

Hormonrendszer I.

Hipotalamusz – hipofízis rendszer

Hatásuk alapján:

- **Adaptív hormonok**

alkalmazkodási folyamatban játszanak szerepet,

a homeosztázis fenntartásához kellene,

gyors hatásúak

vércukorra, Na^+ - és vízvisszaszívásra, vér Ca^{2+} szintre ható hormonok

- **Morfogenetikus hormonok**

lassúbb változást generálnak,

a felnőttekre jellemző működések kialakításában vesznek részt,

hatásuk általánosabb, több szervet érintő,

nemi hormonok, növekedési hormon, pajzsmirigy hormonjai

Endokrin szervek jellemzői

A különböző sejtszervecskék fejlettsége utal a szekretált anyag jellemzőire és a szekréciónak aktivitás mértékére:

- Golgi komplex: jelenléte szekréció termelésére utal.
- Szekréciót tároló granulumok: szekréciónak nem jó jelzője: általában sok granulum: inaktív állapot (exocitózis helyett raktározás).
- Nucleolus: nagy sejtmagvacskák: riboszóma szintézisre, nagy szintetikus aktivitásra utal.
- Fejlett durva felületű endoplazmatikus retikulum. protein vagy protein-származék hormon termelése.
- Fejlett sima felszínű endoplazmatikus retikulum és sok mitokondrium: szteroid hormon szintézis.
- Szteroidok lipid oldékonyak: nincs vezikuláris tárolás.
- Szteroid szintézisre specializálódott mitokondriumok membrán felszíne nagy.

- **Belső elválasztású mirigyek csoportosítása:**

- *Peptid vagy peptid származék hormont termelők:*

- Endodermális:

- Pajzsmirigy
- Mellékpajzsmirigy
- Hasnyálmirigy

- Ektodermális:

- Hypotalamusz (neurohypofízis)
- Adenohypofízis
- Mellékvesevelő

-

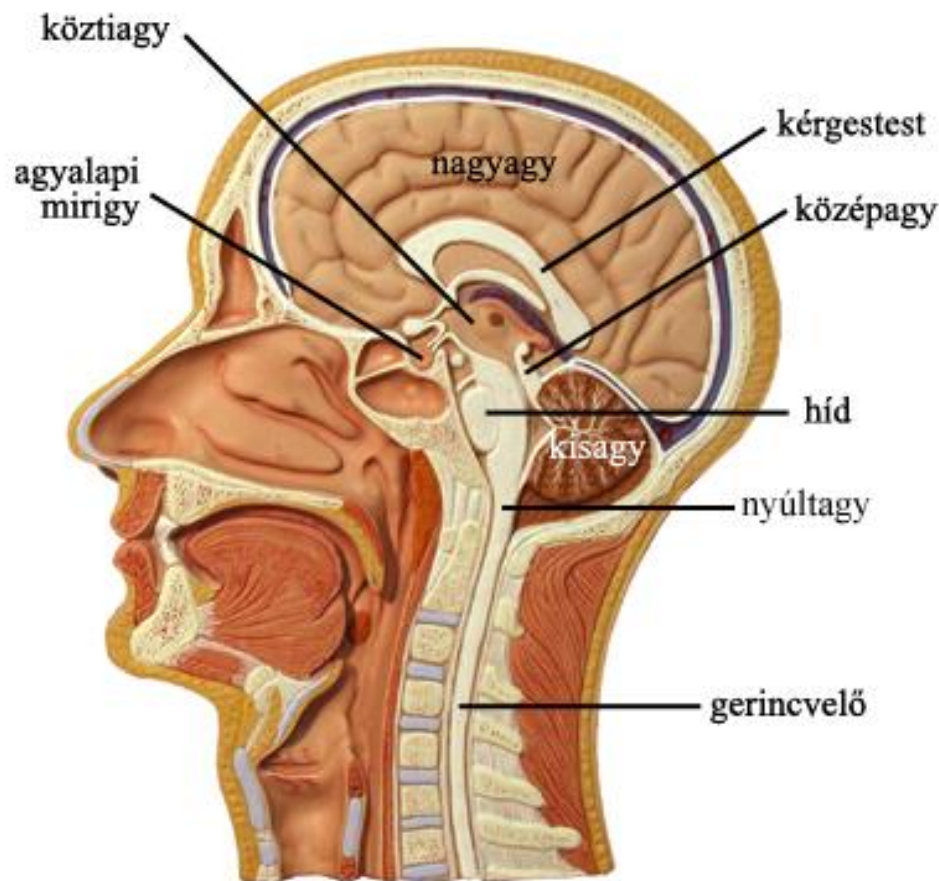
- *Szteroid hormon termelő belső elválasztású mirigyek:*

-

- Mezodermális:

- Ivarmirigyek
- Mellékvesekéreg

Hypotalamo – hypofizeális rendszer



Emberi agy schematikus képe (sagittalis metszet)



Hipofízis

bab alakú és nagyságú szerv, a koponyaalapon, az ékcsont árkában van.

