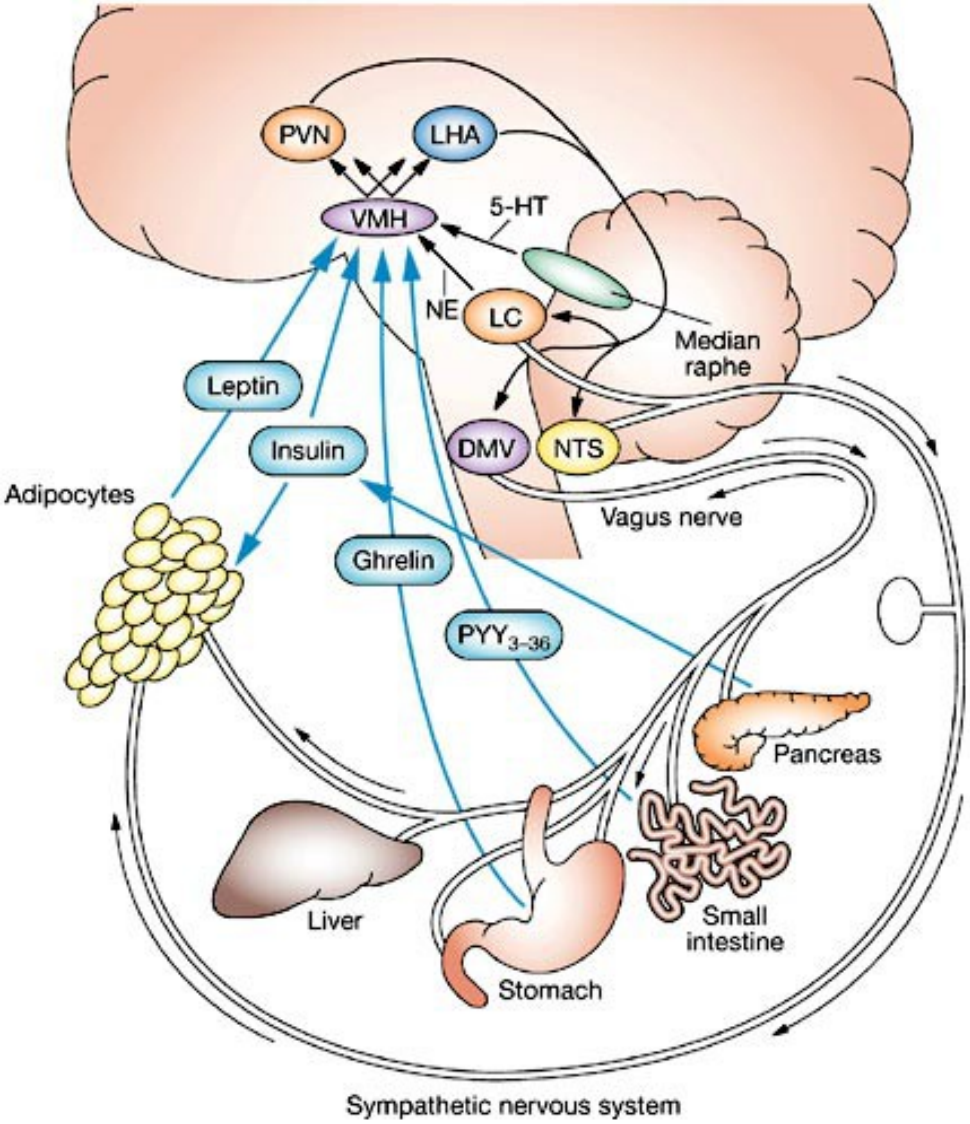
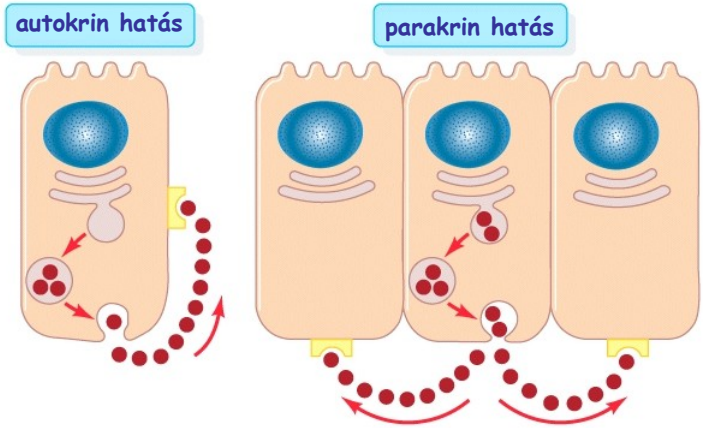
Endokrinológia

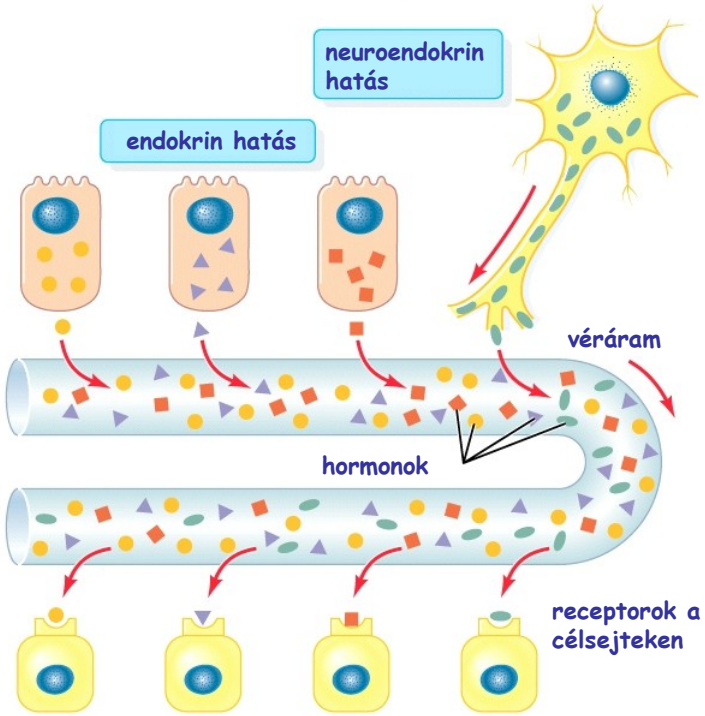


Sejtek közti kémiai komunikáció



Autokrin mód:
- ürítés az extracelluláris térbe
- saját magára visszahatás
- autoreceptorral történik reguláció

Parakrin mód:
- ürítés az extracelluláris térbe
- hatás a közelben lévő sejteken
- „szöveti hormonok”



Endokrin mód:
- ürítés a vérbe
- hatás távoli sejteken (is)
- a hormon endokrin szervben termelődik

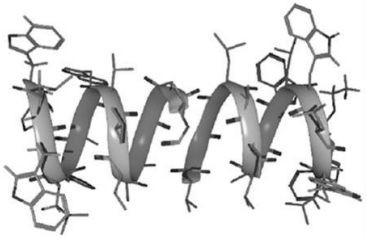
Neuroendokrin mód:
- speciális eset: a termelő idegsejt

Hormon: endokrin szervben termelődő anyag, mely a vér útján jut el a hatóhelyre

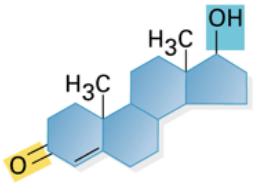
Hormonhatású anyagok csoportosítása

Kémiai szerkezet alapján:

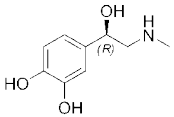
peptidek



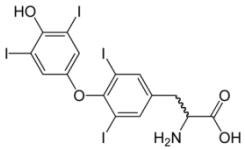
szteroidok



aminosav származékok
(tirozinból)

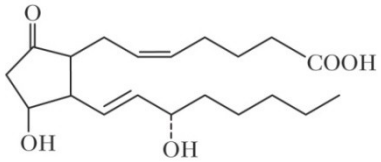


adrenalin



tiroxin

prosztaglandinok
(általában szöveti hormonok)



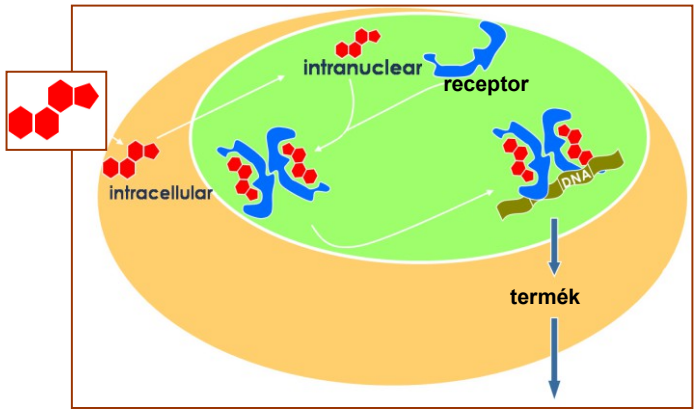
Prostaglandin PGE_2
(an eicosanoid)

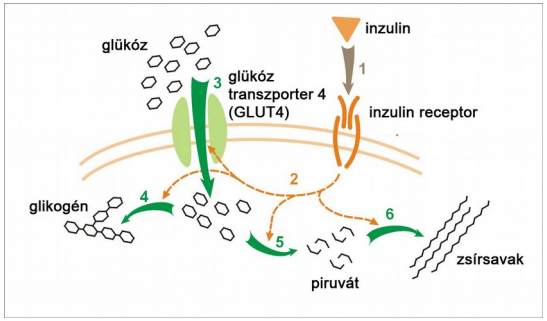
Kifejtett hatás alapján:

- <u>anyagcsere-befolyásolók</u>:
  - pl. tiroxin, inzulin
- <u>izomaktiválók</u>:
  - például:
    - oxitocin (simaizomnál)
    - adrenalin (vázizomnál)
- <u>morfogenetikus hatásúak</u>:
  - pl. tiroxin, ösztrögén

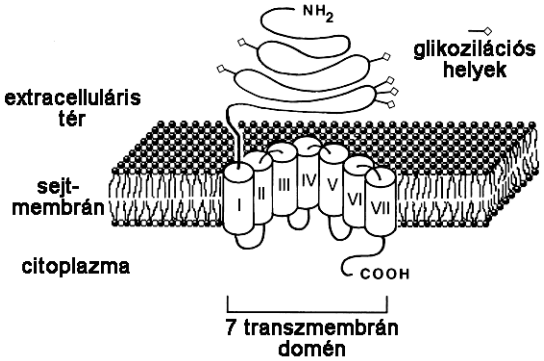
Hormon receptorok jellemzői

- a jelátvitel szempontjából az extracelluláris jelmolekulák (hormonok, transzmitterek stb.) az ún. **elsődleges hírvivők**
- a receptorok a plazma membránban vagy a citoplazmában helyezkednek el
- jellemzőik:
  - specificitás
  - nagy affinitás a hormonhoz
  - reverzibilis (visszafordítható) ligandkötés
  - a ligandkötéskor a receptor térszerkezete reverzibilisen megváltozik
  - dinamikus receptorszám változás
    - tartósan sok hormon jelenléte → negatív visszcsatolás→ receptorszám csökken
    - receptor antagonista anyagok adása → receptorszám nő
- egyazon hormonnak többféle receptora is lehet





luteinizáló hormon (LH) receptorának szerkezete



Farmakológiai alapfogalmak

Ligand: valamennyi olyan kémiai szerkezet, amely szelektív módon kötődik egy, a szervezetben előforduló makromolekulához (pl. receptorhoz)

Ligand szelektivitás: a ligand több hasonló szerkezetű makromolekula (pl. receptor) közül egyhez kötődik

