الفصل الأول

الخصائص العامة للهرمونات

و التحكم في عملية الايض

General characteristics of hormones ; the hormonal control on metabolism

المبحث الأول : الخصائص العامة للهرمونات

General characteristics of hormones

المبحث الثاني: الهرمونات و التحكم في العملية الايضية

Hormonal control of metabolism

obeikandi.com

المبحث الأول

الخصائص العامة للهرمونات

General characteristics of hormones

تمهيد:

(هذا الفصل هو فصل اضافي - إختياري)، يمكن ان يسبب بعض الازعاج للقاريء الغير متخصص، لما به من تعقيدات قد تساعد المختصين في هذا العلم، و لكنها قد لا تفيد القارئ غير المختص بعلوم الكيمياء الحيوية او الفسيولوجيا). لذلك يمكنك ان تذهب مباشرة للفصول التالية.. اذا شئت..

(1) تعرف الهرمونات تقليدياً بأنها هي العوامل التي تصنع في الغدد الصماء ductless glands و تفرز إلى داخل الدم لتصل إلى الأنسجة المستهدفة، و تؤثر على عمليات ايضية (استقلابية) في تلك الأنسجة.

(2) بعض الهرمونات (و بالتحديد الببتيدات العديدة الصغيرة polypeptides) تعمل أيضا ك " مرسلات عصبية" (neurotransmitters) هامة، إنها تصنع و تفرز

obeikandl.com

من النيرونات (العصبونات) (neurons) و تنشط هذه المرسلات العصبية محلياً بذات العضو الذي صنعت و افرزت فيه.

(3) كمية كبيرة من هذه الببتيدات توجد في الدماغ ، و بالدماغ ايضا وجدت كمية قليلة من الانسولين أيضا و الهرمون الموجه لقشر الكظر (ACTH) إضافة الى مستقبلاتها المقابلة. هناك بالدماغ تظهر هذه الببتيدات اثرا على الحساسية للألم، و ايضا على ظواهر جنسية و غذائية و سلوكية.

(4) العديد من الهرمونات مثل الأنسولين، ACTH ، سوماتوستاتين أو progenitors المشابهة لها تركيبيا و التي يعتقد أنها نشأت مع الحيوانات العليا عديدة الخلايا و الأنسجة، وجدت أيضا في الكائنات وحيدة الخلية، مما يدل على الدور القديم للتواصل التنظيمي بين الخلايا..

(5) ان تصنيع و إفراز و عمل المرسلات العصبية يشمل عمليات تشبه عمليات الهرمونات ، و عليه فان التفريق بين الهرمون و المرسل العصبي ليس مستحيلا فقط و إنما هو قليل الأهمية أيضا.

(6) بما ان الهرمونات تفرز إلى الدم قبل الاستخدام، فان مستواها في الدم يمكن أن يعطي بعض المؤشرات لنشاط الغدة الصماء و مدى تعرض العضو المستهدف. بسبب الكميات الضئيلة المطلوبة من الهرمون فان مستواه في الدم يمكن ان يكون منخفضا جداً.

(7) **أنواع الهرمونات – من حيث تركيبها– تشمل:**

- بروتينات وزنها الجزيئي (000 30) أو أقل.
- (الببتيدات العديدة) الصغيرة،
- مشتقات الأحماض الامينية،
- الستيرويدات.

(8) **فعل الهرمون في العضو المستهدف ينظم عموما بواسطة 5 عوامل:**

1 - معدل تصنيع و إفراز الهرمون المخزون من الغدة الصماء التي نشأ منها.

2 - في بعض الحالات، يوجد نظام نقل متخصص في البلازما لبعض الهرمونات.

3- أحيانا، التحول إلى صورة أكثر نشاطا و فعالية في النسيج المستهدف.

4- مستقبلات الهرمون المتخصصة في سايتوسول او غشاء بلازما الخلية المستهدفة و التي تختلف من نسيج لآخر.

5 - التحطيم و الإخراج النهائي للهرمون، عادة بواسطة الكبد و الكلى.

التفاوت في اي من هذه العوامل يمكن أن يسبب تغيرا في حجم فعالية الهرمون عند الموقع المستهدف.

obeikandl.com

(9) هنالك ميزة في نظام الغدد الصماء، و هي وجود حالة متوازنة من التنظيم الرجعي او التلقيم الراجع (feedback) . هذا ملحوظ بشكل واضح عند المواد المنبهة للافراز (releasing substances) من الوطاء (الهايبوثالاماس)، و التى تنظم تصنيع و إفراز هرمونات الغدة النخامية، و التى تنظم بدورها نشاط غدد صماء أخرى .

كيف تعمل الهرمونات؟ (الآليات العامة لعمل الهرمونات):

عمل الهرمون Action :

الأفعال الفسيولوجية للهرمون تتم بعدة طرق.

استخدمت طريقة الاستئصال الجراحي لغدة صماء، او اعطاء عقاقير تثبط تصنيع الهرمون، استخدمت لدراسة تأثيرات نقص الهرمون بالجسم.

تجارب حقن مستخلصات نشطة من الغدة استخدمت للتوصل الى ارجاع حيوان ناقص هرمونيا الى الوضع الطبيعي. و اعطاء كميات كبيرة من الهرمونات لحيوانات طبيعية، انتجت حالات من ازدياد الهرمون.

نتائج مثل هذه التجارب يمكن مقارنتها مع ملاحظات تمت على مرضى بامراض الغدة الصماء، حيث ان حالات الخلل الناتج عن زيادة الفعالية عن الحد الطبيعي او تحطم الغدد الصماء المختلفة هي حالات قد تم رصدها جيدا.

obeikandl.com

ان آثار ازدياد الافراز بواسطة غدة صماء يمكن معالجته او ازالته بالاستئصال الجراحي لجزء من النسيج فوق – النشط. و من ناحية اخرى، فان الاستئصال الجراحي لجزء كبير جدا من النسيج، او تحطم غدة صماء بسبب مرض، يسبب حالة " اعراض النقص" و التي يتم التحكم فيها بواسطة ما يعرف ب " علاج الاحلال " بالهرمون الناقص او مادة اخرى لها فعل مشابه.

(10) هنالك عدة طرق او اليات تعمل عبرها الهرمونات، منها: (أ) تنشيط تصنيع الإنزيمات على مستوى النواة ... (ب)حث تصنيع الانزيم على مستوى الرايبوسوم... (ج) الفعل الهرموني على مستوى الغشاء...و (د) الفعل الهرموني منسوبا الى مستويات النيوكلوتيدات الدائرية:

الدراسات حول ميكانية عمل الهرمون لا تزال مستمرة، و لكن اصبح من الواضح ان الخطوة الاولى هي ارتباط الهرمون بمستقبل متخصص. في حالة الهرمونات البروتينية فان المستقبل يبدو انه في غشاء الخلية، في حين ان هرمونات "ستيرويد" تدخل الخلية و تتحد ببروتين متخصص في نواة الخلية. الهرمونات الدرقية ايضا تدخل الخلايا و مستقبلاتها غالبا هي بروتينات مرتبطة مع DNA في النواة.

واحد من التطورات الرئيسية في علم الغدد الصماء هو التعرف على انواع الخلل التى لا يكون فيها الخلل الاولي هو ازدياد الانتاج او نقص الانتاج للهرمون، و لكنه بدلا

عن ذلك، فشل ارتباط الهرمون مع مستقبلاته او فشل مركب (هرمون – مستقبل) في القيام بعمل التغيرات الطبيعية في الايض الخلوي.

A – تنشيط تصنيع الإنزيمات على مستوى النواة:

(11) الهرمونات "الغير محبة للماء" مثل هرمون الغدة الدرقية (الثايروكسين) و الستيرويدات، تدور في الدم مربوطة بناقلات بروتينية مخصصة في البلازما، بالتالي فان تركيزها الكلي في البلازما يتغير ببطء خلال ساعات أو أيام بناء على التوازن بين الشكلين الحر بالدم و المربوط بالناقلات.

(12) طريقة عمل هذا النوع من الهرمونات، هي انها بعد ان تدخل الخلية المستهدفة ، تقوم بتحفيز تجميع جزيئات مخصصة من RNA (الحامض النووي الرايبوسي)، و هذا بالتالي يزيد من تصنيع جزيئات بروتينات مخصصة غالبا ما تكون إنزيم او مجموعة إنزيمية منظمة لمسار أيضي مخصص.

