الهرمونات

يعتمد بقاء الأحياء متعددة الخلايا على قدرتها على التأقلم مع المحيط المتغير باستمرار، وتعتبر آليات التواصل ضرورية من أجل هذا التأقلم.

يؤمن كل من الجهاز العصبي Nervous System وجهاز الغدد الصم Endocrine System هذا التواصل في كافة أنحاء الكائن الحي.

يؤمن الجهاز العصبي نظام تواصل ثابت حيث تختص الأعصاب بالنقل السريع للإشارة بينما يختص جهاز الغدد الصم بالنقل البطيء المتواصل للإشارات عن طريق تزويد الجسم بالهرمونات التي تقوم بعملها إما على غدة أخرى أو على خلايا أخرى غير صمَّاوية.

يوجد تقارب مميز بين كلا الجهازين، فعلى سبيل المثال إن التنظيم العصبي لجهاز الغدد الصم هام في إنتاج وإفراز بعض الهرمونات، كما تشابه العديد من النواقل العصبية الهرمونات من حيث الاصطناع، النقل، وآلية التأثير كما يتم تصنيع العديد من الهرمونات في الجهاز العصبي.

علاقة الجهاز العصبي بالغدي يتجلى بشكل وثيق بعلاقة الوطاء والغدة النخامية.

يتحكم الجهاز الغدي بالوظائف الاستقلابية مثل معدل التفاعلات الكيميائية بالخلية ونقل المواد عبر الأغشية والنمو والإفراز والنضج والتناسل.

تقليدياً يُعرَّف الهرمون أنه مادة يتم اصطناعها في عضو ما (خلايا صماء) وتنتقل بالدوران لتقوم بالتأثير على نسيج آخر، إلا أن هذا التعريف مقيد جداً نظراً لكون الهرمونات قادرة على التأثير على خلايا مجاورة Paracrine Action وعلى الخلية التي تم اصطناعها فيها Autocrine Acion بدون أن تمر إلى جهاز الدوران.

<u>تنظيم إنتاج الهرمونات وآلية التلقيم الراجع</u>

تتدخل في هذا التنظيم منبهات كالبيئة، العوامل النفسية وآليات التلقيم الراجع.

التلقيم الراجع: هو الحالة التي تحدث فيها الاستجابة للإشارة (مثل استجابة الخلية لمنبه هرموني) تأثيراً على مصدر الإشارة (الغدة المنتجة للهرمون)، فالذي يحدد التلقيم الراجع ليس درجة وسرعة إفراز الهرمون وإنما درجة فعالية العضو المستهدف، فإذا استجاب كتير يقل إفراز الهرمون، أي المهم للجسم الوصول لفعالية مناسبة للعضو بغض النظر عن مستويات الهرمون.

يعد الإنتاج الزائد أو الناقص أو غير المناسب للهرمونات والجزيئات المنظمة الأخرى من الأسباب الرئيسية لحدوث المرض.

<u>تصنيف الهرمونات حسب البنية الكيميائية</u>

يمكن تمييز ثلاث مجموعات من الهرمونات بناء على البنية الكيميائية:

- الهرمونات الببتيدية وهرمونات بروتينية سكرية (مثل الأنسولين والغلوكاكون والـ ADH والأوكسيتوسين).
- هرمونات مشتقة من الحمض الأميني التيروزين (هرمونات الدرق ولب الكظر).
- هرمونات ستيروئيدية (كورتيزول وألدوستيرون والهرمونات الجنسية) وهرمونات متعلقة بها كيميائياً (فيتامين D).

مبدأ الخلية الهدف والمستقبلات

إن جميع الـ 75 تريليون خلية في جسم الانسان تعتبر هدفا لواحد أو أكثر مما يزيد عن 50 هرمون المعروفين.

توجد الهرمونات بتراكيز قليلة في السائل خارج الخلوي، بشكل عام تكون بحدود 10^{-5} إلى 10^{-9} مول/لتر، إن هذا التركيز أقل بكثير مقارنة مع العديد من الجزيئات المشابهة بنيوياً (الحموض الأمينية، الببتيدات، البروتينات) وغيرها من الجزيئات التي تدور وتتواجد بتراكيز بحدود 10^{-3} إلى 10^{-5} مول/لتر، لهذا يجب على الخلايا ألا تميز فقط بين الهرمونات المختلفة الموجودة بكميات قليلة ولكن بين هرمون ما و10^{6}إلى 10^{9} زيادة من الجزيئات الأخرى المشابهة.

يؤمن هذه الدرجة العالية من التمييز جزيئات بروتينية كبيرة نوعية جدا للهرمون ضمن الخلية والمسماة مستقبلات Receptors.

يبدأ تأثير الهرمونات من خلال الارتباط مع مستقبلات نوعية.

تملك كل المستقبلات منطقتين وظيفيتين:

1- منطقة تعرُّف التي ترتبط مع الهرمون Recognition Domain.
2- منطقة ثانية تطلق الإشارة التي تربط التعرف على الهرمون مع وظيفة داخل خلوية.

ترتبط الهرمونات البولي ببتيدية والبروتينية والهرمونات المشتقة من التيروزين (الكاتيكول أمينات) مع مستقبلات متوضّعة في الغشاء البلاسمي وبالتالي تولد إشارة تنظم العديد من الوظائف داخل الخلوية، عادةً من خلال تغيير فعالية أنزيم ما.

بالمقابل، فالهرمونات الستيروئيدية والدرقية ترتبط مع مستقبلات داخل خلوية (ضمن الهيولى للهرمونات الستيروئيدية وفي النواة لهرمونات الدرق) ، ويولد معقد هرمون-مستقبل الإشارة مباشرة، تكون الإشارة موجهة عموماً إلى جينات محددة التي يتأثر بذلك معدل انتساخها Transcription.

خزن وإفراز الهرمونات

- ✓ الهرمونات الببتيدية: تتكون بالشبكة الهيولية الحبيبية ويسمى سلف طليعة الهرمون، ثم تنشطر ضمن الشبكة لتشكل طليعة الهرمون ثم تنقل بحويصلات إفرازية لجهاز غولجي وهناك يشطر لتكوين الهرمون الفعال لكن يبقى ضمن الحويصلات حتى تأتي إشارة التحرر.
- ✓ هرمونات الدرق: تصطنع وتكون جزء من جزيء بروتيني كبير يسمى تيروغلوبولين ضمن جريبات الدرق، تنشطر منه عند تحررها.
- ✓ الهرمونات الستيروئيدية: لا تكون جاهزة وإنما يكون طليعتها الكوليسترول جاهز، ومتى ما وصلت إشارة يتم التصنيع خلال دقائق ويفرز.

آليات عمل الهرمون

- ✓ تغير نفوذية الغشاء: تتحد الهرمونات العصبية الموضعية مثل الأستيل كولين مع المستقبلات بعد المشبك ويؤدي لتغيير في بروتين المستقبل يؤدي لفتح أو إغلاق قنوات صوديوم بوتاسيوم كالسيوم وبالتالي استثارة أو تثبيط، أيضا هرمونات لب الكظر تشاركها هذا الفعل.
- ✓ تفعيل إنزيم داخل الخلية: فمثلا الأنسولين بعد اتحاده بمستقبله يصبح لمستقبله فعالية تيروزين كيناز يفسفر مركبات أخرى، في حين يؤدي ارتباط هرمونات أخرى بمستقبلها لتفعيل إنزيم أدينيل سيكلاز الذي يشكل المرسال الثانوي cAMP بدءا من ATP، وهكذا.

- ✓ تفعيل جينات عبر مستقبلات داخل خلوية: هي خاصة فقط للهرمونات الستيروئيدية والدرقية حيث ترتبط بمستقبلها داخل الخلية وهذا المعقد ينشط مواقع خاصة على الدنا ويترجمها لبروتين.

<u>تفعيل إنزيم داخل الخلية وآلية المرسال الثانوي</u>

- cAMP

يعتبر أهم مرسال ثانوي وهي طريقة تنبيه العديد من الهرمونات مثل:
ACTH TSH FSH LH ADH PTH Glucagon

من أهم أفعاله القيام بتفعيل إنزيمات الفسفرة "بروتين كيناز" داخل الخلية، وتختلف نتيجة أفعاله والإنزيمات المتأثرة به حسب الخلية المتأثرة فمثلا فعله ضمن الدرق هو إفراز هرموناتها المتواسط بـ TSH، وبالكظر كذلك، وبالأنابيب الكلوية إعادة امتصاص الماء المتواسط بـ ADH، أما بالنسبة لهرمون الغلوكاكون ففعله هو تحفيز تحلل الغليكوجين.

- الكالسيوم والكالمودولين

يؤدي ارتباط الهرمون بالمستقبل الغشائي إلى دخول الكالسيوم لداخل الخلية الذي يتحد مع جزيء يسمى كالمودولين فيسبب تغير بشكله وتفعيله، وهذا يفعل إنزيمات أخرى، مثلا يفعل الميوزين كيناز التي تحرض التقلص العضلي

الكالسيوم بالداخل 10^{-8} وهذا لا يكفي لتفعيل كالمودولين، لكن إذا دخل وصار تراكيزه 10^{-5} يتفعل كالمودولين

ملاحظة: كالمودولين يشبه تتربونين C في عمله بتقلص العضلات.

- نواتج تحلل الفوفسولبيد

يحرض ارتباط الهرمون بالمستقبل الغشائي إنزيم فوسفولیباز C المرتبط مع بروزات داخل الغشاء مما يسبب تحرر بعض الشحوم الفوسفورية من الغشاء، والهرمونات غالبا موضعية متل هرمونات تتولد أثناء التحسس وأفعال المناعة

- ✓ ثلاثي فوسفاتيديل إينوزيتول P3I: يسبب مثلا تحرك الكالسيوم من المتقدرات والشبكة الهيولية التي قد تؤدي إلى تقلص عضلة أو إفراز أو حركة هدبية
- ✓ ثنائي أسيل غليسيرول DAG: يفعل بروتين كيناز C ويُعزز ذلك بالكالسيوم المتحرر نتيجة P3I، وله دور بانقسام الخلايا.
  الجزء الشحمي من DAG هو حمض الأراشيدونيك سليفة جزيئات البروستاغلاندينات

<u>تفعيل تنسخ الجينات وترجمتها:</u>

الهرمونات الستيروئيدية:
يرتبط الهرمون بالهيولى مع مستقبله، ثم ينقلان للنواة، ويرتبطان بمواقع معينة من الدنا ويحفزان تنسخ عدة جينات وترجمتها لبروتين، مثلا الألدوستيرون يدخل لداخل خلايا الأنابيب بالكلية ويزيد ترجمة بروتينات تحفز عود امتصاص الصوديوم وطرح البوتاسيوم، وهذا يأخذ 45 د مقارنة بـ ADH الذي يبدأ تأثيره خلال ثواني.

هرمونات الدرق:
ترتبط بالبروتينات المستقبلية في النواة التي قد تكون ضمن الصبغيات ولها دور Promoter تحرض تنسخ جينات معينة وترجمتها لبروتين، ومتى ما ارتبطت بمستقبلها قد يدوم فعلها لأيام أو أسابيع

إذن فعل الهرمونات الفعل قد يبدأ خلال ثوان أو يحتاج لأيام لكن قد يستمر لأسابيع

الهرمونات النخامية Pituitary Hormones

يبلغ وزنها 600 ملغ، تتوضع في موضع خاص في أسفل الدماغ، لهذا فلها علاقة وثيقة بالدماغ.

يعتبر التأثير الهرموني لهذه الغدة كبير على فعالية ونشاط الغدد الغدد الصم الأخرى.

