الهرمونات والناقلات العصبية

HORMONES AND NEUROTRANSMITTERS

الهرمونات والناقلات العصبية

Hormones and Neurotransmitters

الهرمونات : هى مركبات كيميائية تصنع فى أعضاء خاصة فى الجسم وهى مسئولة عن إعطاء نوع من الإشارة والغدد التى تصنع الهرمونات هى الغدد الصم (الصماء) وكل هرمون مسئول عن إشارته أو عن مجموعة قليلة من الإشارات .

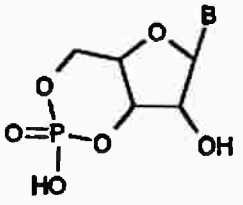
الهرمونات تحمل الإشارات الكيميائية من الغدد الصُم "الغدد اللاقنوية" endocrine glands الى الخلايا المستهدفة والناقلات العصبية تنقل الإشارات الكيميائية من خلية عصبية الى أخرى .

إن الخلية التى يعمل عندها الجزئ الرسول أو الأيون تسمى الخلية المستهدفة ، إن الرسول هو المدخل لبعض التغيرات التى تحدث فى الخلية أو فى غشاء الخلية . إن التغير نفسه هو الرسالة المرغوبة حيث يمكن أن يسرع أو يبطئ التفاعل أو يغير فى نفاذية الغشاء لإنتقال الجزيئات أو الايونات أو الرسالة التى تنشط الجين . فى النورونات [العصبونات (الخلايا العصبية Neurons (nerve cells] فإن التغير يمكن أن يحدث إثارة للعصبونة المجاورة لإرسال الإشارة.إن التغير يمكن أن يكون عكسى أى يمنع الإشارة .

إن كل من الهرمونات والناقلات العصبية تعتبر أحياناً كرسل كيميائية أولية لأن العديد وليس جميع الأنواع تستخدم النيكلوتيد الحلقى (مثل AMP الحلقى) للحصول على رسائلها عبره سوف نبدأ بهذه الكيماويات المميزة .

النيكلوتيدات الحلقية :

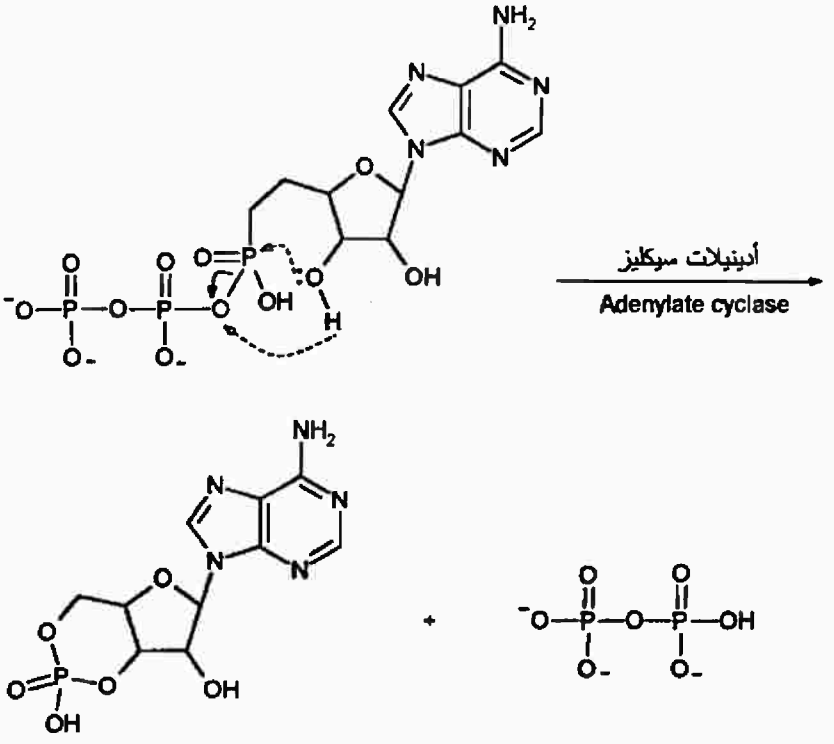
تعتبر النيكلوتيدات الحلقية وعلى الأخص AMP الحلقى فى الغالب رسلا كيميائية ثانوية شائعة فى الكائنات العديدة الخلية .



