

## 15.

## Hormonální řízení

*V závěrečných kapitolách se dostáváme k hlavním řídicím a integračním systémům zajišťujícím koordinaci tělesných funkcí mnohobuněčných živočichů. Nejprve se soustředíme na systém endokrinní – hormonální.*

### 15.1. Obecná chemorecepční schopnost buněk

Schopnost buněk reagovat na chemické podněty z okolí patří mezi jejich fylogeneticky nejstarší vlastnosti. Již jednobuněčné organizmy odpovídají chemotaxí na přítomnost určitých látek signalizujících potravu nebo ohrožení. Tato schopnost se se vznikem mnohobuněčnosti neztrácí, naopak je v plné míře využita pro nové úkoly. Chemorecepce zůstává nadále obecnou řečí buněk, způsobem, jakým buňky komunikují se svým okolím, jakým přijímají a vysílají informace. Jde o základní prostředek adaptability buněk, které pro zachování své i zachování celého organismu odpovídají na měnící se podmínky. Chemické stimuly ze vzdálených či sousedních tkání zasahují do vnitřního stavu buněk: aktivizují enzymový aparát nebo spouštějí expresi konkrétních genů a tak určují, co bude buňka syntetizovat, jak se bude měnit, jaký bude celý její osud.

Už při vývoji zárodku a diferenciaci původně identických buněk do různých tkání a orgánů jsou **to morfo-genetické** chemické stimuly a **růstové faktory** z okolí. Ty určují, kterým směrem se bude buňka vyvíjet. Při obranné imunitní reakci se **chemotaxe** bílé krvinky k patogenní částici a následná fagocytóza v mnohém podobá setkání jednobuněčného živočicha s potravou. Je možné, že to byly **původně produkty buněčného metabolismu**, které buňku doprovázely, a které se později staly nositelem zprávy o přítomnosti buňky. Tuto „zprávu“ se pak ostatní buňky (nebo buňka samotná) naučily využívat k přenosu informací.

O velkém fylogenetickém stáří látkové komunikace svědčí to, že tytéž látky jsou využívány nejširším spektrem organismů. Řadu látek používají k přenosu signálů jak obratlovci, tak bezobratlí nebo dokonce jednobuněční. Nemusí pak tedy být rozdíly v látkách, ale spíše v poselstvích, která nesou. Ke komunikačním látkám, které mají evolučně velice starý původ, patří např. **steroidy** (nalézané kromě mnohobuněčných také u bakterií, řas, rostlin), **peptidy** a i **cAMP**. Dnešní úloha těchto látek u obratlovců (viz dále) se dá odvozovat od pradávne mezibuněčné komunikace jednobuněčných.

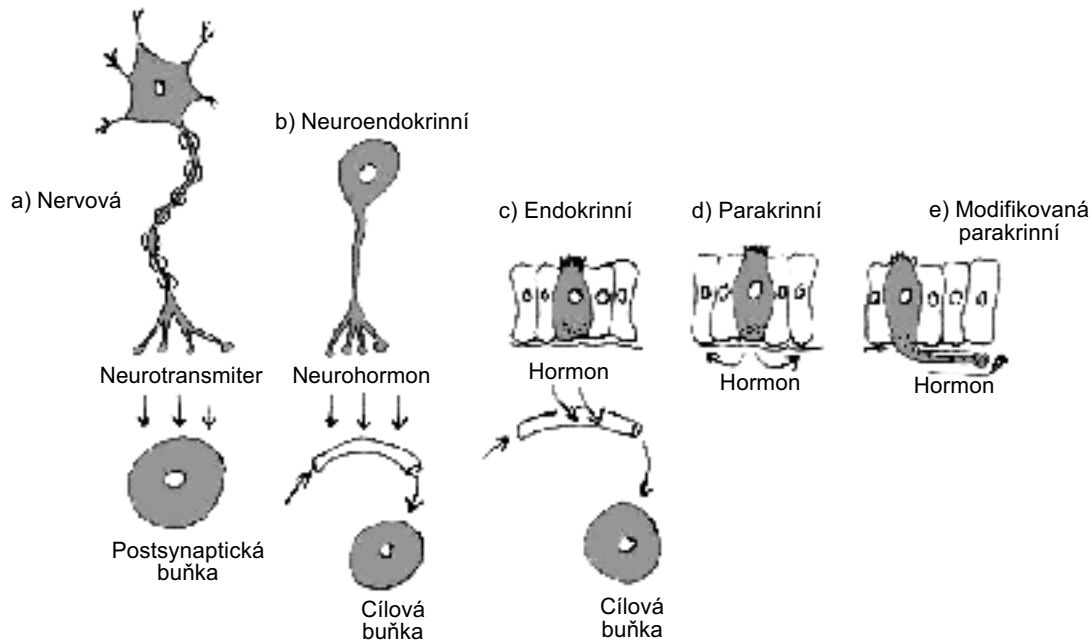
Obecná chemorecepční schopnost buněk je využita k přenosu informace, k integraci a **koordinaci dějů** také v rámci **mnohobuněčného systému**, ve kterém jsou různé funkce lokalizovány do různých orgánů těla.

\* \* \*

Oba hlavní integrační systémy – hormonální i nervový, využívají shodným způsobem prapůvodní chemickou citlivost membrán cílových buněk.

### 15.2. Příbuznost a propojení nervového a endokrinního řízení

je patrná i z toho, že mezi nimi neexistuje ostrý předěl co do způsobu sekrece aktivní látky (obr. 15.1). Nervové buňky typicky uvolňují své přenašeče – **neurotransmitery** jen do prostoru ohraničeného synaptickou šterbinou a doba jejich účinnosti je krátká. Někdy jsou ovšem **neurohormony** (vždy peptidy) vylévány ze specializovaných zakončení axonů přímo do krevního řečiště (**neurosekrece**). Stejně tak v případě klasické **endokrinní** sekrece jsou **hormony** roznášeny ke všem tkáním krví nebo hemolymfou a logicky se tak doba jejich účinnosti prodlužuje. Buňky ovšem také produkují řídicí látky, které nejsou roznášeny krví, ale difundují pouze do jejich bezprostředního okolí – jde o řízení **parakrinní** (transmitery tedy působí neuroparakrinně). Má-li produkovaná látka regulační efekt přímo na buňku zdrojovou, hovoří se o **autokrinní** regulaci. **Exokrinním** vylučováním hormonů rozumíme jejich sekreci mimo krev ven z těla nebo do tělních dutin (např. slinné či potní žlázy). Tím se dostáváme ke skupině látek zvaných **feromony** (dříve **ektohormony**). Jsou to látky sloužící nejrozličnějším živočichům k dálkové komunikaci nebo i regulaci vývoje aj. Protože však informace, kterou nesou, vstupuje do organismu typicky prostřednictvím receptorů nervové soustavy, vrátíme se k nim ještě v kapitole o smyslech. Jako ve většině třídění v biologii, i v této klasifikaci nejsou hranice jednoznačně dány – mnoho látek působí jak parakrinně, tak i endokrinně, např. somatostatin, noradrenalin atd. Podobně existuje spojitá škála v časovém působení chemických signálů – od milisekund po měsíce.

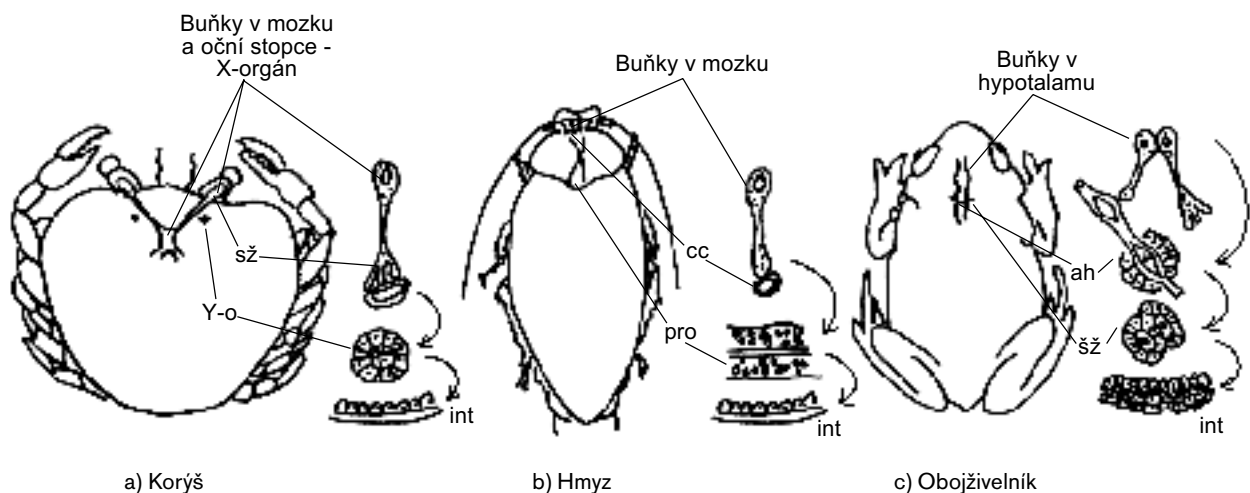


Obr. 15.1. Typy látkové signalizace. Neurotransmitery (a) působí pouze v synaptické štěrbině. Neurohormony (b) cirkulují krví a hemolymfou podobně jako hormony (c). Tkáňové hormony (d,e) jsou určeny pouze buňkám v bezprostřední blízkosti.

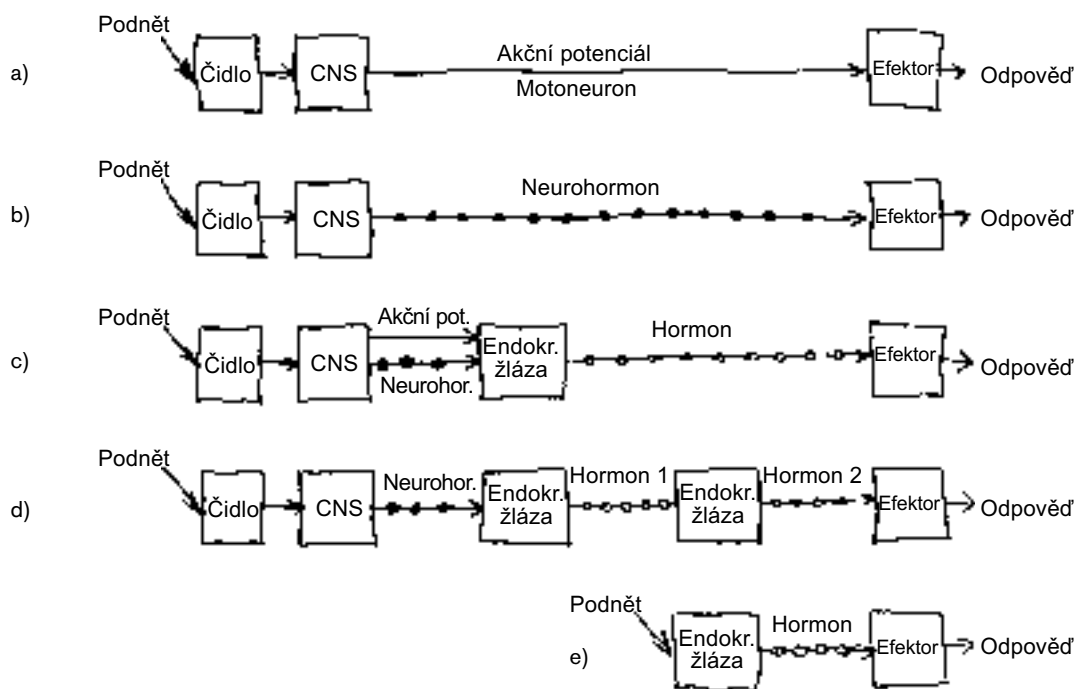
### 15.2.1. Neurosekrece

je obecně rozšířenější u bezobratlých než u obratlovců, je fylogeneticky starším využitím buněčné chemoreceptivity než endokrinní systém – ten je totiž, na rozdíl od nervového, závislý na dokonalosti cirkulace cévní soustavou. U všech živočichů však neurosekrece představuje kanál, jenž propojuje nervové řízení s endokrinním. Prvotní stimul pro hormonální zásah totiž přichází nejčastěji z mozkových neurosekrečních struktur (hypotalamo-hypofyzární komplex u obratlovců, různé neurosekreční buňky mozku u bezobratlých) a teprve na tento povel reagují cílové tkáně nebo podřízené žlázy

