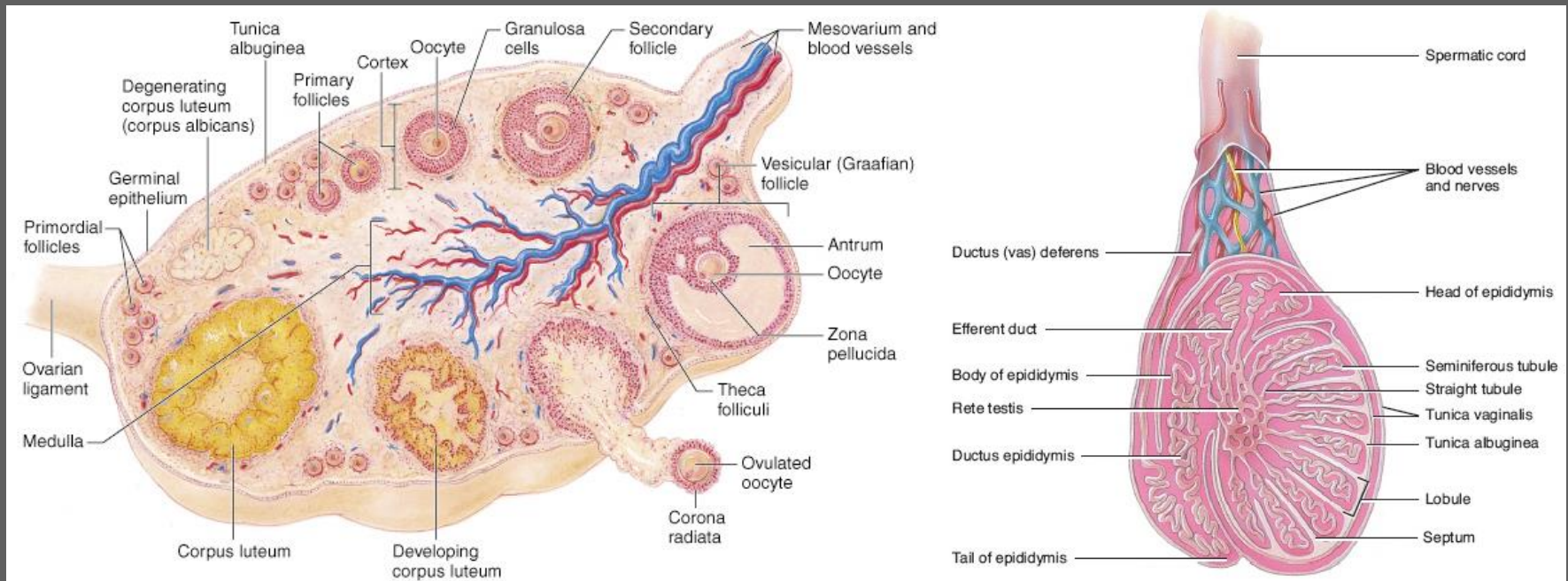
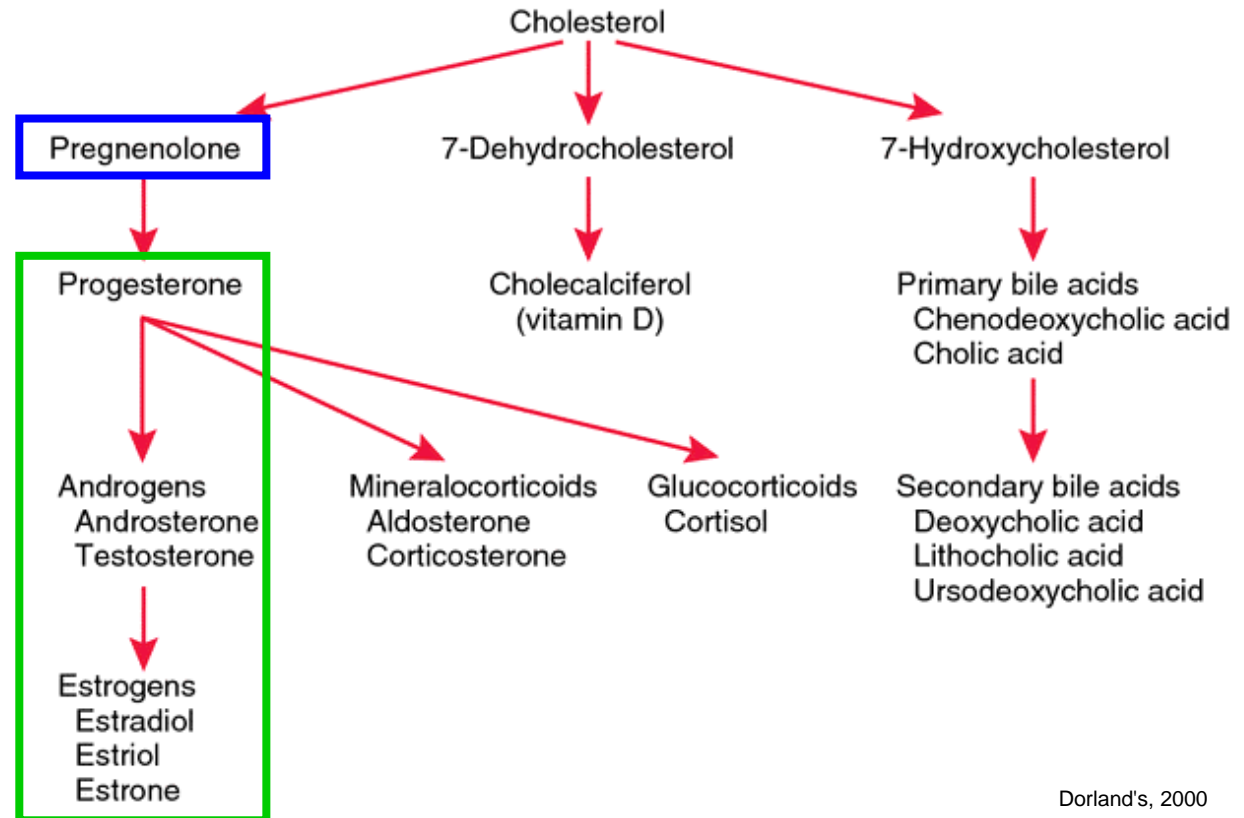
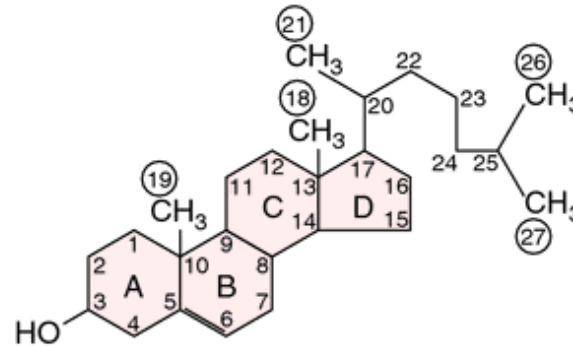


# Gonády a hormony pohlavní soustavy



# Steroidní hormony

- odvozeny od cholesterolu
- rozdíly v kruhové struktuře a vedlejších řetězcích (*17-hydroxyláza*)
- minimálně skladovány (regulace na úrovni syntézy)
- rozpustné v tucích
- vznik ve vaječníku, varlatech, placentě a nadledvinách



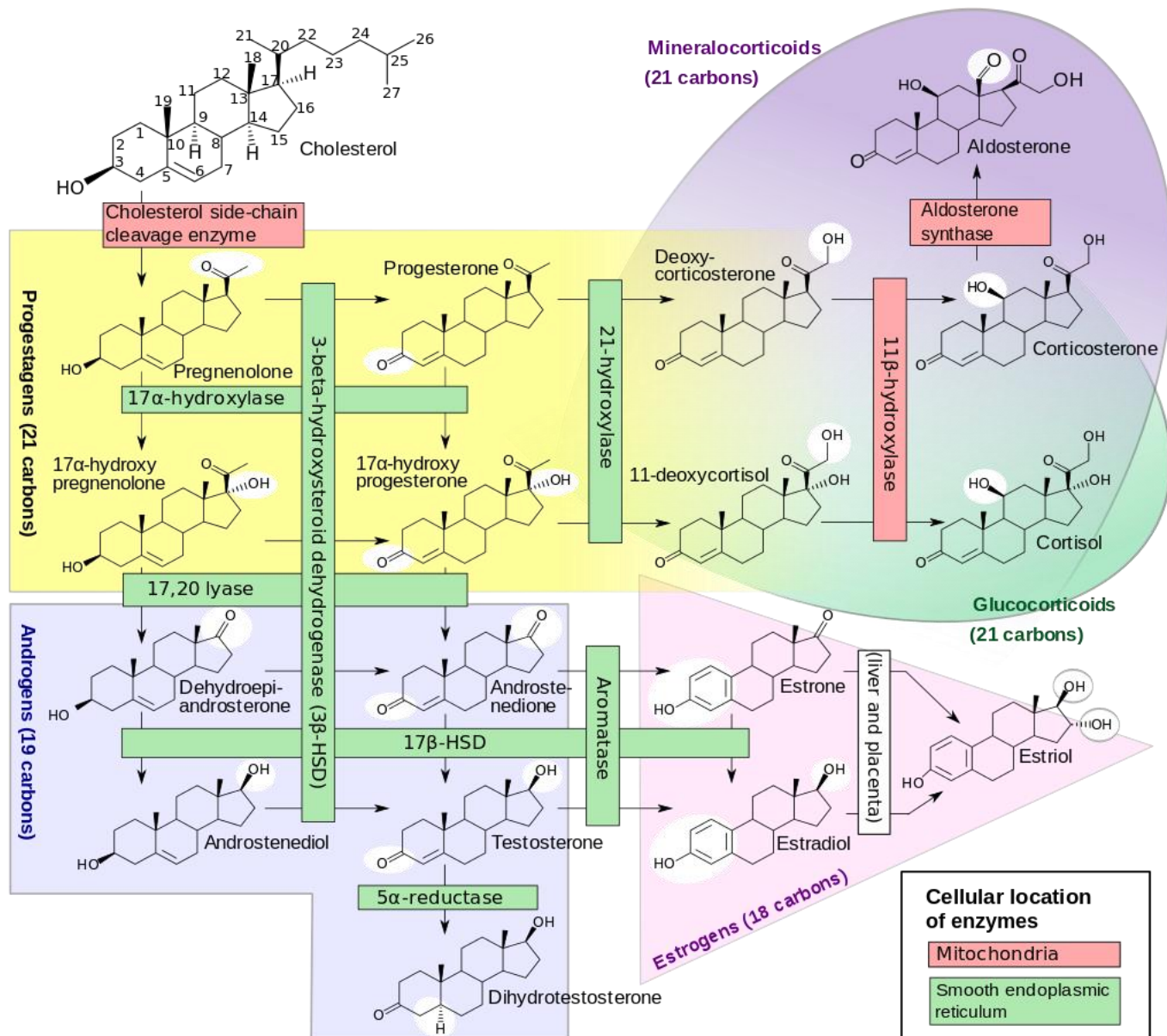
# Steroidní hormony

pregnenolon (21 C)