هرمونات (استيرويد) و (ستيرول) تدخل الخلية و ترتبط بمستقبلات بروتينية في داخل النواة. تأثير هذا الارتباط هو ان يحفز او يثبط تصنيع بروتين معين، مثلا (كالسيتريول) يحفز – بتخصصية – في غشاء الامعاء المخاطي بروتين مطلوب للنقل النشط للكالسيوم داخل الخلية.

obeikandi.com

كلا هرموني الدرقية (ثايروكسين رباعي اليود T4 و ثايروكسين ثلاثي اليود T3) يدخلان الخلية ليقوما بنشاطهما. التأثير الفسيولوجي الاساسي لهرمون الدرقية ينتج من الارتباط المباشر ل T3 الى البروتين الغير هستوني في النواة.

هكذا تكون الهرمونات استخدمت آلية "تحفيز تصنيع انزيمات" داخل الخلية.

الهرمونات الستيرويدية تعمل أولا بان تتحد مع مستقبلات بروتينية متخصصة و عالية الإلفة في السايتوسول. المعقد المتكون (غالبا يشمل تغيرات تكوينية في المستقبل البروتيني) ينقل بعد ذلك إلى نواة الخلية حيث يتداخل مع الكروماتين (بروتين بنواة الخلية). هذا التداخل يؤثر بدوره على تجمع جزيئات (m RNA) مخصصة تكون هي القوالب التي توجه تصنيع بروتين معين.

إضافة لذلك فان الهرمونات الستيرويدية قد تزيد بطريقة غير تخصصية من تصنيع كل أنواع RNA التي تدخل في تصنيع البروتين، و ذلك بزيادة تخصصية لإنزيم "مبلور RNA " المطلوب لتصنيع DNA (الحامض النووي الرايبوسي منزوع الأكسجين). هنالك تغيرات عامة في الأيض تحدث بواسطة هذا المسار الغير مباشر.

(13) يجب ملاحظة انه لا يحدث عادة تفاعل كيميائي مباشر بين الهرمونات الستيرويدية مع DNA او RNA و لكن بدلا عن هذا فان الهرمون يجب أولا أن يتحد مع مستقبله البروتيني المخصص، و هذا الاتحاد هو الذي يعمل على الكروماتين بنواة الخلية.

من المحتمل ان بروتينات الكروماتين تؤثر على الفاعلية الهرمونية بتحوير قابلية معقد (الهرمون – المستقبل) للاتحاد مع DNA . اي ان انواعا معينة من بروتينات الكروماتين قد تزيد إلفة الاتحاد بين معقد (الهرمون – المستقبل) و بين DNA .

الهرمونات الدرقية (ثايرويد) تعمل بالمثل على رفع تصنيع RNA و الإنزيم، و لكنها قد تفعل ذلك باتحادها المباشر مع مستقبلات بروتينية مخصصة في النواة.

هكذا اوضحنا كيف ان الهرمونات "الغير محبة للماء" مثل هرمون الغدة الدرقية (الثايروكسين) و الهرمونات الستيرويدية تعمل بطريقة الاتحاد بمستقبل مخصص بالخلية، ثم يقوم المعقد الناتج من هذا الاتحاد بتحفيز تصنيع بروتين او انزيم.

(14) الهرمونات التي تعمل بالآلية الموصوفة أعلاه، تفعل ذلك عبر تنظيم "التعبير الجيني gene expression ".

(15) الفعل الهرموني الذي يؤدي إلى تغير في تصنيع RNA و الإنزيم مع تأثير ناتج في الايض الخلوي، قد يتطلب ساعات أو حتى أيام من التعرض للهرمون ليصبح الأثر واضحا و يمكن قياسه، و بالمثل فان اثر هذه الهرمونات قد يستمر لفترة طويلة حتى بعد انخفاض مستواها في الدم، و ذلك لان الإنزيمات قد يكون تحطيمها بطيئا.

obeikandl.com

B – حث تصنيع الانزيم على مستوى الرايبوسوم:

(16) الهرمونات قد تستحث و تسرع معدل ترجمة المعلومات المحمولة بواسطة m RNA في الرايبوسومات لتكوين البروتين.

أي ان بعض الهرمونات يسلك آلية : "تعديل سرعة تصنيع البروتين" عن طريق التأثير على الرايبوسومات الداخلة في عملية تصنيع هذا البروتين.

C – الفعل الهرموني على مستوى الغشاء:

(17) كثير من الهرمونات البروتينية (مثلا الأنسولين) و أمينات الكاتيكول تسبب تغيراً ايضياً (استقلابياً) ثانويا سريعا لدى أنسجتها المستهدفة، و لكن لها تأثير قليل على النشاط الأيضي في المستحضرات الخالية من الأغشية، اي عينات الانسجة التي بالمختبر و قد ازيلت اغشية الخلايا عنها. و من هنا اتضح ان عمل هذه الهرمونات يتم في الاغشية الخلوية و ليس داخل الخلية او النواة. (لأن الخلايا التى بدون أغشية لا يعمل الهرمون بها).

عادة ما تقوم هذه الهرمونات بالتنشيط الفعال للأنظمة الإنزيمية للأغشية المختلفة و ذلك بالاتحاد المباشر مع بروتينات مخصصة في الغشاء (مستقبلات) .

obeikandl.com

مستويات المستقبلات (الموجودة بأغشية الخلايا) نفسها تكون حساسة جدا للتغيرات الأيضية و البيئية. مثلا، إضافة الانسولين تسبب في خلال ساعات انخفاضا في تصنيع و عدد مستقبلات الانسولين في الغشاء ("تنظيم تقليلي") . في حالات أخرى، فان إلفة المستقبل تجاه الهرمون قد تتأثر.

و عليه فان التنظيم العكسي بين الهرمون و المستقبل يمكن اعتباره ظاهرة عامة لجهاز الغدد الصماء. بالطبع فان تغيرات نشاط المستقبل قد تكون بنفس أهمية مستويات الهرمون في تحديد فعالية الهرمون الكلية، فالهرمون مهما كانت كميته فهو لا يعمل بدون مستقبلاته بالخلية، لذلك فان "وجود المستقبلات" هو بنفس اهمية "وجود الهرمون ذاته".

D – الفعل الهرموني عن طريق تغير مستويات النيوكلوتيدات الدائرية:

الهرمونات الببتيدية و هرمونات " كاتيكول امين " عندها نقاط ارتباط متخصصة على الوجه الخارجي لغشاء البلازما. في حالة بعض، و ليس كل، هذه الهرمونات فان الارتباط يؤدي لتنشيط الانزيم " ادينايليت سايكليز " و انتاج مرسل ثاني داخل الخلية يسمى AMP الدائري. هذه الميكانية قد تم تطبيقها في حالة عمل هرمون ACTH ، و في حالة عمل "الادرينالين" على مستقبلات بيتا، و في حالة عمل هرمون الجلوكاقون"

عند تحفيز تكسير الجلايكوجين. الاستجابة لهذه الهرمونات تشمل على الاقل ثلاثة بروتينات غشائية.

(18) (c AMP) (Cyclic Adenosine Monophosphate)

"سايكليك أدينوسين مونوفوسفيت" (الادينوسين آحادي الفوسفات الدائري) هو نيوكلوتيد يلعب دورا فريدا في الفعل الهرموني لهرمونات كثيرة.

الارتفاع في مستويات AMP الدائري في داخل الخلية يؤدي لتنشيط انزيم بروتين –كاينيز ، و الذي بدوره يحث عملية فسفرة الانزيمات و تحوير فعاليتها. هذا التحوير يمكن ان يتم في غشاء البلازما.

مستوى c AMP قد ينخفض أو يرتفع بفعل الهرمون. التأثير يتفاوت اعتمادا على النسيج، هرمون جلوكاقون قد يسبب ارتفاعا كبيرا في c AMP في الكبد و لكنه يسبب ارتفاعا اقل في العضلات.

و بالمقابل فهرمون الأدرينالين يسبب ارتفاعا ل c AMP في العضلات أكثر من الكبد. الانسولين يمكن ان يقلل من c AMP الكبدي على عكس الارتفاع الذي يسببه الجلوكاقون.

