

فسيولوجيا الغدد الصماء

الهرمونات والناقلات العصبية

دكتور
محمد صفوح عبدالحميد جاور

أستاذ الفسيولوجيا بكلية الزراعة - جامعة الزقازيق - فرع بنها

الطبعة الثانية

١٩٩٦



منتہی سورا الازبکیہ

WWW.BOOKS4ALL.NET

فسيولوجيا الغدد الصماء

للهرمونات والناقلات العصبية



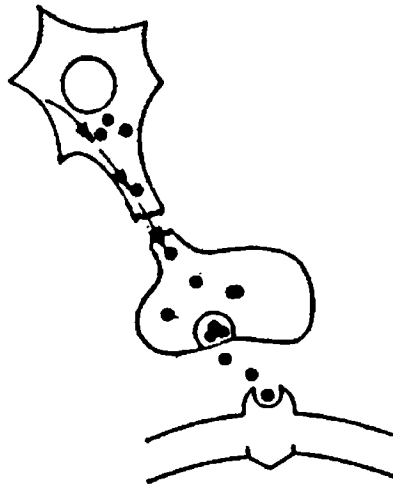
دكتور

محمد صفوح عبد الجيد جاور

أستاذ الفسيولوجيا - كلية الزراعة - جامعة الزقازيق - فرع بنها

الطبعة الثانية

١٩٩٦



حقوق الطبع والنشر محفوظة للمؤلف

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

يَرْفَعُ اللَّهُ الذِّمَّةَ أَمَّنُوا مِنْكُمْ وَالَّذِينَ
أُوتُوا الْعِلْمَ وَرَجَاتِ

مِنْهُ الْعِلْمِ

إهداء

إلي ربي ... الحمد كله والشكر كله ... أن أعانني ووقفني ... ودعائي أن :
"ربنا لا تأخذنا إن نسينا أو أخطأنا ربنا ولا تحمل علينا إصرا كما
حملته علي الذين من قبلنا ربنا ولا تحملنا ما لا طاقة لنا به واعف
عنا واغفر لنا وارحمنا أنت مولانا فانصرنا علي القوم الكافرين ."

صدق الله العظيم

إلي روح أمي ... التي غرست في حب العلم منذ أن كنت في المهد صبياً
إلي روح أبي ... الذي غمرني بخنان الأب والأم معا ، وأعطاني بلا حدود
إلي شريكة سنين عمري حلوها ومرها عوني ، المسارعة إلي العون حين يكون واجبا وبلا طلب
إلي إبنتي وولدي زهرتي عمري وبسمني حين تغز البسمة وأملني ورحائي من رب العالمين
أهدي كتابي ... ثمرة حنانهم جميعاً

إلي أساتذتي ... من أحسن إلي منهم ... ومن أساء .

إلي أبنائي في العلم ... من أخلص إلي منهم ... ومن تنكّر .

إلي كل طالب علم ... وساعي إليه ... فهو خير ميراث .

إلي الزملاء من سيستقبل عملي بترحاب ومن سيكون له عليه مأخذ .

أقول ... هاؤم إقرءوا العمل .. وأنبتوني بالرأي .. فهو نصير

تقديم

لقد كان إهتمامي بدراسة تأثيرات النشاط الهرموني منذ نهاية الخمسينات من هذا القرن حين كنت أحيو متلمسا خطاي العلمية والبحثية . غير أنه لم تعط لي الفرصة ولم أتمكن من تحقيق إختياري هذا مثلما لم أتمكن من تحقيقي إختياري لدراسة الفلسفة والشعر والأدب . ودفع بي لدراسة العلوم الزراعية وكان إختيار بين مرفوضات مثلما دفع بي - أثناء دراسة الماجستير - لدراسة علم الدواجن إنتاجا وتقنية ولم يكن إختيارا مبني بل قدر دفعت إليه تمشيا مع الظروف وإختيارا من أستاذ . وظللت أتطلع إلي الغدد الصماء لتكون مجال دراستي وأبعثني إلي أن تحقق الحلم حين سافرت في بعثتي حيث كان الإختيار للدارس والإحترام لإرادته . وعدت لأركز بحوثي في مجال النشاط الهرموني والتناسليات ولأجد المكتبة العربية خالية من أي مرجع بالعربية يشرح ويبين أسس علم الغدد الصماء أو التناسل أو علم فسيولوجيا الحيوانات الزراعية أو الدواجن اللهم إلا كتاب هنا وآخر هناك كان أبرزها جميعا كتاب أستاذنا الفاضل الدكتور عبد اللطيف بدر الدين أستاذ الفسيولوجيا وعميد زراعة القاهرة السابق وكتاب لمجموعة من الزملاء بزراعة القاهرة بقيادة أستاذنا الفاضل الدكتور جمال قمر بالإضافة إلي كتاب المرحوم الأستاذ الدكتور يحيي دوريش وكلها تناولت علم فسيولوجيا الحيوان أما الغدد الصماء فكانت بابا أو بضع من باب .

بدأت تدريس علم الغدد الصماء بعد أن أقرت تدرسة لطلبة مرحلة البكالوريوس بعد أن كان تدرسه مقتصرا علي طلبة الدراسات العليا. عندئذ حاولت ضبع محاضراتي علي صورة مذكرات في علم الغدد الصماء عام ١٩٨٠ وما بعدها حتي نقحتها وطورتها إلي كتاب ظهرت طبعته الأولى عام ١٩٨٩ . ولم أكن أقصد - حينئذ - بكتابي إلا أن يكون كتابا دراسيا يعين طلبتي علي متابعة محاضراتي وإستيعاب أسس علم الغدد الصماء . وإستمر تطلعي إلي أن يكون الكتاب مرجعا عربيا في مجال علم الغدد الصماء - الهرمونات والناقلات لعصية .

فحكفت منذ أواخر عام ١٩٩١ علي وضع اللمسات الأولى والإطار العام للكتاب . وأردت أن يتناول الكتاب الجهاز الهرموني كجهاز حاكم ينظم النشاط الحيوي بالجسم متعاوننا في ذلك مع باقي الأجهزة الحاكمة الأخرى وهي الجهاز العصبي والجهاز الوراثي .

تابعت التطور المذهل بل والسريع في علم الوراثة والتقنيات الجديدة في تطبيق نتائج أبحاثه وهو ما يسمي بالبيولوجية الجزيئية والهندسة الوراثية . فلم تعد دراسة علم الغدد الصماء منصبة علي دراسة أعراض إستئصال غدة أو نقص أو زيادة إفرازاتها الهرمونية أو حقن تلك الهرمونات أو تثبيط تكوينها ورصد التغيرات الحيوية الحادثة . بل أصبح علم الغدد الصماء يهتم بآليات التأثيرات الهرمونية والإسئجابات البيولوجية الخلوية لتلك التأثيرات . فضلا عن متابعة طرق التخليق الحيوي الطبيعي لمختلف الهرمونات ومتابعة وتسجيل النظام الإنزيمي المسئول عن هذا التخليق . بالإضافة إلي تحديد التكوين التركيبي لها ومدى التشابه في ذلك التكوين بين مختلف الهرمونات بما يمكن من تحديد سبب التماثل في التأثيرات الحيوية بين بعض الهرمونات أو تعاونها وأتفاقها بل وتعارضها وتضادها . وهو في ذلك يتابع تكوينات الأحماض النووية المسئولة عن تخليق النظام الإنزيمي ذو الدور في تخليق الهرمونات أو الأحماض النووية المشتركة في تخليق الهرمونات عديدة الببتيد بتتابع مميز للأحماض الأمينية المكونة لها . وحرصت أن يكون الكتاب بمختلف أبوابه متمشيا مع الإتجاه الحديث في دراسة الغدد الصماء فإهتمت ببيان مستقبلات الهرمونات وتفاعلاتها معها وآلية إحداث التدفق في التأثيرات الهرمونية داخل الخلايا المستهدفة بل والتدفق الهرموني داخل المنظومة الهرمونية . وركزت علي أن الهدف الأساسي بل والرئيسي للنظام الهرموني هو إحداث حالة من الثبات الذاتي لمكونات البيئة الداخلية للكائن الحي بما يمكنه من الحصول علي كل إحتياجاته البيولوجية وتنظيم وظائف أعضائه في سيمفونية حيوية إلهية بالغة العذوبة . لذا أبرزت - في مواضع كثيرة رأيتها هامة - طبيعة هذا الثبات وآليات تنظيمه .

ولما كان الجهاز العصبي هو المسئول عن الإحساس بأي تغير في مكونات البيئة الداخلية ونقل هذا الإحساس إلي الجهاز الهرموني للعمل علي القيام بالإستجابات المناسبة لطبيعة التغير الحادث بطريقة تعيد البيئة الداخلية إلي سابق حالها من النبات الذاتي . لذا أشرت بشيء من الإهتمام إلي العلاقة التركيبية والوظيفية بين هذين الجهازين الحاكمين بدء بالأنوية العصبية وإنتهاء بالناقلات العصبية موصلة الإحساس بالتغير إلي الجهاز الهرموني . وبذا ركزت الهدف من الكتاب علي تسليط الضوء علي الهرمونات والناقلات العصبية أكثر من التركيز علي الغدد الصماء بذاتها غير أنني لم أهمل تناول الغدة منشأ وموقعا وإمدادا دمويًا أو عصبيًا وتركيبًا خلويًا وعلاقة بالغدد الأخرى غير أن ذلك كان بقدر من الإنجاز الغير مخطئ .

ومما ساعدني علي ذلك إطلاعي علي ما أتيتح لي من بحوث ودراسات ومؤلفات تناولت التطور العظيم في علوم الكيمياء الحيوية والكيمياء التحليلية وعلي الأخص تحليلات المناعة الإشعاعية في التقديرات الهرمونية وعلم التشخيص بالأشعة علي مختلف أنواعها بالإضافة إلي تطبيقات إستعمال الموجات فوق صوتية والتطور السريع في علم التشخيص .

وعليه حاولت أن يشمل الكتاب علي معظم الإهتمامات الحديثة لعلم الغدد الصماء تاركًا النواحي المرضية والعلاجية للمشتغلين بمجال العلوم الطبية مما إستغرق إعدادة ما يزيد عن أربعة سنوات أردت أن أختتم بها سني عمري لعلي أستطيع أن أترك علمًا ينتفع به حتي لا ينقطع عملي حين يحين القدر .

والله نسأل العصمة من الذلل وأن يغفر لي إن جانبني الصواب .

دكتور محمد صفوت عبد المجيد حادو

القاهرة في ٢٦ أكتوبر ١٩٩٦

الموافق ١٣ جمادى الآخرة ١٤١٧

محتويات الكتاب

مقدمة

٢٤ - ١

المؤثرات العصبية ١ المؤثرات الهرمونية ٢ أهمية دراسة علم الغددالصماء ٤ تعريف الهرمون ٥ تأثير الهرمون وتكوين الرسالة الثانية ٦ تدفق التأثيرات الهرمونية ١٢ تقسيم الهرمونات ١٥ .

١١٠ - ٢٥

الغدة النخامية

٨٥ - ٢٥

النخامية الغدية

الموقع والشكل العام ٢٥ التركيب الخلوي ٢٦ التطور الجنيني ٣٢ الإمداد الدموي ٣٣ الإمداد العصبي ٣٤ هرمونات النخامية الغدية ٣٦ هرمون النمو ٣٧ البرولاكتين ٤٧ الهرمون المنبه للغدة الدرقية ٦٠ الهرمون المنبه لنمو الخويصلة الميضية ٦٣ الهرمون المنبه لنحسب الأصفر ٦٥ الهرمون المنبه لقشرة فوق الكنية ٧٣ الهرمون المولد للخلايا الصغية ٧٧ هرمون اليتاليوتروبين ٨٠ هرمون اليتايندورفين ٨١ تنظيم إفراز هرمونات النخامية الغدية ٨٢ منظمات إفراز هرمونات النخامية الغدية ٨٤ .

١١٠ - ٨٧

النخامية العصبية

هرمونات النخامية العصبية ٨٧ التركيب الكيميائي لهرمونات النخامية العصبية ٨٩ التفاعل بين هرمونات النخامية العصبية والجانب النشط للنيوروفيسينات ٩٣ تكوين وإفراز هرمونات النخامية العصبية ٩٥ التأثيرات الحيوية للفازوبرسين ٩٨ تنظيم إفراز الأوكسيتوزين ١٠٣ ميكانيكية تأثير الأوكسيتوزين ١٠٥ إخلال هرمونات النخامية العصبية ١١٠ .

١٤٤ - ١١١

الهيوثالاماس وعلاقتها بتنظيم النشاط الهرموني

علاقة الغدة النخامية بالجهاز العصبي ١١١ علاقة الشكل الظاهري والتركيب التشريحي للهيوثالاماس بوظائفها الفسيولوجية ١٢٠ هرمونات الهيوثالاماس المنظمة ١٢٧ كيمياء هرمونات الهيوثالاماس الإفرازية ١٣١ تتابع الأحماض الأمينية في تركيب هرمونات الهيوثالاماس ١٣٥ أماكن تواجد هرمونات الإفراز في الجهاز العصبي المركزي ١٣٨ ميكانيكية إفراز هرمونات الهيوثالاماس ١٤٠ .

الغدة الدرقية

١٤٥ - ١٨٩

موقع الغدة وتركيبها ١٤٥ منشأ الغدة وتطورها الجنيني ١٤٨ الإمداد الدموي للغدة
١٥٠ الإمداد العصبي ١٥١ هرمونات الدرقية ١٥٢ تركيبها الكيميائي ١٥٥
مشابهات هرمون الدرقية ١٥٧ تمثيل اليوديد ١٥٩ ميكانيكية التأيد ١٦٠ تكوين
الأيوذوثيرونين ١٦٤ تنظيم إفراز هرمونات الدرقية ١٦٩ إعادة إستخدام اليود ١٧٣
التأثير الإغثنائي العكسي ١٧٤ إنتقال هرمونات الدرقية ١٧٦ التأثيرات البيولوجية
والجزئية لهرمونات الدرقية ١٨١ .

الغدة الجاردرقية

١٩١ - ٢٣٥

التركيب الخلوي ١٩١ التطور الجنيني - الإمداد الدموي - الإمداد العصبي
١٩٣ التركيب الكيميائي والتخليق الحيوي لفيتامين D₃ والهرمونات المنظمة
للكالسيوم ١٩٤ هرمون الجاردرقية ١٩٤ هرمون الكالسيونين ١٩٨ فيتامين
D₃ ٢٠٢ الثبات الذاتي لكل من الكالسيوم والفوسفور ٢٠٧ الأعضاء
المشاركة في تحقيق الثبات الذاتي للكالسيوم والفوسفور ٢٠٨ ميكانيكية
تحقيق الثبات الذاتي لكل من الكالسيوم والفوسفور ٢١٤ النظريات المفسرة
لتحقيق الثبات الذاتي لكل من الكالسيوم والفوسفور ٢١٧ الدور الحيوي
لكل من هرمون الجاردرقية والفوسفور والكالسيونين وفيتامين D₃
ومشتقاته التمثيلية في إحداث الثبات الذاتي للكالسيوم ٢٢٠ التأثيرات الممكنة
لهرمون الجاردرقية والكالسيونين ونواتج فيتامين D التمثيلية ٢٢٣ تأثير زيادة
معدل إفراز هرمون الجاردرقية ٢٣٥ تأثير إستصال الغدة الجاردرقية ٢٣٥

البنكرياس

٢٣٧ - ٢٨٣

المنشأ الجنيني - التركيب التشريحي والخلوي ٢٣٨ الإمداد الدموي ٢٤٣
الإمداد العصبي ٢٤٤ هرمونات البنكرياس - الإنسولين ٢٤٦ التخليق الحيوي
للإنسولين ٢٤٩ مستحضرات الإنسولين ٢٥١ الجلوكاجون ٢٥٢ عديد الببتيد
البنكرياسي ٢٥٣ السوماتوستاتين ٢٥٤ إفراز هرمونات البنكرياس ٢٥٥ طريقة إفراز
الإنسولين ٢٥٥ العوامل المؤثرة علي إفراز الإنسولين ٣٥٨ منبطات
الإنسولين ٢٦٠ مضادات مرض السكر ٢٦١ إفراز الجلوكاجون ٢٦٢ تكامل إفراز

كل من الإنسيولين والجلوكاجون ٢٦٣ تنظيم جلوكوز الدم ٢٦٦ العلاقة بين الإحتياجات التمثيلية والغذائية ٢٦٩ المخازن الداخلية بالجسم ٢٧١ التأثيرات البيولوجية والجزئية لهرمونات البنكرياس - الإنسيولين ٢٧٥ كشف إحتمال السكر ٢٨١ العلاقات الهرمونية ومعدل إفراز الإنسيولين ٢٨١ .

٣١١ - ٢٨٥ الهرمونات المعدية المعوية

مقدمة ٢٨٥ ملخص للهرمونات المعدية المعوية ٢٨٧ توزيع الخلايا المفرزة للهرمونات الهضمية داخل الجهاز المعدي المعوي البنكرياسي ٢٩٠ التوافق بين إفراز الهرمونات المعدية المعوية البنكرياسية ٢٩٢ التركيب الكيميائي والتخليق الحيوي للهرمونات المعدية المعوية ٢٩٣ الجاسترين ٢٩٤ السكرتين ٢٩٨ الكوليمستوكينين بنكريوزيمين ٢٩٩ بعض الهرمونات المعدية المعوية الأخرى - عديد البيبتيد المثبط المعدي المعوي ٣٠٠ البيبتيد المعوي المنشط للأوعية الدموية ٣٠١ الموتيلين ٣٠٣ عديد البيبتيد البنكرياسي ٣٠٣ الإنتروجلوكاجون (جلوكاجون الأمعاء) ٣٠٤ البيبتيدات المستخرجة من جلد البرمائيات والتي لها تأثيرات الهرمونات المعدية المعوية ٣٠٤ بيبتيدات المخ والقناة الهضمية - النيوروتنسين ٣٠٥ السوماتوستاتين ٣٠٦ التأثيرات البيولوجية والجزئية للهرمونات المعدية المعوية ٣٠٦ الوظائف الحركية للقناة الهضمية ٣١١ .

٣٥٢ - ٣١٣ الهرمونات الإسترويديية

مقدمة ٣١٣ التركيب الحلقي الأساسي للإسترويدات ٣١٦ أقسام الإسترويدات ٣١٨ التحورات التركيبية في الحلقات الأساسية للمركبات الإسترويدية ٣٢١ ذرات الكربون الغير متناظرة في التراكيب الإسترويدية ٣٢٣ التخليق الحيوي للكولستيرول ٣٢٨ دور البروتين الحامل للإستيرول ٣٣٩ تنظيم التخليق الحيوي للكولستيرول ٣٤٠ مشطبات التخليق الحيوي للكولستيرول ٣٤٢ التخليق الحيوي للإسترويدات ٣٤٤ التخليق الحيوي للبريجنانولون والبروجستينات ٣٤٥ التخليق الحيوي لكل من الجلوكوكورتيكويدات والمنيرالوكورتيكويدات ٢٤٦ التخليق الحيوي للأندروجينات والإستروجينات ٢٤٨ .

٤٠٨ - ٣٥٣ غدة فوق الكليية (الأدرينال)

الموقع والشكل العام ٣٥٣ التركيب الخسوي ٣٥٤ التطور الجنيني ٣٦٣ الإمداد

الدموي ٣٦٤ الإمداد العصبي ٣٦٥ هرمونات قشرة غدة فوق الكلية ٣٦٦ التخليق الحيوي الطبيعي لهرمونات قشرة غدة فوق الكلية ٣٦٩ مصادر الكولستيرول وإنتاج الجلوكوكورتيكويدات ٣٧١ هرمون إفراز الهرمون المنبه لقشرة غدة فوق الكلية ٣٧٣ ميكانيكية إفراز الجلوكوكورتيكويدات ٣٧٣ إنتقال الجلوكوكورتيكويدات داخل الدم ٣٧٦ التأثيرات البيولوجية للجلوكوكورتيكويدات ٣٧٧ علاقة الجلوكوكورتيكويدات بالإجهاد ٣٧٨ فقد المناعه بالجلوكوكورايكويدات ٣٨١ تأثيرات الجلوكوكورتيكويدات علي خلايا الكبد ٣٨١ تأثيرات الجلوكوكورتيكويدات المضادة للإلتهاب ٣٨٢ هرمونات المنيرال كورتيكويدات ٣٨٤ هرمونات نخاع غدة فوق الكلية ٣٨٥ التركيب الكيميائي لهرمونات نخاع غدة فوق الكلية ٣٨٩ العلاقات التركيبية بين كل من الجهاز العصبي وقشرة غدة فوق الكلية بالخلايا الكرومافينية للنخاع ٣٩١ التخليق الحيوي للكاتيكلامينات ٣٩٣ تنظيم التخليق الطبيعي للكاتيكلامينات ٣٩٦ العوامل المؤثرة علي إفراز هرمونات النخاع ٣٩٧ التمثيل الغذائي للكاتيكلامينات ٣٩٨ التأثيرات البيولوجية العامة للكاتيكلامينات ٤٠٠ أعراض إستصال الغدة ٤٠٧ .

هرمونات الخصية - الأندروجينات ٤٠٩ - ٤٣٧

مقدمة - صفات الذكر ٤٠٩ العلاقة المورفولوجية والتشريحية للجهاز الذكري ٤١١ التركيب الكيميائي - التخليق الحيوي - التأثيرات البيولوجية لهرمونات الخصية ٤١٦ الهرمونات الإسترويدية - الأندروجينات ٤١٧ الإستروجينات ٤٢٤ الهرمونات البيتيدية - الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية ٤٢٤ هرمون الـ Inhibin ٤٢٥ البرولاكتين ٤٢٦ البلوغ والتطور الجنسي - محور الهيبتوثالاماس النخامية خلايا ليندج ٤٢٧ محور الهيبتوثالاماس النخامية خلايا سيرتولي ٤٢٩ الجلوبيولين المرتبط بالهرمون الإستيرويدي ٤٣٠ التكوين الإسبرمي ٤٣١ المركبات المضادة للأندروجين ٤٣٥ الإستيرويدات البنائية ٤٣٦ .

هرمونات المبيض - الإستروجينات والبروجستينات ٤٣٩ - ٤٨٥

تمهيد ٤٣٩ المميزات العامة للأنثي ٤٤٠ العلاقات المورفولوجية والتشريحية للجهاز التناسلي في الأنثي ٤٤١ هرمونات التطور والتناسل والإدرار في الإناث ٤٥٠

الهرمونات الإسترويدية للمبيض ٤٥٢ الإستروجينات ٤٥٣ البروجستينات ٤٦٢
الهرمونات البيتيدية ٤٦٤ الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية ٤٦٥ هرمون الـ GnRH
٤٦٧ هرمون الـ Inhibin ٤٧٠ البلوغ والتطور الجنسي ٤٧١ الدورة التناسلية في
الأنثى ٤٧٢ إنقطاع الطمث ٤٨٢ التطبيقات والاختلالات الهرمونية في الإناث ٤٨٣
منع الحمل ٤٨٣ الشعرانية ٤٨٤ عدم الإباضة ٤٨٥

هرمونات الحمل وإدرار اللبن ٤٨٧ - ٥٢٢

تمهيد ٤٨٧ النواحي الهرمونية للإخصاب والتميز الجنسي ٤٨٧ الإخصاب ٤٨٩
تتابع الأحداث التكوينية في التناسل ١٤٨٩ أنثى أو الغدد البنية ٤٩٤ التأثيرات
الهرمونية أثناء الحمل ٤٩٧ الهرمونات البيتيدية - هرمون الـ hCG ٤٩٨ هرمون
اللاكوجين المشيمي ٤٩٩ هرمون الريلاكسين ٥٠٠ الأوكسيتوزين ٥٠١ هرمونات
بيتيدية أخري ٥٠٢ الهرمونات الإسترويدية ٥٠٢ البروجسترون ٥٠٣
الإستروجينات ٥٠٥ الأندروجينات ٥٠٧ إسترويدات فيتامين (D) -
البروستاجلاندينات ٥٠٨ الانتقال المشيمي للهرمونات ٥٠٨ الولادة ٥١١ إدرار اللبن
٥١٣ التنظيم الهرموني لتطور الثدي ٥١٤ التنظيم الهرموني لإفراز اللبن ٥١٩ تأثير
الرضاعة علي معدل إفراز البرولاكتين ٥٢٠ .

هرمونات الكلية ٥٢٣ - ٥٥٣

مقدمة ٥٢٣ العلاقات المورفولوجية والتشريحية والخلوية والفسولوجية للكلبي ٥٢٥
العمليات الفسيولوجية في الكلية ٥٣٤ الثبات الذاتي لسوائل الجسم والإلكتروليات
وضغط الدم ٥٣٦ هرمونات وإنزيمات الكلية - الرينين ٥٣٨ الإنجيوتنسين ٥٣٩
الأتريوبتين ٥٤٤ الكالكيرينات والكينينات ٥٤٥ البروستاجلانينات ٥٤٧
الأرثروبوتين ٥٤٨ .