další sekrecí (obr. 15.2.). Hormonální aparát je tedy podřízen zásahům nervovým a hormony působí kaskádovitě, v několika úrovních. Tyto sekvence, řady navazujících hormonů bývají nazývány osami. Několikapatrové řízení poskytuje prostor pro amplifikaci látkového signálu (jedna molekula může iniciovat sekreci mnoha navazujících) a také pro zpětnovazebnou kontrolu (produkovaný hormon může tlumit vlastní sekreci tím, že inhibuje nadřazenou žlázu, a tak udržuje svou hladinu). Tento kaskádovitý princip řízení je typický pro bezobratlé i obratlovce, i když u obratlovců může být pater řízení ještě větší počet (obr. 15.3.).



Obr. 15.2. Srovnání úlohy neurosekrece v hormonálním řízení svlékání nebo pigmentace pokožky. Neurohormony z mozku jsou vylévány v neurohemálních orgánech – sinusové žláze koryšů (sž), kardiálních těliscích hmyzu (cc), adenohypofýze obojživelníků (ah). Řídí pak aktivitu periferní endokrinní žlázy – Y-orgán koryšů (Y-o), prothorakální žlázu hmyzu (pro), adenohypofýzu (ah) a štítnou žlázu (šž) obojživelníků. Cílovou tkání je integument (int).



Obr. 15.3. Kaskády řídicích soustav. Nervový systém obecně (a) nebo neuroendokrinní systém bezobratlých (b) využívají řídicí smyčku 1. řádu – přímý účinek na cílový orgán (efektor). Smyčky 1. řádu jsou u obratlovců vzácné. Neurosekrece obratlovců zpravidla neovlivňuje přímo cílový orgán, ale sekreci klasické endokrinní žlázy. To je smyčka 2. řádu, jaké jsou běžné u obratlovců i bezobratlých (c). Smyčky 3. řádu nalézáme spíše jen u obratlovců (d). Poslední případ je přímé ovlivnění endokrinní žlázy bez účasti neurohormonu (e).

### 15.3. Přenos hormonů

Hormony obratlovců jsou dopravovány k cílovým tkáním krevním oběhem. V řadě případů vytvářejí **komplexy s bílkovinami** krevní plazmy, aby nepodléhaly filtraci do moči v exkretčních orgánech.

Endokrinní systém obratlovců je **napojen prostřednictvím hypotalamu** především **na vegetativní nervový systém a úzce s ním spolupracuje při řízení homeostázy: výživy, metabolismu, vodního a iontového hospodářství, krevního oběhu a dýchání. Dále řídí procesy růstu, tělesného i psychického vývoje, reprodukce atd.**

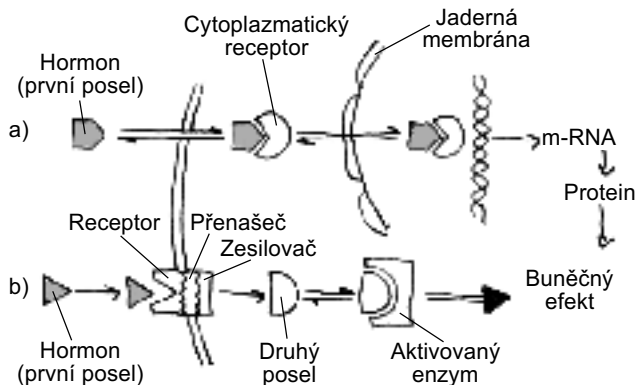
Pro buněčnou chemorecepci a tedy i pro hormonální řízení je charakteristická **selektivita**: cílové buňky totiž reagují pouze na ty látky, pro něž má buňka specifické, komplementární vazebné místo – **receptor**. Tak je určitý povel, často ve směsi mnoha jiných, doručen pouze těm buňkám, kterým byl určen. Na druhou stranu může existovat více tkání reagujících na jeden hormon a přitom jejich reakce mohou být, v důsledku odlišných drah dalšího předávání signálu, naprosto odlišné.

Jaké změny může v cílové buňce hormon vyvolat? Vždy jde o zásah do buněčného metabolismu přes ovlivnění **enzymatického aparátu** buňky: **1)** Hormon může aktivovat již přítomné enzymy (změnou jejich konformace). **2)** Hormon může ovlivnit dostupnost substrátu pro enzymatické reakce (např. změnou propustnosti membrány pro substrát). **3)** Může vyvolat nebo zablokovat expresi genů kódujících enzymy nebo i strukturní

proteiny. **4)** Ovlivní propustnost pro ionty ( $\text{Ca}^{2+}$ ), které spouští další děje v buňce.

### 15.4. Předání hormonálního signálu buňce

Hormony se dostávají k buňce extracelulární cestou (první poslové). Následující způsob jakým předají buňce signál je ve vztahu k jejich schopnostem procházet buněč-



Obr. 15.4. Mechanismus účinku hormonů. a) Steroidní hormony pronikají plazmatickou membránou a váží se na cytoplazmatický receptor. Komplex hormon-receptor vstupuje do jádra, kde spouští transkripci. b) Proteinové hormony aktivují membránový receptor a přes kaskádu membránových dějů a prostřednictvím cytoplazmatického druhého posla aktivují enzymy. Obě cesty mají vliv na funkce buňky.

nou membránou (obr. 15.4.). **a)** Lipofilní, **steroidní hormony**, které mohou projít membránou, nalézají své **receptorové molekuly intracelulárně** v cytoplasmě cílových buněk. Naproti tomu pro **b)** **hydrofilní**, polární hormony **proteinové**, pro které je membrána nepropustná, jsou **receptory připraveny na vnějším povrchu membrány**. Receptory samy jsou svou podstatou vždy proteiny.

**Ad a)** Steroidní hormony mají od peptidických odlišný způsob předání signálu v tom, že svůj specifický receptorový protein nacházejí až v cytoplasmě cílových buněk. **Komplex hormon-receptor pak vstupuje do jádra**, zde **indukuje** transkripci a tedy i **proteosyntézu** enzymů nebo strukturních bílkovin, které už bezprostředně vyvolávají buněčnou odpověď.

**Ad b)** Do extracelulárního prostoru orientovaný membránový receptor aktivovaný vazbou s peptidickým hormonem předává signál prostřednictvím membránových enzymů do nitra buňky. Membránové enzymy se postupně aktivují a poslední, již na vnitřní straně membrány, vyvolá produkci tzv. **druhého posla** – látky do jejíž koncentrace v cytoplasmě je nyní povel přeložen. Nejčastěji uváděnými příklady enzymů v membráně jsou signální **G-protein** aktivující **adenylátcyklázu** na vnitřní straně. Druhým poslem bývá cyklický adenosinmonofosfát (**cAMP**), cGMP nebo inozitol trifosfát (**IP<sub>3</sub>**). cAMP pak **aktivuje proteinkinázy**, jimiž jsou fosforylovány (a tedy aktivovány) jiné specifické cytoplasmatické enzymy katalyzující vlastní buněčnou odpověď (srovnej obr. 4.8.).

Znovu se zde – uvnitř buňky – setkáváme s několikaúrovňovou kaskádou dějů, jimiž je chemický povel postupně přenášen. Nepřekvapí proto, že – stejně jako tomu bylo na předcházející úrovni orgánové – i zde bohatě přicházejí ke slovu principy amplifikace a zpětné vazby.

### 15.4.1. Druzí a třetí poslové ve službách integračních soustav

V těchto skriptech se mnohokrát na různých stádiích hloubky výkladu opakuje fakt příbuznosti a provázanosti nervového a látkového řízení a komunikace, které mají patrně fylogenetické kořeny (str. 17 v regulacích). Přidejme další poznámku ve stejném smyslu.

Víme nyní, že oba systémy shodně využívají signálních G-proteinů a druhých poslů k přenosu signálů buňkou. Tím se jejich signální dráhy setkávají a navazující pochody jsou již společné. Hranice mizí. Hormony (např. modulatory) mají přes 2. posly přístup k řízení iontových kanálů a tak mohou zasahovat do sféry membránových napětí, která tím přestává být výlučnou doménou nervového systému. A naopak, nervové impulzy se přes posly a regulační faktory dostávají k jaderné DNA a k řízení genové exprese. Jako příklad takové rychlé dráhy nervový systém – exprese genu, poslouží morfologická přestavba synapse při ukládání paměťových stop v nervovém systému (str. 141) nebo spouštění genů s denní periodicitou detekcí slunečního světla (str. 155).

Jiným důsledkem hormonálního přístupu k řízení kanálů je možnost využít velké hnací síly **vápníku** a řízenými změnami jeho cytoplasmatické koncentrace předávat signály. Intracelulární koncentraci lze zvyšovat otevřením  $\text{Ca}^{2+}$  kanálů buď na buněčné membráně anebo na membránách některých buněčných organel, které trvale  $\text{Ca}^{2+}$  načerpávají, např. endoplazmatického retikula. (Podobně se ve svalu předává povel ke stahu). Vápníková vlna pak aktivuje nebo inhibuje další procesy.

Vápník tak v intracelulární signalizaci může hrát roli **třetího posla**.  $\text{Ca}^{2+}$  sám o sobě však nemůže aktivovat buněčné děje, teprve naváže-li se na protein **kalmodulin**, vytvoří komplex schopný aktivace dalších výkonných proteinů. Jako regulační třetí poslové se uplatňují např. i prostaglandiny – deriváty kyseliny arachidonové (viz níže).

\* \* \*

Po odstavcích o obecně platných principech hormonálního řízení můžeme přejít k poměrům u konkrétních živočišných skupin.

## 15.5. Hormonální regulace u bezobratlých

U **bezobratlých**, ve srovnání s obratlovci, **neurosekrece převažuje** nad klasickou endokrinní sekrecí (neurosekrece, která nemusí spoléhat na cévní síť, je vývojově původnější). Také sekvence vzájemně navazujících hormonů mívají u bezobratlých méně pater. Dalším vývojovým rysem v rámci bezobratlých je prudce vzrůstající složitost endokrinního řízení počínaje žahavci (Cnidaria) přes ploštěnce (Plathelminthes), kteří mají k dispozici ještě malý počet neurohormonů řídících především morfogenetické procesy: vývoj, růst, regeneraci a funkci gonád.

Složitější systémy endokrinního řízení (např. vývoje vajíček, osmoregulace, srdečního výkonu, metabolismu, barvoměny atd.) nalezneme u fylogeneticky výše postavených bezobratlých, kteří mají vyvinutější systém cirkulace hemolymfy a tedy i vyšší účinnost dopravy hormonů.

