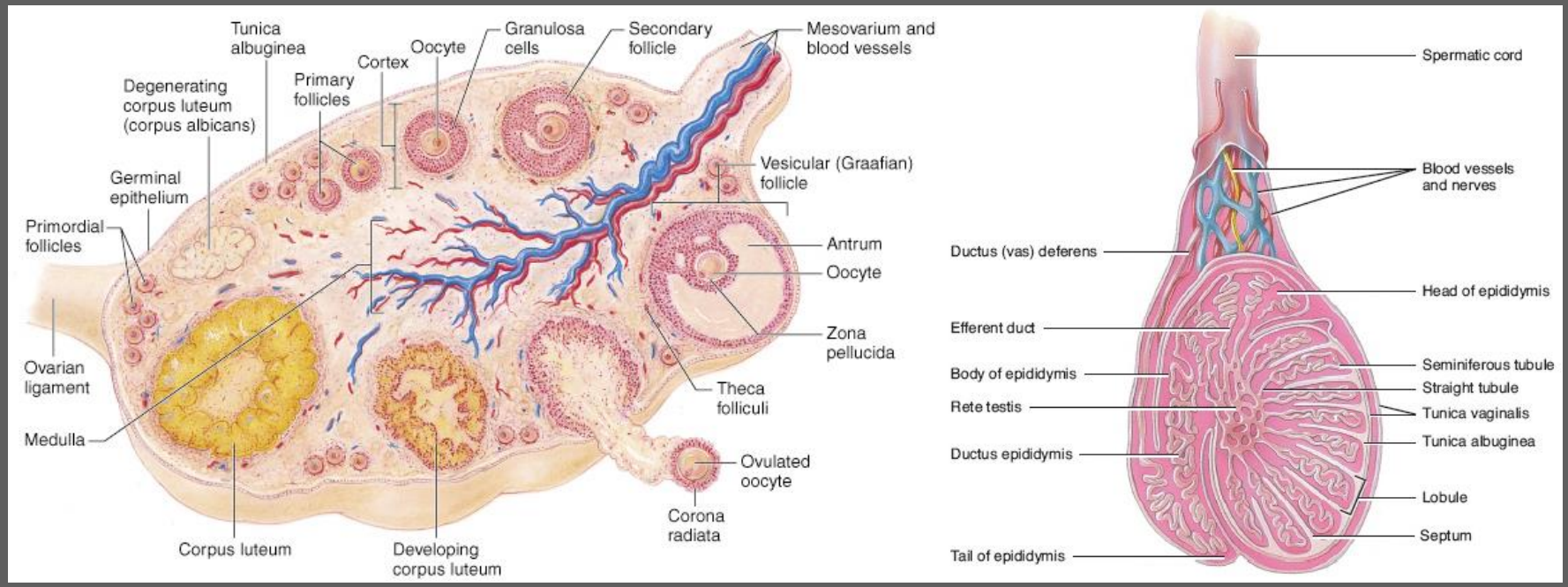
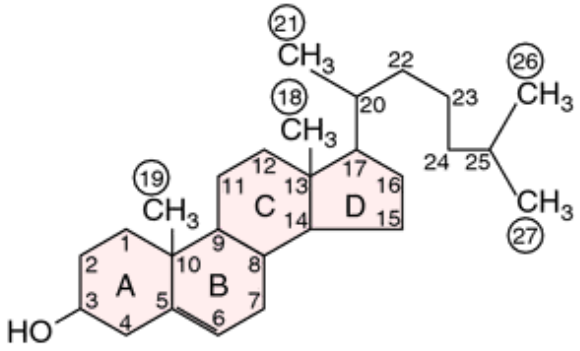
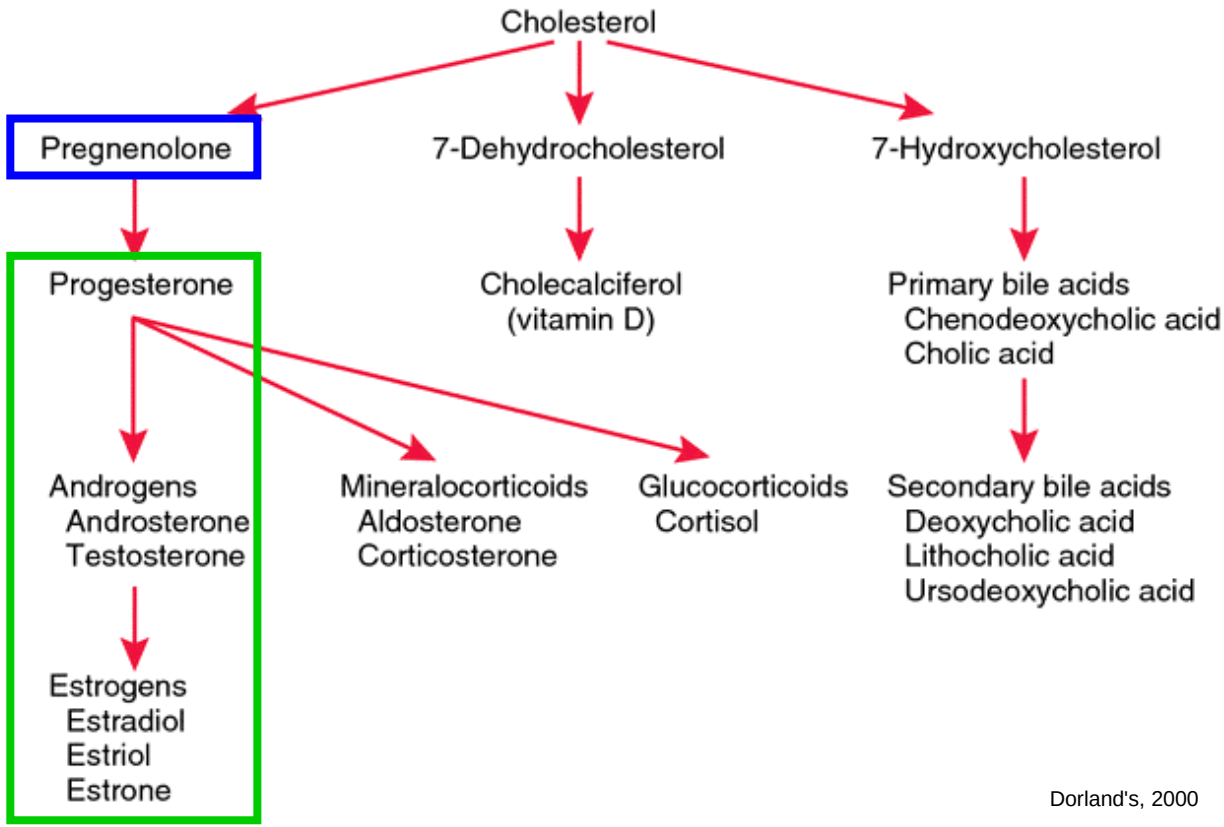
Gonády a hormony pohlavní soustavy