Hormonjai a testben az egész endokrin rendszert szabályozzák

AGYALAPI MIRIGY - HYPOFIZIS

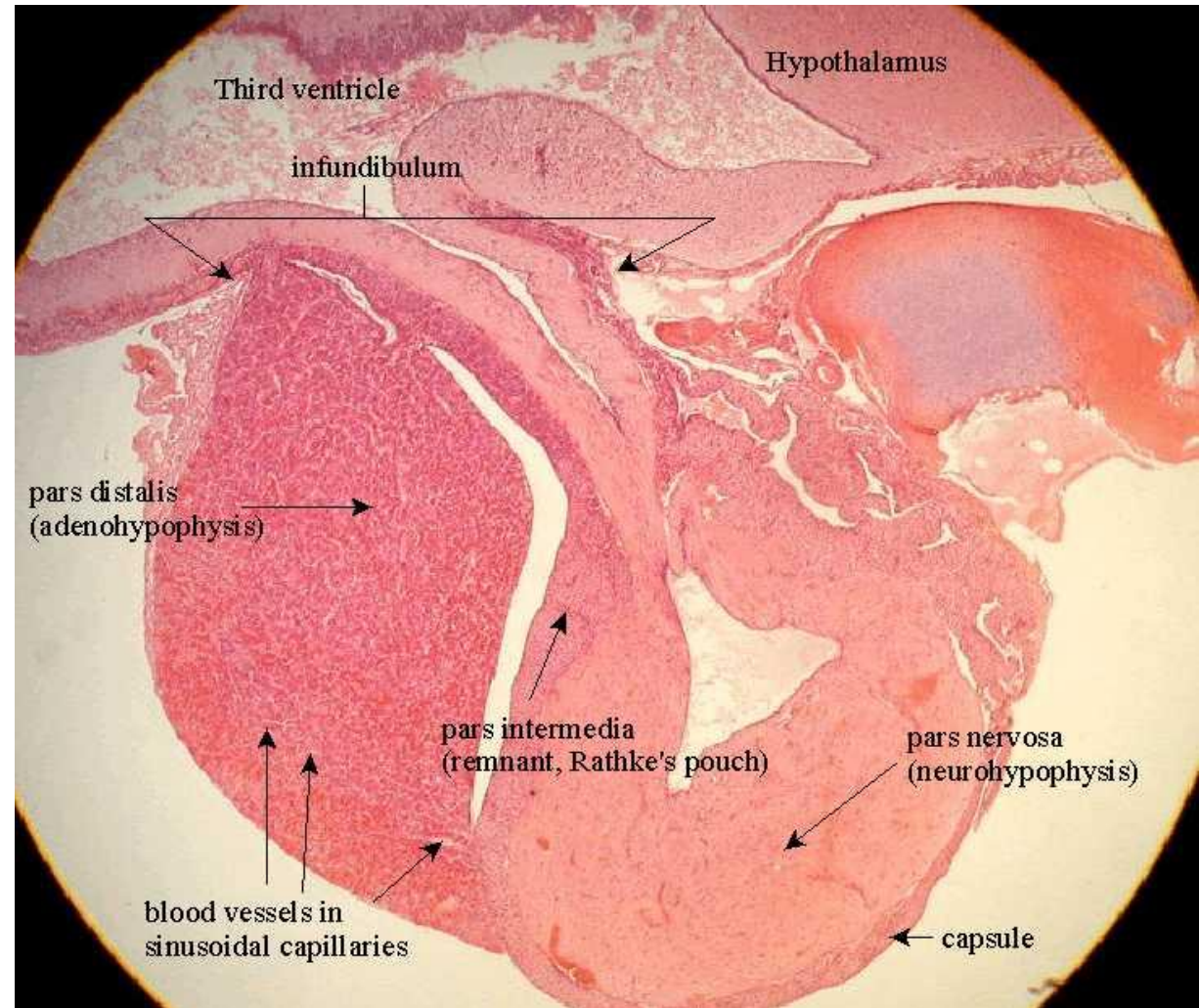
- bab alakú és nagyságú
- a koponyaalapon, az ékcsontrákában van
- felette áll a többi belső elválasztású szervnek
- hormonjai a testben az egész endokrin rendszert szabályozzák

Részei:

- elülső lebeny - mirigysejtekből áll
- hátsó lebeny - idegszövet alkotja
- köztilebeny - embernél csökevényes

Hipofízis részei:

- elülső lebeny
 - mirigysejtekből áll
- hátsó lebeny
 - idegszövet alkotja
- köztlebeny
 - embernél
csökevényes



Hipofízis szövettana

Elülső lebeny és hormonjai

- növekedési hormon STH
- pajzsmirigyre ható hormon TSH
- mellékvesekéregre ható hormon ACTH
- tüszőérést serkentő hormon FSH
- sárgatestképződést serkentő hormon LH
- tejelválasztást serkentő hormon LTH (prolactin)

Növekedés hormon STH vagy GH

- egész életen át termelődik, de serdülőkor után csak kevés
- az adenohipofízis fele szomatotróp sejt
- GHRH az átírást és a szekréciót fokozza,
- szomatosztatin (SRIF) csak a szekréciót gátolja.
- GHRH és SRIF tükörképszerűen ürül.
- Pulzáló felszabadulás, SWS, szieszta alatt erős szekréció
- szerepe a fejlődés, növekedés elősegítése
- hatására a test sejtjei megnagyobbodnak, és számuk növekszik

Növekedési hormon hatása:

- részben közvetlenül hat,
- részben a szövetek által termelt IGF I -en (insulin - like growth factor) át, hipoglikémia, magas aminosav szint (arginin) serkenti a szekrécióját,
- gátolja az inzulin, serkenti a cAMP-n át ható hormonok (Noradrenalin, NA) hatását – így fokozza a lipolízist
- fokozza a csontok hossznövekedését az epifízis porcra hatva, (pubertáskor az androgének is növesztenek, de zárják is az epifízist)
- fokozza a többi szerv növekedését de ehhez szükség van a T_3 / T_4 -re és inzulinra is.