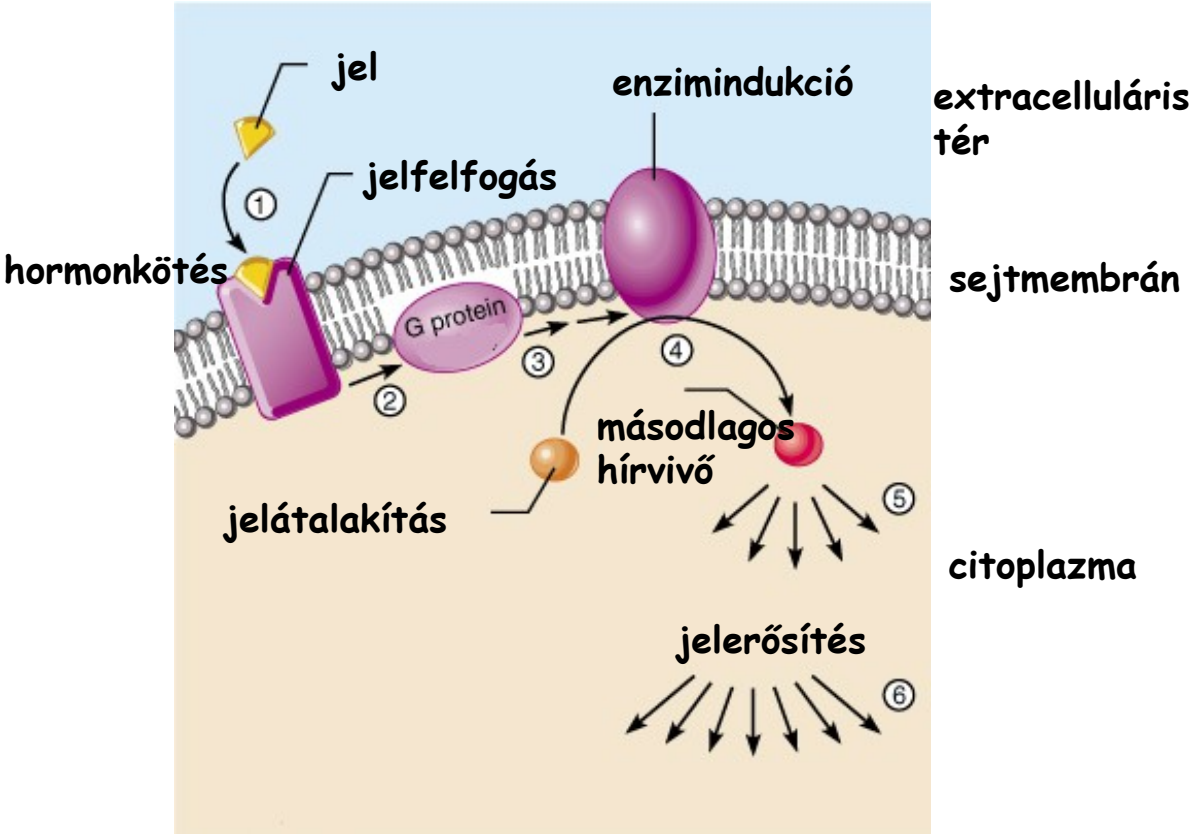
Agonista: olyan ligand, amely aktív biológiai választ indít el a célmolekulán

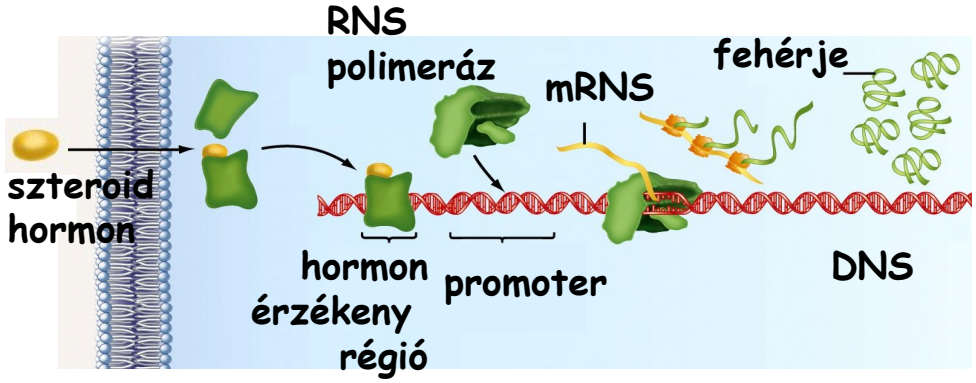
Antagonista: olyan ligand, amely kötődik a receptorhoz, de azon aktív biológiai választ nem kezdeményez.

Tolerancia: ismételt illetve folyamatos hatóanyagbevitelkor a biológiai rendszer válaszkészsége csökken az adagolt anyag (ligand) iránt

- például: csökken az adott ligand receptorainak száma → egyre több ligand kell ugyanazon biológiai hatáshoz
- **a tolerancia minden biológiai receptor-ligand rendszer alapvető tulajdonsága** → nem csak a legismertebb esetben, a drogfüggőség esetében jelentkezik

Hormonhatás kialakulása





hormon (elsődleges hírvivő)

↓

jelátalakító (transzducer)
G-fehérjék

↓

végrehajtó (effektor)
enzimek: adenilát-cikláz, foszfolipáz C, guanilát-cikláz

↓

másodlagos hírvivők

↓

enzimek és más fehérjék, ioncsatornák stb. működése megváltozik

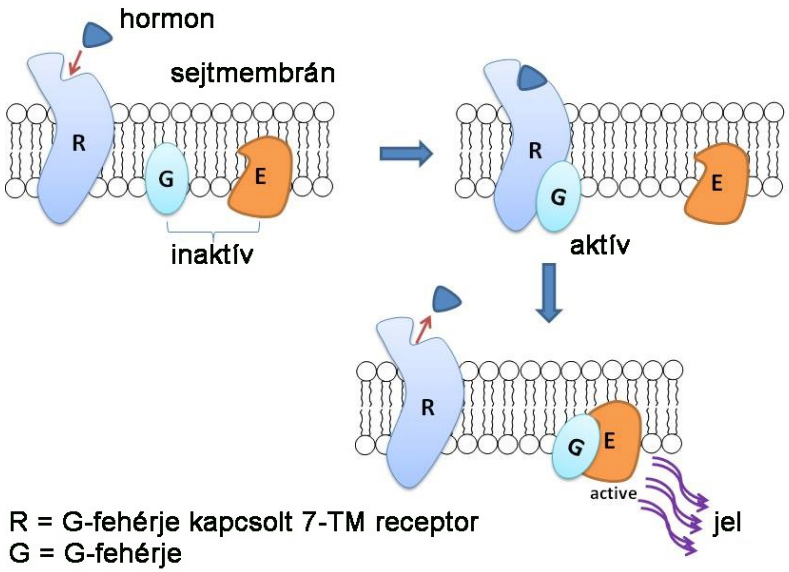
↓

anyagcsere, izomműködés, viselkedés stb. megváltozik (akár hosszú távon is)

Jelátalakítók

G-fehérjék

- 7 transzmembrán hélix-el rendelkező receptoroknál (7-TM receptorok)
- alapesetben a membrán belső felszíneihez csatlakoznak, 3 alaegységből állnak
- hormon receptorhoz kötődésekor az egyik alegységgel csatlakoznak a receptorhoz, GTP kötődik → aktiválódás → egyik alegység leválik → enzimek és/vagy ioncsatornák felé közvetíti a jelet



R = G-fehérje kapcsolt 7-TM receptor
G = G-fehérje
E = enzim, foszfolipáz C (PLC) vagy adenilát-cikláz

- többféle típus:
  - ⊖ G_o: PLC gátlás
  - ⊖ G_i: adenilát-cikláz gátlása

sejtfunkciók gátlása

  - ⊕ G_q: PLC aktiválás
  - ⊕ G_s: adenilát cikláz aktiválás

sejtfunkciók serkentése

Másodlagos hírvivők

- a ligand (pl. hormon) kötése után aktiválódó intracelluláris szignálmolekulák
- feladataik:
  - ✓ a hormon által közveített „jel" felerősítése
  - ✓ a hormon hatásának megvalósítása a sejt szintjén illetve a hatás megvalósulásához szükséges folyamatok elindítása
- általános jellemzőik:
  a) szintézisük/felszabadulásuk illetve lebontásuk specifikus reakciókkal történik, enzimek vagy ioncsatornák által
  b) egyesek speciális sejtszervecskékben vannak, ahonnan szükség esetén gyorsan felszabadulhatnak (pl. Ca^{2+} az endoplazmás retikulumban)
  c) szintézisük/felszabadulásuk és lebontásuk adott helyen történik → a hormon által közvetített jel térben és időben behatárolt

Másodlagos hírvivők típusai

cAMP (ciklikus adenozin-monofoszfát)

- szintézise: adenilát-cikláz enzimmel
- fő feladat: protein-kináz A (PKA) enzim aktiválása
- PKA szigorúan meghatározott fehérjéket foszforilál → fehérjék és ioncsatornák működése megváltozik
- lebontása: foszfodiészteráz enzimmel → cAMP szintjét a szintetizáló és a lebontó enzim egyensúlya állítja be

cGMP (ciklikus guanozin-monofoszfát)

- szintézise: guanilát cikláz enzimmel GTP-ből
- a cGMP-függő protein-kinázt aktiválja, amely meghatározott fehérjéket foszforilál → sejtfunkciók megváltoznak
- bizonyos hormonok receptora egyben guanilát-cikláz enzim is

DAG (diacilglicerin) és IP_3 (inozitol-1,4,5-triszfoszfát)

- G fehérje aktiválódása után foszfolipáz C (PLC) enzimet aktiválhat, ami egy bizonyos membránlipidet DAG-ra és IP_3-ra hasít
- DAG protein kináz C (PKC) enzimeket aktivál
- IP_3 az endoplazmatikus retikulumból Ca^{2+}-t szabadít fel

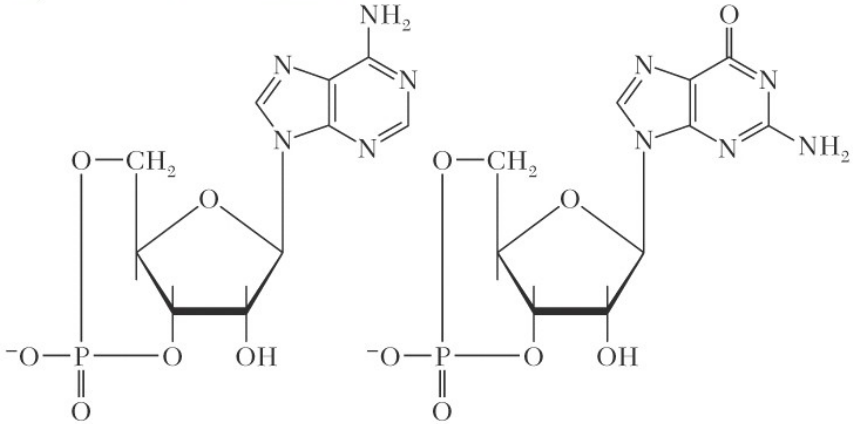
Ca^{2+}

- nyugalomban a citoplazmában a kalcium koncentráció 10-100 nM
- Ca^{2+}-felszabadulás a belső raktárból vagy ioncsatornán keresztül beáramlás → 500-1000 nM
- számos enzim aktivitása Ca^{2+}-függő, ioncsatornák áteresztőképességét és ionpumpák működését befolyásolja, sejtváz elemeit stb.

.

A másodlagos hírvivők kémiai szerkezete

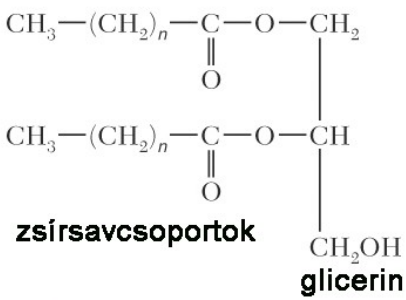
Gyűrűs nukleotidok



3′,5′-ciklikus AMP (cAMP)

3′,5′-ciklikus GMP (cGMP)

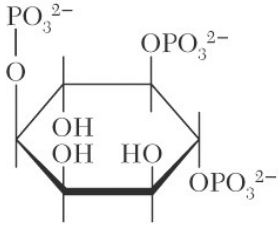
Inozitol foszfolipidek



zsírsavcsoportok

glicerin

1,2-diacilglicerin (DAG)

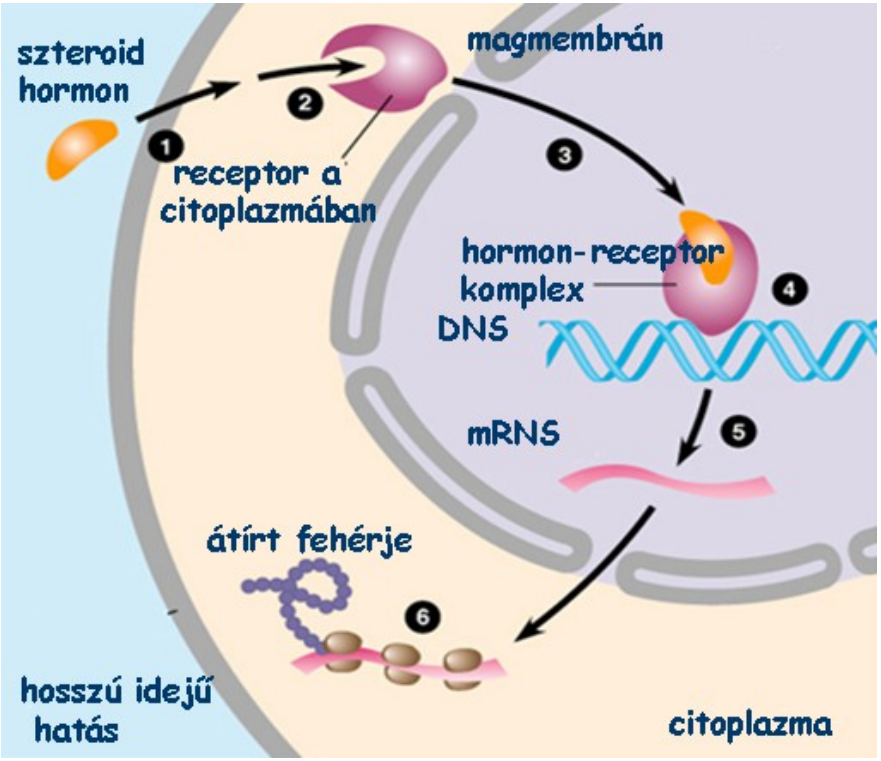


inozitol-1,4,5-triszfoszfát (IP_3)

Kalcium ion

Hormon-receptor kölcsönhatás I.