↓  
**progesteron**  
 (gestageny, 21 C)

↓  
**androgeny** (19 C)  
**estrogeny** (18 C)

estron ( $E_1$ ), estradiol ( $E_2$ ), DHEA, testosteron, dihydrotestosteron a další účinné hormony



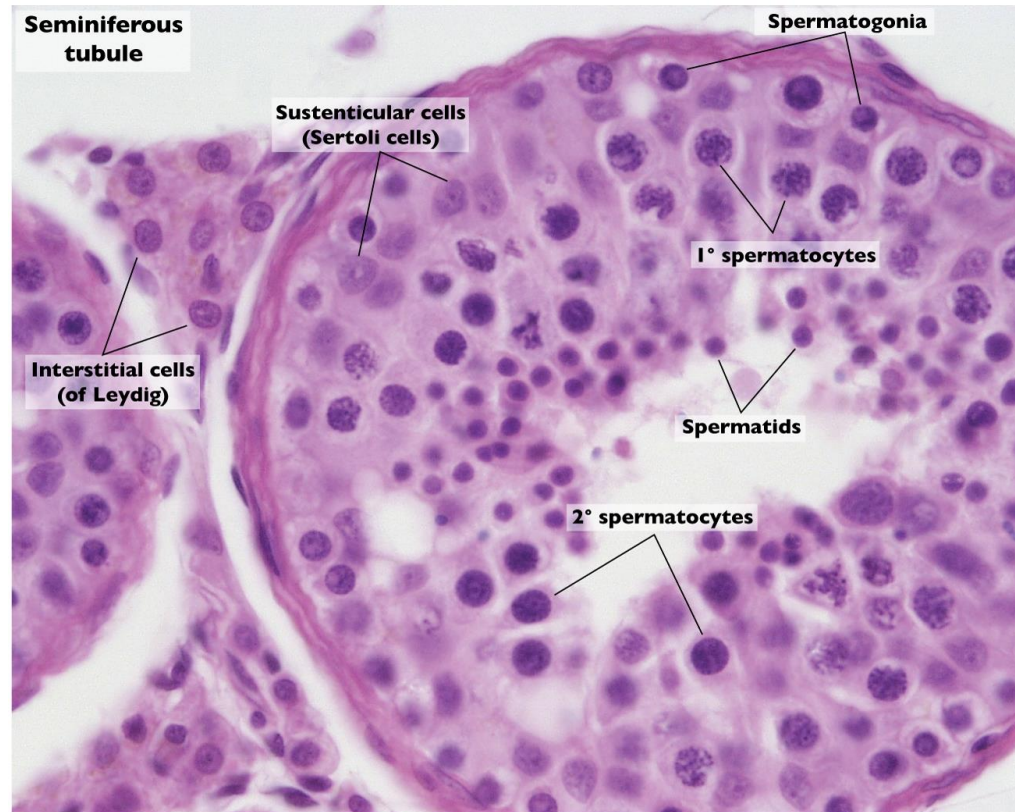
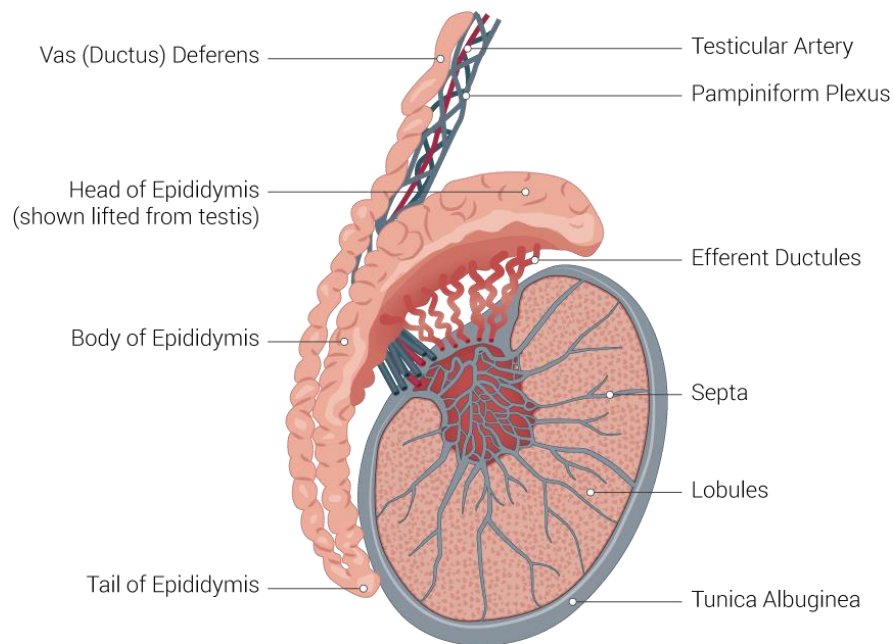
# Regulace pohlavních hormonů

- výchozí látky pro syntézu přítomny ve všech příslušných žlázách
- přítomnost syntetických enzymů (hydroxylace na C17 > 17-ketosteroidy)
- signál přes receptory pro nadřazené regulační hormony (osa hypothalamus-hypofýza-gonády; např. FSH nebo LH)
- odbourávány v játrech (konjugace OH skupinami na sulfáty a kyselinu glukuronovou) a vylučovány žlučí nebo močí



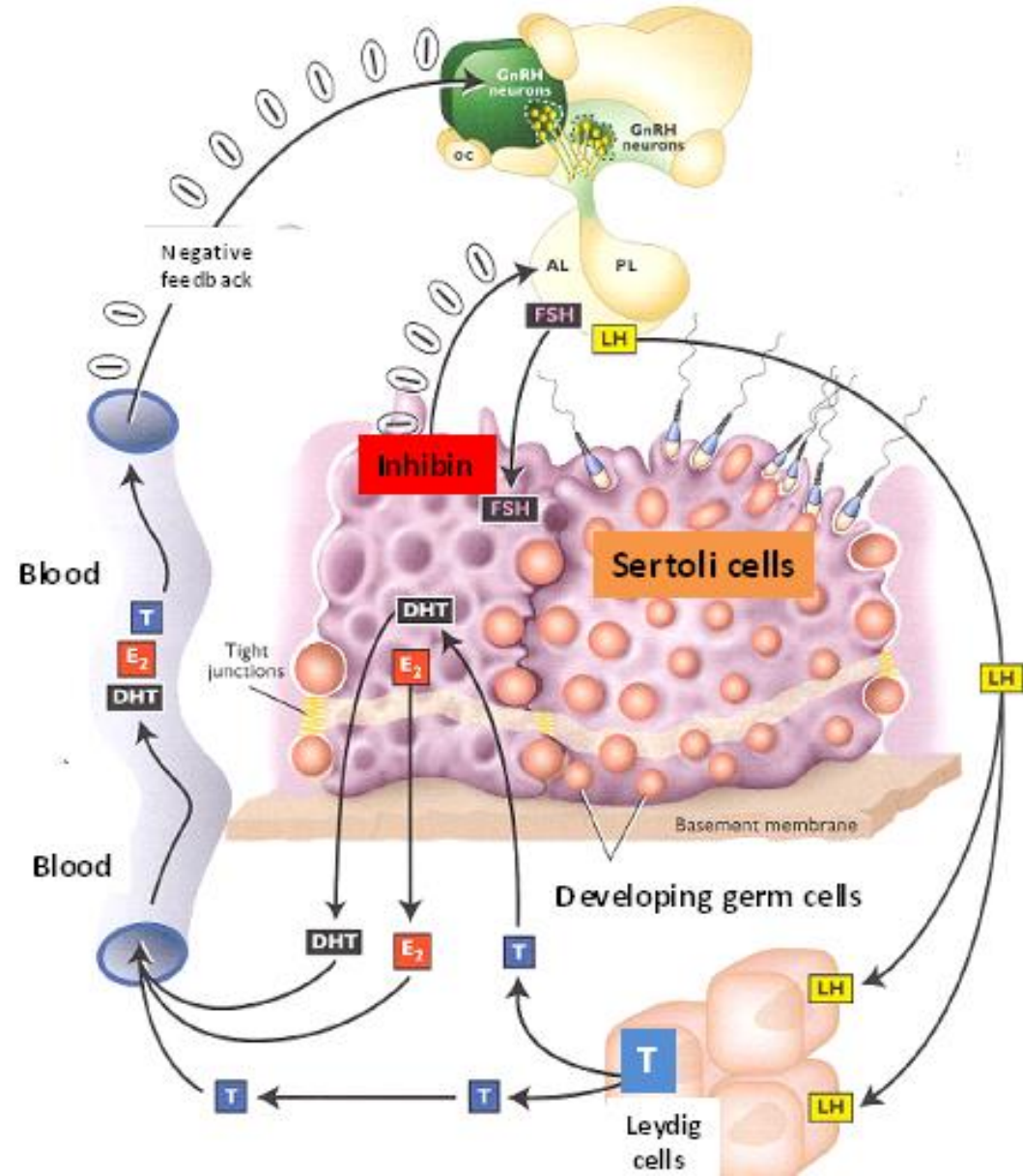
# Varlata (*testes*)

- parenchym složený z mnohonásobně stočených semenotvorných kanálků, stěna tvořená zárodečným epitelem > spermatogeneze
- spermatogonie chráněné a vyživované podpurnými **Sertoliho buňkami** (tvoří **trasportér pro androgeny, inhibin a antimülleriánský hormon**)
- v řídkém vazivu kolem semenotvorných kanálků intersticiální **Leydigovy buňky (produkce testosteronu)**