Kóros állapotok:

Túlermelés:

Majdnem mindig tumor okozza (általában jóindulatú)

Csontdeformációval, látásproblémákkal, szívelégtelenséggel, gyengeséggel jár együtt

- fiatalkori: óriás növekedés
- felnőttkori: végtagok megnövekedése (akromegália)

Hiány:

- veleszületett hiányakor - csontok, szervek növekedése elmarad (hipofízis törpék), pubertáskor késik, gyenge csontok,

Felnőtt: diabetes és szívbetegség kialakulásának esélye nagyobb

Pajzsmirigyre ható hormon - TSH

- a pajzsmirigy hormonelválasztását szabályozza
- TSH hiányában a pajzsmirigy nem képes hormontermelésre
- termelését egyrészt a TRH tripeptid szabályozza (átírás + szekréció)
- emlősök nagy részében hideg elleni védekezés indukálja a TRH-t
- a pajzsmirigy T_3 / T_4 hormonjai hatnak a TRH szekrécióra, a TSH sejtek TRH érzékenységére és a TSH átírásra
- a TSH termelés pulzáló, reggel alacsony, estére megnő, éjjel magas

Mellékvese kéregre ható hormon – ACTH

- a mellékvesekéregben a glikokortikoidok képződését és leadását váltja ki
- hiányában ezek nem termelődnek, anyagcsere zavar alakul ki
túltermelődése magas kortizolszintet alakít ki
- az ACTH termelés legfontosabb szabályzója CRH – a kortizol csökkenti a CRH érzékenységet
- az ACTH és a kortizol az ébredés környékén, mutat maximumot, utána csökken

a stressz igen erőteljesen fokozza az ACTH szekrúcióját

Tüszőérést serkentő hormon - FSH

- a petefészekben a ciklusonként fejlődő tüsző érését
- a tüszőhormon (ösztrogén) termelését irányítja
- férfiakban a herékben az ondósejtek fejlődését

Sárgatestképződést serkentő hormon - LH

- ösztrogénszekréciót, tüszőrepedést vált ki
- hatására a sárgatestben progeszteron képzés indul meg
 - férfiakban az LH, a hím nemi hormon, a testoszteron termelését szabályozza

Tejválasztó hormon – prolaktin, LTH

Funkciói: reprodukció és tejválasztás szabályozásán kívül hat a növekedésre, anyagcserére, elektrolit transzportra és viselkedésre is, ezenkívül immunrendszeri problémák és tumorfejlődés háttérében is állhat kóros prolaktin hatás.

Növekedési hormonnal és a placentális laktogén hormonnal nagyfokú strukturális analógia,

Több formában van jelen a keringésben. Melyek a neurohypoen: 23 kDalton monomer forma leggyakoribb,

nagy molekulatömegű formák biológiai aktivitása alacsony patológiás funkciójuk sincs,

Kisebb molekulatömegű formák közül a 16 kDaltonos több szövetben előfordul, és hatással van az érzékszervekre.

Nőknél:

hat a petefészekre, ciklus elején magas szintje gátolja a peteérést, ciklus végén magas szintje segíti a pete beágyazódását

terhesség alatt megnövekedett szintje hatására alakul át a nyugalmi állapotú mell szekretálóvá

szülés után szabályozza tejelválasztást

Férfiak:

hatása kevésbé tisztázott

magas szintje csökkenti a tesztoszteron szintet és abnormális spermium
produkciónak vezet

Állatmodellekben felfedezett további hatások:

Pontos hatása fajonként változik. Emberben is valószínűsíthető hatások:

Pancreas β -sejt proliferáció elősegítése, főleg a terhesség alatti normál glükóz háztartás fenntartásában van szerepe.

Gyulladás hatására bekövetkező porc sejt apoptózist kivédi pl rheumatoid arthritisben.

Mellrákban lehet szerepe, bár a magas prolaktin szint és a mellrák kialakulása között nem bizonyított a kapcsolat.

16 kDaltonos forma érképződést gátolja ezzel a tumor növekedést, metasztázis képződést gátolja. Nem prolaktin receptoron keresztül hat, hanem szöveti plazminogén aktivivátor és az urokináz típusú plazminogén aktivátor (uPA) komplex részekén fejt ki hatását.