الهرمونات تعمل عند مواقع مخصصة في المستقبلات في أغشية الخلايا المختلفة فتنشط إنزيم اديناليت سايكليز (adenylate cyclase) الغشائي (الإنزيم المسئول

عن تصنيع c AMP من ATP). من المحتمل إن مستقبلات هرمونات مختلفة في غشاء الخلية تنشط هذا الإنزيم المعروف بانه انزيم عام النشاط.

التأثيرات المختلفة ل c AMP تعكس صورة عن مقدرته العامة لتنشيط إنزيم بروتين كاينيز (protein kinase) عن طريق عمليات فسفرة (إضافة مجموعات فوسفاتية) إنزيمات مستهدفة و بروتينات بنائية (تنشيط او تثبيط).

مثلا فان تنشيط c AMP للإنزيم جلايكوجين فوسفورايليز (glycogen phosphorylase) هو نتيجة لتنشيط متخصص لإنزيم (protein kinase) الكبدي و الذي ينتج تحول إنزيم الفسفرة من صورته الغير نشطة الى صورته النشطة .

و في الأنسجة الدهنية فان c AMP قد ينشط عملية التحلل الدهني (lipolysis) عن طريق حث مماثل لإنزيم protein kinase مما ينتج نشاطا مرتفعا لإنزيم لايبيز lipase . ان c AMP يمكن أيضا ان يسبب ارتفاعا في نشاط protein kinase الذي يفسفر هستونات النواة و ربما بروتينات نووية أخرى.

و عليه فان المستويات المتغيرة ل c AMP قد تؤثر على وظيفة "المنظِّمات" في النواة، و تفسر كيف ان بعض الهرمونات تنظِّم عملية "التعبير الجيني" (gene expression) . ان عمل c AMP لحث فسفرة البروتينات الأنبوبية و الشعرية قد يرتبط بمقدرته على شحن عملية إفرازات الفجوات العصارية (exocytosis) .

الآلية التي ينشط بواسطتها c AMP إنزيم protein kinase تشتمل على وحدة تنظيمية (تثبيطية) في بروتين الإنزيم تكون مرتبطة بالوحدة الفعالة بالإنزيم. عندما يرتبط c AMP بهذه الوحدة فان الوحدة تنفصل من الإنزيم النشط و تتحرر منه .

المستوى النسيجي ل c AMP (تقريبا 10^{-1} mol/L) يمكن ان يتأثر ليس بالهرمون فقط و لكن أيضا بحامض النيكوتين، إميدازول، الزانثين الميثيلي، سموم الكوليرا، بروستاجلاندينات، و الكالسيوم الذي يعمل في تصنيعها و تحطيمها. عموما فان تأثيرات هذه العوامل يمكن ان تتفاوت بناء على تركيز و نوع النسيج و قد لا ترتبط دائما مع ايض c AMP .

بالرغم من أنه قد عرف أساسا كظاهرة تخص الغدد الصماء، فان c AMP قد عرف الآن بأنه نيوكليوتيد فريد (ubiquitous) هام في التحكم و الضبط للتفاعلات الإنزيمية. الارتفاع في c AMP عادة يرتبط بتفاعلات ادرينيرجية من نوع بيتا (b-adrenergic) ، (مثل التغيرات الايضية المسببة بواسطة الضغوط العصبية و الغذائية).

ان c AMP المرتفع في الخلايا يمكن أن ينتشر الى السائل الخارج – خلوي. الهرمونات التي تزيد من c AMP الكبدي (مثل هرمون جلوكاقون) او الكلوي (مثل الهرمون الدريقي: باراثايرويد)، تجلب مستويات متزايدة من النيوكليوتيد الدائري c

AMP في الدم و البول بالتتابع. بالرغم من ان هذا يبدو مفيدا لأغراض التشخيص الطبي، فان c AMP الخارج – خلوي له فاعلية قليلة أو منعدمة في الثدييات.

مركب اخر يسمى جوانوسين الدائري c GMP (Cyclic Guanosine Monophosphate) يوجد أيضا في كثير من الأنسجة، لكن دوره ليس واضحا.

دور الكالسيوم، c AMP ، و الدهون الفوسفاتية في عمل الهرمون و إفرازه:

(19) ان عمل اغلب الهرمونات البروتينية، يتم تثبيطه عند غياب الكالسيوم. و عليه فان الكالسيوم قد يمثل إشارة مباشرة لإفراز و عمل الهرمون أكثر من c AMP .

السيد "راسميوسين" (1978)، افترض أن الكالسيوم في الغرفة السايتوبلازمية هو الإشارة الهامة لإفراز و عمل الهرمون.

في بعض الاحيان يؤدي ارتباط الهرمون بمستقبله الى ارتفاع في الكالسيوم في داخل السايتوسول. المثال الاكثر وضوحا لهذا الفعل الهرموني هو ذلك الذي يقوم به هرمون (الادرينالين) على المستقبلات ألفا – ادرينيرجية في الكبد. الكالسيوم يصبح مرتبطا ببروتين متخصص، مثل بروتين "موديولين"، الذي بدوره يقود الى تحورات في النشاط الخارج – خلوي للانزيم. من المعلوم الآن ان الارتفاع في الكالسيوم الخارج – خلوي يتم ضبطه بانتاج الإنوسيتول ثلاثي الفوسفات.

(الانسولين)، و ربما هرمونات تعزيز النمو الاخرى، تعمل عن طريق الارتباط بمستقبلات بروتينية، و هي بروتينات عابرة للغشاء الخلوي. المكون السايتوسولي للمستقبل هو عبارة عن انزيم "بروتين –كاينيز" و تنشيطه يمكن ان يمثل الخطوة الاولى في عمل هرمون (الانسولين).

مصدر هذا الكالسيوم قد يكون هو السائل الخارج – خلوي، او قد يكون ناشئا من تحريك الكالسيوم الداخل – خلوي المرتبط بالنسيج.

الهرمونات البروتينية تسبب ازدياد اخذ الكالسيوم الخارج – خلوي، في حين أن c AMP يقوم أساسا بتحريك الكالسيوم المرتبط بالنسيج. الهرمونات التي تقوم أيضا بتنشيط إنزيم أدينايليت سايكليز (adenylate cyclase) لها تأثير مزدوج، زيادة كالسيوم السايتوسول الآتي من المصدرين المشار إليهما معا.

هذه الملاحظة يمكن ان تفسر لماذا يستطيع c AMP تقليل عمل هرمونات عديدة و لكن (عادة) بصفات حركية مختلفة. و هي أيضا تحصر ال c AMP في دور عامل وسيط لفعل الهرمون بدلا من كونه الإشارة الأخيرة في عملية الحث.

(20) الكالسيوم الداخل – خلوي يعتقد الآن انه يعمل بالاتحاد مع بروتين حامضي متفرد، هذا البروتين يتأثر بالحرارة، ذو وزن جزيئي حوالي 1700 دالتون، هذا البروتين هو ،كالموديولين (calmodulin)، و الذي له تشابه بنسبة 45% مع بروتين العضلات تروبونين سي (troponin-c) . بروتين كالموديولين به أربعة مواقع ربط

للكالسيوم و إلفة للكالسيوم بمعدل مستويات كالسيوم السايتوسول. هذا البروتين يتوزع بين الخلايا و يتواجد في الغالب مرتبطا بأغشية الخلايا و العديد من الإنزيمات. و عليه فان ارتباط الكالسيوم مع كالموديولين يمكن ان يسبب تغيرات تركيبية تقود إلى تغيرات سريعة في النشاطات الإنزيمية و الغشائية.

هنالك مركبات (مثل بعض مشتقات الفينوثيازين، تراي فلاوبرازين) تتحد بطريقة تنافسية مع بروتين كالموديولين ، فتمنع تنشيط هذا البروتين بواسطة الكالسيوم. هذه المركبات رغم انها ليست كاملة التخصصية، لكنها تستخدم للكشف عن وجود بروتين كالموديولين في عملية ايضية معينة.

إن إفراز معظم (و ربما جميع) الهرمونات، في حبيبات، يتطلب وجود الكالسيوم.

المواد المنشطة (stimulators) ترفع أحيانا معدل اخذ الكالسيوم سواء كانت تزيد c AMP أو لا تزيده. و كما اشرنا، فان c AMP يمكن ان يعدل جزئيا عمل المنشطات الأولية و ذلك بواسطة تحريك الكالسيوم المربوط بين الخلايا.