# Androgeny

- mužské pohlavní hormony patří mezi steroidy (19 C ve struktuře)
- **testosteron (T)**,  
5 $\alpha$ -dihydrotestosteron (DHT),  
17-ketosteroidy  
(dehydroepiandrosteron/DHEA a další – slabší androgenní účinky)
- DHT a estradiol (E<sub>2</sub>) se tvoří z T v cílových buňkách a dostávají se do plazmy > DHT se váže na receptory pro T; E<sub>2</sub> ovlivňuje např. hypothalamus, hypofýzu nebo tvorbu ejakulátu)
- regulace přes hypothalamus (GnRH) a hypofýzu (FSH, LH)
- negativní zpětná vazba (T, DHT, E<sub>2</sub>)
- inhibin

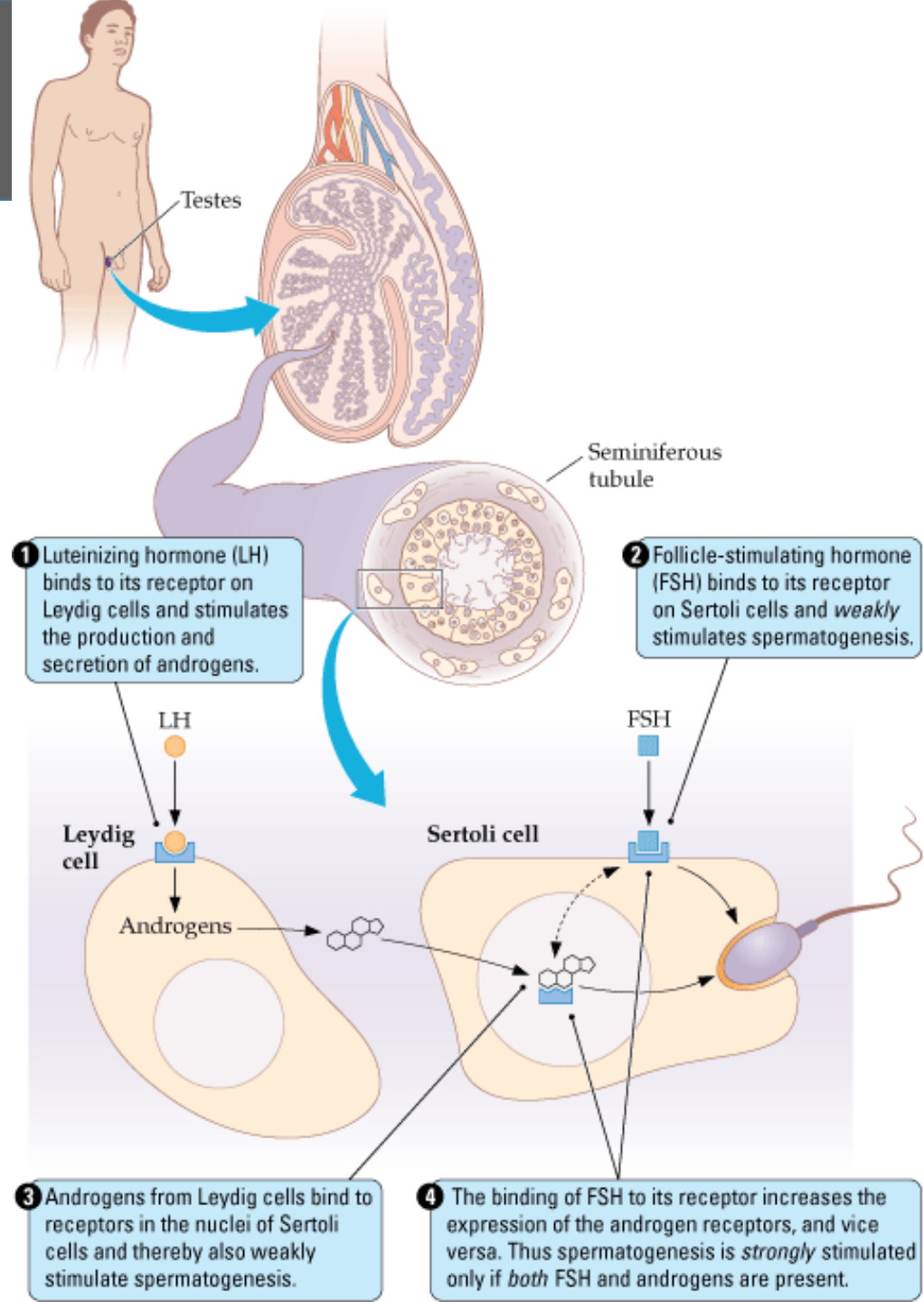


# Androgeny - testosteron (T)

- muži: 95 % testosteronu z varlat + 5 % kůra nadledvin
- ženy: vaječníky a kůra nadledvin
- Leydigovy buňky stimulovány **FSH (exprese receptoru pro LH na Leydigových buňkách) a LH (tvorba T)**
- Sertoliho buňky stimulovány **FSH > tvorba vazebného proteinu pro androgeny** (transport T) a inhibinu (regulace tvorby hormonů)
- koncentrace v plazmě 15x vyšší u mužů než u žen (ve stáří klesá)
- transport ve vazbě na bílkoviny (98 % albumin a globulin vázající pohlavní hormony)
- cílovým orgánem T jsou varlata > semenotvorné kanálky jsou chráněny hematotestikulární bariérou > T musí být navázán na androgeny vázající protein, aby se přes ni dostal!

# Androgeny - funkce

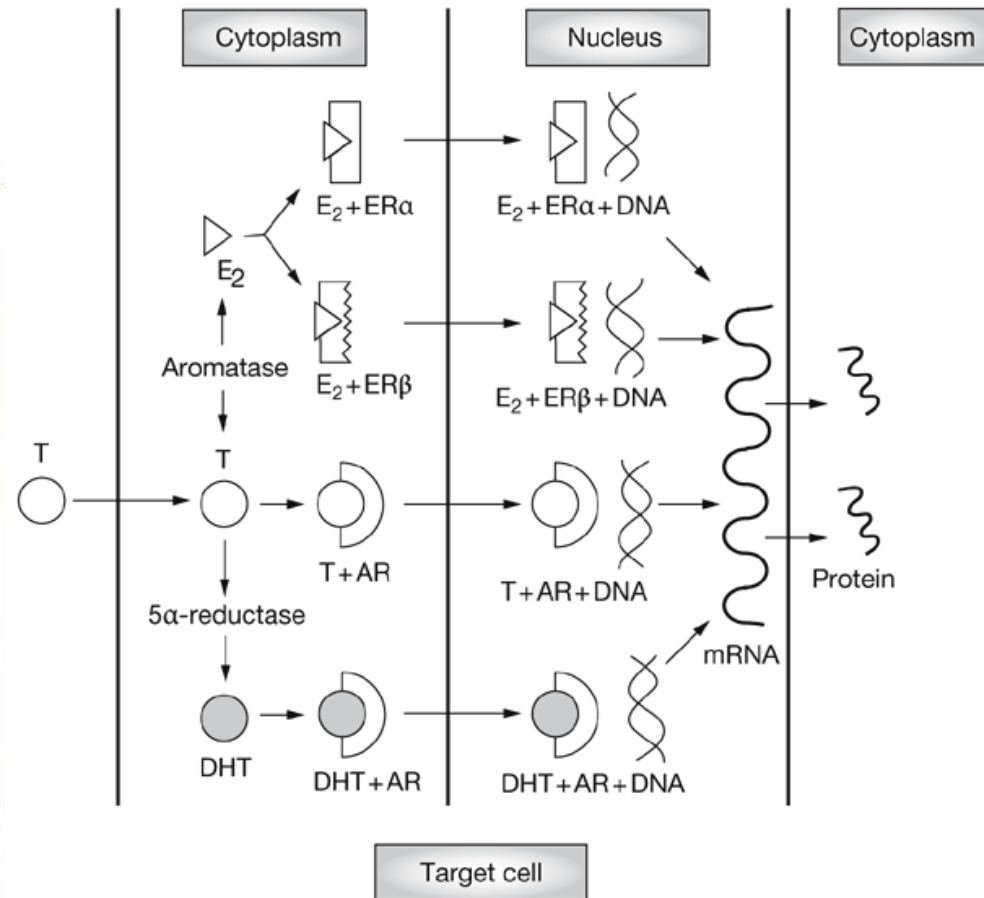
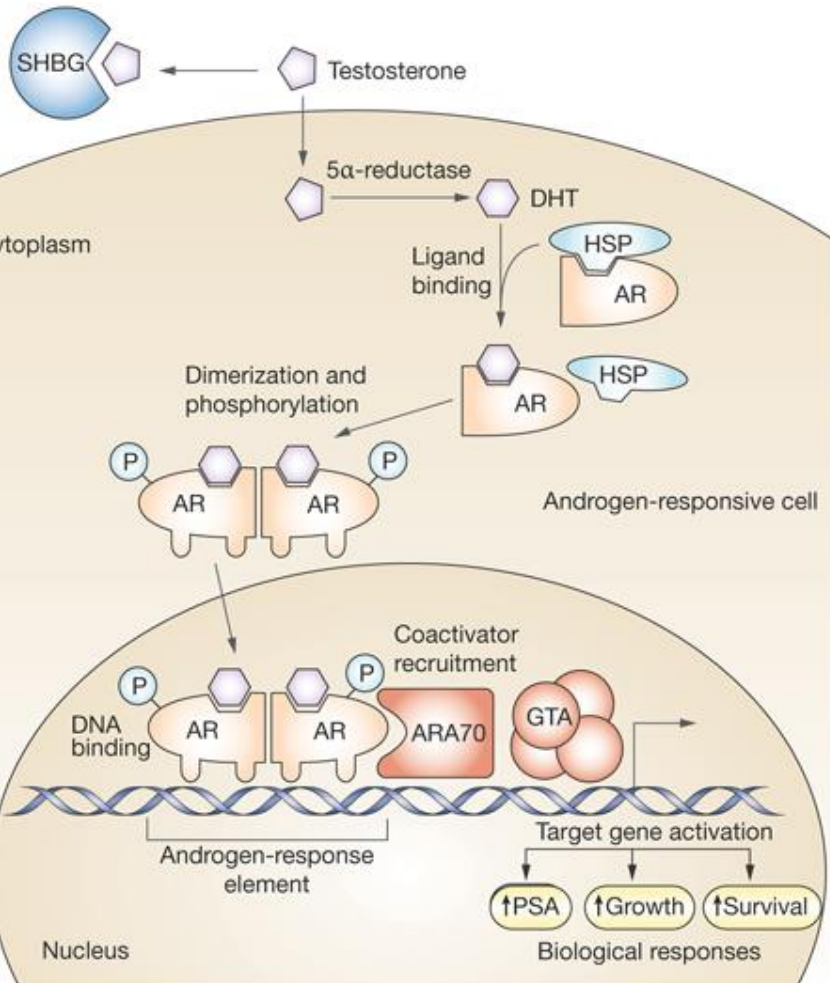
- spermatogeneze (parakrinně)
- mužská pohlavní diferenciacce v prenatálním období
- rozvoj mužských sekundárních pohlavních znaků
- růst a funkce genitálií, prostaty a semenných váčků
- stimulační vliv na krevetvorbu
- anabolické působení
- libido, potence, schopnost pohlavního styku
- v CNS ovlivňují typy chování (např. agresivita)