تقوم النخامى باصطناع عدد معين من الهرمونات تقسم إلى:

- هرمونات الفص الأمامي للغدة النخامية: التي تؤثر على النمو والتطور وتنظيم عمليات الاستقلاب ووظائف الغدد الصم الأخرى وتشمل:
  1) هرمون النمو Growth Hormone
  2) الهرمون المنشط للغدة الكظرية Adrinocorticotropic Hormone (ACTH)
  3) الهرمون المنشط للغدة الدرقية TSH
  4) الموجهات القندية
     مثل الهرمون المنشط الجريبي Follicle Stimulating Hormone (FSH)
     والهرمون الملوتن Luteinizing Hormone (LH)
- هرمونات الفص الخلفي: تقوم بتنظيم عملية احتباس الماء وعمل العضلات الملساء.
تتضمن هرمونين أساسين هما الأوكسيتوسين Oxytocin والفازوبروسين (الهرمون المضاد للإبالة) Antidiuretic Hormone (ADH)

هرمون النمو Growth Hormone

يسمى الهرمون الموجه الجسدي Somatotropic hormone SH أو الموجهة الجسدية Somatotropin STH

هو بروتين يتألف من سلسلة واحدة مكونة من 191 حمض أميني، ويشكل 30-40% من مجموع الهرمونات التي تفرزها النخامى.

<u>وظائف هرمون النمو:</u>

وظائفه عامة عكس باقي هرمونات النخامى محددة حسب العضو

<u>التأثيرات الاستقلابية:</u>

- يزيد معدل تصنيع البروتين:
  - ✓ يعزز نقل الحموض الأمينية لداخل الخلايا بشكل مشابه لعلاقة الأنسولين والسكر
  - ✓ يزيد تنسخ الدنا وتعزيز ترجمة الرنا لبروتين
  - ✓ ينقص تقويض بروتين الخلايا عبر استخدام الخلايا للحموض الدسمة كمصدر للطاقة "موفرة للبروتين".

- تعزيز استعمال الدهون كمصدر للطاقة: حيث يحفز تحلل الشحوم الثلاثية من النسيج الشحمي ويحرر بالتالي الحموض الدسمة ويوفرها للأنسجة ويحفز أكسدتها لأستيل كو A وإنتاج الطاقة، أي هو لصالح إنتاج الطاقة من الدهون أكثر من البروتين والسكر، لذلك فإن خلل فرط إفراز هرمون النمو قد يسبب كيتونية وحتى كبد متشحم لكثرة وصول الدهون للكبد من النسيج الشحمي.

- استقلاب السكر:

- ✓ يقلل من استعمال السكر من قبل الخلايا لإنتاج الطاقة: كون الخلايا مليئة بأستيل كو A مشتق من الدهون فيحصل تثبيط تلقائي لتحلل السكر
- ✓ يصنع غليكوجين: السكر نتيجة عدم استخدامه أصبح فائضا لذا يخزن
- ✓ يقلل دخول السكر للخلايا: لأن الخلايا أخذت حاجتها من السكر وهي لا تحلله فلا تأخذ المزيد
- ✓ يزيد إفراز الأنسولين: يزيد إفراز الانسولين نتيجة ارتفاع سكر الدم وحتى هرمون النمو بنفسه له فعل محفز لإفرازه، كما أنه ينقص حساسية المستقبلات للأنسولين

لوحظ أن هرمون النمو لا يستطيع العمل دون بنكرياس أو دون طعام فيه سكريات، أي بحاجة في عمله للسكر والأنسولين ، وقد يكون ذلك لتجهيز طاقة لازمة للنمو أو أن الأنسولين يساعد بإدخال بعض الحموض الأمينية لداخل الخلايا.

نلاحظ أيضا مما سبق أن فرط إفراز هرمون النمو يسبب الإصابة بالسكري

إذن بالمختصر: يزيد معدل تصنيع البروتين، يزيد تحرك الشحوم من أنسجتها ويوفرها لاستخلاص الطاقة، ينقص معدل استهلاك الغلوكوز: أي يعزز النمو عبر البروتين ويستعمل مخزون الدهون للطاقة ويحافظ على السكريات.

<u>تنبيه نمو العظام والغضاريف</u>

ينبه ترسب البروتين ضمن الأنسجة لكنه أيضا والأهم من ذلك زيادة نمو الجهاز الهيكلي، حيث يحفز النمو عبر زيادة حجم الخلايا وعددها عبر الانقسام.

لكن العظام لن يزيد نموها بعد البلوغ بسبب التحام مشاشات العظام الطويلة مع جذوعها، أما النسيج الرخو يبقى ينمو مدى الحياة

حيث:

- ✓ يزيد ترسيب البروتين بالخلايا الغضروفية والأرومة العظمية وبالتالي نمو العظام
- ✓ زيادة سرعة توالد هذه الخلايا
- ✓ التأثير النوعي لتحويل الخلايا الغضروفية إلى خلايا الأرومة العظمية

فيسبب بذلك ترسيب نوعي لعظم جديد

<u>إنتاج السوماتومدينات</u>

عند وضع هرمون النمو على خلايا غضروفية معزولة خارجا لن يتسبب بنموها وتكاثرها، أما إذا حقن لحيوان يسبب نمو نفس هذه الخلايا، لذلك استنتج أنه لا يسبب النمو بنفسه وإنما بتواسط مواد أخرى، حيث يحفز الكبد على اصطناع مواد تسمى السوماتومدينات التي لها تأثير شديد على نمو العظام، وتتشابه في بعض تأثيراتها مع الأنسولين لذلك سميت مشابهة للأنسولين، حيث يشابه الأنسولين ببنيته لذلك يؤثر جزيئا على مستقبلات الأنسولين ويسبب إنقاص سكر الدم لذلك فأفعال هرمون النمو الرافعة لسكر الدم والمنقصة لحساسية الأنسولين تعاكس جزئيا بأفعال IGF1.

تمّ عزل أربعة سوماتوميدينات على الأقل أهمّها السوماتوميدين C أو IGF-1، و السوماتوميدين A أوIGF-2 .

فمثلا الأقزام الأفارقة لديهم خلل بالنمو على الرغم من أن تراكيز هرمون النمو لديهم طبيعية، ويعود ذلك لفشلهم باصطناع IGF1، إذن يمكن القول أن هرمون النمو بالنمو له تأثيرات مباشرة وتأثيرات غير مباشرة مهمة عبر السوماتومدينات.

أيضا إن ارتباط هرمون النمو بالبروتين بالدم ضعيف لذلك يزال مباشرة من الدم، عكس IGF1 الذي يملك نصف عمر 20 ساعة، لذلك صحيح أن إفراز هرمون النمو نبضي لكن فعله يدوم عبر IGF1

تنظيم إفراز هرمون النمو

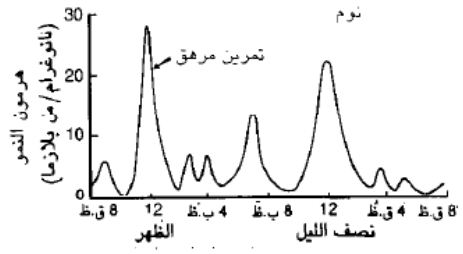
يخضع لإشراف هرمونين وطائيين و هرمون مَعِدي

التحرر يحرض ب GHRF الهرمون المحرر لهرمون النمو وهو ببتيد وطائي يحرّض على اصطناع و إفراز هرمون النمو ، وعلى العكس يكبح إفراز GH بالسوماتوستاتين
Ghrelin هو هرمون ببتيدي يفرز من المعدة يرتبط بمستقبلات الخلايا النخاميّة المفرزة لهرمون النمو فيحفّز إفراز هذا الهرمون
IGF-1 يؤثر بشكل راجع سلبي على الخلايا الموجهة للنمو لتحد من إفراز GH.

يبقى هرمون النمو بعد فترة النمو والمراهقة لكن يقل تدريجيا، فمثلا بالشيخوخة يهبط لـ 25% من مستواه بالمراهقة

يفرز بشكل نبضي ويؤثر على إفرازه عدة أمور:
حيث يفرز عند نقص البروتين الشديد (المخمصة) أو نقص السكر والحموض الدهنية، كما يفرز بعد التمارين (خوفا من استهلاك الجسم للبروتين لإنتاج الطاقة)، كما يزداد إفراز أول ساعتين من النوم العميق.

بالحالات الحادة فإن نقص السكر هو محرض هام لإفرازه، لكن مثلا بمخمصة مزمنة مثل مرض كواشيكور (عوز بروتين الغذاء) يصبح البروتين هو الأساس، وإن إعطاء السكر وحده لن ينقص هرمون النمو المرتفع ولا ينقص إلا بإعطاء البروتين



الشكل 75-6. الاختلافات النموذجية في إفراز هرمون النمو أثناء اليوم، مبيناً بصورة خاصة التأثير القوي على الإفراز الذي يسببه التمرين العنيف ومبيناً أيضاً المعدل العالي لإفراز هرمون النمو الذي يحدث أثناء الساعات القليلة الأولى من النوم العميق.

شذوذات إفراز هرمون النمو

يسبب نقص إفرازه القزامة، اما فرط إنتاجه يسبب **العملقة** إن كان ذلك قبل البلوغ أو ضخماة النهايات إن كان الخلل بعد البلوغ.

هرمون النمو والشيخوخة

شخص بعمر الخمسين دون هرمون نمو لسنوات يظهر بعمر 65 نتيجة قلة ترسب البروتين بالخلايا وزيادة ترسب الدهون فيظهر التجعد وضعف العضلات وقصور وظيفي.

بشكل طبيعي ينقص الهرمون مع الكبر بالسن، ولوحظ أن إعطاء هرمون النمو قد يعاكس الشيخوخة بزيادة ترسب البروتين وإنقاص الدهون وزيادة العضلات.

	نانوغرام/مليلتر
20-5 سنة	6
40-20 سنة	3
70-40 سنة	1.6

هرمون البرولاكتين Prolactin Hormone

إن البرولاكتين عبارة عن عديد ببتيد (198 حمضاً أمينياً) يفرز من الغدة النخاميّة، ويعمل عبر مستقبلات نوعية موزعة على نطاق واسع، لكنّ موقعها الأساسيّ هو الغدد الثديية حيث تفعيلها بواسطة البرولاكتين يحفّز الرضاعة، وللبرولاكتين أيضاً دور في العمليات المعقدة التي تسيطر على وظيفة الغدد التناسليّة.

يجري ضبط إفراز البرولاكتين عبر الفعل التثبيطي الذي يقوم به **الدوبامين الوطائي**، ولم يجر العثور على عامل وطائي تحفيزي لإفراز للبرولاكتين.

وهنالك إطلاق نبضي ونظم يومي لإفراز البرولاكتين، حيث يحدث الإفراز الأعظمي له خلال النوم ويكون أقله بين الساعة التاسعة صباحا وحتى الظهر.

إنتاج الحليب

على الرغم أن الأستروجين والبروجسترون يجهزان الثدي لكن لهما تأثير كابت لإفراز الحليب، أما البرولاكتين محفز يفرز بدءا من الأسبوع الخامس من الحمل ويزداد تدريجيا، لكن نتيجة التأثير المثبط لـ الأستروجين والبروجسترون لا يفرز حليب أثناء الحمل إلا قليل جدا.

بعد الولادة يختفي الأستروجين والبروجسترون ويبدأ دور البرولاكتين حيث ينتج سائل اللبأ له نفس البروتين واللاكتوز للحليب لكن ليس فيه دهون، وبعد 1-7 يوم يبدأ إنتاج الحليب.

نحتاج أثناءها مساعدة هرمونات النمو والكورتيزون والدريقات والأنسولين لتجهيز الحموض الأمينية والدهنية والغلوكوز والكالسيوم اللازمة لتكوين الحليب.

بعد عدة أسابيع تنخفض مستويات البرولاكتين بشكل أقل عن فترة ما بعد الولادة بنسبة 50%، لكن كل رضعة يرضعها الرضيع ترسل الحلمتين إشارة لإنتاج البرولاكتين من النخامى فيزداد تراكيزه 20 ضعف لمدة ساعة، ويعزز إنتاج الحليب من الغدد الثديية إلى الأسناخ.

في حال عدم الإرضاع لمدة أسبوع يفقد الثدي قدرته على در الحليب (لذلك المرضع عندما لا ترضع ابنها يجب أن تستخدم مضخة صناعية لكي لا تقف الرضاعة)، وعلى العكس ممكن أن تستمر الرضاعة لسنوات مادام الطفل يرضع لكن تقل الكمية بعد 9 شهر.