- **lipidoldékony hormonok**:
  - ✓ pajzsmirigyhormonok
  - ✓ szteroidhormonok
  - ✓ egyes szteroidszármazékok (pl. kalcitriol)
- **intracelluláris receptor**, rajta hormonkötő és DNS-kötő domén
- hormon-receptor komplex adott gének specifikus szakaszához kötődik és **szabályozza a génátírást** → a **receptor transzkripciós faktor egyben**
- utána hormon és receptor elengedi egymást, receptor visszatér a plazmába, hormont a sejt átalakítja (inaktiválja)



Hormon-receptor kölcsönhatás II.

G-fehérje kapcsolt receptorokon át ható hormonok

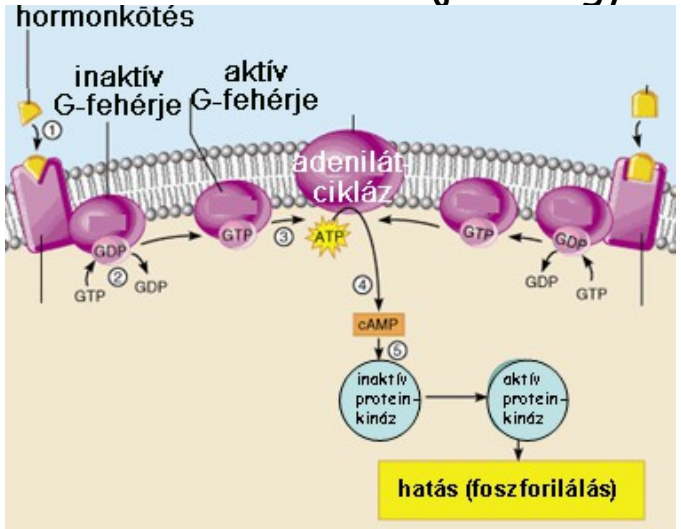
- **pl. vazopresszin, oxitocin, „releasing hormonok", ACTH, glukagon**
- különböző másodlagos hírvivő útvonalak aktivációja

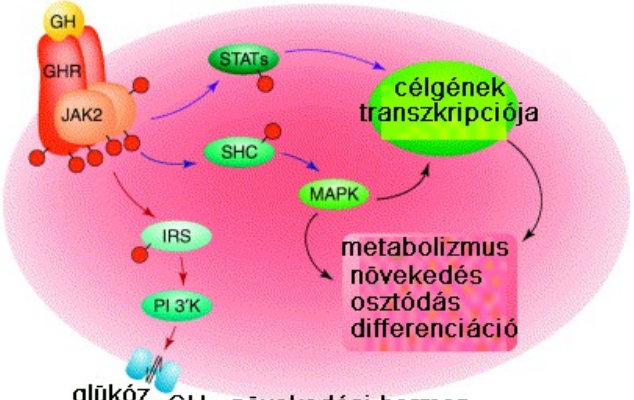
tirozin-kináz receptorokon át ható hormonok

- **inzulin, növekedési faktorok** (pl. IGF-1)
- maga a receptor fehérje tirozin-kináz aktivitású → hormonkötés után különböző fehérjék foszforilációja → génátírás, sejtciklus, enzimek működése és sejtváz egyaránt változhat

tirozin-kináz kapcsolt receptorokon át ható hormonok

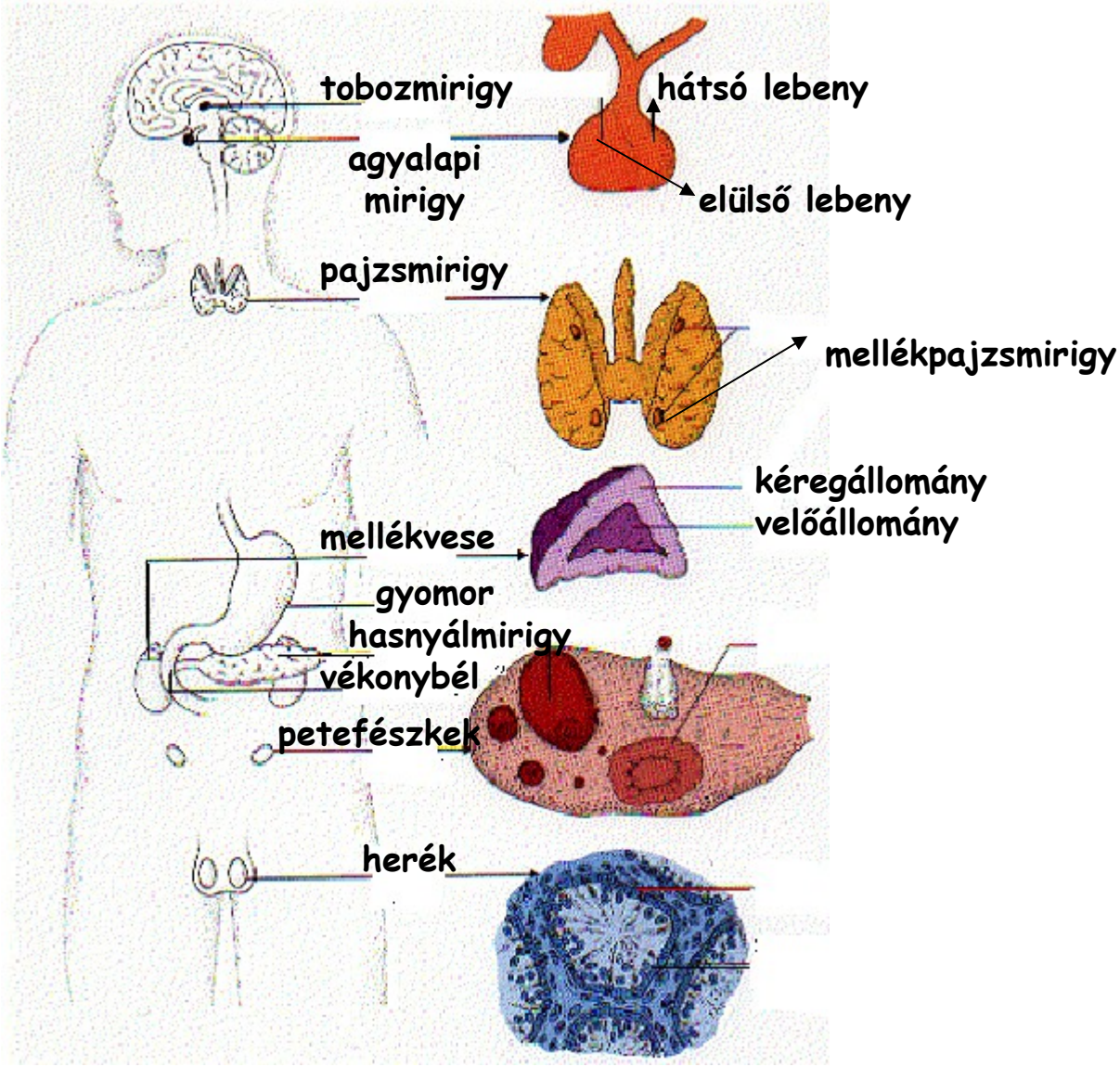
- **növekedési hormon, prolaktin**
- a receptor a membrán belső felszínén elhelyezkedő tirozin-kináz enzimhez kapcsolódik
- hormonkötés után különböző fehérjék foszforilációja → génátírás, sejtciklus, enzimek működése és sejtváz egyaránt változhat



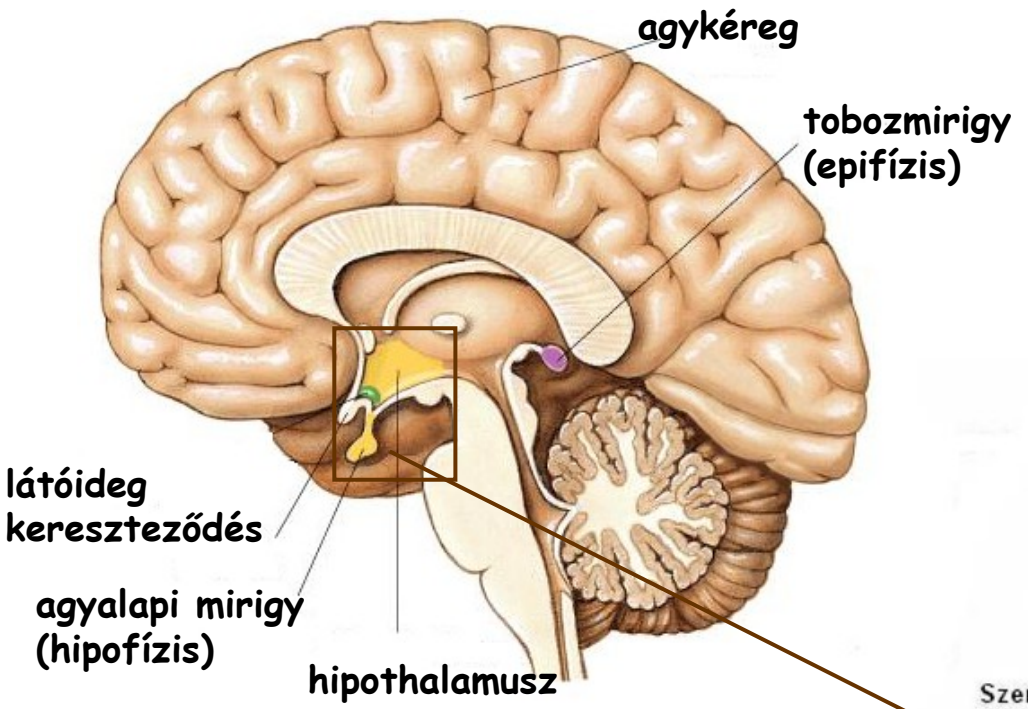


GH - növekedési hormon
GHR - növekedési hormon receptor
JAK2 - Janus-arcú kináz
STAT - Signal Transducer and Activator of Transcription
MAPK - mitogén-aktivát protein-kináz