نيكلوتيد حلقى

هذه النيكلوتيدات الحلقية تتكون داخل غشاء الخلية عندما تستقبل جزيئات بعض الهرمونات والناقلات العصبية بواسطة المنتهيات العصبية المستقبلة للتنبيه "المستقبلات receptors" ، إن جزء من الجزئ المستقبل معرض ومكشوف لغشاء الخلية الخارجي وعندما يتفاعل الرسول والبروتين المستقبل فإن ذلك ينشط الإنزيم الموضوع فى غشاء الخلية ، إن الانزيم يمكن أن يكون نيكلوتيد حلقي يتكون من نيكلوتيد ثلاثى الفوسفات ، على سبيل المثال : الأدينيلات سيكليز هو الإنزيم المستخدم فى عمل AMP الحلقى من ATP وجزء من تركيبه الجزيئى يعرض لداخل الخلية.

وهكذا عندما ينشط الأدينيلات سيكليز من الخارج يمكنه أن يحفز التفاعل الآتى داخل الخلية.



AMP الحلقى

أيون ثنائى الفوسفات PPi

بمجرد تكون AMP الحلقى فإنه يعمل كمنشط لإنزيم آخر إما داخل الخلية أو فى غشاء الخلية. فإن هذا الانزيم بعد ذلك إما أن يحفز مباشرة أو بطريقة غير مباشرة التغير الخلوى والذى يقابل الرسالة الواصلة "المستلمة".

أخيراً فإن هناك انزيم يسمى فوسفودايستيريز يعمل على حفز التحلل المائى لـ AMP الحلقى الى AMP .

لتلخيص العملية الكلية فإنه عندما يتواجد فيها AMP الحلقى يحدث الآتى:

١- هناك إشارة تعمل على تحرر الهرمون أو الناقل العصبى .

٢- الجزئ المتحرر ينتقل الى خليته المستهدفة ، وذلك يكون على مسافة محددة فى حالة الهرمون عادة من ١٥ الى ٢٠ سم بعيداً ولكن تكون الخلية فى وضع مناسب ومحكم للناقل العصبى .

٣- إن جزئ الرسول يربط على البروتين المستقبل بالخلية المستهدفة وينشط ادينيلات سيكليز

٤- الأدينيلات سيكليز يحفز تكوين AMP الحلقى من ATP .

٥- AMP الحلقى ينشط الإنزيم الخلوى الغير نشط .

٦- الإنزيم النشط حديثاً يحفز بعض التفاعل المقابل للرسالة .

٧- إن AMP الحلقى يتحلل والنظام يرجع الى الحالة قبل المثارة .

بما أن الهرمونات هى جزيئات كيميائية فإن سلوكها يجب أن يرجع الى طبيعة خواصها الكيميائية .

إن مقدرة جزئ الهرمون فى الدورة هو أن يؤثر فقط على خليته المستهدفة وهذا يتم بواسطة نوع من الغلق lack والفتح للتعرف الجزيئى ، إن جزئ الهرمون له شكل معين وطراز معين على البروتين المستقبل بنفس الطريقة والتى يكون فيها الانزيم وأساسه متوافقين معاً حتى يدخل جزئ الهرمون الدائر الى الخلية المستهدفة فإنه يبقى فى تيار الدم .

إن الهرمونات تتغير فى التركيب من البسيط نسبياً مثل الأيبينفرين الى هرمونات الأستروييد الحلقية العديدة الى البولى ببتيدات مثل الأنسولين ، إن الثلاثة طرق الأساسية التى تعمل بها الهرمونات هى إما بواسطة تنشيط جين أو بواسطة تنشيط انزيم أو التغيير بواسطة النفاذية فى غشاء الخلية لمركب أو أيون . إن هرمونات الجنس على سبيل المثال تظهر لتعمل كمنشطات جين . إن الأدرينالين هو أحد هرمونات الغدة الدرقية كما أن هناك عدد قليل آخر من الهرمونات تعمل كمنشطات للإنزيم . الأنسولين وهرمون نمو الإنسان أمثلة لهرمونات تؤثر

على نفاذية غشاء الخلية ، إن الأنسولين يساعد الجلوكوز ليصل للخلايا وانزيم نمو الإنسان يساعد الأحماض الأمينية لأن تهاجر الى الداخل .