ملاحظة: لا تعود الدورات الإباضية إلا بعد عدة أسابيع من التوقف عن الرضاعة، حيث أن البرولاكيتن له دور بمنع إنتاج Fsh Lh ومنع الدورة الطمثية، لكن عند البعض بعد أشهر من الإرضاع تعود الدورات حتى لو استمرت الرضاعة

هرمون الأوكسيتوسين Oxytocin Hormone

يحرض الأوكسيتوسين تقلص العضلات الملساء مثل عضلة الرحم خاصة عند الحامل وبالتالي تعجيل الولادة، كما أنه يعطى بشكل دوائي لتحريض المخاض والولادة وتقلص الرحم.

يحرض الأوكسيتوسين أيضا تحرر الحليب من الغدد الثديية، فالحليب ينتج من الغدد اللبنية ويذهب للأسناخ، لكن انتقاله للقنوات وخروجه من الحلمة ليس سهلا لذلك لا يتسرب باستمرار، ولكي يتم ذلك فالحلمة تحفز إنتاج الأكسيتوسين (كما حفزت البرولاكتين قبله) الذي يحرض تقلص العضلات التي تحيط بالأسناخ ويقذف الحليب من الأسناخ للقنوات، فبعد دقيقة من الإرضاع يأخذ الرضيع حليبا.

الرضاعة من ثدي واحد يحرض نفس الشيء للآخر، وإن سماع الأم لصوت طفلها أو مداعبته يحرض لديها انتاج الأوكسيتوسين، وإن الحالة النفسية مهمة لأن الشدة النفسية قد تثبط الأكسيتوسين وبالتالي الإرضاع.

الهرمون المضاد للإبالة ADH أو الفازوبريسين AVP

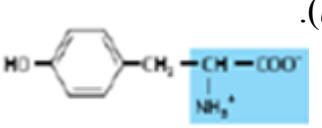
للفازوبريسين دور هام في عملية ضبط توازن الماء، فهو يزيد نفوذية الماء في النبيبات البعيدة والقناة الجامعة في الكلية فهما بدونه كتيمتين للماء لكن بوجوده يعاد امتصاص كميات كبيرة من الماء، وإنّ المحفّز الرئيسي لتحرير الفازوبريسين هو الارتفاع في أسمولية الدم المستشعر من قبل مستقبلات التناضح.

وإن انخفاض ضغط الدم يحفز تحرر الفازوبريسين أيضاً.

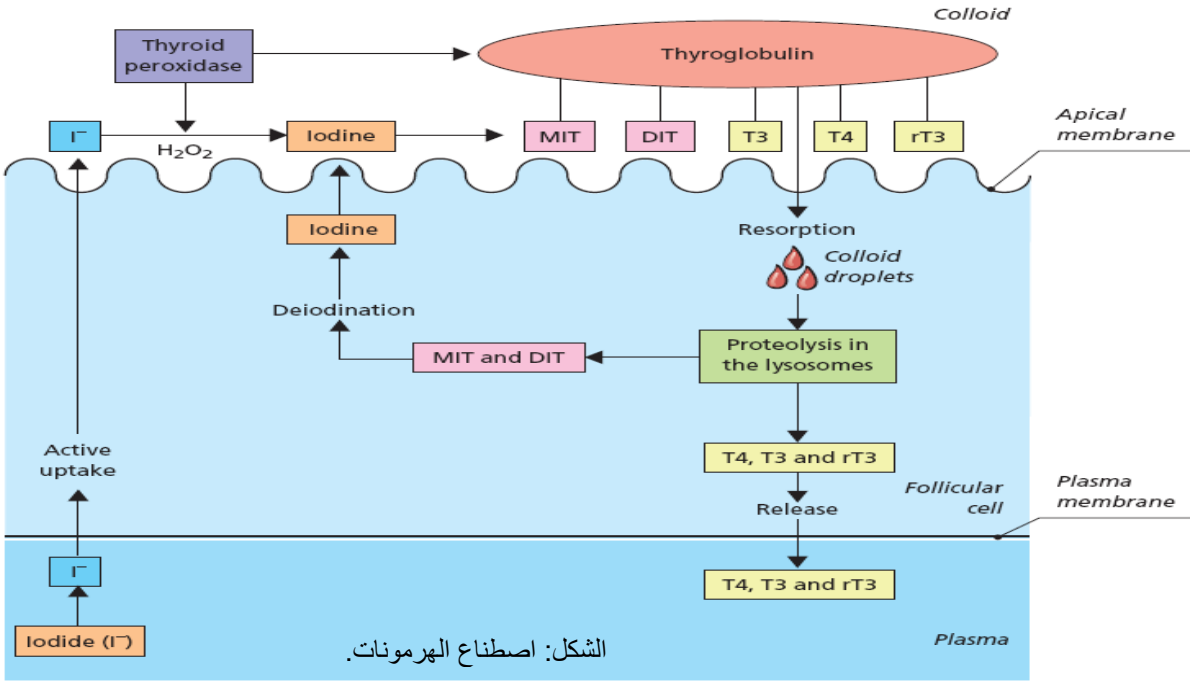
الهرمونات الدرقية Thyroid Hormones

اصطناع الهرمونات الدرقية Thyroid Hormone Synthesis (T3,T4)

تشتق الهرمونات الدرقية بدءاً من طليعة ضخمة تدعى التيروغلوبولين أو الغلوبولين الدرقي وهو بروتين سكري يحوي 115 ثمالة تيروزين متواجد ضمن المنطقة الغرويدية (يبين الشكل صيغة التيروزين).

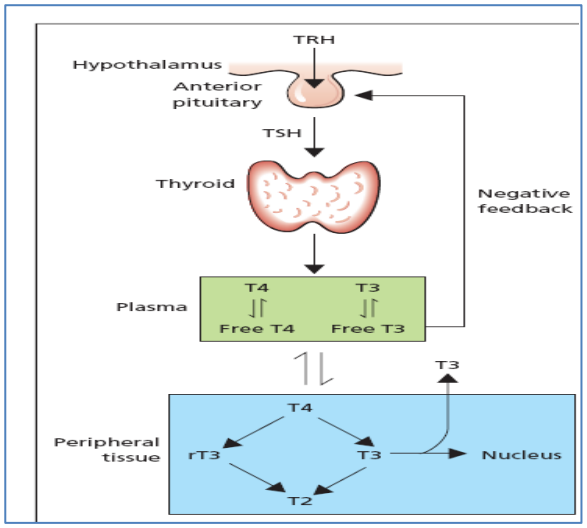


- يتم قبط اليوديد Iodide (I^-) من البلازما لداخل الخلية الجريبية عبر النقل الفعال، ويتأكسد بعد ذلك بتأثير أنزيم البيروكسيداز الدرقي إلى اليود Iodine ليضاف إلى بعض ثمالات التيروزين في الغلوبولين الدرقي، حيث يرتبط اليود بالتيروزين لتشكيل طلائع غير فعالة هي أحادي يود التيروزين MIT (يودنة بالموقع الثالث) وثنائي يود التيروزين DIT (يودنة بالموقعين الثالث والخامس).
"20 من ثمالات التيروزين فقط قابلة لليودنة لذا جزيء كامل TG ينتج 10 جزيئات من الهرمون كحد أقصى".
- تقترن جزيئتان من ثنائي يود التيروزين DIT لتشكلان التيروكسين Thyroxin (T4) (أو Tetra-iodothyronine)، وتقترن جزيئة واحدة من أحادي يود التيرونين MIT مع جزيئة من ثنائي يود التيرونين لتشكلان ثلاثي يود التيرونين Tri-iodothyronine (T3).
- مع ملاحظة أن جزيئات T3 و T4 لا زالت مرتبطة ضمن جزيء التيروغلوبولين، كما أنه ليس بالضرورة أن تقترن كل جزيئات MIT أو DIT لصنع T3 و T4.
- تحوي الغدة الدرقية بفضل التيروغلوبولين مخزونا من الهرمونات يكفي لأسابيع.



الشكل: اصطناع الهرمونات.

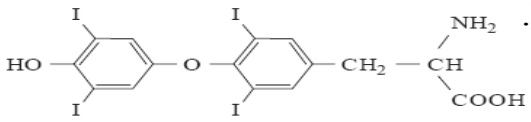
- بعد إشارة من TSH يتم قبط بروتين التيروغلوبولين لداخل الخلية الجريبية بالدرق وعبر معالجة حالة للبروتين يتحرر T3-T4-rT3 إلى الدم، في حين يتم نزع اليود من جزيئات MIT و DIT المتبقية لتعطي مكوناتها الأولية (تيروزين ويود) ليعاد استعمالها في تصنيع هرمونات درقية من جديد.



- يُنظم اصطناع وتحرر الهرمونات الدرقية من قبل الفص الأمامي من الغدة النخامية الذي يفرز الـ TSH (Thyroid Stimulating Hormone)، والذي بدوره ينظم من قبل الوطاء الذي يفرز TRH (Thyrotropin releasing Hormone).
- يكون نظم إفراز الـTSH نهاري ويبلغ قمته بين الساعة 4-5 صباحا.
- يقوم الـ T3 و الـ T4 بعملية التلقيم الراجع السلبي تجاه الهرمونات النخامية والوطائية.

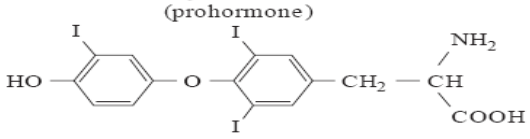
مرحلة ما بعد الإفراز

يشكل التيروكسين 93% من الهرمون المفرز من الدرق إلى الدم و 7% لـ T3.



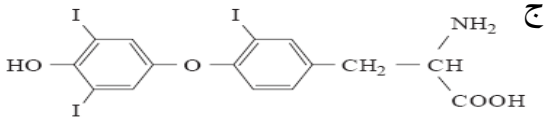
Thyroxine (T4)
(prohormone)

ترتبط هرمونات الدرق مع البروتينات بالدم بنسبة 99%، وإن ألفة الارتباط للتيروكسين أعلى من T3 لذلك فتحرر T3 من البروتين إلى الأنسجة أسرع، وداخل الخلايا أيضا يرتبطان ببروتينات ويخزنان داخل الخلية الهدف وأيضا تكون ألفة التيروكسين للارتباط أعلى ويستعملان ببطء خلال أيام أو أسابيع.



Tri-iodothyronine (T3)
(active)

هذه الهرمونات لا تقوم بفعلها بسرعة، نظرا لارتباطها ببروتين الدم ثم بروتين الخلايا وتحررهما البطيء وأيضا فعلها يعتمد على تصنيع البروتين لذلك تحتاج فترة كمون لظهور فعلها، والتيروكسين أبطأ حيث يحتاج 10-12 يوم مقابل 6-12 ساعة T3 فهو أسرع بأربع أضعاف.



Reverse
tri-iodothyronine (rT3)
(inactive)

قبل التأثير على الجينات داخل الخلية ينزع يود التيروكسين ليتولد T3 الذي له ألفة عالية لمستقبلات الهرمون على الدنا لذلك 90% من الارتباط مع المستقبل هو لـ T3 مقابل 10% للتيروكسين.

وظائف هرمونات الدرق

تقوم بزيادة انتساخ جينات تؤدي لزيادة أعداد البروتينات مثل الإنزيمات والبروتينات البنيوية والبروتينات الناقلة لتزيد فعالية الخلية، حيث أنها ممكن أن تزيد الاستقلاب لـ 60-100%

التأثير على العضيات الخلوية

يزداد حجم المتقدرات ويزيد فعاليتها ومن سرعة تكوين ATP لتأمين فعاليات الخلية، كما أنها تزيد تصنيع إنزيم ATPase الناقل للصوديوم والبوتاسيوم فتزيد من سرعة النقل عبر الأغشية

التأثير على النمو

هرمون الدرق ضروري للنمو فهو مهم لتحول الشرغوف لضفدع مثلا، ويعتبر لدى الأطفال ضروري للنمو الهيكلي ونقصه يؤدي لإعاقة النمو، كما أنه ضروري أثناء الحياة الجنينية وبأول سنوات عمر الطفل لتطور الدماغ ونضوجه وإلا يصاب بخلل عقلي.

الاستقلاب

ممكن لكميات مفرطة منه أن تزيد الاستقلاب لـ 60-100% فوق السوي، أما بقصور الدرق ينقص الاستقلاب بـ 30-50% من السوي.