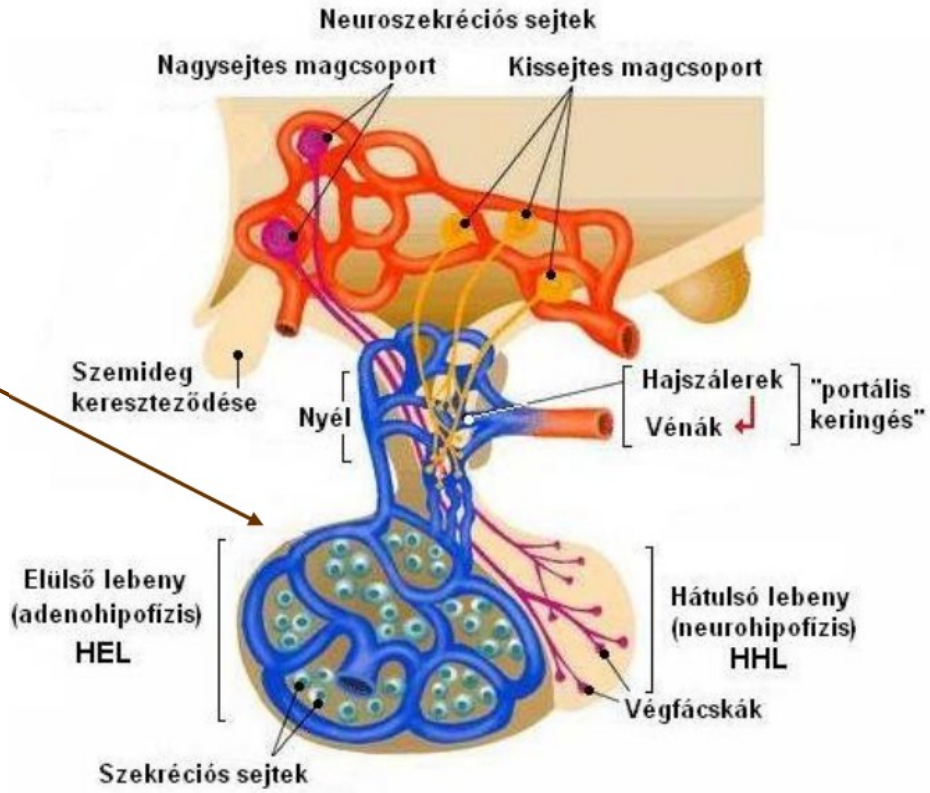
Főbb endokrin mirigyek



Hipothalamo-hipofizeális rendszer



Hipotalamusz különböző magcsoportjai



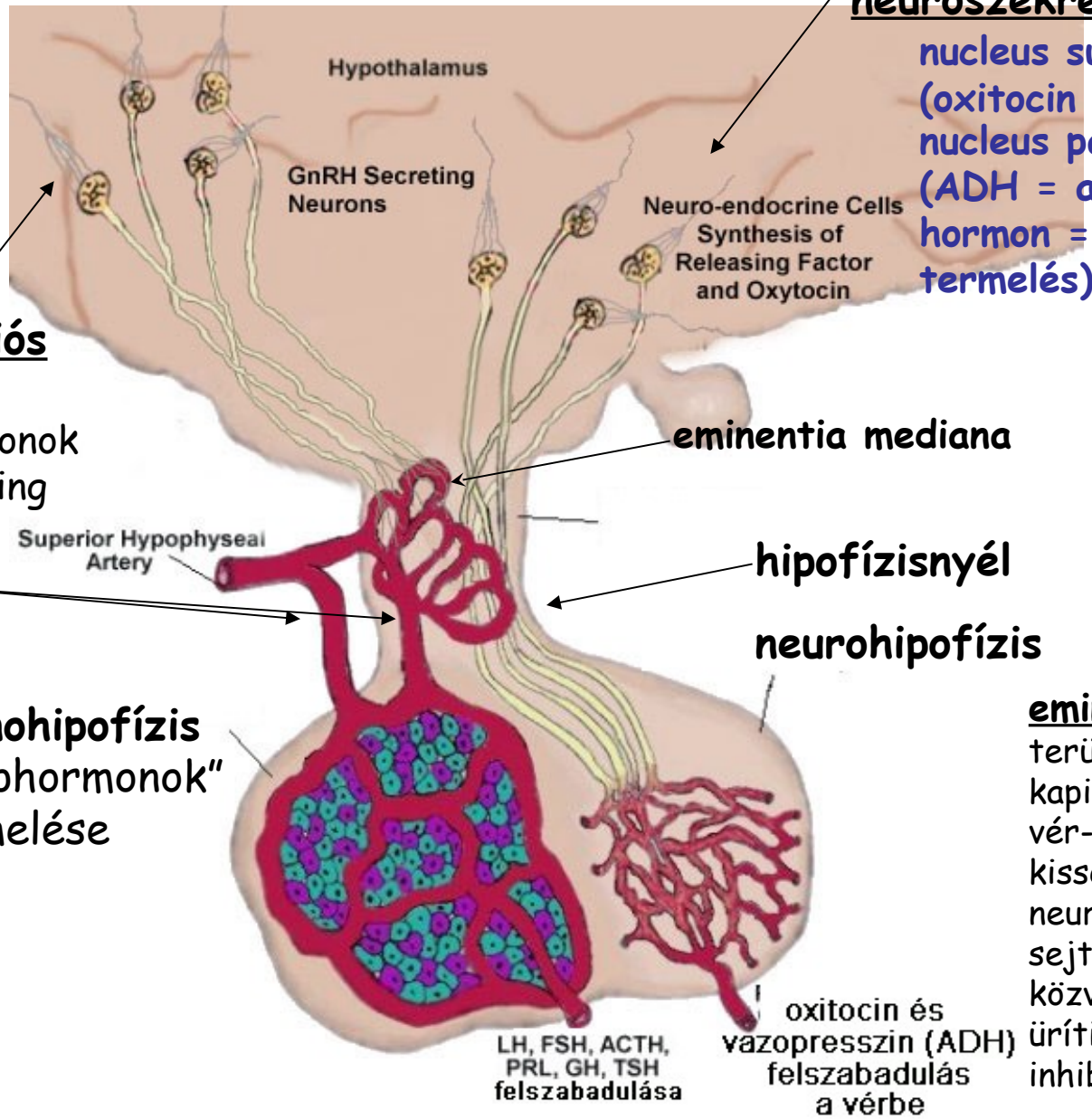
Hypothalamo-hypophysealis rendszer

nagysejtes neuroszekréciós rész

nucleus supraopticus (oxitocin termelés)
nucleus paraventricularis (ADH = antidiuretikus hormon = vazopresszin termelés)

kissejtes neuroszekréciós rész

✓ releasing hormonok
✓ release-inhibiting faktorok



eminentia mediana

hipofízisnyél

portális erek

neurohipofízis

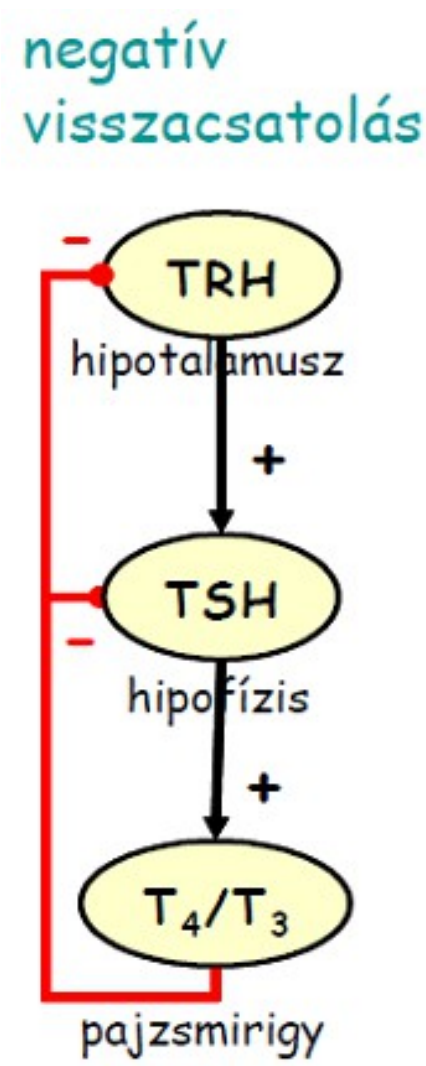
adenohipofízis
„trophormonok" termelése

eminentia mediana
területén átfutó kapillárisokon nincs vér-agy gát → a kissejtes neuroszekréciós sejtek axonjai itt közvetlenül a vérbe ürítik a releasing és inhibiting faktorokat

Az adenohipofízis hormonjai, elválasztás szabályozása

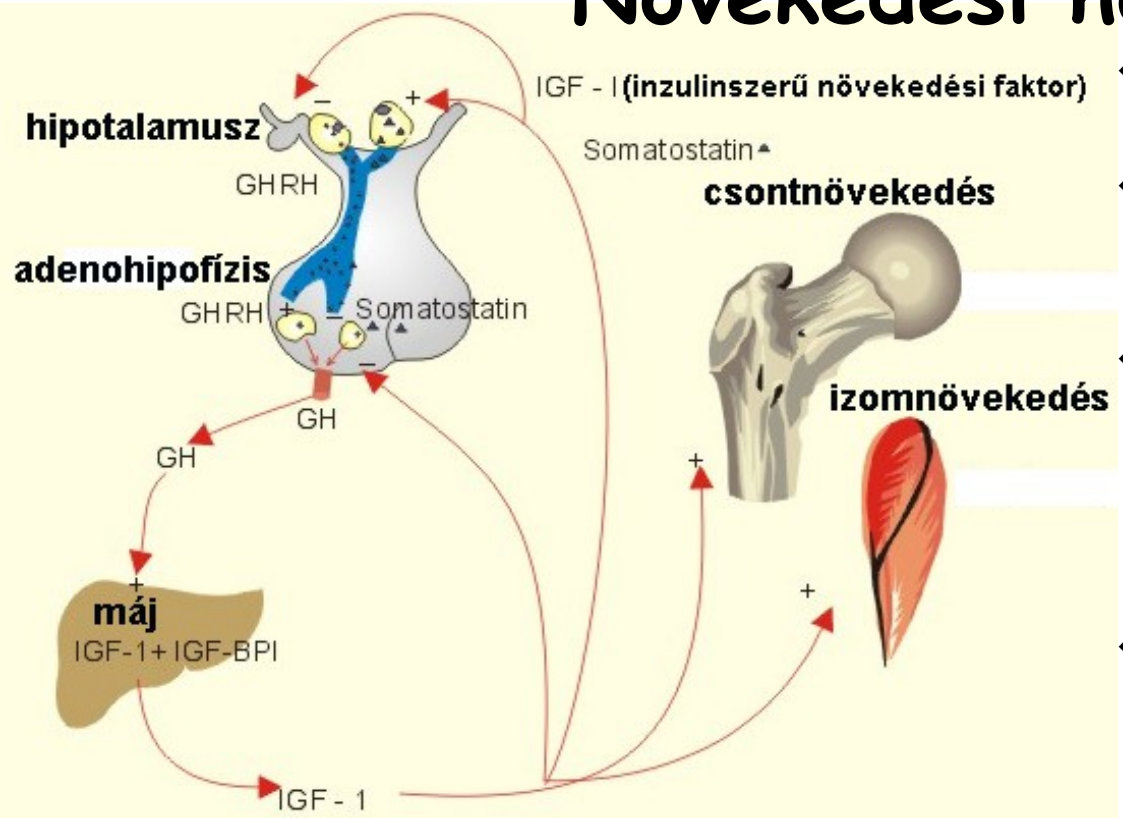
Hipotalamikus hormon	Hipofízis hormon	célszerv	célhormon
Testi sejtekre ható hormonok			
GHRH növekedési hormon felszabadulását serkentő GHRIH (szomatosztatin) növekedési hormon felszabadulását gátló	növekedési h. (GH)	máj és egyéb sejtek	- közvetlen szöveti hatás
PRH prolaktin felszabadulását serkentő PRIH (dopamin) prolaktin felszabadulását gátló	prolaktin (PRL)	emlő	- közvetlen szöveti hatás
Szabályozó peptid hormonok			
TRH CRH	TSH ACTH	pajzsmirigy mellékvesekéreg	trijódtironin tiroxin glukokortikoidok mineralokortikoidok androgének
GnRH (szomatorelin)	LH FSH	ivarszervek	ösztrogén progeszteron tesztoszteron

A hormontermelés szabályozása a hipotalamo-hipofizeális-perifériás szervek rendszerében



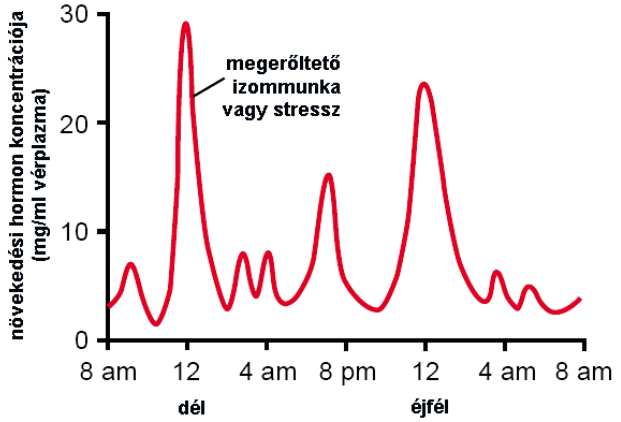
- hypothalamus és az adenohypophysys hormonjai: pulzáló felszabadulás → célsejtek hormonérzékenységének fenntartása
- pulzáló felszabadulás megszűnik → a célszerv érzéketlenné válik a hormon iránt (olyan állapot jöhet létre, mintha a hormon hiányozna → lásd: anabolikus szteroidok → heresorvadás)
- pulzáló felszabadulás szabályos ciklusokban → biológiai óra (nucleus suprachiasmaticus) működése (ultradián ~ 90 perces; cirkadián (napi), havi ritmusok)
- **Negatív visszacsatolás**:
  - ✓ az adenohypohysys hormonjainak hatására a célszervben újabb hormon (perifériás hormon)
  - ✓ perifériás hormon gátolja az adenohypophysys trophormon és a releasing faktor termelődését
- **Pozitív visszacsatolás:**
  - GnRH és gonadotrop hormonok esetében: „LH-csúcs" az ovuláció előtt: ösztrogén **fokozza** a GnRH elválasztást

Növekedési hormon (GH)



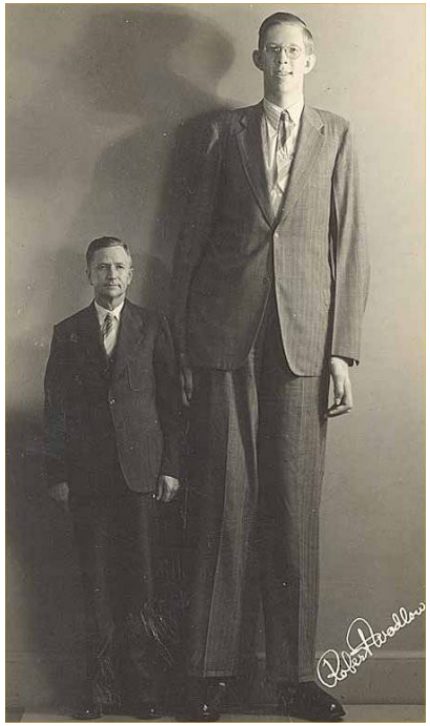
- növekedés legfontosabb szabályozója
- GHRH fokozza a szekréciót, szomatosztatin (GHRIH) gátolja
- „GH-önkorlátozás": GH fokozza a hipotalamuszban a szomatosztatin termelését, ami aztán gátolja a GH termelést
- GH hatására a májban IGF-1 keletkezik, ami fokozza a szomatosztatin termelést és gátolja a GH termelést

- napi ritmus a felszabadulásban
- pulzáló szekréció
- legnagyobb mértékű felszabadulás mélyalvás alatt, az éjszaka elején



- GH termelést fokozza:
  - ✓ **vércukorszint csökkenése**
  - ✓ **egyes bázikus aminosavak vérszintje** (arginin, ornitin) → **pozitív nitrogénegyensúly** (fehérjeszintézis fokozódik, ureatermelés csökken)
- GH **fokozza a zsírlebontást** (lipolízist) (időskor: GH szint csökken → több zsírszövet és kevesebb izomszövet)

A növekedési hormonnal kapcsolatos zavarok



<u>törpenövés („hipofízer törpe”)</u>

- testarányok közel normálisak
- alacsony vagy nulla GH-szint, alacsony IGF-1-szint
- nincs GH-indukált zsírbontás → elhízás és alacsony vércukorszint
- Laron-törpeség: magas GH-szint, de nem működik a GH receptora

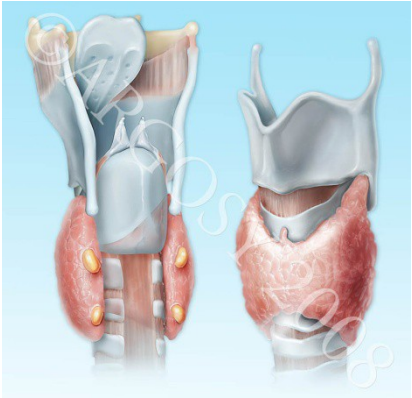
<u>óriásnövés (gigantizmus)</u>

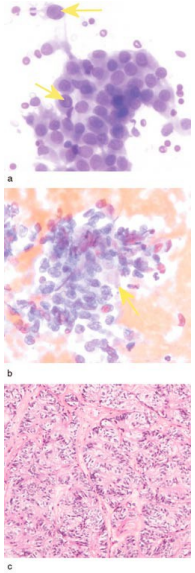
- GH túltermelés a növekedés lezárulása előtt (főként adenohipofízis adenómája miatt)
- magas GH- és IGF-1-szintek
- magas vércukorszint, inzulinrezisztencia

<u>akromegália („boszorkánykór”)</u>

- GH túltermelés a növekedés lezárulta után
- a test „végei” (ún. akrák) növekednek (nyelv, orr, fülkagyló, kezek stb.)