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



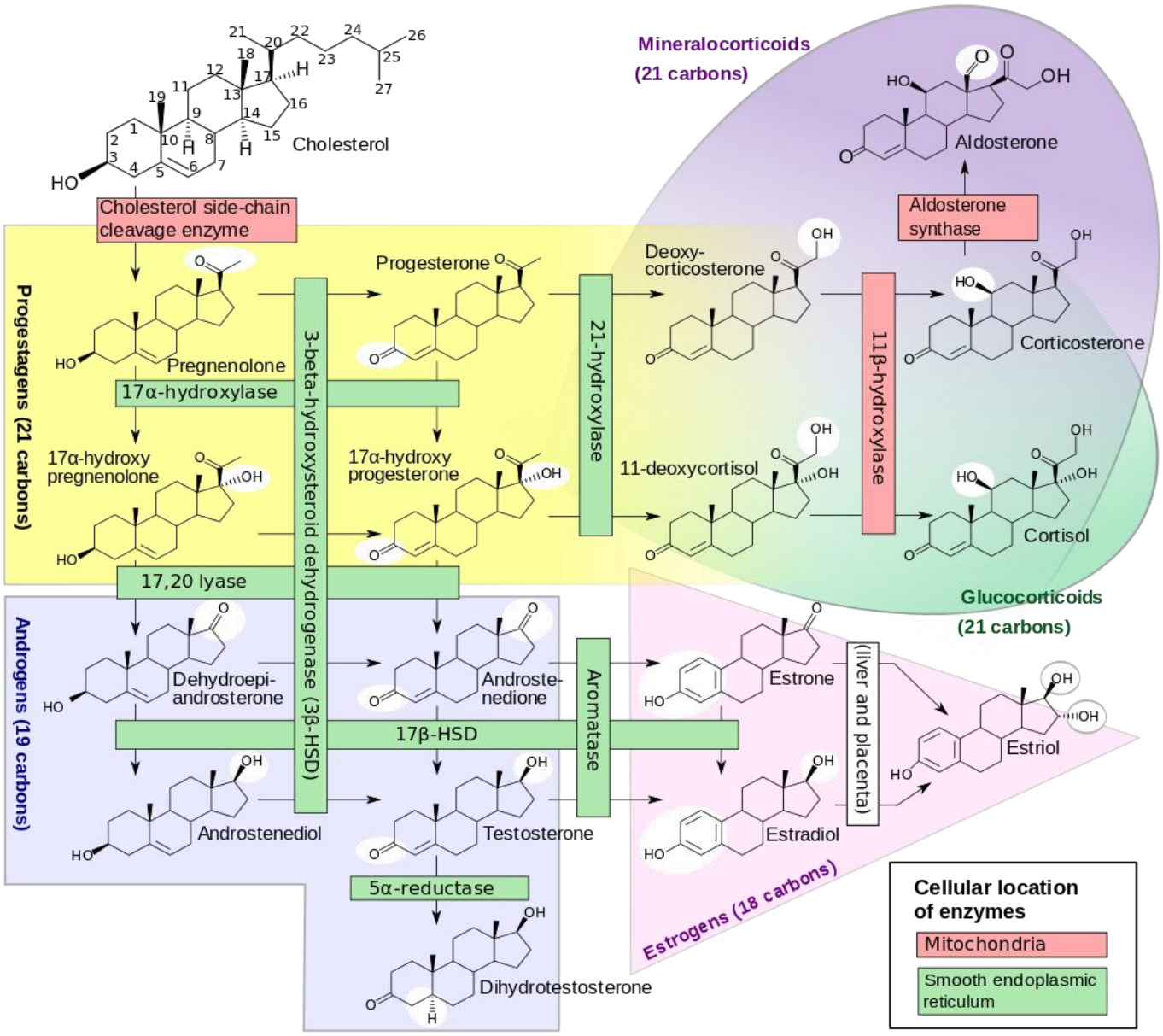


Dorland's, 2000

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

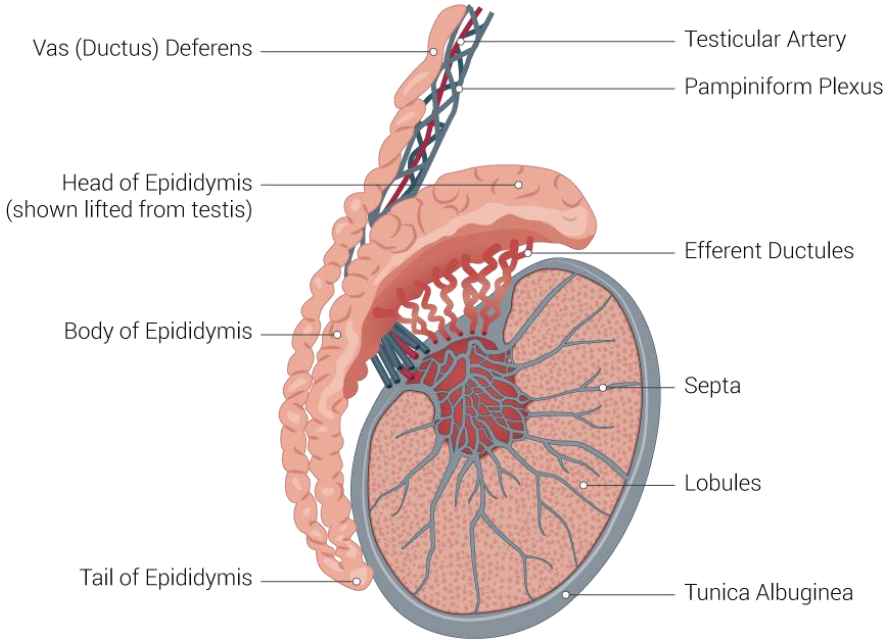


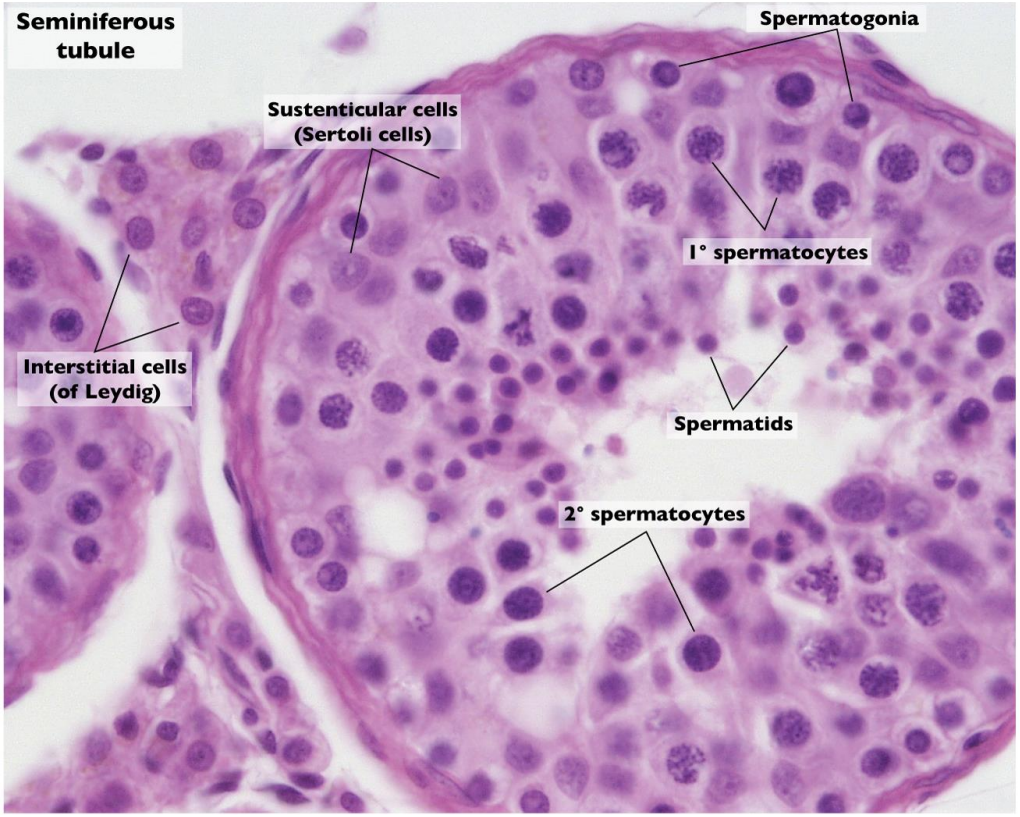
Regulace pohlavních hormonů

- 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*)

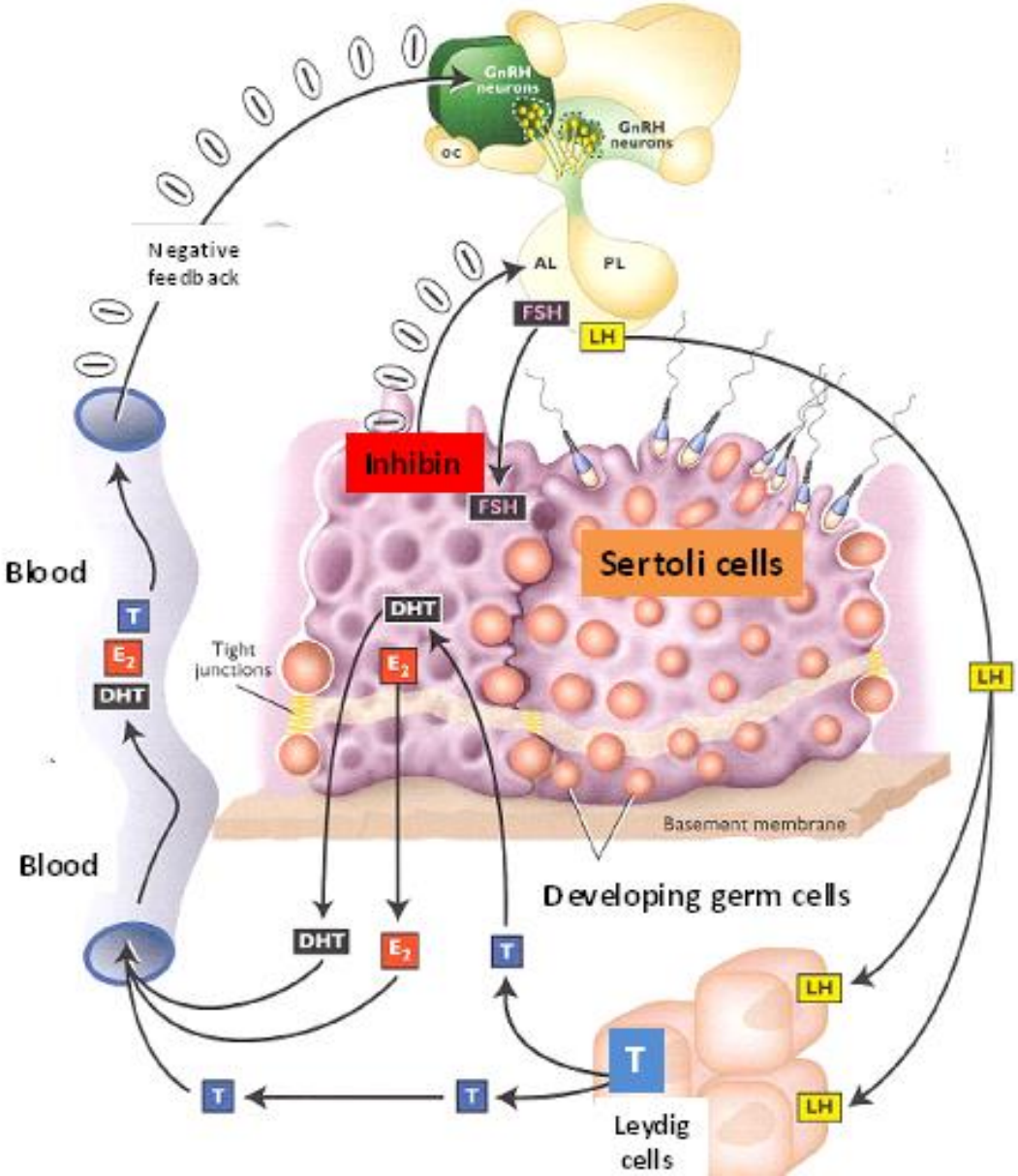
- parenchym složený z mnohonásobně stočených semenotvorných kanálků, stěna tvořená zárodečným epitelem > spermatogeneze
- spermatogonie chráněné a vyživované podpůrnými **Sertoliho buňkami** (tvoří **transportér pro androgeny, inhibin a antimülleriánský hormon**)
- v řídkém vazivu kolem semenotvorných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





Androgeny

- mužské pohlavní hormony patří mezi steroidy (19 C ve struktuře)
- **testosteron (T)**, 5α-dihydrotestosteron (DHT), 17-ketosteroidy (dehydroepiandrosteron/DHEA a další – slabší androgenní účinky)
- DHT a estradiol (E_2) se tvoří z T v cílových buňkách a dostávají se do plazmy > DHT se váže na receptory pro T; E_2 ovlivňuje např. hypothalamus, hypofýzu nebo tvorbu ejakulátu)
- regulace přes hypothalamus (GnRH) a hypofýzu (FSH, LH)
- negativní zpětná vazba (T, DHT, E_2)
- inhibin