- السكريات: ينبه كل شيء، قبط الغلوكوز من الخلايا وتحلله واستحداثه وسرعة امتصاصه من الأمعاء، وحتى زيادة إفراز الأنسولين، وكل ذلك بسبب زيادة اصطناع الأنزيمات الاستقلابية.

- الدهون:

تتحرك الشحوم من مخازنها ويزيد تركيز الحموض الدهنية بالدم، ويسرع أكسدتها ضمن الخلايا.

يقلل من مستويات الكوليسترول والشحوم الفوسفورية بالدم بالرغم من زيادة الحموض الدهنية بالدم حيث يزيد مستقبلات LDL بالجسم فيزيد قبط LDL من الخلايا كما يزيد من تحول الكوليسترول إلى الحموض الصفراوية ، لذلك ففي حال قصور الدرق يزيد مستويات الكوليسترول بالدم وهذ يؤدي لتصلب الشرايين.

- الفيتامينات: نتيجة زيادة الاستقلاب يزيد الحاجة للفيتامينات خاصة التمائم الأنزيمية، وبالتالي بفرط الدرق قد ينتج نقص في الفيتامينات.

- الوزن: العلاقة عكسية بين الهرمون والوزن، فمثلا زيادة الهرمون يعني النحافة لكن ليس دائما لأنه يترافق أيضا مع تحريض الشهية وقد يتغلب ذلك على سرعة الاستقلاب.

الجهاز الوعائي

- جريان الدم ونتاج القلب: زيادة استقلاب الأنسجة تسبب زيادة الحاجة للأكسجين ومخلفات استقلابية أعلى لذا تتوسع أوعية الأنسجة لزيادة جريان الدم لها، تزيد أيضا بالجلد التروية لطرح الحرارة الفائضة.

وكنتيجة لزيادة جريان الدم يزداد نتاج القلب، حيث قد يصل أعلى بـ 60% بفرط الدرق، وأقل من الطبيعي بـ 50% بقصور الدرق.

- سرعة القلب: يزداد تسرع القلب وهذا لصالح زيادة نتاج القلب، وإن هذا التأثير قد يكشف فرط الدرق سريريا.

- شدة ضربات القلب: عند زيادة الهرمونات قليلا تزداد شدة الضربة، لكن بفرط الدرق الكبير تكبت هذه الشدة لزيادة تقويض البروتين.

- الضغط: يتأثر الضغط بشكل مزدوج نتيجة التأثيرات على شدة ضربة القلب والجريان الدموي وممانعة الشرايين، ففي فرط الدرق ترتخي العضلات الملساء وتقل الممانعة بالشرايين فينخفض الضغط الانبساطي، في حين يزيد الانقباضي نتيجة زيادة قوة تقلص القلب، أما في قصور الدرق تزيد ممانعة الشرايين فيرتفع ضغط الدم خاصة الانبساطي.

- سرعة التنفس: تزيد لزيادة استهلاك الأكسجين.

الغدد الصماء

تزيد من عمل الغدد الأخرى نتيجة زيادة الحاجة لهرموناتها، فمثلا زيادة سكر الدم تحرض إنتاج الأنسولين، وتأثيراته على العظام وتكوينها يزيد الحاجة لـ PTH.

الوظيفة الجنسية

من أجل وظيفة جنسية سوية يجب هرمون درقي سوي، ونقصه بالرجال يسبب فقدان الرغبة وزيادته تسبب العنانة، أما في النساء فنقصه يسبب غزارة طمث وتعدد الحيض وزيادة تكراره (لكن لدى أخريات قد يسبب نقصه دورات غير منتظمة قد تصل لانقطاع الحيض)، وزيادة الهرمون تؤدي لقلة الطمث والدم وقد نصل لانقطاع الطمث.

متفرقات

- الجهاز الهضمي: يزيد الشهية ويزيد سرعة إفراز العصارات وحركية الأمعاء وبفرط الدرق يظهر الإسهال، في حين يظهر الإمساك بقصور الدرق.
- الجهاز العصبي: يزيد سرعة النشاط الفكري، ومريض الفرط يصاب بالعصبية و القلق والإرهاق والذهان.
- العضلات: بزيادة بسيطة للهرمون تزيد نشاط العضلات، لكن بزيادة كبيرة تضعف العضلات لزيادة تقويض البروتين، ونقص الهرمون يضعف العضلات كثيرا.
- الرعاش: من أهم ميزات فرط الدرق الرعاش Tremor الرقيق للعضلات، وهذا يختلف عن رعاش داء باركنسون لأنه يحصل بتواتر سريع 10-15 مرة بالثانية، ويشخص بوضع ورقة فوق الأصابع وملاحظة الاهتزاز، وسببه زيادة فعالية المشابك العصبونية التي تتحكم بتوتر العضلات.
- النوم: للهرمون تأثير مرهق على العضلات والجهاز العصبي لذلك يشعر الشخص بالإرهاق مع زيادته، لكن نتيجة استثارة المشابك يصبح النوم صعبا، وبالعكس بالقصور يظهر الوسن أو النعاس الشديد الذي قد يصل لنوم 12-14 ساعة.

هرمونات قشر الكظر Adrenal Cortex Hormones

تنتجها الغدة الكظرية وهي من أهم الغدد الصماء في الجسم تتوضع فوق الكلية، وتقسم إلى قشر الكظر ولب الكظر.

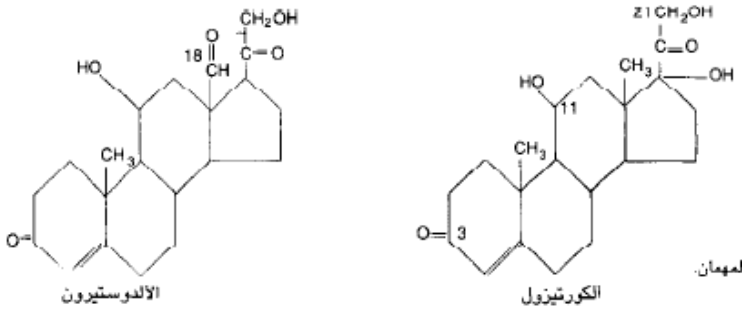
تقسم قشر الكظر تشريحياً إلى ثلاث مناطق :
- المنطقة الكبيبية Glomerulos zona وتشكل 10%: يتمّ اصطناع القشرانيات المعدنية "الألدوسترون" التي تتحكم بالضغط من خلال التحكم بشوارد الصوديوم والبوتاسيوم .

- المنطقة الحزمية Fasciculate zona وتشكل 80 %: تصطنع القشرانيات السكرية "الكورتيزول" الذي ينظم سكر الدم .

- المنطقة الشبكية Reticulars zona 10 % : تقوم خلايا هذه المنطقة بتشكيل DHEA ديهيدروإيبياندريستيرون (dehydroepiandrosterone) الذي يمثل الإندروجين الكظري الأساسي .

صناعة هرمونات قشر الكظر

تمتلك هرمونات قشر الكظر بنية ستيروئيدية وهي تصطنع من الكوليسترول، ويأتي الكولسترول بشكل أساسي من البلازما وقسم منه يتشكل في النسج اعتبارا من Actyl Co-A.



ضمن المتقدرات وبتحريض من ACTH يقوم أنزيم سيتوكروم (P450cc) بشطر السلسلة الجانبية، والذي يُحول الكولسترول إلى بريغنينولون Pregnenolone المركب البدئي التي تصطنع منه هرمونات قشرة الكظر وهو التفاعل المحدد للمعدل.

لشكل 77-2. الخطوات الرئيسية في تركيب الستيروئيدات الكظرية الرئيسية. وقد اشير إلى الخواص الفيزيولوجية (M) التأثير القشراني المعدني و (G) التأثير القشراني السكري و (A) التأثير الأندروجيني.

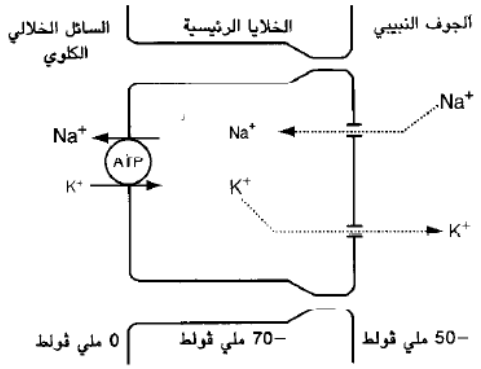
تأثيرات الألدوستيرون

فقدانه التام يسبب الموت خلال أسبوعين لتناقص حجم السوائل والصوديوم وزيادة البوتاسيوم لذا يسمى الهرمون المنقذ للحياة وبشكل أهم من الكورتيزول حتى.

الألدوستيرون له 90% من الفعالية المعدنية، أما الكورتيزول يمتلك فعالية معدنية ضعيفة 400/1 لكنه يفرز أكثر بـ 80 ضعف مما يساهم ببعض الفعالية المعدنية.

تأثيره على الصوديوم

يدخل الخلية الهدف ويرتبط بمستقبله بالهيولى ويذهبان للدنا ويحفزان تصنيع بروتين جديد هو أنزيم النقل ATPase الصوديوم والبوتاسيوم وهو جزء أساسي من عمل مضخة الصوديوم بوتاسيوم على الغشاء القاعدي للخلية الأنبوبية في الكلية، بالإضافة لتصنيع بروتينات النقل الغشائية الخاصة بالصوديوم على الغشاء الجانبي للنبيب مما يسمح بانتشار الصوديوم من الجوف (مكان تجمع البول) إلى الخلية.



الشكل 29-8. آليات إفراز البوتاسيوم وإعادة امتصاص الصوديوم بواسطة الخلايا الرئيسية للنبيب القاصي والنبيبات الجامعة.

تأثيره على الصوديوم مهم، لكن زيادته المرضية لن ترفع الصوديوم كثيرا لأن الجسم عندها يزيد لديه السائل خارج الخلوي فيتولد رفع للضغط وهذا يزيد طرح الصوديوم عبر ما يسمى بإبالة الصوديوم التناضحية، وهذا يسمى الإفلات من الألدوستيرون لكن الضحية هي ارتفاع الضغط الدائم بمعدل 10-25 ملم ز.

تأثيره على البوتاسيوم

يزيد من طرح البوتاسيوم، وإن نقص البوتاسيوم بشكل زائد يؤدي لوهن العضلات نتيجة نقص استثارة أغشية الألياف العصبية والعضلية، أما ارتفاعه يسبب سمية قلبية ولانظميات.

القلاء

يسبب إضافة لطرح البوتاسيوم مقابل الصوديوم، بدرجة أقل طرح الهيدروجين مقابل الصوديوم لذا يسبب ارتفاعه قلاء خفيف.

الغدد العرقية واللعابية والامتصاص المعوي

تولد الغدد إفرازا مليئا بكلور الصوديوم يعاد امتصاصه خلال مروره عبر القنوات ويفرز البوتاسيوم، وهذا مهم للحفاظ على الصوديوم بالجو الحار أو عند فرط الإلعاب، كما يعزز امتصاص الصوديوم بالأمعاء خاصة القولون ويقلل كميته بالبراز.

تنظيم إنتاج الألدوستيرون

محفزه الأساسي هو ارتفاع بوتاسيوم الدم، وجملة الرينين، مقابل تحفيز أقل بكثير من صوديوم الدم و ACTH.

تأثيرات الكورتيزول

يكون نظم الإفراز بالصباح الباكر وأقل شيء بالمساء 20 مقابل 5 مكغ/دل وعادة نقيس كميته عند الذروة، تتغير في حال غير الشخص نظام حياته.

التأثيرات الاستقلابية

- استقلاب السكريات: من أهم أفعاله استحداث السكر بنسبة 6-10 ضعف وخاصة من الحموض الأمينية حيث يزيد تحلل البروتين بالأنسجة ويوجهها للبلازما والكبد لتصنيع السكر، كما ينقص استعمال السكر بالخلايا.
فرط إفراز الكورتيزول سيؤدي للإصابة بالسكري.

- استقلاب البروتين: ينقص مخزون البروتين بجميع الخلايا ويدركها عدا في الكبد، كما أنه ينقص دخول الحموض الأمينية للخلايا عدا الكبد، وأيضا يكبت تصنيع البروتين خارج الكبد، وعند فرط إفرازه يتولد ضعف عضلي شديد لنقص بروتين العضلات.
تتعرض الحموض الأمينية بالكبد لنزع أمين واصطناع السكر أو يصنع منها بروتين بلازمي.