S nejdokonalejším hormonálním řízením se setkáváme u **korýšů a hmyzu**. Oběma skupinám je společné periodické svlékání staré kutikuly, které je pod hormonálním řízením. U korýšů existují dva hormony: **Svlékaní inhibující hormon** (MIH) produkovaný neurosekretorickými buňkami optického laloku mozku (**X-orgán**) a vylévaný z **neurohemálního orgánu** oční stopky – tzv. **sinusové žlázy**. **Svlékaní indukující hormon** (MH) je produkován klasickou endokrinní žlázou bez inervace (**Y-orgán**) v antenálním segmentu (obr. 15.2.). Y-orgán produkuje MH do hemolymfy a spustí svlékání jen tehdy, přestane-li působit inhibiční vliv MIH.

Dalším důležitým komplexem je **soustava podjícnová** (subezofageální). Hormony těchto endokrinních soustav řídí u korýšů barvoměnu (shlukování a rozptylování pigmentů v chromatoforech), pohlavní funkce a metabolismus. Z **perikardiálního orgánu** jsou vylučovány látky ovlivňující srdeční tep.

Endokrinní regulace u **měkkýšů** je pozoruhodná z toho důvodu, že většina měkkýšů jsou hermafroditi a řízení samčí i samičí reprodukce musí probíhat paralelně, případně se hormonálně přepíná z jedné fáze do druhé. Ve srovnání se členovci jsou neurohormony měkkýšů uvolňovány z nervových zakončení prakticky po celém těle, na rozdíl od několika málo specializovaných neurohemálních orgánů členovců. Důvodem může být nepřítomnost krevně-mozkové bariéry u měkkýšů.

### 15.5.1. Hmyzí endokrinní systém

Řízení svlékání a vývoje je velmi podobný korýšimu (obr. 15.2. a obr. 15.5.). V **protocerebru**, přední části nadjícnového, mozkového ganglia, se nacházejí dvě skupiny **neurosekrečních buněk**. Ty produkují důležitý neurohormon, zvaný **protoracikotropní (PTTH, aktivační)**. Ten je transportován po axonech do tzv. **kardiálních tělísek (corpora cardiaca)**. Odtud je tento polypeptid uvolňován do hemolymfy a aktivuje párové, již endokrinní **protorakální žlázy** v prvním hrudním článku (prothoraxu) k produkci steroidních hormonů – **ekdysteroidů**. Ty se syntetizují z cholesterolu, vznikají však i v jiných orgánech (ovaria, testes) a vyvolávají **svlékání (ekdyse)**, tj. odvržení staré a vytvoření nové kutikuly. Mohou také synchronizovat vývoj různých tkání. Nejznámějším ekdysteroidem je **ekdyson, svlékací hormon**.

Řízení vlastní ekdyse je komplexní proces, který je spuštěn při dosažení určité kritické velikosti těla. Oddálením produkce svlékacího hormonu se prodlouží mezisvlékáci období a larva nebo kukla upadá do **diapauzy**, v níž přečkává nepří-

znivé podmínky (např. mnozí motýli se kuklí už koncem léta, avšak kukly se vyvíjejí až příští jaro). Injikací protoracikotropního hormonu je však můžeme přimět k vývoji brzy po zakuklení. U dospělého hmyzu k svlékání nedochází (s výjimkou bezkřídlých, např. rybenek), neboť protorakální žlázy zanikají a produkce svlékacího hormonu ustává.

Kardiální tělíska jsou spojena párem nervů s **tělísky přilehlými (corpora allata)**. Ta produkují velmi důležitý **juvenilní hormon**. Jeho vylučování je podněcováno allatotropním mozkovým neurohormonem. Juvenilní hormon náleží k terpenům a v průběhu larválního vývoje podporuje růst. Když larva dospěje do posledního instaru, který je registrován nervově především velikostí těla, dojde k **poklesu titru** juvenilního hormonu v těle, začíná se spouštět metamorfózní program a dochází k **proměně larvy v imago**. Kromě této funkce je juvenilním hormonem ovlivňována také embryogeneze a vznik kasťového systému u sociálního hmyzu.

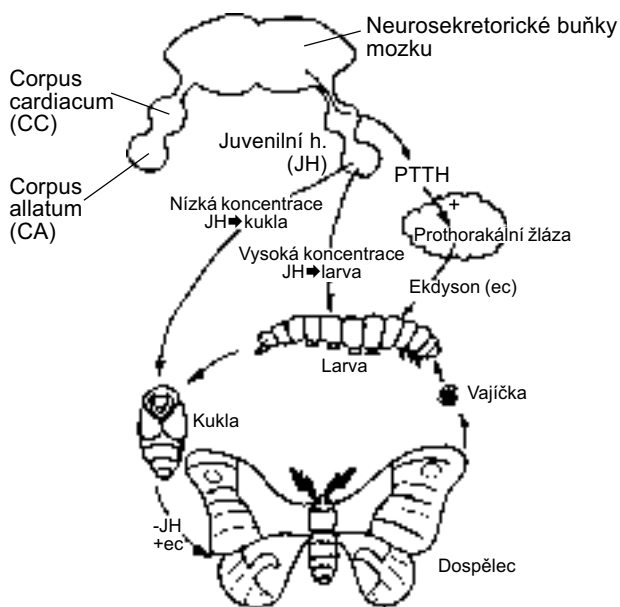
Vnější aplikace juvenilního hormonu nebo jeho analogů **juvenoidů** mohou zcela vykolet přirozený vývoj hmyzu. Možnosti využít těchto látek k boji s hmyzími škůdci se přes počáteční naděje ukazují z různých příčin jako omezené.

Kromě výše uvedených hormonů byla v posledních letech nalezena u hmyzu řada dalších a ukazuje se, že škála neurohormonů je v rámci této třídy neobyčejně pestrá. Hmyz se tak stává výborným modelem pro studium neurosekrece. Uveďme některé základní skupiny nově objevených hormonů podle jejich účinku v organizmu.

**Morfogenezní neurohormony** vyvolávají změnu tvaru, struktury nebo i zbarvení. Patří k nim např. **bursikon**, jehož funkce byla dobře prostudována např. u dvoukřídleho hmyzu. Po ukončení vývoje v pupáriu dojde k vykuklení mouchy v půdě a na povrch si její měkké a velmi vláčné tělo razí cestu pomocí vychlípitelného výběžku na hlavě, tzv. **ptilina**, které pulzuje přeléváním hemolymfy ze zadečku do hlavy. Po dosažení povrchu je uvolnění končetin podnětem pro vyplavení bursikonu z abdominálních ganglií a ten iniciuje v krátké době ztvrdnutí a ztmavnutí kutikuly. Ještě dříve ale moucha musí stihnout pumpovacími pohyby vypnout křídla a teprve pak odléta.

**Metabolické neurohormony** byly zjištěny u mnoha hmyzích zástupců. Patří sem např. **adipokinetický neurohormon**. Uplatňuje se např. u sarančí stěhovavých (*Locusta migratoria*), které během migračních letů využívají nejdříve glycidy. Působením adipokinetického hormonu z kardiálních tělísek se začnou uvolňovat z tukového tělesa tuky v transportní formě a využívají se pro práci křídelních svalů za dlouhého letu. Vodní režim reguluje u hmyzu (podobně jako u obratlovců) **antidiuretický neurohormon**. Životně důležitý je např. u štěnic, které nezahynou vyschnutím, i když několik měsíců nenajdou hostitele, neboť tento hormon snižuje výdej vody na nejnižší možnou míru.

**Myotropní neurohormony** stimulují svalovou činnost. Působí na aktivitu svaloviny vnitřních orgánů i kosterní svalovinu. Příkladem je **kardiostimulační neurohormon**, který zvyšuje frekvenci i amplitudu svalových



Obr. 15.5. Hormonální řízení svlékání hmyzu. Produkce ekdysonu z prothorakálních žláz je stimulována protoracikotropním hormonem (PTTH) syntetizovaného v mozku a vylévaného z kardiálních tělísek (CC). Ekdyson iniciuje svlékáci děje. Zda se vytvoří kutikula kuklová nebo opět larvální, rozhodne koncentrace juvenilního hormonu (JH). Ten je produkován v tělískách přilehlých (CA).

stahů dorzální cévy (hmyzího srdce). Jiný myotropní neurohormon stimuluje peristaltiku vejcovodů a tím kladení vajíček. Má tedy analogické účinky jako **oxytocin** obratlovců.

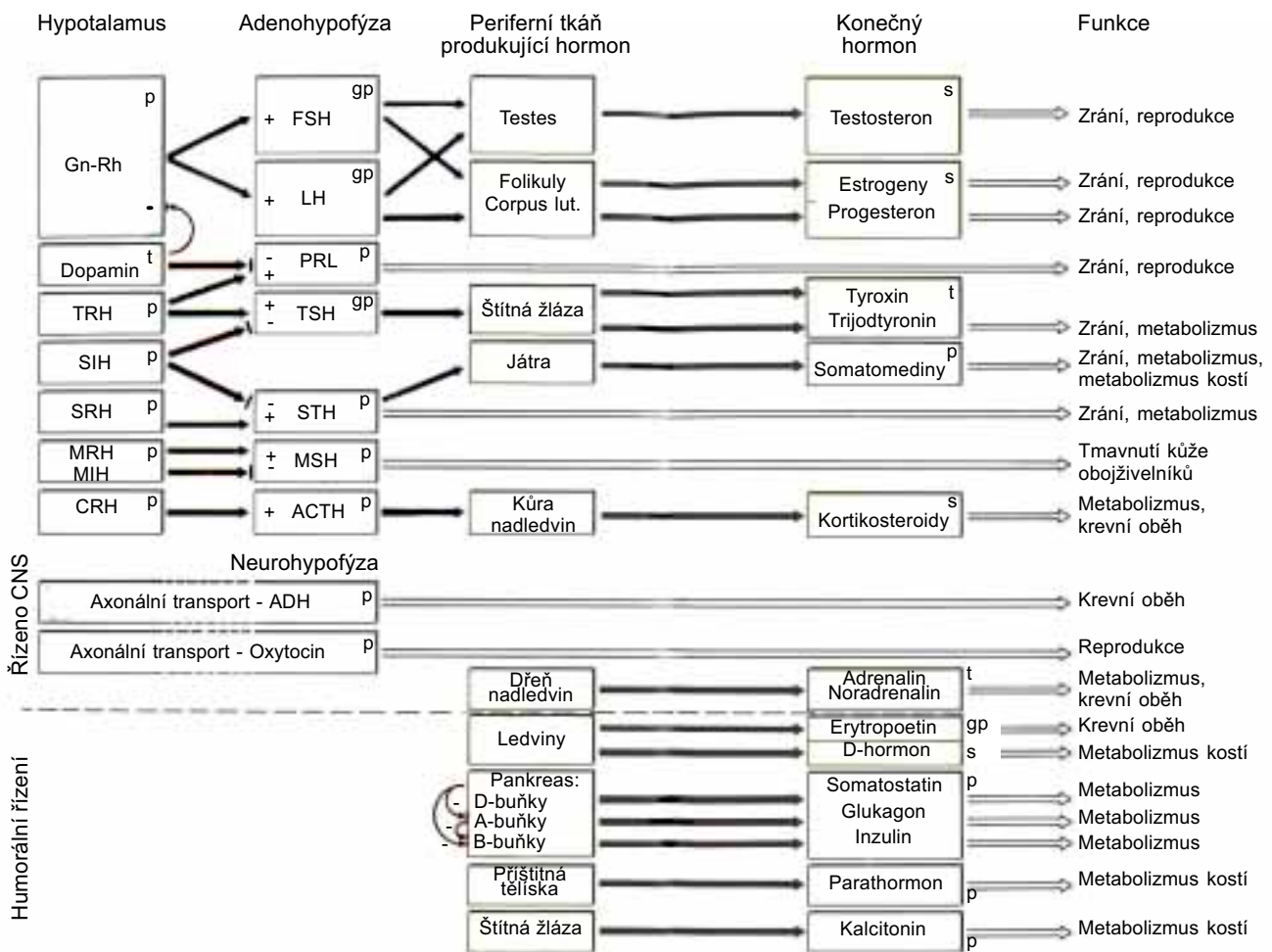
**Chromotropní neurohormony** vyvolávají tzv. fyziologickou **barvoměnu**, tj. změnu zbarvení na základě přesunu pigmentů uvnitř buněk nebo změnu velikosti pigmentových buněk. Na základě tohoto mechanismu mohou některé druhy hmyzu (např. pakobylky) ztmavnout nebo zesvětlát v závislosti na zbarvení či osvětlení podkladu.