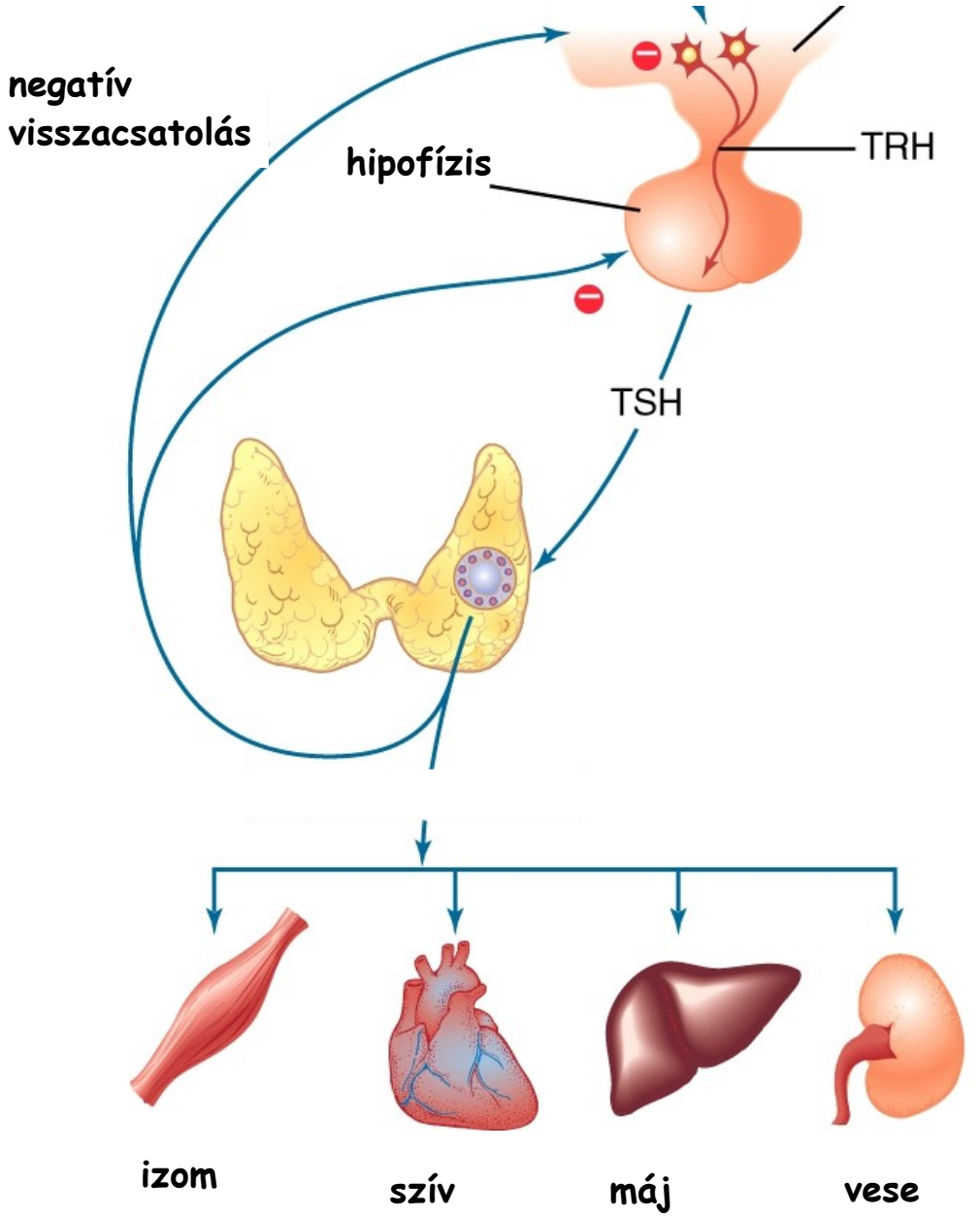
A pajzsmirigy működése I.





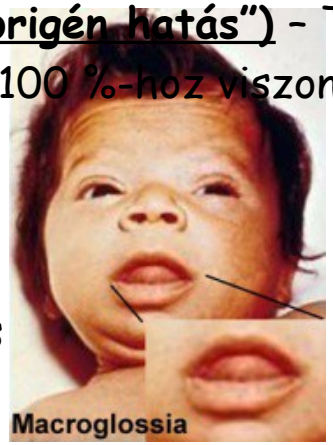
- ❖15 – 25 g tömegű mirigy
- ❖gége ill. légcső két oldalán

- ❑ pajzsmirigyhormonok:
  - ✓**tiroxin (T_4)**
  - ✓**trijódtironin (T_3)**
  - ✓mindkettő jódtartalmú aminosav-származék
- ❑ jód felvétele a táplálékkal és az ivóvízzel
- ❑ pajzsmirigysejtek jodid-transzportrendszerükkel a vérből veszik fel a jódot



A pajzsmirigy működése II.

- **TRH (thyrotropin-releasing-hormon):** hipotalamusz kissejtes neuroszekréciós részéből
- **TSH (tireoidea-stimuláló hormon**):
  - megfelelő TSH szint kell pajzsmirigy szöveti állományának fenntartásához → **alacsony TSH szintnél a mirigy sorvad** → T_3/T_4 termelés van, de kevés
  - sok TSH: pajzsmirigy sejtek megnagyobbodnak, majd elszaporodnak → golyva (struma)
- **kevés pajzsmirigyhormon termelődése (jódhiány, jódfelvétel gátolt stb.)** → **negatív visszacsatolás elmarad** → **magas TSH szint** → golyva → hiába nagyobb méretű a pajzsmirigy, nem termel elég hormont
- **T_3/T_4:**
  - intracelluláris receptorok, génátírás szabályozása
  - morfogenetikus szerep: gyerekkori hormonhiány miatt zavart idegrendszeri fejlődés és törpeség (→ **kreténtörpeség)**
  - **szervezet alap energiaforgalmának beállítása („kalorigén hatás")** – T3/T4 nélkül az energiaforgalom csak 60 %-os (T_3/T_4 jelenlétében 100 %-hoz viszonyítva)
  - túlműködés: az energiaforgalom 80 %-al nőhet
    - **T3/T4** beadása:
      - iontranszport a membránokon keresztül gyorsul, fokozott sejtlégzés, több mitokondrium
      - közvetlen szívhatás → fokozott szívműködés



A pajzsmirigy kóros működése

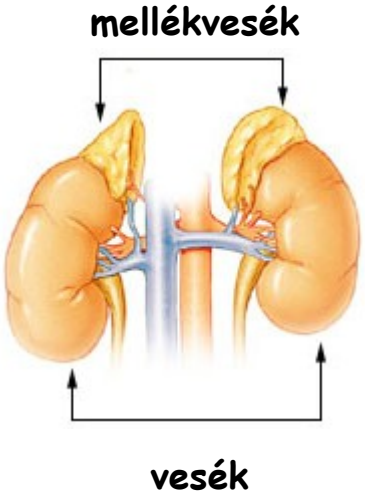
A pajzsmirigy túlműködése (hyperthyreosis)

- gyorsabb anyagcsere
- fogyás, pedig sokat esznek
- testhőmérséklet emelkedése
- reflexek élénkülnek
- vázizmok sorvadnak
- csontritkulás
- mentális és a pszichés működések fokozottak
- ingerlékenység, érzelmi labilitás
- Basedow-kór: leggyakoribb hyperthyreosis-típus
  - ✓ szemek kidüllednek, szemgödör dúsul, golyva
  - ✓ autoimmun betegség, antitestek a TSH receptorok ellen → alacsony TSH szint

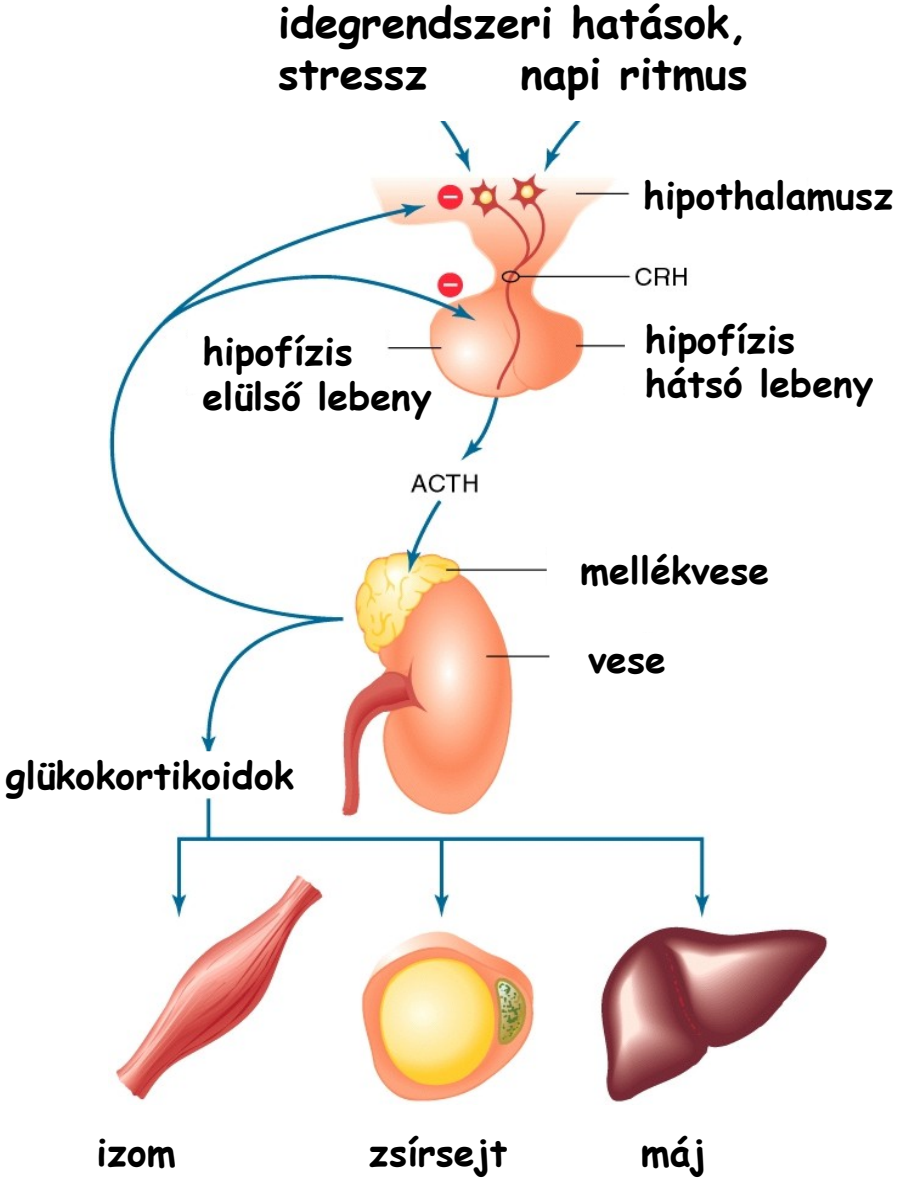
A pajzsmirigy alulműködése (hypothyreosis)

- alapanyagcsere csökken
- elhízás
- mentális és a pszichés működések lanyhulnak
- nemi funkciók megszűnnek
- sok TSH → golyva alakul ki
- T3/T4 adással kezelhető

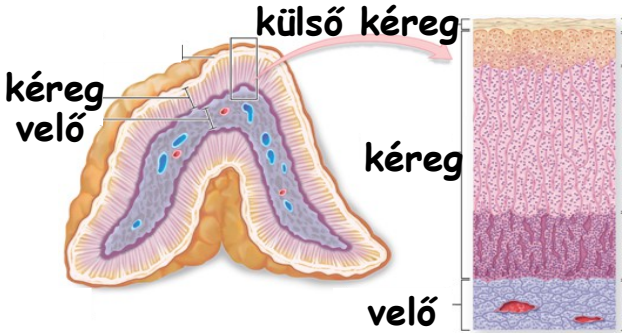
A mellékvesekéreg funkciói



- vesék pólusán kétoldalt
- 4-5 g töneg
- mellékvesék pusztulása kezelés nélkül halálos



A mellékvesekéreg működése I.



mineralokortikoidok (aldoszteron)

glukokortikoidok (kortizol)

androgén hormonok (tesztoszteron előanyagai)

)

<u>Glükokortikoidok (kortizol)</u>

- **<u>éhezéskor az anyagcsere alkalmazkodását teszi lehetővé</u>**
- éhezés: normális vércukorszint adott hormonokkal tartható fenn, amelyek elősegítik a tápanyagok mobilizációját a raktárakból
- ehhez a megfelelő enzimszinteket a glükokortikoidok biztosítják
- **<u>ACTH → glukokortikoidok → glukoneogenezis (májban):</u> nem-szénhidrát tápanyagokból (tejsavból, glicerinből, aminosavakból) glükóz képződik**
- **csökkentik az izom- és a zsírszövet glükózfelhasználását** (kevésbé tud belépni a sejtekbe a glükóz)
- **zsír szintézisét (lipogenezis) is csökkentik**
- nagy dózisban gyulladáscsökkentő hatás és elnyomják az immunrendszer működését (immunszuppresszió) → **szteroid gyulladáscsökkentők**
- szekréció teljes mértékben ACTH-szabályozott

A mellékvesekéreg működése II.