- استقلاب الدهون: يعزز كذلك تحرر الدهون من النسيج الشحمي وتوفرها للأنسجة كمصدر للطاقة بديل عن السكر في وقت المخمصة والكرب، وإن من أسباب تحللها عدم دخول الغلوكوز للنسيج الشحمي وبالتالي قلة نسبة الغليسرول وهذا لصالح تدرك الشحوم الثلاثية.

- السمنة: على الرغم من حل الشحوم إلا أنها تولد سمنة تسمى سمنة الجاموس حيث تتوضع ضمن الصدر والجذع مع أطراف نحيلة، وقد يكون بسبب تحريضه على تناول الطعام فيتكون الدهون ببعض الأنسجة بشكل اسرع من تدركه، كما أن الكورتيزول يساهم بزيادة ترسب الدهون في الأحشاء بشكل خاص مما يسبب توزع غير متجانس للدهون.

- الكرب: يسبب أي نوع كرب سواءً جسدي نفسي زيادة مستويات الكورتيزول لأضعاف، حيث يحرك البروتين والشحوم من مخازنها لتوليد الطاقة أو لتكون ركازة لصناعة مواد أخرى لترميم الأنسجة (مثلا أسس آزوتية أو كرياتين فوسفات) أو صناعة السكر الذي تحتاجه معظم الأنسجة.

التأثيرات المضادة للالتهاب والمثبطة للمناعة

تكون أحيانا تأثيرات الالتهاب مضرة أكثر من الرضح أو المرض نفسه مثل التهاب المفاصل الرثياني والحمى الرثوية والتهاب كبيبات الكية لذلك يجب حصرها عبر الكورتيزول الذي يقوم بما يلي:

- ✓ تثبيت أغشية الجسيمات الحالة داخل الخلايا مما يمنع تحرر بروتيآزات من الخلايا المخربة وهي ضرورية لإعطاء إشارة لبدء الالتهاب
- ✓ تقليل نفوذية الشعيرات الدموية فلا ترتشح بلازما كثيرا للمنطقة
- ✓ تقليل هجرة الكريات البيض للمنطقة
- ✓ منع تركيب الوسائط الالتهابية البروستاغلاندين واللوكوترين وبالتالي تثبيط الالتهاب لأن هذه الوسائط تعزز التهابات النسج والشعور بالحرارة والألم
- ✓ لها دور بكبت المناعة عبر تقليل تكاثر اللمفاويات خاصة التائيات
- ✓ يخفض تحرر IL-1 الذي يسبب توليد الحرارة في الوطاء فتقل الحرارة
- ✓ يعجل من ترميم المنطقة الملتهبة عبر تحويل الحموض الأمينية "التي حررها" لمواد أخرى تساعد بالترميم وعبر إزالة نواتج الالتهاب
- ✓ تأثيرات مضادة للتحسس حيث يحصر أيضا الاستجابات الالتهابية التي لها علاقة بالتحسس

- خلايا الدم

تقلل عدد اللمفاويات بالدم "وهي دلالة تشخصية لتشخيص فرط الكورتيزول" وقد تضمر الأنسجة اللمفاوية بحال الفرط منه لذا يستخدم بالكبت المناعي، كما أنه يحرض زيادة الكريات الحمراء ونقصه يسبب فقر دم.

- التأثير على العظام

تثبط الخلايا البانية للعظم – نقص امتصاص الكالسيوم من الأمعاء.

- تأثيرات مختلفة

يرفع ضغط الدم وينقص إنتاج المخاط في المعدة مما يؤهب للتقرح.

ملاحظة: الكورتيزول له فعالية معدنية ضعيفة، ومنه تصنع الهيدروكورتيزون الدوائي، بريدنيزون وبريدنيزولون أقوى بـ 4-5 ضعف ولها فعالية معدنية، ديكساميتازون وبيتاميتازون أقوى بـ 30 ضعف وليس له فعالية معدنية أي تمتلك فعالية سكرية فقط.

تأثيرات أندروجينات الكظر

ينتج DHEA بشكل رئيسي (dehydroepiandrosterone).
مهامها محدودة، فمثلا بالمرحلة الجنينية تساهم بتكون الأعضاء الذكرية، وبعضه يحول للتسترون أما لدى الإناث تساهم بشهور شعر العانة وتحت الإبط.

أمراض تسبب خلل في إفراز هرمونات قشر الكظر

- ✓ داء أديسون (تلف الغدة الكظرية) الذي ينخفض فيه معدل الكورتيزول والألدوسيترون في الدم.
- ✓ تناذر كون يزداد فيه معدل إفراز الألدوسيترون في الدم مما يسبب ارتفاعا للضغط وتناقص بوتاسيوم الدم.
- ✓ داء كوشينغ (فرط نشاط قشر الكظر) الذي يرتفع فيه معدل الكورتيزول في الدم، ويتميز بترقق وتبقع جلدي، ارتفاع في الضغط والوجه القمري وسمنة الجاموس.

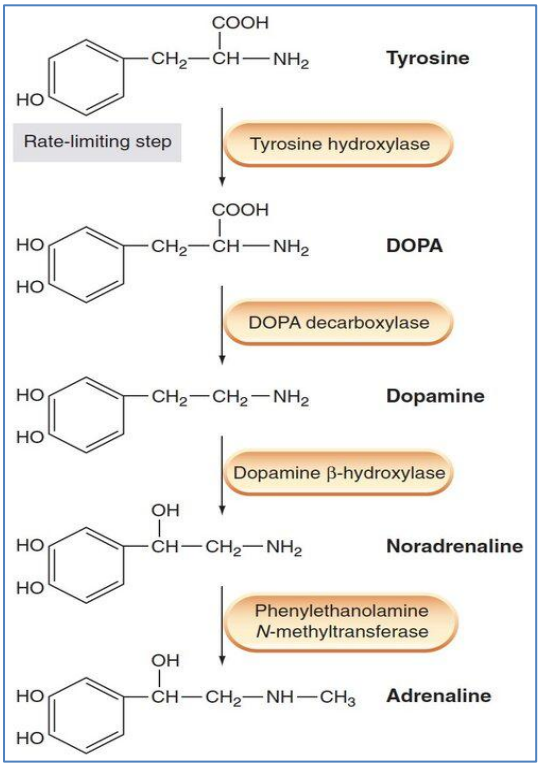
هرمونات لب الكظر Adrenal Medulla hormone

تنتج خلايا لب الكظر ثلاث أمينات وهي:

الـدوبامين Dopamine، النـورابينفرين Norepinephrine، ابينفـرين Epinephrine ابتـداءً مـن الحمـض الأمينـي التيروزين (كما هرمونات الغدة الدرقية).

الهرمون الرئيسي للب الكظر هو الايبينفرين، يشكل هذا المركب 80% من الكاتيكول أمينات في اللب ولا يصطنع في نسج خارج لبية.

وعلى العكس، فمعظم النورابينفرين الموجود في الأعضاء المُعصَّبة وديـاً يصطنع في النسج (80% من النورابينفرين الكلي) ومعظم الباقي يُصنَّع في النهايات العصبية ويُنقل للخلايا الهدف عن طريق الدوران.



اصطناع الكاتيكولامينات

يتطلب تحول التيروزين إلى ابينفرين إلى أربع خطوات تسلسلية:

1) إضافة زمرة هيدروكسيل بواسطة أنزيم تيروزين هيدروكسيلاز Tyrosine Hydroxylase مؤدياً إلى تشكيل ال Dopa.
2) نزع زمرة كربوكسيل بواسطة أنزيم β-Decarboxylase ليتشكل الدوبامين.
3) إضافة هيدروكسيل إلى السلسلة الجانبية في الدوبامين وتشكيل النورابينفرين.
4) إضافة ميتيل إلى السلسلة الجانبية وتشكيل الابينفرين.

إن أنزيم التيروزين هيدروكسيلاز هو المحدد لمعدل الاصطناع الحيوي للكاتيكول أمينات، ويوجد أنزيم التيروزين هيدروكسيلاز بشكلين حر ومرتبط في النسج التي تُصنع الكاتيكول أمينات ويقوم بتحويل التيروزين إلى دوبا، يُنظَّم تأثير الأنزيم بعدة طرق منها التثبيط الراجع بواسطة الكاتيكول أمينات.

لا تستطيع الكاتيكول أمينات عبور الحاجز الدموي-الدماغي Blood-Brain Barrier، وبالتالي فإنها تُصطنع محلياً في الدماغ، وفي بعض أمراض الجملة العصبية المركزية مثل مرض باركنسون، يحدث عوز في اصطناع الدوبامين، تستطيع طليعة الدوبامين أو الـ دوبا من عبور الحاجز الدموي-الدماغي وبذلك يشكل الدوبا جزء هام من علاج باركنسون حيث يمكن للدوبا أن تصل للدماغ لتتحول هناك إلى دوبامين.

أنـزيم دوبـا دي كاربوكسـيلاز Dopa Decarboxylase تميمـه الأنزيمـي هـو البيريدوكسـال فوسـفات (فيتـامين B6) ويستخدم الأنزيم لتحويل الدوبا إلى دوبامين، تعتبر المركبات مثل ميتيل دوبا والتي تشابه الدوبا في بنيته مثبطات تنافسية لهذا التفاعل.

أنزيم دوبامين بيتا هيدروكسيلاز Dopa β-Hydroxylase يُحفز تحول الدوبامين إلى نورابينفرين، وهو أنزيم يحوي النحاس في موقعه الفعال ويستخدم الاسكوربات كمعطي إلكتروني، إن إضافة زمرة الهيدروكسيل بواسطة هذا الأنزيم تتطلب أكسدة النحاس Cu^{+1} إلى Cu^{+2} وعملية إرجاع النحاس تتطلب وجود الاسكوربات التي تتحول إلى دي هيدرواسكوربات.

أنزيم PNMT يُحفز تشكل الايبينفرين في لب الكظر بإضافة ميتيل إلى النورابينفرين.

تعمل الكاتيكولامينات كموصلات عصبية ضرورية للجسم للتكيف مع العديد من الشدات الحادة والمزمنة.

تعمل الكاتيكولامينات من خلال نوعين رئيسيين من المستقبلات على الغشاء السيتوبلاسمي للخلايا الهدف وهي المستقبلات ألفا الأدرنرجية والمستقبلات بيتا الادرنرجية.

التأثيرات الفيزيولوجية للكاتيكولامينات

بالإضافة الى عمل هذه النواقل العصبية كناقل عصبي وتأثيرها على الجهاز العصبي الودي في القلب والرئتين والأوعية الدموية والمثانة والأمعاء فإن لها أدوار استقلابية، حيث يقوم الابينفرين بالتالي:

- يحرض على تدرك الغليكوجين في العضلات والكبد ويحرض على استحداث السكر في الكبد وحل الشحوم في النسيج الشحمي.
- يثبط تحرر الأنسولين و يحرض تحرر الغلوغاكون.

هرمونات البنكرياس Pancreatic Hormones

يتألف البنكرياس من نوعين من النسج: نسيج الغدة تفرز عصارات وإنزيمات هاضمة ونسج خاصة تسمى جزر لانغرهانس، تقوم هذه الجزر بوظيفة الإفراز الداخلي حيث تفرز هرمونات مباشرة للدم ويُميَّز في جزر لانغرهانس 3 أنواع من الخلايا، خلايا ألفا وخلايا بيتا وخلايا دلتا وكل منها ينتج نوعاً خاصاً من الهرمونات.

تشكل خلايا ألفا 25% من جزر لانغرهانس وتنتج الغلوكاكون.

تشكل خلايا بيتا 60% من جزر لانغرهانس وتنتج الأنسولين.