العديد من الهرمونات تزيد من اخذ الكالسيوم بعملية (إزالة قطبية الخلية). و إضافة لذلك فان إفراز الهرمون يدعم عادة بمستوى البوتاسيوم المرتفع أو بمنشطات تعمل على إزالة القطبية. مثلا، الجلوكوز يزيل قطبية خلية B كجزء من آليته في حث إفراز الانسولين.

كلا الآليات الموصوفة أعلاه يمكن أن تتوفر في عمل هرمون معين و يمكن أن تتفاوت في دلالتها عند دراسة الهرمون في أنسجة مختلفة. مثلا الانسولين له تأثير أساسي و سريع في عملية النقل عبر الغشاء في الأنسجة الدهنية و العضلية، و لكن عمله في الكبد هو تقليل فسفرة الإنزيم و تحوير تصنيع الإنزيم عند المستوى النووي.

و أخيرا فان كل الآليات لها علاقة بعضها البعض. و لذلك فاذا تأثرت عملية نقل الهرمون، يتاثر دخول المادة التي يمكن أن تعمل كمنشط للإنزيم، و يتاثر دخول المادة التي يمكن أن تعمل كمثبط لتصنيع RNA . و بالمثل فان التأثير المباشر على نظام إنزيمي واحد يمكن أن يحوّر إمكانية المواد المتفاعلة أو الناتجة في مسارات ايضية أخرى أو يؤثر على التنشيط أو التثبيط على المستوى النووي أو الغشائي. بسبب تداخل هذه الآليات بعضها ببعض، فان الفعل الأولي لهرمون معين لا يمكن تحديده بسهولة.

الدهون الفوسفاتية في الغشاء يمكن أن تتدخل في عمل و إفراز الهرمون، حيث إنها تخدم كمواد خام لتصنيع "البروستاجلاندينات" منشطة الأنسجة و الليوكوترينات و لإنتاج الاينوسيتات الفوسفاتية و الكولين الفوسفاتي . المنتجين الأخيرين لهما علاقة بظاهرة ميوعة الغشاء.

تحطيم الهرمونات:

(20) الهرمونات التى ترتبط بمستقبلاتها المتخصصة في غشاء الخلية تتعرض لأحداث تكسير أو أحداث أخرى محتملة بداخل الخلية . بعد الارتباط بفترة وجيزة فان معقد "الهرمون – المستقبل" يتركز في جيوب (حبيبات مغلفة clathrin) في الغشاء، لتصبح بعد ذلك بواسطة الابتلاع الخلوي في شكل قطرات .

هذه القطرات التي تحتوي على معقد الهرمون – مستقبل يمكن أن تذوب مع اللايزوسومات فتسبب تحللاً بروتينياً للهرمون، و أحيانا تعاد دورة "المستقبل" مرة أخرى إلى سطح غشاء البلازما.

و بالمقابل، كما لاحظ (جولدفاين 1981) في حالة الانسولين فان فعالية الهرمون قد تنتج داخل الخلية (عند السايتوزول او داخل النواة) إضافة لفعله الأساسي عند غشاء البلازما.

(21) ارتباط الهرمون بالمستقبل، و نشاطه داخل الخلية، قد يفسران الظاهرة العامة "التنظيم التبطيئي" ، حيث ان ارتفاع الهرمون يقلل من مستقبلاته و يقلل من نشاطه الناتج. و هي ظاهرة تشبه التنظيم الراجع (التلقيم الراجع) (feedback).

قياس الهرمون:

(22) ان قياس فعالية الهرمون في النسيج الحي او خارجه، يظل امرا هاما. و هنالك عدة طرق لفعل ذلك:

A – طرق القياس البايولوجي: تشمل هذه الطريقة اما التجريب المباشر على الكائن الحي او طرق اخرى ، و لكنها تبقى عموما غير حاسمة و منخفضة الحساسية.

B – طرق القياس الكيميائي: غالبا تكون مرتبطة بتخفيف النظائر المشعة، و تشمل تقنيات الفصل و التنقية، بكروماتوجرافي الغاز و العمود، و طرق الفصل الكهربائي (الكتروفوريسيس)، و الاستخلاص التجزيئي للسائل. انها تعطي قياسا للكمية المطلقة لهرمون معين و لكنها قد لا تكون واقعية، و هي غير صالحة للتطبيق بالنسبة للهرمونات البروتينية.

C – طرق القياس الاحلالي بالمواد المشعة: طبقت هذه الطرق في الآونة الاخيرة على الهرمونات البروتينية و الغير بروتينية، انها تقوم على مبدأ التنافسية بين كمية محددة من بروتين ذو ارتباط مخصص يكون جزء من هرمون معين مشعع و بين هرمون غير مشعع. البروتين ذو الارتباط قد يكون جسم مضاد، مستقبل غشائي، او بروتين ناقل من بروتينات الدم. الهرمون الغير مشعع، يعمل كمقياس او كشق مجهول في العملية، يحل – تنافسا – محل الهرمون المشعع، منتجا ارتفاعا في الاشعاعية في الجزء الغير مرتبط. بالرغم

من ان عدة طرق متاحة لهذا العمل، فهي تختلف مبدئيا في التقنية المستخدمة في فصل الهرمون المرتبط و الهرمون الحر. طرق الاحلال الاشعاعي هي الطرق الاكثر حساسية من

الطرق البايولوجية الاخرى، حيث انها تسمح بقياس الهرمونات ذات التراكيز الاقل من 1 ng/ml . بعض طرق الاحلال بالمواد المشعة تكون عالية التخصصية و متعارف عليها عند بعض الجهات العلمية. هذه الطرق لها عيب واحد هو انها تستطيع قياس القطع و اجزاء اولية من الهرمونات التى تظهر بعض النشاط الاتحادي "الارتباطي" و لكنها تتفاوت في نشاطها البايولوجي.

عندما يكون ممكنا، فان كلا طرق القياس البايولوجية و الكيميائية يتم تطبيقها في نفس العينات.

obeikandl.com

أسئلة الفصل الأول: الخصائص العامة للهرمونات و التحكم في عملية الايض

المبحث الأول الخصائص العامة للهرمونات:

1س/ أذكر تعريفا تقليديا للهرمونات؟

2س/ هل يحدث ان تعمل الهرمونات كمرسلات عصبية؟

3س/ هل يحدث ان توجد هرمونات بالدماغ؟

4س/ هل يحدث ان توجد هرمونات في الكائنات وحيدة الخلية ؟

5س/ هل من السهل التفريق بين الهرمونات و المرسلات العصبية؟

6س/ هل يمكن اعتبار قياس مستوى الهرمون بالدم كمعيار لنشاط الغدة؟

7س/ اذكر أنواع الهرمونات – من حيث تركيبها–؟

8س/ ما هي العوامل التي تنظم فعل الهرمون في العضو المستهدف؟

9س/ كيف يتم تنظيم عمل الهرمونات بواسطة عملية التلقيم الراجع (feedback) ؟

10س/ اذكر باختصار أربعة من آليات عمل الهرمونات؟

11س/ علل لماذا يتغير التركيز الكلي لبعض الهرمونات في الدم ببطء خلال ساعات أو أيام!

12س/ كيف تستخدم الهرمونات آلية "تحفيز تصنيع انزيمات" داخل الخلية؟

13س/ هل يتحد الهرمون مباشرة مع الاحماض النووية؟

14س/ هل تسمى آلية عمل الهرمون داخل النواة بعملية: التعبير الجيني gene expression ؟

15س/ هل يظهر اثر الهرمونات التى تعمل بآلية "التعبير الجيني" سريعا؟

obeikandl.com

16س/ كيف تعمل الهرمونات بآلية "تعديل سرعة تصنيع البروتين"؟

17س/ بعض الهرمونات تعمل عن طريق "تنشيط إنزيمات بأغشية الخلايا"، أشرح؟

18س/ تحدث عن عمل الهرمونات بتأثيرها على "مستويات النيوكلوتيد c AMP بالدم" !

19س/ ما علاقة الهرمونات بالكالسيوم؟ ما هو بروتين كالموديولين؟

20س/ تابع عملية دخول معقد "الهرمون– المستقبل" لداخل الخلية ثم تحلله مع اللايزوسومات!