البروستاجلاندينات ٥٥٥ - ٥٩٢

مقدمة ٥٥٥ الأقسام التركيبية للبروستاجلاندينات ٥٥٧ تقسيم البروستاجلاندينات
٥٥٩ السمات العامة للبروستاجلاندينات ٥٦٤ التخليق الحيوي للبروستاجلاندينات
٥٦٧ التمثيل الغذائي للبروستاجلاندينات ٥٧٣ إرتباط البروستاجلاندينات بالسيرم
٥٧٥ مستقبلات البروستاجلاندينات ٥٧٥ التأثيرات البيولوجية للبروستاجلاندينات

٥٧٧ : كعامل إجهاض علاحي ٥٧٧ علي البنكرياس ٥٧٧ علي الجهاز العصبي
الذاتي ٥٧٨ علي ميكانيكية الشعور بالألم ٥٧٨ التأثيرات المضادة للتأثيرات الكلوية
الرافعة لضغط الدم ٥٨٣ علي نظام الصفائح الدموية ٥٨٣ الليوكوترينات ٥٨٧
الليوكوترينات والربو ٥٨٨ .

٥٩٣ - ٦٠٦

الغدة التيموسية

مقدمة ٥٩٣ موقع الغدة وشكلها الظاهري ٥٩٣ التركيب الخلوي ٥٩٦ منشأ الغدة
وتطورها ٥٩٦ وظائف الغدة البيولوجية ٥٩٧ طبيعة الجهاز المناعي بالجسم ٥٩٨
تركيب هرمونات التيموسية وتأثيراتها البيولوجية ٦٠٢ .

٦٠٧ - ٦٢١

الغدة الصنوبرية

مقدمة ٦٠٧ النواحي التطورية للغدة ٦٠٨ التركيب التشريحي والبيولوجية الخلوية
للغدة ٦١٠ التركيب الكيميائي لهرمونات الغدة الصنوبرية ٦١٣ التأثيرات البيولوجية
للميلاتونين ٦٢٠ .

٦٢٣ - ٦٣٦

عوامل نمو الخلية

مقدمة ٦٢٣ التركيب الكيميائي لبعض عوامل نمو الخلية ٦٢٦ عامل نمو البشرة
٦٢٦ عامل نمو العصب ٦٢٨ عامل النمو المشتق من الصفائح الدموية ٦٢٩ عامل
النمو المشابه للإنسولين ٦٢٩ عامل النمو المحول ٦٣٠ عامل نمو خلية ليف الأولية
٦٣١ عامل نمو الغراء العصبي ٦٣١ الإرثروبيوتين ٦٣١ الإستروميديئات ٦٣٣ عامل
نمو أثندي ٦٣٣ عوامل النمو وجينات السرطان ٦٣٣ .

٦٣٧

المواد شبه الهرمونية التي تنتجها الجاميطات (الـ Gamones)

٦٤٠ - ٦٧١

ملحق الكتاب

الرموز المختصرة لأسماء الهرمونات ٦٤٠ تصنيف هرمونات الثدييات العليا ٦٤٣
الأحماض الأمينية ٦٥٣ الشفرة الوراثية ٦٥٨ النيوكليوسيدات ٦٦١ النيوكليوتيدات
٦٦٣ قرائن الإنزيمات النيوكليوتيدية ٦٦٥ قرائن إنزيمات اليوريدين ٦٦٧ تقسيم
الإنزيمات ٦٦٨ المركبات ذات النشاط الفيتاميني ٦٧٠ .

مقدمة

إن المتبع لطريقة عمل أعضاء الجسم المختلفة كثيرا ما يلاحظ أن نشاط عضو ما لا يكون غالبا علي نسق واحد طوال حياة الكائن الحي بل أحيانا ما يزداد نشاط عضو أو أعضاء معينة خلال فترة زمنية محددة من حياة الكائن الحي بينما يقل هذا النشاط خلال فترة زمنية أخرى . ويمكن تعليل إختلاف درجة النشاط هذه إلي إختلاف حاجة الجسم إلي وظيفة هذا العضو أو ذاك بإختلاف مراحل حياته . ومن أبرز الأمثلة علي ذلك ما نلاحظه من إختلاف نشاط الأعضاء الجنسية . فنها منعدمة النشاط تقريبا خلال فترات الحياة الأولى من عمر الكائن الحي ثم تبدأ في النشاط عند مرحلة البلوغ الجنسي بعده يزداد هذا النشاط تدريجيا حتي مرحلة النضج الجنسي ويستمر علي نحو ثابت بعد ذلك حتي مرحلة الشيخوخة يبدأ بعدها هذا النشاط في الإخفاض تدريجيا حتي ينعدم تقريبا فيمرحلة الكهولة . كما نلاحظ أن درجة الرغبة الجنسية لا تكون بدرجة واحدة بعد بلوغ الحيوان مرحلة النضج الجنسي بل أحيانا ما نراها شديدة بينما نراها أحيانا أخرى أقل شدة أو ضعيفة . ويظهر ذلك بوضوح في الحيوانات موسمية التناسل مثل الأغنام وبعض أجناس الطيور . هذا - وتختلف الأفراد فيما بينها في درجة إنتاجها ونشاطها الفسيولوجي . كما تختلف في كفاءة أعضائها . فمنها ما يكون ذا كفاءة عالية ومنها ما يكون منخفض الكفاءة الفسيولوجية . ويرجع سبب ما تقدم إلي فعل مجموعتين من المؤثرات إن صح هذا التعبير :

(١) مجموعة المؤثرات العصبية :

وهي المؤثرات المرتبطة بالجهاز العصبي سواء المركزي أو التلقائي. وتقوم هذه المجموعة من المؤثرات بتنبية أعضاء معينة فتتنشط لأداء وظائفها أو تثبط هذا النشاط وفقا لطبيعة المؤثر حسب مقتضيات وظروف معيشة الكائن الحي المتغيرة ليتلائم مع التغيرات الحادثة في البيئة التي يعيش فيها ليتفاعل معها ويتأقلم بها . فبيئة الحيوان الداخلية في ديناميكية مستمرة لتتنسق مع ديناميكية التغير في بيئته الخارجية . وهو ما يعين الحيوان علي إستمرار البقاء .

٢) مجموعة المؤثرات الهرمونية :

تلك المؤثرات عبارة عن مجموعة إفرازات الغدد الصماء والتي يكون لها تأثير محدد علي عضو أو أعضاء معينة تدفعها إلي نوع من النشاط يتناسب مع طبيعة المؤثر الهرموني ليفي بحاجة الكائن الحي نتيجة فعل هذا المؤثر التي تقتضيها أيضا التغيرات الحادثة في بيئته سواء أكانت الداخلية أو الخارجية .

ولقد أثبتت نتائج الدراسات الحديثة أن كل مجموعة من هاتين المجموعتين لا تعمل مستقلة عن الأخرى، بل يعزل عنها بل أنهما متعاورتين معا في الفعل ومتساويتين في تأثير كل منهما علي الأخرى توديان وظيفة واحدة وهي حفظ حالة الإتزان الفسيولوجي في الجسم . ذلك الإتزان الذي يعادل - باستمرار وبسرعة ودقة - التغيرات الفسيولوجية الداخلية الحادثة نتيجة لفعل المؤثرات البيئية المختلفة حتي يستطيع الجسم أن يحافظ علي حالة الثبات الذاتي Haemostasis فلا تتغير تركيباته الداخلية أو تختل وظائفه الفسيولوجية بتغيير الظروف البيئية . فالارتفاع الشديد أو الانخفاض الكبير في درجة الحرارة الجوية - مثلا - لا يستتبعه تغير مماثل في درجة حرارة الجسم في الحيوانات ذات الدم الحار بل تظل درجة حرارة أجسامها ثابتة باستمرار نتيجة الفعل التنظيمي لكل من الجهازين أو المجموعتين من المؤثرات السابقة .

وكما أن لكل مجموعة من المجموعتين السابقتين تأثيرها الخاص علي الأعضاء المختلفة بالجسم فإن كل مجموعة تؤثر علي الأخرى وتتأثر بها بنفس درجة تأثير كل منها علي أنسجة الجسم . ومن أهم الأمثلة علي ذلك فقدان النشاط الإفرازي لكل من نخاع غدة فوق الكلية والنخامية الغدية عند قطع الأعصاب التي تغذيها . كما أن لإفراز الغدة الدرقية أهمية كبرى في تنظيم النشاط العقلي كما أن له تأثير خاص علي الجهاز السمبثاوي .

وللغدد تأثير غير مباشر علي الجهاز العصبي نتيجة لفعلها المنظم لتركيز الأملاح الغير عضوية والجلوكوز والضغط الإسموزي .

ولما كان مجال علم الغدد الصماء ينصب فقط علي دراسة فعل ونشاط المجموعة الثانية وهي مجموعة الموترات الهرمونية . لذا سيقصر كلامنا في هذا المقام علي دراسة الغدد الصماء من حيث مواقعها وتركيبها الخلوي وتوزيعها وإفرازاتها وتأثيراتها البيولوجية ومدى الإتفاق او التعارض فيما بينها .

وتتشابه الهرمونات من حيث تأثيرها علي كل من الإنسان والحيوان فيستعمل مثلا هرمون الإنسيولين المحضر من الحيوانات في علاج مرض البول السكري في الإنسان . كما تستعمل الحيوانات المعملية مثل الفأر والكلاب والقطط والكتاكت لعمل الإختبارات المختلفة علي الهرمونات قبل تطبيقها علي الإنسان .

ويجدر بنا أن نشير إلي أن بالنباتات أيضا هرمونات أمكن فصل أولها عام ١٩٣٤ بواسطة العالم كوجل (Kogl) وأسماه Auxin (A) ووجد أنه لازم لنمو النباتات وبدونه لا يظهر لها أي نمو . ولقد أمكن إستعماله في زراعة بعض المحاصيل في غير مواسمها وإنتاج بعض الفواكه عديمة البذور أو كبيرة الحجم . وتلي ذلك إكتشاف هرمون نباتي آخر اسمه Auxin (B) ثم هرمون الـ Indol Acitic Acid (IAA) . والغريب أن الهرمون النباتي الأخير (IAA) موجود في بول الإنسان . بل الأغرب من هذا أن بعض النباتات تحتوي علي هرمونات حيوانية . فلقد أثبت الريدي عام ١٩٥٢ إحتواء طلع النخيل علي هرمونات الإنسان المنبهة للغدد الجنسية (Gonadotrophic hormones) . أما عن تعليل الهرمون النباتي في بول الإنسان ووجود الهرمون الحيواني في النباتات فهو سر في علم الله سبحانه وتعالى .

ولقد بدا الإهتمام بدراسة الهرمونات في أمريكا عام ١٩٤٥ عندما تكونت جمعية علم الغدد الصماء (Endocrinology) كما تكونت جمعية مماثلة لها في إنجلترا عام ١٩٤٦ حيث إتخذت إنديره مقراها ووضعت تحت رعاية مجلس الأبحاث الطبية . كما تكونت في جنيف بسويسرا وإستوكهولم بالسويد وكولونيا بألمانيا وحدات كبيرة لأبحاث الهرمونات

إزداد التعاون بينها حيث قاموا بإنشاء مجموعة أبحاث الغدد الصماء - تحت رعاية مؤسسة سييا (CIBA) السويسرية عرفت بإسم (Colloquia Endocrinology) كما تكون نادي الـ Gonadotrophic Club عام ١٩٥٣ وعقد أول إجتماع له في جنيف في نفس العام ثم عقد إجتماعه الثاني في برمنجهام عام ١٩٥٥ والثالث في لندن عام ١٩٥٧ وحضرها الباحثون في هذا المجال من كل أنحاء العالم .

ويعتبر العالم زفادوفسكي (Zavadovesky) من علماء الرعيل الأول للإتحاد السوفياتي (سابقا) في هذا المجال حيث نشر أولي بحثه في الغدد الصماء عام ١٩٣١ عن تأثيرات الثيروكسين في الطيور المائية . أما في مصر - فلقد تكونت جمعية علم الغدد الصماء (Endocrinology) عام ١٩٥٤ .

أهمية دراسة علم الغدد الصماء من الوجهة الإنتاجية :

مما تقدم يتضح لنا ما للهرمونات من أهمية كبرى في تنظيم العمليات الحيوية المختلفة داخل جسم الكائن الحي بصفة عامة وتنظيم عمليات الإنتاج والتناسل بصفة خاصة . ولما كانت جميع الصور الإنتاجية من الحيوانات الزراعية من لبن وبيض ولحم ما هي إلا نواتج لعملية التناسل أو التكاثر لذا يتضح لنا أهمية النشاط الهرموني بالنسبة لمربي الحيوانات الزراعية فالبيض في الدجاج ماهر إلا حاميطات جنسية مؤنثة تنتجها الدجاجة ويرتبط تكوينها وإنتاجها إرتباطا وثيقا بالتنظيم الهرموني للتناسل في الطيور . كما أن إنتاج اللبن من الأبقار والجاموس والأغنام ما هو إلا إنتاج مرتبط أيضا بالحمل والولادة واللذان يقعان تحت التأثير المنظم للهرمونات فلا يمكن أن يتم إلا بمساعدة التأثيرات البيولوجية لبعض الهرمونات .

ولما كان من الملاحظ دائما وجود اختلاف بين السلالات والأفراد في المقدرة علي الإنتاج لذا تبرز أهمية دراسة الغدد الصماء لمعرفة مدي الإرتباط بين النشاط الهرموني ومستوي الإنتاج في الحيوانات بهدف الإرتفاع بمستوي الإنتاج وتحقيق أكبر عائد إقتصادي

يمكن من تربية الحيوانات الزراعية علي إختلاف أجناسها بالحصول علي أعلي إنتاج له
ودراسة أمثل حالات الإتران بين عمل الغدد المختلفة والتي يتحقق معها أعلي عائد إنتاجي .
كما يمكن إجراء الإنتخاب بين الحيوانات ذات الإتران الهرموني المثالي والعمل علي تحسينها لما
لهذه الصفات من إرتباط وثيق بالتركيب الوراثي والكفاءة الإنتاجية للأفراد .

تعريف الغدد الصماء :

الغدد الصماء هي عبارة عن مجموعة الأعضاء ذات النشاط الغدي أو الإفرازي ذو
التأثير المحدود علي بعض العمليات أو التفاعلات الحيوية لأعضاء خاصة بالجسم . وتنتقل
إفرازات هذه الغدد عن طريق الدم مباشرة إلي العضو التي تقوم بالتأثير عليه . فليس لهذه الغدد
قنوات خاصة لنقل إفرازاتها . لذا فقد يصادف القارئ - في بعض المراجع - إسما آخر لها وهو
الغدد عديمة القنوات (Ductless glands) وهو مرادف لإسم الغدد الصماء أو ذات الإفراز
الداخلي (Endocrine glands) .

تعريف الهرمون :

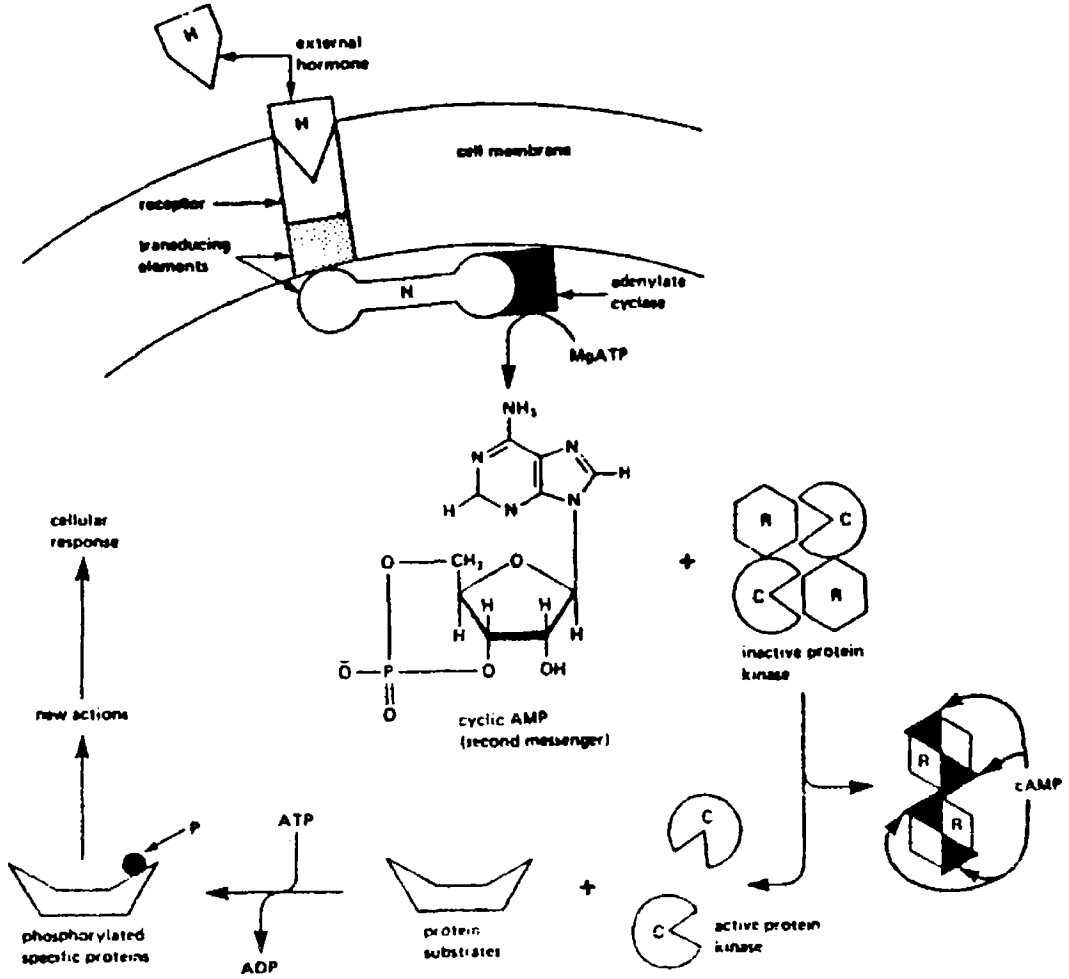
الهرمون هو إفراز الغدة الصماء . ولقد كان للعالمين الإنجليزيين Starling and Bills
عام ١٩٠٢ الفضل في هذه التسمية . حيث تعني كلمة هرمون باللاتينية (مثير) . وبالرغم
من عدم مطابقة هذه التسمية للواقع تماما إلا أنها ظلت سائدة ومستعملة حتي الآن بجميع
لغات العالم . فعلي الرغم من أن معظم هذه الهرمونات مثيرة (Excitatory) إلا أن بعضا منها
ذوتأثير مثبط (Inhibitory) مثل الإنتروجاسترين (Entriogastreine) واليوروجاسترين
(Urogastrin) اللذان يقومان بتثبيط العصير المعدي وحركة الأمعاء علي الترتيب . وعموما
فإن الهرمونات المثبطة قليلة إذا ما قورنت بالهرمونات المثيرة أو المنشطة وهو ما دعني إلي
إستمرار الأخذ بهذه التسمية رغم عدم دقتها .

وإفراز الهرمونات ليس وفقا علي الغدد الصماء . فهرمون الإنسيولين اللازم لتنظيم سكر الدم يفرزه البنكرياس . كما تفرز الأطراف أو النهايات العصبية هرمون الأدرينالين والأسيتيل كولين كنتيجة لبعض المؤثرات العصبية ثم يتلاشي تأثيرها سريعا بتحللها بعد وقت قصير من إفرازها . ولو أن بعضا منها قد يتسرب إلي الدم حيث يكوم له بعض الآثار بجهات أخرى من الجسم .

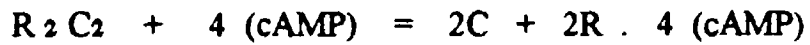
ميكانيكية تأثير الهرمون وتكوين الرسالة الثانية :

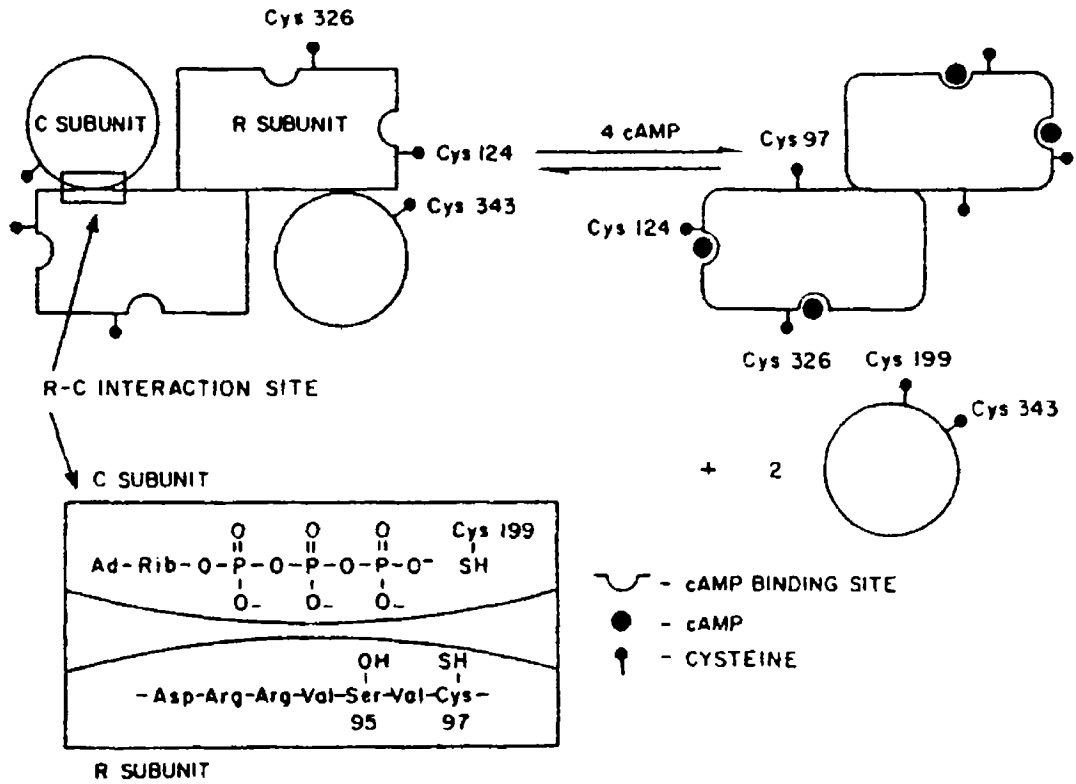
تبدأ التأثيرات الهرمونية عند إرتباط الهرمون بمستقبله علي غشاء الخلية المستهدفة أو في سيتوبلازم تلك الخلية . ويتكون نتيجة لهذا الإرتباط رسالة ثانية (Second messenger) فالرسالة الثانية إذ عبارة عن المادة التي يزيد تركيزها الحقيقي أو النسبي داخل الخلية إستجاباه لفعل هرمون معين بعد أن يرتبط ذلك الهرمون بمستقبله علي حدار الخلية المستهدفة أو في سيتوبلازمها . وتنحصر وظيفة الرسالة الثانية في نقل إشارة الهرمون الأولية وترجمتها إلي تغيرات تمثيلية داخل الخلية المستهدفة لفعل ذلك الهرمون . ومن أمثلة الرسائل الثانية : الـ (cAMP) - والـ (cGMP) - وأيونات الكالسيوم سواء أكانت مصحوبة بالـ (Calmodulin) أو بدونه - حمض الأراكيدونيك - Inositol triphosphate - Diacyl - glycerol - والرسالة التي تبدو أنها تنظم إنزيم الـ Phosphoprotein phosphatase .