Hátulsó lebeny: neurohypofízis

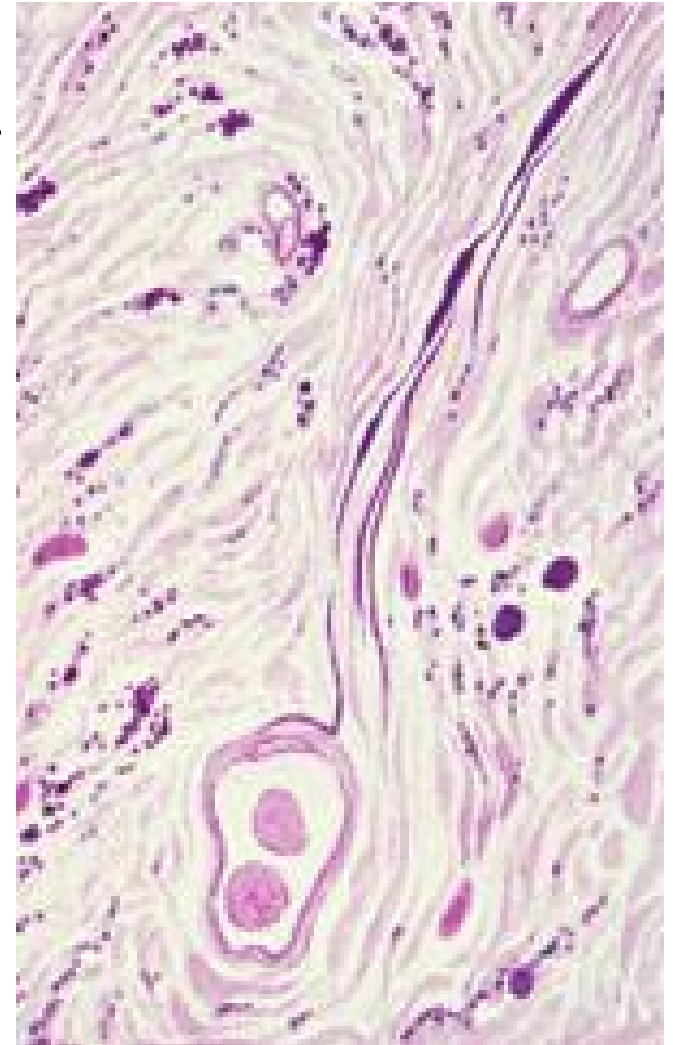
Megjelenésre idegszövetre hasonlít.

Axonterminálisok, vérerek veszik körül a sejteket.

Speciális sejttípusa: pituiciták, nyúlványos sejtek, módosult gliasejteknek.

A hypothalamikus hormonok raktározása Herring testeknek nevezett granulumok formájában.

Hematoxylin-eozin festésnél a neurohypofízis világosabb mint az adenohypofízis, a sok idegvégződés miatt sokkal kevésbé festődik.



A hátsó lebeny hormonjai

- **ADH**

- . a vesecsatornácskákban végbemenő vízvisszaszívást szabályozza

- **oxytocin**

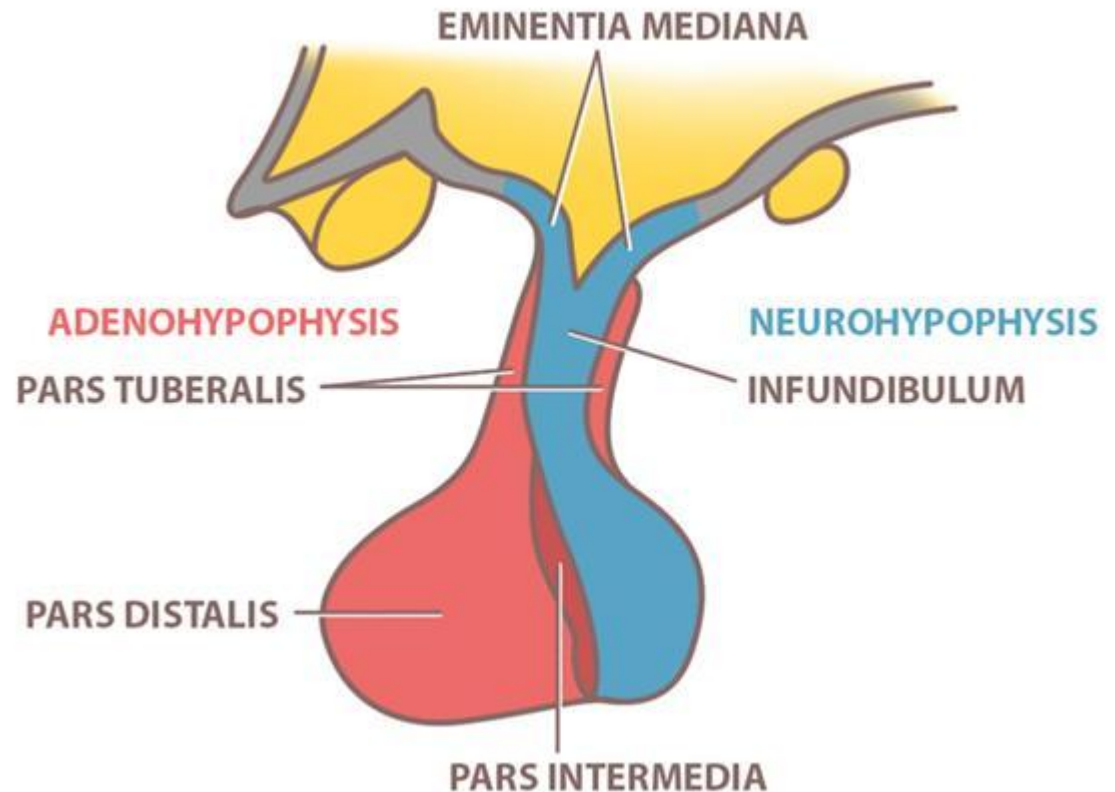
- . szülési méhösszehúzóerőket váltja ki
- . szülés után serkenti az emlőmirigyek működését
- . tejleadás szabályozása

Adenohipifízis hormontermelésének szabályozása

Hipotalamusz kissejtes magjainak hormonjai (hipofizeotrop hormonok)

Definíciójuk:

A hipotalamusz kissejtes magjainak neuronjai szintetizálják, ezek axonjai az eminencia medialis területén, ahol a véragygát nyitott juttatják a termelt faktort a hipotalamusz-hipofízis portális rendszer kapillárisaiba.



