

## Hormonaalne kontroll

Arvo Tuvikene

Organismi paljud funktsioonid on hormoonide kontrolli all. Hormonaalset kontrolli käsitletakse keemilise kontrollina ja vastandatakse neuraalsele kontrollile. Kuid ka närvisignaali liikumine on sageli keemilise iseloomuga (keemilised vs. elektrilised sünaptsid). Ka närvisüsteem allub hormonaalsele kontrollile ning on ise hormoone produtseeruv struktuur.

Kõik organismis toimuvaid protsesse reguleerivad kemikaalid pole hormoonid. Näiteks CO<sub>2</sub> reguleerib organismis hingamist, kuid ei kuulu endokriinsesse süsteemi.

Hormoon on aine, mida kasutatakse rakkudevahelisel signaliseerimisel. Kõik hulkraksed organismid (kaasaarvatud taimed) toodavad hormoone.

Mitmed organismis toimuvaid protsesse kontrollivad nii endokriin- kui ka närvisüsteem. Peamine erinevus kahe süsteemi vahel on mõju kaugus ja kestus. Hormoonid väljutatakse organismi ja nende mõjumiseks rakule peab see omama spetsiifilisi struktuure – retseptoreid. Närvisüsteem juhib signaali vahetul mõjutatava organi juurde. Sanuti on erinevus mõju kestuses – hormoonide ilmnemine võtab enamasti kauem aega ja see kestab kauem kui närvisüsteemi mõju.

William Bayliss ja Ernest H. Starling kirjeldasid 1902. aastal esimese avastatud ensüümi - sekretiini, peensoole mukooskihist vabanev aine, mis kiirendas pankrease sekretsiooni.

Termini hormoon võttis kasutusele Ernest Starling 1905. aastal. Ta leidis, et kolm omadust iseloomustab hormoone:

- Hormoonid sünteesitakse spetsiaalsetes kudedes või näärmetes.
- Hormoonid eritatakse vereringesse ja seal kantakse nad toimekohtadesse.
- Hormoonid muudavad selliste kudede ja organite aktiivsust, millesse nad toimivad.

### Endokriinsüsteemi uurimine

Kõige levinum ja lihtsam uurimismeetod on mingi oletatavasti hormonaalset funktsiooni kandva organi või koe eemaldamine. Selline meetod on ka isasloomade kastratsioon, mida on on mitmesugustel eesmärkidel kasutatud juba tuhandeid aastaid (sigimise vältimine, looma taltsamaks muutmise jne.).

*Radioimmunoloogia ja radioaktiivselt märgistatud ained - antikehad.*

Uute tehnikate rakendamine on tunduvalt avardanud endokrinoloogia võimalusi.

Radioaktiivselt märgistatud ainete kasutamine nn. radioimmunoloogias on tunduvalt laiendanud endokrinoloogilisi uuringuid, mis mõned aastad tagasi polnud veel mõeldavad. Radioimmunoloogilised meetodid võttis esimesena kasutusele *Rosalyn Yalow* kahekümnenda sajandi seitsmekümnendatel aastatel (Nobeli preemia 1977). Nende meetodite abil saab määrata ekstreemselt madalaid kontsentratsioone, näiteks vereringes. Näiteks hormooni gastriin taset on võimalik määrata veel kontsentratsioonil 0,1 pg/ml.

Teine tuntud moodus on radioisotoopidega märgistamine. Nende abil uuritakse hormoonide retseptorite paiknemist. Selle meetodi abil on näidatud, et mõnede hormoonide retseptorid paiknevad raku membraanil, teistel raku sees, kolmandatel tuumas.

## Endokriinsed näärmed

Kõik rakud eritavad aineid väliskeskkonda selleks, et moodustada kaitsebarjäär enda ümber, või suhelda teiste rakkudega. Rakud, mis eritavad sarnast ainet (hormoon) moodustavad näärme. Need spetsialiseerunud rakud mis moodustavad näärme tegutsevad ühe tervikuna - eritavad aineid keha sisse või kehast välja.

Igal loomal on palju erinevaid näärmeid, mis erinevad üksteisest struktuuri ja funktsioonide poolest. Mitmed näärmed ei erine ainult liigiti, vaid võivad erineda ka erinevatel arenguastmetel.