الغدة أو النسيج	الهرمون	الوظيفة الرئيسية للهرمون
الدرقية	ثيروكسين Thyroxine ثيروكالسيتونين Thyrocalcitonin	يزيد معدل التمثيل الغذائى المؤكسد وينظم العادى. يخفض مستوى الكالسيوم فى الدم.
البارادرقية	باراثورمون Parathormone	ينظم مستويات الكالسيوم والفوسفور فى الدم .
البنكرياس	الأنسولين	ينقص مستوى جلوكوز الدم
(جزيرة لانجرهانس) (Islets of Langerhans)	جلوكاجون Glucagon	يرفع مستوى جلوكوز الدم
الكظرية النخاعية	ابينفرين "الأدرينالين" epinephrine (Adrenaline)	يحدث بعض التأثيرات الاضطرارية على الدم والعضلات والحرارة
قشرة الكظر adrenal cortex	كورتيزون والهرمونات ذات العلاقة	يتحكم فى التمثيل الغذائى للكربوهيدرات والبروتين والمعادن والأملاح والماء
النخامية المتقدمة	١-ثيروتروبيك Thyrotropic	يعزز وظائف الغدة الدرقية .
	٢-ادينوكورتيكوتروبيك Adenocorticotropic	يعزز زيادة وافراز غدة قشرة الكظر.
	٣-هرمون النمو.	يعمل على زيادة وزن الجسم ومعدل نمو الهيكل العظمى .
	٤-جونادوتروبيك Gonadotropic	يعزز الغدد التناسلية .
	٥-بروﻻكتين Prolactin	يعزز زيادة اللبن "الرضاعة" .

النخامية المتأخرة	١- أوكسيتوسين Oxytocin	يسبب انقباض "انكماش" العضلات المنبسطة.
	٢- فاسوبريسين Vasopressin	يمنع خروج الماء من الجسم عن طريق البول .
المبيض "الإخصاب"	ايستروجينات Estrogens	تؤثر على زيادة الأعضاء التناسلية والخصائص الأنثوية .
المبيض "منع الإخصاب"	بروجيستيرون Progesterone	تؤثر على دورة الحيض وتعد الرحم للحمل وتحافظ على الحمل.
الرحم "المشيمة"	استروجينات وبروجيستيرون	تعمل على الحفاظ على الحمل .
الخصية	أندروجينات Androgens	مسئولة عن نمو يعضد الأعضاء التناسلية وخصائص الذكورة الثانوية
النظام الهضمي	تستوستيرون Testosterone	يستكمل عمليات الهضم والعديد من العمليات المعدية المعوية

إن مقدرة الهرمون الدائر على أن يؤثر فقط على خليته المستهدفة وذلك بواسطة نوع الغلق والفتح للتعرف الجزيئ ، إن جزئ الهرمون له شكله الخاص وبه شحنات كهربية كاملة أو جزئية ، إنها تتوافق بشكل مكمل على البروتين المستقبل بنفس الطريقة التى بها الإنزيم وأساسه يتناسبا معاً يظل الهرمون فى تيار الدم وحتى يدخل جزيئه الدائر طرازه المتوافق بخليته المستهدفة.

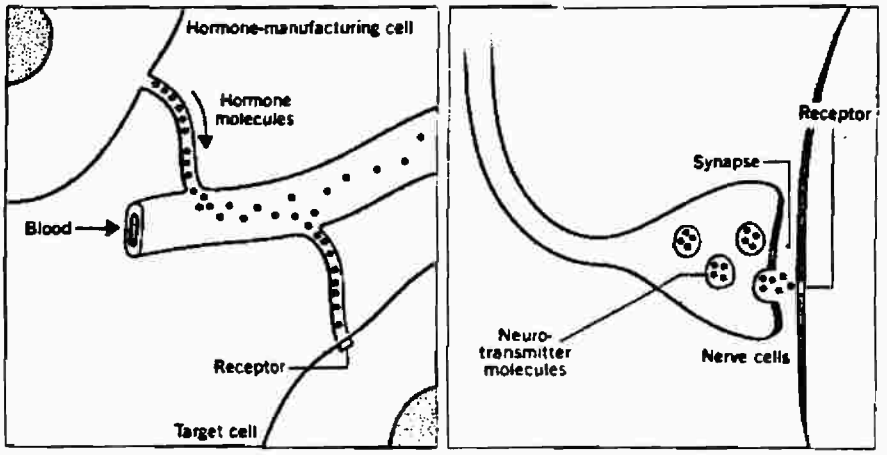
الناقلات العصبية : Neurotransmitters :

هى عائلة كبيرة من المركبات الكيميائية التى تستخدم بواسطة النورونات (الخلايا العصبية) ليصل كل منها بالآخر . بعضها عبارة عن أحماض أمينية بسيطة جداً والبعض الأخر عبارة عن بيتافينيل ايثيل أمين β-phenylethylamine والعديد منها عبارة عن بولى ببتيدات .