21س/ هنالك ظاهرة تسمى "التنظيم التبطيئي" بين الهرمون – و المستقبل، كيف تنظم هذه الظاهرة اثر الهرمون على الخلية او الغشاء؟

22س/ أذكر طرق قياس فعالية الهرمون في النسيج الحي او خارجه؟

obeikandl.com

المبحث الثاني
الهرمونات و التحكم في العملية الايضية
Hormonal control on metabolism

(23) الغدد الصماء تفرز هرمونات تدخل الى الجهاز الدوري بالجسم، و تحمل الى أنسجة بعيدة لتحوّر وظيفة تلك الأنسجة. ان إنتاج مثل هذه الهرمونات لا يقتصر على الغدد الصماء المعروفة، فمثلا مادة سيكرتين و كولي سيستو كينين المنتجان بالأمعاء يعتبران هرمونات. و الهرمونات تنتج أيضا بوساطة الكلى ، و كمية كافية من هرمون الأدرينالين يمكن إنتاجها في النهايات العصبية لتقوم بالتأثير على أنسجة بعيدة عنها.

طبيعة الهرمونات:

(24) عرفت ثلاثة مجموعات رئيسية من الهرمونات:

– الهرمونات البروتينية او الببتيدية تنتج بواسطة الوطاء (هايبوثالاماس) و الغدة النخامية، و بالأمعاء و البنكرياس (المعثكلة) و بغدد الدريقات (باراثايرويد).

– الهرمونات الستيرويدية تشمل تلك التى تنتج بواسطة قشر الكظر (ادرينال كورتكس). و هرمونات الجنس تنتج بالاعضاء الجنسية. كالسيتيرول هو ستيرول مشتق من فايتامين D عادة ما يدرج ضمن هذه المجموعة.

– و اخيرا هناك مجموعة من الهرمونات هي مشتقات الحمض الاميني تايروسين، هذه تشمل الهرمونات الدرقية، و كاتيكول امينات: نورادرينالين، ادرينالين و دوبامين.

التصنيع و الافراز:

(25) الهرمونات البروتينية و الببتيدية تنتج أساسا في الرايبوسومات كمركبات أولية اكبر حجما تسمى (بروهرمون او بري هرمون). الجزء برو هو " إشارة ترتيب" الأحماض الامينية التى تتكون أولا في خطوة الترجمة في عملية تصنيع البروتين، و توجّه السلسلة الببتيدية النامية الى فضاء الشبكة الاندوبلازمية، حيث تنشطر فيما بعد.

التحورات التالية لعملية الترجمة، مثلا كتكوين الجسور ثنائية الكبريت و مثل إضافة شق سكري (كاربوهيدريتي) تحدث في الشبكة الاندوبلازمية و أجسام جولجي.

البروهرمون المكتمل يخزن في فجوات بالخلية، أحيانا مع المواد الأولية لصنع ببتيدات، هذه المواد عندما تنشط تقوم بكسر البروهرمون لينتج الهرمون المعروف.

الهرمون يفرز من الخلية بعملية (الطرد الخلوي) (اكسوسايتوسيس). مثال للبرو–هرمون: برو–انسولين. العديد من الهرمونات الببتيدية الأصغر يتم إنتاجها بانشطار مخصص جدا لبروتينات أولية كبيرة، مثلا بيتا لايبوتروفين.

(26) الهرمونات الاسترويدية تنتج من الكلسترول، و الذي اما يتم التحصل عليه من الوجبة او يصنع من الاستيت بالشبكة الاندوبلازمية الناعمة. كل الخلايا المنتجة للاستيرويد تحوي قطرات دهنية، تحوي أساسا استرات كلسترول. الخطوات الانزيمية التالية التى تؤدي لإنتاج الهرمونات تحدث اما في المايتوكوندريا او في الشبكة الاندوبلازمية الناعمة.

معرفتنا ليست مكتملة للميكانية التى يتم بها حث الخلايا الصماء لتفرز الهرمونات ، في حالات كثيرة فان الحاث (عامل الحث) يكون هرمونا آخر، تكون أفعاله محكومة بتغيرات تركيز الكالسيوم في داخل الخلية، و الذي بدوره يسبب الطرد الخلوي للهرمون

من الفجوات الداخل خلوية.

(27) غالبا فان الهرمونات تفرز في شكل جرعات pulsatile ، (اي انها لا تفرز دفعة واحدة الى الدم) ملاحظة هذه الحقيقة تصبح مهمة لسببين: أولا قياس مستوى الهرمون في عينة واحدة من البلازما قد لا يعكس الصورة الحقيقية للمستويات المتوسطة عبر كل اليوم. و ثانيا فان محاولات تقليل فعل الهرمون او الإحلال عنه قد لا تكون ناجحة إلا اذا تم إعطاءه بشكل جرعات.

التثبيط عن طريق الناتج النهائي (التلقيم الراجع):feedback inhibition

التحكم في إفراز الهرمونات كل على حده، سيناقش مع تفصيل دراسة الهرمونات، و لكن هنالك نقاط عامة نشير اليها هنا. النشاط الإفرازي للخلايا الصماء يتأثر بمستوى البلازما من "مادة" تنتج بواسطة النسيج المستهدف. مثلا ارتفاع مستوى هرمون "كورتيسول" البلازما يؤدي لانخفاض في إنتاج الهرمون "المنبه لغدة قشر الكظر ACTH " بالغدة النخامية و من ثم إلى انخفاض في إفراز "الكورتيسول" من قشر الكظر.

النقل:

(28) بعض الهرمونات، (خاصة الهرمونات الدرقية و الاستيرويدات) توجد في البلازما مرتبطة ببروتين ارتباط عالي التخصصية. مثل هذه البروتينات تشمل " قلوبيولين ربط الثايروكسين" (بروتين مخصص لربط الهرمون الدرقي)، و بروتين "الترانسكورتين" الذي ينقل هرمون الكورتيسول. عدة هرمونات أيضا ترتبط ارتباطا ضعيفا ببروتينات بلازما أخرى مثل بروتين الالبيومين. الهرمونات التى ترتبط ببروتينات تكون في حالة توازن مع

الهرمونات الحرة، و لكن كمية الهرمون الحر قد يكون جزءا صغيرا من مجمل كمية الهرمون في الدم.

الهرمون المرتبط بالبروتين يمكن اعتباره كمخزن، يمكن ان ينطلق منه هرمون حر بنفس سرعة "استخدام" الهرمون. يتم تحديد الفعالية الفسيولوجية للهرمون عن طريق قياس تركيز الهرمون الحر و ليس تركيز مجمل هرمون البلازما.

التغيرات في تركيز بروتينات الارتباط، تغير كمية الهرمون المرتبط و قد يتغير بصورة كبيرة، و لكن بدون اي تغيير في تركيز الهرمون الحر. و عليه فان الطرق المعملية لقياس مستويات مجمل هرمون البلازما يمكن ان تؤدي الى نتائج غير حقيقية بالنسبة للفعالية الفسيولوجية للهرمون في البلازما.

التحكم في ايض الطاقة:

ان إمداد الطاقة من الوجبة هو إمداد مؤقت، و لكن الأنسجة لها حوجة مستمرة للطاقة. اذا، هنالك حوجة لآليات لتخزين طاقة و تحريرها بطريقة لا تتأثر بتغيرات مستويات جلكوز البلازما و بعدم وجود مركبات إنتاج الطاقة الأخرى.

مخازن الطاقة و آليات التحكم فيها:

كمية محدودة من الكاربوهايدرات يمكن تخزينها في شكل جلايكوجين في الكبد و العضلات. جلايكوجين الكبد يمكن تكسيره الى جلكوز حر، و الذي يدخل الى الدم. جلايكوجين العضلات لا يتحول الى جلكوز و لكنه يستخدم مباشرة في داخل العضلات كمصدر للطاقة. الأنسجة الدهنية الاديبوسية تمثل احتياطي الطاقة الرئيسي في الرجل. البروتينات هي المصدر الثالث للطاقة، و بالتحديد في حالات المجاعة ، و بالذات في العضلات.

التفاعلات الايضية المتضمنة في عملية تخزين الطاقة أو في تحرير الطاقة من مخازنها، يتم التحكم فيها على عدة مستويات.. على مستوى الخلية الواحدة، المسارات التفاعلية الايضية يتم التحكم فيها بصورة كبيرة بآليات " التحكم من موضع آخر " .