تشكل خلايا دلتا D 10% من الخلايا وتنتج السوماتوستاتين

هرمون الأنسولين Insulin Hormone

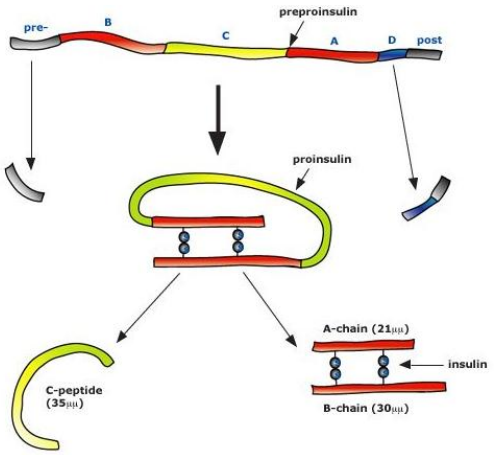
مراحل اصطناع الأنسولين وإفرازه وتأثيراته

يُنتج الأنسولين من خلايا بيتا في البنكرياس، يتم تصنيعه في البدء على شكل سلسلة ببتيدية تتألف من 86 حمضاً أمينياً ويسمى سلف طليعة الأنسولين preproinsulin، تتشكل بعدها طليعة الأنسولين proinsulin عبر معالجة حالة للبروتين proteolytic processing ويتكون من سلسلة عديدة الببتيد تنقسم إلى السلسلة A (21 حمضاً أمينياً) والسلسلة B (30 حمضاً أمينياً) ويربط بينهم سلسلة ببيتيدات تسمى الببتيد C.

يتعرض جزيء طليعة الأنسولين إلى تفاعل تشطر Cleavage ليعطي الببتيد C وجزيء الأنسولين المكون من السلسلتين A و B متصلتين ببعضهما بجسور ثنائية الكبريت، يتم تخزين جزيء الأنسولين الناضج والببتيد C معاً داخل حبيبات إفرازية secretory granules ضمن خلايا بيتا ويفرزان سوياً

سدس الأنسولين يبقى طليعة ويفرز عليها للدم وهي غير فعالة.

يبقى الأنسولين بالدم فعال فقط 6 د ثم يزال خلال 10-15 د بإنزيم الأنسولیناز ، إذن إفراز سريع بناء على مستويات الغلوكوز وإبطال مفعول سريع أيضا.



تفاعل تشطر طليعة الأنسولين وتحوله إلى الأنسولين والببتيد C

تأثيرات الأنسولين

الانسولين هرمون مترافق مع الطاقة، حيث ينتج مع وفرة الطاقة خاصة من السكريات ثم البروتين لذلك فهو ابتنائي لصالح التخزين.

استقلاب السكريات

في العضلات:
لا تعتمد العضلات معظم اليوم على السكر لتوليد طاقتها بل تعتمد على الحموض الدهنية، والسبب في ذلك ان الغشاء العضلي السوي المرتاح يكون قليل النفوذية للغلوكوز إلا عندما تنبه الخلية العضلية بالأنسولين، وكميه الانسولين التي تفرز بين وجبات الطعام صغيره جدا واقل مما يمكنها تعزيز دخول كميه مهمة من الغلوكوز الى داخل الخلايا العضلية.

تستعمل العضلات كميات كبيره من السكر في حالتين:
اولهما اثناء فترات الجهد الجسدي المعتدل او الشديد ولا يحتاج هذا الاستعمال من الغلوكوز كميه كبيره من الانسولين لان الخلايا العضلية المتقلصة تصبح لأسباب غير مفهومة عالية النفاذ للغلوكوز حتى بغياب الانسولين بسبب عملية تقلصها نفسها.
ثانيهما هي اثناء الساعات القليلة بعد تناول الطعام حيث يرتفع تركيز الغلوكوز الدم ويفرز البنكرياس كميات عالية من الانسولين ويساهم بنقل الغلوكوز الى داخل الخلايا العضلية.
ويؤدي ذلك بالخلية العضلية عندها لان تستعمل السكريات اثناء هذه الاوقات كمصدر للطاقة مفضلة اياها عن الحموض الدهنية.

إذا لم تبذل العضلات جهدا اثناء الفترة بعد وجبه الطعام أي في الوقت الذي ينقل فيه الغلوكوز بكثرة للعضلات، فإن معظم الغلوكوز سيخزن على شكل غليكوجين عضلي حيث يستعمل لاحقا في العضلات لتوليد الطاقة وقد يكون مفيدا بصوره خاصه لتجهيز دفقات من الطاقة لدقائق عند المجهود العضلي الشديد حيث يتحول الغليكوجين في السبيل اللاهوائي لحمض اللبن (وسيلة أسرع لإنتاج الطاقة من الأكسدة الهوائية للغلوكوز).

في الكبد:
- ✓ تصنيع الغليكوجين "يقدر غليكوجين الكبد بحوالي 100غ"
  6% من غلوكوز الطعام يخزن بالكبد ويعاد للدم على شكل غلوكوز عند الحاجة له
- ✓ تشكيل الحموض الدسمة بدءا من السكر الفائض عند امتلاء مخازن الغليكوجين
- ✓ تثبيط استحداث الكبد للسكر عبر منع وصول الركازات الضورية لاستحداث السكر وهي الحموض الأمينية والغليسيرول للكبد، حيث أنه بمنع تدرك الشحوم الثلاثية والبروتين كونه هرمون ابتنائي يمنع وصول هذه الركازات.

في النسيج الشحمي:
يحفز دخول السكر للنسيج الشحمي، وإن دخول السكر ضروري لتصنيع الغليسرول وبالتالي تشكيل الشحوم الثلاثية للتخزين

استقلاب الدهون

- ✓ الانسولين لصالح خزن الدهون داخل النسيج الشحمي، حيث يزيد الانسولين من استعمال الغلوكوز داخل الخلايا مما ينقص اوتوماتيكيا استعمال الدهون وبهذا يعمل "كموفر للدهن"
- ✓ يعزز الانسولين من تصنيع الحموض الدهنية من فائض السكر داخل خلايا الكبد، وتنتقل بعدها هذه الحموض عبر البروتينات الشحمية الى الخلايا الشحمية حيث يقوم الأنسولين بتفعيل إنزيم ليبوبروتين ليباز LPL في

جدران شعيرات النسيج الشحمي الذي يستخلص الحموض الدسمة من الشحوم الثلاثية داخل البروتينات الشحمية ويأخذها النسيج الشحمي، ثم يعود النسيج الشحمي ويركب الشحوم الثلاثية من جديد ويخزنها.

- ✓ يعزز الانسولين دخول السكر لداخل الخلايا الشحمية وهذا لصالح اصطناع الغليسرول ومن ثم الشحوم الثلاثية.
- ✓ يثبط الانسولين عمل الليباز الحساس للهرمون داخل الخلايا الشحمية وذلك لتثبيط تحلل الشحوم داخل النسيج الشحمي

لذلك عند غياب الانسولين:

- ✓ ترتفع مستويات البروتينات الشحمية في الدم نتيجة زيادة تحلل النسيج الشحمي.
- ✓ ترتفع نسبة الحموض الدسمة بالدم كثيرا وتصبح مصدرا أساسيا للطاقة، وتتشكل أجسام كيتونية نتيجة فرط استقلاب الدهون وتشكل كميات كبيرة من أستيل كو A ضمن الكبد.

استقلاب البروتين والنمو

- ✓ عند وجود الانسولين يحفز نقل العديد من الحموض الامينية الى داخل الخلايا أهمها الفالين واللوسين والايزولوسين والتيروزين والفينيل ألانين، وبهذا فان الانسولين يشارك هرمون النمو في مقدرته على زيادة قبض الحموض الامينية الى الخلايا لكن ليس من الضروري ان تكون الحموض الامينية المتأثرة بفعلهما هي متماثلة
- ✓ يساهم الانسولين بزياده ترجمة بعض الجينات لتشكيل البروتين خاصة الانزيمات.
- ✓ يثبط الانسولين تقويض البروتين ويقلل من سرعة تحرر الحموض الامينية من الخلايا وخاصة من العضلات إلى الدم، ويعتقد ان ذلك نتيجة خفض التدرك السوي للبروتينات داخل الجسيمات الحالة
- ✓ يكبت الانسولين في الكبد استحداث السكر نتيجة نقص تدفق الحموض الامينية باتجاه الكبد.

عند غياب الانسولين تتقوض البروتينات ويتوقف تصنيعها ويصبح هناك كميات كبيرة من الحموض الامينية في البلازما تستعمل لتوليد الطاقة او لاستحداث السكر ويزداد انتاج اليوريا في البول، وان تقويض البروتين في السكري الشديد يؤدي الى ضعف شديد في الجسم.

كما ان الانسولين ضروري للنمو ففي الحيوانات تبين ان جرذ منزوع البنكرياس والنخامى لا ينمو مطلقا، وان اعطاءه هرمون النمو او الانسولين كلا بمفرده لا يؤدي الى النمو، لكن اعطاء هذين الهرمونين سويا يولد نموا شديد، ولذلك فهذين الهرمونين يعملان بشكل متآزر في تحفيز النمو وبشكل منفصل على الاخر ويعتقد ان ذلك يعود الى تحفيزهما لقبط الخلايا لمجموعه مختلفة من الحموض الامينية وكلها ضرورية لعمليه النمو.

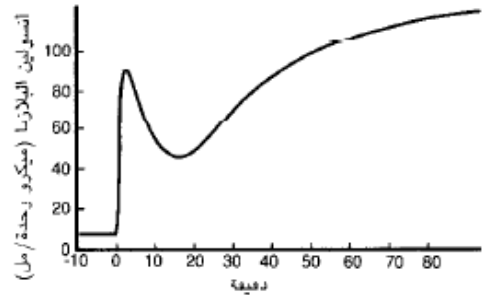
التحكم في إفراز الأنسولين

- السكر: تكون مستويات افراز الانسولين عند مستويات سكر صيامه 80-90ملغ/دل منخفضه جدا، لكن متى ما ازداد تراكيز الغلوكوز في الدم يرتفع الانسولين بشكل سريع عبر مرحلتين:

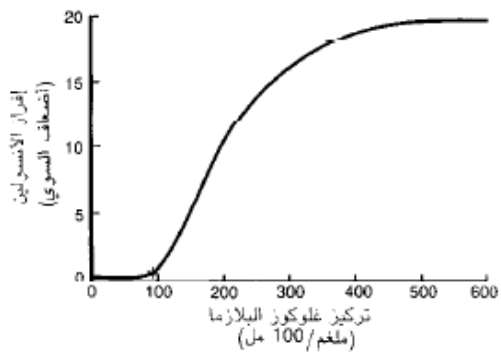
اولا يزداد تركيز الانسولين 10 اضعاف خلال 3 الى 5 دقائق وهنا يتحرر الانسولين مسبق التصنيع لكن يعود الانخفاض بعد 10 دقائق، ثانيا بعد 15 دقيقه يرتفع الانسولين مره ثانية ويصل الى ذروة اعلى من السابق وهو انسولين حديث التصنيع

ايضا ينخفض الانسولين بسرعه جدا خلال 3 الى 5 دقائق من انخفاض تركيز سكر الدم.

اذن هناك ارتباط شديد بين تراكيز الغلوكوز والأنسولين.



الشكل 78-6. زيادة تركيز أنسولين البلازما بعد زيادة مفاجئة في غلوكوز الدم إلى ضعفي أو ثلاثة أضعاف مستواه السوي. ويلاحظ الاندفاع الأولي السريع في تركيز الأنسولين ومن ثم الزيادة المتأخرة ولكنها الأعلى والمستمرة في التركيز التي تبدأ بعد 15-20 دقيقة.



الشكل 78-7. الزيادة التقريبية في إفراز الأنسولين عند مختلف مستويات غلوكوز البلازما.

- الحموض الامينية: ايضا لبعض الحموض الامينية تأثير مشابه للغلوكوز وأقواها هو الأرجينين واللايزين ولكن تأثيرها يختلف عن السكر، حيث أن اعطاء الحموض الامينية بغياب ارتفاع سكر الدم له تأثير ضعيف على الانسولين، لكن عندما تعطى هذه الحموض الامينية بنفس الوقت الذي يكون فيه سكر الدم فإن إفراز الأنسولين يمكن ان يتضاعف بوجود هذه الحموض الامينية، أي تعزز اشارة إفراز الانسولين، وان هدف ارتفاع الانسولين في حالة الحموض الامينية هو تعزيز تصنيع البروتينات من هذه الحموض الامينية.