Hipofizeotrop hormonok jellemzői:

Hipotalamusz kissejtes magokban peptiderg neuronok termelik

TRH és TIF jelenlétére már halakban is van bizonyíték, bár a pajzsmirigy funkcióra gyakorolt hatásuk nem bizonyított.

Ezek a peptiderg neuronok főleg monoaminerg beidegzést kapnak: szerepük idegi információ lefordítása hormonális jellé.

Idegrendszerben máshol is előfordulnak, sőt idegrendszeren kívül is.

IVOR M. D. ACKSON, Phylogenetic Distribution and Function of the Hypophysiotropic Hormones of the Hypothalamus, *American Zoologist*, Volume 18, Issue 3, August 1978, Pages 385–400, <https://doi.org/10.1093/icb/18.3.385>

Pulzáló ürülés: hipotalamikus aktivitás, negatív feedback, adenohipofízis sejtek és a körülöttük levő erek szerveződése együttesen határozza meg a pulzusok amplitúdóját és gyakoriságát.

A vérbe ürülés után a kötőfehérjék mennyisége, a hormon poszttranszlációs módosítása befolyásolja a hozzáférhető mennyiséget.

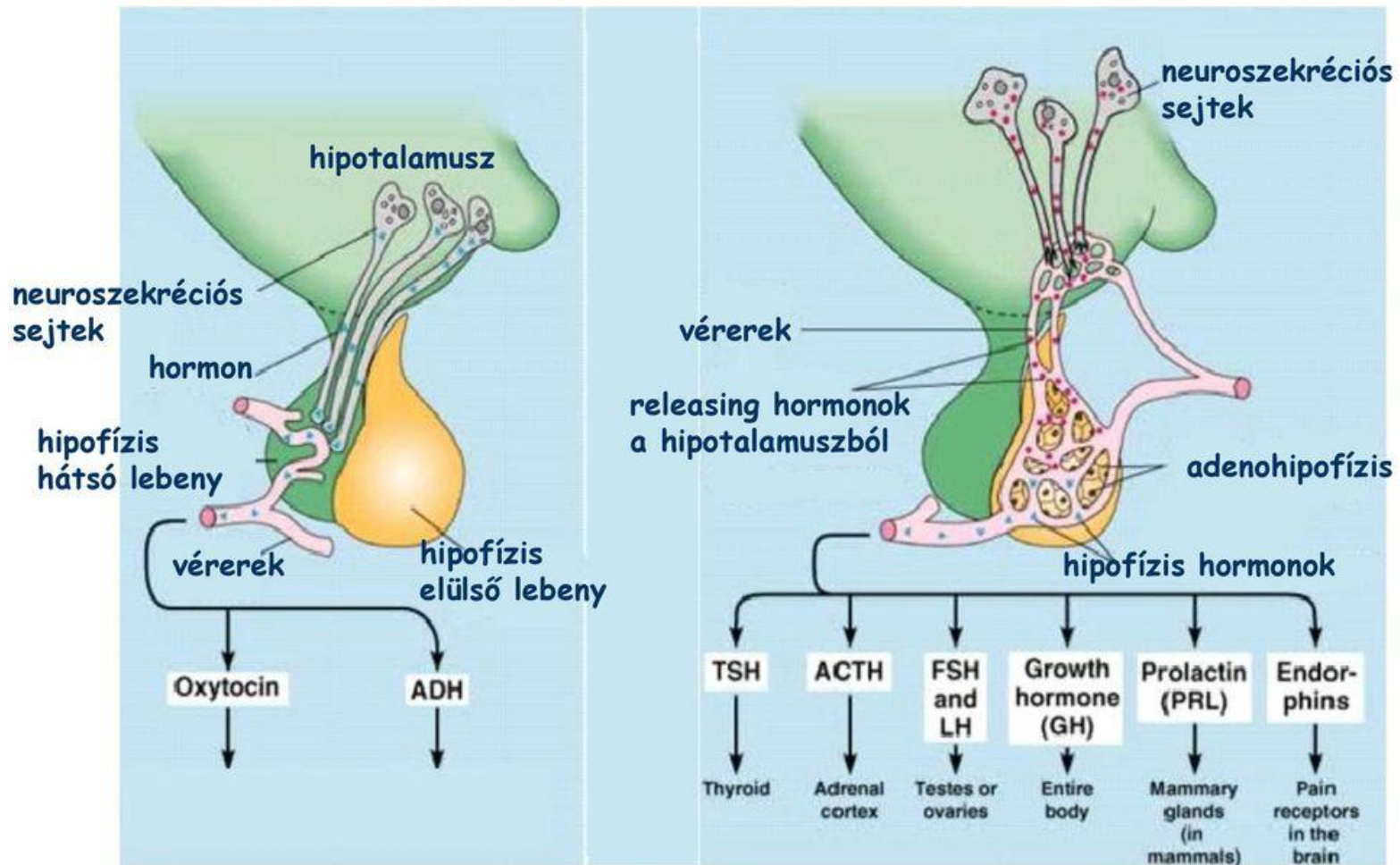
A hormonreceptorok által észlelt mennyiség emiatt nem tükrözi a hipofízisből felszabadult pulzusokat

Meghatározott neuroncsoportok szabályozzák az adenohipofízist.