**Etotropní neurohormony** ovlivňují charakteristické chování, které je u hmyzu velmi variabilní např. v době páření. K této početné skupině hormonů patří např. **ekložní neurohormon**, který spouští líhnutí larev z vajíček nebo vyprošťovací pohyby jedince po dokonalé proměně z kuklové kutikuly.

## 15.6. Soustava žláz s vnitřní sekrecí u obratlovců

Hormony je možné rozdělit do skupin podle různých hledisek, např. podle chemické struktury, podle fyziologických dějů, které ovlivňují, podle mechanismu působení na cílovou tkáň nebo zda vznikají v jednotlivých endokrinních žlázách či v jiných tkáních (tkáňové hormony). Lze je dělit i na **glandotropní** (stimulující výdej jiných hormonů ze závislých žláz) a **efektorové** (působící přímo na cílové tkáni).

V následujícím textu bude pojednáno o funkci hormonů produkovaných jednotlivými endokrinními žlázami. Schématický přehled hlavních hormonů a jejich návazností (os) je na obr. 15.6.



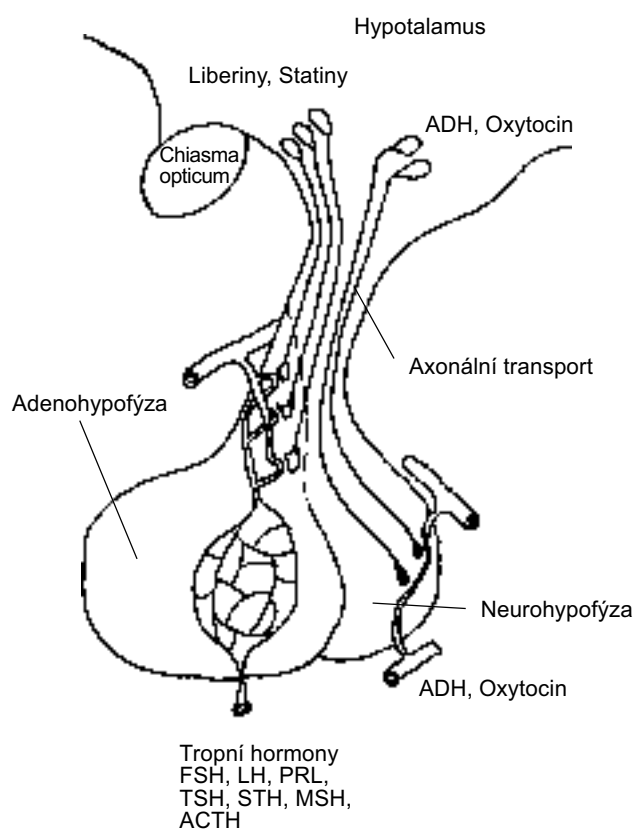
Použitá jména a zkratky hormonů:

Hypotalamus:		Adenohypofýza		Neurohypofýza	
Kortikoliberin	CRH	Kortikotropin	ACTH	Oxytocin	
Gonadoliberin	Gn-RH	Foliotropin	FSH	Adiuretin	ADH
Melanoliberin	MRH	Lutropin	LH		
Melanostatin	MIH	Melanotropin	MSH		
Prolaktostatin = Dopamin	PIH	Somatotropin	STH		
Somatoliberin	SRH	Tyrotropin	TSH		
Somatostatin	SIH	Prolaktin	PRL		
Tyreoliberin	TRH				

Obr. 15.6. Přehled hlavních hormonálních os člověka. (p) proteinové hormony, (s) steroidní, (t) odvozené od tyrozinu, (+) stimulační vliv, (-) inhibiční vliv.

### 15.6.1. Systém hypotalamo-hypofyzární

**Hypotalamus** je uložen na spodině třetí mozkové komory jako část mezimozku a tvoří s **hypofýzou** (podvěskem mozkovým) jeden funkční celek (obr. 15.7.). V hypotalamu se analyzují a konfrontují informace o vegetativním stavu organismu (včetně imunitního) s informacemi o bolesti, emocích, stresu, čichových vjemech a s podněty z kůry. Tyto informační vstupy jsou hormonálního i nervového charakteru. Hypotalamus pak odpovídá přímým nervovým řízením vegetativního nervstva nebo **sekrecí neurohormonů**. Ty mají dvě cesty dalšího působení, buď jsou: **a)** axonálním transportem dopraveny do zadního laloku hypofýzy – **neurohypofýzy**, která představuje vlastně jen výběžek mozkové tkáně a zde uvolněny do tělního oběhu anebo **b)** krátkou cévní spojkou dopraveny do předního laloku hypofýzy – **adenohypofýzy**, ve které stimulují nebo tlumí sekreci **glan-dotropních – řídicích** hormonů. Adenohypofýza je tedy pravou endokrinní žlázou reagující bez inervace na látkové stimuly z krve sekrecí jiných aktivních látek. Je také jiného embryonálního původu než zadní lalok.



Obr. 15.7. Schéma hypotalamo-hypofyzárního systému savců. Hypotalamus prostřednictvím hypofýzy řídí celý endokrinní systém. V neurohypofýze se jeho neurohormony do oběhu uvolňují přímo. Adenohypofýza je však samostatnou endokrinní žlázou odpovídající syntézou tzv. tropních hormonů na hormony (liberiny, statiny) dopravené krevní spojkou z hypotalamu.

#### 15.6.1.1. Adenohypofýza

Produkuje hormony bílkovinného charakteru, z nichž každý má jeden nebo více regulačních hormonů z hypotalamu. Regulační neurohormony mohou sekreci v adenohypofýze stimulovat (**liberiny**) nebo tlumit (**statiny**). Hypotalamus však může být těmito produkty z adenohypofýzy (nebo i z podřízených žláz nižšího patra řízení) zpětnovazebně ovlivňován.

Patří sem:

**Somatotropní (růstový) hormon** (STH, somatotropin) ovlivňuje růst organismu, a to prostřednictvím somatomedinů, vznikajících jeho působením v játrech. Pokud se tvorba STH zvýší před uzavřením růstových chrupavek, mluvíme o **gigantismu** (nadměrném vzrůstu). Při zvýšené tvorbě STH po uzavření růstových chrupavek (v dospělosti) rostou pouze akrální (okrajové) části těla. Jde o tzv. **akromegalii** – zvětšení brady, nosu, nadočnicových oblouků, rukou, nohou, někdy i jazyka a vnitřních orgánů. Zvyšuje se obsah glukózy v krvi, protože STH podporuje využívání volných mastných kyselin jako zdroje energie. Nedostatečná tvorba STH se projevuje **nanismem** (trpasličím vzrůstem).

**Adrenokortikotropní hormon** (ACTH, kortikotropin) působí na kůru nadledvin a zvyšuje především produkci glukokortikoidů, částečně i mineralokortikoidů (viz dále). ACTH vzniká v adenohypofýze jako propiomelanokortin. Jeho velké molekuly se proteolyticky štěpí a kromě ACTH vznikají i lipotropiny, které se mohou přeměnit na **endorfiny** (**endogenní morfiny**). Ty společně s jejich fragmenty (**enkefaliny**) mají důležitý regulační význam v nervových procesech. Váží se na shodné receptory jako morfin a v malých dávkách zmírňují bolest, vyvolávají stav uvolnění a euforie. Zvláštní význam se endorfinům přikládá zejména při stresové reakci, kterou pomáhají zmírňovat. V současné době byly endorfiny nalezeny takřka u všech typů živočišných organismů.

**Tyreotropní hormon** (TSH, tyreoidu stimulující hormon) řídí tvorbu a sekreci hormonů štítné žlázy. Podporuje vychytávání jodidů štítnou žlázou.

**Folikuly stimulující hormon** (FSH, folitropin) podporuje u samic růst folikulů ve vaječnicích před ovulací a tvorbu estrogenů. U samců podporuje spermiogenezi v semenotvorných kanálcích varlat.

**Luteinizační hormon** (LH, ICSH – intersticiální tkáň stimulující hormon, lutropin) podporuje sekreci testosteronu, neboť u samců stimuluje růst intersticiálních Leydigových buněk. U samic stimuluje sekreci estrogenů a vyvolává ovulaci.

**Prolaktin** (PRL, luteotropní hormon, LTH) připravuje během těhotenství mléčnou žlázu ke kojení. Stimuluje růst alveolů mléčné žlázy, odpovídá za tvorbu mléka po porodu, blokuje ovulaci a přerušuje menstruační cyklus během kojení.

**Melanotropin** (MSH, melanofory stimulující hormon). U ryb a obojživelníků vzniká ve střední části hypofýzy, u savců v přední části. Díky tomuto hormonu se mohou někteří živočichové (ryby, obojživelníci, plazi, koryši, hlavonožci) více či méně přizpůsobit světelnému

charakteru prostředí změnou svého zbarvení (**krypse**). Výkonným orgánem jsou **melanofory** (chromatofory) obsahující tmavé barvivo **melanin**. Hormon MSH řídí barvoměnu tak, že při agregaci pigmentových zrníček v melanoforech dochází k zesvětlení živočicha, při jejich disperzi k jeho ztmavnutí.

### 15.6.1.2. Neurohypofýza

Z neurohypofýzy jsou vylučovány do krve dva hormony, které vznikají v neurosekretorických buňkách hypotalamu.

**Antidiuretický hormon** (ADH, adiuretin, vazopresin) Jeho cílovým orgánem je ledvina, kde u savců reguluje propustnost epitelu sběrného kanálku pro vodu a tím i míru její zpětné resorpce. Sekrece ADH je řízena osmolalitou tělesných tekutin, která je registrována osmoreceptory v hypotalamu. Při nedostatku  $H_2O$  se vyloučí ADH, který sníží její vylučování močí.

**Oxytocin** podněcuje na konci těhotenství (kdy je citlivost dělohy na tento hormon maximální) stahy hladkých svalů dělohy a urychluje tak porod. Jeho působením se kontrahují také buňky mléčné žlázy a dochází k eejkci mléka. Zabezpečuje tak vyprázdnění mléčné žlázy a správné kojení. Předpokládá se, že u samčího pohlaví usnadňuje ejakulaci.