ويعطي الشكل التالي مثلا للهرمون الذي تكون رسالته الثانية هي زيادة الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي (cAMP) . ويبين هذا الشكل أيضا الفكرة العامة لميكانيكية تنشيط إنزيم البروتين كيناز Protein kinase نتيجة لزيادة تركيز الـ (cAMP)

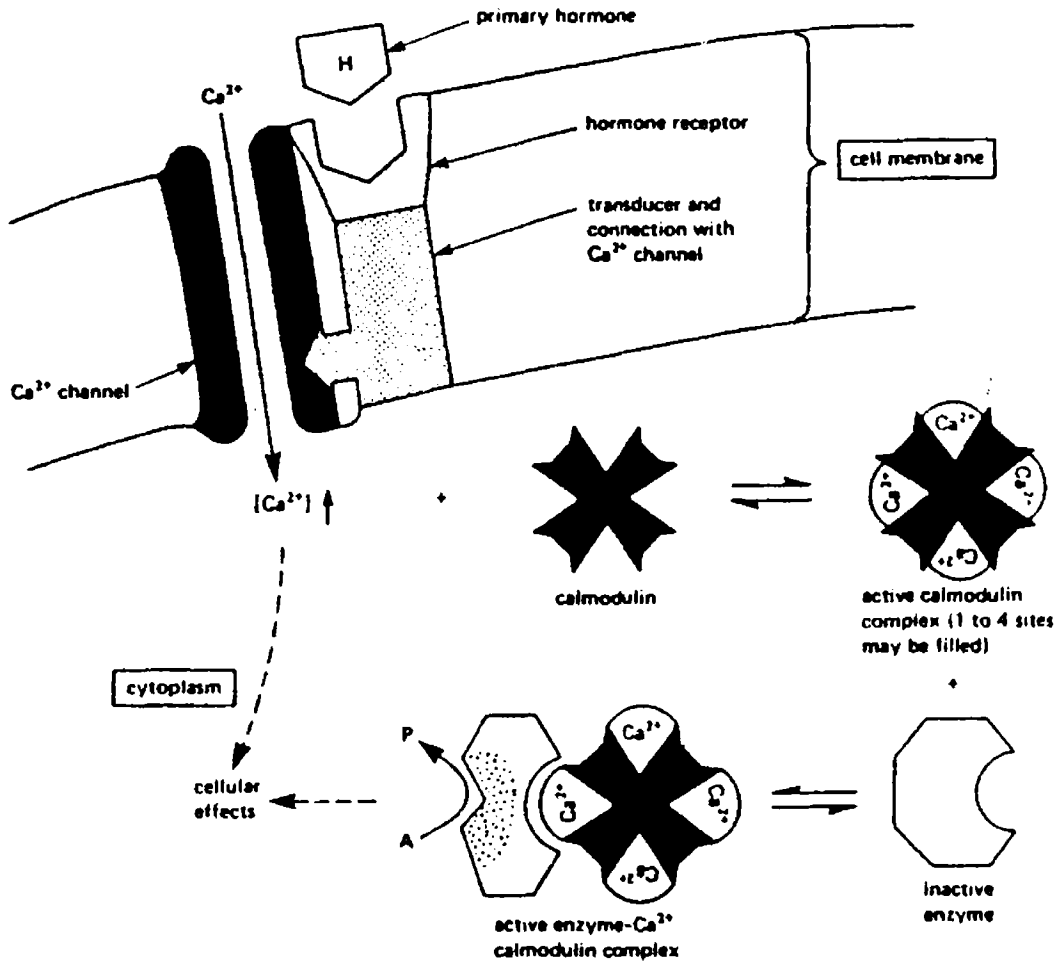


ويوضح الشكل التالي بعض التفاصيل لتأثيرات البروتين كيناز مشيراً إلى مكان حدوث التفاعل بين التحت وحدة التركيبية المنظمة (Regulatory subunit (R) والتحت وحدة التركيبية المحفزة (Catalytic subunit (C) ويؤدي إرتفاع مستوي (cAMP) في سيتوبلازم الخلية إلى تنشيط إنزيم أو إنزيمات البروتين كيناز وفسفرة Phosphorylation بروتين معين . ويمكن كتابة التفاعل النهائي لتنشيط إنزيم البروتين كيناز بالمعادلة الآتية :





من هذا الشكل نرى بعض التفاصيل البيوكيميائية لتنشيط إنزيم الـ (Protein kinase II) في قلب الخنزير . وقد رسم البروتين كيناز الغير نشط جهة اليسار من الشكل كما يشير الرسم إلي مجاميع السلفوهيدريل (Sulfhydryl groups) والطبيعة البيوكيميائية لأماكن التفاعل بين التحت وحدات المنظمة (R) والمحفزة (C) . ويمثل الجزء من التحت وحدة المنظمة - المرسوم علي شكل مستطيل صغير - مكان حدوث الفسفرة الذاتية (autophosphorylation) وهو الـ (ser.95) المتبوع بالـ (cys.97) . وقد رسمت التحت وحدة المحفزة مرتبطة بالـ (cAMP) . أما الميكانيكيات التي تشمل زيادة أيونات الكالسيوم في سيتوبلازم الخلايا المستهدفة - كرسالة ثانية - فلا زالت غامضة حتي الآن . ويقترح وجود نوع من التفاعل بين مستقبل الهرمون علي غشاء الخلية وعناصر قنوات الكالسيوم مباشرة . وهو ما يوضحه الشكل التالي.



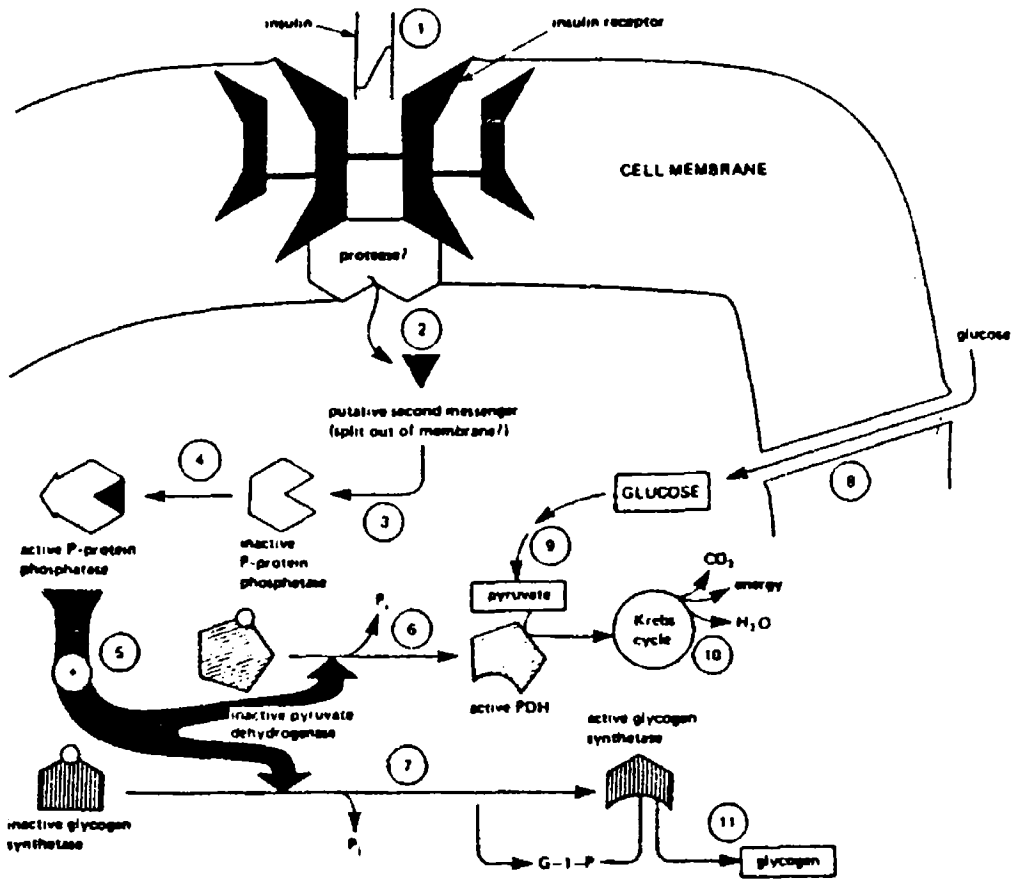
ويفترض في هذا الشكل تفاعل هرمون معين (H) - والذي قد يكون في العادة عديد بيتيد - مع مستقبله علي السطح الخارجي لغشاء الخلية . ويؤدي هذا التفاعل إلي حدوث تغيرات تركيبية تنبه - بطريق مباشر - فتح مكونات قنوات أيونات الكالسيوم لتسمح بمرور تلك الأيونات إلي داخل سيتوبلازم الخلية . تنبه أيونات الكالسيوم الداخلة حدوث بعض التفاعلات الكيميائية في الخلية سواء بمفردها مباشرة أو بعد إتخاذها مع الكالميديولين (Calmedulin) . ويمكن للمركب المكون من أيونات الكالسيوم والكالميديولين أن يرتبط

بإنزيمات معينة فينشطها . وتحدث أيونات الكالسيوم - سواء أكانت حرة أو مرتبطة بالكالسيوم - بعض التغيرات في عمليات التمثيل الغذائي داخل الخلية : مثل تكوين رسالة ثانية غير معروف طبيعتها حتى الآن والتي يمكن لها التأثير على معدل إنتقال أيونات الكالسيوم ويمكن لنا أيضا إفتراض قدرة أيونات الكالسيوم على الارتباط بالسطح الداخلي للغشاء الخلوي بطريقة خاصة حيث يفرز داخل سيتوبلازم نتيجة لتأثير الهرمون على مستقبله خارج الخلية . وفي النهاية فإنه من الممكن أن تؤدي زيادة أيونات الكالسيوم داخل سيتوبلازم الخلية إلى تنبيه بعض المكونات الخلوية الأخرى مثل الشبكة الإندوبلازمية (endoplasmic reticulum) أو الميتوكوندريا (Mitochondria) لتكوين مادة أخرى إستجابة لهذا التنبيه . وقد تكون هذه المادة هرمونا لازما لعمليات التخلق الخلوي (exocytosis) لأيونات الكالسيوم .

ولقد إفترض حديثا وجود نوع جديد من الرسالة الثانية ترجع إلى تأثير هرمون الإنسولين أو أي مركب من عائلة المركبات الشبيهة أو عديدات بيتيد صغيرة يمكنها تنشيط إنزيمات الـ (Phosphoprotein phosphatase) والتي تؤدي تأثيراتها إلى تدفق العديد من التأثيرات التمثيلية الأخرى .

ويلخص الشكل التالي تأثير الإنسولين كرسالة ثانية . وفيه نرى إرتباط الإنسولين بمستقبله على غشاء الخلية المستهدفة (الخطوة ١ في الرسم) . ويكون نتيجة لذلك تنبيه إنزيم البروتياز (protease) في غشاء الخلية (والذي قد يكون جزءا من مستقبل الإنسولين) . تخرج من غشاء الخلية - نتيجة لتأثير هذا الإنزيم المنشط - رسالة ثانية . وقد تكون تلك الرسالة عديد بيتيد (الخطوة ٢ في الرسم) . يبه إنزيم الـ (Phosphoprotein phosphatase) (الخطوات ٣ ، ٤) - الموجود في السائل الخلوي وعلى السطح الداخلي لغشاء الخلية - تكوين إنزيم الـ (glycogen synthetase) وإنزيم الـ (pyruvate dehydrogenase) (الخطوات ٥ ، ٦)

وبدخول الدم المحتوي علي نسبة عالية من الجلوكوز - والذي أدى إلي زيادة معدل إفراز الإنسولين - إلي خلية الكبد (الخطوة ٨) يتم تمثيل الجلوكوز إلي بيروفات (الخطوة ٩) ثم يتحول إلي (acetyl-Co A) ثم يتأكسد في دورة كريب (Kerbs cycle) (الخطوة ١٠). وقد يتحول الجلوكوز إلي جليكوجين من خلال مسار إنزيم الـ (glycogen synthetase) (الخطوة ١١). وتنظم هذه الخطوة بواسطة رسالة ثانية أخرى .

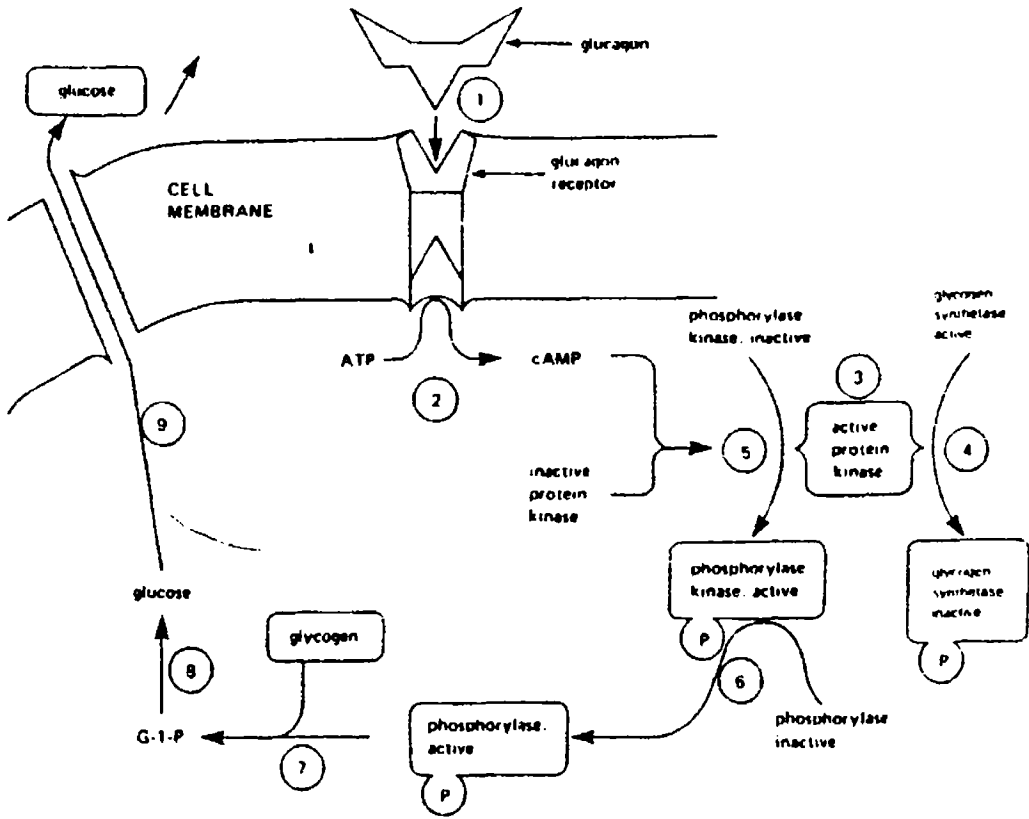


ميكانيكية تدفق التأثيرات الهرمونية Cascade mechanism :

تعرف ميكانيكية تدفق التأثيرات الهرمونية بأنها ذلك النظام الذي يعمل علي تكبير التأثيرات الهرمونية. مما يمكن مجموعة التأثيرات الأصلية أو الأولية للهرمون بتكوين مجموعة ثانية من التأثيرات أو التفاعلات ثم يقوم كل منها بتكوين مجموعة ثالثة من التفاعلات أو الإستجابات ... وهكذا . وتبدأ ميكانيكية تدفق التأثيرات الهرمونية البيوكيميائية التقليدية نتيجة لتأثير إرتباط الهرمون (الجلوكاجون في مثالنا هذا) بمستقبله علي سطح غشاء الخلية المستهدفة . ويؤدي ذلك إلي زيادة الـ (cAMP) كما سبق أن بينا . وقد نلاحظ هذا التدفق التأثيري علي هيئة تعديلات في مسار عمليات التمثيل الغذائي في الخلية مما ينشأ عنه إستجابة خلوية وهي تحليل الجليكوجين وتكوين الجلوكوز .

ويبين الشكل التالي تدفق الإشارة الهرمونية من الغشاء الخلوي إلي الإستجابة التمثيلية الخلوية وهي الجلوكاجون وتحليل الجليكوجين (Glucagon and glycogenolysis) . وفي هذا الشكل يرتبط الجلوكاجون بمستقبله علي غشاء الخلية المستهدفة (الخطوة ١) حيث ينبه نشاط إنزيم الـ (adenylate cyclase) . وقد يتم تنظيم ذلك عن طريق عامل وسيط علي السطح الداخلي لغشاء الخلية المواجه للسيتوبلازم (الخطوة ٢) . يؤدي ذلك إلي زيادة مستوي الـ (cAMP) الذي ينشط إنزيم الـ (protein kinase) (الخطوة ٣) بنفس الميكانيكية التي سبق أن بيناها . يحفز الـ (protein kinase) فسفرة الـ (Phosphorylase kinase) (الخطوة ٥) كما يحفز إنزيم الـ (Glycogen synthetase) النشاط (الخطوة ٤) إلي تكوين الصورة الغير نشطة منه (الخطوة ٦) . مما يؤدي إلي تحليل الجليكوجين (glycogenolysis) (الخطوة ٧) وتكوين جلوكوز - ١ - فوسفات (Glucose - 1 - P) والذي يمثل إلي جلوكوز (الخطوة ٨) . ينتقل الجلوكوز خارج الخلية ثم إلي الدورة الدموية. وبذا نري تدفق التأثيرات البيولوجية حيث ينبه إرتباط الجلوكاجون بمستقبله إلي تسابع العديد من التفاعلات المؤدية في النهاية إلي تكوين

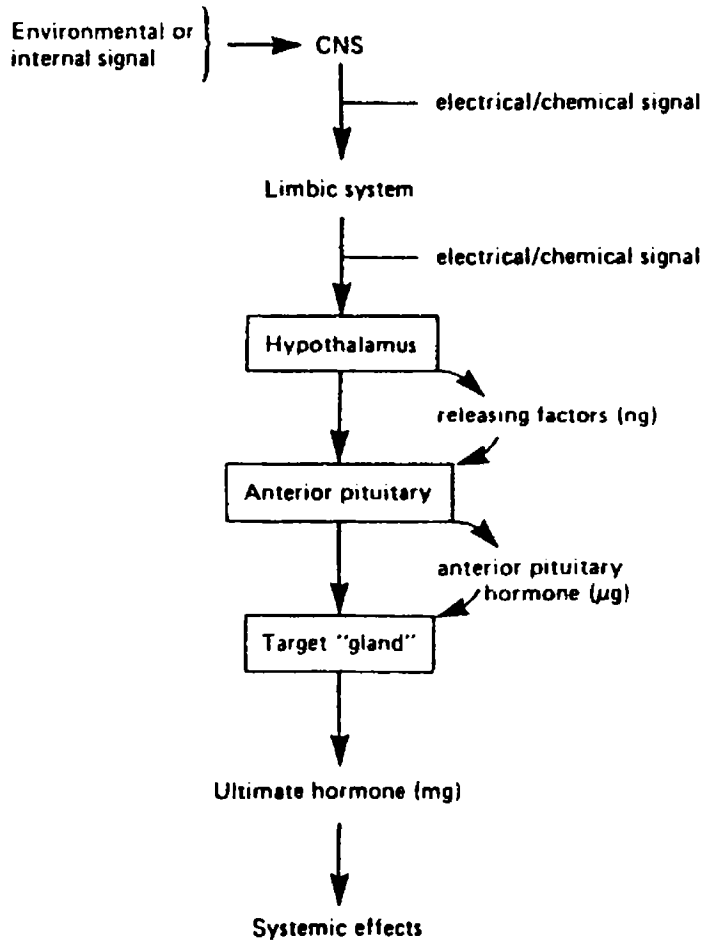
الجلوكوز عن طريق تحليل الجليكوجين وتعويض النقص الحادث في مستوي جلوكوز الدم .



هذا ويوحد مفهوم آخر هام لتدفق التأثيرات الهرمونية والذي يشمل تدفق التأثيرات البيوكيميائية عن طريق مجموعة من الإشارات صادرة من الجهاز العصبي المركزي (CNS) تمر من خلال الهيوثالاماس وصولاً إلى إفراز الهرمون النهائي .

وتنشأ تأثيرات تدفق الهرموني من إشارة من الجهاز العصبي المركزي إستجابته لتنبهات تنشأ من أي من البيئة الداخلية (حدوث حالة من عدم الثبات الذاتي) أو الخارجية (نتيجة حدوث مؤثر خاص في مكونات البيئة الخارجية) . تنتقل هذه الإشارة - إما عن طريق الانتقال الكهربائي أو الكيميائي - إلى الجهاز العصبي الطرفي (limbic system) ثم إلى الهيوثالاماس. ونتيجة لذلك - تفرز الهيوثالاماس هرمون إفراز مناسب في الدورة الدموية البائية

المغلقة بينها وبين النخامية الغدية . ويفرز هرمون الإفراز - الذي تتراوح فترة نصف العمر له من ٣ : ٧ دقائق - بكمية تقدر بالنانوجرام . ينه هرمون الإفراز النخامية الغدية لإفراز هرمون خاص ذو فترة نصف عمر ٢٠ دقيقة أو أكثر وبكمية تقدر بالميكروجرام . ينه هرمون النخامية إفراز الهرمون النهائي (ultimate hormone) بكمية تقدر بالملليجرام وذو فترة ثبات طويلة نسبيا . ويرتبط الهرمون النهائي بمستقبله الموجود في أنواع عديدة من الخلايا محدثا مجموعة من التأثيرات التمثيلية المختلفة فيها .



تقسيم الهرمونات

تختلف الأسس التي يبنى عليها تقسيم الهرمونات فقد يبنى التقسيم علي أساس طبيعة التركيب الكيميائي للهرمونات أو علي أساس مصدر إفرازها أو علي أساس المسافة بين مصدر إفرازها ومكان حدوث تأثيراتها البيولوجية . وفيما يلي شرحا لأهم طرق تقسيم الهرمونات :

أولا : تقسيم الهرمونات علي أساس تركيبها الكيميائي :

تقسم الهرمونات إلي مجاميع علي أساس من تركيبها الكيميائي : تلك المجاميع هي الإستيرويدات Steroids وعديدات الببتيد Polypeptides ومشتقات للأحماض الأمينية أو الدهنية Amino acids or Fatty acids - derived compounds .

وفيما يلي أهم أقسام الهرمونات مبنيا علي أساس طبيعة تركيبها الكيميائي :

١ - الهرمونات المشتقة من الأحماض الأمينية Amino acid - drived hormones :

مثل الإبنفرين - والنورإبنفرين - والهستامين - الأستيايل كولين - والدوبامين - والسيراتونين - والميلاتونين - والأكتوبامين - والثيروكسين - والثيرونين ثلاثي اليود .

٢ - الهرمونات المشتقة من الأحماض الدهنية Fatty acid - drived hormones :

مثل البروستاجلاندين - البروستاسيكلين - والثرومبوكسان - واليوكوترينات

٣ - الهرمونات الإستيرويديه Steroid hormones :

مثل الألدوستيرون - والكورتيزول - والإستروجينات - والبروجستيينات - والأندروجينات - والمشتقات التمثيلية لفيتامين D₃ .

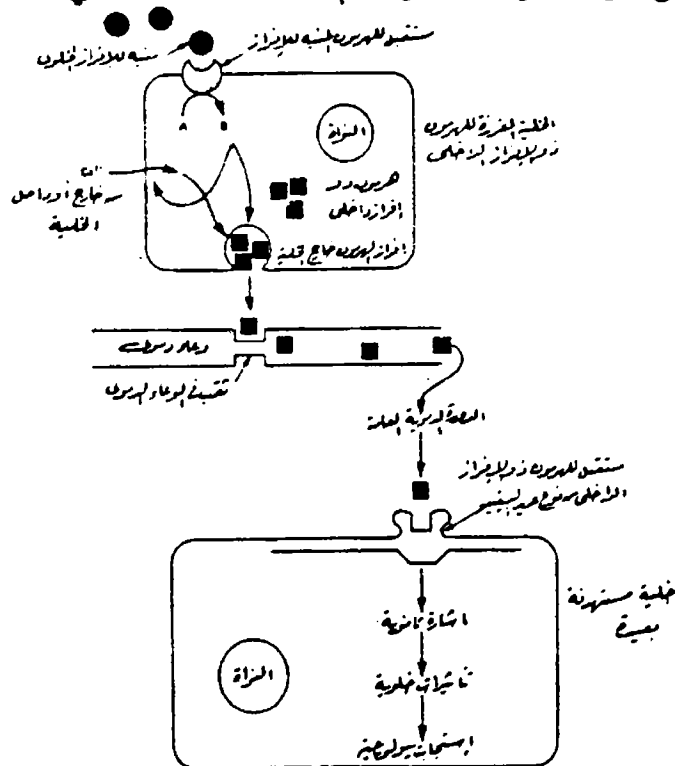
٤ - الهرمونات عديدة الببتيدات Polypeptides hormones :

مثل هرمون النمو - والبرولاكتين - وهرمونات الهيونالاماس الإفرازية - وهرمونات النخامية الغدية المنبهة مثل ال - LH - FSH - ACTH - TSH والكالسيتونين - والباراثيرويد - والثيميك هرمون - والإنسولين - والجلوكاجون وغيرها .

ولقد أعتبرت معظم هذه الأقسام النواتج الأساسية لنشاط الغدد الصماء . حيث يتم تخليقها وتخزينها داخل خلايا الغدة إنتظارا للإشارة المناسبة لإفرازها عن طريق ما يسمى بالتخلاق

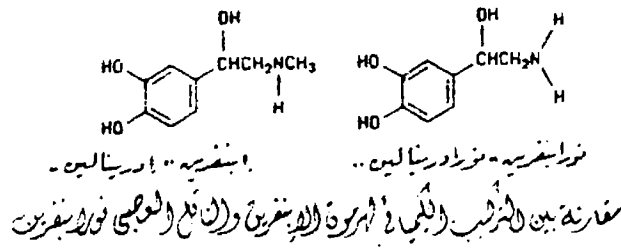
الخلوي أو الـ (Exocytosis) إلى تيار الدم . وفي حالة الهرمونات عديدة الببتيدات تظهر مشكلة انفاذية من الفراغ بين خلوي (extracellular space) إلى داخل الأوعية الدموية الدقيقة حيث تكون هذه الأوعية في العادة من الدقة بحيث لا تسمح - من الناحية النظرية - بنفاذ هذه المركبات عالية الأوزان الجزيئية إلى داخلها لتسير مع تيار الدم فيها . وتوجد علي جدر تلك الأوعية الدموية أجزاء رقيقة أو فتحات (fenestration) تسمح بمرور تلك المركبات من خلالها إلى داخل تيار الدم . عندئذ تنتقل تلك المركبات الهرمونية إلى مسافات بعيدة بواسطة تيار الدم لتصل إلى الخلايا المستهدفة لتأثيراتها البيولوجية والتي تحتوي علي تركيزات عالية من المستقبلات المتخصصة إما علي جدرها كما هو الحال بالنسبة للهرمونات عديدة الببتيدات وبعض الهرمونات المشتقة من الأحماض الأمينية أو في داخل سيتوبلازمها أو أنويتها كما في الهرمونات الإسترويدية . وتوجد مستقبلات الهرمونات المشتقة من الأحماض الأمينية مثل الثيروكسين أو الثيرونين ثلاثي اليود triiodothyronine داخل نواة تلك الخلايا المستهدفة لتأثيراتها البيولوجية ضمن تكوينها الجيني (nuclear genome) .