Mineralokortikoidok (aldoszteron)

- **renin – angiotenzin- aldoszteron rendszer**
- **Na^+ konzervációja (vesén keresztül)**
- krónikus Na^+-hiány: aldoszteronszintézis megnő
- sok Na^+ bevitele: aldoszteronszint csökken
- **túl sok K^+ elleni védekezés → K^+ ürítés fokozása** (legfontosabb a vesében, de vastagbélben, nyálmirigy kivezetőcsöveiben, verejtékmirigyekben)
- **H^+ szekréció fokozása a gyűjtőcsatorna közbeékelt sejtjeiben**
- vastagbél: Na^+/H^+ cserélő működésének fokozása → **Na^+ felszívódik a vastagbélből, H^+ pedig ürül**

Androgének

- legnagyobb mennyiségben a **dehidroepiandroszteron (DHEA)** képződik
- DHEA gyenge androgén hatású, de perifériás szövetekben továbbalakul aktív androgénekké: **tesztoszteronná és 5-alfa-dehidrotesztoszteronná**
- **androgénekből ösztrogének is keletkeznek**
- szintézis szabályozása:
  - ACTH szintjére nem hatnak vissza
  - gonadotrop hormonok nem szabályozzák a mellékvesekéreg androgéntermelését, a heréét (a Leydig-sejtekben) azonban igen

A mellékvesekéreg kóros működése

Mellékvesekéreg belső részének túlműködése

Cushing-kór (sok ACTH)

Cushing szindróma (sok kortizol)

- leggyakoribb ok: adenohipofízis tumor
- androgén-túladagolás (pl. dopping) is kiválthatja
- ACTH folyamatosan, egész nap felszabadul (nem pulzusosan)
- sok glükokortikoid, de kiesik a negatív visszacsatolás az ACTH-ra
- izomzat sorvad, izomgyengeség
- zsírszövet felhalmozódás arcon („holdvilágarc"), nyakon és törzsön
- végtagokból viszont eltűnik a zsír, elvékonyodnak
- androgének szekréciója fokozódik →szőrösödés

  fokozott inzulin-szekréció mellett inzulin rezisztencia → hiperglikémia

Michael Santoro and his twin sister, Paula, who had Cushing's Syndrome.

Mellékvesekéreg külső részének túlműködése

Conn szindróma

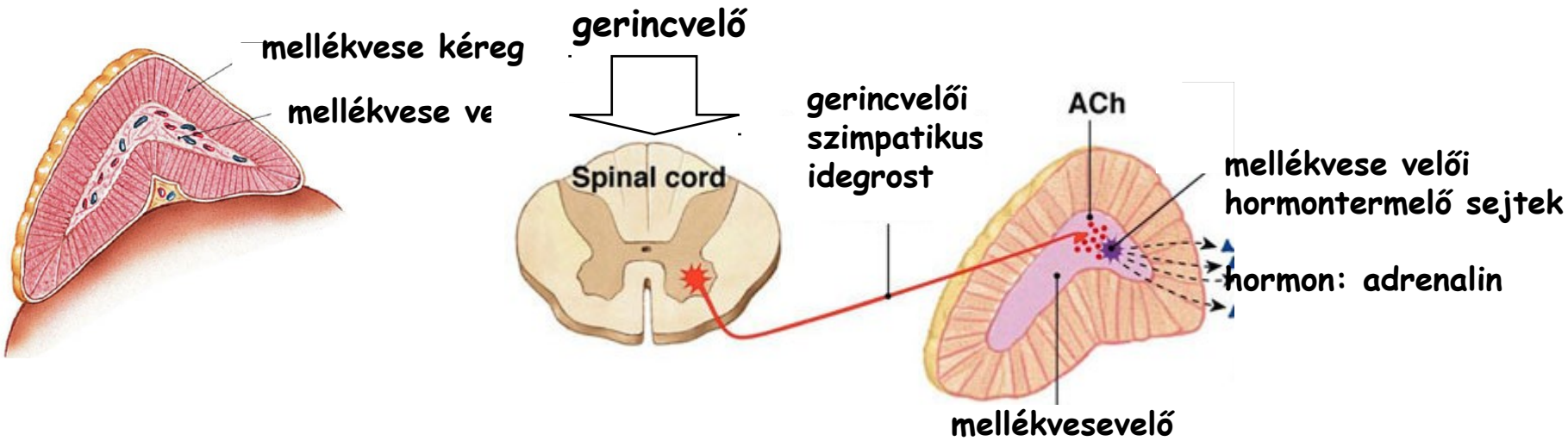
- **aldoszteron túltermelés**
- Na^+ megtartása fokozódik → magas vérnyomás
- fejfájás
- K^+ szint csökken a vérben → fáradékonyság

A mellékvesekéreg alulműködése vagy teljes pusztulása

Addison-kór (bronzkór)

- régen halálos volt
- mineralokortikoid hiány miatt:
  - ✓ fokozott sóvesztés → kevés Na^+ a testfolyadékokban
  - ✓ extracelluláris folyadék térfogata csökken
  - ✓ vér besűrűsödik
  - ✓ artériás vérnyomás csökken → keringés összeomlik
- nincs negatív visszacsatolás → proopiomelanokortin peptidek (POMC; köztük ACTH) szintje nő →bőr melanociták stimulációja → pigmentáció

A mellékvesevelő működése



- szervezetet fenyegető helyzetek vagy nagyfokú többletteljesítmény igénye: <u>**szimpatoadrenális aktiválódás**</u>
  a) **szimpatikus rendszer általános aktivációja**
  b) **mellékvesevelő katekolamin-szekréciója** (főleg adrenalin, kisebb részben noradrenalin)
- <u>**CANNON: „vészreakció" („fight or flight")**</u>
- katekolamin-szekréció: **kromaffin sejtek**
- **szekréciót egyedül a kromaffin sejtek szimpatikus beidegzése irányítja: praeganglionaris (nem átkapcsolódott) kolinerg idegrostok**
- adrenalin kizárólag a mellékevesekéregből származik, noradrenalin főként a szimpatikus posztganglionáris idegrostokból

Vércukorszint szabályozás - a hasnyálmirigy hormonjainak szerepe

<u>hasnyálmirigy endokrin funkciójú része:</u>
<u>Langerhans-szigetek</u>

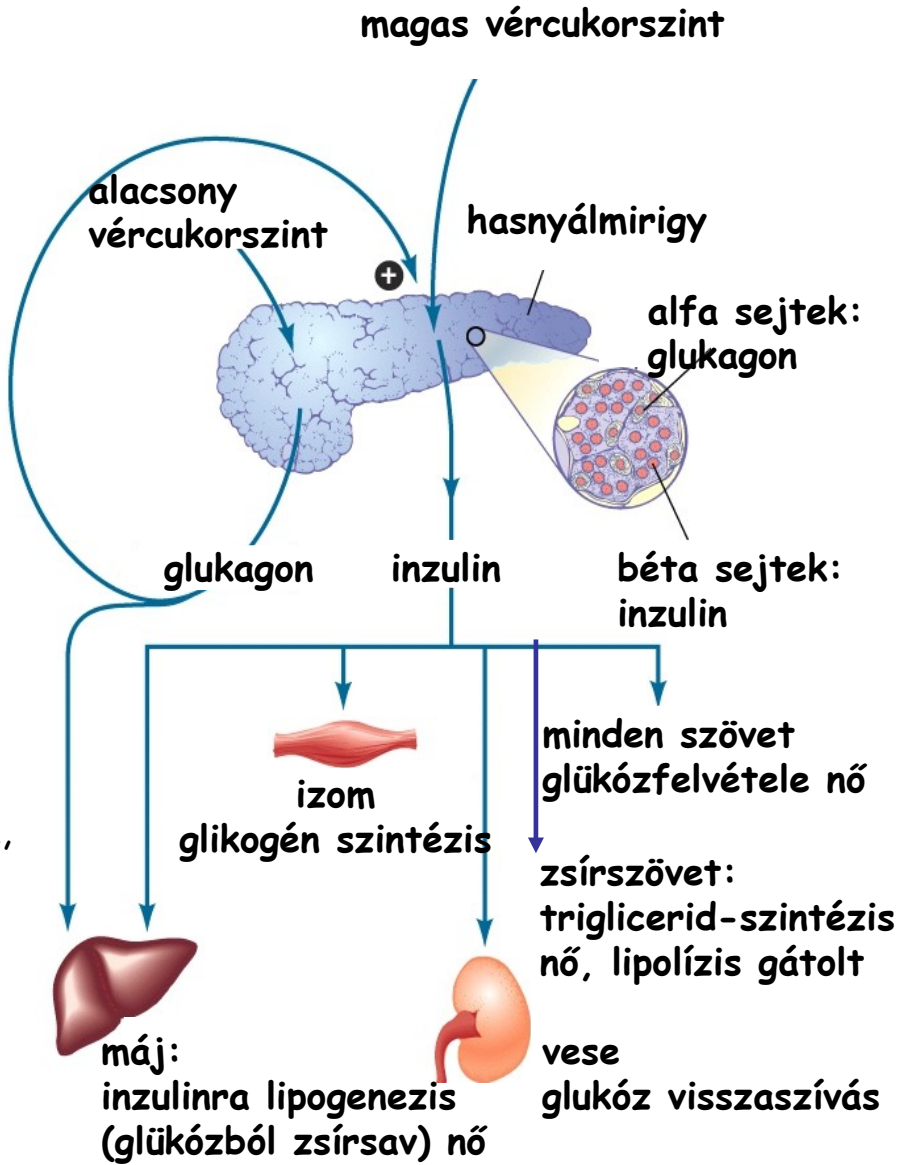
- A-sejt: **glukagon**
- B-sejt: **inzulin**
- D-sejt: **szomatosztatin** → A- és B-sejtet is gátolja

<u>Inzulin</u>

- ✓ **vércukorszint növekedés** (illetve egyes felszívódott aminosavak) → inzulin elválasztás fokozódása → vércukorszint csökken
- ✓ alap inzulinszint folyamatosan kell a sejteknek
- ✓ glükóztranszport a sejtekbe inzulinnal: GLUT4 transzporter megjelenik a membránban
- ✓ sok sejt glükóztranszportja **<u>független az inzulintól (!)</u>**: máj, neuronok, vörösvértestek, vékonybél és vesetubulus hám

<u>Glukagon</u>

- májból glukóz mobilizálás
- vércukorszint-emelő hatás ill. glükóz vérszintjének fenntartása



Inzulin hatásai

Legfontosabb hatások:

- **glikogénfelépítés fokozása** (glikogenezis; a glikogén a glukóz raktározódási formája májban és izomszövetben)
- **glikogénlebontás (glikogenolízis) gátlása** (főképpen a májban)
- **triglicerideк mozgósításának (lipolízis) gátlása** (zsírszövetben)
- **sejtek glükóz-felvételének és égetésének stimulálása** (főleg izom- és zsírszövetben)
- **aminosavfelvétel és beépítés fokozása** (pl. izomszövetben)
- **sejtek kálium-felvételének fokozása** (izomszövetben, zsírszövetben, májban)