Dopaminerg neuronoknak csak egy része vesz részt a prolaktin termelés szabályozásában.

Le Tissier, P., Fiordelisio Coll, T., & Mollard, P. (2018). The Processes of Anterior Pituitary Hormone Pulse Generation. *Endocrinology*, 159(10), 3524–3535. <https://doi.org/10.1210/en.2018-00508>

Hipotalamo-hipofizeális rendszer



A hipotalamusz szerepe a hipofízis működési folyamataiban, a hipofízis hátsó és első lebenyének hormonjai

Adenohipifízis hormontermelésének szabályozása

Hipotalamusz kissejtes magjainak hormonjai (hipofizeotrop hormonok)

Hatás:

- *hormonfelszabadulás stimulálása: releasing hormon (RH)*

kortikotropin releasing hormon (CRH),

tireotropin releasing hormon (TRH),

növekedési hormon releasing hormon (GHRH),

gonadotropin releasing hormon (GnRH)

- *hormonfelszabadulás gátlása: inhibiting factor (IF)*

szomatsztatin (növekedési hormon felszabadulás gátlása)

dopamin (prolaktin felszabadulás gátlása)

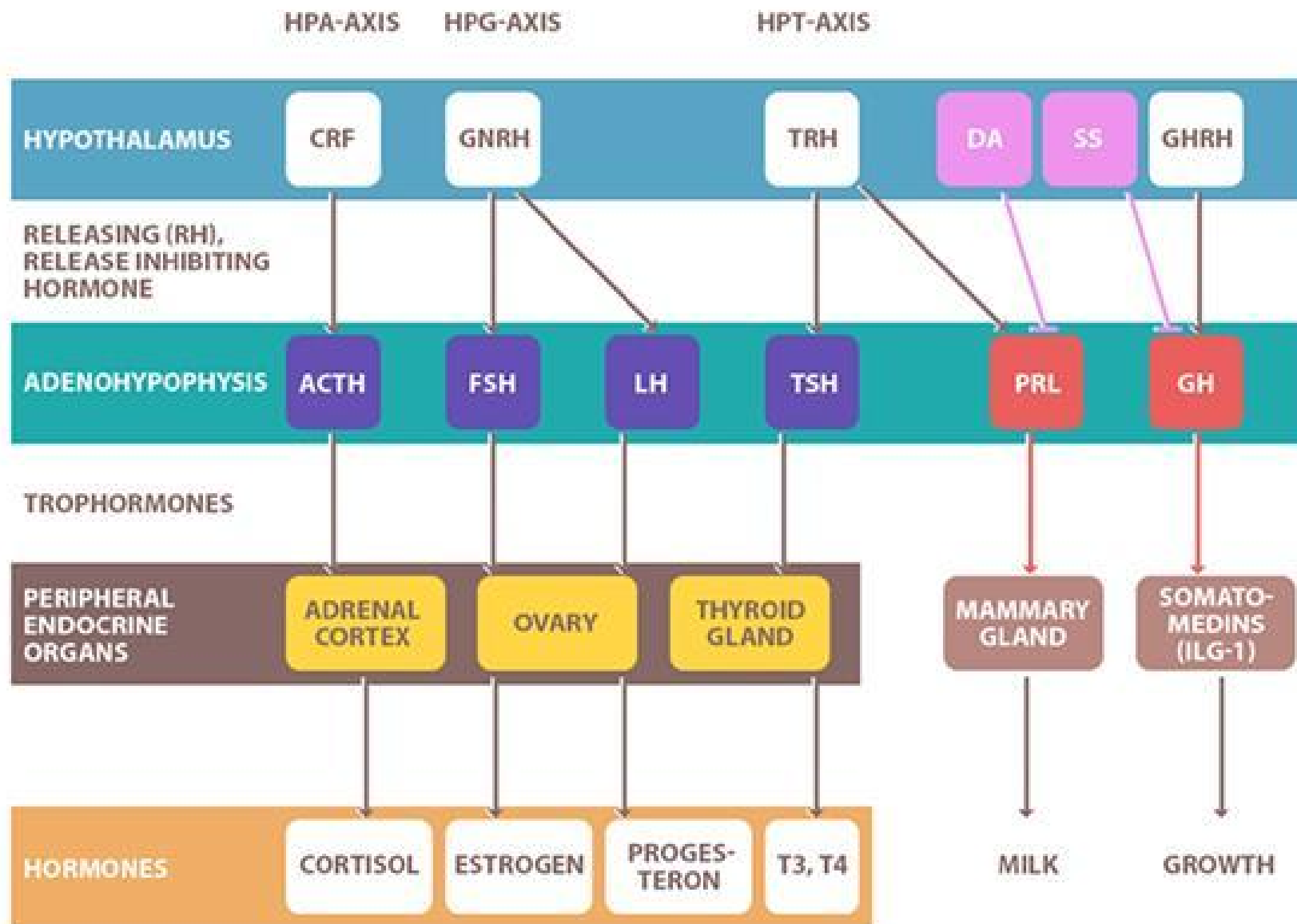
A RH-k a hormonok szintézisére, az adenohipofízis célsejtjeinek differenciálódására és proliferációjára hatnak.