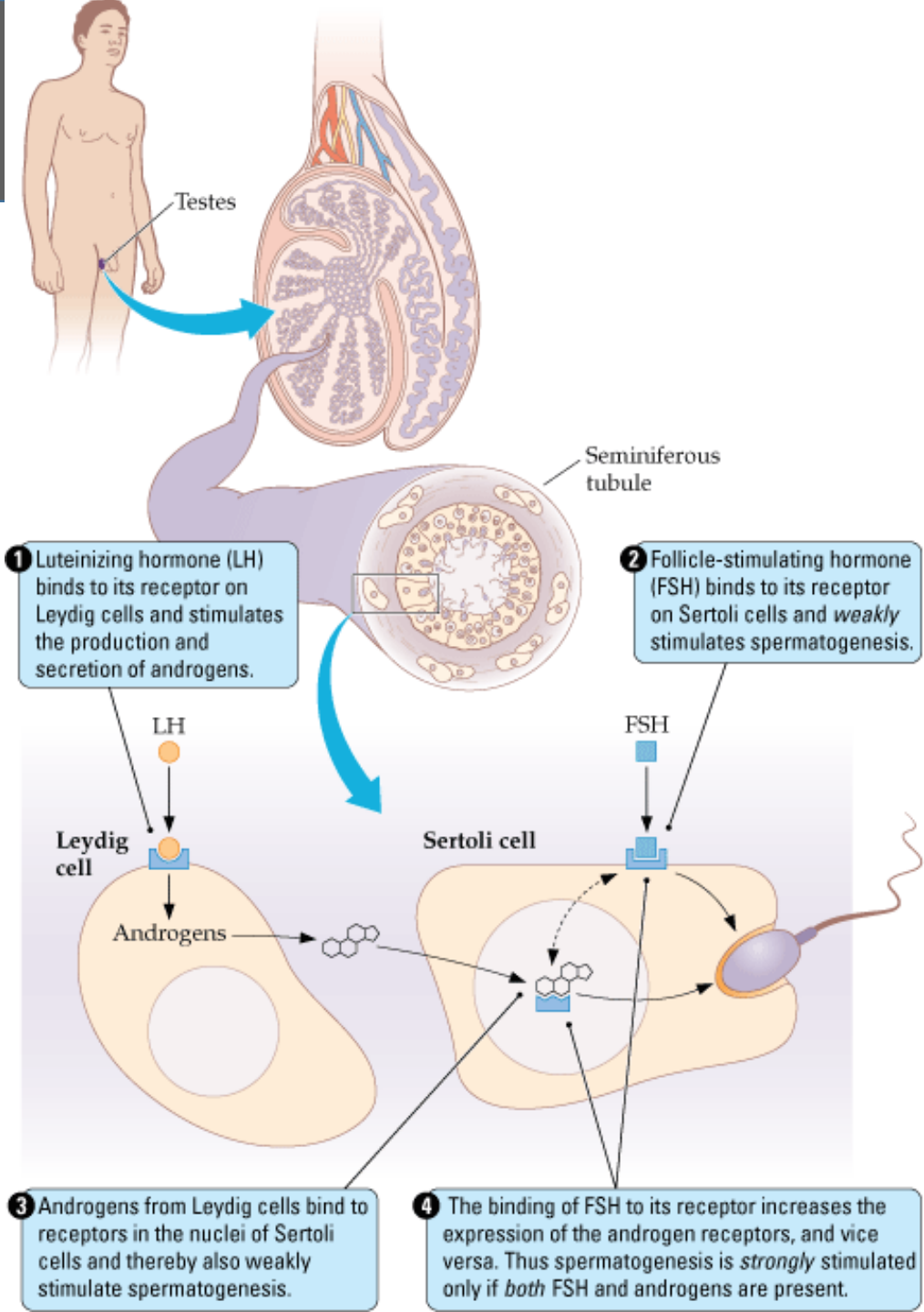


Androgeny - testosteron (T)

- 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!

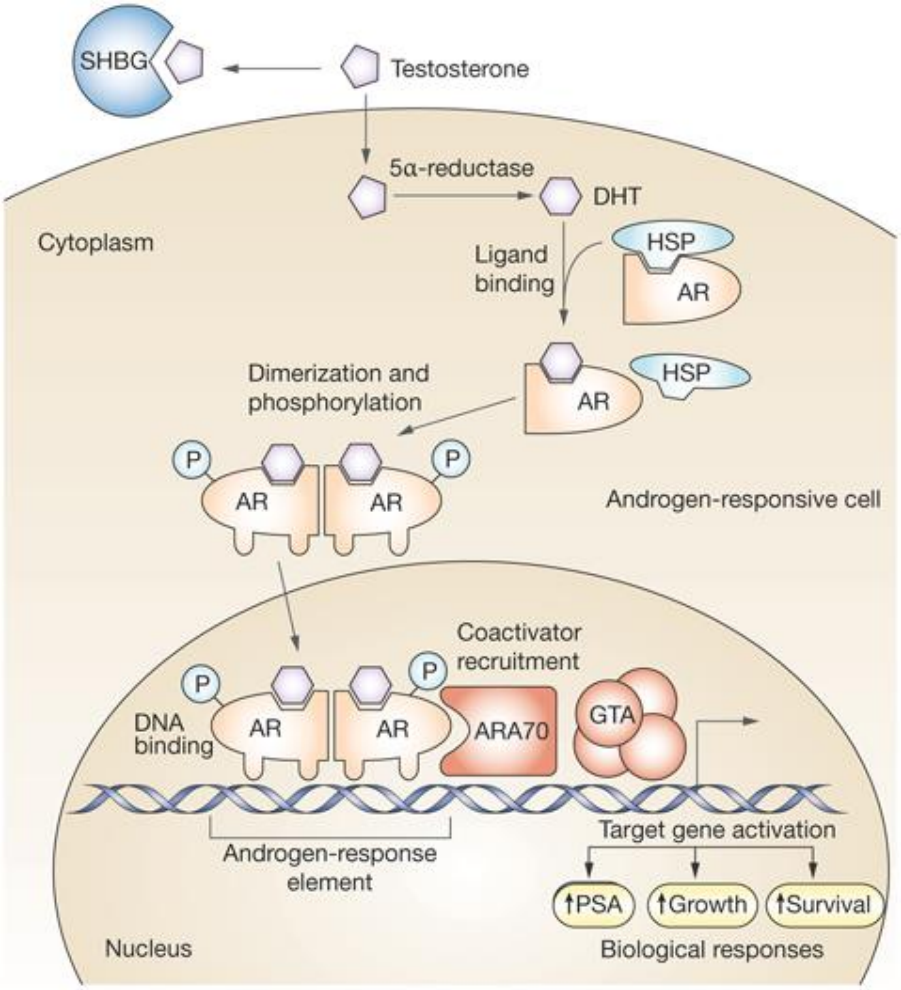
Androgeny - funkce

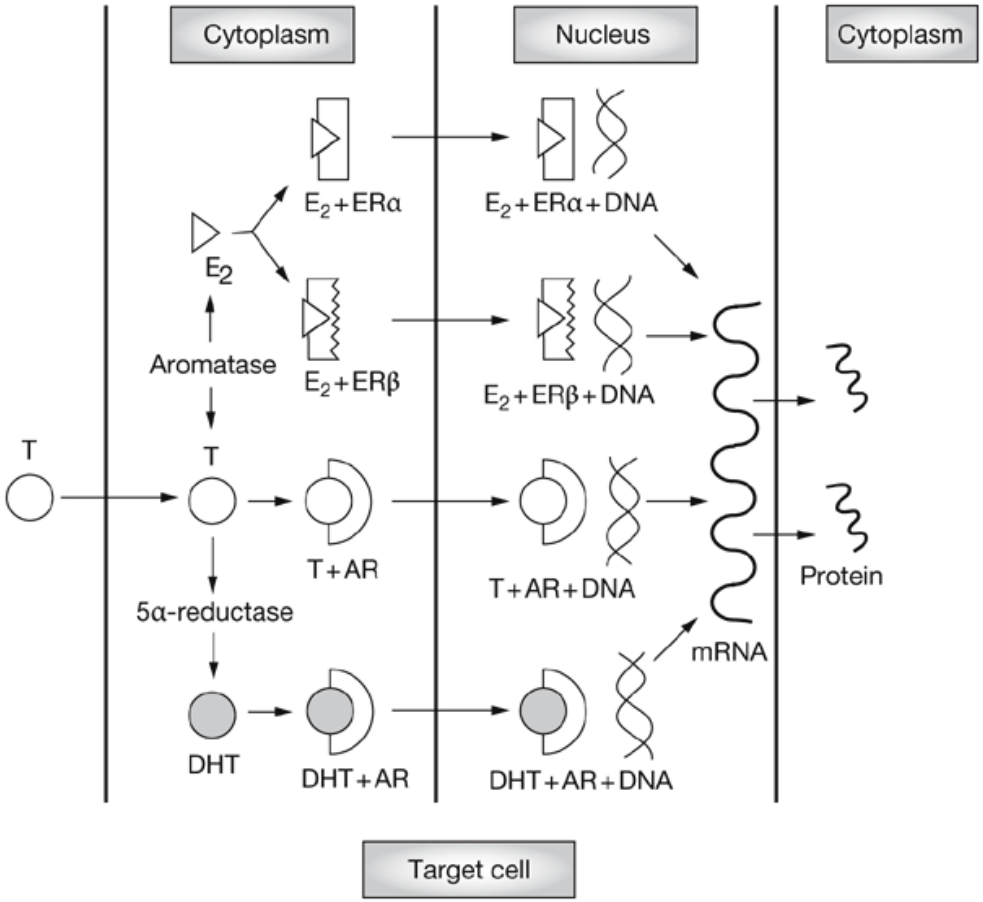
- spermatogeneze (parakrinně)
- mužská pohlavní diferenciace v prenatálním období
- rozvoj mužských sekundárních pohlavních znaků
- růst a funkce genitálií, prostaty a semenných váčků
- stimulační vliv na krvetvorbu
- anabolické působení
- libido, potence, schopnost pohlavního styku
- v CNS ovlivňují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