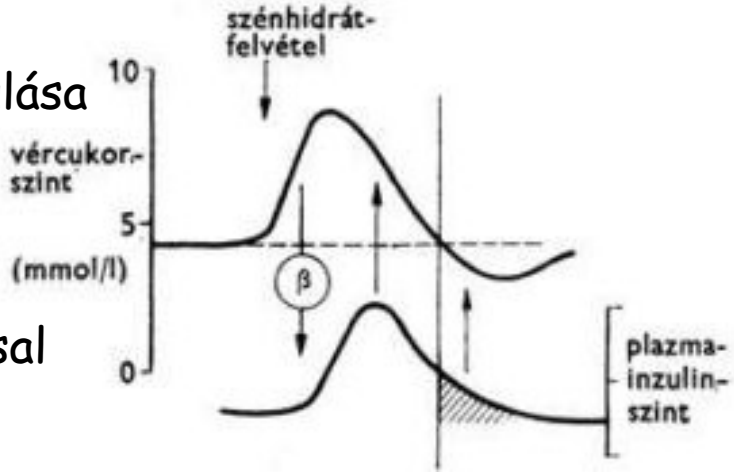
Cukorbetegség

I-es típusú

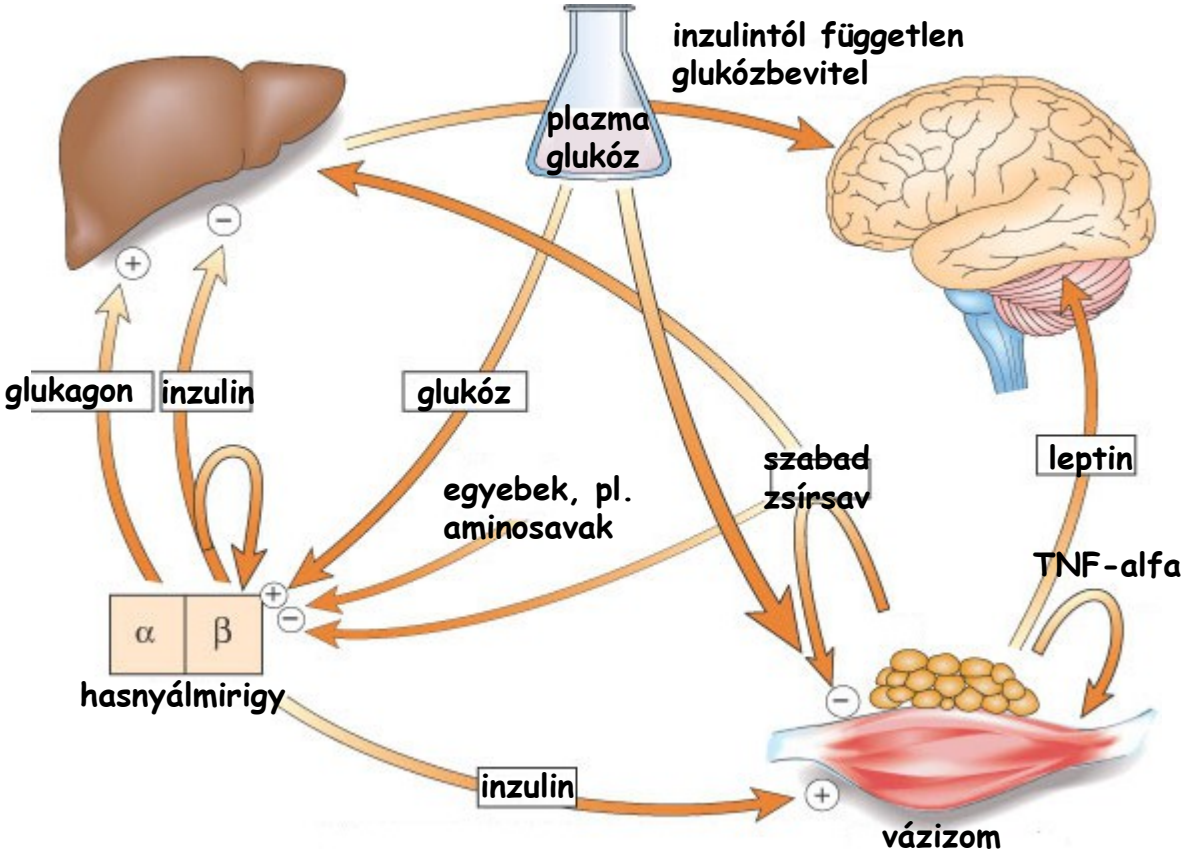
- inzulinhiány, glukagontúltermelés
- B-sejtek szelektív, autoimmun eredetű pusztulása

II-es típusú

- van inzulin, de inzulin-rezisztencia alakul ki
- glukagontúltermelés itt is
- esetek egy részében összefüggheт az elhízással



Az anyag és energiaforgalom szabályozása



Alapanyagcsere:

- ✓ teljes nyugalomban
- ✓ semleges hőmérsékleten
- ✓ felöltözve
- ✓ 20 °C-on
- ✓ éber állapotban
- ✓ mozgás nélkül

mérhető energiaforgalom

Vércukorszintet emelik:

- **glukagon**
- **katekolaminok**
- **glukokortikoidok**
- **pajzsmirigyhormonok**
- **(növekedési hormon)** – inkább a fenntartásban vesz részt

Vércukorszintet csökkenti:

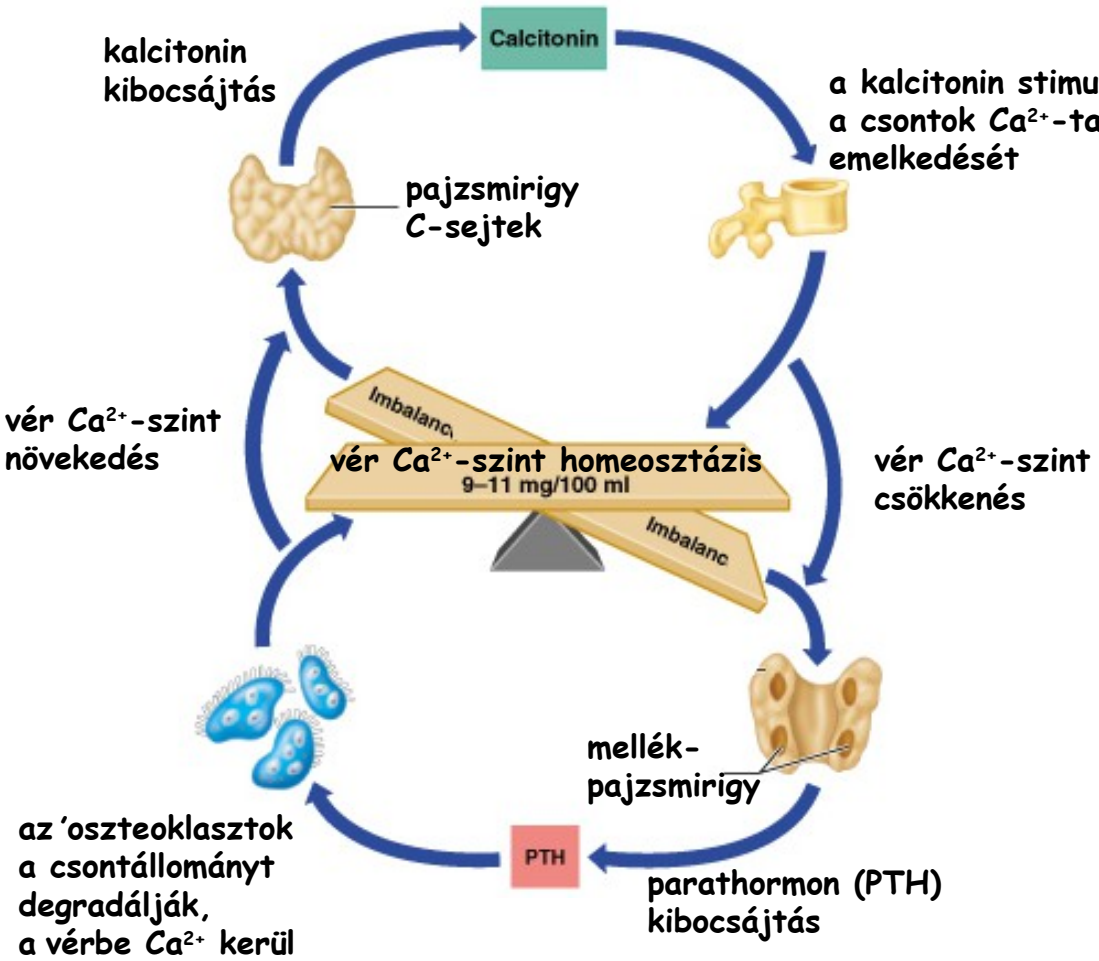
- **inzulin**

inzulin: A - 21as.,B - 30 as
glukagon: 29 as
leptin: 161 as

Leptin:

- a fehér zsírszövetből felszabaduló peptidhormon
- táplálékfelvétel hosszú távú szabályozása
- hiánya túlevést és elhízást indukál

Ca^{2+}-forgalom szabályozása



Ca^{2+} szerepe:

- csontállomány felépítése
- ideg-, izom ingerlékenység biztosítása
- membránstabilizátor → befolyásolja az Na^{+}-csatornák nyitási küszöbét
- felszíni fehérjék semlegesítése a glikokalixban
- véralvadás
- intracelluláris enzimműködések
- foszfátion kötés
- fehérjéhez kötődés – pH-függés

parathormon (PTH):

- ✓ veséből kalcium visszaszívást fokozza (távoli kanyarulatos csatornában)
- ✓ bélben kalcitriol képződését elősegíti → Ca^{2+}-felszívás fokozódik

kalcitonin:

- aktivált oszteoklasztokat leállítja → Ca^{2+} beépül a csontokba
- vesében fokozott Ca^{2+}-ürítés

Nemi működések szabályozása
A nemiség szintjei

Genetikai nem: **ivari kromoszómák** (XX illetve XY genotípus)

Gonadális nem:

- ivari kromoszómák döntik el, hogy a **magzati primitív gonádtelepek milyen irányba kezdenek el differenciálódni**
- Y kromoszóma jelenlétekor mindenképpen here fejlődik ki
- ha nincs Y, akkor here nem alakul ki, de normális petefészek csak akkor lesz, ha két X van jelen

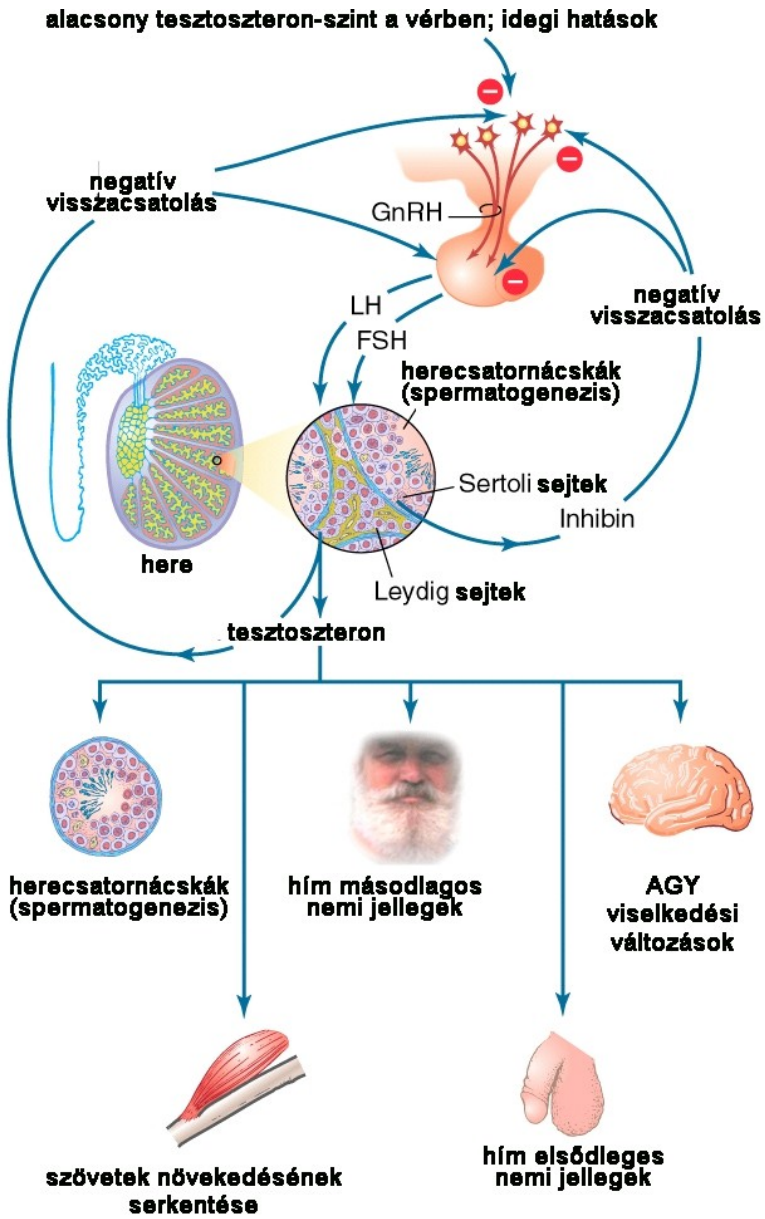
Genitális nem:

- hím nemi hormonok hatására (here hormontermelése) korai magzati életben a nemiszerv-kezdemények hím irányba fejlődnek
- hím nemi hormonok hiányában női nemi szervek alakulnak ki
- **elsődleges nemi jelleg** → újszülöttkorban válik nyilvánvalóvá

Pszichoszociális nem:

- pubertáskorban másodlagos nemi jellegek kialakulása
- pubertáskorban a hipotalamusz működése megváltozik : GnRH elkezd termelődni → gonadotrop hormonok (FSH és LH) felszabadulása
- **milyen neműnek tartja magát, illetve milyen neműnek tartják őt a többiek**

Hím nemi működések I.