إن كل خلية عصبية لها طرف خيطى طويل يسمى أكسون (ليف عصبى) axone والذى يصل الى وجه النورونه القادمة أو الى أحد الخويطات (الفتيلة) الممتدة التى تسمى زائدة شجيرية dendrite بين نهاية الأكسون لليف العصبى ونهاية الزائدة الشجيرية dendrite للنورونه القادمة . توجد فجوة ضيقة مملوة بسائل يسمى القران العصبى synapse .

إن الاتصال الكيميائى بين احدى النورونات والأخرى يحدث عبر هذه الفجوة. فى انتظار هذا الاتصال الكيميائى فإن جزيئات الناقلات العصبية تمسك بأكياس صغيرة جداً Tiny sacs تسمى تجويفات vesicles بالقرب من نهايات الأكسونات . إنها تتحرر قبل الوصول الى محرك العصب nerve impulse والتى تكون موجات الانتقال للشحنة الكهربية تحت مدى الأكسون كأيونات صغيرة تهاجر بمعدلات مختلفة بين داخل وخارج النورونة . التغيرات فى نفاذية الأغشية العصبية تبدأ بواسطة الناقلات العصبية عند مركز تحرك هذه الأيونات .

عندما تتحرر جزيئات الناقلات العصبية بواسطة خلية عصبية ما قبل القران العصبى synapse فإنها تتوافق مع جزيئات المستقبل عند النورونة (الخلية العصبية) القادمة (نورنة الملمس) الخارجى بواسطة ميكانيكية الفتح والغلق. إن تكوين متراكب المستقبل – الناقل العصبى ينشط إنزيم نيكلوتيد سيكليز (مثل أدينيلات سيكليز) والذى يحفز تكوين AMP الحلقى. إن AMP الحلقى المتكون حديثاً ينشط انزيم آخر فى نورنة الملمس الخارجى وحيث يبدأ ببعض التغيرات التى تحرك محرك العصب عليه. إن الإنزيم الأن لا ينشط ادينيلات سيكليز ولكن هناك حقيقة متعارضة يمكن أيضاً أن تحدث وهى إن جزيئات الناقلات العصبية والتى مازالت فى الملمس (القران العصبى) أو على سطح المستقبل يجب ألا تنشط ، من جهة



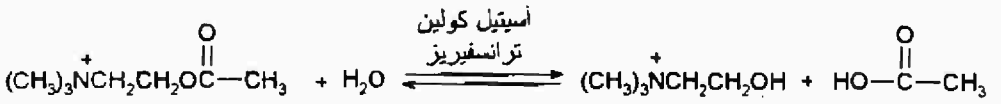
نظم الإتصالات الكيميائية فى جسم الإنسان:

(a) تنتقل الهرمون لمسافة معينة من غدة تصنيع الـــهرمون إلـــى المســـتقبل فـــى الخليـــة المستهدفة.

(b) الناقلات العصبية التى تصنع فى خلية عصبية واحدة تنتقل فقط إلى الخليـــة العصبيـــة التالية.