### 15.6.2. Šišinka (pineální žláza, glandula pinealis, dřívě epifýza)

Je to nepárový výběžek stropu třetí komory mezimozku. Jako vývojový zbytek třetího (parietálního) oka má u některých nižších obratlovců ještě **fotorecepční funkci**. Třetí temenní oko je např. zachováno u novozélandského ještěra haterie. Toto „třetí oko“ registruje u ryb, obojživelníků, plazů a částečně i ptáků světelné podněty a podává mozku informace o intenzitě a možná i o vlnové délce dopadajícího světla. U vyšších obratlovců převládá funkce endokrinní. Hormonem šišinky je **melatonin**, který vzniká ze serotoninu. Světlo tlumí tvorbu melatoninu. Vzniká proto převážně v noci a zlepšuje kvalitu spánku. Denní světlo snižuje jeho hladinu a organizmus je připraven k aktivitě. Melatonin má také účinek na vývoj ovaríí a varlat, potlačuje pohlavní činnost. Hraje proto důležitou roli v činnosti **vnitřních hodin** obratlovců. V jarním období, kdy se prodlužuje délka světelné části dne, dochází zejména u ptáků (i u některých savců) k rozvoji pohlavních orgánů a k zintenzivnění jejich funkce, která byla v zimním období snížena.

### 15.6.3. Štítná žláza (glandula thyroidea)

Je největší endokrinní žlázou (její hmotnost u člověka je kolem 30 g). U kruhoústých a ryb není ještě anatomicky ohraničena. U obojživelníků a plazů je to již samostatný orgán. Ptáci a savci mají dva laloky spojené zpravidla můstkem (isthmus).

Štítná žláza produkuje hormony **trijodtyronin** ( $T_3$ ), **tyroxin** ( $T_4$ ) a **kalcitonin**. Jejich sekrece je stimulována TRH a tlumena SIH přes adenohypofýzu a její tropní hormon TSH.

Pro činnost štítné žlázy je nezbytný **jod**, který je součástí hormonů  $T_3$  a  $T_4$ . Oba pronikají, podobně jako steroidní hormony do buňky, ale nepotřebují zde žádný receptorový protein. Cílovým místem je pro ně DNA jádra. Jejich účinkem se zvyšuje jak počet mitochondrií, tak jejich vnitřní povrch. To je základem stimulačního působení na metabolismus. Jejich hlavní funkce jsou: **a)** stimulace proteosyntézy, zrání a růstu, **b)** zvyšování bazálního metabolismu využíváním sacharidů a oxidací tuků. Tím se zvyšuje i spotřeba kyslíku a produkce tepla. **c)** Celkové zvýšení úrovně tkáňových oxidací. **d)** U obojživelníků výrazně urychlují metamorfózu (pulci krmeni štítnou žlázou překotně dospívají v malou žabku).

Poruchy sekrece hormonů  $T_3$  a  $T_4$  se zpravidla projevují vznikem **strumy** (voletě).

**Hyperfunkce** štítné žlázy nadměrně zvyšuje metabolismus, snižuje tělesnou hmotnost, typický je i psychomotorický neklid a u části pacientů lze pozorovat **exoftalmus** (vystouplé oční bulby). Toto onemocnění je známo jako **Basedowova choroba**.

**Hypofunkce** štítné žlázy v raném dětství způsobuje poruchy růstu a opožděné pohlavní dospívání (**kretenismus**).

Třetím hormonem z C-buněk štítné žlázy je **kalcitonin**, který snižuje hladinu vápníku v krvi (kalcémii) a naopak podporuje ukládání vápníku do kostí. Jeho hlavní úlohou je ochrana kostní tkáně matky během těhotenství. Má podobný účinek jako vitamin D a je antagonistou parathormonu z příštítných tělísek. Jeho sekrece je stimulována přímo hyperkalcémií.

### 15.6.4. Příštítná tělíska (glandula parathyroidea)

Tato nejmenší endokrinní žláza se poprvé objevuje u obojživelníků. Leží těsně při zadním okraji štítné žlázy a zpočátku byla pokládána pouze za vývojové zbytky štítné žlázy.

Příštítná tělíska produkují peptid **parathormon**, jehož všechny účinky jsou zaměřeny na zvýšení hladiny vápníku. Uvolňuje **vápník** (a fosfor) z kostní tkáně, snižuje vylučování vápníku ledvinami (a zvyšuje vylučování fosforu), ve střevě je zvýšen příjem vápníku. Syntetizuje se jako přímá odpověď na hypokalcémii. Funkčním antagonistou parathormonu je kalcitonin. Na vápníkové rovnováze se podílí i D-hormon (viz dále).

Při **nedostatku** parathormonu se snižuje obsah vápníku v plazmě, což vyvolává zvýšenou nervosvalovou dráždivost a **křeče**. **Nadbytek** tohoto hormonu může vést až k **osteoporóze** (demine-ralizaci kostí).

### 15.6.5. Slinivka břišní (pankreas)

Je to jednak žláza **exokrinní** vylučující pankreatickou šťávu do dvanáctníku (viz str. 99), jednak žláza **endo-**



**krinní.** Stavbou připomíná slinnou žlázu. Její endokrinní funkci zabezpečují **Langerhansovy ostrůvky** rozptýlené po celém pankreatu. Jsou tvořeny buňkami A ( $\alpha$ ), které produkují hormon **glukagon**, buňkami B ( $\beta$ ), produkujícími **inzulin** a D-buňkami, z nichž se uvolňuje **somatostatin** (SIH). Za objev inzulínu byla v roce 1923 Bantingovi a Bestovi udělena Nobelova cena. Získali jej z ostrůvků (insulae) pankreatu (odtud název).

Inzulin a glukagon se značnou měrou podílejí na **regulaci glukózy** v krvi a udržují její fyziologické rozmezí u člověka na hladině 4–6 mmol/l.

Hlavní funkce inzulínu: **a)** Snižuje glykémii a zvyšuje utilizaci (využití) glukózy jako zdroje energie zvýšením propustnosti membrán tkáňových buněk pro glukózu. **b)** Aktivuje tvorbu glykogenu v jaterních i svalových buňkách. **c)** Aktivuje tvorbu tuků z glukózy. **d)** Podstatně snižuje glukoneogenezi (vznik glukózy z necukerných zdrojů).

Snížená účinnost inzulínu se projevuje souborem příznaků označovaných jako **diabetes mellitus**, „cukrovka“. Příčinou tohoto stavu může být buď nedostatečná produkce inzulínu (typ I) nebo necitlivost tkání na inzulín (typ II). To vede k hyperglykémii, při těžších stavech ke glykosurii (cukr se objevuje v moči). Glukóza je osmoticky aktivní, odnímá vodu z tkání a způsobuje odvodnění organismu vyvolávající pocit žízně a pití. Zvýšené pití a z toho plynoucí zvýšená tvorba moče „vyplachují“ z těla řadu iontů. Zvýšená hladina glukózy v krvi podporuje aterosklerotické změny cévních stěn a působí tak ischemie v ledvinách, sítnici, nervech. V kontrastu s hyperglykemií je nedostatek glukózy v buňkách, které musí utilizovat lipidy jako jediný zdroj energie. Následkem tohoto nepřirozeného stavu je nevladatelný nárůst kyselých produktů metabolismu a ketoláték v krvi. Všechny popsané změny mohou vyústit v celkový kolaps regulačních mechanismů.

**Antagonisty** inzulínu (jediného hormonu snižujícího glykémii) jsou adrenalin, STH, kortizol a další hormon pankreatu – glukagon.

Zvýšená sekrece inzulínu vede k **hypoglykémii**. Inzulin podaný ve vyšších dávkách způsobuje **hypoglykemický šok** a při neposkytnutí pomoci může dojít i k bezvědomí a smrti následkem poškození centrálního nervstva. Příznaky hypoglykémie mohou být odstraněny včasným podáním glukózy. Za normálních okolností se organismus brání nástupu hypoglykémie tím, že vlivem adrenalinu a glukagonu začnou játra uvolňovat do krve glukózu štěpením jaterního glykogenu.

**Glukagon** se vyplavuje při snížení hladiny glukózy v krvi pod fyziologickou normu. Jeho hlavní funkcí je zvyšování glykémie stimulací štěpení glykogenu v játrech (ne ve svalech) a aktivace tvorby glukózy z glycerolu a aminokyselin (glukoneogeneze).

**Somatostatin** parakrinně tlumí uvolňování inzulínu i glukagonu a snižuje tak využívání živin. Jeho sekrece z D-buněk je zvyšována přímo hladinou krevní glykémie a tlumena katecholaminy („zátěžovými hormony“). SIH kromě toho endokrinně tlumí motilitu a sekreci ve střevě. Je považován za součást zpětnovazebního okruhu zabraňujícímu nadměrnému přísunu živin. SIH hraje

tuto metabolismus tlumící roli ještě v úplně jiném postavení – totiž jako regulační neurohormon hypotalamu inhibující produkci TSH a STH.

### 15.6.6. Nadledviny (*glandulae suprarenales*)

Nadledviny jsou párové žlázy, uložené nad horním pólem ledvin. Jsou rozděleny na dvě fylogeneticky i funkčně samostatné žlázy – **dřeň** a **kůru**. Zatímco dřeň se objevuje např. již u hlavonožců, kůra vznikla až ve fylogenezi obratlovců. U vývojově níže postavených obratlovců (zejména u nižších skupin ryb) jsou obě části od sebe odděleny.

#### 15.6.6.1. Dřeň nadledvin

Svým původem jsou buňky dřeň nadledvin nervové buňky patřící k vegetativní nervové soustavě (srv. str. 137) a jejich sekrece je ovlivňována nervově pregangliovými **vlákný sympatiku pod vlivem hypotalamu**.

Ve dřeni nadledvin jsou syntetizovány dva **katecholaminy** (deriváty aminokyseliny tyrozinu), **adrenalin** a **noradrenalin**. Vylučují se masivně zejména při **fyziické a psychické zátěži**, proto také bývají označovány jako poplachové, stresové nebo zátěžové hormony. Oba hormony působí na kardiovaskulární systém, hladké svalstvo, metabolismus. Účinek obou je dosti podobný. Společně **mobilizují energetické rezervy organismu** (lipolýza, glykogenolýza v játrech i svalech) podporují příjem glukózy buňkami. Zvyšují srdeční výkon, zvyšují krevní tlak (adrenalin systolický, noradrenalin systolický i diastolický), působí vazodilatačně na koronární arterie. Omezují prokrvení střev a pokožky ve prospěch kosterního svalstva a mozku, rozšiřují bronchy.

#### 15.6.6.2. Kůra nadledvin

Kůra nadledvin je u saveců tvořena třemi vrstvami. Ve vnější zrnité vrstvě se vytvářejí **mineralokortikoidy**, v prostřední vrstvě **glukokortikoidy** (název kortikoidy je odvozen od slova cortex – kůra). Ve vnitřní vrstvě se tvoří nadledvinové **pohlavní hormony** (hlavně androgeny) i **glukokortikoidy**. V kůře nadledvin je také určité množství **vitaminu C**, který katalyzuje syntézu hormonů.