Androgeny - mechanismus působení

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

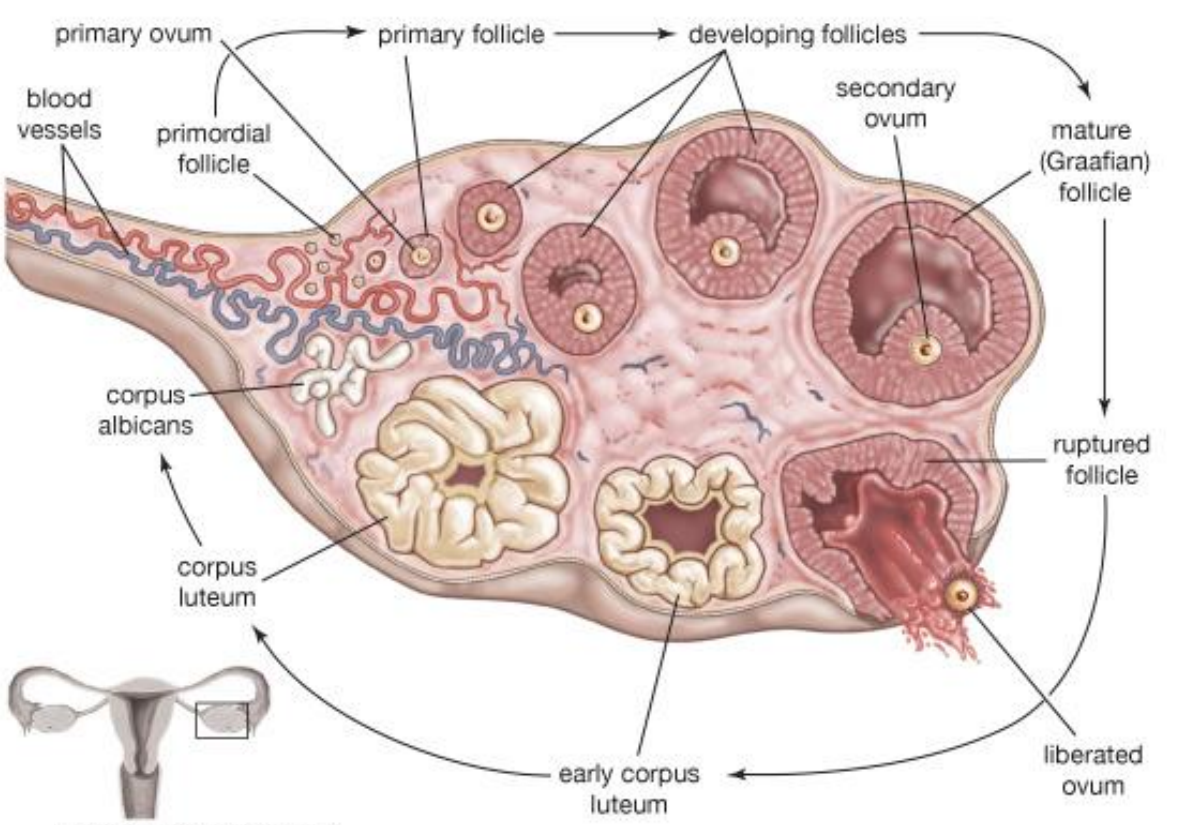


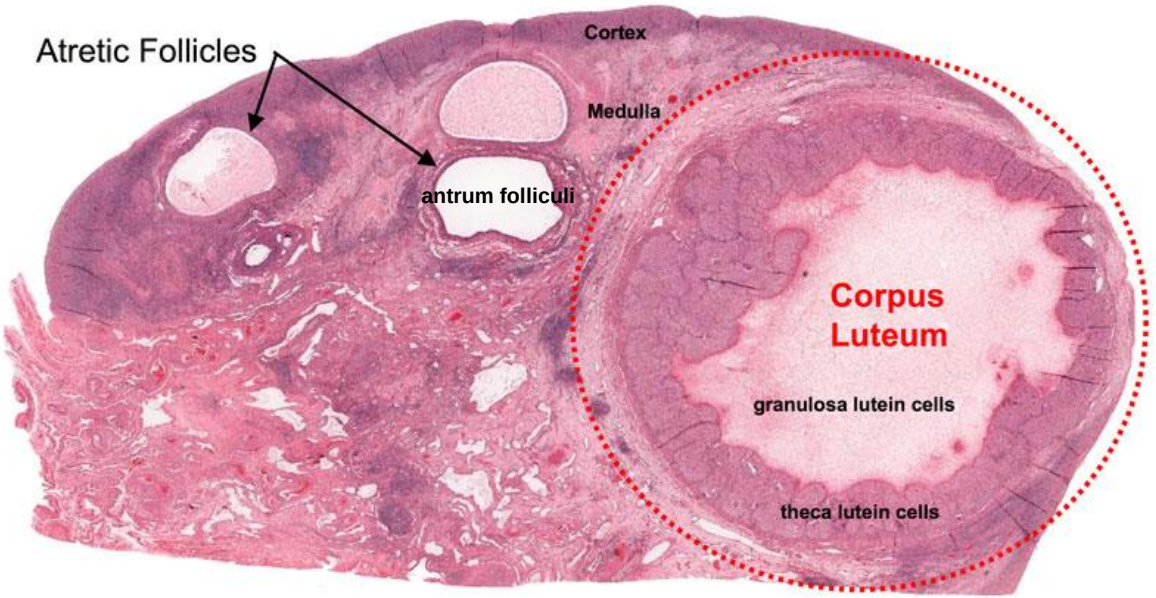


Vaječníky (*ovaria*)

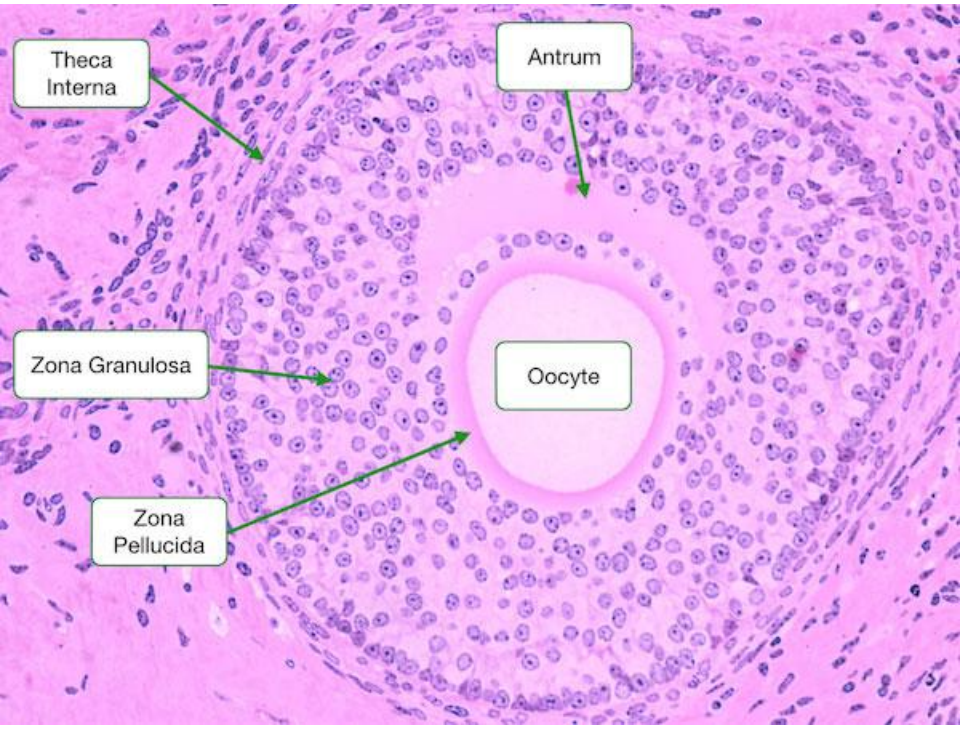
- krycí epitel na povrchu
- vazivo *tunica albuginea*
- kůra (**obsahuje folikuly**)
- dřeň (řídké vazivo s cévami a nervy)

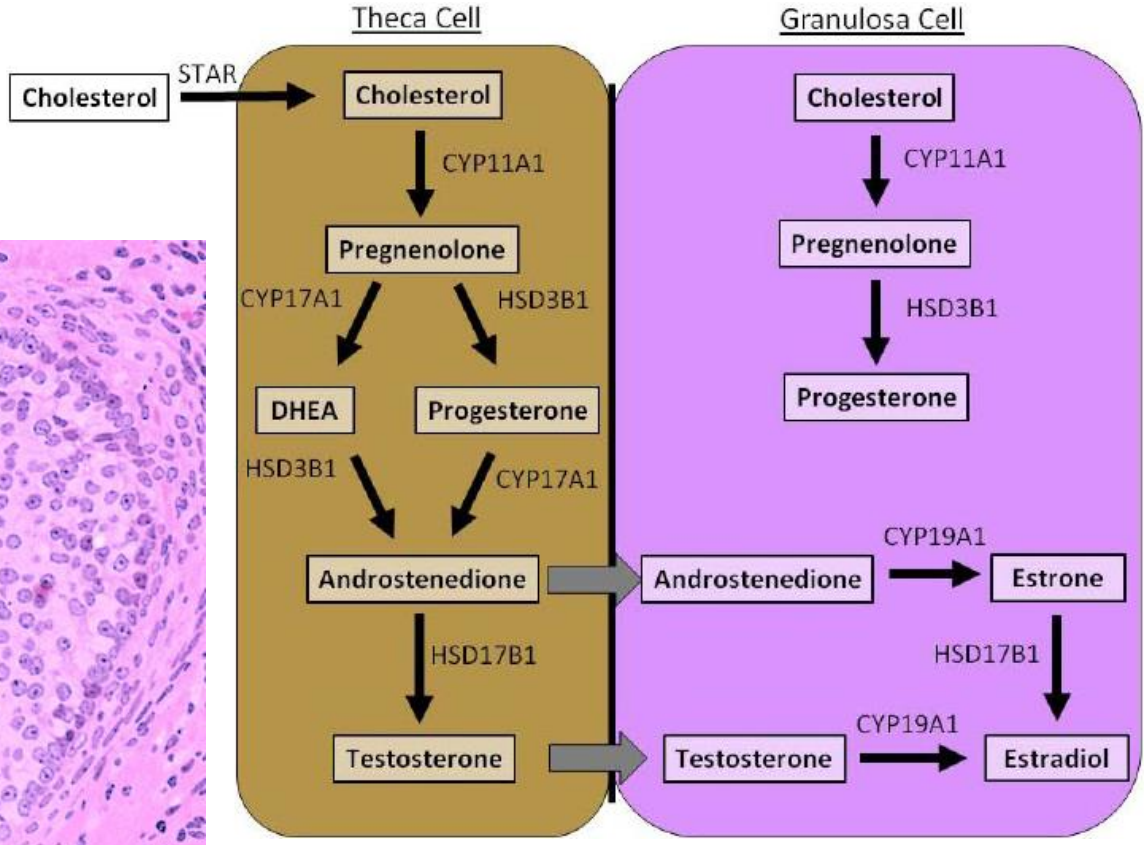
- folikuly (oocyt + folikulární buňky)
- vrstva folikulárních buněk a vaziva *theca folliculi* (**steroidy, inhibin**)
- u člověka cca 400 tis. folikulů; dozrává 400 až 450
- primordiální > primární > sekundární > Graafův f.
- žluté tělísko (*corpus luteum*; **estrogeny, progesteron**)