نوع واحد من نورنة أو خلية عصبية

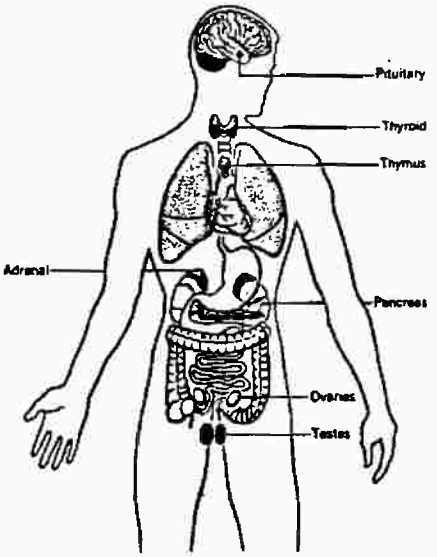
أخرى فإن الإشارة يجب أن تستمر دون اختيار حتى عند محركات عصب اضافيـــة لاتســـتقبل . إن جزيئات الناقلات العصبية لاتنشط عندما تتحلل عند أو بالقرب من الملمس "القران العصبـــى" بواسطة حفز إنزيم الاسيتيل كولين Acetylcholine على سبيل المثال فإن إحـــدى النـــاقلات العصبية فى النظام العصبى التلقائى أو ANS بمجرد أن تتم عملها فإنها يجب ألا تنشـــط وفـــى "القران العصبى" فإن هناك انزيم يسمى اسيتيل كولين ترانسفيريز يحفز تحلل الأسيتيل كولين .



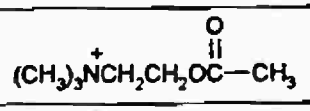
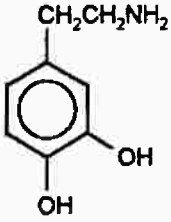
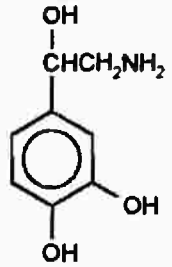
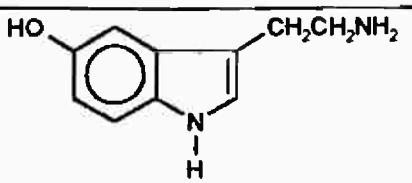
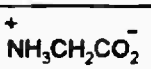
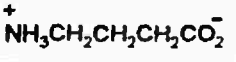
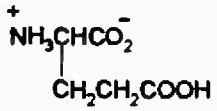
حمض خليك كولين (choline)

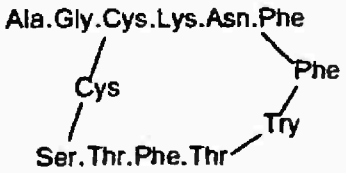
إن الإنزيم يبدأ عمله بمجرد ظهور أساسه ، فى الحقيقة إنه يظـــهر لينـــافس مـــع مســـتقبل البروتين ولكن ليس بنجاح كبير حتى أن الرسالة لايمكن أن تصل عند النورنة القادمـــــة خـــلال ٢ × ١٠ ~٣ ثانية ($2x10^{-3}$ s) .

إن الأسيتيل كولين يتحلل أثناء تفاعلات الجسم الأكثر سرعة . حيث يكون النظـــام مســـتعد وقادر على أن يتعامل مع إشارة أخرى وانبثاق آخر من أسيتيل كوليـــن عـــبر فجـــوة القـــران العصبى.



الناقلات العصبية :