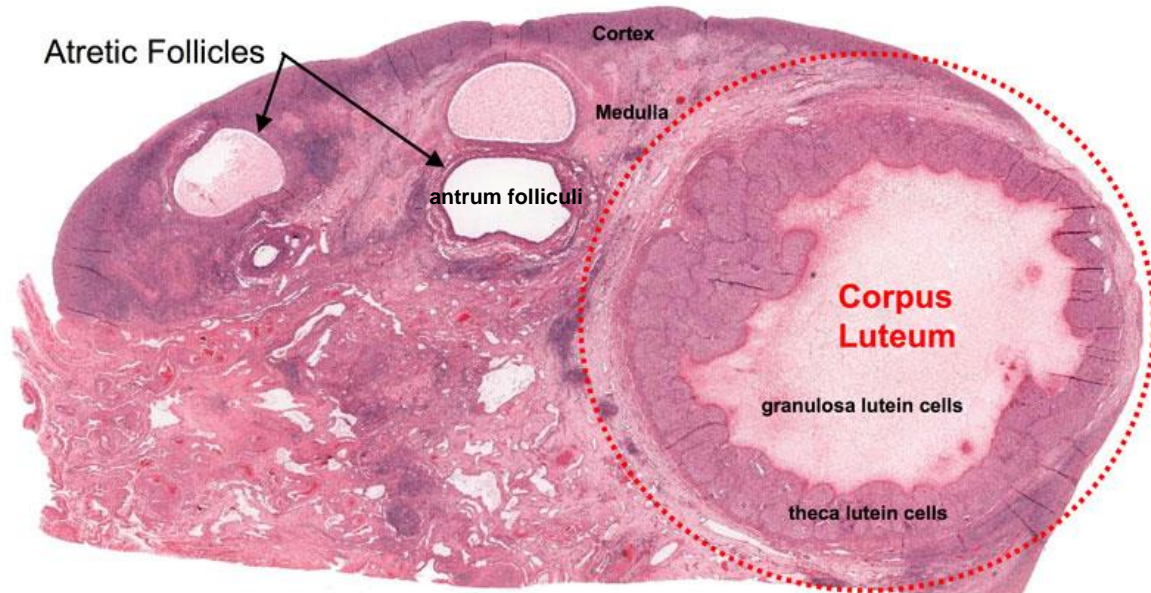
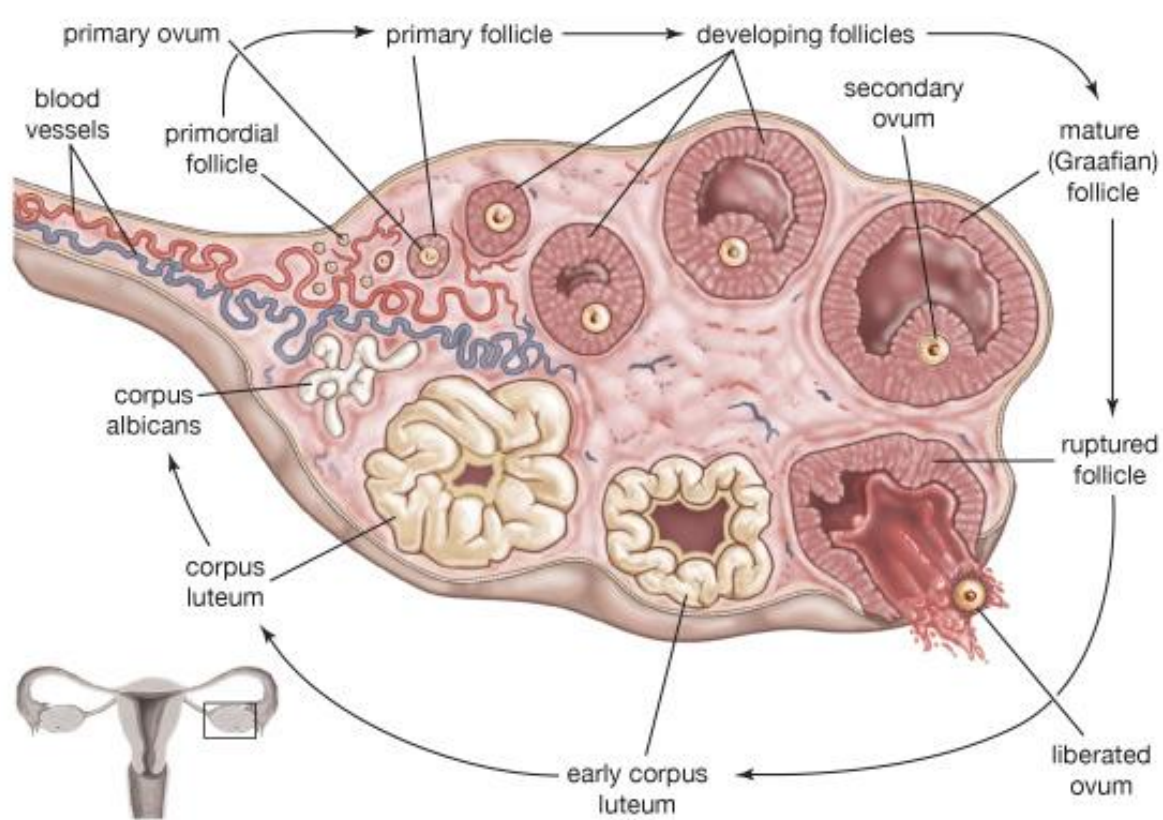
# Androgeny - mechanismus působení

- vazba na jaderné androgenní receptory (přímo **T** nebo po konverzi na **DHT**)
- tvorba dimerů a translokace do jádra > ovlivnění genové exprese
- konverze na **estradiol** (aromatáza) a aktivace estrogenních receptorů



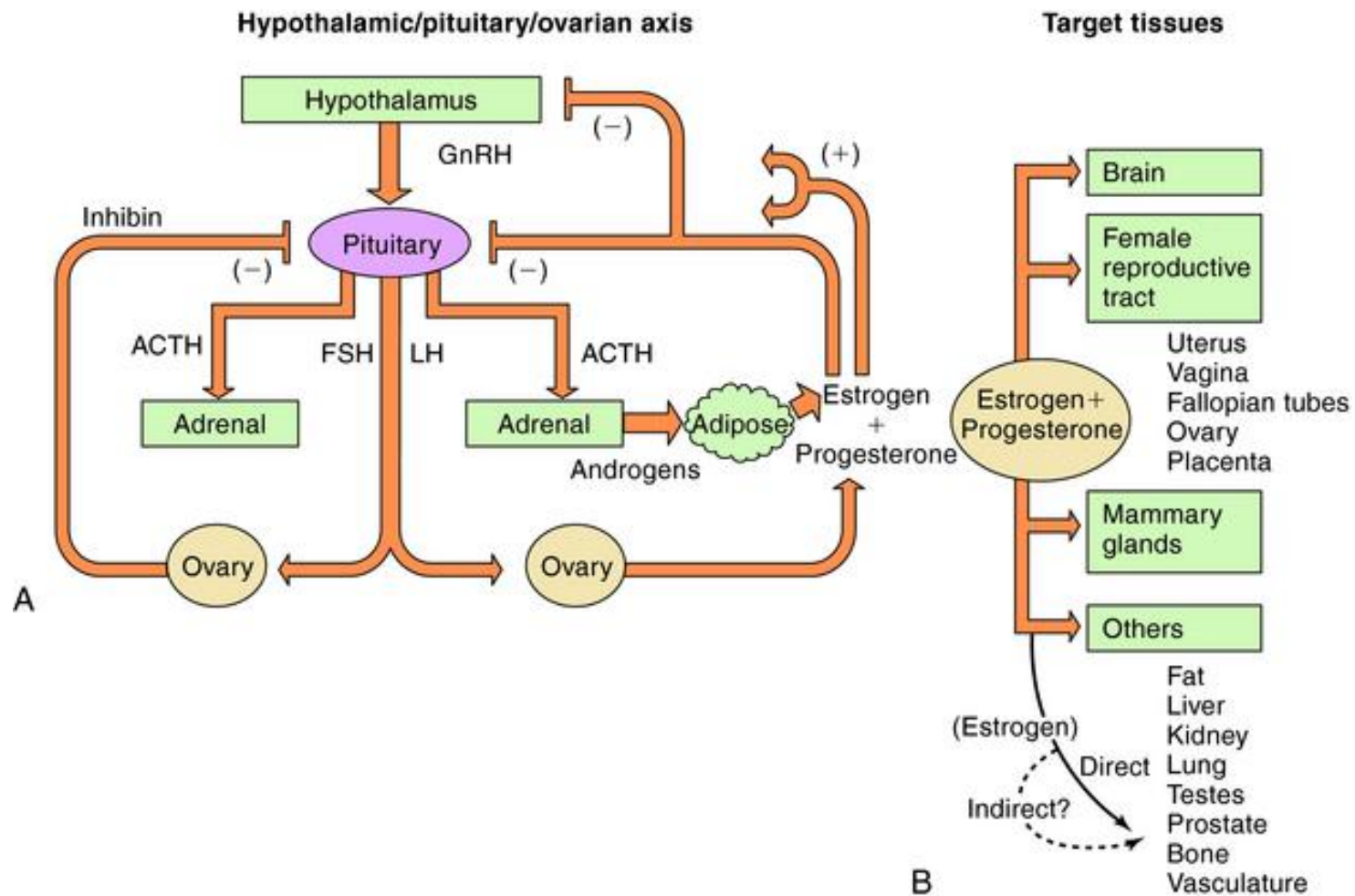
# Vaječníky (*ovaria*)