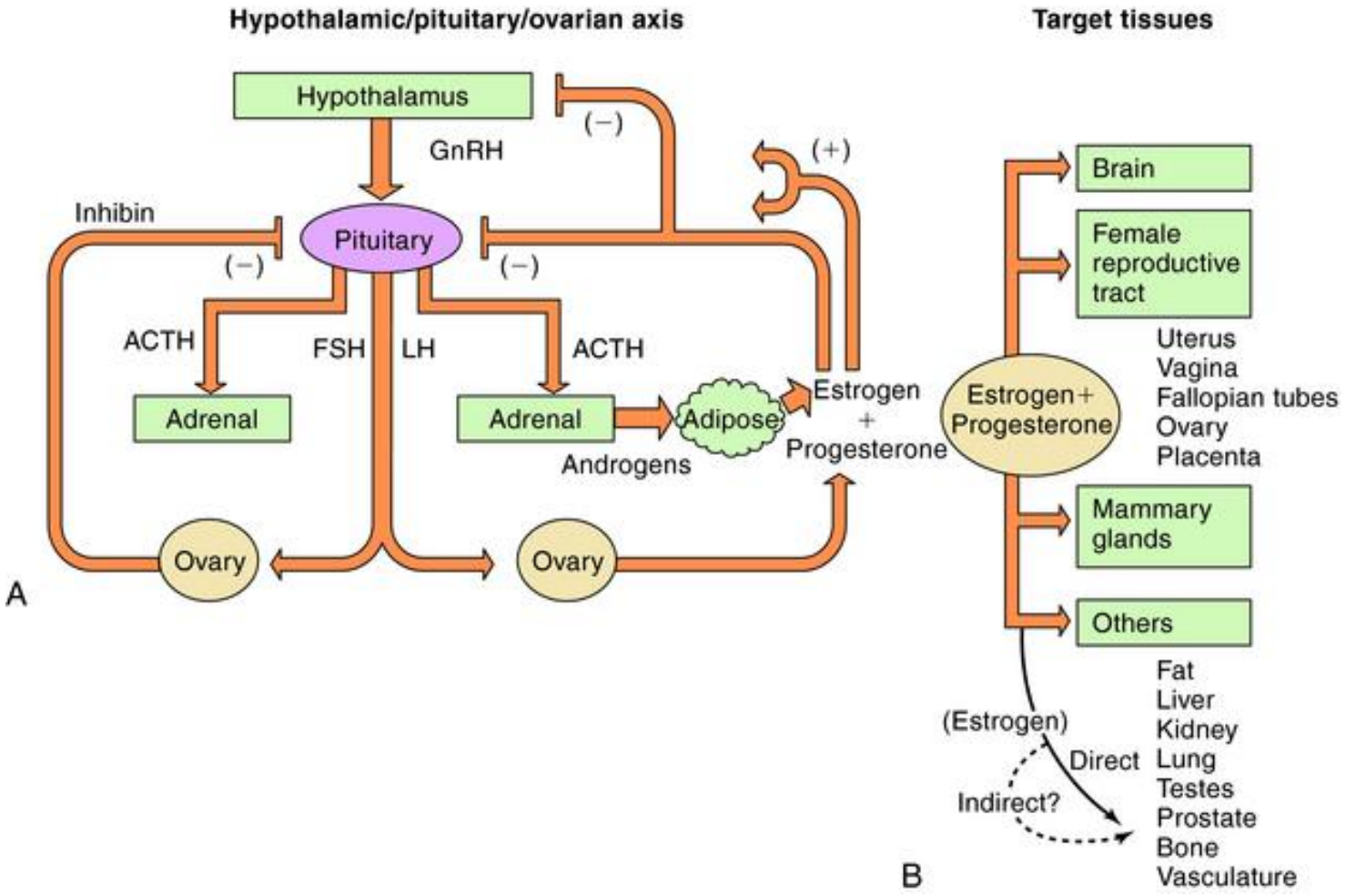
Vaječníky (*ovaria*) – struktura folikulů





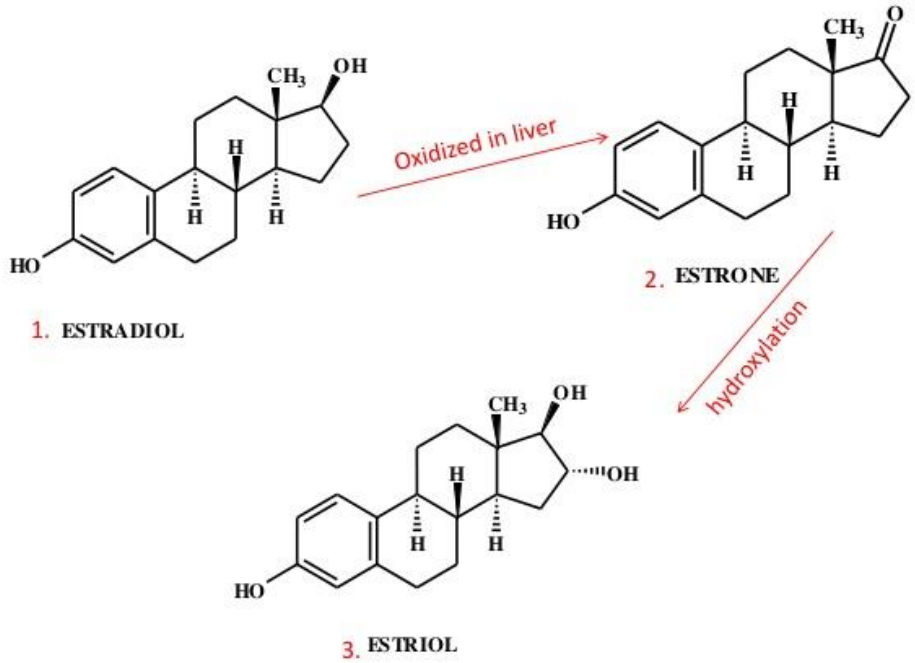
Vaječníky (*ovaria*) - regulace hormonální aktivity

- 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_2)**, **estron (E_1)** a **estriol (E_3)**
- relativní účinnost $E_2 : E_1 : E_3$ 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**
ženy		
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
muži	0,05	0,3

Estrogeny - funkce

- podmiňují typické sexuální chování samic (estrus)
- **stimulace tvorby sekundární pohlavních znaků** během puberty (růst prsů, změny vaginy, distribuce podkožního tuku) + spolupráce s androgeny (ochlupení)
- **stimulují proliferaci děložní sliznice a kontrakce děložní svaloviny** (větší citlivost na oxytocin)
- ztluštění sliznice ve vagině a zvýšené odlupování epiteliálních buněk (glykogen z nich je zpracováván bakteriemi na kyselinu mléčnou > pokles pH a rizika infekcí)
- v průběhu menstruačního cyklu **podněcují zrání folikulů v ovariu**
- regulují rychlost postupu vajíčka vejcovodem a připravují ho na proniknutí spermie (regulace oplození)
- mění konzistenci cervikální hlenové zátky (podpora pohybu a přežívání spermií během ovulace)
- 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.)