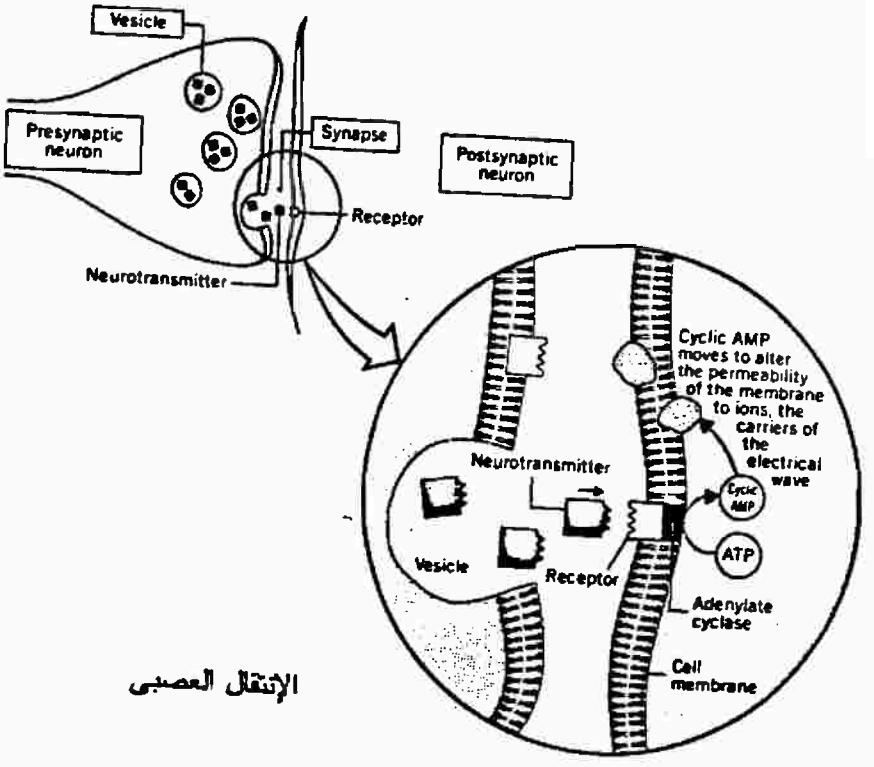
أمينات أحادية: Mono amines	
استيل كولين Acetyl choline	
الدوبامين Dopamine	
النورايبينفرين Norepinephrine	
السيروتونين serotonin	
أحماض أمينية :	
جليسين Glycine	
حامض جاما أمينوبيوتيريك Gamma-aminobutyric acid	
حامض جلوماتيك Glumatic acid	
Tyr-Gly-Gly-Phe-Met	النيوروببتيدات Neuropeptides ميت–اينكيفالين Met-enkephalin
Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu	ليواينكيفالين Leu-enkephalin
Tyr-GlyGly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser Gln-Thr.Pro.Leu.Val.Thr.Leu.Phe-Lys-Asn Ala.Ile.Val.Lys.Asn.Ala.His.Lys.Lys.Gly.Gln	بيتا–اندورفين β-Endorphin
Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-phe-Leu-Gly-Met-NH_2	مادة ب substance P

أنجيوتينسين Angiotensin II II	Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-NH_2
سوماتوستاتين Somatostatin	

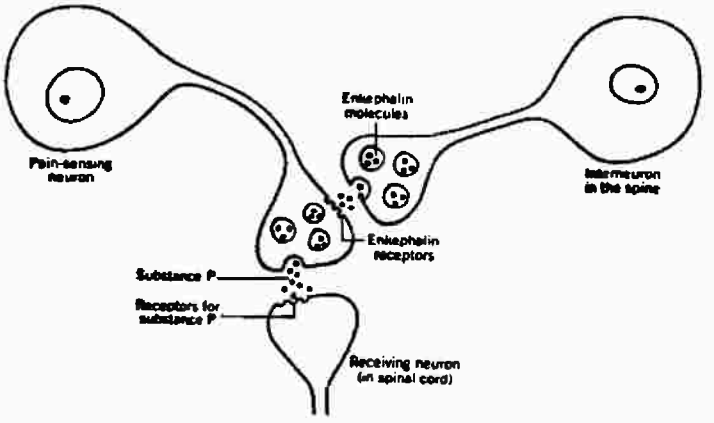
العديد من السموم تعمل بالتأثير على الأعصاب الكولينيرجية Cholinergic فى اتجاه مـا أو اتجاه آخر على سبيل المثال هناك أحد السموم القوية المعروفة والتى تعتبر هى السبب فى تسـمم الطعام طبيعياً هو السام السحقى المقانقى botulinus والذى يصنع بواسطة بكتريـا باسيـلوس السحقية botulinus bacillus ، إنه يعمل على إيقاف تخليق الأستيل كولين Acetylcholine. إن تجريد الأعصاب الكولينيرجية Cholinergic من ناقلاتها يحدث غلق ANS. إن غـازات الأعصاب والتى تشمل على بعض المفسدات القادرة "الفاعلة" Potent pesticide والتى تخفض نشاط الاسيتيل ترانسفيريز ، لذا فإن الإشارة تستمر ولا تتحلل. إن القلب لا يمكنه أن يسـتوعبها ويحدث الموت بسرعة ، إن الأتروبين atropine هو ترياق مضاد للسموم antidote ولغـازات الأعصاب حيث لا ينشط مستقبل البروتين الأسيتيل كولين ، وهكذا فإنه لا يعمل رغماً عن وفـرة الأسيتيل كولين ، بهذه النغمات من الإشارات يستطيع الجسم إصلاح الضرر، إن بعض مركبـات فقدان الشعور الموضعى مثل Tetracine procaine & nupercaine أيضاً تعلـق مستقبـل البروتين (الأسيتيل كولين) أنها أيضاً تغلق إشارة الألم .