ويصور الشكل التالي منظر عام لخلية ذات افراز داخلي وطريقة افراز الهرمون الخاص بها ثم لتقاله عن طريق الاوعية الدموية ثم ميكانيكية تأثيره علي الخلية المستهدفة .

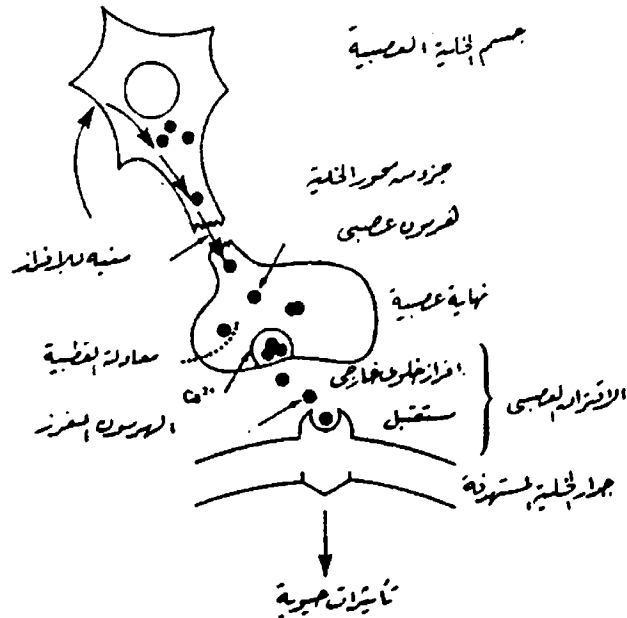


ثانيا : تقسيم الهرمونات حسب المسافة بين مكان تكوينها ومكان تأثيرها :

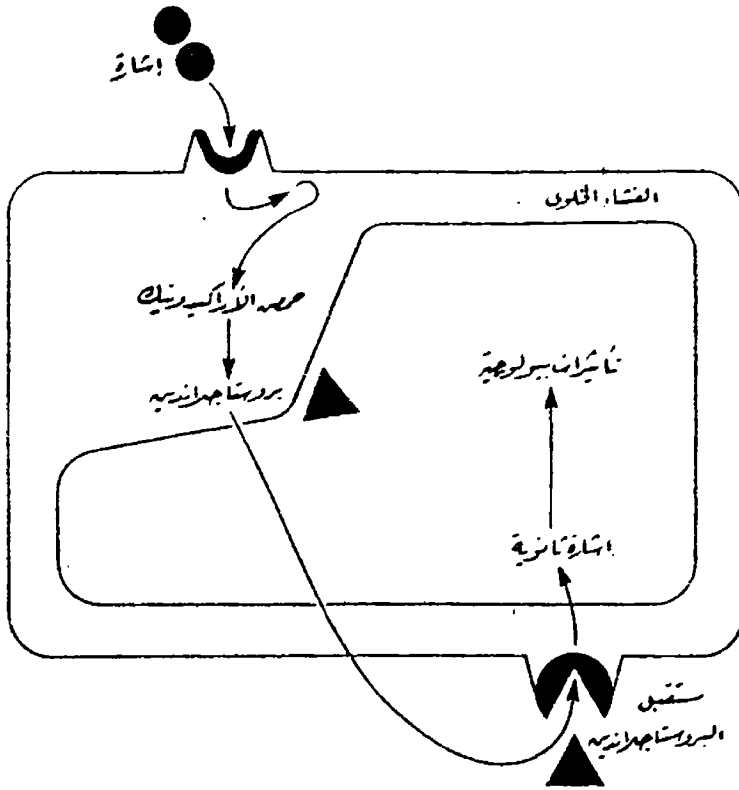
وبتقدم الوقت زادت القناعة بضرورة إعادة الأسس التي يبنى عليها تعريف أو تحديد الهرمون حيث ظهرت من الدلائل العلمية مثلا ما يدعو إلى الاعتقاد بأنه قد تكون كل من الهرمونات المعروفة وما يسمى بالناقلات العصبية (neurotransmitters) مركبات أكثر تشابها من كونها أكثر اختلافًا . وعليه أصبحنا نتعامل مع الإبنفرين epinephrine كهرمون نخاع غدة فوق الكلية adrenal medulla والنورإبنفرين norepinephrine كناقل عصبي neurotransmitter علي الرغم من تشابه تركيباتهما الكيميائية وتداخل نشاطيهما البيولوجي علي الخلايا الوعائية. كما يتضح من تركيبهما البنائي الآتي :



ويمكن تعريف الهرمونات ذات النشاط العصبي والتي تعمل عند الإقتزانات العصبية (Synapses) بأنها هرمونات ذات إفراز جانبي (Paracrine) حيث تفرز هذه الهرمونات بنفس الطريقة التقليدية التي يتم بها إفراز الهرمونات العادية للغدد ذات الإفراز الداخلي Endocrine إلا أنها تنتقل إلى مسافات قصيرة أو محدودة كما يتضح من الشكل التوضيحي الآتي .



ويعتبر البيتا اندورفين β endorphin والانكفالينات enkephalins من أحدث أمثلة المواد ذات الإفراز الجانبي في بعض الأحيان أو ذات الإفراز الداخلي Endocrine في أحيان أخرى .
 وأخيرا يجب أن نميز قسم آخر حديث من الهرمونات والتي يمكن وضعها تحت إسم الهرمونات ذات الإفراز الذاتي (autocrine) وهي هرمونات يتم تخليقها وإفرازها بواسطة نفس الخلية التي تؤثر عليها كما يمكن أن تؤثر علي الخلايا المجاورة لها . ومن الأمثلة علي تلك الهرمونات البروستاجلاندينات prostaglandins وبعض مشتقاتها مثل الثرومبوكسونات Thromboxones اللوكوترينات leukotrienes والبروستاسيكلين Prostacyclin ويعمل الأخير كهرمون ذو إفراز داخلي في بعض الأحيان .



تعال الهرمون الإفراز الذاتي والذي يؤثر على نفس الخلية التي تقدم إفرازه . فترسل
 الهرمون المستقبل على نفس الخلية دون أنه يفرز خارجها أو لا .

وعليه يمكن تصور ثلاثة مجاميع رئيسية من الهرمونات قسمت علي أساس دائرة

تأثيراتها وليس علي أساس تركيبها الكيميائي أو طبيعة مستقبلاتها :

١ - الهرمونات ذات الإفراز الداخلي Endocrine hormones

٢ - الهرمونات ذات الإفراز الجانبي Papacrine hormones

٣ - الهرمونات ذات الإفراز الذاتي Auocrine hormones

هذا ولقد تم ترتيب هذه المجموعات الهرمونية تنازليا علي أساس طول المسافة بين مكان تكوينها وإفرازها ومكان تأثيرها. ويمكن تلخيص تقسيم الهرمونات علي أساس مسافة تأثيرها في الجدول التالي حيث تبين العلامة (+) نوع الإفراز :

Class	Endocrine	Paracrine	Autocrine
Polypeptide	++++	(+)	
Steroid	++++		
Amino acid -derived	++++	++++	
Fatty acid - drived	+		++++

وتعني الكلمة Endocrine القسم من الهرمونات التي تفرز بواسطة التخلاق الخلوي

exocytosis عادة وتنتقل بواسطة تيار الدم إلي مسافة بعيدة نسبيا حيث الخلايا المستهدفة

لفعالها (Target cells)

أما كلمة Paracrine فتعني أن الخلية تفرز هذا القسم من الهرمونات حيث تنتقل إلي

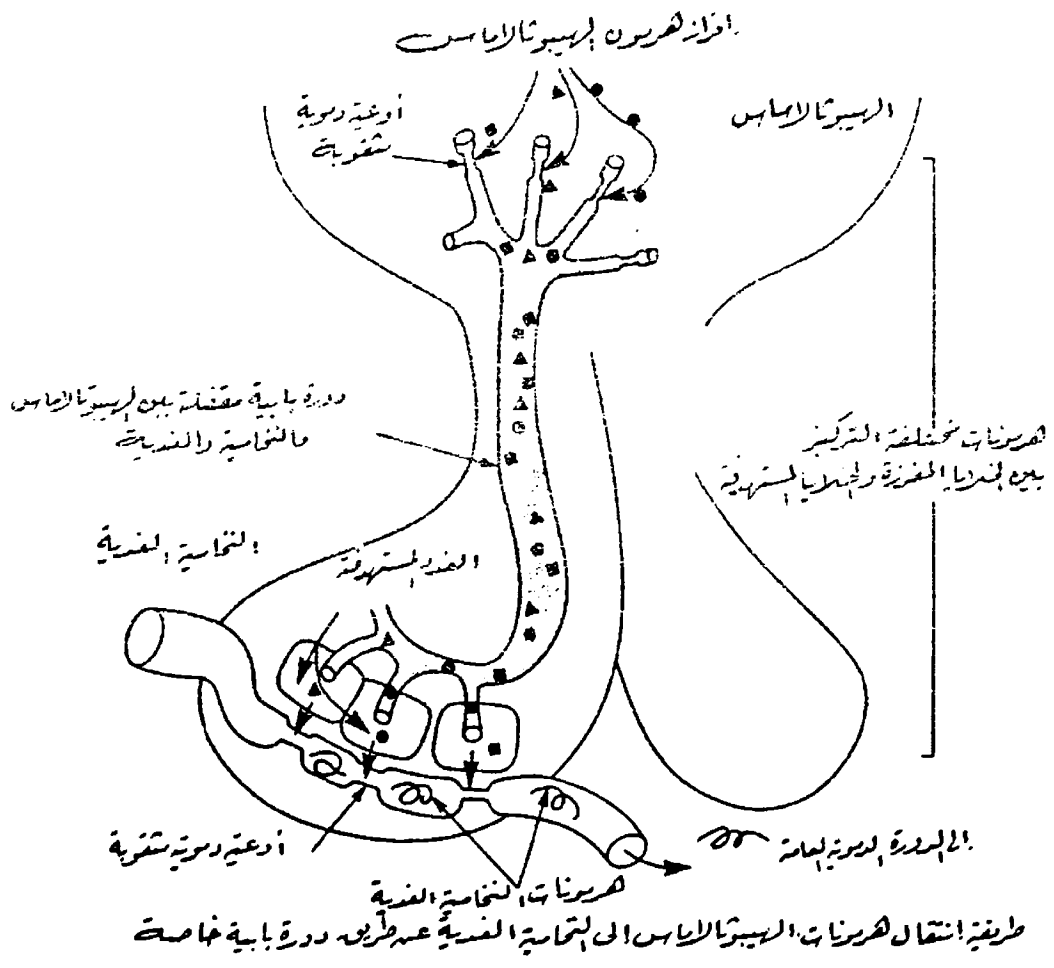
مسافة قصيرة أو إلي الخلايا المجاورة والتي تعتبر الخلايا المستهدفة لفعالها .

وتعني كلمة Autocrine إفراز هذا القسم من الهرمونات بواسطة خلية هي في ذاتها

مستهدفة لفعال هذا الهرمون نظرا لوجود مستقبل له علي جدارها .

ويجدر بنا من أن نذكر أن الطبيعة عادة ما تنشئ نوع من الآلية بجانب إستخدام مستقبلات الهرمونات لتضمن وصول الهرمون - والذي عادة ما يفرز بكميات دقيقة - إلى الخلايا المستهدفة لتأثيرها أثناء إنتقالها خلال الدورة الدموية وليس إلى أبعد من ذلك . ولكل

من الهرمونات ذات الإفراز الجانبي paracrine والهرمونات ذات الإفراز الذاتي autocrine ميزة فطرية تمكنها من ذلك بجانب كونها قد تنتقل خلال دورة دموية بايية مغلقة وهو ما ينطبق على هرمونات الهيبوثالاماس الإفرازية hypothalamic releasing hormones والتي تنتج في الهيبوثالاماس وتنتقل إلى النخامية الغدية حيث توجد الخلايا المستهدفة لفعالها عن طريق الدورة البابية النخامية الهيبوثالامية Hypophyseal - hypothalamo portal circulation وهو ما يوضحه الرسم التخطيطي التالي :



ثالثا : تقسيم الهرمونات حسب مصادر تكوينها وإفرازها :

وهناك طريقة أخرى لتقسيم الهرمونات مبنية علي أساس مصدر تكوينها وإفرازها فتقسم الهرمونات إلي : هرمونات الهيوثالاماس - هرمونات النخامية الغدية - هرمونات النخامية العصبية - هرمونات الدرقية - هرمونات الجاردرقية - هرمونات قشرة الأدرينال - هرمونان نخاع الأدرينال - هرمونات الخصية - هرمونات المبيض - هرمونات الجسم الأصفر - هرمونات المشيمة - هرمونات القناة المعدية المعوية - هرمونات الكلية - هرمونات التيموسية - هرمونات الغدة الصنوبرية ... الخ .

وتتميز الهرمونات بصفة عامة بإنخفاض أوزانها الجزيئية وبذا يمكن مرورها بسهولة خلال أغشية الخلايا المفرزة لها إلي الدم أو من الدم إلي الخلايا التي تؤثر عليها .

ولقد أمكن تحضير الكثير من الهرمونات صناعيا علي هيئة مواد كيميائية لها نفس التأثير الفسيولوجي للهرمونات الطبيعية . كما أمكن تحوير بعض المركبات لتغيير مفعولها الفسيولوجي من ناحية مدة التأثير أو تعديل هذا التأثير إلي ناحية معينة . والأمثلة علي ذلك كثيرة نذكر منها علي سبيل المثال الأدرينالين والنورأدرينالين والثيروكسين وهرمونات الجنس . وبذا أصبح ثمنها زهيدا نسبيا مما ساعد علي تعميم إستعمالها في الطب العلاجي البشري أو البيطري وبذا ظهرت آثار ذلك من الناحية العلاجية والإنتاجية .

وليست درجة إفراز الهرمونات ثابتة . فيفرز بعضها بصفة مستمرة مع زيادة إفرازها تحت ظروف خاصة مثل هرمونات الدرقية وقشرة فوق الكلية بينما يكون إفراز البعض الآخر دوريا كالهرمونات المنبهة للغدد الجنسية وهرمونات الخصبية في الذكر والمبيض في الأنثي . كما أن منها ما يفرز عند الحاجة إليها فقط مثل هرمونات نخاع غدة فوق الكلية وهرمونات جزر لانجرهانز في البنكرياس .

ولا تتراكم أو تخزن الهرمونات في الجسم لأنها سريعة التحلل والتلف والإخراج فلا يستمر عملها بعد إنقضاء الحاجة التي أدت إلى إفرازها . وعليه فإذا أخفقت أي غدة في أداء عملها باستمرار أو إنخفض أو إنعدم إفرازها لهرموناتها وأريد تعويض النقص الحادث وحب إعطاء هرمون أو هرمونات هذه الغدة بجرعات صغيرة وعلي فترات متباعدة حتي نصل إلى علاج مستمر . ولعل أبرز الأمثلة علي ذلك ما يستدعيه فشل البنكرياس في إفراز هرمون الإنسولين من ضرورة حقن المريض يوميا بهذا الهرمون تعويضا له عن هذا النقص .

العوامل المؤثرة علي فعل الهرمون :

يتوقف تأثير أي هرمون علي عوامل عدة نذكر منها ما يلي :

- (١) كمية الهرمون المفرز من الغدة حيث يزداد التأثير البيولوجي للهرمون بزيادة كمية المفرز منه والعكس صحيح .
- (٢) وجود بعض الهرمونات الأخرى المتعارضة أو المتعاونة معه . فلا تستطيع الغدة الدرقية أن تفرز الثيروكسين في غياب هرمون الـ Thyrotrophic وهو هرمون النخامية المنبه لإفرازه وعموما يجب التنويه إلي أنه ليس لأي هرمون المقدرة علي تنبيه أو تثبيط الغدة التي تفرزه
- (٣) وجود كميات كافية من مواد معينة مثل الفيتامينات أو بعض العناصر الأخرى. فهرمون الدرقية مثلا لا يتكون في غياب عنصر اليود كما يلزم فيتامين (C) لعمل قشرة غسدة فوق الكلوية وفيتامين (E) لعمل الغدد التناسلية وفيتامين (B) لعمل الدرقية والجاردرقية
- (٤) وجود أو عدم وجود مضادات الهرمونات مثل الثيوريا والثيوراسيل المضادة للثيروكسين.
- (٥) وجود النسيج أو العضو الذي يؤثر عليه الهرمون . فليس للهرمونات المنبهة للغدد الجنسية مثلا أي تأثير إذا حقنت في حيوانات مخصية أو منزوع مبايضها .

أهم الطرق المتبعة لدراسة التأثيرات البيولوجية للهرمونات :

- إن للأبحاث في مجال الهرمونات آفاق كثيرة ومنتشعة الطرق والأساليب إذ تتبع طرق كثيرة ومتعددة لدراسة التأثيرات البيولوجية لمختلف الهرمونات نذكر من أهمها ما يلي :
- (١) إزالة أو إستئصال العضو أو الغدة التي تقوم بإفراز الهرمون المراد دراسة تأثيراته البيولوجية ثم دراسة الآثار المترتبة علي هذا الإستئصال . إلا أنه قد يصادف إستعمال هذه الطريقة بعض الصعوبات مثل نفوق الحيوان فور إستئصال هذه الغدة كما يحدث عند إستئصال الغدة الجاردرقية أو قشرة غدة فوق الكلية . أو أن يكون النفوق مسبقا بأعراض شديدة ويحدث بعد فترة قصيرة من إستئصال الغدة كما يحدث عند إستئصال البنكرياس . إلا أنه - من جهة أخرى - لا يصاحب إستئصال بعض الغدد نفوق الحيوان كما يحدث عند إستئصال الدرقية أو الغدد الجنسية ففي مثل هذه الحالات تفيد هذه الطريقة من الدراسة.
 - (٢) دراسة تأثير حقن الهرمون بكميات كبيرة في أي من الإنسان أو الحيوان .
 - (٣) غرس غدة معينة أو جزء منها أو حقن مستخلصها في حيوان إستوصلت منه هذه الغدة بعد دراسة تأثيرات إستئصال الغدة ثم دراسة تأثيرات الحقن أو الزرع للتأكد من تأثيرات إفرازات الغدة تحت الدراسة .
 - (٤) دراسة الأعراض المختلفة للهرمونات إذا زادت أو قلت نسبتها عما يلزم الجسم في الأحوال العادية. تم إقتراح طرق علاج تلك الأعراض . ويمكن علاج أعراض زيادة إفراز هرمون ما بإستئصال جزء من الغدة المفرزة له كما يحدث في حالة زيادة نشاط الغدة الدرقية. كما يمكن علاج أعراض نقص إفراز هرمون آخر بتزويد المريض بالجرعات اللازمة من هذا الهرمون . ولقد أدي التقدم العلمي الحديث في الأساليب الجراحية والكيمياء التحليلية إلي نتائج عظيمة في هذا المجال .

٥) تحضير الهرمونات من مستخلصات الغدد الحيوانية وتنقيتها ومعرفة تركيبها وطبيعتها الكيميائية ثم دراسة التأثيرات الحيوية لتلك الهرمونات علي كل من الحيوانات الطبيعية أو المستأصل غددها .

٦) وقد بدأ الإهتمام بتقدير الهرمونات في الدم والبول وأعضاء الجسم المختلفة بيولوجيا إلا أن الإتجاه الحديث يهدف إلي إستبدال هذه الطرق بالطرق الكيميائية أو طرق تقديرات المناعة الإشعاعية (RIA) لدقتها وسهولة وسرعة إجرائها . إلا أنه لا تزال هناك طرق بيولوجية - بالنسبة لبعض الهرمونات البروتينية - أقوى وأدق في الوقت الحاضر من الطرق الكيميائية . ولتقدير الهرمونات تطبيقات عملية هامة في تشخيص الأمراض وعلاجها . فيساعد تقدير الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية Gonadotrophic hormones في البول مثلا علي تشخيص حدوث الحمل .

٧) دراسة العوامل المختلفة التي تؤثر علي عمل الغدد الصماء وعلاقة هذه الغدد بغيرها من الغدد الأخرى .

الغدة النخامية

The hypophysis or The Pituitary gland

تعتبر الغدة النخامية أهم الغدد الصماء في الجسم . حيث تقوم بتنظيم عمل الغدد الأخرى لما لها من مقدرة علي إفراز الهرمونات المتخصصة في تنظيم نشاط كل غدة من الغدد الصماء الأخرى . ولذا تعرف الغدة النخامية في المراجع العلمية بأنها (سيدة الغدد master gland) أو المايسترو .

الموقع :

تقع الغدة النخامية داخل المرج التركي أو الحفرة النخامية (Sella turcica) في العظم الإسفيني (Sphenoid bone) وتتصل بقاع البطين الثالث للمخ (Third ventricle) عن طريق ساق (stalk) .

الشكل الظاهري (المورفولوجي):

الغدة النخامية صغيرة الحجم جدا تزن 0.3 رجم في الذجاج و 1 رجم في الأغنام و 1.5 رجم في الماشية . وتنقسم الغدة إلي جزئين رئيسيين حسب المنشأ والوظيفة هما :

(1) النخامية الغدية Adenohypophysis وتنشأ من الإكتودرم الفمي. وتنقسم إلي ثلاثة أجزاء مميزة:

(1) النخامية القاعدية Pars distalis .

(2) النخامية الوسطى Pars intermedia .

(3) النخامية الأنوبوية Pars tuberalis .

(2) النخامية العصبية Neurohypophysis وتنشأ من الإكتودرم العصبي Neural ectoderm

من قاع سرير المخ أو الدماغ المتوسط Diencephalon ويمكن تقسيمها إلي قسمين رئيسيين هما

(1) القمع Infundibulum الذي يمكن تقسيمه إلي :

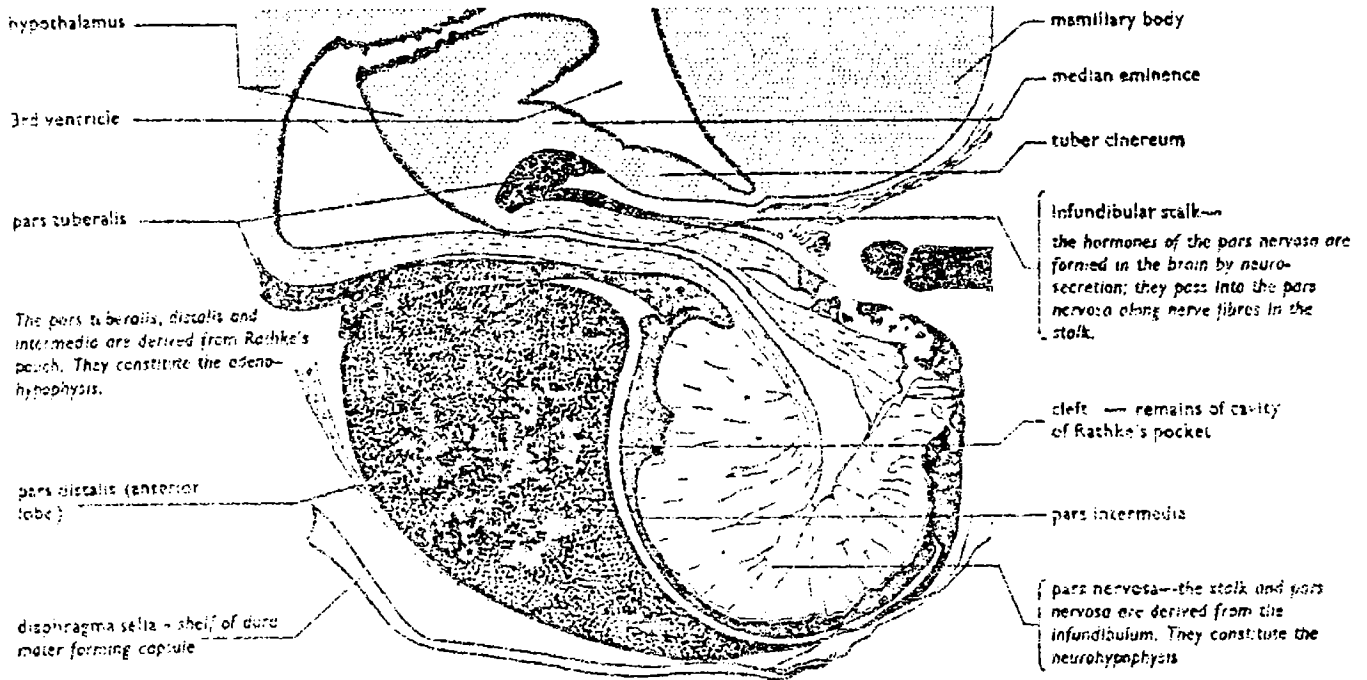
(أ) ساق القمع Infundibular stalk .