Az IF-k a hormonfelszabadulást gátolják.

Az RH-k és a szomatosztatin peptid hormonok, a dopamin pedig tirozin származék.

A RH-k termelését a célhormon szabályozza negatív visszacsatolás útján.

A szabályozás kettős, a perifériáson termelődő célhormon (pl hővekedési hormon, tiroxin) gátolja a hipofízis első lebeny hormont (rövid láncú) is és a hipotalamikus RH-t (hosszú láncú visszacsatolás) is.



Néhány jellemző a szabályozásról:

TRH

A TSH és a prolaktin szint szabályozásáért eltérő területeken található neuronok TRH termelése felelős.

A prolaktin termelés elsődlegesen a dopamin hatása alatt áll. A TRH által megvalósuló szabályozás egyedülálló abból a szempontból, hogy a dopamin hatás mellett is érvényesül.

Az oxitocin és a VIP (vasoactive intestinal peptide) is stimulálja a prolaktin szintézist, de ez a hatás csak akkor érvényesül, ha nincs jelen dopaminerg gátlás.

PrRP (Prolactin Releasing Peptide)

Nem releasing hormon, mert nem a hipotalamuszban, hanem a nucleus tractus solitarii sejtjei termelik. Az étvágy szabályozásában és a stresszválasz kialakításában játszik szerepet.

A GH-szekréció szabályozása

A növekedési hormon szekrécióját GHRH stimulálja, szomatosztatin gátolja,

A GHRH a GH szekrécióját és emellett a GH gén átírását fokozza.

A szomatosztatin nincs hatással az átírásra és a hormon szintézisére, a szekréciós epizódok időzítését és amplitúdóját határozza meg.

A hipotalamikus faktorok hatására épülnek rá az anyagcseretényezők, perifériás stimulátorok és a visszacsatolt szabályozások.

GH szekréció epizodikus:

A GH szekréciós epizódok amplitúdója nagy, az epizódok közötti szünetekben a hormon koncentrációja a vérben alig mérhető.

A GHRH pulzáló szekréciója esszenciális a szomatotrop sejtek válaszkészségének fenntartásában: tartósan magas GHRH-szint gátolja a GH-szekréciót.

A GH-szekréciós epizódoknak napi ritmusa van:

lassú hullámú alvás alatt nagy amplitúdójú, REM alatt kicsi vagy ki is maradhat.

Szomatostatinszekréció a GH-szekrécióval ellentétes fázisú, feltételezik, hogy a pulzáló szekréció részben a szomatostatinszekréció ingadozásaival függ össze.

A GHRH-szomatosztatin-GH tengelyen megvalósuló szabályozások:

GH közvetlenül visszahat a hipotalamus szomatosztatin neuronjaira, azokban aktiválja a szekréciót, és így gátolja saját elválasztását (*GH-autofeedback*).

GH hatására a májban IGF I keletkezik, ez a keringésbe kerülve az adenohipofízis szomatotrop sejtek szekréciójának negatív szabályozója, és a hypothalamus szomatosztatin szekréciójának fokozója.

Éhezéskor GH szint eleinte nő IGF-I szint csökkenése és ghrelin szint növekedése miatt.

Alacsony inzulin szint csökkenti a májban a GH receptor szintet és emiatt a megnövekedett GH nem képes IGF-I szint növelésére. Alacsony inzulin szint magas ghrelin szinthez vezet ghrelin szintézis felszabadul az inzulin gátlás alól.

Normális GH szekrécióhoz kellenek a pajzsmirigyhormonok és glukokortikoidok.

A pajzsmirigyhormonok a GHRH-neuronokban a neurohormon szintéziséhez, továbbá a szomatotrop sejteken a GHRH-receptorok expressziójához szükségesek.

Pajzsmirigyhormon hiányban a GH-szint alacsony.

A glukokortikoidok fokozzák a szomatotrop sejteken a GHRH-receptorok számát, és szükségesek a GH gén átírásához.

Nass RM, Gaylinn AD, Rogol AD, Thorner MO (2010) Ghrelin and growth hormone: Story in reverse PNAS May 11, 2010 107 (19) 8501-8502; <https://doi.org/10.1073/pnas.1002941107>

Ghrelin szerepe a GH szekréciónban:

Ghrelin: gyomornyálkahártya egyik hormonja

Anyagcsere – GH kapcsolat kialakításának egyik szereplője.

Étvágy fokozásával stimulálja a táplálékfelvételt és ezen keresztül hat a GH szekréciónra.

Exogén ghrelin fokozza a GH szekréciónt.

Endogén ghrelin ugyanilyen hatása nem bizonyított.

Ghrelin fokozza az étvágyat, glükóz oxidációt, lipogenezist GH termelést, GH elősegíti a lipolízist, inzulin szekréciónt és glükóz produkciót. Mindkettő termelése csökken táplálék különösen glükóz hatására.