Endokriinsete näärmete poolt produtseeritud hormoonide hulk on harilikult väga väike ja tema lahustusaste veres ja koevedelikes on suur. Hormoonid peavad olema efektiivsed väga madalatel kontsentratsioonidel (sageli  $10^{-8}$  ja  $10^{-12}$  M vahel). Võrdluseks inimese keelel paiknevad maitsepungad on võimelised ära tundma suhkru kontsentratsiooni  $5 \times 10^{-4}$  M. Hormoonide sellise madala kontsentratsiooni äratundmine rakkude poolt on seletatav nende hormoonide suure afiinsusega toimeraku retseptori suhtes.

## Sekretsiooni tüübid

1. *Autokriinne sekretsioon*. Eritab aineid, mis mõjutavad sekreteerivat rakku ennast. Näide: noradrenaliini eritamine adrenergiliste närvilõpmete poolt, mis pärsivad edasise noradrenaliini eritamise nende närvilõpmete poolt.
2. *Parakriinne sekretsioon*. Omab mõju naaberrakkudele. Näiteks põletiku korral esinev lokaalne vasodilatsioon (veresoonte diameetrite suurenemine) on esile kutsutud histamiini poolt, mis eritatakse põletiku piirkonnas esinevate mastrakkude poolt.
3. *Endokriinne sekretsioon*. Aine eritatakse vereringesse ja see aine võib mõjuda kaugema maa taha.
4. *Eksokriinne sekretsioon*. Aine eritatakse looma välispinnale, kaasa arvatud seedesüsteemi.

Teatud näärmed eritavad nn. feromoonid, mille abil üks loom suhtleb teisega ja need feromoonid kutsuvad esile rida füsioloogilisi muutusi. Näiteks identifitseerivad putukad feromoonide abil isendi koloonia liikmena. Feromoonid omavad tähtsat osa ka loomade paljunemisel (suguvalmiduse sünkroniseerimine kaladel, kusjuures sellele ainetele väga tundlikud - 10-15 M). Feromoonid kasutavad loomad ka selleks, et muuta ennast röövlomadele ebameeldivaks, spetsiifiline lõhn näiteks skungil. Seda nõret, mida toodetakse päraku juures paiknevate paariliste näärmete poolt, on inimesed võimelised ära tundma 30 km kauguselt. Küllalt sageli talitlevad hormoonid, või nende laguproduktid samuti feromoonidena.

Üheks suuremaks eeliseks evolutsiooni ajaloos võib lugeda metazoa, hulkrakse organismi ilmumist, kus eri koed on spetsialiseerunud erinevate ülesannete täitmisele. Selline töö jaotus eeldab, et eri koed on võimelised koordineerima oma tööd, et tagada organismi säilimine.

Harvardi Ülikooli teadlane Walter Cannon (1871-1945) võttis kasutusele termini homeostaas kui organismi omadus luua sisekeskkonna püsiv tasakaal. Homeostaas saavutatakse koordineerides füsioloogiliste reaktsioonide kompleksi kudede vahel keemiliste või elektriliste signaalide abil. Selle kommunikatsiooni juures mängivad kesksel osa hormoonid ja on seetõttu tähtsad homeostaasi säilitamisel.

## Hormoonide keemilised tüübid ja üldised funktsioonid

Kuigi hormoonid omavad väga erinevat keemilist struktuuri, siis enamus hulkraksetel teadaolevaid hormone kuulub ühte neljast kategooriast.

- Amiinid (katehoolamiinid, epinefriin, norepinefriin, türoidhormoonid).
- Prostaglandiinid (on tsüklilised mitteküllastunud rasvhapped)
- Steroidhormoonid (näiteks testosteroon, östrogeen) on kõik tsüklilised süsivesinikud, mis kõik sünteesitakse kolesteroolist.
- Peptiidid ja proteiin hormoonid (n. insuliin) on suurimad ja enim kompleksed hormoonid.