(ب) التواء المتوسط Median eminence .

(2) الجزء العصبي Pars nervosa

وتكون النخامية القاعدية Pars distalis ما يسمى بالفص الأمامي للغدة Anterior lobe
بينما تكون النخامية الوسطى Pars intermedia مع الجزء العصبي Pars nervosa من الجزء
العصبي Pars nervosa من النخامية العصبية Neurohypophysis ما يسمى بالفص الخلفي للغدة
Posterior lobe كما قد يسمى كل من ساق القمع infundubular stalk والنتوء المتوسط
Median eminence بساق النخامية Hypophyseal stalk .

والرسم التخطيطي التالي يوضح الشكل الظاهري للغدة النخامية في القطة :



التركيب الخلوي (الهستولوجي) :

سنتناول فيما يلي المكونات الخلوية لكل جزء من أجزاء الغدة النخامية السابق الإشارة إليه

أولا : النخامية القاعدية Pars distalis :

وتعتبر من أكبر أجزاء الغدة النخامية حجما . وتتكون من أحيال من الخلايا الطلائية المدعمة بألياف شبكية Reticular fibres وتظهر الجيوب الغدية Sinusoids بين أحيال الخلايا الطلائية . وتنقسم هذه الخلايا الطلائية إلى نوعين من الخلايا المميزة هي :

(١) خلايا خالية غير قابلة للصبغ Empty looking chromophobes .

(٢) خلايا محبة قابلة للصبغ Granule containing chromophobes .

وهي التي تحتوي علي حبيبات قابلة للصبغ بأي من الصبغات المستعملة. ويمكن تقسيمها إلى مجموعتين تختلف الواحدة منها عن الأخرى في مدى قابليتها للصبغ بنوع معين من الصبغات :

(أ) خلايا حامضية الصبغ (Acidophilic cells) وهي التي تحتوي علي حبيبات تقبل الصبغ

بالصبغات الحامضية مثل صبغة الـ Orange (G) . وتنقسم هذه الخلايا إلى نوعين هما :

(١) خلايا Somatotroph المفرزة لهرمون النمو (GH or STH) ويتراوح قطر

الحبيبات الإفرازية ٣٠٠ : ٣٥٠ مليمكرون وهي خلايا مثالية Typical cell .

(٢) خلايا Mammothroph المفرزة لهرمون البرولاكتين (PRL) ويتراوح قطر الحبيبات

الإفرازية ٦٠٠ : ٩٠٠ مليمكرون . وهي عبارة عن خلايا كبيرة مستديرة تختلف في

الشكل . تحتوي علي حبيبات إفرازية يضاوية الشكل. ويزيد عدد تلك الخلايا أثناء

الحمل وإدرار اللبن وتظهر الليزوسومات أكثر وضوحا عند إيقاف إفراز تلك الخلايا .

(ب) خلايا قاعدية الصبغ (Basophilic cells) وهي التي تحتوي علي حبيبات قابلة للصبغ

بالصبغات القاعدية وذلك لإحتوائها علي الجليكوبروتينات كما يمكن صبغها بصبغة الأنيلين

الأزرق Aniline blue والصبغات الأخرى . ويمكن تمييزها إلى خمسة أنواع من الخلايا :

١) خلايا Folliculotroph المفرزة لهرمون ال (FSH) وهي خلايا ذات حجم كبير مستدير . يحتوي علي شبكة إندوبلازمية خشنة . وربما تلعب أجسام جولجي فيها بدور في تخليق الشق الكربوهيدراتي في هرمون ال (FSH) . وتبلغ قطر حبيبات الإفراز فيها حوالي ٢٠٠ ملليمكرون .

٢) خلايا Leuteotroph المفرزة لهرمون ال (LH) وتحتوي علي حبيبات إفرازية أكبر قليلا من حبيبات الإفراز في خلايا Gonadotroph حيث تبلغ ٢٥٠ ملليمكرون .

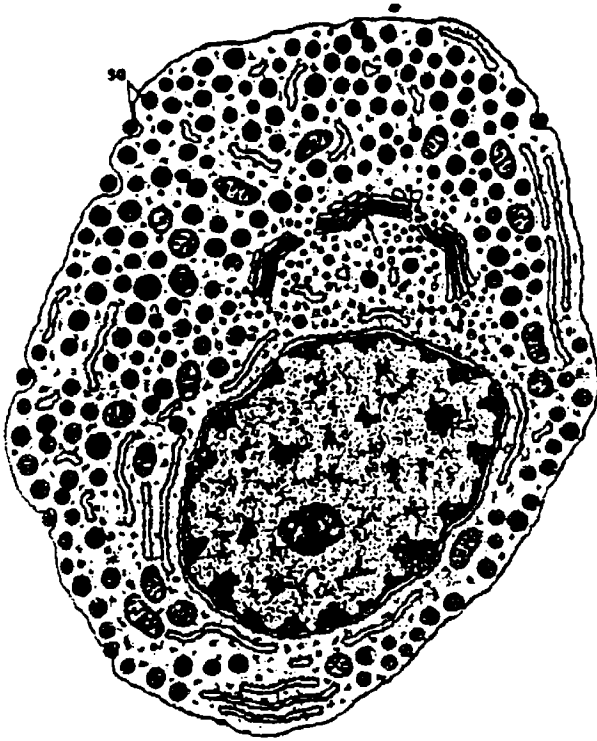
٣) خلايا Thyrotroph المفرزة لهرمون ال (TSH) وهي أصغر الخلايا حجما . غير منتظمة في الشكل مفلطحة النواة وتحتوي علي حبيبات إفرازية أصغر يتراوح أقطارها بين ١٢٠ : ١٥٠ ملليمكرون .

٤) خلايا Corticotroph المفرزة لهرمون ال (ACTH) وهي خلايا كبيرة الحجم ذات شكل غير منتظم وترتبط الحبيبات الإفرازية بأجسام جولجي . ويعتقد تكوين الجاسترين (Gastrin) في تلك الخلايا وتبلغ قطر الحبيبات الإفرازية حوالي ٢٠٠ ملليمكرون .

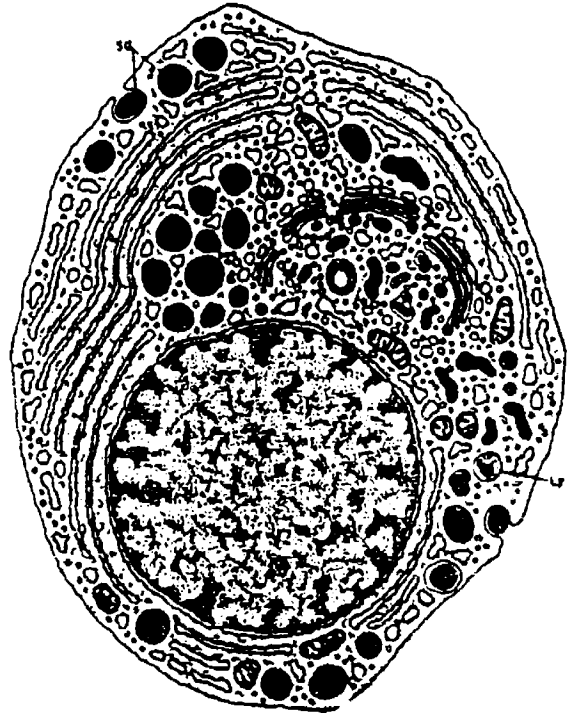
٥) خلايا Melanocyte - stimulating hormone cell المفرزة لهرمون (MSH) وهي عبارة عن خلايا في طبقات قليلة تقع ما بين النخامية القاعدية والنخامية العصبية وتشابهة تلك الخلايا مع خلايا ال Corticotroph مما يدعو إلي الاعتقاد بأن لخلايا ال Corticotroph القدرة علي إفراز هرمون ال (MSH) .

وفيما يلي نورد رسومات تبين تركيب والشكل العام لمختلف خلايا النخامية القاعدية

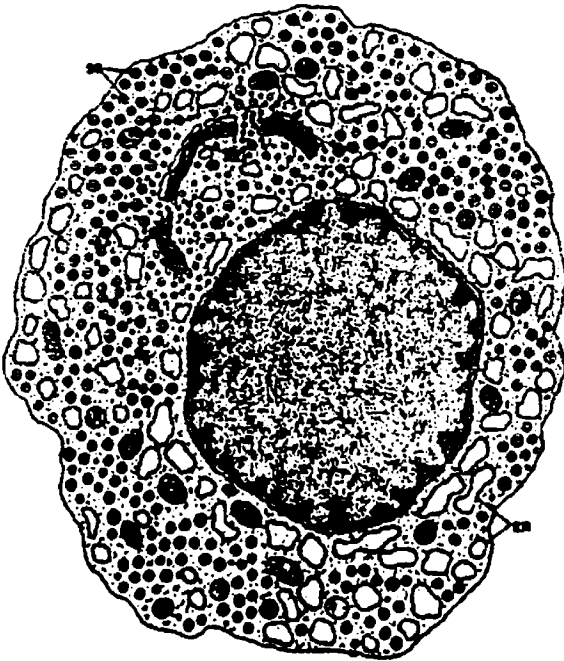
السبعة السابق ذكرها :



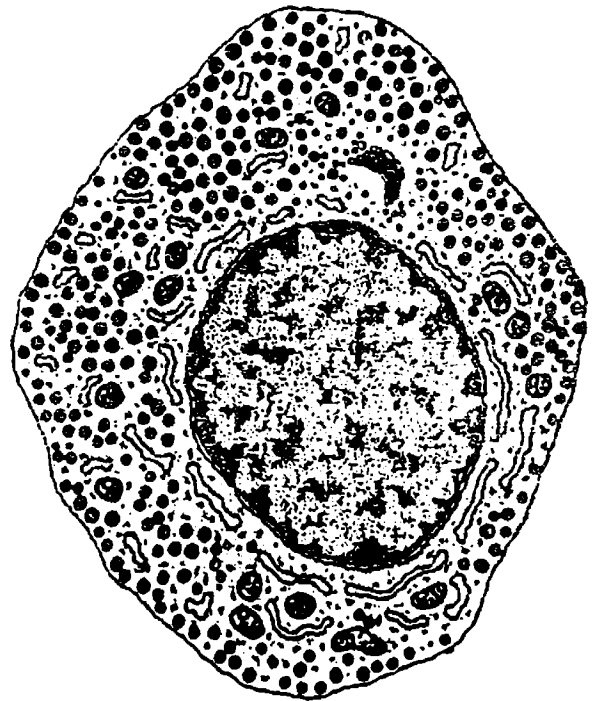
Somatotroph



Mammotroph



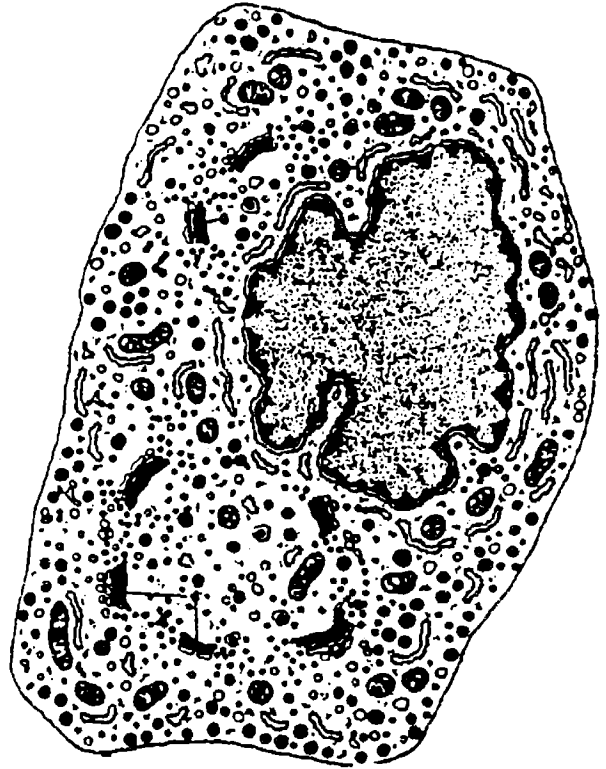
Folliculotroph



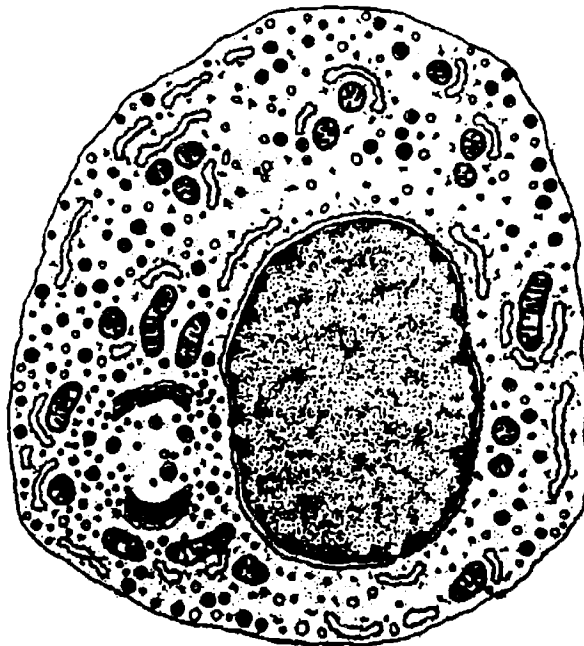
Leuteotroph



Thyrotroph



Corticotroph



Melanotroph

ثانيا : النخامية المتوسطة Pars intermedia :

تقع النخامية المتوسطة بين الجزء العصبي Pars nervosa والنخامية القاعدية Pars distalis وتكون جزءا صغيرا نسبيا من الغدة النخامية كما أنها ضعيفة التمييز وأقل في الإمداد الدموي من النخامية القاعدية . وخلاياها راتقة خالية من الحبيبات . إلا أنها قد تحتوي علي حبيبات رقيقة قاعدية الصبغ . ولقد ثبت أن خلايا النخامية المتوسطة تقوم بتكوين وإفراز الهرمون المنبه لتكوين صبغة الميلانين (MSH) Melanocyte stimulating hormone .

ثالثا : النخامية الأنبوية Pars tuberalis :

يتميز هذا الجزء بغناه بالإمداد الدموي ويرجع ذلك الي كونه يحمل الدم الوريدي البائي للغدة النخامية من التواء المتوسط إلي النخامية المتوسطة . ويتكون من خلايا غير محببة قد تحاط - في بعض الأحيان - بفراغات غير منتظمة تحتوي علي مواد غروية . ولم يعرف حتي الآن دور هذا الجزء في الإفراز الهرموني .

رابعا : النخامية العصبية Neurohypophysis :

إن المكونات الأساسية للنخامية العصبية هي مجموعة من محاور الخلايا العصبية الغدية التي تقع أجسامها في أنوية معينة من الهيبوثالاماس Hypothalamus . وتمر هذه المحاور إلي أسفل خلايا ساق القمع لتنتهي في الجزء العصبي من النخامية العصبية Pars nervosa حيث تظهر مواد حبيبية عصبية إفرازية Granular neurosecretory materials في كل من الخلايا العصبية ومحاورها وهي قابلة للصبغ بصبغات خاصة . وتحمل هذه المواد هرمونين مميزين يعرف أحدهما بالهرمون المانع لإدرار البول Antidiuritic hormone (ADH) بينما يسمي الهرمون الآخر بالأوكسيتوزين Oxytosin hormone وعليه ساد الاعتقاد علي تجمع هذين الهرمونين في الجزء العصبي من النخامية العصبية بعد تكونهما في الخلايا العصبية الإفرازية الواقعة في النواة الفوق بصرية Supra optic nuclei والنواة الجاربطنية أو الدرقية Paraventricular nuclei للهيبوثالاماس .

التطور الجنيني للغدة النخامية pituitary :The embryonic development of

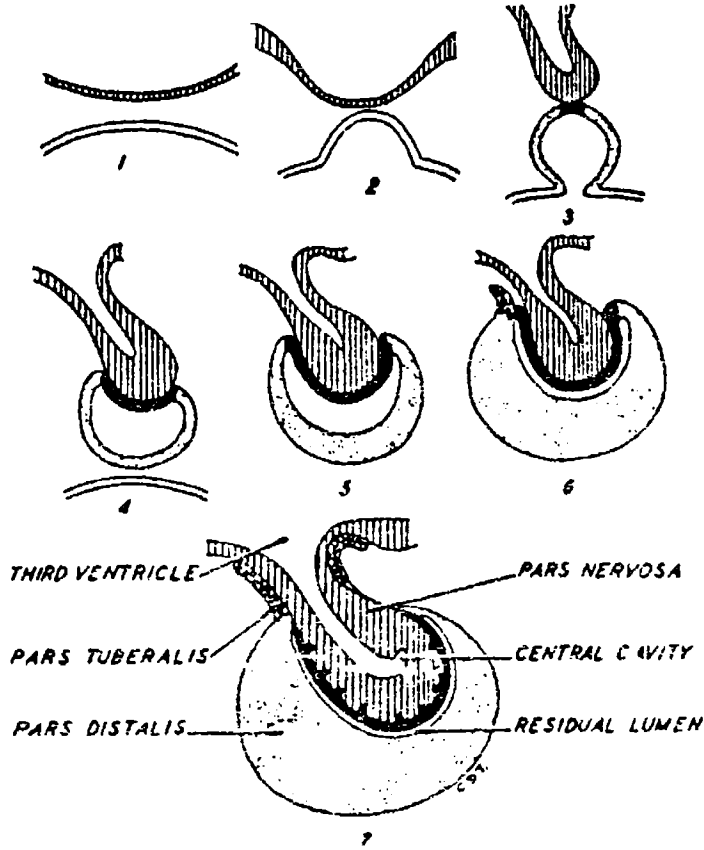
تنشأ الغدة النخامية أثناء التطور الجنيني من منشئين هما :

- (١) الإكتودرم الفمي Oral or Buccal ectoderm ويكون كل من النخامية القاعدية والنخامية المتوسطة والنخامية الأنبوية (الفص الأمامي للغدة).
- (٢) الإكتودرم العصبي Neural ectoderm ويكون القمع والجزء العصبي Pars nervosa (الفص الخلفي للغدة) .

وينمو الفص الأمامي من النسيج الإكتودرمي المبطن لسقف الفم الأولي ويبدأ النمو علي شكل جيب صغير يسمى جيب راسك Pouch of Rathke الذي ينمو إلي أعلي في إتجاه المخ الأمامي مكونا عنق إسطوانتي الشكل يستطيل ثم يضمحل بعد ذلك . يزداد الجدار الأمامي لجيب راسك بدرجة كبيرة في حين يصبح الجدار الخلفي رقيقا نسبيا . أما تجويف الجيب فيصبح علي شكل شق ضيق في الغدة بعد ذلك حيث يكون الشق المتبقي Residual cleft ويكون الجدار الأمامي لجيب راسك الجزء القاعدي للغدة النخامية Pars distalis بينما يكون الجدار الخلفي الجزء المتوسط Pars intermedia أما الجزء الأمامي فيستطيل مكونا الجزء الأنبوي Pars tuberalis .

وتتكون النخامية العصبية نتيجة نمو الإكتودرم العصبي كما سبق ذكره وذلك علي هيئة تنوء إسطوانتي ينشأ من قاع البطين الثالث للمخ الذي ينمو لأسفل حتي يتصل بجيب راسك ويستمر إتصاله بالمخ عن طريق عنق طويل ضيق مرتبط بالمخ الأمامي أو بأرضية البطين الثالث مكونا القمع أو البوق Infundibulum . ويتحول قاع هذا التنوء أو الكيس الأنبوي إلي كتلة من الخلايا مكونة الجزء العصبي Pars nervosa الذي يقترب من النخامية المتوسطة Pars intermedia مكونا النخامية العصبية Neurohypophysis والذي يسمى أحيانا بالفص الخلفي للغدة النخامية Posterior lobe .

ويمكن تصوير التطور الجنيني للغدة النخامية بالرسم التخطيطي التالي :



الإمداد الدموي للغدة النخامية The blood supply of the pituitary :

يتم الإمداد الدموي الشرياني للغدة النخامية عن طريق شرياني نخامين :

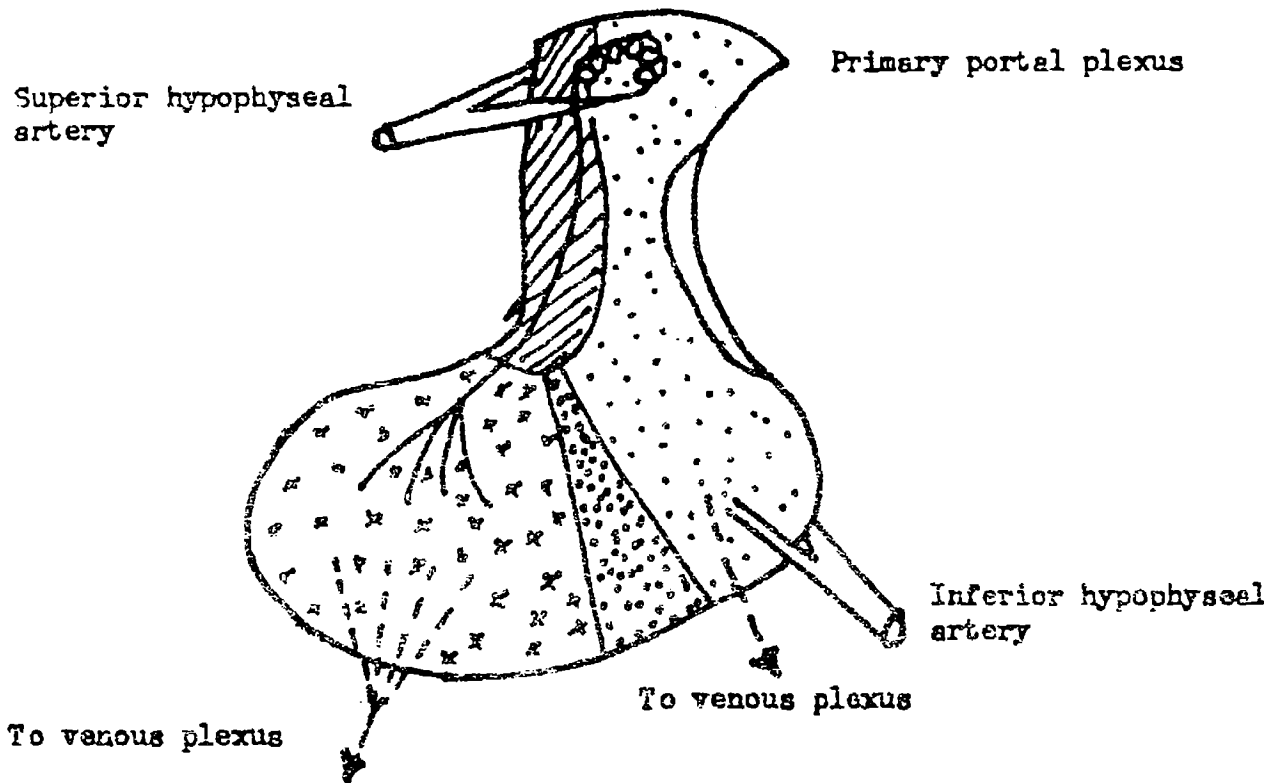
- (١) الشريان النخامي العلوي أو الأمامي (SHA) Superior hypophyseal artery

وهو فرع من فروع الشريان السباتي الداخلي Internal carotid artery يقوم بتغذية الفص الأمامي للغدة. حيث يتفرع إلى شرايين عديدة أصغر فأصغر يغذي بعضها النخامية القاعدية بالدم مباشرة بينما يمر البعض الآخر بالنخامية الأنبوسية مكونا الضفيرة الدموية الباييسة الأولية Primary portal plexus حيث يمر الدم عن طريق الدورة الدموية الباييسة النخامية الهيوثالامية Hypothalamo - hypophyseal portal circulation (HHPC) إلى الضفيرة الوريدية .

- (٢) الشريان النخامي السفلي أو الخلفي (IHA) Inferior hypophyseal artery

ينشأ من الشريان السباتي الداخلي أيضا . ويغذي الجزء العصبي .