و عليه فان الخطوة التى تحدد معدل التفاعل في المسار التفاعلي لتمثيل الجلكوز (الجلايكوليسيس) هي تلك الخطوة المتحكم فيها بإنزيم (فسفو فركتو كاينيز)، و الذي يثبط بواسطة ATP (ادينوسين ثلاثي الفوسفات) و ينشط و يحفز بواسطة AMP (ادينوسين آحادي الفوسفات). عوامل أخرى موصوفة أدناه هي أيضا هامة في عملية التحكم على هذا المسار التفاعلي.

(29) بالمثل، فان الخطوة (المفتاحية) التي تحدد معدل التفاعل في المسار الراجع لتفاعل (جلايكوليسيس)، تلك الخطوة المحفزة بإنزيم (فركتوز 1 ،6 داي فوسفاتيز)، يتم تثبيطها بواسطة AMP.

بالإضافة لمثل هذه التأثيرات فان عدة تفاعلات (مفتاحية) يتم التحكم فيها بواسطة مستويات هرمونات مختلفة في البلازما، بالتحديد هرمونات : (الجلوكاقون، الانسولين، الادرينالين، الكورتيسول و هرمون النمو).

في (الجلايكوليسيس)، فان انزيم (فسفو فركتو كاينيز) يحفز بواسطة المركب الوسطي في المسار التفاعلي (فركتوز 2 ، 6 داي فوسفيت)، في حين ان التفاعل الراجع المعاكس، المحفز بواسطة انزيم (فركتوز 1 ، 6 داي فوسفاتيز) يتم تثبيطه بهذا المركب الوسطي. كميات المركب (فركتوز 2 ، 6 داي فوسفيت) البين خلوية بدورها يتم التحكم فيها بواسطة هرمون (جلوكاقون).

و بالمثل كذلك، فان الانزيمات المشتملة في عمليتي تصنيع و تكسير الجلايكوجين، كلاهما يخضع للتحكم " من موضع آخر " في الخلية، و التحكم بواسطة فعل

الهرمونات، و بالذات هرموني (جلوكاقون) و (ادرينالين). التفاعل الشلالي cascade يعطينا الفكرة عن الطرق التي تمكن كمية قليلة من AMP الدائري ان تسبب التحول السريع لانزيم " فوسفورايليز" من الشكل b الى الشكل a .

انزيم "فوسفورايليز كاينيز" النشط، و الذي ينشط انزيم "فوسفورايليز"، و بالتالي يزيد من تكسر الجلايكوجين، هو أيضا يقلل من نشاط انزيم تصنيع الجلايكوجين "جلايكوجين سينثيز" . بهذه الطريقة فان تصنيع الجلايكوجين يكون نشطا عندما يكون تكسير الجلايكوجين مثبطاً، و يكون غير نشط عندما يكون تكسير الجلايكوجين محفزاً.

في الكبد فان التحكم في ايض الجلايكوجين يعتبر ضروريا للتحكم في مستوى جلكوز البلازما في إطار المعدل من 4 إلى 8 مل مول/لتر.. من الواضح الآن انه بالإضافة للتأثيرات الهرمونية المشروحة الآن، فان الجلكوز نفسه له تأثير مباشر على إنزيم " فوسفورايليز a" . حقن الجلكوز يؤدي الى تغير "فوسفورايليز a" الى الشكل b في خلال زمن وجيز.

في العضلات، الحث الكهربائي يؤدي لتكسير الجلايكوجين، و عليه فان انزيم "جلكوز 6 فوسفيت" و بالتالي ATP، يكونان متوافران في وقت الانقباض العضلي. ان حث و استثارة العضلات يقود الى تدفق ايون الكالسيوم لداخل الخلية، و هذا الكالسيوم يتحد الى بروتينات "كالمديولين" و "تروبونين c "، و يرتبط و ينشط أيضا انزيم "فوسفورايليز كاينيز". هذه الآلية تنشط انزيم "فوسفورايليز" و تقلل نشاط انزيم تصنيع الجلايكوجين "سينثيز". و عليه فان تكسير الجلايكوجين و تصنيع ATP يزيدان.

(30) الهرمونات الأساسية المتحكمة في ايض الطاقة هي: (الانسولين، الجلوكاقون، الادرينالين، كورتيسول و هرمون النمو).

هرمون الانسولين:

(31) هرمون (الانسولين) هو عبارة عن بروتين يفرز بواسطة الجزر البنكرياسية(جزر لانجرهانس) (البنكرياس يسمى ايضا: المعثكلة) . دور هرمون (الانسولين) الأساسي يكون في تنسيق الاستجابة الايضية لوجبات الطعام.

مصدر الانسولين: الجزر البنكرياسية تحوي ثلاثة أنواع من الخلايا المميزة نسيجيا. خلايا Aتفرز هرمون (الجلوكاقون)، و هي تحيط بمساحات كبيرة من خلايا B التى تفرز هرمون (الانسولين). بين خلايا A ايضا توجد خلايا D التى تنتج هرمون (سوماتوستاتين).

مثله مثل الهرمونات الببتيدية الأخرى، فان (الانسولين) يتكون أولا في شكل أولي (بري –برو–انسولين). الأحماض الامينية الستة عشر الأولى تعمل كإشارة يتم إزاحتها لينتج البروتين (برو– انسولين) ذي 84 وحدة حمض اميني، ينقل هذا الى معقد جولجي بالخلية، حيث يتم شطره ليعطي انسولين و ببتيد C . الانسولين يخزن في شكل حبيبات في السايتوبلازم.

تركيب هرمون (الانسولين): جزيء هرمون (الانسولين) يتكون من سلسلتين ببتيديتين، سلسلة A ذات 21 وحدة ، و سلسلة B ذات 30 وحدة حمض اميني . السلسلتان مربوطتان بواسطة جسرين ثنائيا الكبريت. عمليا فان كميات هرمون (الانسولين) يعبر عنها بالوحدات، الوحدة تعادل تقريبا 40 مايكروجرام.

إفراز هرمون (الانسولين): إفراز (الانسولين) بواسطة الخلايا B بالبنكرياس، تتم السيطرة عليه بتغيرات في "جهد الغشاء" المرتبط بتدفق ايون الكالسيوم الى داخل الخلية.

ان الارتفاع في مستوى الجلكوز بالبلازما ي عبتر عاملا أساسيا في حث إفراز هرمون (الانسولين).

و على كل فان الارتفاع في مستوى هرمون (الانسولين) بالبلازما يكون اكبر عندما يعطى الجلكوز بالفم مما لو اعطي عن طريق الحقن الوريدي. من المحتمل ان عاملا ما بقناة الهضم يكون مسئولا عن ذلك، و الاعتقاد الاقرب هو ان يكون هذا العامل " ببتيد عديد معوي مثبط (GIP) ".

عدة عوامل أخرى تتحكم ايضا في نشاط خلايا B . ان بعض الانسولين الخام (برو- انسولين) يفرز مع هرمون (الانسولين). حوالي 10% من مجمل النشاط المشابه لنشاط الانسولين المقاس بالطرق المناعية الاشعاعية RIA في البلازما، يعزى الى هذا الانسولين الخام (برو- انسولين).

فعل هرمون (الانسولين): فعل (الانسولين) الاكثر وضوحا، هو تأثيره على جلكوز البلازما. و لكن هرمون (الانسولين) له عدة أفعال هامة على الخلايا في كل الانسجة. ان له دورا في مجمل تنظيم ايض الطاقة بالجسم.

طريقة عمل الانسولين على المستوى الخلوي قد اصبحت واضحة في الآونة الأخيرة. مستقبل الانسولين بغشاء الخلية هو "بروتين – كاينيز"، ذو حساسية و خصوصية لجزيء الحمض الاميني "تايروسين".

هذا المستقبل هو بروتين يوجد خلال الغشاء الخلوي، و به موضع خاص للارتباط مع هرمون (الانسولين) يقع على السطح الخارجي، و به موضع آخر لنشاط "بروتين – كاينيز" على السطح الداخلي لغشاء البلازما.

ايض هرمون (الانسولين): يتم تحطيم هرمون (الانسولين) سريعا بواسطة الكبد، و له نصف حياة في البلازما تبلغ حوالى خمسة دقائق.

هرمون (جلوكاقون) (كلوكاقون) :

(32) هرمون كلوكاقون (يكتب احيانا: جلوكاقون) البنكرياسي هو عبارة عن ببتيد يتكون من 29 حمض اميني يفرز بواسطة خلايا A بالبنكرياس.