Võrdluseks neurotransmitterid signaliseerivad kiiresti lühikese maa taha, aga hormoonid aeglaselt kauge maa taha. Endokriinne süsteem sobib hästi reguleerima süsteeme, kus signaal ei pea liikuma väga kiiresti (rohkem kui minut).

### *Hormoonide eritumise regulatsioon*

Hormoonide eritust reguleeritakse signaalide abil, mis mõjuvad endokriinsetele kudedele. Need signaalid on sageli neurohormoonid, mis eritatakse spetsiaalsetest neuronitest ja mõjuvad otseselt endokriinsele koele. Endokriinse koe aktiivsus moduleeritakse peamiselt

negatiivse tagasiside kaudu. Kui on vajalik väga kiire vastus, siis esineb sageli positiivne tagasiside hormooni eritamisel. Esineb varajastes paljunemistsükklites.

### *Neuroendokriinne süsteem*

Nagu varem juba juttu oli, hormoonide sekretsioon mõnedest endokriinsetest kudedest reguleeritakse neurohormoonide abil, mis produtseeritakse spetsialiseerunud närvirakkude, neurosekretoorsete rakkude abil. Mõned neurohormoonid sekreteeritakse hüpotalamuse neurosekretoorsete rakkude poolt.

Hüpotaalamuse hormoonide (vallandavad hormoonid ja inhibeerivad hormoonid) avastamine oli tähtis etapp endokrinoloogias, millele järgnes täieliku pildi kujundamine selgroogsete endokrinoloogiast. Hüpotaalamuse alumine osa hüpofüüsi hormoonide sekretsioon on kontrollitav mitmete (vähemalt 7) hormoonide kaudu.

1950-ndatel avastati esmakordselt, et hüpofüüsi talitlust kontrollitakse neurohumoraalselt. Avastati adrenokortikotroopse hormooni eritust stimuleeriv hormoon, nn. kortikotropiini vabastav hormoon (hüpotalamuse neurosekretoorsetest rakkudest). See hormoon eritub, kui organismi mõjutada mitmesuguste stressoritega (temperatuuri muutus, hirmutamine, valu). Adrenokortikotroopne hormoon omakorda stimuleerib hormoonide eritumist neerupealistest (kortisool).

### Hormoonide mõju rakulised mehhanismid

Nagu juba nimetatud, hormoonid realiseerivad oma mõju sellega, et ühinevad koes, kus nad toimivad spetsiaalse valgulise retseptori kaudu, mis asub rakus või raku pinnal. Enamus rasvlahustuvaid hormone, nagu näiteks steroidid läbivad kergelt membraani ja seonduvad tsütoplasmas retseptoriga. Rasvades mittelahustuvad ensüümid ei ole võimelised plasma membraani läbima ja seetõttu seonduvad ta membraanil paikneva retseptoriga.

Prostaglandiinid, mis on tegelikult rasvlahustuvad, aga seonduvad plasma membraanil olevate retseptoritega. Seda seletatakse sellega, et kui kestvat tulemust on vaja. Rasvlahustuvatel hormoonidel on kestmam mõju võrreldes mitterasvlahustuvate hormoonidega. Näiteks rasvlahustuvate steroidide eluiga veres mõõdetakse tundidega, türoksiinil päevadega, samas aga rasvades mittelahustuvatel hormoonidel, näiteks peptiididel ja proteiinidel minutitega ja katehoolamiinidel sekunditega.

Mitte rasvlahustuvate hormoonide korral tulevad appi nn teisesed signaali edasikandjad (*secondary messenger*). Sekundaarsed signalseerijad jagunevad peamiselt kolme grupi ahel:

- tsükliline nukleotiid monofosfaat (cNMP), tsükliline adenosiin monofosfaat (cAMP), tsükliline guanosiin monofosfaat (cGMP).

- inositol fosfolipiidid (inositoltrifosfaat)
- Ca<sup>2+</sup> ioonid

Sekundaarse messenger'i idee võttis 1950 aastate keskel kasutusele Earl Sutherland. Ta avastas, et adenülaadi tsüklaasi (ATP katalüüsib cAMP-ks) aktiivsus kaob, kui homogenaadist eraldada rakumembraani fragmendid. Hormoonid võivad ühined erinevate teiseste infokandjatega.