ويخرج الدم الوريدي من الهيبيوثالاماس ليدخل إلى النخامية عن طريق الجهاز البابي النخامي الذي يتصل بالدورة الوريدية عن طريق الأوردة النخامية الأمامية Anterior hypophyseal veins والتي تتصل بالفص الأمامي للغدة النخامية كما تتصل بالأوردة النخامية الخلفية Posterior hypophyseal veins التي تتصل بالجزء العصبي للغدة . ثم تتجمع كل هذه الأوردة بعد ذلك في وريد واحد مشترك أو مجمع Collecting vein . ويمكن توضيح ذلك بالرسم التالي :



الإمداد العصبي للغدة النخامية The nerve supply of the pituitary :

(١) النخامية الغدية : تدفق التنبيهات العصبية (عوامل الإفراز من الهيبوثالاماس) إلى النخامية الغدية عن طريق الدم حيث لا يوجد أي نوع من الأعصاب المغذية لها . أما الجزء الأنبوبي فيغذيه الأعصاب السمبثاوية من الضفيرة السباتية Caroted plexus

(٢) النخامية العصبية : يتم الإمداد العصبي للنخامية العصبية عن طريق المحاور العصبية والتي تكون الياف عصبية غير مغمدة تخرج من نواتي الهيبوثالاماس الفوق بصرية Supra optic والجاربطنية Paraventricular لتمر خلال عنق الغدة مكونة قناتين الأولى تصل بين النواه الفوق بصرية في الهيبوثالاماس والنخامية العصبية وتسمى Supraoptic hypophyseal tract بينما تصل الثانية ما بين النواة الجاربطنية في الهيبوثالاماس والنخامية العصبية Paraventricular - hypophyseal tract . وتعمل هذه القنوات كأنابيب موصلة لهرموني الفازوبرسين والأوكسيتوزين حيث تنقلهما من أماكن تكوينهما في الهيبوثالاماس لأماكن تخزينهما في النخامية العصبية . لحين إفرازهما من النخامية العصبية وفق تنبيهات خاصة بذلك سيأتي ذكرها في حينه .

التركيب الكيميائي والتأثيرات البيولوجية

لهرمونات النخامية الغدية

يوضح البيانات في الجدول التالي أهم الصفات التركيبية لمختلف هرمونات النخامية الغدية . ولقد عمدنا في ترتيب معلومات ذلك الجدول إلى الإهتمام ببيان الهرمونات المرتبطة معا تركيبيا Structurally related لما لذلك من أهمية خاصة في معرفة أسباب التداخل بين تأثيراتهما البيولوجية كما بينا فترة نصف العمر في الدم بالدقيقة (t 1/2 in blood in min) والوزن الجزيئي (Molecular weight) وعدد الاحماض الامينية الداخلة في تركيب كل هرمون من تلك الهرمونات .

بالإضافة إلى ذلك فلقد ضمنا الجدول ملاحظات على التركيب الكيميائي Comments on structure ونود هنا أن نشير إلى أن الوحدات التي يرمز اليها بالرمز (الفا α) تكون أما متشابهة أو متطابقة تركيبيا ويمكن إستبدالها معليا بين هرمونات LH , FSH , TSH وتختص بمساعدة الهرمون علي النفاذ من خلال غشاء الخلية وتبنيه إنزيم الـ Adenylate cyclase بينما تحدد الوحدة (بيتا β) النشاط الهرموني المميز . كما أنها تعتبر المحدد المناعي للهرمون Immunological determinate ويقع عليها العبء في التعرف علي المستقبل المتخصص علي الخلايا المتأثرة به .

Hormone		t _{1/2} in blood (min)	Molecular weight (K = 1000)	Comments on structure
GH	Structurally related	30	21.5K (191 amino acids in human)	Single chain: 2 S-S bonds
PRL		—	23K (199 amino acids in ovine)	Single chain: 3 S-S bonds
TSH	Structurally related	30	28.3K (211 amino acids in human)	Glycoprotein: 16% carbohydrate, 2 subunits (α-β) [*]
FSH		240	34K (210 amino acids in human)	16% carbohydrate, 2 subunits (α-β) [*] ; contains S-S bonds
LH	Structurally related	30	28.5K (204 amino acids in human)	15.5% carbohydrate, 2 subunits (α-β) [*] , contains S-S bonds
ACTH		15	4.5K (39 amino acids in human)	Open chain: homology with β-LPH and MSH
MSH	Structurally related	—	— (13 amino acids in human)	Linear change: heptapeptide common to α- and β-MSH.
β-LPH		—	3K (22 amino acids in human)	ACTH, β-LPH, and γ-LPH
		—	9.5K (91 amino acids in human)	Open chain: β-LPH is precursor of β-endorphin, enkephalins (ACTH + β-LPH encoded by same mRNA)

وفيما يلي نورد أهم الخصائص التركيبية والتأثيرات البيولوجية لهرمونات النخامية الغدية :

١ - هرمون النمو :

Growth Hormone (GH) , Somatotropin ,

Somatic Atimulating Hormone (STH):

يبلغ الوزن الجزيئي لهرمون النمو في الإنسان ٢١٥٠٠ حيث يحتوي علي ١٩١ حمضا أمينيا .
وتبلغ فترة نصف العمر له في الدم ٣٠ دقيقة . ويتشابه هرمون النمو - إلي حد كبير - مع هرمون
البرولاكتين Prolactin . وتترتب الاحماض الأمينية الداخلة في تركيب هرمون النمو في سلسلة
مفردة تحتوي علي رابطتين كبريتيتين (2 S - S) كما يتبين من الشكل التالي :

Phe Pro Thr Ile Pro Leu Ser Arg Leu Phe Asp Asn Ala Met Leu Arg Ala
His Arg Leu His Gln Leu Ala Phe Asp Thr Tyr Gln Glu Phe Glu Glu Ala
Tyr Ile Pro Lys Glu Gln Lys Tyr Ser Phe Leu Gln Asn Pro Gln Thr Ser
Leu Cys Phe Ser Glu Ser Ile Pro Thr Pro Ser Asn Arg Glu Glu Thr Gln
Gln Lys Ser Asn Leu Gln Leu Leu Arg Ile Ser Leu Leu Leu Ile Gln Ser
Trp Leu Glu Pro Val Gln Phe Leu Arg Ser Val Phe Ala Asn Ser Leu Val
Tyr Gly Ala Ser Asn Ser Asp Val Tyr Asp Leu Leu Lys Asp Leu Glu Glu
Gly Ile Gln Thr Leu Met Gly Arg Leu Glu Asp Gly Ser Pro Arg Thr Gly
Gln Ile Phe Lys Gln Thr Tyr Ser Lys Phe Asp Thr Asn Ser His Asn Asp
Asp Ala Leu Leu Lys Asn Tyr Gly Leu Leu Tyr Cys Phe Arg Lys Asp Met
Asp Lys Val Glu Thr Phe Leu Arg Ile Val Gln Cys Arg Ser Val Glu Gly
Ser Cys Gly Phe

ويمكن تصوير تتابع الأحماض الامينية في جزئ هرمون النمو في الانسان وكذا تتابع النيوكليوتيدات في ال mRNA المتكون من ال DNA فيما يلي : (نقلا عن Goeddel وآخرون عام ١٩٧٩ - مجلة Nature الصادرة في لندن صفحة ٢٨١ وصفحات ٥٤٤ : ٥٤٨ Macmillan (Journals Limited).

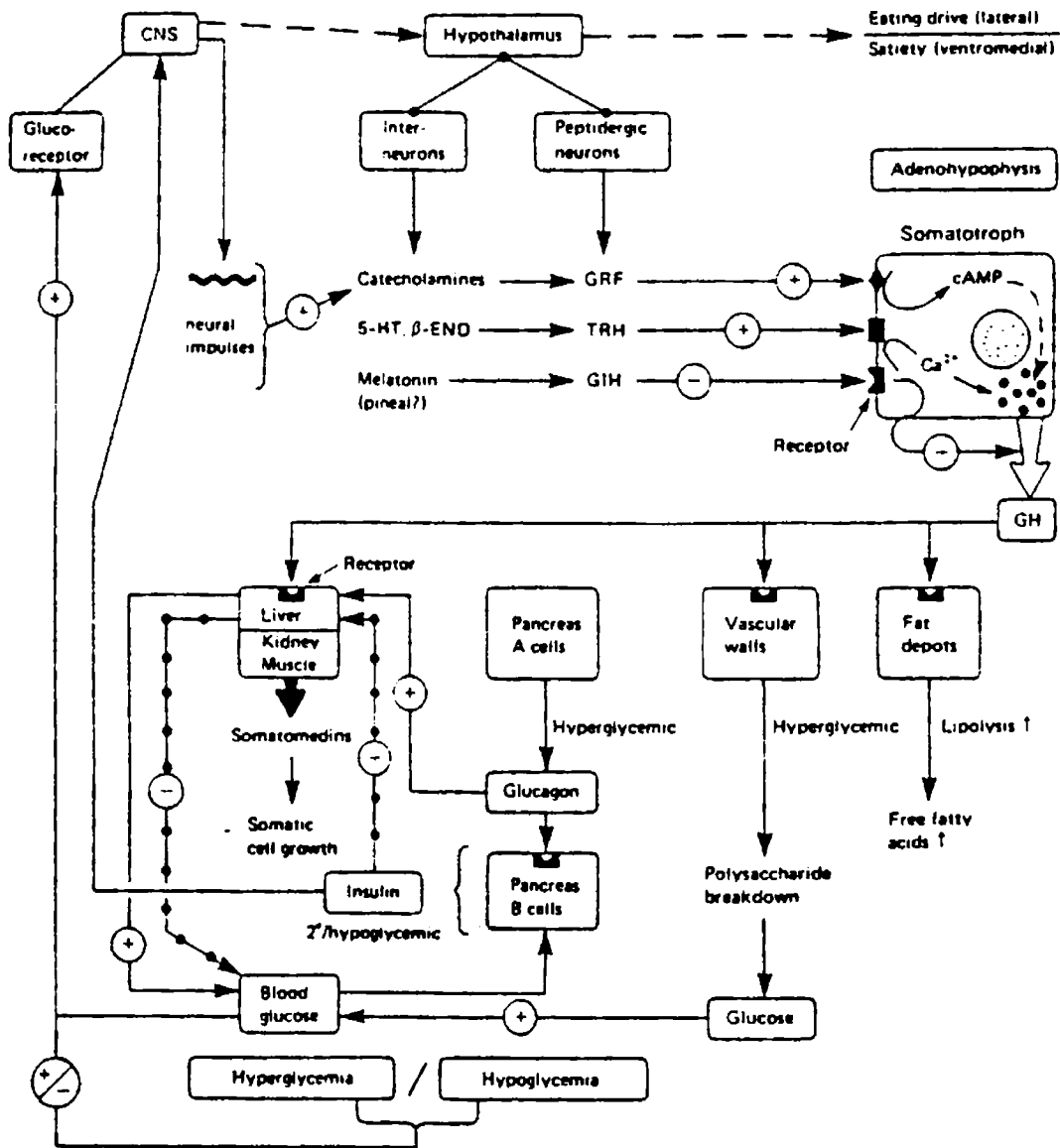
1	10	20
Met Phe Pro Thr Ile Pro Leu Ser Arg Leu Phe Asp Asn Ala Met Leu Arg Ala Glu Arg Leu		
AATTCT ATG TTC CCA ACT ATA CCA CTA TCT CGT CTA TTC BAT AAC OCT ATG CTT CGT OCT CAT CGT CTT		
	30	40
Glu Gln Leu Ala Phe Asp Thr Tyr Glu Glu Phe Glu Glu Ala Tyr Ile Pro Lys Glu Gln		
CAT CAG CTG GCC UUU GAC ACC UAC CAG GAG UUU GAA GAA GCC UAU AUC CCA AAG GAA CAG		
	50	60
Lys Tyr Ser Phe Leu Gln Asn Pro Gln Thr Ser Leu Cys Phe Ser Glu Ser Ile Pro Thr		
AAG GAU UCA UUC CUG CAG AAC CCC CAG ACC UCC CUC UGU UUC UCA GAG UCU AUU CCG ACA		
	70	80
Pro Ser Asn Arg Glu Glu Thr Gln Gln Lys Ser Asn Leu Gln Leu Leu Arg Ile Ser Leu		
CCC UCC AAC AGG GAG GAA ACA CAA CAG AAA UCC AAC CUA GAG CUG CUC CGC AUC UCC CUG		
	90	100
Leu Leu Ile Gln Ser Trp Leu Glu Pro Val Gln Phe Leu Arg Ser Val Phe Ala Asn Ser		
CUG CUC AUC CAG UCG UUG CUG GAG CCC GUG CAG UUC CUC AGG AGU GUC UUC GCC AAC AGC		
	110	120
Leu Val Tyr Gly Ala Ser Asp Ser Asn Val Tyr Asp Leu Leu Lys Asp Leu Glu Gln Gly		
CUA GUG UAC GGC GCG UCU GAC AGC AAC GUC UAU GAC CUC CUA AAG GAC CUA GAG GAA GGC		
	130	140
Ile Gln Thr Leu Met Gly Arg Leu Glu Asp Gly Ser Pro Arg Thr Gly Gln Ile Phe Lys		
AUC CAA AGC CUG AUG GGG AGG CUG GAA GAU GGC AGC CCC CGG ACU GGG CAG AUC UUC AAG		
	150	160
Gln Thr Tyr Ser Lys Phe Asp Thr Asn Ser His Asn Asp Asp Ala Leu Leu Lys Asn Tyr		
CAG ACC UAC AGC AAG UUC GAC ACA AAC UCA CAC AAC GAU GAC GCA CUA CUC AAG AAC UAC		
	170	180
Gly Leu Leu Tyr Cys Phe Arg Lys Asp Met Asp Lys Val Glu Thr Phe Leu Arg Ile Val		
GGG CUG CUC UAC UGC UUC AAG AAG GAC AUG GAC AAG GUC GAG ACA UUC CUG CGC AUC GUG		
	190	
Gln Cys Arg Ser Val Glu Gly Ser Cys Gly Phe Stop		
CAG UGC CGC UCU GUG GAG GGC AGC UGU GGC UUC UAG CUGCCCGGUGGCAUCCCUUGACCCCUCCC		
CAGUGCCUCUCCUGGCC		

تتابع الاحماض الامينية ونيوكليوتيدات ال mRNA هرمون النمو الآدمي

ولقد تم العثور على صور عديدة متحورة إنزيميا من هرمون النمو . ومن أبرزها الصورة من الهرمون ذات الوزن الجزيئي ٢٠٠٠٠ والتي تقل عن الصورة الحقيقية للهرمون بمقدار ١٠٠٠ : ٢٠٠٠ وزن جزيئي نتيجة لغياب الأحماض الأمينية الموجودة على المواقع من ٣٢ الي ٤٦ . ولهذا الصورة المتحورة من الهرمون تأثير الهرمون الطبيعي من حيث نشاطه في تشجيع النمو إلا أنه ليس لها النشاط المشابه لهرمون الأنسولين والذي عادة ما يكون مصاحبا للهرمون الطبيعي . وتمثل هذه الصورة المتحورة من الهرمون حوالي ١٥٪ من كمية هرمون النمو الموجودة بالنخامية الغدية في الانسان .

هذا ولقد أمكن إنتاج هرمون النمو الحيواني في البكتيريا عن طريق إستخدام تكنولوجيا إعادة تكوين الحمض النووي DNA والمسماه Recombinate DNA Technology وترجع التأثيرات الهرمونية لهرمون النمو إلى الجزء من تتابع الأحماض الأمينية الموجودة على ثلثه الأماميين عند النهاية الأمينية N-terminal أما الثلث الباقي الموجود عند النهاية الكربوكسيلية C-terminal فهو المستول عن ثبات أو حفظ تركيب الجزيء . أما في هرمون النمو البقري فيعطي الجزء من تتابع الأحماض الأمينية من ٩٦ : ١٣٣ تأثير ال Somatomidin في كونه ينبه الكيرتة Sulfation في العظم وتخليق ال DNA في الخلايا . ويمكن إنشقاق الجزء من الأحماض الأمينية من ١٧٧ حتي ١٩١ بواسطة إنزيمات الببتيداز Endopeptidases وقد يكون لهذا الجزء تأثيرات خاصة على سطح الخلية في التجارب خارج الخلية (in vitro) حيث يثبط معدل إرتباط الإنسولين بمستقبلاته .

ويصور الشكل التالي الإطار العام للعوامل المؤثرة على معدل إفراز هرمون النمو وتأثيراته .



تنظيم إفراز هرمون النمو وتأثيراته العامة

من هذا الرسم نرى أنه - علي مستوي تاثيرات الهيوثالاماس - فإن للعديد من الخلايا العصبية الأمينية الإفراز Amenergic neurons القدرة علي إحداث تأثيرات علي معدل إفراز هرمون النمو . وتبين في الرسم من الخلايا العصبية ما يأتي :

١ - الخلايا العصبية المفرزة للكاتيكولامين Catecholaminergic neurons والتي قد تنبه إفراز عامل إفراز هرمون النمو (GRH) من الهيوثالاماس .

٢ - الخلايا العصبية المفرزة للسيروتونين Seratonergic neurons مثلها في ذلك مثل الخلايا العصبية المفرزة للبيتا إندورفين β - endorphinergic neurons والتي تستطيع تنبيه إفراز هرمون إفراز الهرمون المنبه للدرقية (TRH) من نهاياتها العصبية .

٣ - الخلايا العصبية المفرزة للميلاتونين Melatonergic neurons وكذا الميلاتونين المفرز من الغدة الصنوبرية Pineal gland يمكنها من تنبيه إفراز عامل تثبيط إفراز هرمون النمو المعروف بإسم Somatostatin or (GIF) من الخلايا المنتجة له في الهيوثالاماس والمعروفة بإسم Somatostatinergic neurons حيث تعمل علي تثبيط إفراز هرمون النمو (GH) من الخلايا المنتجة له في النخامية الغدية Somatotrophs .

وترتبط كل هذه الخلايا العصبية الوسطية interneurons بالعديد من الظروف البيئية - والتي تنتقل تأثيراتها عبر الجهاز العصبي المركزي - مثل إنخفاض سكر الدم Hypoglycemia والنشاط العضلي والإجهاد الجراحي .

ويؤثر إفرازات الخلايا رقم (١) ، (٢) إيجابيا بينما تؤثر الخلايا رقم (٣) سلبيا علي معدل إفراز هرمون النمو من خلايا ال Somatotroph ويتقل هرمون النمو في الدورة الدموية بتركيز يصل إلي ٣ نانوجرام / مليلتر من الدم وبمعدل يومي يصل الي ١ : ٤ ميلليجرام في الانسان .

ولهرمون النمو العديد من التأثيرات الهرمونية نوجزها فيما يلي :

- ١ - يتفاعل هرمون النمو مع مستقبلاته علي الخلايا الدهنية Fat depots حيث يعمل علي زيادة الأحماض الدهنية الحرة عن طريق زيادة معدل إنحلال الدهون Lipolysis وربما تشمل هذه العملية فسفرة إنزيم الليباز لثلاثي الجلسريدات Phosphorylation of triglyceride Lipase .
- ٢ - يتفاعل هرمون النمو مع مستقبلاته علي حدر الأوعية الدموية حيث تحلل عديدات التسكر Polysaccharide إلي جلو كوز يدخل الدورة الدموية .
- ٣ - وتشير نتائج الأبحاث إلي تفاعل هرمون النمو مع مستقبلاته علي حدر خلايا (A) في البنكرياس مسببا إفراز الجلوكاجون الذي يعمل علي زيادة جلو كوز الدم بتحويل الجليكوجين إلي جلو كوز . إلا أن هذا التأثير لا زال محل شك حتي الآن .
- ٤ - يتفاعل هرمون النمو مع مستقبلاته علي حدر خلايا الكبد والكلى والعضلات حيث يحدث إفراز السوماتوميدينات Somatomedins في الدورة الدموية . وهي مركبات نيتروجينية ذات أهمية كبيرة في عمليات النمو حيث تنبه نمو أنواع عديدة من الخلايا الجسمية .

هرمون النمو والسوماتوميدينات :

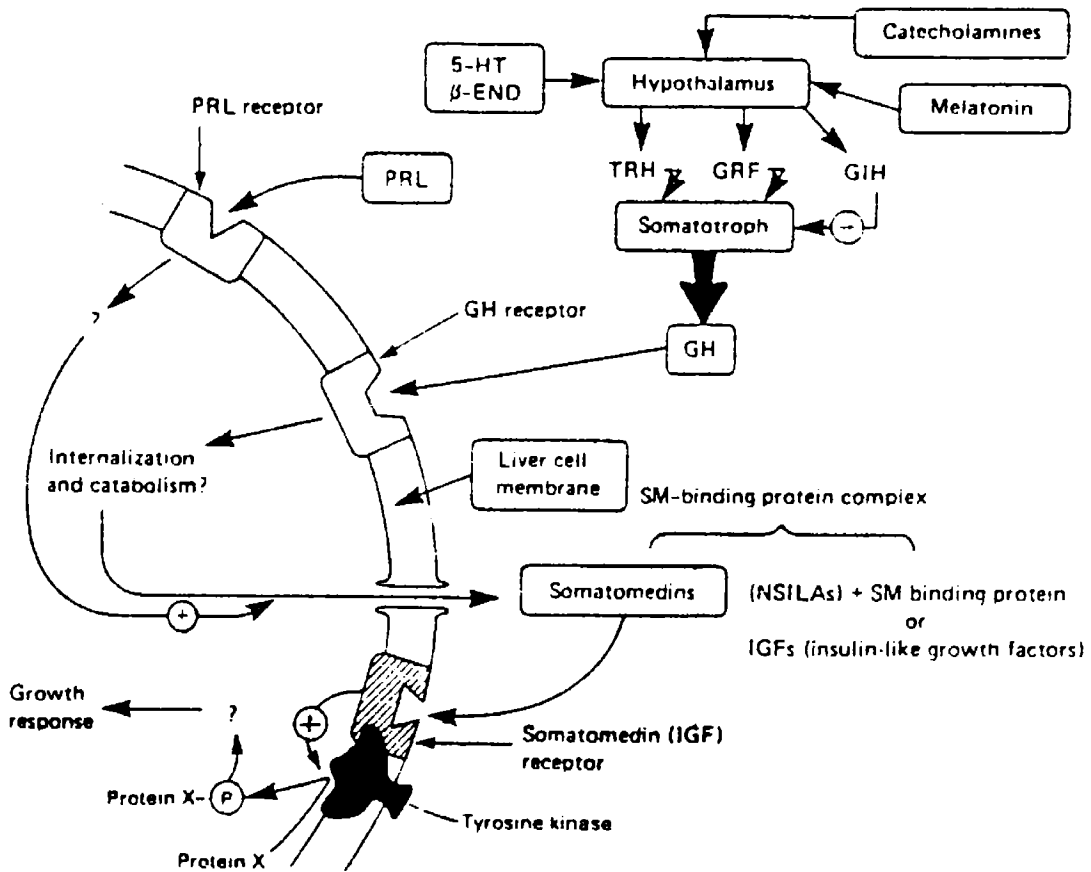
Growth Hoemone (GH) and Somatomedins (SM) :

يبدو أن للسوماتوميدينات تأثير هام كوسيط يساعد علي نمو الخلايا الجسمية . لذا سنطلق عليها بالعربية مصطلح " وسطاء النمو " ومفردتها وسيط النمو . ويطلق علي السوماتوميدينات (SM) والمواد غير المكثفة ذات النشاط المشابه للإنسولين (NSILAs) Nonsuppressible Insulin - Like Activities عوامل النمو المشابهة للإنسولين (IGFs) Insulin - Like Growth Factors . وعليه فيكون :

$$SM + NSILAs = IGFs$$

ويرتبط هرمون النمو - بعد إفرازه من خلايا ال somatotroph في النخامية الغدية -

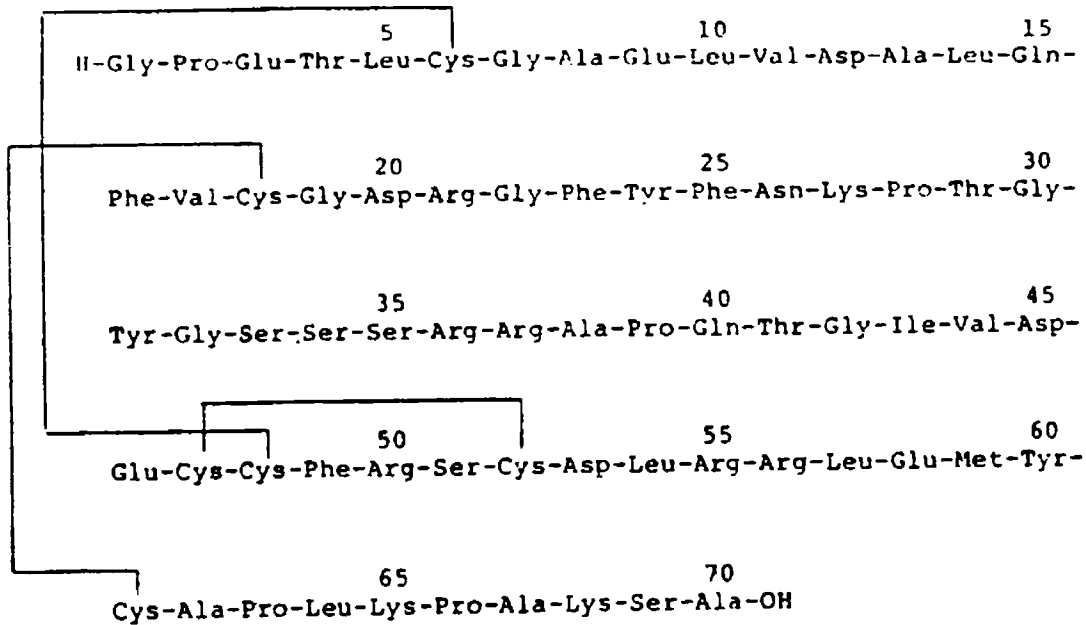
مستقبله علي خلايا الكبد مسببا إفراز السوماتوميديئات من هذه الخلايا . ويصور الشكل التوضيحي التالي العوامل المفترضة المنظمة لإفراز ونشاط هرمون النمو :



وفي الانسان - أمكن إثبات تكون ثلاثة أنواع من السوماتوميديينات هي (A , B and C) ويشابه ال SM - C العامل IGF 1 الذي يرتبط - بعد إفرازه - بمستقبله علي حدار الخلية الكبدية فيؤدي ذلك الي تنبيه نشاط إنزيم التيروزين كيناز Tyrosine Kinase والذي قد يكون جزءا من هذا المستقبل حيث يفترض حدوث فسفرة لنوع معين من البروتين وليكن (Protein X) علي سبيل المثال ويتكون مركب (Protein X - P) والذي يؤدي فعله إلي إستجابة نمو Growth response أما بطريق مباشر أو غير مباشر .