- هرمونات هضمية: العديد من الهرمونات مثل الغاسترين والسيكريتين والكولسيتوكينين تظهر زياده في افراز الانسولين حيث تولد زيادة استباقية في إفراز الانسولين لتهيئ لامتصاص الغلوكوز والحموض الامينية من الطعام الى الدم، وكما في حالة الحموض الامينية فإن هذه الهرمونات تزيد حساسية استجابة الأنسولين لزياده سكر الدم.

- هرمونات أخرى تسبب رفع سكر الدم مثل هرمون النمو والكورتيزول فإنها تحرض على إفراز الأنسولين، وإن زيادة افراز لأي منها بكميات كبيرة بالحالات المرضية يؤدي الى زياده افراز الانسولين وانهاك خلايا بيتا مما قد يولد السكري مثل اشخاص مصابين بفرط افراز هرمون النمو او اورام في الغده الكظرية.

هرمون الغلوكاكون Glucagon Hormone

يفرز من خلايا ألفا في جزر لانغرهانس المعثكلية حيث يتم إصطناعه على شكل طليعة بروتين proglucagon يحتوي على عدد من الببتيدات المتصلة على الترتيب التالي:

الببتييد المتعلق بالغليسنتين، الغلوكاكون، الببتييد المشابه للغلوكاكون 1- (GLP-1)، والببتييد المشابه للغلوكاكون 2- (GLP-2)، وإن الشطر بالحل البروتيني لطليعة الغلوكاكون ينتج العديد من التركيبات لمكوناته من الببتييدات.

يتم شطر الغلوكاكون بدءا من طليعة الغلوكاكون في البنكرياس، وإن الغلوكاكون البنكرياسي يتكون من سلسلة وحيدة عديدة الببتيد تتألف من 29 حمض أميني.

يفرز الغلوكاكون عندما يهبط مستوى سكر الدم، حيث يعمل مع الايبينفرين والكورتيزول وهرمون النمو على معاكسة الكثير من أفعال الأنسولين، إذاً له تأثير مضاد للأنسولين ويعمل على رفع سكر الدم.

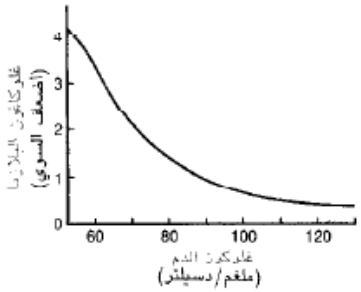
<u>تأثيرات الغلوكاكون</u>

التأثيرين الرئيسيين على استقلاب السكر هما تحفيز تحلل غليكوجين الكبد "وليس العضلات" وزياده استحداث السكر في الكبد حيث يزيد تدفق الحموض الامينية الى داخل الكبد، ومن اهم الانزيمات التي يفعلها هو انزيم PEPCK الذي يحول البيروفات الى فوسفوإينول بيروفات في سبيل استحداث السكر.

يحتمل انه ينشط الليباز داخل الخلايا الشحمية لتحفيز تحرر الحموض الشحمية لكن بشكل أضعف من بقية الهرمونات مثل الأدرينالين.

تنظيم افراز الغلوكاكون

- السكر: إن ارتفاع سكر الدم هو اكثر العوامل تأثيرا حيث يسبب كبت افراز الغلوكاكون، وبالعكس يسبب هبوط السكر لأقل من 90 ملغ/دل يعني زيادة الغلوكاكون لعده اضعاف، فالعلاقة عكسية بين السكر والغلوكاكون.



- الحموض الأمينية: تنبه التراكيز العالية من الحموض الأمينية بعد وجبة بروتينية وخاصة الأرجينين والألانين افراز الغلوكاكون وهذا مشترك مع الأنسولين، حيث يقوم الغلوكاكون بتفادي نقص سكر الدم الذي يمكن أن يحدث نتيجة زيادة إفراز الأنسولين التي تحدث بعد تناول الوجبة البروتينية، لأن ازدياد الحموض الأمينية في البلازما يؤدي إلى تحرير المزيد من الأنسولين وإذا لم يتوفر غلوكوز إضافي فسوف ينتج نقص في سكر الدم، هذا الأمر يمكن تجنبه لأن الحموض الأمينية تنبه أيضاً تحرر الغلوكاكون الذي يرفع سكر الدم، فالغلوكاكون يزيد استحداث السكر من الحموض الأمينية.

لهذا السبب إذا أعطي مريض تسريب من الحموض الأمينية بهدف بناء البروتين فمن الضروري تقديم السكر بنفس الوقت لتجنب أكسدة الحموض الأمينية.

- الرياضة: تزيد الرياضة تزيد انتاج الغلوكاكون لعده اضعاف "ولكن ليس بالضرورة لان تركيز الدم سينخفض لان تركيز سكر الدم بالغالب سيبقى طبيعي".

ملخص تنظيم سكر الدم

تركيز سكر الدم يضبط بين 80 الى 90 ملغ/دل عند الشخص الصائم كل صباح قبل وجبه الفطور، ويزداد هذا التركيز الى 120 لـ 140 ملغ/دل خلال الساعة الاولى بعد الوجبة لكن آليات التلقيم الراجع تعيده بسرعه كبيره الى مستوى التحكم خلال ساعتين بعد اخر امتصاص للسكر.

على العكس من ذلك عند المخمصة فإن وظيفه استحداث السكر في الكبد توفر السكر الضروري لرفع مستويات السكر

يلعب الكبد دورا هاما كدارئ لتموج قيم غلوكوز الدم عبر تصنيع أو تدرك الغليكوجين السريع

في معظم الحالات السوية تكون آليات الانسولين اهم بكثير من آليات الغلوكاكون، لكن في حالة المخمصة او الاستعمال المفرط للغلوكوز اثناء الرياضة وفي حالات الكرب الاخرى تصبح آليات الغلوكاكون مهمة جدا.

بحالات نقص سكر الدم أيضا يؤدي ذلك لتنبيه الوطاء وينبه الجهاز الودي ويسبب إفراز الإيبنفرين من الكظر، كما يفرز هرمون النمو من النخامى وبالتالي زيادة في تحرير الغلوكوز من الكبد وهذا يمنع نقص السكر الوخيم.

اخيرا على مدى ساعات وايام يفرز الكورتيزول استجابة لنقص سكر الدم المطول وينقص كلاهما من سرعه استعمال الغلوكوز من الخلايا وهذا ما يرفع تراكيز سكر الدم.

إن ضبط مستويات سكر الدم شيء مهم جدا لان الدماغ والكريات الحمر تعتمد على الغلوكوز كمكون وحيد للاستقلاب وإنتاج الطاقة فمن المهم ان تبقى تراكيز سكر الدم طبيعية وان معظم الغلوكوز الذي يتولد عند الجوع عبر استحداث السكر يستخدم في الدماغ للاستقلاب، ومن المهم جدا بهذه المرحلة ألا يفرز البنكرياس أي انسولين والا فالكمية القليلة من الغلوكوز التي ستستحدث ستتجه الى العضلات والانسجة المحيطية الاخرى وتترك الدماغ دون مصدر كافي للتغذية.

اما ارتفاع سكر الدم الى مستوى عالي جدا سيزيد الضغط التناضحي في السائل خارج الخلايا وهذا سيولد تجفافا داخل الخلايا بسبب خروج السوائل لمعادلة الضغط التاضحي، كما ان زياده تركيز السكر سيزيد فقدانه مع البول (قد نفقد حوالي 100غ يوميا عندما تصل سكر الدم لـ 300-500 ملغ/دل) ويسبب إدرارا تناضحيا وبالتالي التجفاف.

دور الأنسولين وبقية الهرمونات في التحويل بين استقلاب السكر والشحوم

يعزز الانسولين استعمال السكر لتوليد الطاقة ويكبت استعمال الدهون، وإن غياب الانسولين يؤدي الى استعمال الدهون بصورة رئيسية باستثناء الدماغ "كون الحموض الدسمة طويلة السلسة لا تعبر الحاجز الدماغي الشوكي".

فعندما تكون تراكيز السكر منخفضة يُمنع افراز الانسولين ويعتمد الجسم على الحموض الدسمة كمصدر للطاقة ما عدا الدماغ، وعندما تصبح تراكيز السكر مرتفعة يُنبه افراز الانسولين، ويعتمد الجسم حينها على السكر كمصدر للطاقة كما أن السكر الفائض يخزن على شكل غليكوجين في الكبد والعضلات او دهون تختزن بالنسيج الشحمي

اذن أهم وظيفة للأنسولين تحديد نوع المادة التي تستعملها الخلايا لإنتاج الطاقة السكر او الدهون.

يوجد اربع هرمونات مهمة في ذلك هي هرمون النمو والكورتيزول والادرينالين والغلوكاكون.

يفرز هرمون النمو والكورتيزول استجابة لنقص سكر الدم ويثبط كلاهما استعمال الخلايا للسكر بينما يعززان استعمالها للدهون، ولكن تأثيرات هذين الهرمونين يحصلان ببطء شديد حيث يحتاجان ساعات.

الادرينالين مهم في زياده سكر الدم اثناء فترات الكرب عند استثارة الجهاز العصبي الودي حيث يعمل على زياده تراكيز الحموض الدهنية وزياده السكر في الدم، حيث يحلل الغليكوجين في الكبد ويحلل الشحوم من الخلايا الشحمية وينشط الليباز الحساس للهرمون، وتكون كمية الحموض الدهنية في الدم اعلى من تراكيز الغلوكوز فهو يحفز استعمال الدهون بصوره اكبر في حالات الكرب اثناء الجهد الجسماني والصدمة الدورانية والقلق.

هرمون السوماتوستاتين Somatostatin Hormone

يفرز السوماتوستاتين من خلايا دلتا في جزر لانغرهانس وكذلك من الوطاء وهو عديد ببتيد يحوي 14 حمض اميني وعمره النصفي قصير جدا ثلاث دقائق فقط.

كل العوامل المتعلقة بتناول الطعام تنبه افرازه مثل زياده سكر الدم وزياده الحموض الأمينية وزياده الحموض الدهنية وزياده الهرمونات المعدية المعوية التي تحرر من السبيل الهضمي اثناء تناول الطعام.

له عده افعال تثبيطية حيث يثبط افراز الانسولين والغلوكاكون، يقلل من حركه المعدة والاثنى عشر والمرارة، يقلل الإفراز والامتصاص في السبيل الهضمي، أي بالمختصر دوره تمديد الفترة الزمنية لعملية دخول مكونات الطعام الى الدم ويمنع النفاذ السريع للطعام ويوفره لفترة زمنية طويلة، ويمكن أن يعمل كهرمون مضاد للسمنة.

ملاحظة: يقوم السوماتوستاتين الذي يفرز من الوطاء يثبيط افراز هرمون النمو من قبل النخامى.

الهرمونات الجنسية Sexual Hormon

الهرمونات الذكرية (الأندروجينات)

الخصية هي المنتج الأساسي للأندروجينات أو الهرمونات المذكرة والتي تشمل التستوستيرون و القليل من الأندروستنديون.

إن الطليعة الرئيسية للهرمون الجنسي الذكري هو الكولسترول كما في الستيروئيدات الكظرية، إن الخطوة التي تتحكم بمعدل الأصطناع الحيوي (كما في الكظر) هي ايصال الكولسترول إلى الغشاء الداخلي للمتقدرات بواسطة بروتين ناقل، ويتحول (حالما يصل إلى الموقع المناسب) إلى بريغنينولون بنفس خطوات التحول في الكظر، الخصية والمبيض، ولكن هذا التفاعل يتحرض في الخصية بالهرمونات الموجهة القندية أي بالهرمون الملوتن Luteinizing Hormone (LH) والهرمون المنبه للجريبات Follicle Stimulating Hormone (FSH) وليس ACTH.

يرتبط 60% من التستوستيرون مع البروتينات الرابطة للهرمونات الجنسية SHBG (Sex Hormone-Binding Globulin)، كما ترتبط بشكل ضعيف مع 38% من الألبومين، وتتواجد بنسبة 2% بشكل حر. الشكل الحر هو الشكل الفعال.