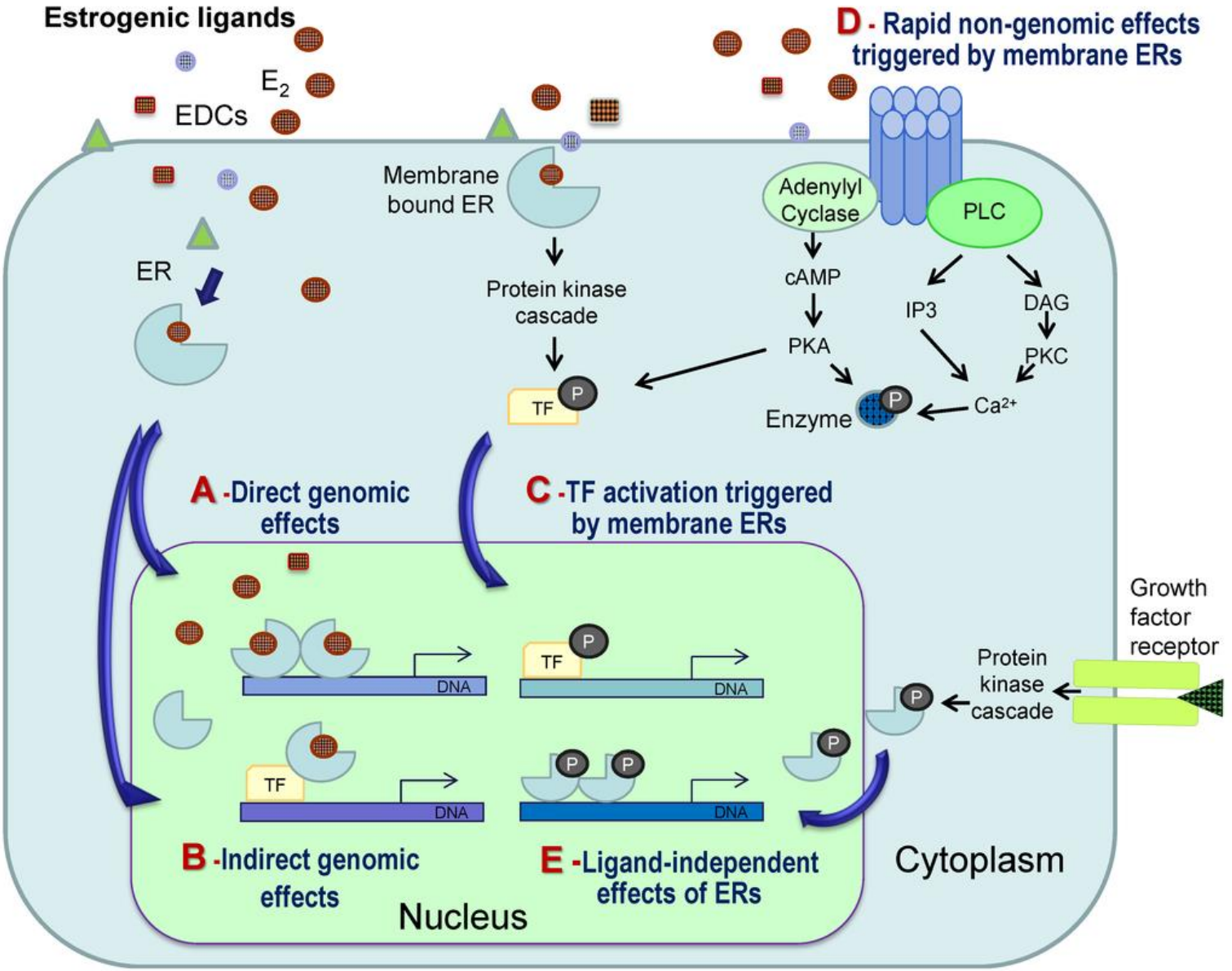
Estrogeny - mechanismus působení

ERα

- děloha
- vagina
- krevní cévy
- prsy

ERβ

- ovaria
- prostata



Gestageny/progestiny - progesteron

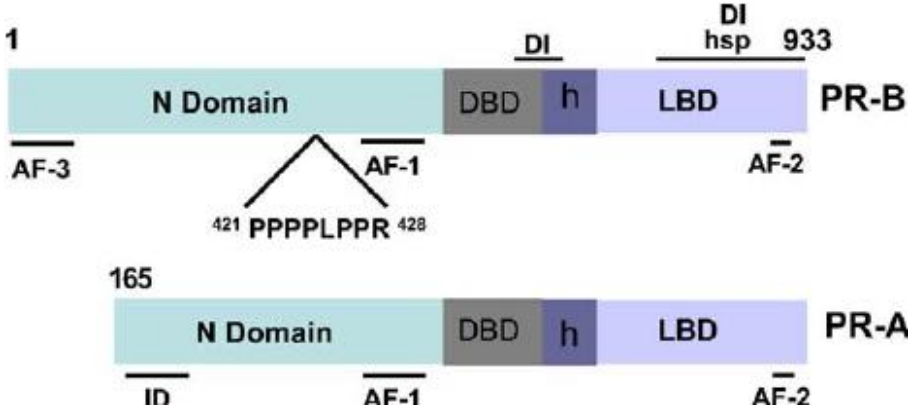
- nejdůležitější gestagenní hormon
- syntéza z pregnenolonu; 21 C ve struktuře
- **corpus luteum**, ovariální folikuly, placenta, kůra nadledvin (i u mužů)
- v plazmě transportován ve vazbě na albumin a globulin transkortin
- hlavním degradačním produktem progesteronu je pregnandiol (játra)
- často antagonistické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

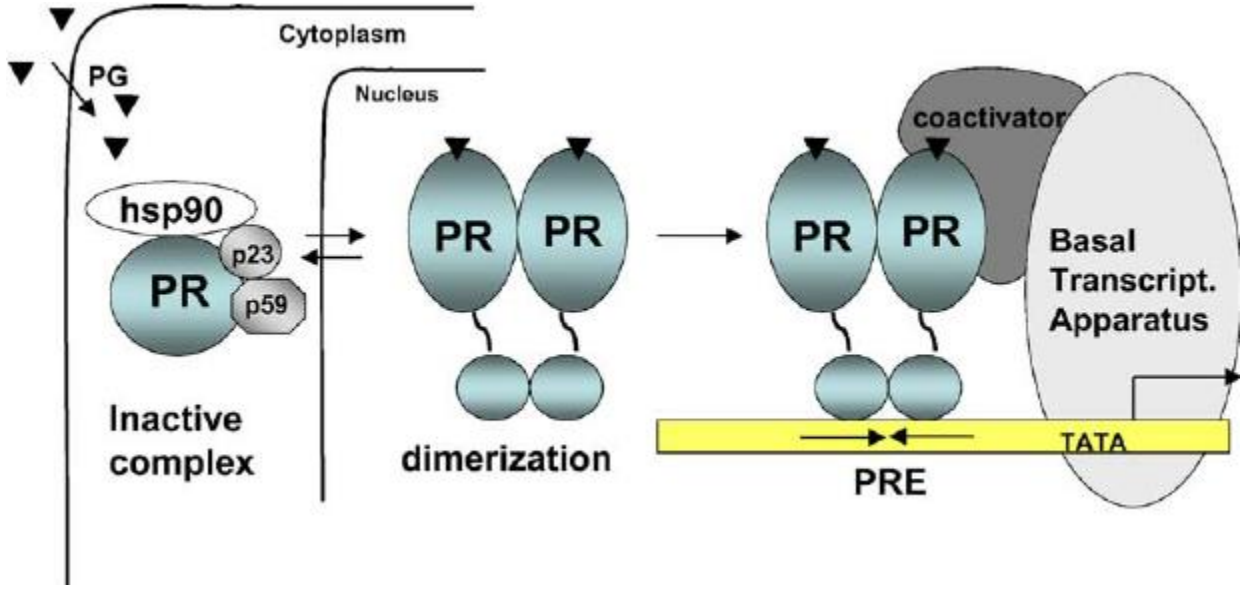
Funkce:

- **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 stoupnutí bazální teploty (termogenní efekt)

Progesteron - mechanismus působení

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



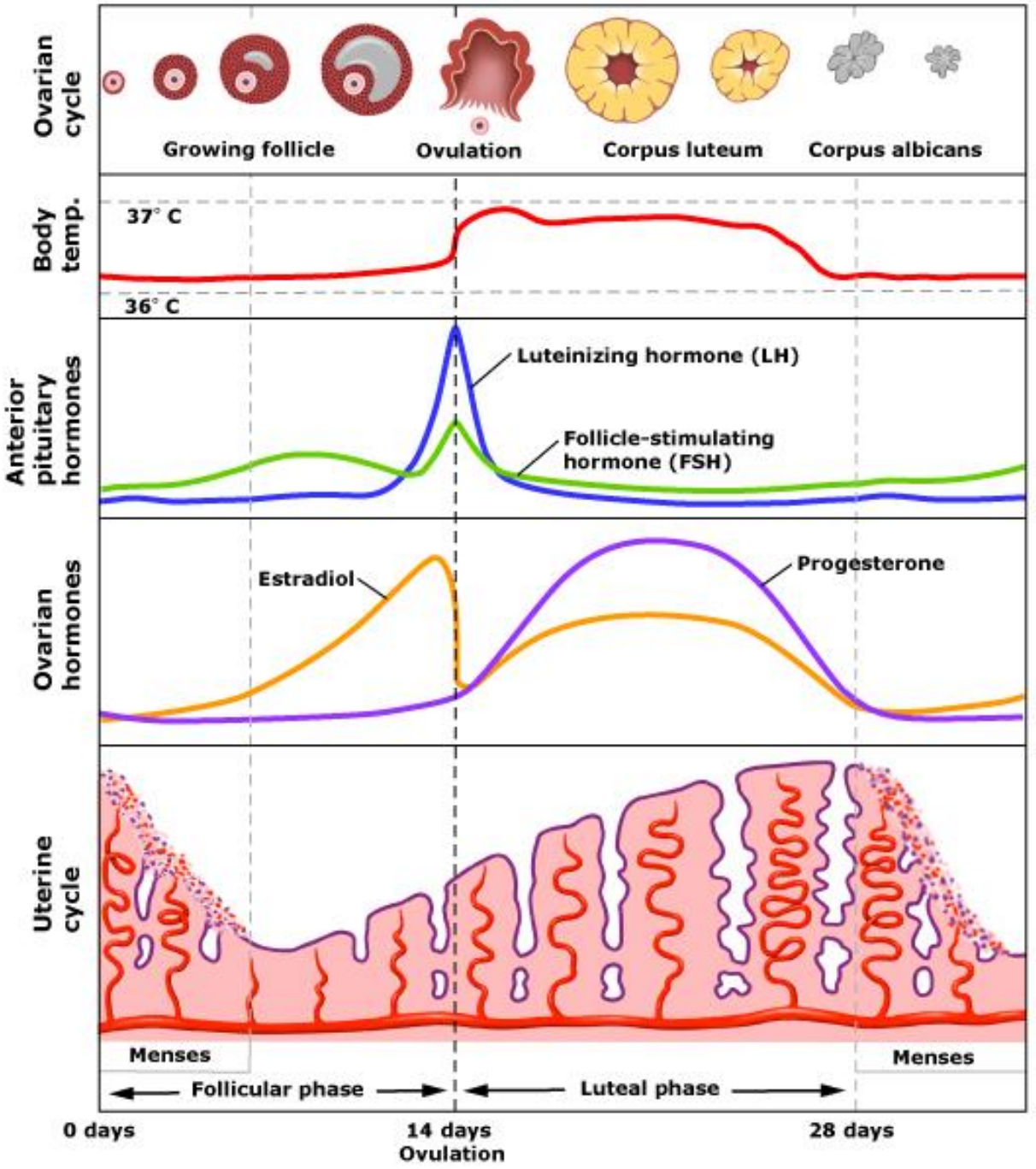


Menstruační cyklus

- cca 28denní sekrece:

gonadoliberin (GnRH)
dopamin (PIT)
folilotropin (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