هذا ويمكن لل (SM) من الإرتباط بالغشاء الخلوي لكثير من الخلايا في الجسم غير خلايا الكبد مثل خلايا النسيج الدهني والخلايا الليمفاوية وخلايا العظام وخلايا غشاء البلاستا وغيرها من الخلايا حيث يوجد علي أغشيتها مستقبلات لل (SM) متميزة عن مستقبلات الإنسولين . ويؤدي إرتباط السوماتوميديينات بمستقبلاتها علي حدر تلك الخلايا إلي تكوين إشارة غير معروفة حتي الآن تؤدي إلي حدوث تأثيرات إنقسامية في الخلية وقد تتكون هذه الإشارة أثناء تنبيه إنزيم التيروزين كيناز Tyrosine Kinase والذي قد يكون مرتبطا بمستقبل ال (IGF) .

وفيما يلي نورد تتابع الأحماض الأمينية في جزئ ال (SM - C) وهو ما يطلق عليه (IGF 1) .



ولا يفوتنا أن نوكد علي وجود تشابه كبير بين تركيب كل من الإنسولين وال SM -C وهو ما سوف نناقشه عند الكلام عن الإنسولين .

ونتيجة لوجود هذا التشابه الكبير بين كل من الإنسولين وال (IGF) فإنه يعتقد أن كلا الهرمونين تتج عن شفرة جينية واحدة . كما قد يرجع نشاط الأنسولين المشجع للنمو إلي قدرته المحدودة للإرتباط بمستقبل ال (IGF) .

ويدو أن هرمون الدرقية القادرة علي تنشيط حين هرمون النمو وتنظيم تأثير الجلو كورتيكويدات لتشجيع تكوين الحمض النووي (mRNA) الخاص بتكوين هرمون النمو . غير أن نتائج الدراسات الحديثة تشير إلي أن لكل من هرمون الدرقية والجلو كورتيكويدات القدرة علي زيادة معدل تكوين (mRNA) الخاص بهرمون النمو ولكن بألية خاصة لكل منهما .

التأثيرات البيولوجية لهرمون النمو :

ولهرمون النمو تأثيرات عديدة علي جميع العمليات الحيوية في الجسم حيث يؤثر علي درجة وسرعة نمو الهيكل العظمي . كما يؤثر علي عمليات التمثيل الغذائي لكل من البروتينات والدهون والكربوهيدرات وبعض الأملاح المعدنية وعلي سوائل الجسم المختلفة . أما من حيث تأثيره علي الهيكل العظمي ، فلقد وجد أن نقص إفراز هذا الهرمون في الفترات الأولى من حياة الحيوان يسبب ضعف الهيكل العظمي فيصبح الحيوان قزما وهو ما يعبر عنه بمرض التقزم (Dwarfism) بينما يؤدي زيادة إفرازه - قبل إكمال النمو أو قبل قفل العظام المستطيلة - إلي زيادة نمو هذه العظام بدرجة كبيرة وهو ما يعبر عنه بمرض العملاقة (Gigantism) . أما إذا حدثت هذه الزيادة في إفرازه بعد إكمال النمو (أي في الحيوان البالغ) فإن مظاهر العملاقة تختلف في هذه الحالة حيث يزداد نمو عظام الأطراف والوجه وبعض مناطق الجسم وهو ما يعبر عنه بمرض ضخامة الأطراف أو ال (Acromegaly) .

وأما من حيث تأثير هرمون النمو علي عمليات التمثيل الغذائي المختلفة في الجسم فلقد وجد أن حقن هذا الهرمون يؤدي إلي عدم إستطاعة النبتروجين بالجسم من تكوين البروتين مع إنخفاض واضح في الأحماض الأمينية في الدم ، وحدث ميزان نتروجيني موجب إذا حدث الحقن في الحيوانات الصائمة . ويؤدي نقص هرمون النمو إلي زيادة في كولستيرول الدم مع زيادة في كمية الفوسفوليبيدات وحدث ترسيب للدهن في مناطق معينة (حول الأحشاء وتحت الجلد) . بينما يؤدي زيادة هذا الهرمون إلي قلة كمية الكولستيرول مع إنخفاض مخزون الجسم من الدهن . كما يرتفع مستوي الأحماض الدهنية الحرة في الدم وتزداد كمية الأجسام الكيتونية في البول .

وهرمون النمو تأثير علي تمثيل الأملاح بالجسم . فيساعد الحقن بالهرمون علي زيادة كمية الصوديوم والكلوريد مع زيادة السوائل الخلية ونقص كمية البوتاسيوم والفوسفور في السوائل البين خلوية . ويزيد هرمون النمو من درجة إمتصاص الكالسيوم البوتاسيوم والفوسفور في السوائل البين خلوية . ويزيد هرمون النمو من درجة أمتصاص الكالسيوم والمغنسيوم في القناة الهضمية مع زيادة إفرازها عن طريق البول .

وهرمون النمو فعل معاكس لهرمون الإنسولين حيث يؤدي حقنه في الفئران إلي ظهور أعراض مرض البول السكري . كما وجد يؤدي حقن الكلاب يوميا بهذا الهرمون إلي الإصابة بمرض البول السكري مع ضمور كلي في جزر لانجرهانز (وهي الجزء المفرز للإنسولين) في البنكرياس . ويعزي ذلك الضمور إلي إستمرار تنبيه جزر لانجرهانز مما يؤدي إلي إنهاكها نتيجة لفرط إفرازها لهرمون الأنسولين نتيجة للحقن .مستخلصات الغدة النخامية .

وهرمون النمو أثر واضح علي تثبيط مدي إستفادة الأنسجة من الجلوكوز نتيجة لإرتفاع مستوي الإنسولين في الدم . وطالما تصاحب زيادة إفراز هرمون النمو في الكلاب والقطة الإصابة بمرض البول السكري فإنه لا غرابة في أن نلاحظ ظهور مرض البول السكري علي جميع المرضى بمرض عملاقة الأطراف أو الـ (Acromegaly) . وعموما فيمكن إعتبار الإنسولين وهرمون النمو عوامل يكمل أحدهما الآخر . فكل منهما ينظم إمداد أنسجة الجسم من الطاقة . فبينما يصبح الإنسولين نشطا بعد الأكل مباشرة وهو الوقت الذي يكون فيه الجلوكوز أهم مصدر للطاقة في الجسم فإن

هرمون النمو يكون نشطا في حالة الجوع أو الصيام .

وتختلف درجة تركيز هرمون النمو في الحيوانات البالغة علي مدي الأربع وعشرون ساعة اليومية . فينخفض مستواه في الدم بعد الأكل مباشرة حتي يصبح من الصعب تقديره بينما يزداد درجة تركيزه قبل الأكلة الثانية مباشرة وأثناء الليل .

طرق تقدير هرمون النمو :

توجد عدة طرق بيولوجية تستخدم لتقدير هذا الهرمون نذكر منها ما يلي :

١- حقن الفئران الناضجة والتي ثبت وزنها بمحلول الهرمون تحت الغشاء البريتوني فيزداد وزنها بعد مدة تتراوح ما بين ١٥ : ٢٠ يوما .

٢ - حقن الفئران المنزوع غدها النخامية (عمر ٤ أسابيع) بمحلول الهرمون ثم يوقف الحقن لمدة ١٠ : ١٢ يوما ثم تحقن مرة أخرى فيزداد بذلك نموها

٣ - زيادة وزن الفئران القزمية بعد حقنها بمحلول هرمون النمو .

٢ - هرمون البرولاكتين : (PRL) Prolactin Hormone

يبلغ الوزن الجزيئي لهرمون البرولاكتين في الأغنام ٢٣٠٠ حيث يتكون من ١٩٩ حمضا

أمينيا بتتابع نبيته فيما يلي ويشبه تركيبه إلي حد كبير تركيب هرمون النمو .

Thr Pro Val Cys Pro Asn Gly Pro Gly Asp Cys Gln Val Ser Leu Arg Asp
Leu Phe Asp Arg Ala Val Met Val Ser His Tyr Ile His Asn Leu Ser Ser
Glu Met Phe Asn Glu Phe Asp Lys Arg Tyr Ala Gln Gly Lys Gly Phe Ile
Thr Met Ala Leu Asn Ser Cys His Thr Ser Ser Leu Pro Thr Pro Glu Asp
Lys Glu Gln Ala Gln Gln Thr His His Glu Val Leu Met Ser Leu Ile Leu
Gly Leu Leu Arg Ser Trp Asn Asp Pro Leu Tyr His Leu Val Thr Glu Val
Arg Gly Met Lys Gly Val Pro Asp Ala Ile Leu Ser Arg Ala Ile Glu Ile
Glu Glu Glu Asn Lys Arg Leu Leu Glu Gly Met Glu Met Ile Phe Gly Gln
Val Ile Pro Gly Ala Lys Glu Thr Glu Pro Tyr Pro Val Trp Ser Gly Leu
Pro Ser Leu Gln Thr Lys Asp Glu Asp Ala Arg His Ser Ala Phe Tyr Asn
Leu Leu His Cys Leu Arg Arg Asp Ser Ser Lys Ile Asp Thr Tyr Leu Lys
Leu Leu Asn Cys Arg Ile Ile Tyr Asn Asn Asn Cys

كما يمثل الشكل التالي تتابع الأحماض الأمينية وتتابع النيوكليوتيدات علي جزئ ال mRNA المكون للبرولاكتين الأدمي :

```

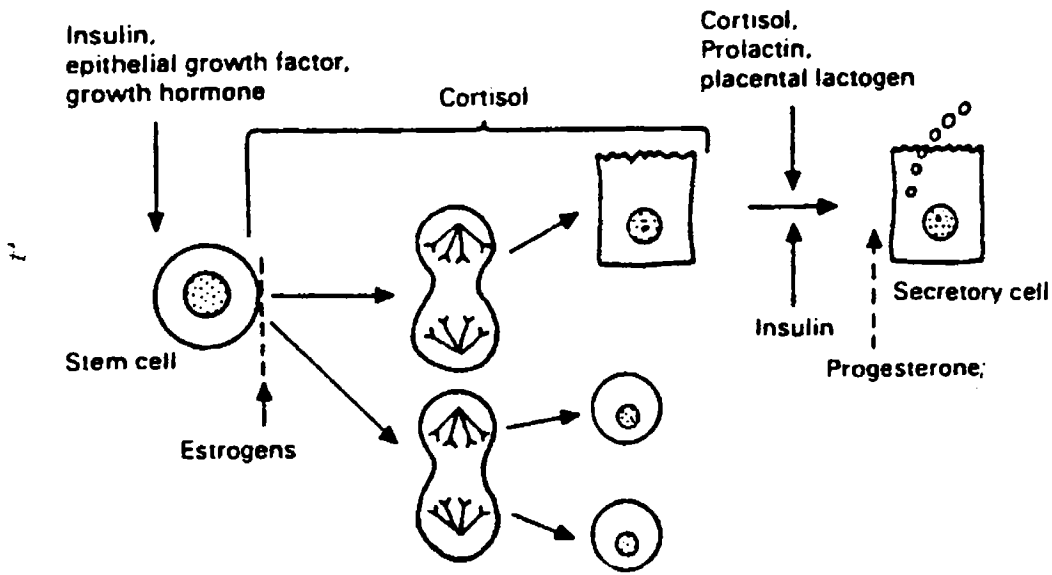
Met Asn Ile Lys Gly Ser Pro Trp Lys Gly Ser Leu Leu Leu Leu Leu Val
AAAC AUG AAC AUC UCG CCA UGG AAA GGG UCC CUC CUG CUG CUG CUG CUG GUG
1
Ser Asn Leu Leu Leu Cys Gln Ser Val Ala Pro Leu Pro Ile Cys Pro Gly Gly
UCA AAC CUG CUG CUG UGC CAG AGC GUG GCC CCC UUG CCC AUC UGU CCC GGC GGG
20
Ala Ala Arg Cys Gln Val Thr Leu Arg Asp Leu Phe Asp Arg Ala Val Val Leu
GCU GCC CGA UGC CAG GUG ACC CUU CGA GAC CUG UUU GAC CGC GCC GUC GUC CUG
30
Ser His Tyr Ile His Asn Leu Ser Ser Glu Met Phe Ser Glu Phe Asp Lys Arg
UCC CAC UAC AUC CAU AAC CUC UCC UCA GAA AUG UUC AGC GAA UUC GAU AAA CGG
40
Tyr Thr His Gly Arg Gly Phe Ile Thr Lys Ala Ile Asn Ser Cys His Thr Ser
UAU ACC CAU GGC CCG GGG UUC AUU ACC AAG GGC AUC AAC AGC UGC CAC ACU UCU
50
Ser Leu Ala Thr Pro Glu Asp Lys Glu Glu Ala Gln Gln Met Asn Gln Lys Asp
UCC CUU GCC ACC CCC GAA GAC AAG GAG CAA GCC CAA CAG AUG AAU CAA AAA GAC
60
Phe Leu Ser Leu Ile Val Ser Ile Leu Arg Ser Trp Asn Glu Pro Leu Tyr His
UUU CUG AGC CUG AUA GUC AGC AUA UUG CGA UCC UGG AAU GAG CCU CUG UAU CAU
70
Leu Val Thr Glu Val Arg Gly Met Gln Glu Ala Pro Glu Ala Ile Leu Ser Lys
CUC GUC ACG GAA GUA CGU GGU AUG CAA GAA GCC CCG GAG GCU AUC CUU UCC AAA
80
Ala Val Glu Ile Glu Glu Gln Thr Lys Arg Leu Leu Glu Gly Met Glu Leu Ile
GCU GUA GAG AUU GAG GAG CAA ACC AAA CGG CUU CUA GAG GGC AUG GAG CUG AUA
90
Val Ser Gln Val His Pro Glu Thr Lys Glu Asn Glu Ile Tyr Pro Val Trp Ser
GUC AGC CAG GUU CAU CCU GAA ACC AAA GAA AAU GAG AUC UAC CCU GUC UGG UCG
100
Gly Leu Pro Ser Leu Gln Met Ala Asp Glu Glu Ser Arg Leu Ser Ala Tyr Tyr
GGA CCU CCA UCC CUG CAG AUG GCU GAU GAA GAG UCU CGC CUU UCU GCU UAU UAU
110
Asn Leu Leu His Cys Leu Arg Arg Asp Ser His Lys Ile Asp Asn Tyr Leu Lys
AAC CUG CUC CAC UGC CUA CGC AGG GAU UCA CAU AAA AUC GAC AAU UAU CUC AAG
120
Leu Leu Lys Cys Arg Ile Ile His Asn Asn Asn Cys
CUC CUG AAG UGC CGA AUC AUC CAC AAC AAC AAC UGC
130

```

وتشير دراسات الفحص الكيميائي علي أن لل His -27 and His -30 تأثير في التداخل بين البرولاكتين ومستقبله علي الخلية .

التأثيرات البيولوجية لهرمون البرولاكتين :

إن تأثير البرولاكتين الأكثر وضوحاً هو إحداثه تمييز وتطور خلايا الغدد اللبنية (الثدي) بالإضافة إلى تنبيه هذه الخلايا لإنتاج وتكوين بروتينات اللبن وباقي مكوناته . وقد يعمل البرولاكتين كهرمون نمو ثانوي Secondary Growth Hormone علي الكبد بصفة خاصة إلا أن ميكانيكية فعله هذه غير مفهومة حتي الآن . هذا ولقد أثبتت نتائج العديد من الدراسات وجود ثلاثة هرمونات رئيسية لازمة لإتمام نمو وتطور الغدد اللبنية (الثدي) وهي البرولاكتين والإنسولين والكورتيزول . ويوضح الشكل التالي تأثيرات هذه الهرمونات علي نمو وتطور الضرع .



ويصور هذا الشكل خطوات تميز الخلايا المفرزة للبن في الضرع من الخلية الجذعية الطبيعية الأساسية Stem precursor cell . كما يوضح هذا الشكل أن هناك طورين واضحين في هذا الشأن : الأول يتم فيه تضاعف عددي Proliferative phase للخلايا الجذعية الطبيعية والثاني هو طور التمييز لهذه الخلايا differentiative phase .

فأثناء طور التضاعف : تنقسم الخلايا الجذعية إلى خلايا طليعية أو خلايا من نوع آخر . ويتم تنظيم عملية التضاعف هذه بواسطة هرمون الإنسولين وعامل النمو الأبيدرمي Epidermal Growth Factor (EGF) وهرمون النمو حيث تعمل جميعها كعوامل منبهة للإنقسام المبتوحيني Mitogenic stimuli . وقد يزيد البرولاكتين من حساسية الخلايا الجذعية لفعل الإنسولين أو قد يكون له تأثير كعامل منبه للإنقسام

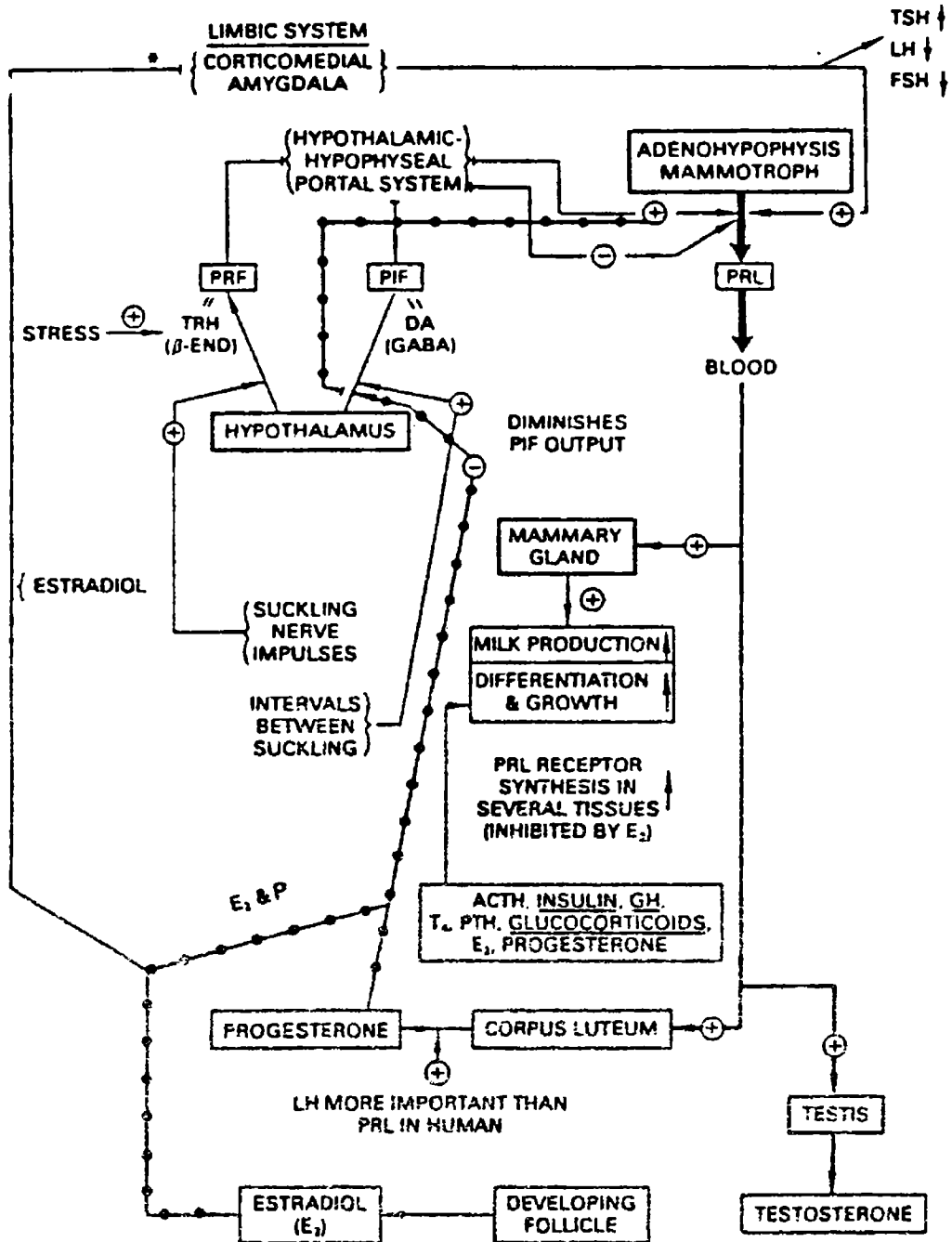
ويعمل البرولاكتين علي زيادة تكوين مستقبلاته علي حدر خلايا الثدي كما قد يزيد مستوي البروتينات المرتبطة بالأدينوزين أحادي الفوسفات Cyclic AMP binding prpteins في خلايا الثدي المتكونة في هذه المرحلة . وينظم هرمون الدرقية كمية البرولاكتين المتاحة للغدة اللبنية واللازم لهذه التأثيرات . ولما كان لهرمون إفراز الدرقية TSH والذي يتأثر سلبيا بمستوي الثيروكسين في الدم فإن معدل إفراز كل من الـ TSH والبرولاكتين تتناقص بزيادة مستوي الثيروكسين في الدم . ولذا فان لحالة الدرقية في الإناث أهمية خاصة في تحديد كمية البرولاكتين المتاحة للعمليات السابق الاشارة اليها .

وأثناء طور التميز :تشارك العديد من الهرمونات في إتمام هذا الطور . فلهرمون الكورتيزول تأثيرات هامة في هذا المجال أما الإنسولين والبرولاكتين فتعتبر هرمونات محددة حيث يمكن تكوين الخلايا المفرزة لللبن في غياب هرمون البرولاكتين إلا أنه لا يمكنها إنتاج مكونات اللبن . ونتجة لذلك يزيد الاعتقاد بأن للبرولاكتين تأثير منظم لتكوين الأحماض النووية الريبوسومية الرسولوة (mRNA) المكونة لبروتينات اللبن . الا أن للكورتيزول دور في هذه العملية. كما قد يحتاج البرولاكتين إلى فعل الكورتيزول ليتمكن من زيادة معدل تكوين الـ(mRNA) المكونة لبروتينات اللبن. وعليه فإنه إذا كان للكورتيزول هذا الدور الهام فيمكن للمرء من الوصول إلى شرح منطقي لتفسير سبب التأثير المانع لإرتفاع مستوي البروجستيرون أثناء الحمل علي إنتاج اللبن في الضرع . فمن

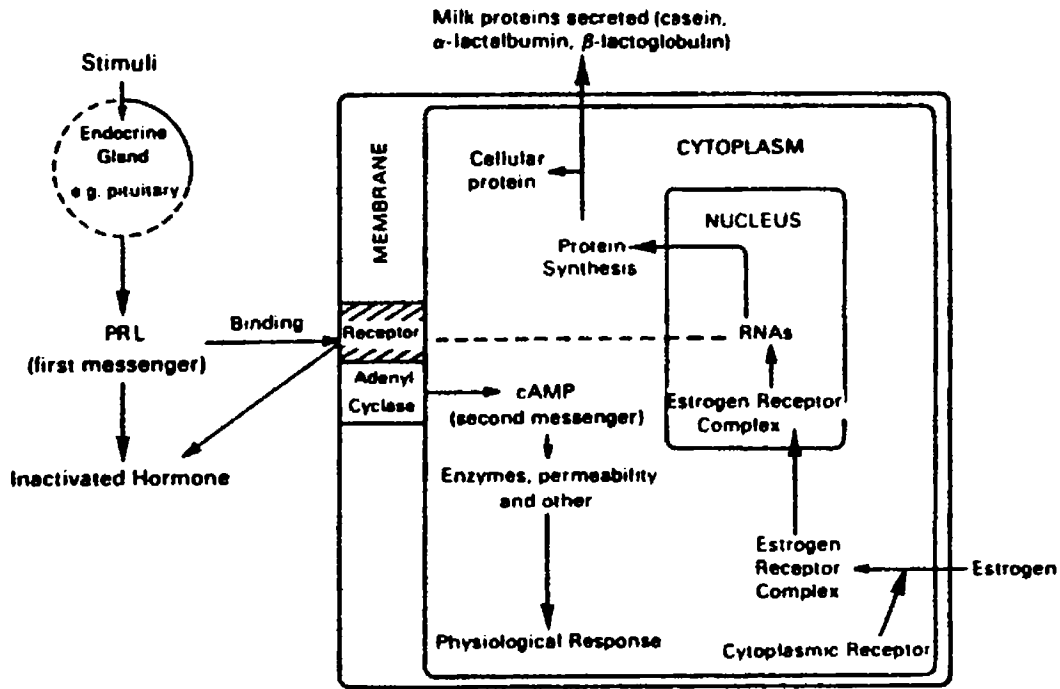
المعروف أن البروجستيرون منافس قوي للكورتيزول علي مستوي قدرته علي الإرتباط بمستقبله علي خلايا الشدي . فقد يؤدي إرتفاع مستوي البروجستيرون أثناء الحمل شغل مستقبلات الجلوكوكورتيكويد . إلا أنه عند نهاية فترة الحمل وعندما يحدث إنخفاض شديد في مستوي البروجستيرون مما يمكن الكورتيزول من الإلتصاق بمستقبله وأحداث تأثيره علي مساعدة البرولاكتين من تكوين الأحماض النووية الريبوسومية الرسولة (mRNA) المكونة لبروتينات اللبن .