- a hímivarsejtek osztódását és érését az **FSH (foliculusstimuláló hormon)** serkenti
- a spermiogenezis ütemének szabályozásában fontos hormon az **inhibin**
- inhibin termelődésének üteme arányos a spermiumok képzésével, vérszintjének emelkedése gátolja az FSH termelését
- herecsatornák között ún. **Leydig-sejtek** → a **tesztoszteron**t termelik. tesztoszteron-termelés trophormonja az **LH (luteinizáló hormon)**
- negatív visszacsatolás: a tesztoszteron felszabadulása gátolja a GnRH elválasztást → csökken az LH elválasztás.
- **férfiakban a GnRH és az FSH/LH elválasztása folyamatos**, nincs meg a nőkre jellemző 28 napos ciklus

Hím nemi működések II.

- a tesztoszteron termelésében (és hatásaiban) az élet folyamán **3 nagy jelentőségű tartós emelkedés**:
  1) **<u>magzati élet 8-10. hete</u>**:
     - hCG hatására a here tesztoszterontermelése fokozódik
     - nemi szervek hím irányba differenciálódnak
  2) **<u>születés utáni 2-3. hónap</u>**:
     - gonadotrop hormonok termelését szabályozó neuroszekréciós mechanizmus ciklikusságának kioltása
  3) **<u>pubertáskor</u>**:
     - másodlagos hím nemi jelleg kialakulása: szőrzet, izmok, mély hang, libidó, agresszivitás
- 30 éves kor után a Leydig-sejtek érzékenysége az LH iránt elkezd csökkenni → vérplazma tesztoszteronszintje elkezd csökkenni → lassú **férfiklimax**

Női nemi működések

- petefészek: petesejtek érése, női nemi hormonok termelése
- nőknél a **hypothalamus gonadotropin releasing hormonját (Gn-RH) termelő neuronjainak aktivitása hullámzó → 28 napos periódusok**
- a GnRH neuronok aktivitásának hullámzása pubertás előtt nem jelenik meg a hormontermelésben
- pubertáskor a hormontermelés fokozatosan emelkedik
- első menstruáció: még nincs tüszőrepedés
- kb. a 20. ciklus során a nők felében már van ovuláció, de több év alatt alakul ki stabilan, hogy a ciklusok nagy része ovulációval is jár
- reproduktív időszak: kb. 15 és 45 év között → utána **klimaktérium**

Az ovulációs-menstruációs ciklus

átlagosan 28 napos ciklus, első napja a menstruáció első napja

Első 14 nap – proliferációs fázis:

- az egyik petefészekben egy **tüsző (folliculus)** kiválik és érésnek indul
- tüszősejtek termelik az **ösztrogén**t → hatására a méhnyálkahártya sejtjei burjánzanak (**proliferációs fázis**)
- ösztrogén termelődését az **FSH** indítja el
- ösztrogén pozitív visszacsatolással LH-felszabadulást vált ki → **LH** kiváltja a tüszőrepedést és segíti a sárgatest kialakulását

12-16. nap között - ovuláció

- **tüszőrepedés (ovuláció)**, a méhkürtbe kerül a petesejt
- ha a petesejt 6-20 órán belül nem termékenyül meg, akkor elpusztul

Második 14 nap - szekréciós fázis:

- megrepedt tüsző helyén **sárgatest (corpus luteum)** alakul ki → **progeszteron**t termel
- progeszteron hatására a méhnyálkahártya átmegy a **szekréciós fázisba**: **vastagodás, mirigyszekréció fokozódás**
- cél: felkészülés a zigóta beágyazódására
- ha nincs beágyazódás: a sárgatest elsorvad → nemi hormonok szintje leesik → a méhnyálkahártya lelökődik → menstruáció

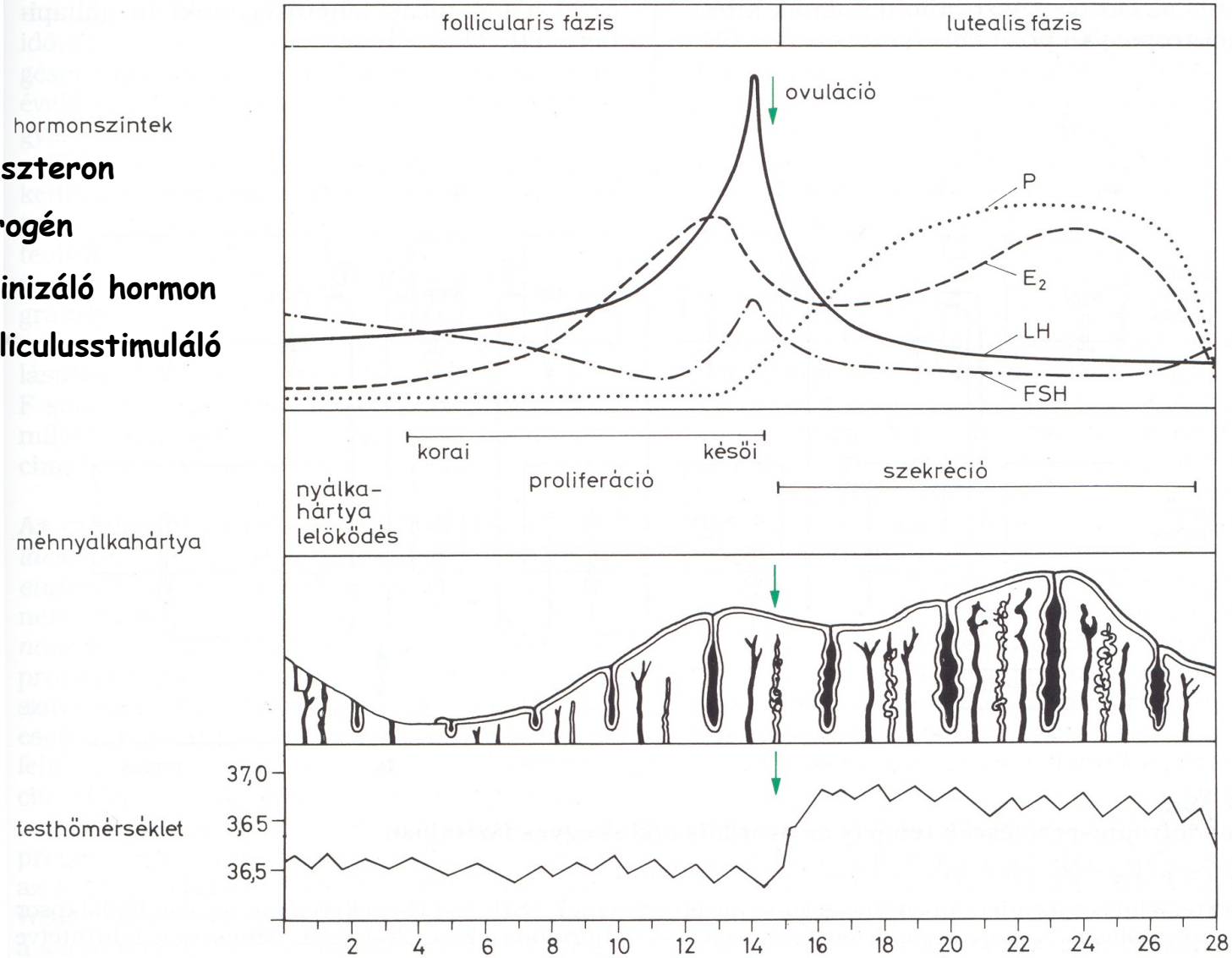
Hormonszintek, testhőmérséklet és a méhnyálkahártya változásai a menstruációs ciklus során

P = progeszteron

E_2 = ösztrogén

LH = luteinizáló hormon

FSH = foliculusstimuláló hormon



a ciklus napjai

0

Terhesség

- megtermékenyítés után a zigóta gyorsan osztódni kezd, 7. nap körül beágyazódik a méh nyálkahártyájába
- megtermékenyítés esetén a menstruáció elmarad → az embrió felszíni sejtjei elkezdik termelni a **hCG**-t (**humán choriogonadotropin hormon**) → megakadályozza a sárgatest elsorvadását → sárgatest megnő (**terhességi sárgatest**) és progeszterontermelése fokozódik
- **terhesség első hetei**:
  - ✓ rohamosan nő a hCG termelés a **méhlepényben (placenta**) → hCG megjelenik a vizeletben is **(→ terhességi tesztek)**
  - ✓ ösztrogén és a progeszterontermelés a petefészekben folyamatosan nő
- **terhesség második felében:**
  - a sárgatest fokozatosan elsorvad és a placenta veszi át a szerepét (a terhesség 8. hetétől)
  - a progeszteron és az ösztrogének szintje folyamatosan emelkedik
  - **a progeszteron meggátolja a növekvő magzat által megnyújtott méhfal-simaizmok összehúzódását és így a vetélést**
- **terhesség utolsó heteiben**:
  - ❑ a progeszterontermelés csökken → méhizomzat ritmikusan összehúzódik → szülés

Szülés

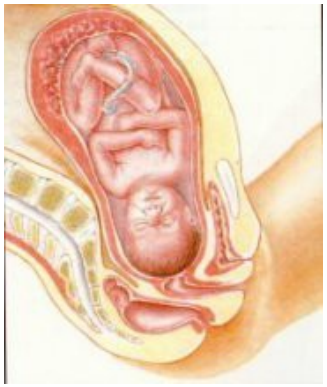
„**0. szakasz**": maga a terhesség (~280 nap)

- **méhizomzat nyugalmi állapotban** van, mert:
  1. **réskapcsolatok (gap junction-ök) alulfejlettek**
  2. **endogén inhibitorok** (relaxin, prosztaciklin PGI_2 és méhből

  származó peptidek); inhibitorok génátírását a progeszteron fokozza

1. szakasz. Előkészítő szerepű.

- ✓gap junction-ök kifejlődnek
- ✓oxitocinreceptorok száma nő
- ✓a méhizomzat ingerlékenysége nő



2. szakasz. Aktív

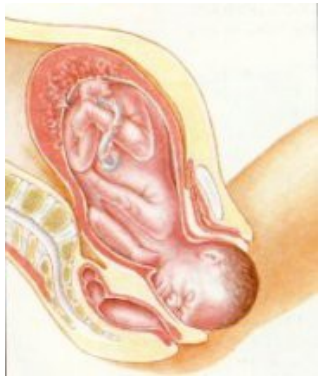
- erőteljes, koordinált méhkontrakciók → tágul a szülőcsatorna

3. szakasz.

- ❖rekesz-, mellkasi- és hasizmok kontrakciója → kitolás →újszülött megszületése majd a placenta is „megszületik"

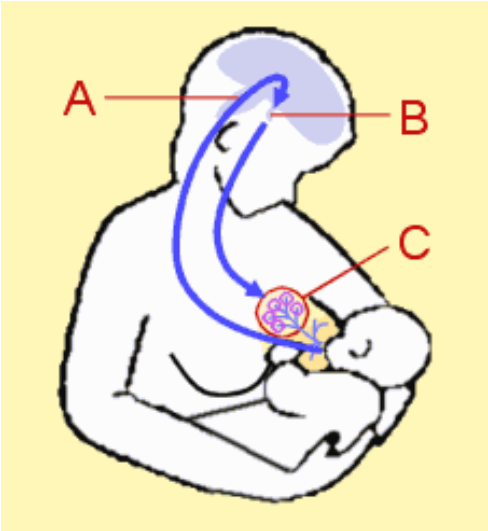
Szülés után: tónusos, tartós kontrakciók → a vérzés elállítása

Életfontosságú!



Prolaktin (PRL)

- emlőmirigyek tejelválasztást serkenti, mennyisége ugrásszerűen nő a szoptatás alatt
- terhesség alatt a magas ösztrogénszint fokozza a PRL-termelő idegsejtek számát
- terhesség alatt az ösztrogén gátolja a PRL hatását az emlőmirigyekre → PRL csak a szülés után tudja kifejteni a tejtermelést fokozó hatását



Oxitocin

- hipotalamusz **nagysejtes neuroszekréciós sejtjei** termelik a **nucleus supraopticus-ban**
- a **szülés folyamatában permisszív tényező** → lehetővé teszi, hogy pl. a prosztaglandinok elindítsák a méhkontrakciókat
- kritikus a szerepe az ún. **terminális kontrakciókban**: az újszülött és a placenta megszületésében és a szülés utáni, a vérzést elállító tónusos kontrakciókban
- a szülést meg lehet vele indítani, de spontán szülésnél nem emelkedik a koncentrációja
- az emlőben fokozza a simaizmok összehúzódását és ezzel a tej kiürülését
- az emlőbimbó mechanikai ingerlése (csecsemő szopó mozgása) serkenti a termelődését
- viselkedési hatások: kötődés kialakulása, utódgondozó viselkedés