Nejdůležitějším **mineralokortikoidem** je **aldosteron**. Je to steroidní látka, **zvyšující zpětnou resorpci sodíku** v distálních tubulech ledvin, částečně také v pottních a slinných žlázách a ve střevě. Podporuje tedy retenci  $\text{Na}^+$  v organismu. S tím je svázána i retence vody a **zvýšený objem extracelulární tekutiny**. Na ionty **draslíku** působí aldosteron tak, že zvyšuje jejich vylučování do moči. Z toho vyplývá, že sekrece aldosteronu bude stimulována situacemi **při poklesu objemu krve**, hyponatremii nebo hyperkalémii. ACTH jeho sekreci sice také podporuje, ale zásadní úlohu při regulaci sekrece aldosteronu má systém krevních bílkovin **reninu** a **angiotenzinu**. Pokles objemu plazmy, krevního tlaku nebo

nedostatek  $\text{Na}^+$  stimuluje uvolnění reninu z juxtaglomerulárního aparátu ledvin do krve (viz str. 110). Tím je odstartována konverze angiotenzinogenu na **angiotenzin II**, který (kromě jiných kompenzačních účinků) přímo stimuluje uvolňování aldosteronu.

Při naprostém nedostatku aldosteronu by pacient po několika dnech zemřel, protože nedostatečný objem cirkulující krve by vedl k selhání srdce a k šoku. Snížená sekrece aldosteronu (**Addisonova choroba**) se projevuje ztrátami sodíku a tím i poklesem krevního tlaku následkem ztráty tekutin. Tepová frekvence je zrychlená. Hladina draslíku je nadprůměrná.

Při zvýšené sekreci aldosteronu (**Connův syndrom**) dochází k zadržování sodíku a vody v těle, což vede k hypertenzi. Následkem ztráty většího množství draslíku vzniká alkalóza.

Nejdůležitějším **glukokortikoidem** je **kortizol**. Receptory pro glukokortikoidy byly nalezeny v celé škále orgánů. Proto i jejich účinky jsou značně rozmanité: **1)** Zvyšují (na úkor bílkovin) glykémii – odtud název. **2)** Zesilují srdeční stah a působí periferní vazokonstrikci. **3)** V žaludku stimuluje produkci žaludeční šťávy. **4)** V ledvinách podporují retenci vody. **5)** Působí protizánětlivě, protialergicky a imunopresivně.

Při stresové reakci vyplavované katecholaminy stimuluje sekreci ACTH z adenohipofýzy a tím i glukokortikoidů. Řada jejich účinků – mobilizace energie, větší výkon srdce – této reakci přispívají.

Nadbytek kortizolu může vést k hyperglykémii. Nadměrný přívod glukokortikoidů i z léčebných důvodů může vést k tzv. **Cushingově nemoci**. Ta se projevuje obezitou, měsícovitým obličejem, tenkou kůží a chabými svaly (neboť se snižuje využití glukózy ve svalech a zvyšuje se katabolismus bílkovin).

Kůra nadledvin produkuje také anabolické (výstavbu tkání podporující) **androgeny** (samčí pohlavní hormony). Při jejich zvýšené sekreci může dojít u dívek k maskulinizaci (ženský genotyp, ale mužský fenotyp). U chlapců vzniká předčasná puberta (pubertas praecox), kdy se urychluje hlavně vývoj druhotných pohlavních znaků.

### 15.6.7. Brzlík (*thymus*)

Brzlík je nepárová žláza skládající se ze dvou laloků a je uložena za sternem. Patří k lymfatické tkáni v níž dožívají **T-lymfocyty** (T podle thymu). Brzlík je vyvinut u obratlovců (včetně člověka) hlavně v období pohlavního dospívání, později se zmenšuje. Hormonem brzlíku je **tymozin**, který ovlivňuje funkce imunitního obranného systému. Předpokládá se, že také brzdí rozvoj pohlavních žláz v mládí.

### 15.6.8. Jiné orgány s endokrinní funkcí

Hormony vznikají také v buňkách orgánů, které primárně plní jiné úkoly než jako endokrinní žlázy (viz také str. 124). Již jsme v této roli zmiňovali **ledviny**, produkující renin nebo v játrech vznikající somatomediny. Ledviny i **kůže** se dále účastní na tvorbě **D-hormonu**. Provitamin D (cholekalCIFerol) vznikající v kůži účinkem UV-paprsků

je v játrech přeměňován na D-hormon. D-hormon působí zejména na střevo, kosti a ledviny. Ve fyziologických koncentracích podporuje resorpci  $\text{Ca}^{2+}$  ze střeva a ukládání vápníku do kostí. Při nedostatku D-hormonu vyvolaném např. deficitem vitamínu D při nedostatku UV záření nastává demineralizace skeletu – u dětí rachitis (křivice).

### 15.6.9. Hormony pohlavních žláz a jejich význam pro rozmnožování

Pohlavní hormony ovlivňují dospívání jedince, tvorbu pohlavních buněk, vývoj pohlavních orgánů, rozvoj typického pohlavního chování vedoucího ke kopulaci. Ovlivňují také vývoj oplozeného vajíčka, růst embrya a usměrňování procesů souvisejících s péčí o mláďata. Pohlavní hormony jsou steroidy, u každého z pohlaví nalezneme jak samčí, tak samičí hormony, ale v jiném poměru.

#### 15.6.9.1. Samčí pohlavní žlázy a pohlavní systém samců

Hlavní funkcí samčích pohlavních žláz, **varlat** (*testes*), je **spermatogeneze** a sekrece hormonu **testosteronu**. Jsou to tedy žlázy se smíšenou (exoendokrinní) funkcí.

Samčí pohlavní hormony se nazývají **androgeny**, z nichž nejdůležitější je testosteron. Je produkován intersticiálními **Leydigovými buňkami** varlat. Testosteron (společně s dalšími androgeny z kůry nadledvin): **1)** Zajišťuje **rozvoj samčích pohlavních orgánů** a udržuje jejich funkční aktivitu. **2)** Ovlivňuje **vývoj sekundárních pohlavních znaků** (ochlupení, růst vousů, hlubší hlas, kostra muže je širší v ramenech a užší v pánvi, charakteristická distribuce svalové hmoty a tuku, u některých druhů ptáků typické svatební opeření, u četných savců např. vznik hřívy, paroží, tvorba sekretu pachových žláz atp.). **3)** Řídí **spermatogenezi**. **4)** Ovlivňuje **samčí pohlavní chování**. **5)** Stimuluje **růst svalové tkáně**, neboť zvyšuje proteosyntézu (v medicíně je používán jako anabolikum při atrofii svalů, ale bývá také zneužíván při sportovním doping). **6)** Zintenzivňuje **růst a sekreci přídatných pohlavních žláz** (prostaty, měchýřkovitých žláz).

Následky **kastrace** samčích pohlavních žláz závisejí na tom, zda se kastrace provedla před ukončením pohlavního dospívání nebo po něm. V prvním případě se zastaví vývoj pohlavních orgánů a jejich funkcí. Sekundární pohlavní znaky se nevyvíjejí. Když se např. kastrovaným kohoutům implantují vaječníky, změní se jejich vzhled a podobají se spíše slepicím. Kastrovaní berani, vepři, býci, houseři, kohouti nejsou tak bojovní, vydatněji ukládají tuk a mají křehčí maso. Muž zbavený pohlavních žláz v mládí je tzv. **eunuch** s nedostatečným pohlavním vývojem a vysokým hlasem.

U člověka se začínají varlata diferencovat z původně společného základu s vaječníky asi od 6. týdne nitroděložního života. Jejich funkční vývoj končí až v období **puberty**, tj. u chlapců mezi 11. a 13. rokem. V této době se zvyšuje hladina dvou hormonů adenohipofýzy – **folikulostimulačního** (FSH) a **luteinizačního** (LH, ICSH). **FSH** stimuluje **Sertoliho buňky**, které zabezpečují výži-

vu zrajících **spermií** v semenotvorných kanálcích varlat (kromě toho v Sertolihových buňkách vzniká i malé množství ženských pohlavních hormonů – estrogenů). **LH** podněcuje tvorbu androgenů, zejména **testosteronu** v Leydigových buňkách, nacházejících se ve vymezené tkáni vně kanálků.

Zrání spermií trvá od redukčního dělení přibližně 70 dní a vyžaduje teplotu asi o 3 °C nižší, než je v dutině břišní. Proto varlata do porodu sestupují z dutiny břišní do **šourku**. Pokud se tak nestane (asi u 0,8 % chlapců), nevznikají v nich funkční spermie. Dozrávání spermií probíhá v **nadvarletí** (epididymis), které se nachází na horním pólu každého varlete. Zde se spermie mísí s hlenovitým sekretem buněk nadvarlete, získávají pohyblivost a mohou zde být uchovávány ve funkčním stavu až 40 dní. Při ejakulaci se hlenovitý sekret nadvarlat dostává chánovodem do močové trubice. **Prostata, měchýřkovitá a Cowperovy žlázy** jej obohacují o další důležité látky. Před vypuzováním ejakulátu dochází k erekci penisu. Je to složitý reflexní děj řízený z **křížové** (erekce) a **bederní** (ejakulace) oblasti páteřní míchy.

### 15.6.9.2. Samičí pohlavní žlázy a pohlavní systém samic

Samičí pohlavní žlázy jsou **vaječníky** (*ovaria*), produkující pohlavní hormon a pohlavní buňky – **vajíčka**. Ta se vyvíjejí v korové vrstvě vaječnicků z tzv. oocytů a jsou uložena ve váčcích, tzv. **Graafových folikulech**. Oba vaječníky ženy obsahují již při narození asi 400.000 vajíček. Z nich však v průběhu života ženy dozraje střídavě v levém a pravém vaječniku jen přibližně 1/1.000. V jednom cyklu se u ženy uvolňuje zpravidla jedno vajíčko (kulatá buňka s jádrem o průměru asi 0,1 mm). Obsahuje také malou zásobu žloutku, jež postačí jako výživa na několik dní, než se oplozené vajíčko usadí v děložní sliznici, která převezme jeho výživu. U většiny savců dozrává ve vaječnicích více folikulů.

Zrání Graafova folikulu probíhá tak, že se v něm zvětšuje množství tekutiny, folikul tím roste, jeho stěna se ztenčuje až nakonec tlakem tekutiny praskne. Vypavení zralého vajíčka nazýváme **ovulace**. Po ovulaci vznikne na místě prasklého folikulu malá krvácející ranika, v níž se rychle množí epitelové buňky, v nichž se hromadí tuk a vzniká tzv. **žluté tělísko (corpus luteum)**. Nenastane-li oplození vajíčka, žluté tělísko pozvolna zaniká a mění se v nepatrnou vazivovou jizvičku na povrchu vaječnicku. Nastane-li oplození, rozvíjí se ve **žluté tělísko těhotenské**.

K samičím pohlavním orgánům patří vedle vaječnicků (které mají u ženy přibližně velikost vlašského ořechu) pravý a levý **vejcovod** (oviductus), **děloha** (uterus), **počcha** (vagina).

Vejcovody připomínají nálevku s rozřepeným okrajem, která je přiložena k vaječniku a ústí do dělohy. Vejcovody zachycují vajíčko ze zralého Graafova folikulu a transportují ho do **dělohy**. Při tomto transportu dochází obvykle k oplození vajíčka spermií. Děloha je silnostěnný orgán, v němž dochází k zachycení rozrýhovaného vajíčka a k jeho vývoji.