بما أن القسم الأكبر من التستوستيرون يكون مرتبط مع البروتينات الرابطة للهرمونات الجنسية عند الذكور والإناث فإن أي عامل يؤثر عل كميته يؤثر على نسبة التستوستيرون الكلي إلى الحر في المجرى الدموي.

يؤثر أحيانا التستوستيرون بشكل مباشر كما في عملية تحفيزه لإنتاج النطاف، لكن في بعض الأنسجة يتحول إلى دي هيدرو تستوستيرون 5α-dihydrotestosterone (5α-DHT) من خلال أنزيم 5α-reductase خاصة في البروستات، والذي يمتلك فعل أقوى من التستوستيرون.

تظهر تأثيرات الأندروجينات في الخلايا الهدف عبر ارتباطها بمستقبل عالي الألفة مسؤول عن نقلها لداخل النواة، وفي النواة يتآثر الأندروجين مع مستقبل الأندروجين الذي يعدل التعبير عن الجينات المستجيبة للأندروجين.

اتضح أن العديد من تأثيرات التستوستيرون قد تتم بتواسط بمستقبلات الاستروجين بعد أن يتم تحويل التستوستيرون لأستروجين من خلال أنزيم الأروماتاز Aromatase في بعض الأنسجة مثل الكبد والنسيج الشحمي.

إن ناتج تخريب التستوستيرون هو أندروستيرون ودي هيدرو أندروستيرون، ثم اقتران يحدث اقتران غلوكوروني أو مع السلفات وتطرح خارج الجسم عبر البول والبراز.

<u>وظائف التستوستيرون</u>

- تشكل ونمو الأعضاء الجنسية الذكرية: ينتج منذ الأسبوع السابع بالمرحلة الجنينة لتشكيل الأعضاء الذكرية، كما أنه ضروري قبل الولادة بشهرين لهبوط الخصيتين من البطن لكيس الصفن، وبعد الولادة لا ينتج حتى البلوغ لإنماء الأعضاء الجنسية الذكرية مثل القضيب والصفن والخصيتين حتى 8 ضعف من مرحلة الطفولة.
- نمو الشعر: يزيد نمو شعر العانة والقدمين والصدر، أما شعر الرأس فهو لصالح الصلع لكن الوراثة تتدخل بشكل كبير.
- الصوت: يصبح خشنا لتضخم مخاطية الحنجرة.
- الجلد: يزيد إفراز الغدد الزهمية الدهنية في الجلد sebaceous glands فيظهر حب شباب لذى الذكر أول مرحلة البلوغ، لكن بعد ذلك بفترة يتلاءم الجلد وتختفي هذه الأعراض.

- بناء البروتين: لصالح بناء البروتين وبشكل كبير خاصة في العضلات، لذلك فالكتلة العضلية لدى الذكر أعلى من الأنثى، وقد تستخدم هذه الهرمونات أو أشكالها التصنيعية من قبل البعض وبشكل خاطئ بغية تضخيم العضلات.
- العظام: لصالح نمو العظام وقوتها، كما أن الحوض يضيق ويزيد طوله ويأخذ المظهر الذكوري ويصبح يتحمل أثقال كبيرة.
- تكوين الكريات الحمر: يزيد بنسبة 20% لذلك فالذكور لديهم تعداد كريات حمر أعلى من الإناث.
- الماء والكهارل: مشابه للألدوستيرون في احتباس الماء والشوارد لكن بشكل أضعف.

الهرمونات الأنثوية (الأستروجين والبروجسترون)

اصطناع الأستروجين والبروجسترونات

تنتج الأستروجينات بشكل رئيسي من المبيض والجسم الأصفر، ومن المشيمة أثناء الحمل بعد الشهر الرابع.

للأستروجينات أنواع ثلاثة وهي الإستراديول (الأقوى والأشيع)، والإسترون (ناتج تحويل الأندروجينات المصنعة من قشر الكظر والخلايا القرابية theca cells في المبيض)، واللذان يستقلبان بالكبد لإستروجين ثالث وهو الإستريول (ضعيف جدا).

ينتج البروجسترون بشكل رئيسي من الجسم الأصفر، ومن المشيمة أثناء الحمل بعد الشهر الرابع، وإن ناتج تخريبه بالكبد يسمى بريغانديول حيث يطرح بالبول، وإن وجوده دليل على إفراز البروجسترون أي حدوث الإباضة وتشكيل الجسم الأصفر.

مهام الأستروجين والبروجسترون

بالعموم الأستروجين مهم لنمو الاعضاء التناسلية الأنثوية، أما البروجسترون ضروري لتجهيز الرحم بشكل رئيسي للحمل.

مهام الأستروجين:

- نمو الأعضاء الجنسية: تنمو الأعضاء الجنسية الأنثوية مبيض ورحم وبوقين ومهبل، وتترسب الدهون بالثديين كمظهر خارجي لكن لا علاقة لها بتطور الأسناخ وإنتاج الحليب.

- الهيكل العظمي: تزيد نشاط بانيات العظم لذلك تنمو بسرعة، لكنها تسبب أيضا الاتحاد المبكر للمشاشات مع جذوع العظم الطويلة، وبشكل أكبر من التستوستيرون لدى الذكر، لذلك فالأنثى يتوقف نموها بشكل أسرع من الذكر، ولو كانت مخصاة لا تفرز أستروجين كانت وصلت لطول الذكر تقريبا نتيجة عدم التئام المشاشات مبكرا.
وبعد سن اليأس يتطور تخلخل عظام ناتج عن نقص نشاط بانيات العظم وعدم ترسب الكالسيوم جيدا، وممكن إعطاء المريضات الأستروجين كعلاج تعويضي.

- ترسب البروتين: يزيد بروتين الجسم ككل استجابة للنمو (لكن تأثيرات التستوستيرون في ذلك أقوى لدى الذكور).

- ترسيب الدهون: تترسب الدهون ضمن الثديين وتحت الجلد والإليتين والفخذيين مما يعطي الشكل الأنثوي، لذلك فجسم الأنثى يحوي دهون أكثر من جسم الذكر الذي يحوي بروتين أكتر.

- تنقص الكولسترول الضار LDL وتزيد من الكولسترول المفيد HDL

- الشعر والجلد: لا علاقة للأستروجين بظهور الشعر، وإنما الأندروجين المتكون من المبيض وقشر الكظر هو من يولد شعر العانة وتحت الإبط، كما أن الأندروجين هو المسؤول عن ظهور حب الشباب (في حال ظهوره)

- الماء والكهارل: يسبب الاستروجين احتباس سوائل خفيف نتيجة تشابه بنية الأستروجين والألدوستيرون.

فقدان الأستروجين بس اليأس سيؤدي إلى: هبات ساخنة نتيجة توهج بالجلد، ضيق نفس نفسي، هيوجية وتعب وقلق، تخلخل عظام، وإن الأعراض قد تضطرنا لإعطاء أستروجين بجرعات قليلة.

مهام البروجسترون:

- الرحم: تهيئة الرحم للتعيشيش بالنصف الثاني من الدورة، ويقلل من تقلصات الرحم لمنع ابنثاق البيضة الملقحة بحال انغراسها.

- البوقين: يزيد إفرازاته، وهي ضرورية لتغذية البيضة الملقحة قبل انتقالها لبطانة الرحم وانغراسها.

- الثدي: يزيد تكون الفصيصات والأسناخ ضمنه ويزيد انتفاخهم، لكن لا يؤدي لإنتاج الحليب، وإنما هذا يتحفز بالبرولاكتين.

- الماء والكهارل: له فعل الألدوستيرون لكن أضعف بكثير، لكنه يرتبط بنفس مستقبلات الألدوستيرون ويحرم الألدوستيرون من فعله الأقوى مما يؤدي بالمحصلة لخسارة السوائل.

هرمونات استتباب الكالسيوم

يلعب الكالسيوم دور هام في تنظيم وظائف الخلية، يشكل 2% من وزن الجسم، 99% منه موجود في العظم و1% منحل في سوائل الجسم.

يتواجد الكالسيوم في الدم بمجموعة من الأشكال:

- ✓ 45% يوجد بشكل شاردي حر وهو الشكل الفعال.
- ✓ 40% يرتبط مع بروتين (غالبا الألبومين).
- ✓ 15% ترتبط مع شوارد أخرى كالبيكربونات والسترات والفوسفات واللاكتات.

إن درجة الارتباط بالبروتين تعتمد على قيمة PH الدم، حيث تزداد في القُلاء وتنخفض في الحُماض وهذا سبب أن القُلاء يمكن أن يؤدي إلى تكزز (انخفاض مستوى كالسيوم الدم الحر).

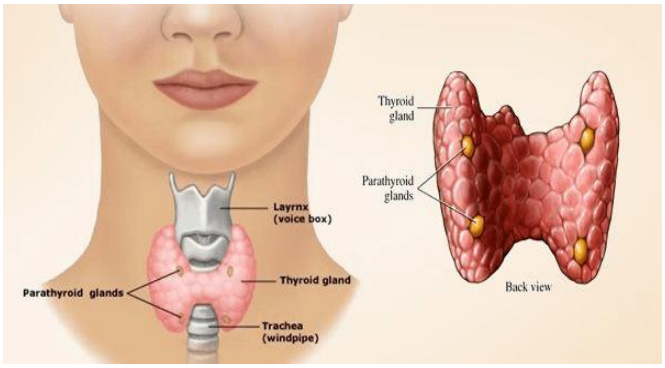
يرتبط توازن الفوسفات في الجسم بشكل وثيق مع توازن الكالسيوم، يترسب فوسفات الكالسيوم في العظام بشكل رئيسي وقد يترسب في مناطق أخرى.

تنظيم الكالسيوم:

هناك 3 هرمونات مسؤولة عن تنظيم Ca وهي PTH، كالسيتونين، Vit D

1- <u>PTH (Parathyroid Hormone):</u>

يفرز من الغدد جارات الدرق (الدريقات) حيث يتم تحريض إفرازه بانخفاض شوارد Ca، فيحاول رفع تركيزها الدموي. وبالعكس، يتم تثبيط إفرازه بزيادة شوارد Ca.



يقوم الـ PTH بثلاثة تأثيرات على الكلية والعظم:

- في العظم : يؤثر على الخلايا العظمية مما يؤدي إلى تحرير الكالسيوم والفوسفات من العظم تحت تأثير حادثة الارتشاف Resorption.

- في الكلية: يزيد من إعادة امتصاص الكالسيوم كما يقوم بزيادة طرح الفوسفات.

- في الكلية: يحرض على تفعيل فيتامين D في الكلية عبر إضافة زمرة هيدروكسيل له في الموقع 1.

"تتحول طلائع فيتامينات D في الكبد إلى 25 هيدروكسي فيتامين D وهو شكل غير فعال، يغادر إلى الكلية بعد ربطه بالبروتين الناقل، في الكلية يتحول 25 هيدروكسي فيتامين D إلى 1-25 دي هيدروكسي فيتامين D (كالسيتريول calcitriol) وهو الشكل الفعال لـ Vit D"

2- Vit D:

إن الشكل الفعال من فيتامين D يزيد من امتصاص الكالسيوم (والفوسفات بشكل أقل) في الامعاء، كما أنه وبدرجة أقل ينقص إطراح الكالسيوم والفوسفات في البول.

3- الكالسيتونين:

يفرز من الخلايا C الموجودة في الغدة الدرقية ويفرز عند زيادة الكالسيوم فهو لا يفرز بشكل طبيعي في الجسم إنما يتم إفرازه كرد فعل على ارتفاع الكالسيوم في الدم .

يقوم الكالسيتونين بخفض الكالسيوم الدموي عبر تثبيط كاسرات العظم Osteoclast، ويزيد اطراح الكالسيوم (والفوسفات) في الكلية عبر منع إعادة امتصاصها.

في حال نقص كالسيوم الدم يمكن للعظام أن تخدم كدارئ قصير الأمد للكالسيوم، ولكن في النهاية يُواجَه نقص الكالسيوم بواسطة الامتصاص الزائد من المعي والذي يتواسطه الكالستريول، وفي حالة عدم توافر فيتامين D، يحدث إزالة تمعدن للهيكل العظمي (تلين العظام، الكساح عند الأطفال) والسبب هو التحرر المفرط المستمر لهرمون الدريقات بسبب نقص كالسيوم الدم المتواصل.