- krycí epitel na povrchu
- vazivo *tunica albuginea*
- kůra (**obsahuje folikuly**)
- dřeň (řidké vazivo s cévami a nervy)
- folikuly (oocyt + folikulární buňky)
- vrstva folikulárních buněk a vaziva *theca folliculi* (**steroidy, inhibin**)
- u člověka cca 400 tis. folikulů; dozrává 400 až 450
- primordiální > primární > sekundární > Graafův f.
- žluté tělísko (*corpus luteum*; **estrogeny, progesteron**)



# Vaječníky (*ovaria*) - regulace hormonální aktivity

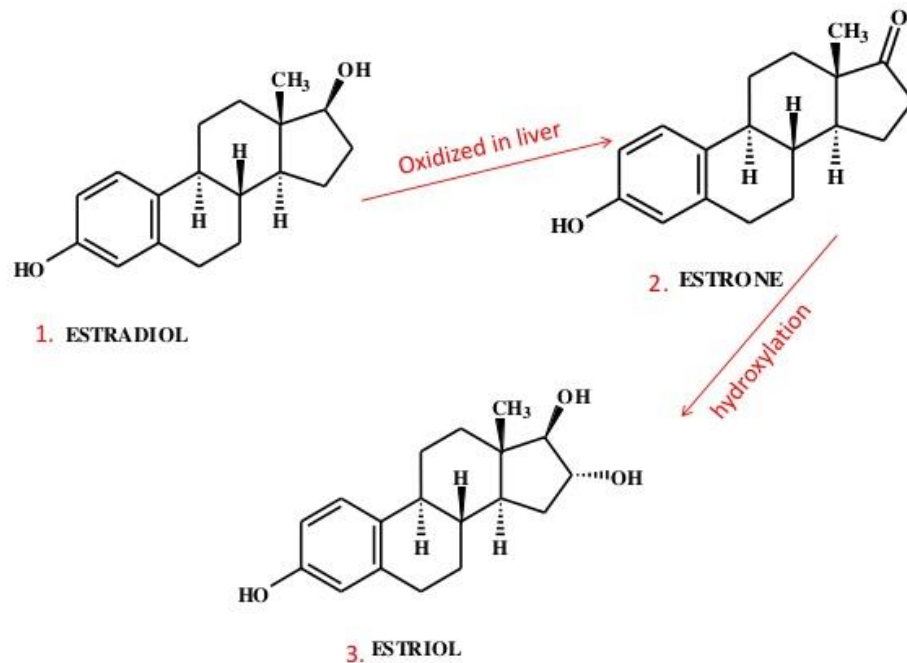
- osa hypothalamus-hypofýza-ovaria
- negativní zpětná vazba





# Estrogeny

- pohlavní hormony patří mezi steroidy (18 C ve struktuře)
- syntetizovány ze 17-ketosteroidu androstendionu a z části přes testosteron
- buňky granulózy a théky ovarií (produkuje androgeny > granulóza), placenta, kůra nadledvin, Leydigovy buňky varlat, některé cílové buňky testosteronu
- **estradiol (E<sub>2</sub>), estron (E<sub>1</sub>) a estriol (E<sub>3</sub>)**
- relativní účinnost E<sub>2</sub> : E<sub>1</sub> : E<sub>3</sub> je 10 : 5 : 1
- transportovány krví převážně ve vazbě na globulin vázající pohlavní hormony
- odbourávány hlavně ve formě estriolu



Koncentrace estradiolu a progesteronu v plazmě (ng/ml)		
fáze	estradiol	progesteron
<b>ženy</b>		
časná folikulární fáze	0,06	0,3
střední a pozdní folikulární fáze	0,1 ⇒ 0,4	1,0
ovulace	0,4	2,0
uprostřed luteální fáze	0,2	8–16
těhotenství	7–14	40 ⇒ 130
1 den po porodu		20
<b>muži</b>		
	0,05	0,3



# Estrogeny - funkce

- odpovědné za vývoj ženských pohlavních znaků (menší vliv než androgeny u mužů)
- v průběhu menstruačního cyklu podněcují zrání folikulů v ovariu
- stimulují proliferaci děložní sliznice a kontrakce děložní svaloviny
- ztlustění sliznice ve vagině a zvýšené odlupování epiteliálních buněk (glykogen z nich je zpracováván bakteriemi na kyselinu mléčnou > pokles pH a rizika infekcí)
- mění konzistenci cervikální hlenové zátky (podpora pohybu a přežívání spermií během ovulace)
- regulují rychlost postupu vajíčka vejcovodem a připravují ho na proniknutí spermie (regulace oplození)
- stimulace tvorby sekundární pohlavních znaků během puberty (růst prsů, změny vaginy, distribuci podkožního tuku) + spolupráce s androgeny (ochlupení)
- zvyšují srážlivost krve
- ovlivňují hospodaření s vodou (retence lokální i v ledvinách > edémy)
- brzdí růst kostí do délky, urychlují uzávěr epifyzárních štěrbin, stimulují osteoblasty; snižují koncentraci LDL a zvyšují VLDL a HDL
- ovlivňují CNS (sexuální a sociální chování, způsob psychických reakcí atd.)

