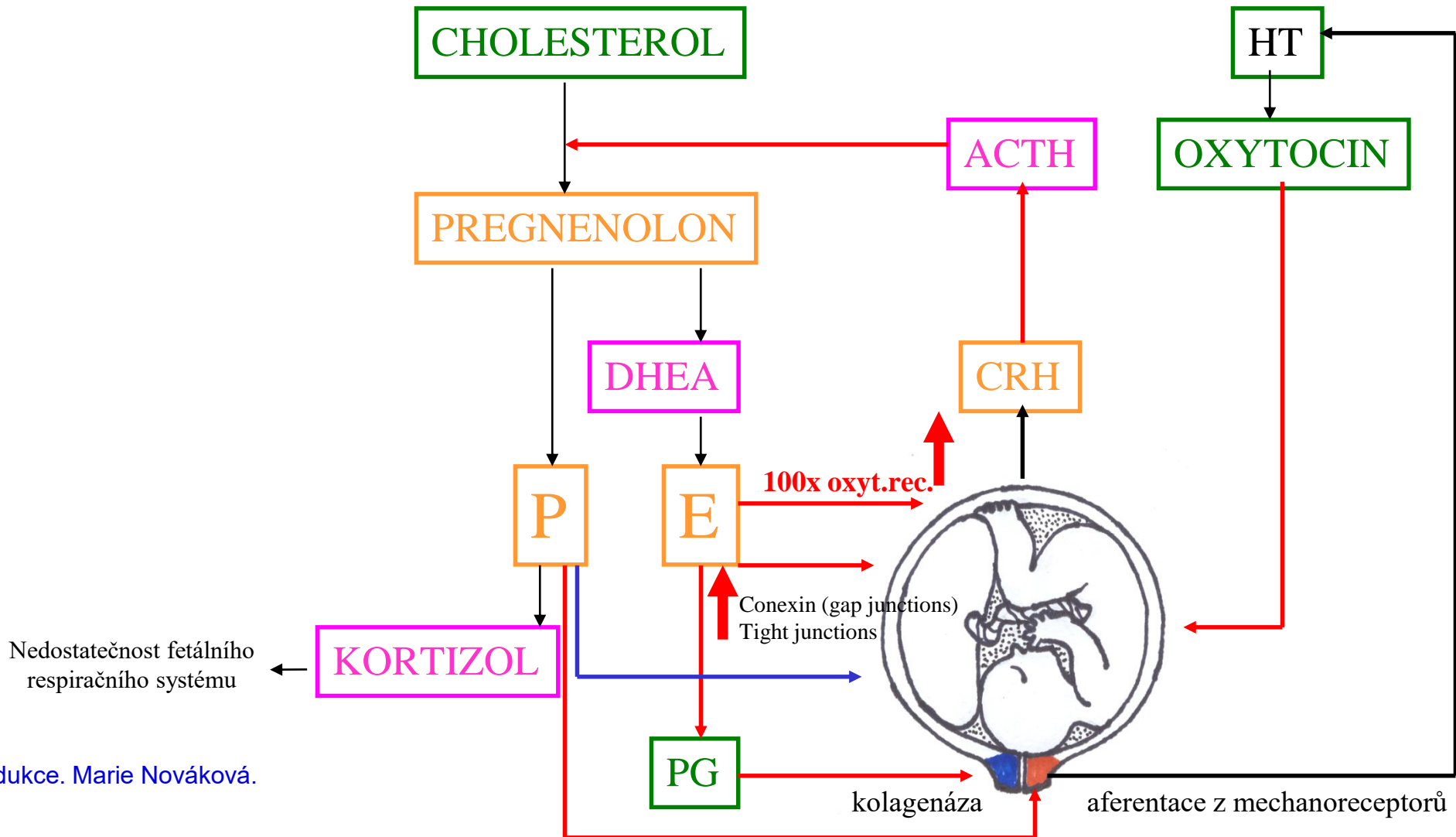
OXYTOCIN

- 9 AMK, od ADH se odlišuje 3. a 8. AMK
- Prekurzorová molekula se syntetizuje ve stejných částech jako ADH (resp. v *nucleus paraventricularis*)
- **Podnětem pro syntézu** je dilatace porodních cest tlakem plodu a podráždění prsních bradavek (stimulace mechanoreceptorů)
- **Reflexně** se vyplavuje při kojení, ale také při orgasmu
- Hlavní účinky má na reprodukční systém:
 - **Uterokinetické účinky** (použití oxytocinu na indukci porodu), vyvolává kontrakce dělohy i stahy myoepiteliálních buněk prsní žlázy = ejekce mléka)
 - U mužů pravděpodobně zvyšuje kontrakce hladké svaloviny *ductus deferens*
- **Regulace hospodaření s vodou a minerály** – zesiluje antidiuretický účinek ADH a působí natriuretický
- Na **paměť** působí opačně jako ADH – inhibuje tvorbu a vybavování paměťové stopy