Pro pohlavní činnost samic je charakteristické, že probíhá **cyklicky** díky několika zpětnovazebným smyčkám hormonální stimulace nebo inhibice mezi vaječником a adenohipofýzou. Pokud se cyklus spojený s uvolněním vajíčka a se sexuálním chováním samic (**estrus**, říje) objeví jen jednou do roka, jde o živočichy **monoestrické**. U živočichů **polyestrických** se cykly opakují několikrát do roka. Délka cyklu se liší u různých druhů. Např. u myši a potkanů je to v průměru 5 dnů, u králíka 15 dnů, u krávy 20 dnů, u člověka 28 dnů. K polyestrickým druhům patří zpravidla hlodavci, zvířata zdomácnělá a zvířata z tropických oblastí.

#### 15.6.9.2.1. Hormony samičích pohlavních žláz

Především buňky Graafova folikulu produkují důležité samičí pohlavní hormony – **estrogeny** (**estradiol-E<sub>2</sub>**, estron, estriol). První folikuly dozrávají u dívek v období **puberty** mezi 9.–12. rokem.

Estrogeny podporují výstavbu děložní sliznice v **proliferaci fázi**, vyvolávají růst a vývoj samičích pohlavních orgánů, podmiňují typické sexuální chování samic – estrus a zvyšují libido při pohlavním styku. Dále podporují růst tkání souvisejících s rozmnožováním a ovlivňují vývoj sekundárních pohlavních znaků. V mléčné žláze vyvolávají tvorbu mléčných kanálků a působí i na děložní svaly tím, že zvyšují jejich stahy a citlivost vůči působení oxytocinu.

Dalším důležitým samičím hormonem, který produkuje žluté tělísko, je **progesteron (P)**. Připravuje děložní sliznici (endometrium) k **nidaci** (zahníždění) vajíčka tím, že ji převádí do sekreční fáze. Podporuje růst mléčné žlázy, snižuje citlivost hladkých svalů dělohy vůči oxytocinu, zabraňuje zrání dalších folikulů a tím i ovulaci, zvyšuje teplotu v sekreční fázi menstruačního cyklu asi o 0,5 °C. Řada jeho účinků je podmíněna předchozím působením estrogenů.

\* \* \*

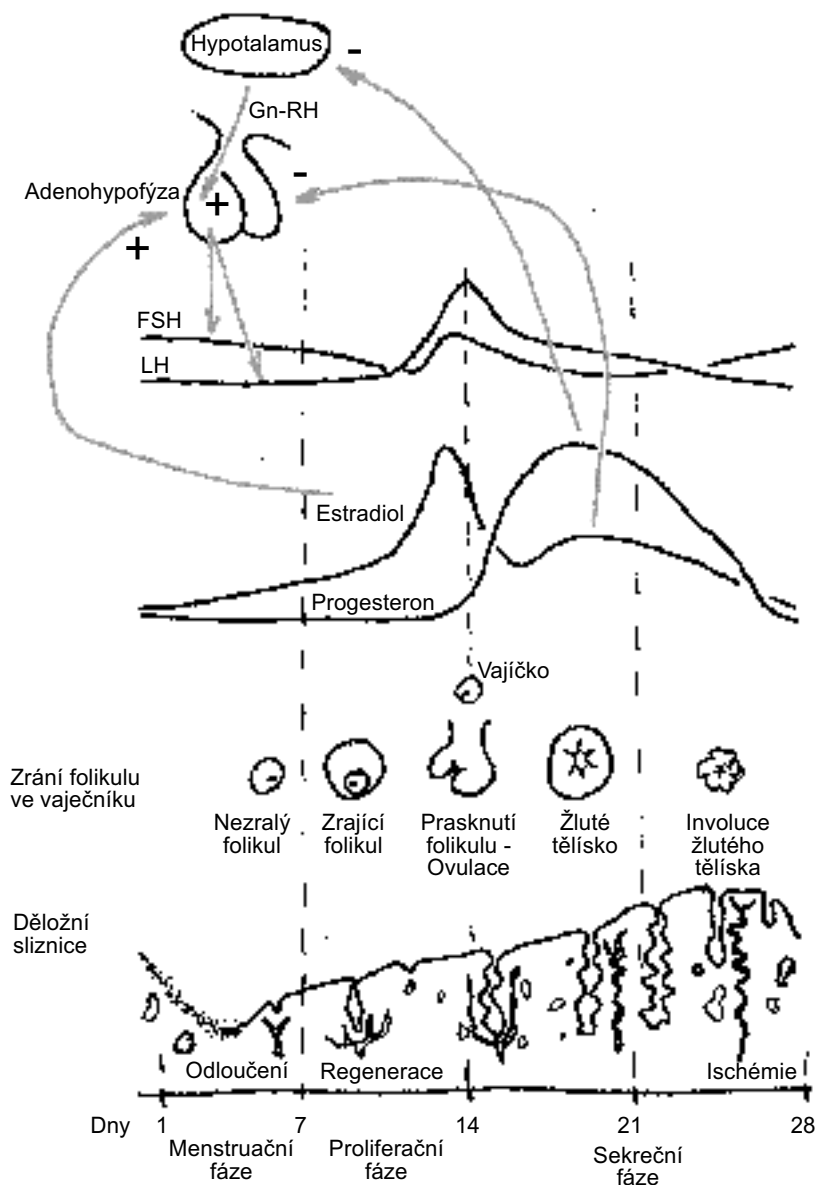
Příkladem několikaúrovňového hormonálního řízení, kde zpětnovazebné vztahy mezi jednotlivými úrovněmi vedou k oscilacím (s měsíční periodou) je **menstruační cyklus** (obr. 15.8.). S podobnými zpětnovazebnými cykly zrání gamet pod kontrolou steroidů se lze setkat i u některých bezobratlých.

#### 15.6.9.2.2. Menstruační cyklus

1. dnem cyklu je začátek **menstruačního** krvácení.

V období 5.–14. dne cyklu dozrává pod vlivem FSH z adenohipofýzy Graafův folikul ve vaječniku. Sám ovšem produkuje E<sub>2</sub>, který má pozitivně zpětnovazebný efekt na adenohipofýzu v produkci FSH i LH. Je to jeden z mála příkladů pozitivní zpětné vazby v organismu doprovázený dočasným exponenciálním nárůstem dané veličiny. Produkce E<sub>2</sub> (logicky i FSH a LH) prudce stoupá a děložní sliznice odloupená při menstruaci se regeneruje a proliferuje. Vrstvají do ní nové vlásečnice zásobující povrchovou třetinu sliznice – jde o **proliferaci či folikulární fázi**. Hlen děložní branky (cervix) řídne.

14. den vysoký titr LH vyvolá **ovulaci** – prasknutí folikulu, uvolnění vajíčka a vznik žlutého tělíska. Cer-



Obr. 15.8. Menstruační cyklus člověka a jeho hormonální řízení. Cyklické zrání folikulu a uvolnění vajíčka doprovázené změnami v děložní sliznici jsou důsledkem hormonálních oscilací. Ty jsou důsledkem několika zpětnovazebných smyček (podrobněji v textu).

vikální hlen je vodnatý a děložní branka otevřená. Podmínky jsou ideální pro přijetí spermie a oplození vajíčka.

14.–28. den rozvíjející se žluté tělísko produkuje (kromě  $E_2$  – druhý vrchol na grafu) zejména progesteron, jehož titr druhé polovině cyklu dominuje. Pod jeho vlivem: **1)** V děložní sliznici dochází k přestavbě žlázek a k produkci sekretu – sliznice se připravuje na uhníždění oplozeného vajíčka. Proto se fáze jmenuje **sekreční nebo luteální fáze**. **2)** Cervikální hlenová zátka postupně změní konzistenci a stává se neprostupnou pro spermie. **3)** Sníží se kontraktilita děložní svaloviny a tak i riziko předčasného porodu. **4)** Zvýší se tělesná teplota asi o  $0,5\text{ }^\circ\text{C}$ . **5)** Sekrece FSH i LH z adenohypofýzy klesá. Je to dáno jednak tím, že P tlumí produkci Gn-RH z hypothalamu, jednak tím, že  $E_2$  teď tlumí produkci FSH i LH z adenohypofýzy. Smysl je možno hledat v zábraně zrání dalšího folikulu. To, že LH poklesá, má však za následek postupnou involuci a **zánik žlutého tělíska**. V druhé polovině cyklu se tedy uplatňuje negativně zpětnovazebný

efekt, kdy si žluté tělísko svým hormonem samo způsobí zánik. Pozoruhodné je, že  $E_2$  ze žlutého tělíska v druhé polovině cyklu získává negativní vliv na adenohypofýzu v produkci LH i FSH – obráceně než tomu bylo v první polovině cyklu.

K zániku ovšem dojde jen v případě, že se oplozené vajíčko neusadí v děloze a celý cyklus se opakuje. Děložní sliznice ztrácí hormonální ochranu  $E_2$  a P, to vede k vazokonstrikci cév, ischémii (nedostatku kyslíku a živin) a odlučování odumřelých vrstev spojenému s krvácením – **menstruační fáze**.

Popsaný menstruační cyklus je však typický pouze pro primáty včetně člověka.

Dodejme ještě, že u některých živočichů probíhají ovariální pochody odlišně. Např. u zajíce, králíka či kočky folikuly vytvářejí dlouhodoběji estrogény a teprve podráždění z pohlavního ústrojí při kopulaci aktivuje hypothalamus, který vyvolá sekreci LH. Tento hormon pak způsobí rychlé dozrání vajíčka a jeho ovulaci. U samic holubů zase ovulaci způsobuje pouhý vizuální podnět – spatření samce.

**Hormonální antikoncepce.** Pokud v polovině cyklu nenastane popsáné náhlé zvýšení LH, nedochází k ovulaci a nemůže tedy dojít ani k těhotenství. Víme už, že P tlumí sekreci Gn-RH a tím i LH. Záměrně je tedy možné ovulaci zabránit podáváním P (spolu s  $E_2$ ) již v první polovině cyklu. To je spolu s ovlivněním cervikálního hlenu princip hormonální antikoncepce.

#### 15.6.9.2.3. Fyziologie těhotenství a porod

V případě, že dojde k oplození vajíčka, menstruační cyklus se zastaví v sekreční fázi díky ochrannému vlivu placenty na žluté tělísko (viz dále). Spermie produkují enzym **hyaluronidázu**, který umožňuje, aby jedna z nich pronikla povrchovou membránou vajíčka do jeho nitra. Vajíčko má krátkou životnost (12–20 hodin). Životnost spermie je delší (24–48 hodin). Po průniku hlavičky spermie do vajíčka je bičík odvržen a zůstane vně vajíčka. Splynutím hlavičky spermie s jádrem vajíčka vzniká nová fyziologická jednotka a první buňka nového organismu – **zygota**. Dalším spermii je již pak průnik do oplozeného vajíčka znemožněn. V následujících dnech se pohlavní buňky dělí a za 4–6 dnů se vajíčko dostává z vejcovodu do dělohy jako **morula** (připomíná plod moruše) nebo jako **blastula** (připomínající dutou kouli). Povrchové buňky blastuly (**trofoblast**) začínají vrůstat do prokrvené a zbytnělé děložní sliznice, resorbují výživné látky a účastní se tvorby **placenty**. Od okamžiku nidace rozrýhovaného vajíčka do děložní sliznice hovoříme již o **těhotenství** (graviditě).

Vývin pokračuje přesouváním buněčných okrsků na nová místa, tzv. gastrulací. Vzniká **gastrula** se základy orgánů, poté **zárodek** (embryo) a od 6. týdne vývinu hovoříme již o **plodu** (fetus). Lidský plod je asi 2–2,5 cm dlouhý, má v jednoduché podobě vyvinuty vnitřní orgány a je uzavřen ve třech zárodečných obalech (amnion, alantois a chorion).