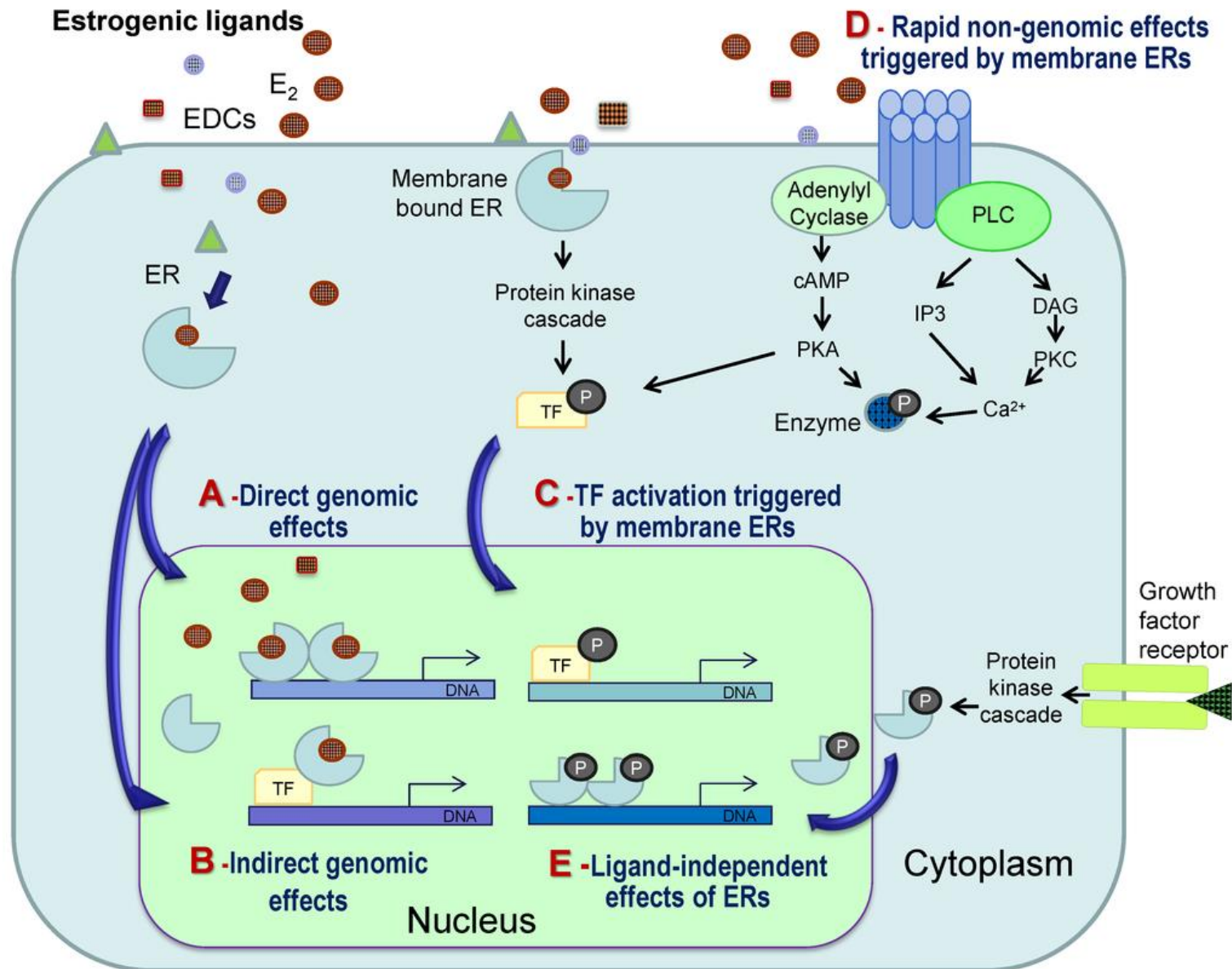
# Estrogeny - mechanismus působení

## ER $\alpha$

- děloha
- vagina
- krevní cévy
- prsy

## ER $\beta$

- ovaria
- prostata



# Gestageny/progestiny - progesteron

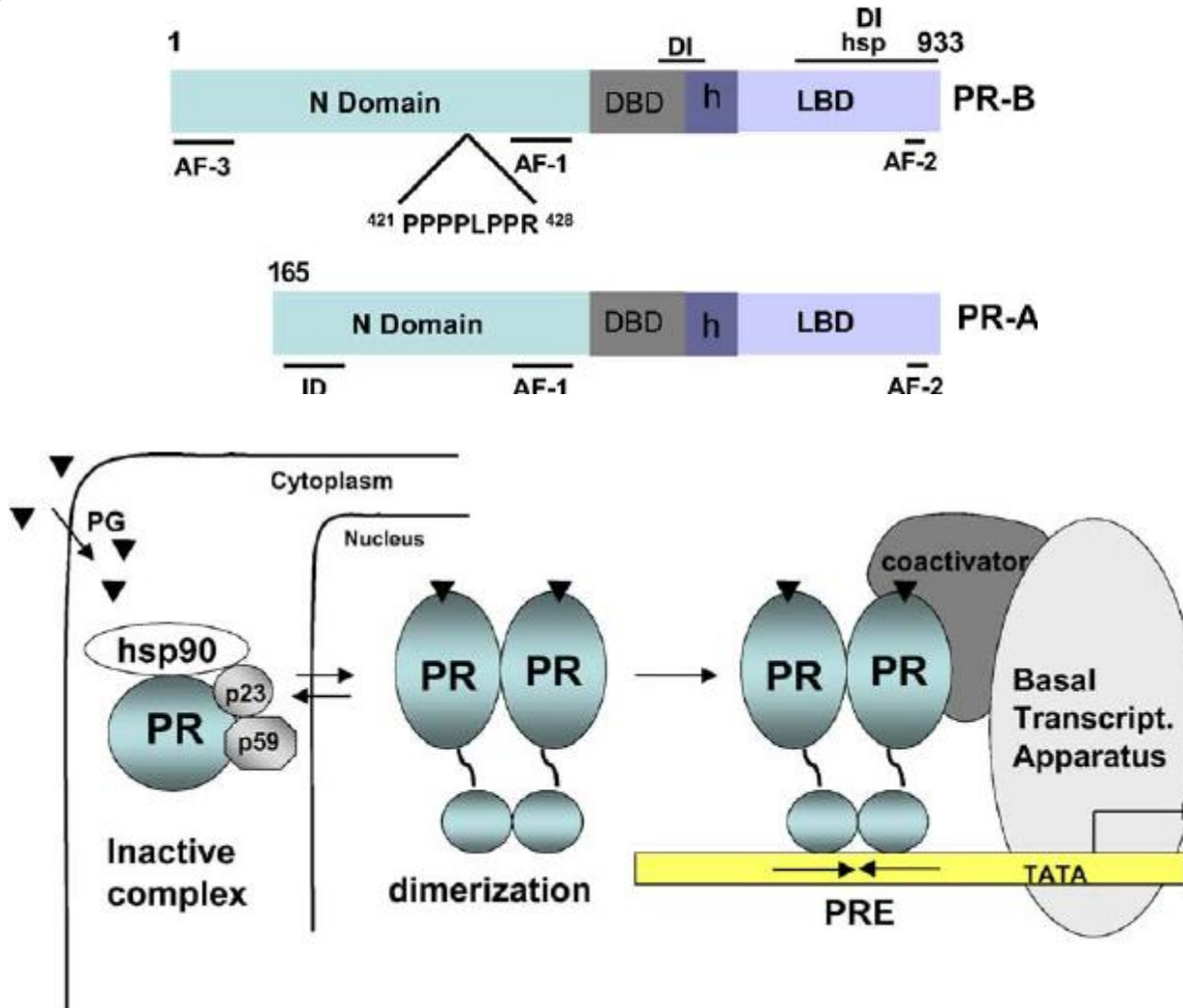
- nejdůležitější gestagenní hormon
- syntéza z pregnenolonu; 21 C ve struktuře
- corpus luteum, ovariální folikuly, placenta, kůra nadledvin (i u mužů)
- v plazmě transportován ve vazbě na albumin a globulin transkortin
- hlavním degradačním produktem progesteronu je pregnandiol (játra)
- často antagonistické působení s estrogeny (nutný předcházející nebo současný vliv estrogenů)

## Funkce:

- **příprava pohlavního ústrojí ženy na přijetí a zrání oplozeného vajíčka a udržení těhotenství (gestagen)**
- po působení E stimuluje růst myometria a přestavbu endometria (přestavba žláz, změna cévního zásobení a obsahu glykogenu) = přechod z proliferační do sekreční fáze
- podpora nidace oplozeného vajíčka, omezuje aktivitu myometria
- zmenšuje zevní děložní branku cervixu a mění konzistenci hlenové zátky (neprostupnost pro spermie)
- v luteální fázi tlumí uvolňování LH
- podmiňuje stoupaní bazální teploty (termogenní efekt)

# Progesteron - mechanismus působení

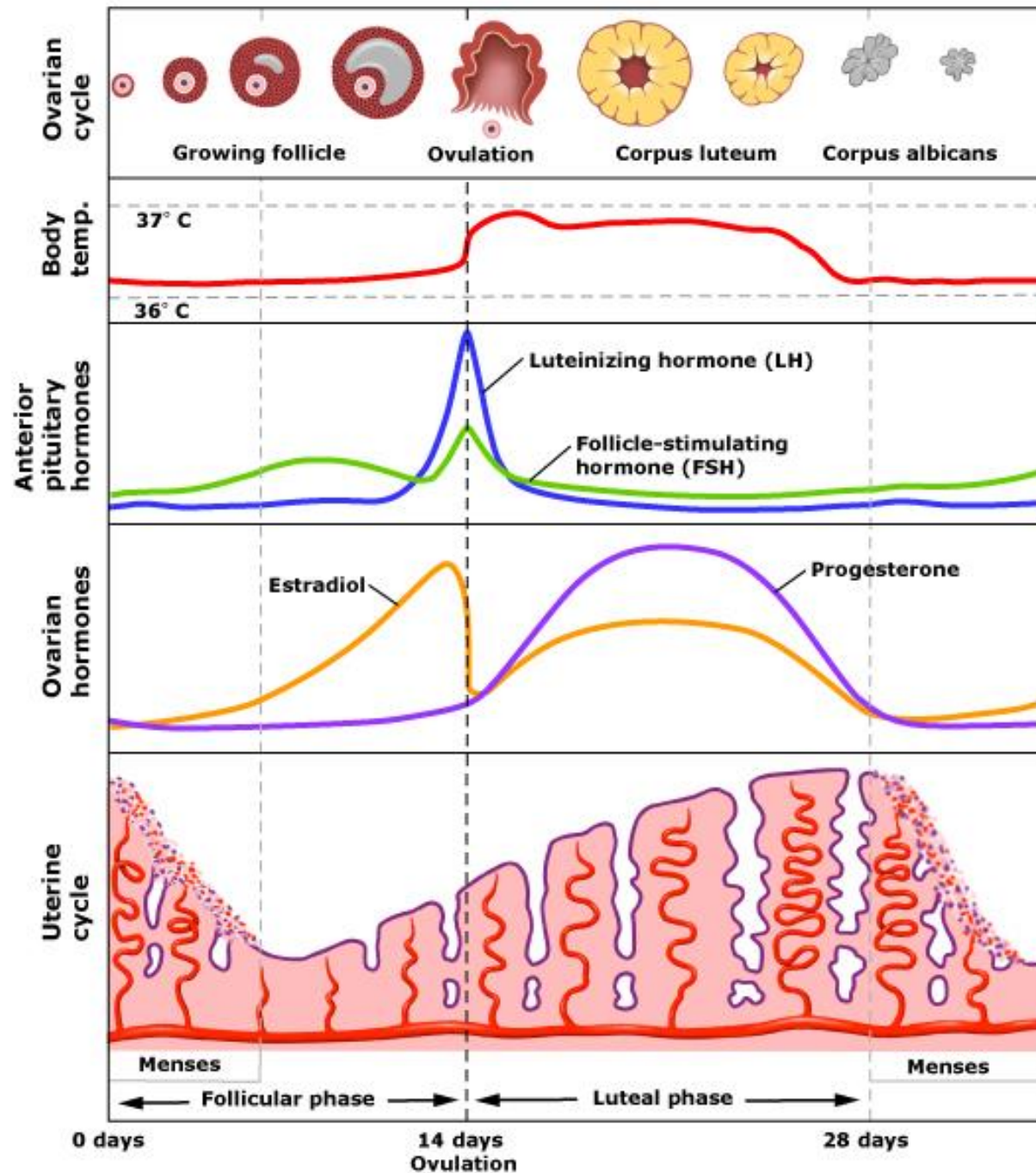
- vazba na jaderné (nPR) a membránové progesteronové receptory (mPR)
- izoformy A a B





# Menstruační cyklus

- cca 28denní sekrece:  
**gonadoliberin (GnRH)**  
**dopamin (PIT)**  
**folitropin (FSH)**  
**lutropin (LH)**  
**prolaktin (PRL)**  
**progesteron (P)**  
**estrogeny (E)**  
**inhibin**
- příprava jednoho vajíčka na oplození, pohlavních orgánů ženy na přijetí spermie a nidaci vajíčka
- folikulární/proliferační fáze, ovulace, luteální/sekreční fáze