INDUKCE PORODU

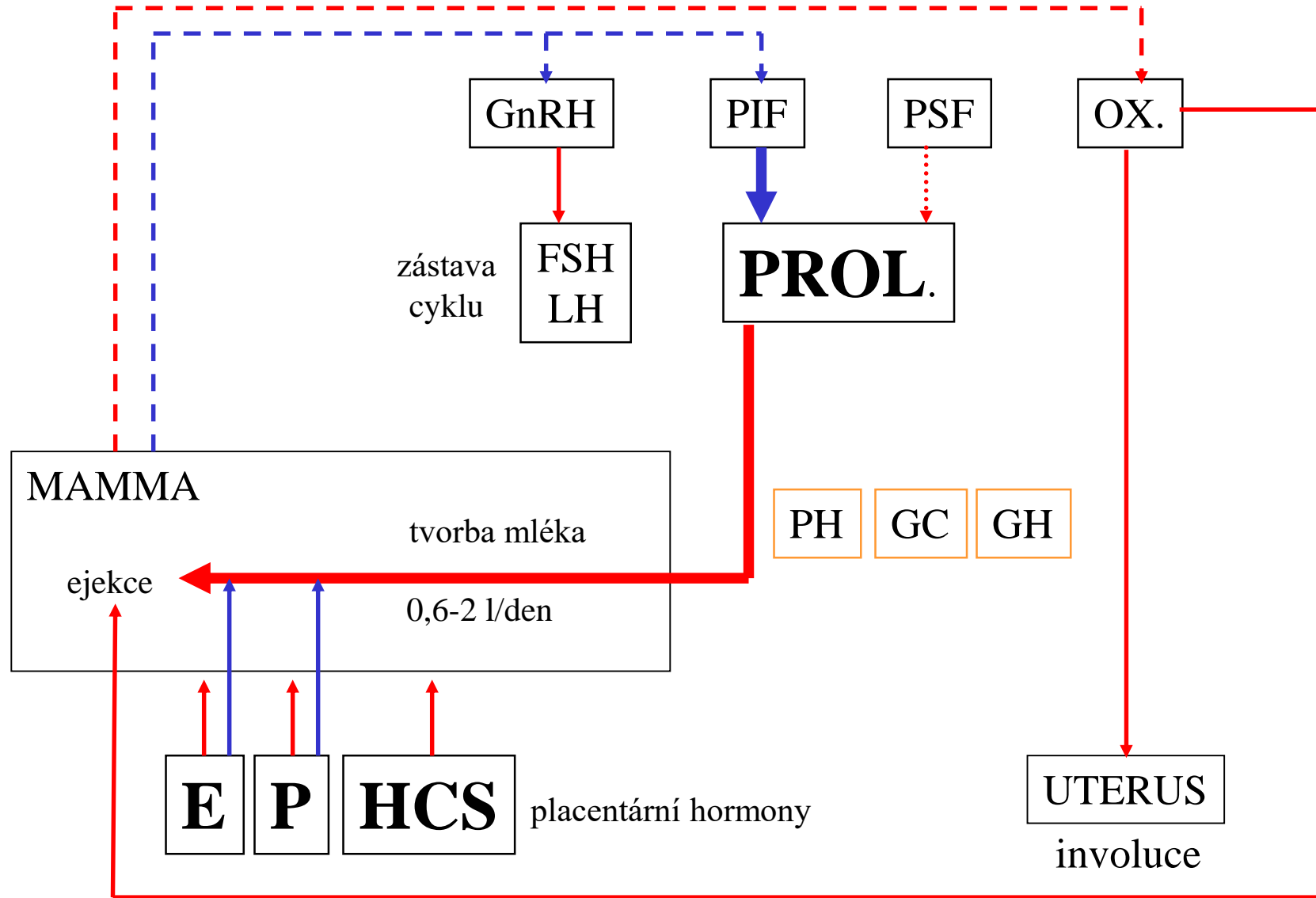
maternální
placentární
fetální

$P > E \longrightarrow E > P$



LAKTACE

1 – 3 dny po porodu; iniciována poporodním poklesem estrogenů



Složení mléka:

voda (88%), tuk (3,5%), laktóza (7%), proteiny (1%)
stopové prvky (Ca), vitamíny, protilátky

(hyperprolaktinémie)