لكنه ينتج مبدئيا في شكل اولي (برو- كلوكاقون). هنالك ببتيدات تشبه الكلوكاقون تسمى عادة " انتيرو- كلوكاقون " وجدت في اجزاء مختلفة بالقناة الهضمية، و لكنها ليس لها عمل على الايض يشابه عمل هرمون (كلوكاقون).

* الببتيد: هو سلسلة من الاحماض الامينية.

إفراز هرمون (كلوكاقون): (كلوكاقون) يفرز كاستجابة لانخفاض معدل السكر بالدم اثناء الامتناع عن تناول ال طعام. اضافة لذلك فان هرمون (كلوكاقون) و هرمون (الانسولين) يفرزان سويا بعد الوجبة البروتينية. بهذه الطريقة فان افراز الانسولين المسبب بارتفاع مستوى الاحماض الامينية في البلازما لا يسبب انخفاضا في سكر الدم.

هرمون (الادرينالين) ينبّه افراز هرمون (الكلوكاقون).

أعمال هرمون (كلوكاقون): كلوكاقون يحث تكسير جلايكوجين الكبد ليحرر الجلكوز. و هو ايضا يحث عملية "تصنيع الجلكوز" (جلوكونيوجينيسيس) و يق ل تصنيع الأحماض الدهنية. هرمون (كلوكاقون) يحفز انطلاق هرمون (الانسولين).

تكامل أنسجة الجسم:

ان أنسجة الجسم تعتمد علي بعضها في تصنيع واستهلاك الطاقة . مثلا الدماغ عادة يعتمد علي الجلوكوز لسد حوجته من الطاقة . أنسجة أخري مثل كريات الدم الحمراء، و البيضاء، و الجلد وعضلات الحركة أيضا تحتاج الجلوكوز ولكنها تحوله —ايضياً - الي

(لاكتيت) حتي في ظروف توفر الأكسجين . اللاكتيت تتم تصفيته ويعاد تحويله الي جلوكوز بواسطة الكبد، و هي قادرة علي تصفية حوالي 3400 مل مول /يوميا .
تكاملا أكثر بين الأنسجة يمكنك رؤيته عند دراسة تأثيرات الوجبات والصيام.

تأثيرات الوجبات:

(33) بعد تناول وجبة تحتوي علي كاربوهيدرات، و دهون وبروتين، فان معدل هرمون (الانسولين) يرتفع في البلازما ، وينخفض إفراز هرمون (كلوكاقون) او ينعدم .
الجلوكوز يؤخذ بواسطة الكبد ويصنع منه جلايكوجين . الجلوكوز ايضا يدخل للنسيج الدهني الاديبوسي ليكون جليسريدات ثلاثية ، ويدخل العضلات ليكون جلايكوجين ويوفر مصدر للطاقة في أنسجة اخري.
في نفس الوقت تؤخذ الأحماض الامينية جزئيا بواسطة الكبد ليتكون الجلايكوجين ، وجزئيا بالعضلات ليتكون بروتينات العضلات .
الجليسريدات الثلاثية من الوجبة يعاد تشكيل معظمها الي شكل "كايلومايكرون" ، وهي جزئيا تخزن في النسيج الدهني الأديبوسي . وجزئيا تستخدم للطاقة بواسطة العضلات ، وجزئيا تؤخذ بواسطة الكبد ، حيث يتم تحويلها الي "بروتين دهني ذو كثافة منخفضة جدا (VLDL) "، والذي يمر في الدم للنسيج الدهني الاديبوسي . كل هذه الخطوات تدعم وتعزز بواسطة هرمون (الانسولين).

بين الوجبات:

بين الوجبات ينخفض مستوي هرمون (الانسولين) في البلازما ، وترتفع مستويات هرمون (كلوكاقون) بالدم . ان منسوب جلوكوز الدم اللازم للدماغ لكي يؤدي وظيفته الطبيعية ، يحفظ بواسطة عملية تحريك الجلايكوجين في الكبد . متطلبات الطاقة للعضلات

واغلب الأنسجة الأخرى تتم مقابلتها بواسطة تحرير الأحماض الدهنية من النسيج الاديبوسي.

بعد صيام ليلة كاملة:

بعد صيام ليلة كاملة ، فان أغلب جلايكوجين الكبد يكون قد تم استعماله ، وحفظت منسوبات جلوكوز البلازما بواسطة عملية (جلوكونيوجينيسس) و هي عملية تصنيع الجلكوز من الأحماض الامينية المشتقة من العضلات كاستجابة لعمل هرمون الكورتيسول. تحرر الأحماض الدهنية من النسيج الاديبوسي يستمر، بعضها يستخدم مباشرة كمصدر للطاقة في حين ان بعضها يؤخذ بالكبد ويحول لأجسام كيتونية ، تستخدم ايضا كمصادر للطاقة.

في الصيام الطويل:

بعد حوالي يومين من الصيام فان الجلوكوز يمكن الحصول عليه فقط بواسطة عملية (جلوكونيوجينيسس) في الكبد (والي حد أقل في كورتكس الكلى " قشر الكظر") من الأحماض الامينية المشتقة من العضلات .

إنتاج الأحماض الدهنية والأجسام الكيتونية يستمر.

يحدث تحور وتكيف تدريجي للعملية الايضية بالدماغ بحيث يستطيع ان يتحصل علي نسبة متزايدة من حوجاته للطاقة من الأجسام الكيتونية.

مر ض سكر الدم (السكري) : (diabetes mellitus) .D.M

(34) هذا الخلل الوظيفي يتميز بارتفاع منسوب السكر في الدم وفي البول ، مصحوبا بتغيرات في أيض الدهن والبروتين . انه نتيجة لقلة او انعدام الفعل المؤثر لهرمون

(الانسولين) . في أغلب المرضي فان المرض يتطور تلقائيا، غالبا كنتيجة لخلل وراثي موجود أصلا . علي أي ، فنقص هرمون (الانسولين) يمكن ان يحدث ايضا اذا تحطم البنكرياس (المعثكلة) بمرض ما او أزيل جراحيا.

هرمون الانسولين و مرض السكري:

الانسولين يدعم و يعزز دخول الجلكوز للخلايا، مثلا خلايا الدم الحمراء و غيرها. لذلك يفرز هذا الهرمون عندما يتوافر الجلكوز بالدم مثلا بعد الوجبات. يساعد الهرمون جزيء الجلكوز للدخول عبر غشاء الخلية. في حالة غياب الهرمون تفشل كمية كبيرة من الجلكوز في الدخول للخلية.. فتفتقر الخلية لمصدر الطاقة الرئيسي.. الجلكوز..و يظل هذا الجلكوز سابحا في الدم بين الخلايا دون فائدة و يخرج مع البول، و هذه حالة مرض السكري.

طبياً، فان هنالك مجموعتين رئيسيتين لمرض سكر الدم ، رغم ان التفريق بينهما ليس كاملا:

النوع I : يحدث غالبا بإصابة مفاجئة في مرضي أعمارهم اقل من 25 سنة . هؤلاء المرضي يعانون من نقص هرمون (الانسولين) ، هنالك انسولين قليل او منعدم عندهم في البلازما ، وليس هنالك استجابة من الانسولين لجرعات الجلوكوز .

انهم معرضون لحالة (زيادة الأجسام الكيتونية) "كيتوسس" (انظر أدناه). ويحتاجون انسولين للتحكم في مرض السكر لديهم.

النوع II : يحدث في أواسط العمر ، عادة لدي المصابين بالسمنة . الأعراض ، ان وجدت تستمر غالبا لعدة شهور قبل التفكير في النصيحة الطبية .

المسوحات للمجموعات بينت ان كثير من الأشخاص الأصحاء ظاهريا مصابون لدرجات طفيفة بهذا النوع من السكري . في هذا الوضع السكري فان مجمل أنسجة الجزر بالبنكرياس يمكن ان تخزن كميات اكبر من الطبيعي ة ومنسوبات البلازما من الانسولين قد تكون طبيعية او مرتفعة . في هؤلا المرضي فان منسوب جلوكوز الدم عند الصيام قد يكون طبيعيا ولكن بعد جرعة من الجلوكوز فان منسوب جلوكوز الدم يرتفع أكثر مما لدي الأشخاص الطبيعيين ويبقي مرتفعا لمدة أطول .