# Menstruační cyklus

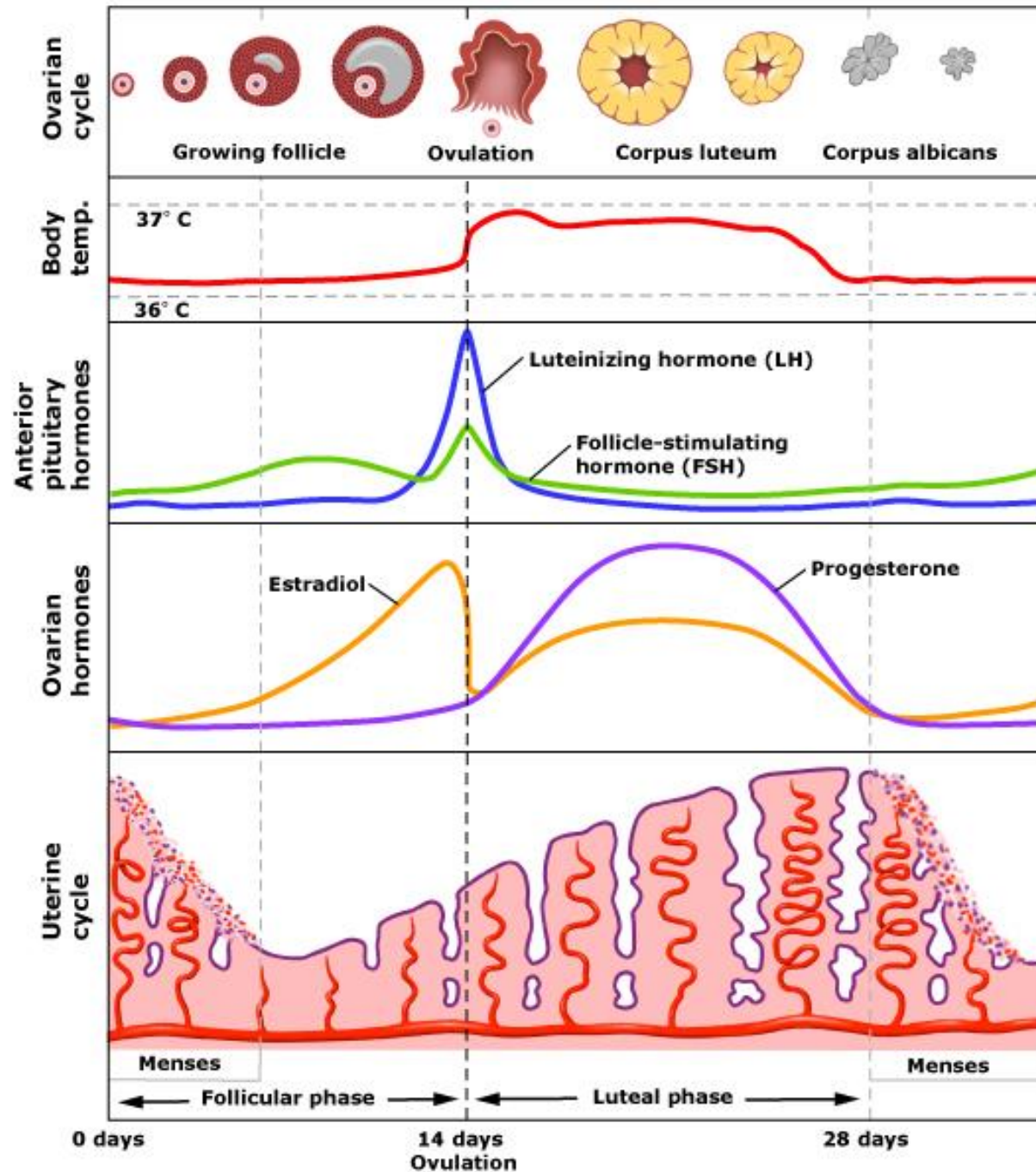
- krvácení

## Proliferační fáze:

- růst a obnova endometria
- pod vlivem **FSH** zraje cca 20 folikulů > jeden se stává dominantním a zvyšuje produkci **estrogenů** > stimulace sekrece **LH** > **ovulace**

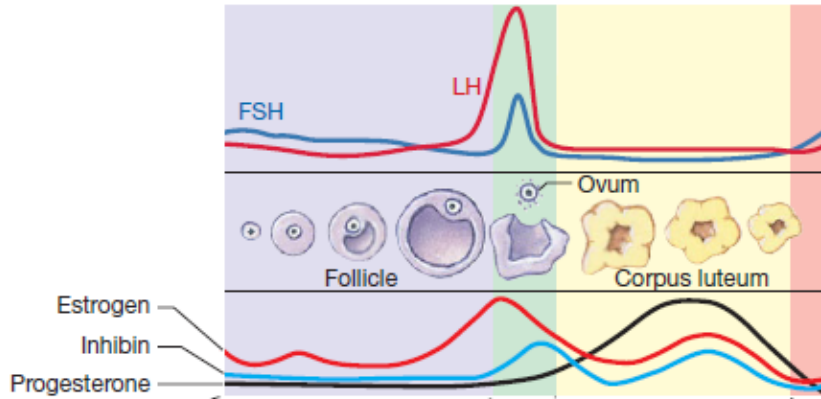
## Luteální fáze:

- vyvíjí se žluté tělísko > produkce **progesteronu** > cca 22. den cyklu, pokud nedojde k nidaci, **P** a **E** tlumí produkci **GnRH**, **CL** zaniká > **pokles koncentrace P a E** > konstrikce cév a ischemie endometria
- krvácení



# Menstruační cyklus - hormonální regulace

- **FSH indukuje aromatázu** v buňkách stratum granulosum folikulů (tvorba estrogenů z androgenů syntetizovaných v théka)
- nízká hladina LH stačí k podpoře tvorby androgenů v théka
- **estrogeny zvyšují ve folikulu hustotu receptorů FSH** (tvorba dominantního folikulu)
- uprostřed folikulární fáze cyklu **estrogeny negativně zpětnovazebně tlumí FSH a LH** (nepřímý vliv na GnRH - stimulace nervových buněk CNS prostřednictvím glutamátu, NA x tlumení přes GABA a opioidy)
  
- následně **estrogeny zvyšují množství LH receptoru v buňkách granulózy**  
> **progesteron** a jeho přeměna na další androgeny v théka > více estrogenů
- **inhibin** (tlumí FSH)
- **estrogeny zvyšují sekreci LH** (pozitivní zpětná vazba) > LH-peak > ovulace
  
- LH, FSH a estrogeny přemění folikul ve žluté tělísko > **prudký nárůst progesteronu** > P a E tlumí sekreci LH a FSH (negativní zpětná vazba) > úbytek P a E > obnovení sekrece FSH



**(a) Early to mid-follicular phase**

Low levels of estrogen exert negative feedback to GnRH, FSH, LH. Estrogen promotes more estrogen secretion by the follicle. AMH prevents more

**(b) Late follicular phase and ovulation**

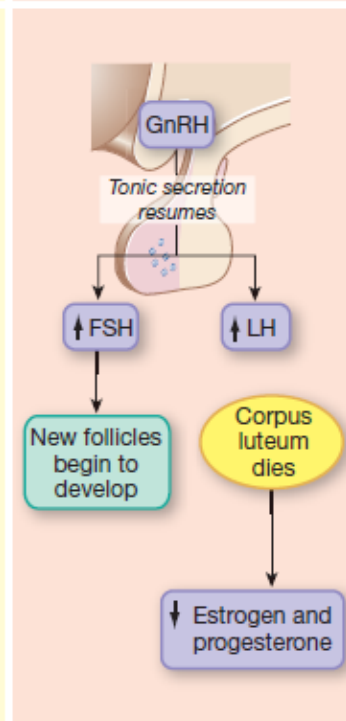
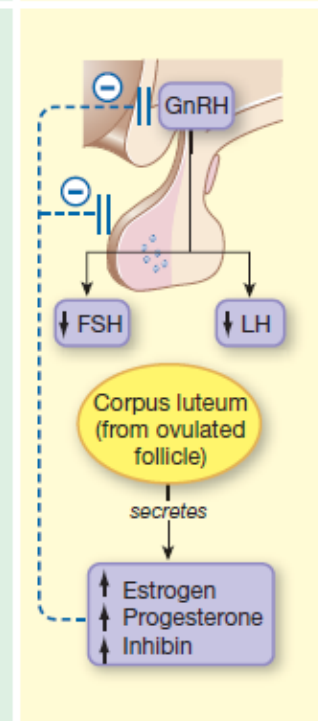
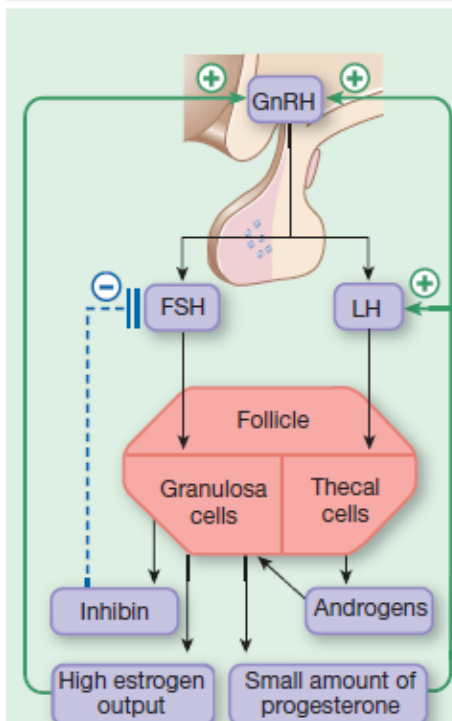
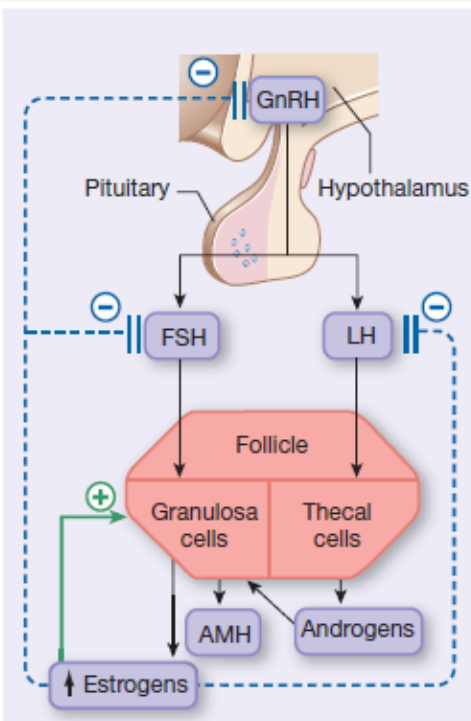
Rising levels of estrogen plus increasing progesterone cause the LH surge. FSH is suppressed by inhibin.

**(c) Early to mid-luteal phase**

Combined estrogen and progesterone shut off FSH and LH.