إن النورابينفرين هو ناقل عصبى آخر فى ANS علاوة على وضعه فى مقطـع المخ عند تمركز تنظيم المزاج mod إنه مثل الأسيتيل كولين يقل نشاطه أو تخمد فاعليتـه deactivated بعد أن يدخل القران العصبى ولكن ليس على وجه السرعة. إن جزء من النورابينفرين يرجـع بواسطة الأكسون الذى يتم تحرره ثم يتكسر "يتحلل" .

إذا حدث بعض الفوضى فإنها تدفع النورابينفرين إلى التخزين فى الأكسـونات ويجـب أن يتحرر الى الفران العصبى كنظام أمن ضد هذا الاحتمال علاوة على التعامل مع النورابينفريـن الذى يعاد امتصاصه من القران العصبى. إن الأكسون يحتوى على انزيم يسمى أحـادى أميـن أوكسيداز monoamine oxidase أو MAO والذى يساعد على تحلل الزيـادة منـه. هـذه الانزيمات هى نفسها التى يتم منعها بواسطة iproniazed ذلك الدواء الـذى يسـتخدم ضـد الاكتئاب antidepressant. إنه يمنع التحلل المحفز MAO للنورابينفرين ومن ثم فإن النـاقل العصبى يمكنه أن يساعد بصورة أفضل لكى يحفظ مستوى نشاط ارسال الإشـارة فـى القـران



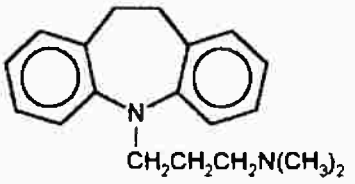
الإنتقال العصبى



منع تحرر مادة ب بواسطة الإينكفالين Enkephalin الذى يعمل على خفض حدة إشارة الألم إلى المخ

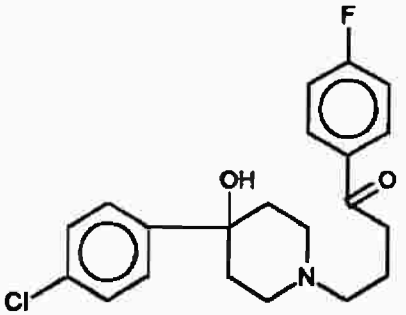
العصبى كتأثير تام مماثل يتم إنجازه بطرق مختلفة بواسطة مضادات الإحباط ثلاثية الحلقة والتى لاتؤثر على إنزيمات MAO . من هذه المضادات الأميترای بتيلين (مثل إلإلافيل Elavil) والإيميبرامين imipramine (مثل توفرانيل Tofranil) يعمل على منع عدم امتصاص الناقلات العصبية الى الأكسون والتى من جهة أخرى تتحلل بواسطة انزيمات MAO .

Amitriptyline



imipramine

إن الدوبامين Dopamine هو ناقل عصبى آخر أحادى الأمين يوجد فى نورنات منطقة وسط المخ فى منطقة الشعور بالسعادة والانتعاش علاوة على التحكم فى الحركات . هناك دليل بأنه عند الفصام العقلى schizophrenia فإنه يكون هناك نشاط بالغ فى كل من ميكانيكية الدوبامين المتحرر والدوبامين المستقبل فى نورنات المخ ، ينتج عن ذلك تقوية زائدة للنورنات الموجودة للتحكم فيها. إن هناك أدوية ترتبط بمستقبلات الدوبامين Dopamine وتمنع ربط الدوبامين ، حيث يوجد دواءان من الأدوية الشائعة المستخدمة مع الشيزوفرينيا هى كلوربرومازين Chlorpromazine (مثل ثورازين Thorazine) والهالوبيريدول Haloperidol (هالدول Haldol).



هالوبيريدول
Haloperidol

كلوربرومازين
Chlorpromazine

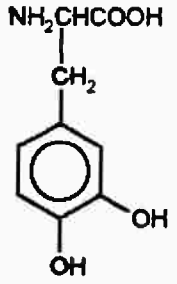
إن الأمفيتامينات هى الأكثر انتشاراً فى الاستخدام كمنبهات Stimulants إنها تعمل على تحرك وتحرر الدوبامين Dopamine ليصل الى مراكز الانتعاش فى المخ. نلاحظ أنه عند

استخدامها أكثر من اللازم فإن الأمفيتامينات تسبب أعراض تشبه الشيزوفرينيا من الهوس والشعور بالاضطهاد والهلوسة والاضطرابات الأخرى فى التفكير .