مستوي انسولين البلازما يمكن ايضا ان يبدأ بمعدل طبيعي ولكن الاستجابة القصوى قد لا تري حتي بعد مضي 90 الي 120 دقيقة من الوقت الطبيعي المتوقع لدى الشخص السوي.

الملامح الطبية:

الأعراض الابتدائية لمرض السكر تظهر في الكميات الكبيرة من الجلوكوز التى يتم إفرازها بالبول . فقد ان كمية كبيرة من سائل البول المذيب يسبب حالة من الخلل الإسموزي البولي ، و أحجام كبيرة من البول (بو لي يوريا) ، بالرغم من شرب كميات كبيرة من السوائل (بولي ديبسيا) ، و يبقي المريض في حالة عطش . هذين العرضين وحدهما قد يبقيا مستمرين لعدة شهور في مرض السكر الذي يصيب الأشخاص الأكبر سنا.

في النوع I ، تظهر ملامح أكثر اذا لم يبدأ تناول العلاج بسرعة. الأنسجة ، وبالذات العضلات ، تبقي غير قادرة علي اخذ الجلوكوز في غياب الانسولين ، وعليه فان مريض السكري يشعر بالضعف والإرهاق .

في الأنسجة الاديبوسية (الدهنية) تكسر الجليسريدات الثلاثية ويرتفع منسوب الأحماض الدهنية في الدم . الايض الغير متناسب للدهون في حالة السكري يؤدي لإنتاج فوق

الطبيعي من الأجسام الكيتونية (أستون، حمض اسيتواسيتك، وحمض بيتا – هايدروكسي بيوترك) والتي يمكن ملاحظة وجودها بالدم والبول . عندما تكون هذه الحالة من زيادة الأجسام الكيتونية (كيتوسيس) حادة ، فان هواء تنفس المريض تكون له رائحة مميزة (رائحة أستون) . بما ان حامضي اسيتواستيك و بيتا – هايدروكسي بيوتيرك ينتجان بمعدل أسرع من معدل تمثيلها الايضي ، فالمريض يظهر "الدم الحامضي" (اسيديميا) مما يسبب ازدياد معدل التنفس الهوائي . إضافة للايض الغير طبيعي للكاربوهايدرات والدهن ، هنالك تكسير عالي للبروتين ، و يتم تحويل الأحماض الامينية الي جلوكوز بالكبد.

عند هذه المرحلة ، كنتيجة لازدياد الأجسام الكيتونية ، فان المريض يظهر حالة فقدان الشهية (انوريكسيا) و الغثيان و الاستفراغ . ان الفقد المستمر للماء والالكتروليتات في البول يؤدي الي ازدياد حالة من انخفاض الملوحة . ان حالة الحامضية – الكيتونية (كيتواسيدوسيس) ، مرتبطة بازدياد حالة الشعور بالدوخة والنعاس . واذا لم تعالج فان المريض قد يفقد الوعي (كوما السكر) ويموت من اجتماع حالات: ارتفاع سكر الدم ، و الكيتونية وحامضية الدم . هذه النتيجة يمكن ان تمنع بواسطة المعالجة بالانسولين والسوائل الوريدية.

حالة انخفاض سكر الدم : Hypoglycemia

اذا تلقي مريض بمرض السكر جرعته المعتادة من الانسولين ولكنه فقد وجبة او أدي نشاطات جسمانية غير عادية فانه يصبح في حالة انخفاض سكر الدم ، بمنسوب جلوكوز بلازما اقل من 3.5 مل مول / لتر .

انخفاض سكر الدم (هايبوجلايسيميا) يمكن ايضا ان تنتج من وجود ورم ينتج كميات إضافية من الانسولين في البنكرياس.

أي مريض بحالة انخفاض سكر الدم قد ير ى يسلك سلوكا شاذا ، ربما يصاب باللبس ويعتقد بأنه سكران .

في الحالات الحادة فان حالة انخفاض سكر الدم قد تسبب تشنجات وفقدان وعي .

بعض المرضي بأورام منتجة للانسولين قد تعلموا ان بإمكانهم تجنب الأعراض بتناولهم وجبات سريعة غنية بالكاربوهيدرات ، و بالتالي فهم يميلون الي ازدياد الوزن.

هرمون الآدرينالين:

(35) هرمون Adrenalin (آدرينالين)، و يسمى ايضا Epinephrine (ايبينيفرين)، ينتج بواسطة نخاع الغدة الكظرية Adrenal medulla كاستجابة لانخفاض السكر في الدم او استجابة للضغط العصبي.

أعمال هرمون آدرينالين الايضية الرئيسية تكون في العضلات، حيث يزيد من تكسر الجلايكوجين، و في الأنسجة الدهنية الاديبوسية، حيث يحث تحريك الجليسريدات الثلاثية.

هرمون النمو:

(36) إفراز هرمون النمو Growth hormone (و يسمى أيضا الموجِّهة الجسدية) (سوماتوتروفين) يتحفز بانخفاض مستويات السكر في الدم.

في حين ان الأعمال الأساسية لهرمون النمو هي على نمو الأنسجة، فهو ايضا يسبب ارتفاعا في جلكوز البلازما بزيادة تحرر الجلكوز من الكبد و خفض اخذ الجلكوز بواسطة العضلات.

هرمون الادرينالين و هرمون النمو تم ذكرهما في هذا المبحث لكونهما يؤثران في العملية الايضية. و في الفصول التالية يتم عرض تفاصيل أكثر عن الهرمونين.

هرمون سوماتوستاتين:

(37) هذا الهرمون Somatostatin تم التعرف عليه أولا كعامل من عوامل غدة الوطاء (هايبوثالاماس)، انه يثبط انتاج (هرمون النمو) (و لذلك يسمى: العامل المثبط لإفراز هرمون النمو .GHRIH). لقد أصبح من الواضح الآن ان هرمون (سوماتوستاتين) ينتج ايضا في خلايا D بالبنكرياس، و غالبا في أجزاء أخرى من القناة الهضمية.

هرمون (سوماتوستاتين) هو عبارة عن ببتيد يتكون من 14 قطعة حمض اميني. إفرازه من البنكرياس يحفز بمستويات الجلكوز العالية بالبلازما و مستويات الأحماض الامينية العالية. في داخل البنكرياس هو غالبا يعمل موضعيا بسلوك "غير غددي " paracrine عند (إطفاء) إنتاج الانسولين بخلايا بيتا المجاورة. اذا فعمله يشبه (التنظيم الدقيق) في التحكم على جلكوز البلازما.

أسئلة الفصل الأول: الخصائص العامة للهرمونات و التحكم في عملية الايض

المبحث الثاني: الهرمونات و التحكم في عملية الايض:

23س/ ما هو دور الغدد الصماء؟ هل يقتصر إفراز الهرمونات على الغدد الصماء فقط؟

24س/ ذكرنا سابقا سؤال عن تصنيف الهرمونات حسب تركيبها، الآن اذكر مثال لكل نوع!

25س/ اشرح عملية تكوين و تصنيع الهرمون البروتيني او الببتيدي حتى يتم تخزينه!

26س/ اشرح عملية تكوين و تصنيع الهرمونات الاسترويدية حتى يتم تخزينها!

27س/ ما هي أهمية إفراز الهرمونات في شكل جرعات و ليس دفعة واحدة؟

28س/ كيف يتنقل الهرمون بالدم؟ اذكر أمثلة للمواد الناقلة للهرمونات؟

29س/ هل تتحكم هرمونات في تفاعلات ايضية لتوليد الطاقة بالجسم؟

30س/ ما هي الهرمونات الاساسية المتحكمة في ايض الطاقة؟

31س/ ما هو هرمون الانسولين؟ دوره و تركيبه و افرازه و فعله و ايضه؟

32س/ ما هو هرمون كلوكاقون ؟ دوره و تركيبه و إفرازه و فعله و ايضه؟

33س/ تحدث عن دور هرمون الانسولين بين الوجبات و بعدها و عند الصيام؟

34س/ تحدث عن مرض السكري و حالات انخفاض مستوى سكر الدم؟

35س/ اين ينتج هرمون (آدرينالين) و اين يعمل؟

36س/ ما هي علاقة إفراز هرمون النمو بمستويات السكر في الدم؟ و اين يعمل الهرمون؟

37س/ اين ينتج هرمون (سوماتوستاتين) و اين يعمل؟

obeikandl.com