Valdkonnad, kus hormoonid teostavad kontrolli võib jämedalt jagada viieks kategooriaks. Esimesed kolm kategooriat tegelevad ainevahetusega ja tagavad sisekeskkonna püsivuse (homeostaasi). Ülejäänud kaks tegelevad kasvu, arengu ja paljunemisega

**Tabel 1.** Hormoonide jaotsus peamiste funktsioonide alusel

<b>Funktsioon</b>	<b>Hormoon</b>
<i>Seedimine ja ainevahetus</i>	sekretiin gastrin
<i>Insuliin</i>	glükagoon noradrenaliin türoksiin kortikoidid
<i>Osmoregulatsioon, eritamine</i>	vasopressiin prolaktiin aldosteroon
<i>Ca ainevahetus</i>	parathormoon kaltsitoniin
<i>Kasv ja morfoloogilised muutused</i>	kasvuhormoon androgeenid türoksiin (kahepaiksete metamorfoos) melanotsüüte stimuleeriv hormoon (kahepaiksete värvivahetus)

## *Sigimisorganid ja sigimine*

folliikuleid stimuleeriv hormoon

luteiniseeriv hormoon

östrogeen

progesteron

prolaktiin

testosteron

---

Paljud hormoonid on sarnased või identsed läbi kõikide selgroogsete klasside. Paljudel on spetsiifilised ülesanded, miss erinevad grupiti. Üheks näiteks oleks prolaktiin, miss imetajatel stimuleerib piima eritumist, aga lindudel (tuvi) stimuleerib pugupiima formeerumist. Kaladel aga see hormoon reguleerib neerude funktsioneerumist ja samuti reguleerib lõpuste osmootset läbilaskvust.

Järgnevalt vaatleme hormoonide nelja põhilise kategooria füsioloogilisi efekte. Glükokortikoidid ja katehoolamiinid: Neerupealise hormoonid. Neerupealis ise koosneb sisuliselt kahest täiesti funktsionaalselt erinevast näärmekoest. Väline koor pärineb mitteneuraalsest koest, aga sisemine säsi neuraalsest koest.

Vaatluse alla tulevad:

- reproduktsiooni teostavad hormoonid
- mineralokortikoidid, mis reguleerivad neeru funktsioone
- glükokortikoidid, mis omavad mitmesuguseid omdusi, näiteks aminohapete ja glükoosi mobilisatsioon ja antipöletikulisi omadusi.

Kortisool on imetajatel ja kaladel kõige tähtsam glükokortikoididest. Bioloogiline kell on tihedalt seotud kortisooliga. Hommikul on kortisooli baastase on inimesel kõrgeim hommikutundidel enne ärkamist. See on kujunenud kohastumuslikult nii, et olla valmis energeetilisteks kulutusteks.

## *Stressireaktsioon*

Glükokortikoidid tegutsevad maksas, kus tõstavad selliste ensüümide sisaldust, mis kindlustavad glükoneogeneesi, millega kaasneb vere glükoosisisalduse tõus. Samuti suurendatakse lihastest aminohapete eritumist verre, et tagada baas glükoneogeneesiks. Selline kohastumine on kasulik eriti nälgimise ajal, et kindlustada normaalne vere glükoosi sisaldus, mida on vajalik selliste kriitiliste kudede, nagu aju energiaga varustamiseks. Samuti rasvhapete eritumist soodustab depoodest ja need võivad alluda samuti

glükoneogeneesile.

Heade asjade kõrval on glükokortikoididel samuti mõned organismis tervise seisukohast kahjulikud omadused – alandavad organismide vastupanu patogeenidele – immuunsus väheneb.

### *Insuliin ja glükagoon*

Suhkruhaiguse kaks vormi

- pankrease beeta rakkude hulga vähenemine
- insuliini retseptorite vähenemine

Diabeediga kaasneb hüperglükeemia, glükosuuria ja valkude ja rasvade sünteesi pärssimine. Glükagoon sekreteeritakse pankrease alfa-rakkude poolt. Omab insuliinile vastupidist efekti.