Anyagcsereszint hatása a GH-szekréción

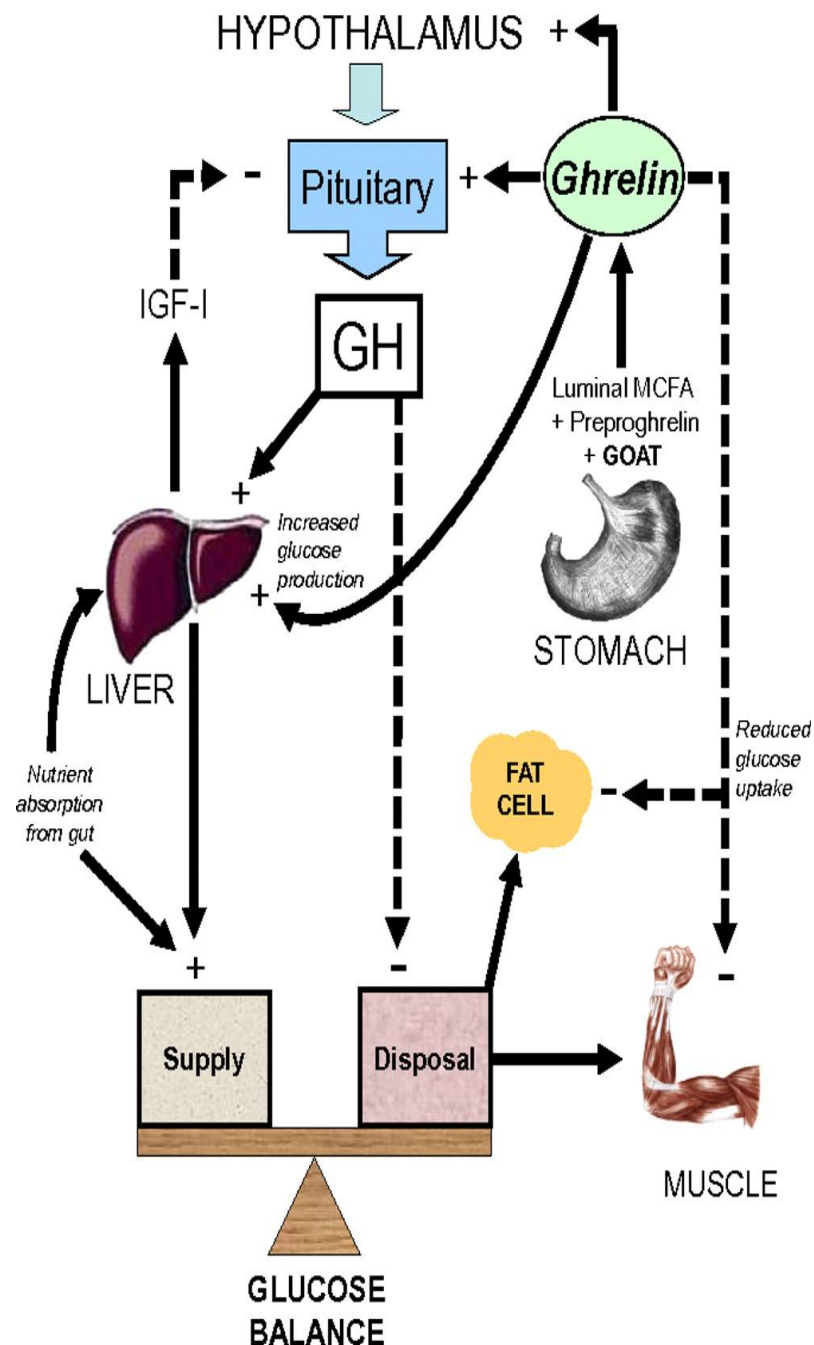
Akut hipoglikæmia hatékony ingere a GH-elválasztásnak.

Egyes bázikus aminosavak (arginin, ornitin) növelik a szomatotrop sejt GHRH-érzékenységét, és ezzel fokozzák a GH-szekréción.

A vérplazma szabad zsírsav tartalma szintén a GH-szekréción szabályozó tényezője: emelkedése csökkenti, csökkenése viszont fokozza a GH-szekréción.

Az éhezés kezdeti fázisában fokozódik a GH-pulzusok száma és frekvenciája.

Túltáplált állapotban a GH-szekréción csökken, elhízott egyéneknél a GH-szekréción fiziológias ingerei (hypoglykæmia, bázikus aminosavak) nem hoznak létre normális mértékű GH-szekréción.



Glükózháztartás szabályozása:

Ghrelin a gyomorban preproghrelin formájában termelődik, felszabadulása a közepesen hosszú láncú zsírsavak stimulálják.

Ghrelin hatása: a máj glükóz képzését növeli, izmok és zsírsejtek glükóz felvételét csökkenti, GH felszabadulást növeli.

GH hatásai: máj glükózképzését növeli, inzulinhatást májra gátolja, lipolízist serkenti (ezzel indirekt módon csökkenti a simaizom és zsírsejtek glükózfelvételét a vérből), májban IGF-I termelést serkenti (IGF-I: GH termelés gátlója)

Glükokortikoidok:

Metabolizmust, kardiovasculáris, immun- és viselkedési válaszokat is szabályoz.

Receptora (GR) agyban és periférián is. Inaktív állapotban egy multiprotein komplex része, glükokortikoid kötésekor bekövetkező konformációváltozás hatására a receptor a sejtmagba jut, DNS-en kötő régiójához kötődik (GRE glükokortikoid response element) és transzkripciós faktorokon keresztül regulálja az mRNS szintézist.

GRE független hatása is van génekre direkt fehérje-fehérje kölcsönhatáson keresztül hathat transzkripciós faktorokra (activating protein 1 (AP-1) and nuclear factor- β B (NF- β B)).