Souběžně s vývojem embrya a plodu se dále vyvíjí **placenta**, která zajišťuje pro plod funkci plic, trávicí soustavy, ledvin i jater. **Estrogeny** a **progesteron** jsou v počátečním období těhotenství vylučovány **žlutým tělískem** ve vaječniku. Existence a funkce žlutého tělíska je udržována **choriovým gonadotropinem** (HCG – human chorionic gonadotropin), který v této funkci nahrazuje LH. Produkce  $E_2$  i P udržující sliznici dělohy v sekreční fázi je tedy zachována a **cyklus se zastavuje**. HCG vzniká v placentě již od 10. dne těhotenství a na jeho průkazu v moči jsou založeny biologické a imunologické těhotenské testy již 14. den po početí.

Od druhého měsíce začíná placenta sama v dostatečné míře produkovat také  $E_2$  i P a postupně přebírá funkci žlutého tělíska, které zaniká, neboť ustává i tvorba HCG. Důležitým hormonem placenty je také **choriový somatotropin**, ovlivňující růst a vývin plodu.

Plod je k placentě připojen asi 50 cm dlouhým **pupečnickem**. V něm jsou dvě tepny, které vedou krev chudou na kyslík od plodu do placenty a jedna žíla, jež vede krev bohatou na kyslík do plodu. Cirkulaci krve mezi plodem a placentou zajišťuje srdce plodu. Krevní oběhy

matky a plodu **nejsou propojeny**. Krev plodu se dostává do cévek obrovského množství klků v choriu placenty (které vzniklo z trofoblastu) a mateřská krev zůstává v prostorech mezi klky. Přenos  $O_2$ , výživných látek z krve matky do krve plodu i odvádění močoviny a  $CO_2$  je umožněno touto cestou. Plod se může díky dlouhému pupečnicku volně pohybovat v plodové vodě, která je v dutině mezi blanami vnitřního amnia a zevního choria. Její objem je u ženy téměř 1 litr. Plod vodu polyká, jeho ledviny ji zase vylučují zpět. Plodová voda chrání plod také před bolestivým vnímáním prudkých pohybů. Do 7. týdne života plodu je vývin mužského i ženského pohlaví stejný. Poté vznikají v souladu s genotypem buď varlata nebo vaječníky, které začnou produkovat menší množství samčích nebo samičích hormonů.

První pohyby plodu cítí těhotná žena mezi 18.–20. týdnem těhotenství. Ve 28 týdnech plod váží přibližně 1.000–1.200 g, měří asi 35 cm, má již vyvinuty všechny orgány a v případě předčasného ukončení těhotenství je již životaschopný. Ukončení těhotenství před 28. týdnem plod většinou nepřežije. Normální těhotenství trvá v průměru 40 týdnů, tj. 280 dnů.

Porod vyvolávají hormonální změny a mechanické vlivy ze spodní části dělohy. Klesá hladina **progesteronu**, tím se zvýší citlivost na **oxytocin** a ten vyvolá děložní stahy, jejichž intenzita se stupňuje. Porod usnadňuje také skupina hormonů placenty nazvaná **relaxin**, který způsobuje relaxaci vaziva pánve a spony stydké.

V prvních 3–4 dnech po porodu mléčná žláza produkuje pouze mléku podobnou látku bohatou na bílkoviny, **kolostrum** (mlezivo), poté již mateřské mléko. Mléko se tvoří z epitelových buněk, které vystylají váčky mléčné žlázy. Z krve matky mohou do mléka přecházet i některé jedy, např. alkohol a nikotin. Řízení laktace zabezpečuje hormon adenohypofýzy **prolaktin**.

U **ptáků** je ovariální cyklus ovlivněn hlavně **fotoperiodou**. Prodloužení délky světelného dne nebo doby osvětlení zvyšuje hladinu LH a FSH. Tyto hormony vyvolávají růst vaječniku, zrání folikulů a ovulaci. Slepice kladou při odstraňování snůšky vejce velmi dlouho a ovulace je při velkochovech závislá na světle, potravě i teplotě. Je-li ptákům např. predátorem snůška zničena, vytvoří v krátké době náhradní snůšku v novém hnízdě. Hormon prolaktin ovlivňuje u ptáků chování související s péčí o mláďata. U holubů zabezpečuje navíc tvorbu kašovité hmoty ve voleti, kterou jsou krmena čerstvě vyklubaná mláďata.

#### 15.6.10. Tkáňové hormony

Na úvod této kapitoly jsme zmiňovali původní obecnou vlastnost každé buňky komunikovat chemicky s okolím, proto nepřekvapí, že kromě klasických endokrinních žláz i buňky **jiných tkání** produkují látkové signály.

Modely charakterizující látkovou komunikaci jako vyslání jedné látky z jedné žlázy jednomu cílovému orgánu se dnes zdají jako příliš zjednodušené. Všechny buňky těla mají v zásadě genetický potenciál k produkci jakéhokoli

hormonu a skutečně se nalézá stále více tkání produkujících identické hormony (často ale s jinou funkcí). Podobně je tomu i na straně příjmu signálu – se zdokonalováním molekulárních metod na tkáňovou identifikaci receptorů se množí hlášení o nálezech různých receptorů na tkáních, o kterých se to dosud nepředpokládalo. Když však jsou vybaveny receptorem pro daný hormon, musí mít pro ně informační význam. Ten je ve většině případů dosud neznámý. Ukazuje se tedy, že hormony působí na mnoha místech a různými způsoby. Navíc často ve směsích a s kombinačními účinky.

Různými tkáněmi produkované látky působí jednak endokrinně, ale **hlavně parakrinně** – signály jsou určeny bezprostřednímu okolí. To jsou spolu s velmi **krátkým poločasem rozpadu** charakteristické rysy tzv. **tkáňových hormonů**. Je to dosti různorodá skupina látek přenášejících signály, a to jak co do účinku, místa vzniku nebo struktury (např. deriváty aminokyselin, mastných kyselin nebo peptidy).

#### 15.6.10.1. Gastrointestinální tkáňové hormony

Tato skupina peptidových hormonů vzniká ve stěně žaludku a tenkého střeva. Zprostředkovávají hlavně reakce organismu na příjem potravy. Patří sem:

**Gastrin** – vzniká ve sliznici vrátníku (pyloru) žaludku. Zvyšuje sekreci žaludeční šťávy (HCl, pepsinogen), žluče i sekreci pankreatické šťávy. Stimuluje stahy hladké svaloviny žaludku. **Enterogastron** – je produkován sliznicí duodena. Podnětem pro jeho tvorbu je vyprázdnění žaludku. Tlumí vylučování žaludeční šťávy a peristaltiku žaludku. Je tedy antagonistou gastrinu. **Sekretin** – vzniká ve sliznici duodena a přechází do krve. Zvyšuje množství hydrogenuhličitanů v pankreatické šťávě a sekreci žluči. Podnětem pro jeho tvorbu je přechod kyselého žaludečního obsahu do duodena. **Pankreozymin** – vzniká v horní části tenkého střeva a zvyšuje hlavně sekreci trávicích enzymů pankreatu. **Cholecystokinin** – produkovan v duodenu společně s pankreozyminem. Podněcuje žlučník ke kontrakcím. **Hepatokinin** – podněcuje tvorbu žluči. **Vilikinin** – další duodenální hormon zvyšující intenzitu a frekvenci stahů střevních klků.

#### 15.6.10.2. Další tkáňové hormony

**Histamin** – je odvozen od aminokyseliny histidinu. Vyskytuje se v tzv. **žírných buňkách**, které jsou přítomné v různých tkáních, zejména ve vazivu. Uvolňuje se při alergických a parazitárních onemocněních. Způsobuje vazodilataci prekapilárních svěračů a má zřejmě význam také jako budivá látka pro receptory bolesti. Při jeho nadbytku jsou aplikována antihistaminika.

**Serotonin** – vyskytuje se v trombocytech i erytrocytech. Má vazokonstrikční účinky. V různých částech mozku působí jako mediátor v tzv. serotoninových neuronech. V pineální žláze (šišince) z něho vzniká hormon melatonin.

**Bradykinin** – je uvolňován z  $\alpha$ -globulinové frakce krevní plazmy. Působí silně vazodilatačně a je proto důležitý pro místní regulaci krevního tlaku, který snižuje. Při zvýšené teplotě okolí se kožní cévy rozšiřují, čemuž napomáhá bradykinin, uvolňující se při činnosti potních žláz.

**Angiotenziny** – vznikají podobně jako bradykinin z  $\alpha$ -globulinu. Výrazně zužují periferní cévy a zvyšují tak krevní tlak.

**Heparin** – je to mukopolysacharid obsahující síru a vyskytuje se společně s histaminem v žírných buňkách. Působí protisrážlivě, neboť inaktivuje trombokinázu (tromboplastin) a urychluje účinky antitrombinu. Terapeuticky se využívá při prevenci trombózy.

**Erythropoetin** – významný tkáňový hormon vznikající v ledvinách. Zvyšuje tvorbu červených krvinek a syntézu hemoglobinu v kostní dřeni.

**Prostaglandiny** – jsou to deriváty esenciálních nenasycených mastných kyselin arachidonové a linolenové. Ovlivňují adenylátcyklázový systém nitrobuňčné signalizace, takže mohou stimulovat účinky různých hormonů a mediátorů, zejména prostřednictvím cAMP. Hrají roli signalizačních a modulačních molekul obecně používaných prakticky ve všech tělních buňkách. Mají také velmi rozmanité spektrum účinků podle typu buněk, ve kterých jsou produkovány. Většina prostaglandidů je vasoaktivních a působí na hladkou svalovinu. Podporují také fagocytózu, zvyšují prokrvení střevní sliznice, tlumí sekreci žaludeční šťávy (této vlastnosti je využíváno při léčbě žaludečních vředů), regulují cirkulaci v ledvinách, zvyšují výdej sodíku ledvinami. Používají se k regulaci menstruace, plodnosti, ulehčení porodu atd. Jejich nadměrnou tvorbu blokuje kyselina acetylsalicylová (tj. např. acylpyrin). Vyskytují se také u bezobratlých, např. hmyzu.

#### 15.6.11. Hormonální řízení a imunitní systém

V souvislosti s problematikou látkové komunikace se ještě krátce zmíníme o vztazích mezi hormonálním a imunitním systémem. Vzhledem k již zdůrazňovanému propojení hormonálního řízení s nervově-vegetativním (přes hypotalamus) se k imunitnímu systému budeme muset analogicky vrátit i v příští kapitole věnované právě vegetativnímu nervovému systému.

Látková komunikace se bohatě uplatňuje už na úrovni vzájemných vztahů imunitních buněk. Proliferující **lymfocyty sekretují** celou škálu specifických komunikačních látek zvaných **lymfokiny**, které umožňují různým populacím leukocytů koordinovat a řídit imunitní odpověď. Tato sekrece je vzhledem k dosahu účinku parakrinní. Nicméně lymfokiny se dostávají krevním řečištěm také až k hypotalamo-hypofyzárnímu komplexu a mohou ovlivnit endokrinní osu kortikosteroidních hormonů. Tím se kruh zpětné vazby uzavírá, poněvadž lymfocytární proliferace je na kortikosteroidy citlivá. Řada otázek po přesném významu této spolupráce mezi endokrinním a imunitním systémem teprve čeká na zodpovězení.