Kasvuhormoon omab nii ainevahetuslikke kui ka organismi arengut soodustavaid omadusi. Kasvuhormoon töötab türoidhormooniga sünergeetiliselt, et tagada koe kasv arengu käigus. Kõrvalekalded kasvuhormooni sekregatsioonis võivad põhjustada kõrvalekaldeid normaalsest kasvust ja arengust.

- Gigantism – KH hüpersekretsioon lapseas
- Akromegaalia – luude suurenemine KH hüpersekretsiooni tõttu pärast täiskasvanuks saamist.
- Kääbuskasv – mittepiisav KH sekretsioon lapsepõlves ja hiljem

### *Hormoonid, mis reguleerivad vee ja elektrolüütide tasakaalu*

Peamised organid, mis osalevad vee ja elektrolüütide regulatsioonil selgroogsetel on neerud, sool, luud ja kaladel lõpused. Need hormoonid toimivad peamiselt epiteelkudedes.

Antidiureetiline hormoon, e. vasopressiin. Reguleerib vee tagasiimendumist imetajate neerus (hüpopfüüsi hormoon). Mineralokortikoidid - aldosteroon (neerupealise hormoon) Na (Cl) ainevahetus neerudes.

### *Reproduktiivsed hormoonid*

Paljud suguhormoonid on steroidid (eellaseks kolesterool). Siin lähemalt suguhormoonide omadusteln ei peatuks, aga puudutaks ühte huvitavat nähtust, nn östrogeene maskeerivad toksilised ained (kseno-östrogeenid).

Mitmed pestitsiidid ja detergendid omavad östrogeenilist efekti, st käitudes sarnaselt

östrogeeni – östradiool-17-ga nii loomadele kui ka inimesele. Kõige tuntum pestitsiid, mis omab nn, ksenoöstrogeenseid omadusi on DDE, mis on peamine DDT metaboliit. Samuti dioksiinid, polüklooreritud bifenuülid, alküülfenoolid.

Looduses on korduvalt tähele pandud kalade ja alligaatorite feminiseerumist reostunud vetes, kusjuures nendes loomades oli ka kõrge pestitsiidide sisaldus. Samuti on leitud, et meeste spermatoosidide hulk on viimas 50 aasta jooksul vähenenud poole võrra ja mõned uurijad on seda seostanud ksenoöstrogeenidega. Mõned autorid on aga leidnud, et spermatoosidide hulk on hakanud uuesti tõusma 20. sajandi 70-ndatel aastatel.

## Endokriinne süsteem selgrootutel

Mida keerulisem on selgrootu, seda keerulisem on ka tema endokriinsüsteem. On tihedalt seotud tsirkulatsiooniosüsteemi arenguga. Kellel paremini arenenud vereringesüsteem, sellel paremad eeldused hormoonide jatamiseks.

- Ainuõõsed, nagu hüdra omavad rakke, miss eritavad aineid, miss osalevad reproduktsioonil, kasvul ja regenereerumisel. Kui hüdra pea eemaldada, siis ülejäänud keha hakkab eritama valku, mida kutsutakse “pea aktivaatoriks”. See hormoon põhjustab suu ja kombitsate regenereerumise - moodustavad peapiirkonna.
- Lameussid. Sarnaselt ainuõõssetega aine, miss osaleb regeneratsioonil, esineb lameussidel. Arvatakse, et lameussidel esinevad ka homoonid, miss osalevad osmootsel ja ioonsel regulatsioonil, aga samuti paljunemisel.
- Nematoodid. Paljud nematoodid on parasiidid ja info hormonaalse regulatsiooni kohta nendel loomadepärineb peamiselt just parasiitsetelt vormidelt. Areng toimub peremeeste vahetusega ja sellega seoses peavad nad kohastuma uue keskkonnaga. On leitud, et nematoodidel esineb neuroendokriinne eritussüsteem (ganglion peapiirkonnas), mille abil ta kohaneb perioodiliselt muutuva keskkonnaga.
- Rõngussid. Hulk-, väheharjasussid ja kaanid omavad juba keerukamat ajusüsteemi. Neil on suhteliselt hästi arenenud tsirkulatsiooniosüsteem ja ka aju sisaldab suhteliselt palju neurosekretoorseid neuroneid.
- Limused