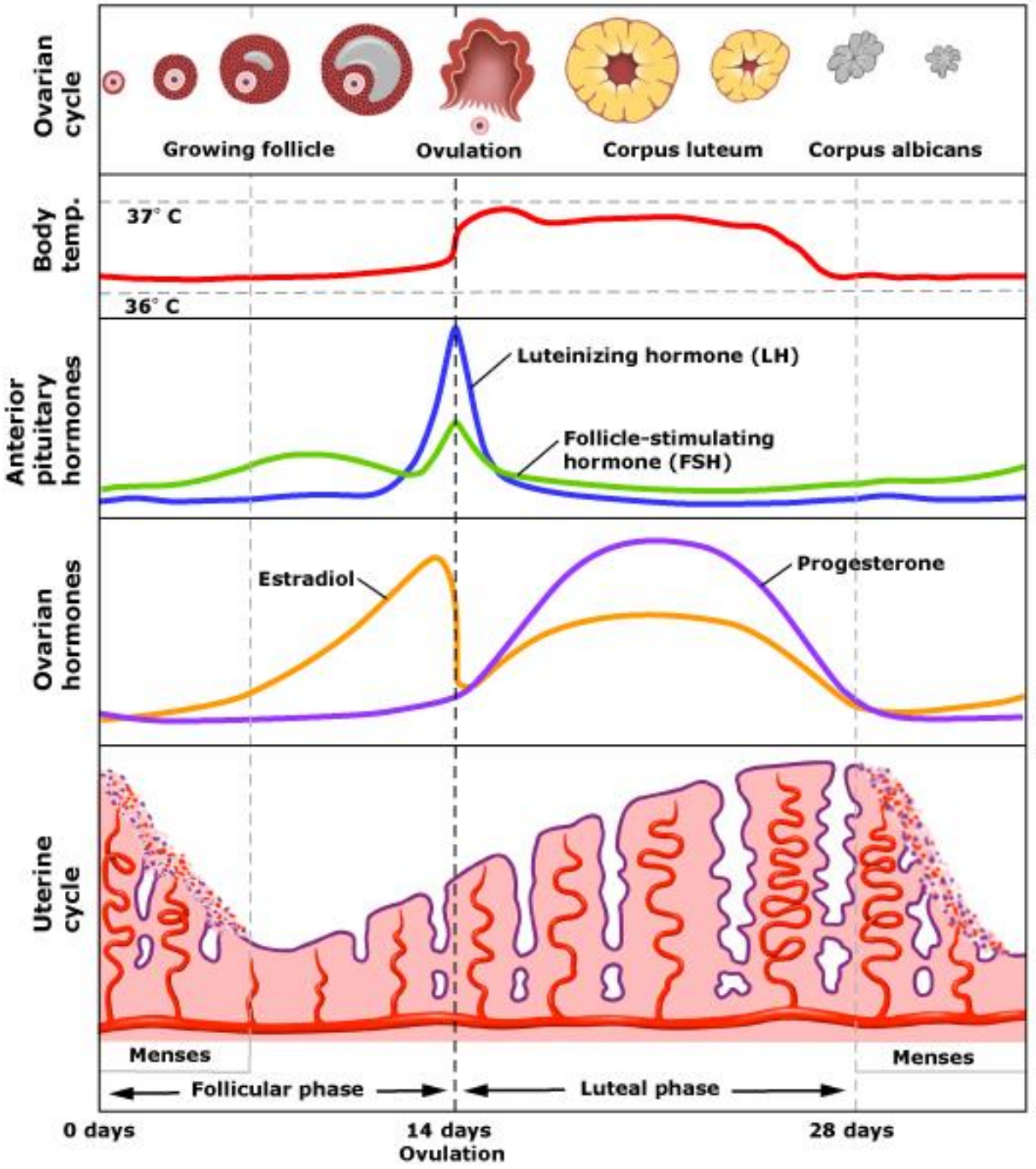


Menstruační cyklus

- krvácení (1. den cyklu)

Proliferační/folikulární fáze:

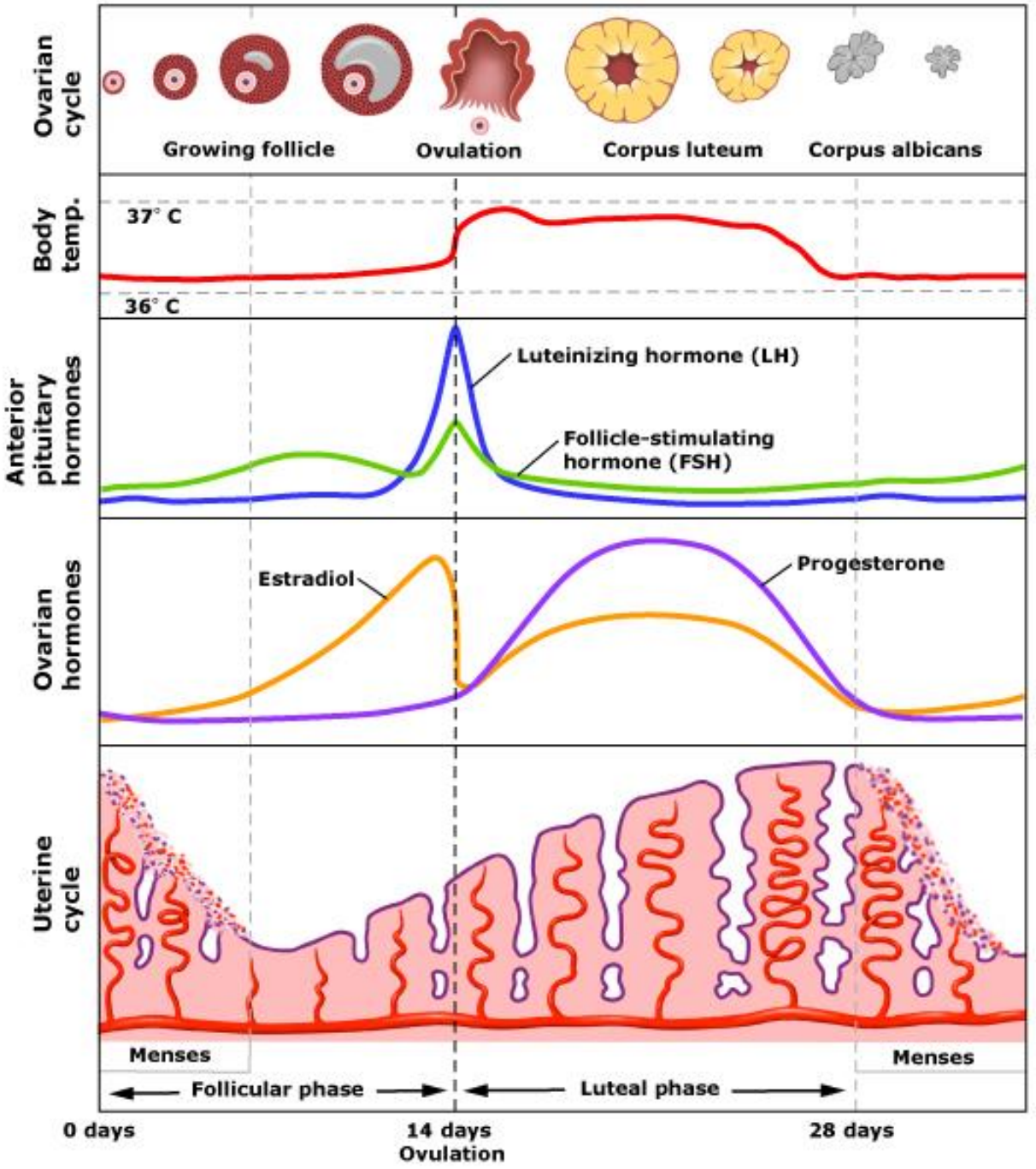
- růst a obnova endometria
- pod vlivem **FSH** zraje cca 20 folikulů > jeden se stává dominantním a zvyšuje produkci **estrogenů** > **E_2 působí pozitivně zpětnovazebně** na adenohypofýzu a tvorbu FSH a LH > stimulace sekrece **LH** > **ovulace**



Menstruační cyklus

Sekreční/luteální fáze:

- zvýšená sekrece sliznice a nižší kontraktilita myometria, příprava na nidaci
- vyvíjí se žluté tělísko > produkce **progesteronu** > **P a E_2 tlumí produkci GnRH** a tím pádem i **LH a FSH** (negativní zpětná vazba E_2) > pokud nedojde k nidaci, tak cca 22. den cyklu CL zaniká > **pokles koncentrace P a E** > konstrikce cév a ischémie endometria



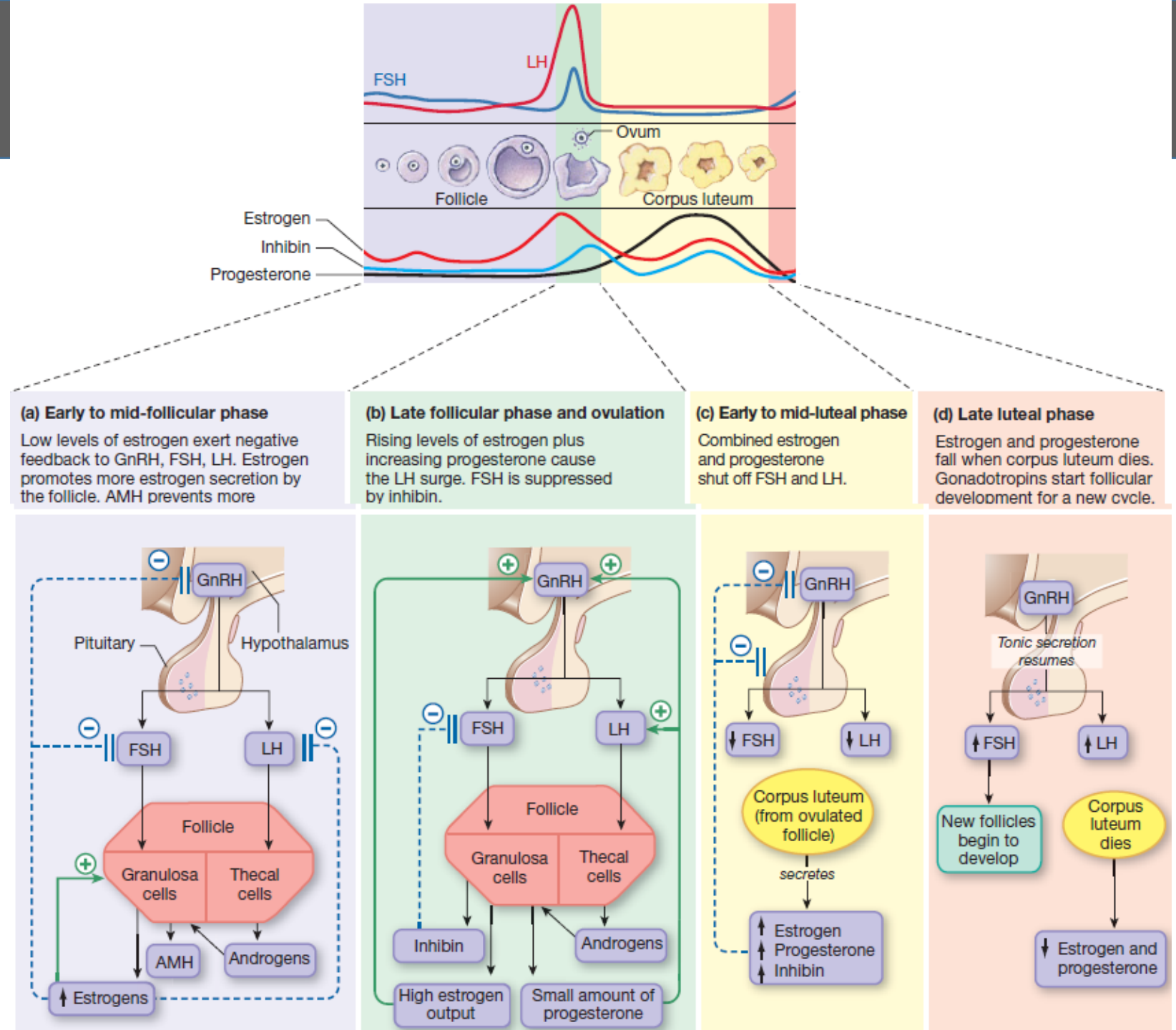
Menstruační cyklus - hormonální regulace

Folikulární fáze:

- nízká hladina LH podporuje tvorbu androgenů v théka a FSH indukuje aromatázu v buňkách stratum granulosum folikulů, která tvoří estrogeny z androgenů syntetizovaných v théka
- estrogeny zvyšují ve folikulu hustotu receptorů FSH (tvorba dominantního folikulu)
- na začátku folikulární fáze působí estrogeny **negativně zpětnovazebně** a tlumí FSH a LH (nepřímý vliv na GnRH - stimulace nervových buněk CNS prostřednictvím glutamátu, NA x tlumení přes GABA a opioidy)
- v pozdní části folikulární fáze 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**

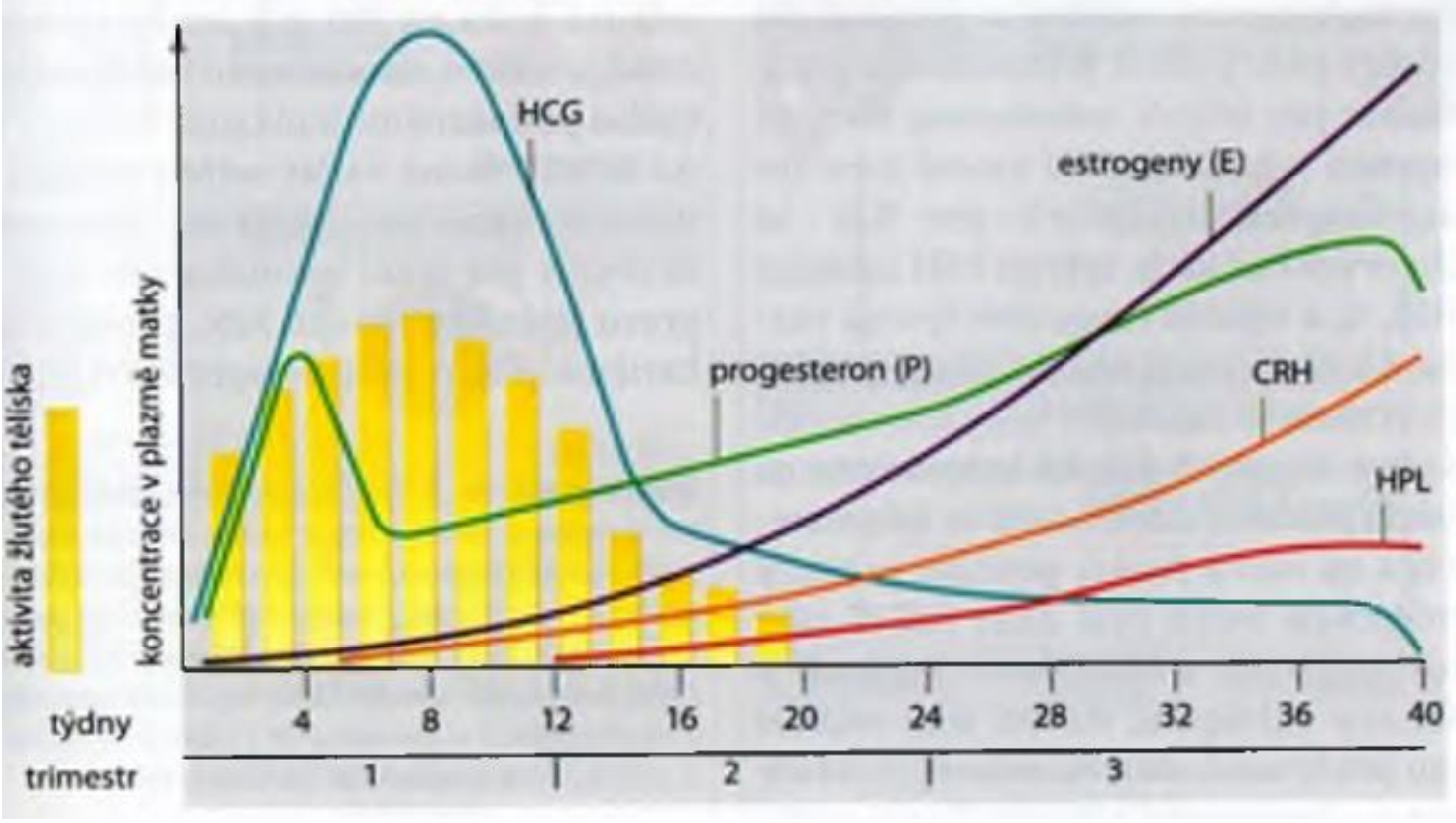
Luteální fáze:

- LH, FSH a estrogeny přemění folikul ve žluté tělísko > prudký nárůst progesteronu > P a E tlumí sekreci GnRH, LH a FSH (**negativní zpětná vazba**) > úbytek P a E > obnovení sekrece FSH


FSH
LH
Ovum
Follicle
Corpus luteum
Estrogen
Inhibin
Progesterone
(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.
GnRH
Pituitary
Hypothalamus
FSH
LH
Follicle
Granulosa cells
Thecal cells
AMH
Androgens
Estrogens
Inhibin
High estrogen output
Small amount of progesterone
Corpus luteum (from ovulated follicle)
secretes
Estrogen
Progesterone
Inhibin
Tonic secretion resumes
New follicles begin to develop
Corpus luteum dies
Estrogen and progesterone

Hormonální regulace těhotenství

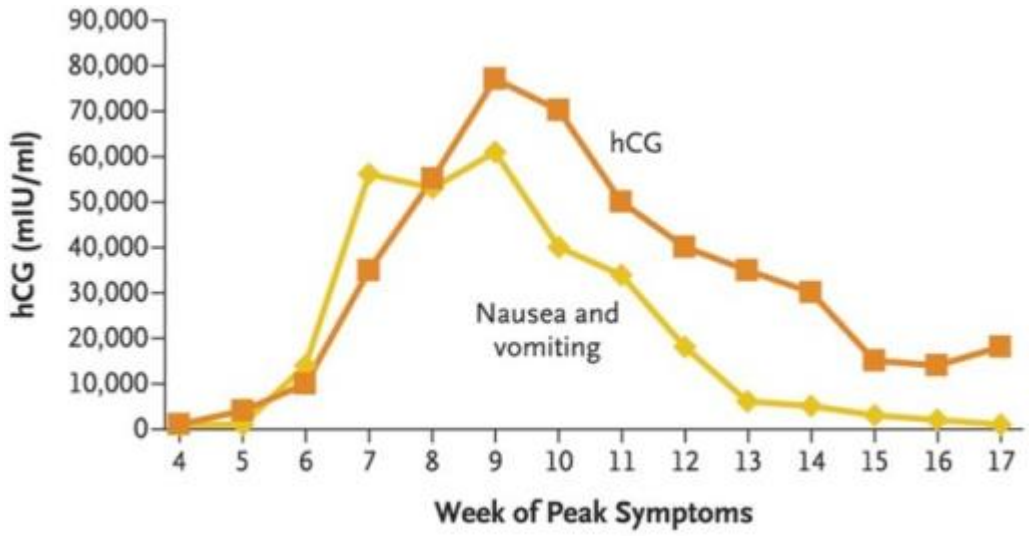
- hormony z vaječníků matky > hormony z placenty chrání žluté tělísko
- placentární hormony prostupují do organismu plodu i matky
- placenta potřebuje prekurzory steroidů z kůry nadledvin matky a plodu > tvoří **P a E** > DHEA v kůře nadledvin > E/T v placentě/varlatech
- **lidský choriový gonadotropin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



Hormonální regulace těhotenství: Lidský choriový gonadotropin (HCG)

- vzniká v placentě už od 10. dne těhotenství (těhotenské testy z moči)
- 237 AMK, heterodimer (α podjednotka shodná s LH, FSH a TSH)
- působí přes LHCG receptor a cAMP
- významný v prvním trimestru
- **nahrazuje působení LH a udržuje produkci P a E v corpus luteum** (od 6. týdne je tvoří hlavně placenta), které udržují děložní sliznici v sekreční fázi
- stimuluje v kůře nadledvin plodu produkci DHEA, DHEA-S a jiných steroidů
- potlačuje tvorbu folikulů ve vaječníku matky (zastupuje LH)

Number of Weeks After Conception	Averge hCG Level (mIU/mL)
First Week	5-50 mIU
1-2 Weeks	50-500 mIU
2-3 Weeks	100-5,000 mIU
3-4 Weeks	500-10,000 mIU
4-5 Weeks	1,000-50,000 mIU
5-6 Weeks	10,000-100,000 mIU
6-8 Weeks	15,000-200,000 mIU
8-12 Weeks	10,000-100,000 mIU



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

HPL/HCS

- lidský choriový somato(mammo)tropin
- produkován placentou
- zvyšující se koncentrace během těhotenství
- podněcuje růst mléčných žláz a produkci mléka, zvyšuje koncentraci glukózy v krvi matky
- **ovlivňuje růst a vývoj plodu**

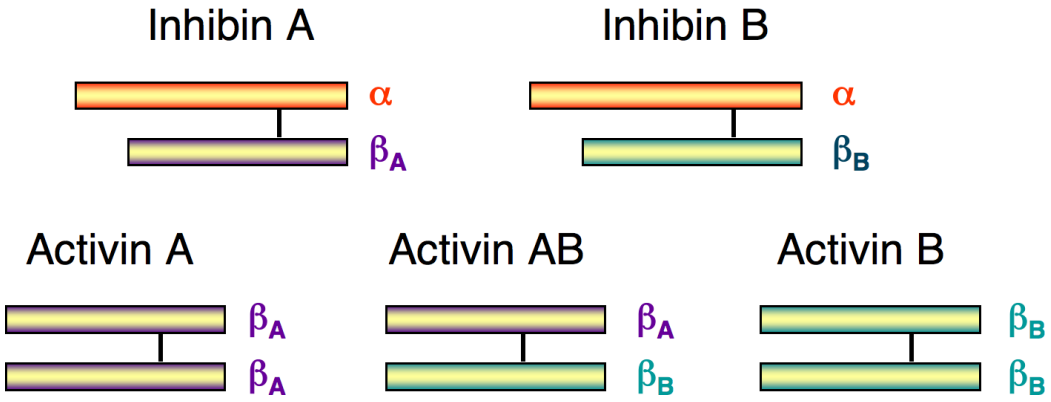
CRH

- 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-β proteinové rodiny (také např. anti-Müllerian hormon)
- aktivin dimer identických nebo velmi podobných β podjednotek spojených disulfidickou vazbou
- inhibin má identickou β podjednotku, ale vzdáleně příbuznou α 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