**(d) Late luteal phase**

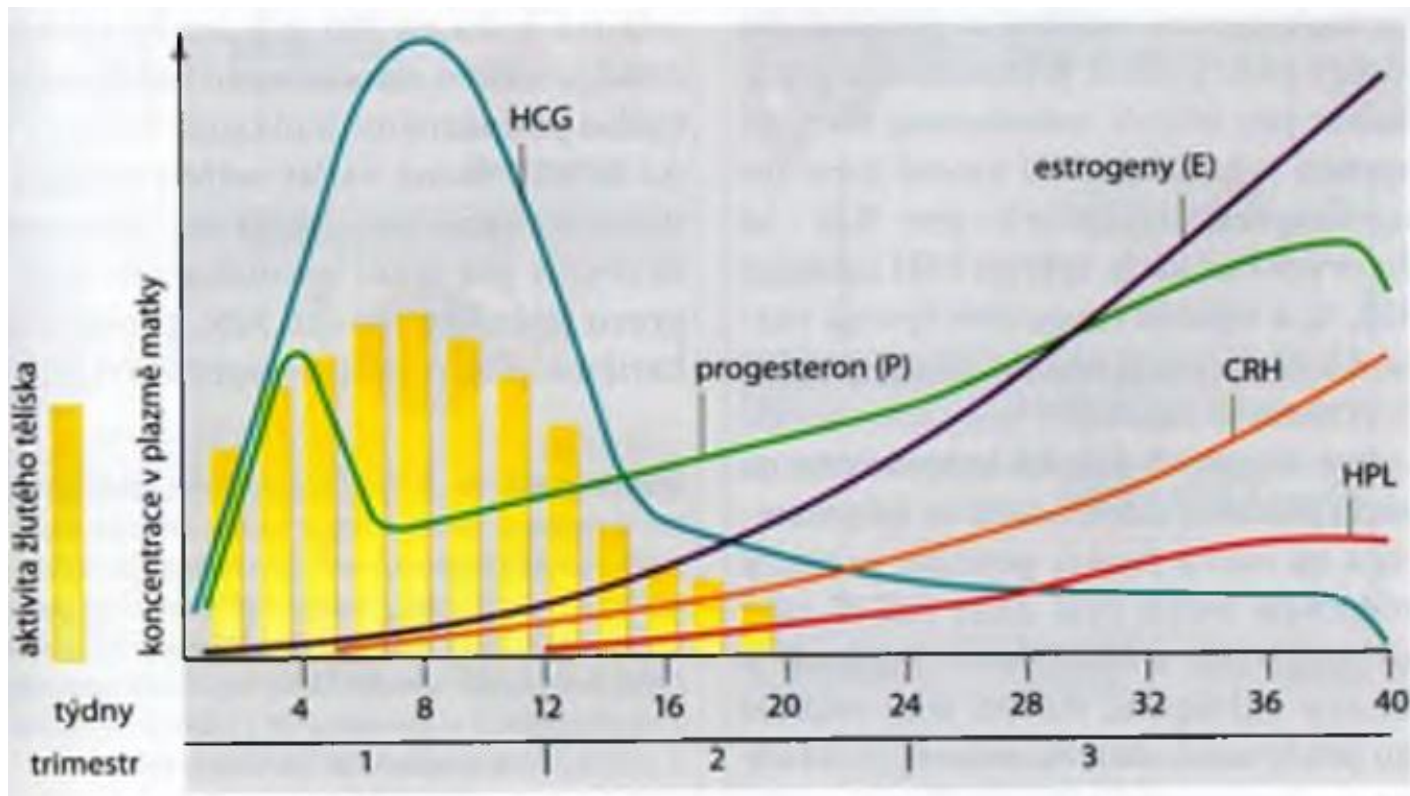
Estrogen and progesterone fall when corpus luteum dies. Gonadotropins start follicular development for a new cycle.





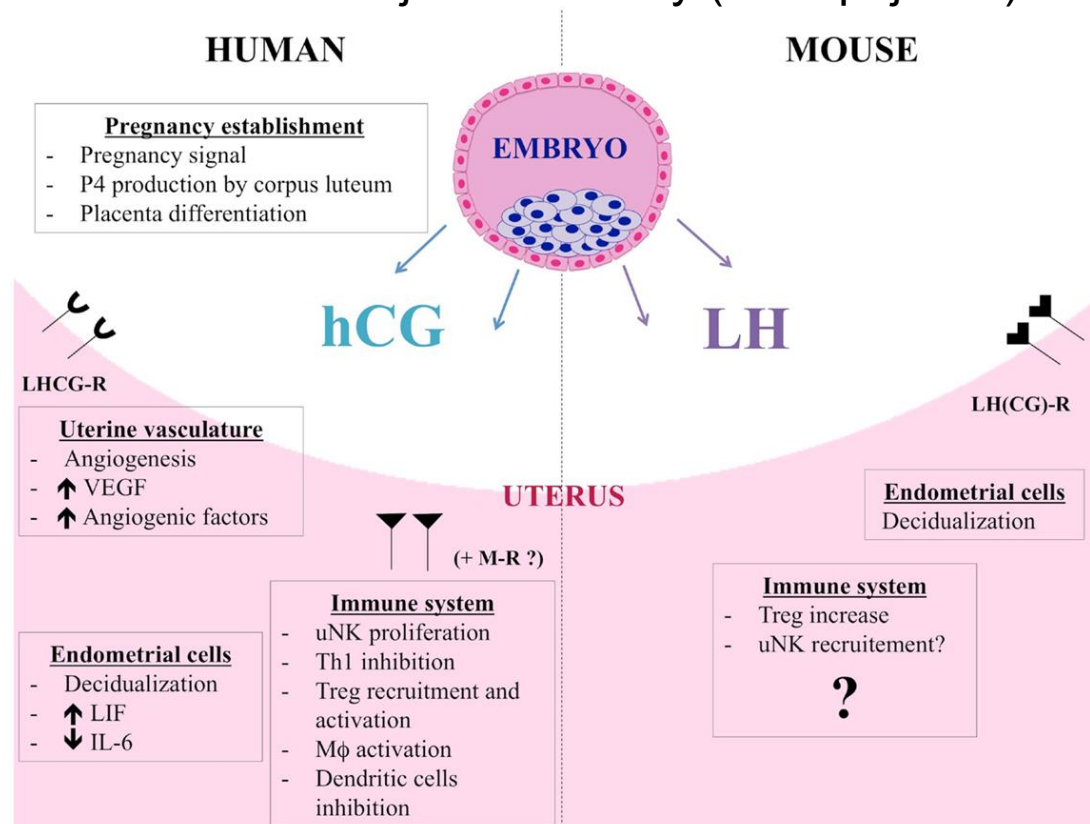
# Hormonální regulace těhotenství

- hormony z vaječníků matky > hormony z placenty
- placentární hormony prostupují do organismu plodu i matky
- placenta potřebuje prekurzory steroidů z kůry nadledvin matky a plodu > tvoří **P a E** > DHEA v kůře nadledvin > E/T v placentě/varlatech
- **lidský choriový gonadotropin (HCG), kortikoliberin (CRH), estrogeny (E), progesteron (P), lidský placentální laktogen (HPL), POMC a další**



# Hormonální regulace těhotenství: Lidský choriový gonadotropin (HCG)

- 237 AMK, heterodimer ( $\alpha$  podjednotka shodná s LH, FSH a TSH)
- působí přes LHCG receptor a cAMP
- významný v prvním trimestru
- udržuje produkci P a E v corpus luteum (od 6. týdne je tvoří hlavně placenta)
- stimuluje v kůře nadledvin plodu produkci DHEA, DHEA-S a jiných steroidů
- potlačuje tvorbu folikulů ve vaječníku matky (zastupuje LH)



# Hormonální regulace těhotenství: Lidský placentární laktogen (HPL), kortikoliberin (CRH)

## HPL

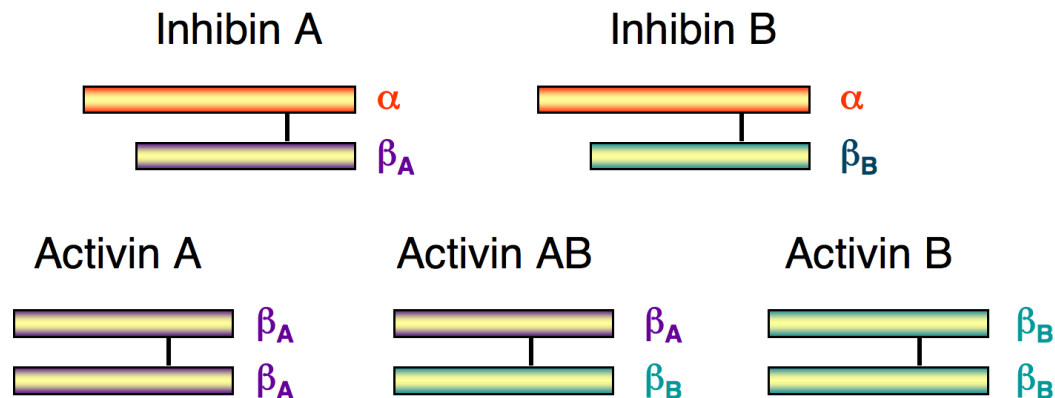
- human chorionic somato(mammo)tropin
- zvyšující se koncentrace
- podněcuje růst mléčných žláz a produkci mléka
- ovlivňuje růst a vývoj, zvyšuje koncentraci glukózy v krvi matky

## CRH

- vytvářený v placentě
- klíčová role při vyvolání porodu (délka těhotenství závisí na rychlosti zvyšování jeho koncentrace)
- podporuje sekreci ACTH hypofýzou plodu > ↑ kortizol v nadledvinách plodu > ↑ CRH (pozitivní zpětná vazba)
- stimuluje produkci DHEA nadledvinami plodu > E v placentě
- **ke konci těhotenství převažují E nad P** > indukce exprese receptorů pro oxytocin na buňkách děložní svaloviny a zvyšování dráždivosti dělohy > sekrece oxytocinu na základě podráždění baroreceptorů v děloze

# Aktivin a inhibin

- patří do TGF- $\beta$  proteinové rodiny (také např. anti-Müllerian hormon)
- aktivin dimer identických nebo velmi podobných  $\beta$  podjednotek spojených disulfidickou vazbou
- inhibin má identickou  $\beta$  podjednotku, ale vzdáleně příbuznou  $\alpha$  podjednotku
- gonády, hypofýza, placenta a další orgány (např. corpus luteum)
- vazba na transmembránové receptory s kinázovou aktivitou
- téměř opačná biologická aktivita



- A posiluje x I tlumí tvorbu a sekreci FSH
- ovlivňují také buněčnou proliferaci a diferenciaci, metabolismus, imunitu nebo procesy hojení zranění