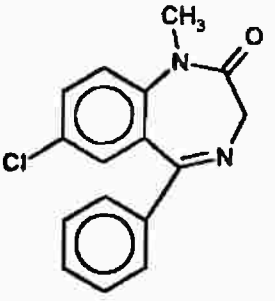
فى مرض الباركينسون Parkinson فإن الدوبامين يقل تولده بواسطة نورنات المخ ويتم فى هذه الحالة العلاج بمركب يسمى L-DOPA (ثنائى هيدروكسى فينيل الانين يسارى الاتجاه Levorotatory dihydroxy phenylalanine) حيث النورنات يمكن أن تستخدمه لعمل الدوبامين والذى يستمد لفترة قصيرة .

إن حامض جاما أمينوبيوتيريك (GABA) هو ناقل عصبى يمنع صدور الإشارات بدلاً من أن تبدأ . إن المهدئات المتوسطة مثل ديازبام Diazepam (فاليوم valium) وهيدروكلوريد الكلورديازبوكسيد Chlordiazepoxide hydrochoride (ليبريوم Librium) علاوة على الايثانول (الكحول الإيثيلى) الذى يعمل على تعزيز عمل GABA وهذا بالطبع يزيد منع صدور الإشارات ويختزل القلق ويعمل على الشعور بالعدل ويدخل النوم ، إن استخدام هذه المواد على نطاق واسع له مساوئه.

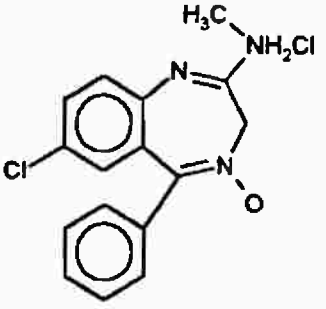
إن GABA يحد ويقلل الفوضى العصبية الوراثية والتى تسمى الاختلاج العصبى Huntington's chorea حيث تعانى الضحية من إضطرابات فى النوم والحركات الغير منتظمة وتدهور فى التفكير العقلى ، لسوء الحظ فإن GABA لا يمكن تناوله كدواء لهذا المرض لأن جزيئاته لا تتحرك خارج الدائرة إلى داخل المناطق العصبية بالمخ والتى يجب أن يذهب اليها لتكون مؤثرة .



ل-دوبا
L-DOPA



ديازبام (فاليوم)
Diazepam (valium)



هيدروكلوريدكلورودیازبوكسيد (ليبريوم)
Chlordiazepoxide hydrochloride
(librium)

إن أحدث المركبات المكتشفة والتى يعتقد أن تكون ضمن الناقلات العصبية هى البولى ببتيدات الصغيرة ، أحدها يشمل الانكيفالينات Enkephalins والأخر يصنع من الأندورفينات endorphins ، إنها تعتبر موانع ألم قوية ، إن الدينورفين dynorphin هو قاتل فعال للالم أقوى ٢٠٠ مرة من المورفين والذى هو تلويد الأفيون والذى يستخدم على نطاق واسع لإزالة الأم المرض الشديدة. هناك مواضع فى المخ ترتبط بقوة بجزيئات المورفين وأيضاً ترتبط الاينكفالينات وهذه المركبات تسمى opiates أوبيتات الجسم الطبيعية ، ولكن الإينكفالينات enkephalins يجب أن تعمل على منع تحرر ناقل عصبى هام أخر يعطى إشارات الألم ويسمى المادة پ (substance P) ، إن المادة پ عبارة عن بولى ببتيد polypeptide وطبقاً لإحدى النظريات فإنه عندما تنشط النورنة الناقلة للألم فإنها تحرر جزيئات المادة پ فى فجوة القران العصبى والتى تصل الى النورنة المستقبلة للألم فى الحبل الفقرى (النخاع) spinalcord ، إن الإينكفالين Enkephalin يتحرر بواسطة نورنات خاصة تعمل ضد النورنات التى تعطى اشارات الألم وتمنع فى هذه الحالة جزيئات الإينكفالين لأن تحرر المادة پ (substance P) .