بالإضافة لما تقدم فإنه من الضروري التأكيد علي أن لكل من الإستروجين والبروجستيرون تأثيرات هامة لتنبية تطور الغدد اللببية (الشدي) فنبه الإستروجين تطور القنوات اللببية كما يحدث إنخفاضا في عامل تثبيط البرولاكتين (PIF) (الدوبامين) ليزيد من إفراز البرولاكتين . بينما ينبه البروجستيرون تطور الحويصلات اللببية ويخفض أيضا من معدل إفراز عامل تثبيط البرولاكتين . وقد يكون للإستروجين - بالإضافة إلي ذلك - تأثير مفيد علي إفراز البرولاكتين . وعليه فإنه علي الرغم من إفراز البرولاكتين أثناء الحمل إلا أنه لا يتكون اللبن نظرا لإرتفاع مستوي البروجستيرون الذي يؤدي إلي شغل مستقبلات الجلوكوكورتيكويد علي حدر خلايا الضرع . إلا أنه تبدأ الغدد اللببية في إنتاج اللبن عندما ينخفض مستوي البروجستيرون قرب نهاية الحمل كما سبق أن أوضحنا .

ويوضح الشكل التالي طريقة تنظيم إفراز البرولاكتين من النخامية الغدية وملخصا لتأثيراته البيولوجية في هذا الصدد . ولقد رمز لعملية التنبية بالعلامة (+) ولعملية التثبيط بالعلامة (-) .



وتعتبر خلايا الغدد اللبنية (الثدي) الخلايا الأساسية المستهدفة لفعل البرولاكتين في الأنثى . ويمثل الشكل التالي ميكانيكية تأثير هذا الهرمون لشرح تأثيراته البيولوجية في تنبيه مكونات اللبن المختلفة. فكما هو معروف أن للبرولاكتين مستقبلاته علي حدر الخلايا الثديية إلا أنه لم يثبت حتي الآن ما إذا كان للبرولاكتين المقدرة علي تنشيط الـ Adenylate cyclase . ويجدر الإشارة إلي أنه بمجرد تفاعل البرولاكتين مع مستقبلاته علي حدر الخلايا يحدث تنشيط لنويات تلك الخلايا لتكوين الحمض النووي الـ (mRNA) الخاص بتكون بروتينات اللبن مثل : الكازين - وألفا لكتاليومين - وبيتا لكتاجلوبولين Casin , Alfa lactalbumen and Beta lactaglobulin



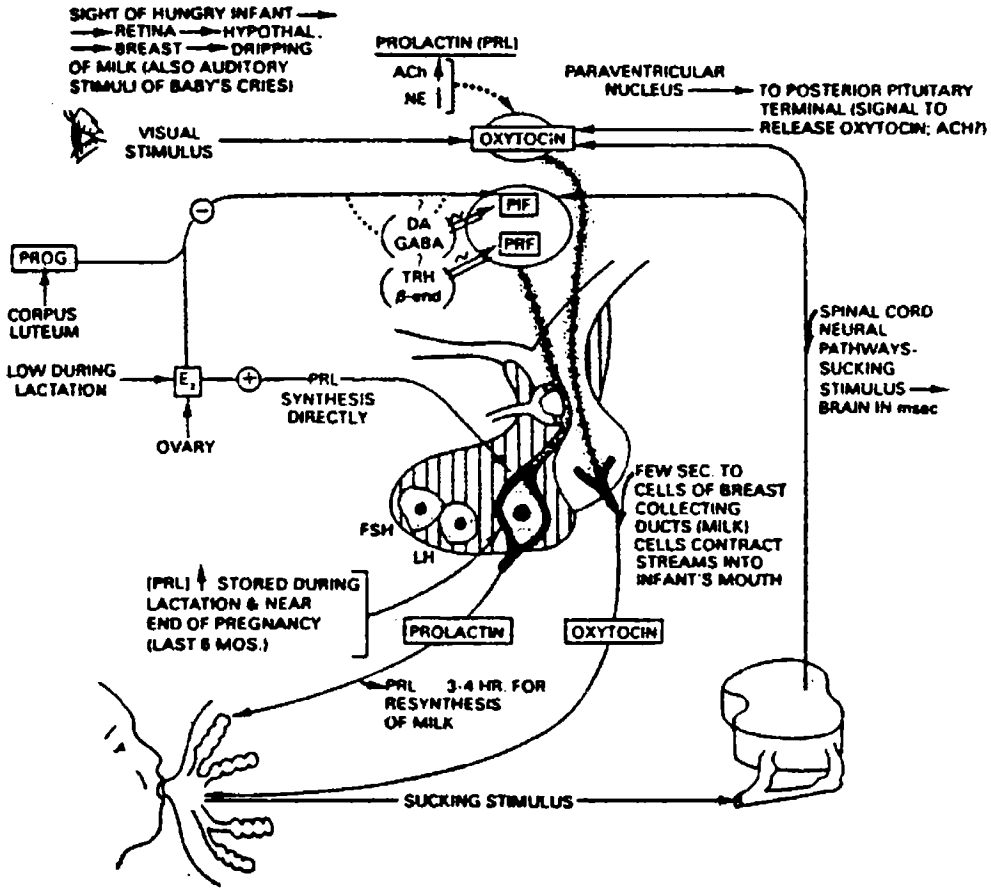
ويسود الآن إعتقاد بأن البرولاكتين يفرز من الخلايا المعروفة بأسم الـ Mammatrope الموجودة بالنخامية القاعدية تحت التأثير المنظم لعامل إفراز البرولاكتين (PRF) وعامل تثبيط البرولاكتين (PIF) ويرتبط عامل التثبيط (PIF) تركيبيا بالدوبامين (DA) Dopamine بل يكاد

يتمثل معه تماما حيث يقوم بتنشيط إفراز البرولاكتين . ويساعد عامل إفراز البرولاكتين (PRF) مع هرمون إفراز الهرمون المنبه للدرقية (TRH) - الذين يكادا أن يتطابقا - علي إحداث إفراز البرولاكتين في خلايا ال Mammotrope للنخامية الغدية . ويجب ملاحظة ما لبعض الهرمونات الأخرى من تأثير علي معدل إفراز البرولاكتين إما من خلال تأثيراتها علي معدل إفراز الـ (PRF) أو من خلال تأثيراتها المباشرة علي النخامية الغدية . فالبروجستيرون والاستروجين يشبطان إفراز عامل تنشيط إفراز البرولاكتين (PIF) وبالتالي يساعدان علي إفراز البرولاكتين . أما الإستروجين منفردا فيؤثر علي خلايا ال Mammotrope ليزيد من قدرتها علي إفراز البرولاكتين .

ويتكون البيتا أندورفين (β -endorphin) - في حالات الإجهاد - من البيتا ليبوتروبين الـ (β -LPH) في خلايا ال Corticotrope حيث تساعد علي إفراز البرولاكتين من خلايا ال Mammotrope أما هرمون الكورتيزول الذي يفرز من قشرة غدة فوق الكلية فله تأثير إغذائي عكسي سالب Negative feedback علي خلايا ال Mammotrope لتنشيط إفراز البرولاكتين .

أما أثناء الرضاعة فإن التأثير الذي يكون مسيطرا علي إفراز البرولاكتين هو الإشارات الناتجة من النبضات العصبية لأعصاب الثدي والتي تصل إلي النخاع الشوكي ثم إلي المخ في أقل من جزئ من الثانية حيث تحدث تنبيه سريع لإفراز كل من الـ (PRF) والـ (TRH) الذين يؤثران بدورهما علي خلايا ال Mammotrope لإفراز البرولاكتين . ويجدر الإشارة أنه يمكن إحداث نفس هذا التأثير بتنبية الخلايا العصبية المقترزة للسيروتونين (Seratnergic) والبيتا أندورفين (β -endorphin) حيث يؤدي ذلك إلي زيادة إفراز هرمون البرولاكتين .

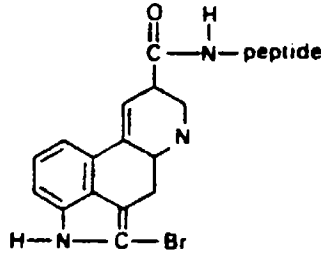
ويمثل الشكل التالي التنظيم الهرموني العصبي للرضاعة وإدرار اللبن :



ويحدث إعداد لإفراز البرولاكتين في الدم خلال دقائق قليلة من بدء الرضاعة وتسمى هذه المرحلة
بمرحلة إستنفاد النخامية Pituitary depletion stage بعدها يبدأ إفراز البرولاكتين في الدورة الدموية
بمعدل ثابت دقيقة بدقيقة دون إرتباط بطول فترات ما قبل الرضاعة. ويستمر معدل الإفراز ثابتا حتي
ينفذ مخزون البرولاكتين في الغدة النخامية فينخفض هذا المعدل. وينبسط عامل التثبيط أو الدوبامين (PIF
or Dopamine) خلال الفترات التي تتخلل الرضاعة لتخفيض معدل إفراز البرولاكتين.

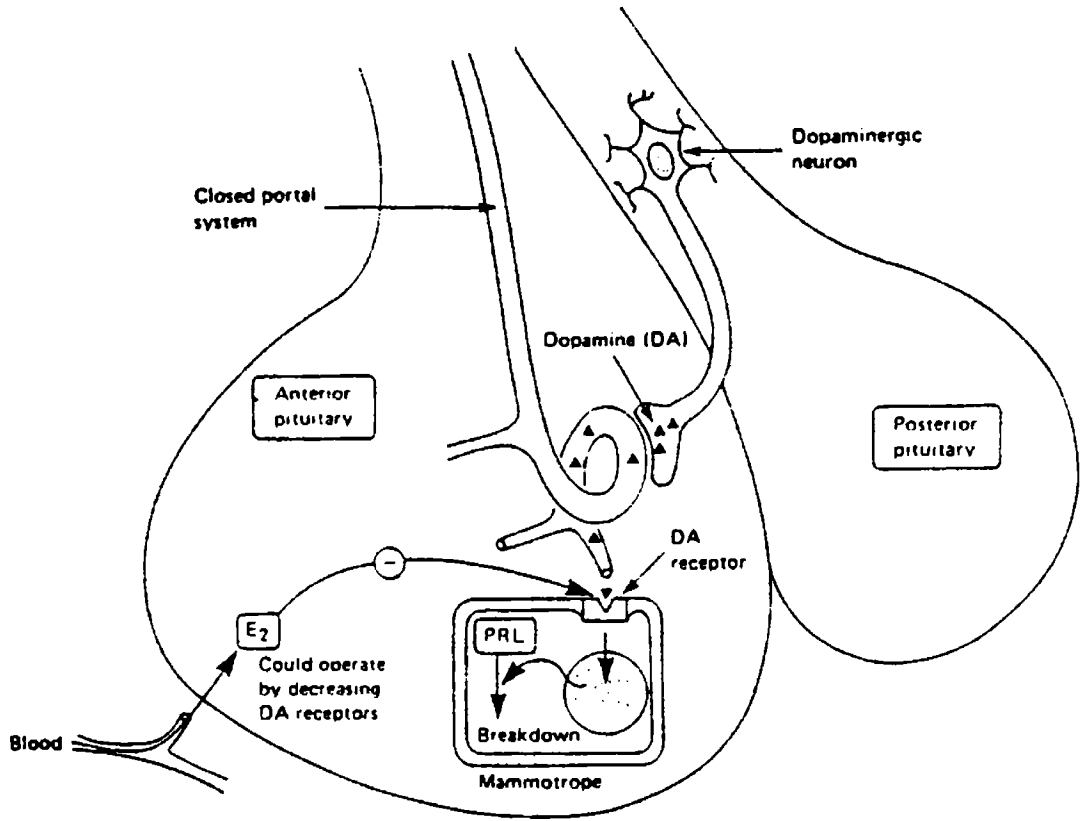
ويعمل عقار البروموكربتئين Bromocryptine وتركيبه 2-bromo- α ergocryptine

علي تثبيط البرولاكتين شأنه في ذلك شأن الدوبامين أو عامل تثبيط البرولاكتين (PIF or Dopamine) وفيما يلي بيان التركيب البنائي لهذا العقار :



ويحدث هذا العقار إنخفاضا في معدل تخليق البرولاكتين وخفض تركيزه في الدم . ويستعمل هذا العقار عندما يراد إيقاف إنتاج اللبن عند الفطام . وقد يؤدي إعطاؤه فجأة إلى منع تطور التهاب الضرع Mastitis وعدوي الضرع نتيجة لركود اللبن فيه . ويستعمل من الناحية التجريبية لكشف إمكان زوال أمراض الضرع الناتجة من زيادة إفراز البرولاكتين .

وكما سبق أن ذكرنا من قبل فيبدو أن الدوبامين عبارة عن عامل تثبيط إفراز هرمون البرولاكتين (PIF) Prolactin Inhibiting Factor حيث ثبت أن إفرازه يكون من النخامية العصبية أكثر من كونه من الهيبوثالاماس . فيحتوي مستخلص النخامية العصبية علي مستويات عالية من الدوبامين . ولقد لوحظ زيادة تركيز هرمون البرولاكتين في الدم عند إزالة النخامية العصبية وعليه رجح أن يكون الدوبامين هو إفراز النخامية العصبية حيث يصل إلي النخامية الغدية عن طريق الأوعية الدموية البابية النخامية القصيرة حيث يشارك في تنظيم إفراز البرولاكتين من خلايا Mammotrope وهو ما تم تصويره تخطيطيا في الشكل التالي :



ويساعد البرولاكتين علي ميل الطيور إلي الرقاد وعناية أمهات الأرانب بالعش . وعموما يمكن القول بأن للبرولاكتين تأثير خاص علي ظهور سلوك الأمومة في إناث الحيوانات . أما في الذكور فيؤثر البرولاكتين علي الخصية لتنبية تكوين هرمون التستوستيرون Testosterone . وللبرولاكتين تأثير خاص في الحمام حيث يسبب إفراز لبن الحوصلة Crop milk لتغذية صغارها . كما أنه يزيد من كمية الطعام المأكول وزيادة وزن وكبر الأحشاء . الداخلية مثل الأمعاء الدقيقة والكبد كما أن له تأثير مضاد للإنسولين Antiinsulin effect . ويؤدي إستئصال الدرقية إلي حدوث نقص في كمية اللبن ونسبة الدهن ويعزي ذلك إلي تأثير الثيروكسين علي معدل التمثيل الغذائي العام وعلاقة الثيروكسين بعامل إفراز الهرمون المنبه للدرقية (TRH) من الهيبوثالاماس وهو ما سبق أن أوضحناه .

وتؤدي الرضاعة الطبيعية للمولود - وفي الأوقات التي يريد فيها الرضاعة ولمدة طويلة - إلى ندرة حدوث الحمل خلال تلك الفترة . وقد يرجع ذلك إلى استمرار إفراز البرولاكتين وبمعدلات عالية من النخامية الغدية إستجابة لاستمرار الرضاعة مما قد يؤثر علي تقليل إفراز هرمونات الإفراز للهرمونات المنبهة للغدد الجنسية GnRH من الهيبوثالاماس .

ويؤدي تعرض الحيوان لأي نوع من الاجهاد (Stress) إلى زيادة معدل إفراز كل من الـ ACTH , β -LPH , and β -endorphin من خلايا الـ Corticotroph في النخامية الغدية . ويتفاعل الـ β -endorphin علي ما يبدو مع المستقبل الذي ينظم إفراز البرولاكتين من خلايا الـ Mammatrope المفرزة له . وقد يتم إفراز هرمون النمو بجانب إفراز البرولاكتين نتيجة لفعل البيتا إندورفين . ويلخص الجدول التالي العوامل المؤثرة علي معدل إفراز هرموني النمو والبرولاكتين ويشير الحرف (N) إلى عدم وجود أي إختلاف في معدل الإفراز (طبيعي) ويشير السهم المتجه إلى أعلي إلى زيادة معدل الإفراز أما المتجه إلى أسفل فيشير إلى قلة الإفراز وعدد الأسهم إلى درجة التأثير

Factor	Prolactin	Growth hormones
Physiologic		
Sleep	↑ ↑	↑ ↑
Nursing	↑ ↑ ↑	N
Breast stimulation (not postpartum)	↑	N
Stress	↑ ↑	↑ ↑
Hypoglycemia	↑	↑ ↑
Glucose	N or ↓	↓
Strenuous exercise	↑	↑
Sexual intercourse (women)	↑	N
Pregnancy	↑ ↑ ↑	N
Estrogens	↑	↑
Hypothyroidism	↑	N
Pharmacologic		
L-Dopa	↓ ↓	↑ ↑
Apomorphine	↓ ↓	↑ ↑
Ergot derivatives	↓ ↓	↑
Phenothiazines, butyrophenones	↑ ↑	N or ↓
Thyrotropin-releasing hormone	↑ ↑	N
Somatostatin	N	↓
Opiates ^b	↑	↑

وتحتوي حدر خلايا العديد من الأنسجة الأخرى - غير خلايا أنسجة الغدد اللبنيّة - مثل أنسجة الكبد - الكلية - غدة فوقالكلية - الخصية - الخ علي مستقبلات البرولاكتين . ويبدو أن للبرولاكتين تأثيرا مساعدا لتأثير ال (LH) علي خلايا لبديج Leydge الموجودة في الخصية لإنتاج هرمون التستوستيرون . كما يزيد البرولاكتين الكولستيرول في الخصية علي هيئة إستر مما قد يعطي دلالة علي دور البرولاكتين في نقل طلائع الليبوبروتينات لتخليق الإسترويد. ويعمل البرولاكتين مع التستوستيرون علي تنبيه نمو وزيادة النشاط الإفرازي للبروستاتا والحويصلان المنوية . إلا أن هذا التأثير لم يثبت حتي الآن في الإنسان . كما لم يصبح واضحا الدور الفسيولوجي للبرولاكتين في الرجال . ويتم تنظيم مستقبلات البرولاكتين علي الغشاء الخلوي لخلايا الكلية وغدة فوق الكلية بواسطة الجلوكوكورتيكويدات ويقلل إستتصال النخامية عدد تلك المستقبلات ويزيد الحقن بالجلوكوكورتيكويدات من زيادة هذا الإخفاض في عدد المستقبلات في الكلية وغدة فوق الكلية

العوامل المؤثرة علي معدل إفراز البرولاكتين :

مما تقدم نستطيع أن نوجز أهم العوامل المؤثرة علي معدل إفراز البرولاكتين فيما يلي :

(١) الهرمونات الجنسية : يثبط كل من الإستروجين والبروجسترون معدل إفراز البرولاكتين فيقل إفرازه تدريجيا وبالتالي يقل إفراز اللبن في الحيوانات الحلابة عند حدوث الحمل أثناء فترة الأدرار ونتيجة لزيادة معدل إفراز هرمونات المبيض والمشيمة .

(٢) التنبيهات العصبية التي ترد للغدة النخامية من الثدي والرحم : يقع تنظيم إفراز البرولاكتين تحت تأثير التنبيهات العصبية التي تصل الي النخامية الغدية من الرحم والثدي . ومما يؤيد ذلك المظاهر التالية (١) وقف إفراز اللبن نتيجة لعدم حلب الحيوان أو عدم قيام الأم برضاعة ولبدها وإستمرار إمتلاء الثدي باللبن . ويعزى ذلك إلي وقف التنبيهات العصبية من الثدي إلي النخامية.

(٢) وقف إفراز اللبن طالما كان الرحم ممتلئا وهو ما يحدث أثناء الحمل .

٣ - الهرمون المنبه للغدة الدرقية :

3-Thyroid Stimulating Hormone (TSH) :

يلعب الوزن الجزيئي للهرمون المنبه للغدة الدرقية ٢٨٣٠٠ حيث يحتوي علي ٢١١ حمضا أمينيا . وتبلغ فترة نصف العمر له في الدم ٣٠ دقيقة . ويرتبط هذا الهرمون تركيبيا بالهرمونات المنبهة للغدد الجنسية (Gn H) والتي تشمل هرمونات الـ FSH والـ LH فتتكون كل هذه الهرمونات من وحدتين تركيبيتين (الفا وبيتا) وتتطابق وحدات الفا في كل هذه الهرمونات حيث تبلغ وزنها الجزيئي ١٣٠٠٠ كما يتحدد الاختلاف الوظيفي لكل منها علي درجة اختلاف الوحدة بيتا . ويحتوي كل من هذه الهرمونات الببتيدية علي عدد من سلاسل كربوهيدراتية مرتبطة إرتباطا إسهاميا Covalently linked بسلسلة الببتيد وهو ما يصوره الشكل التالي :

		NH ₂ -Phe Pro Asp Gly Glu Phe Thr Met	13
TSH-β		NH ₂ -Phe Cys Ile Pro Thr Glu Tyr Met Met His Val Glu Arg CHO	20
LH-β	Acyl-Ser Arg Gly Pro Leu Arg Pro Leu Cys Glu Pro Ile Asn Ala Thr Leu Ala Ala Gln Lys		28
α	9 Glx Gly Cys Pro Gly Cys Lys Leu Lys Glu Asn Lys Tyr Phe Ser Lys Pro Asx Ala Pro CHO		23
TSH-β	14 Lys Glu Cys Ala Tyr Cys	Leu Thr Ile Asn	30
LH-β	21 Glu Ala Cys Pro Val Cys	Ile Thr Phe Thr	48
α	29 Ile Tyr Gln Cys Met Gly Cys Cys Phe Ser Arg Ala Tyr Pro Thr Pro Ala Arg Ser Lys		43
TSH-β	24 Thr Thr Val Cys Ala Gly Tyr Cys Met Thr Arg Asx Val Asx Gly Lys Leu Phe Leu Pro		50
LH-β	31 Thr Ser Ile Cys Ala Gly Tyr Cys Pro Ser Met Lys Arg Val Leu Pro Val Ile Leu Pro CHO		67
α	49 Lys Thr Met Leu Val Pro Lys Asn Ile Thr Ser Glx Ala Thr Cys Cys Val Ala Lys		63
TSH-β	44 Lys Tyr Ala Leu Ser Gln Asp Val Cys Thr Tyr Arg Asp Phe Met Tyr Lys Thr Ala Glu		69
LH-β	51 Pro Pro Met Pro Gln Arg Val Cys Thr Tyr His Glu Leu Arg Phe Ala Ser Val Arg CHO		86
α	68 Ala Phe Thr Lys Ala Thr Val Met Gly Asn Val Arg Val Glx Asn His Thr Glx Cys		83
TSH-β	64 Ile Pro Gly Cys Pro Arg His Val Thr Pro Tyr Phe Ser Tyr Pro Val Ala Ile Ser Cys		89
LH-β	70 Leu Pro Gly Cys Pro Pro Gly Val Asp Pro Met Val Ser Phe Pro Val Ala Leu Ser Cys		96
α	87 His Cys Ser Thr Cys Tyr Tyr His Lys Ser-COOH	96	103
TSH-β	84 Lys Cys Gly Lys Cys Asx Thr Asx Tyr Ser Asx Cys Ile His Glu Ala Ile Lys Thr Asn		109
LH-β	90 His Cys Gly Pro Cys Arg Leu Ser Ser Thr Asp Cys Gly Pro Gly Arg Thr Glu Pro Leu		113
TSH-β	104 Tyr Cys Thr Lys Pro Gln Lys Ser Tyr Met-COOH		120
LH-β	110 Ala Cys Asp His Pro Pro Leu Pro Asp Ile Leu-COOH		٦.

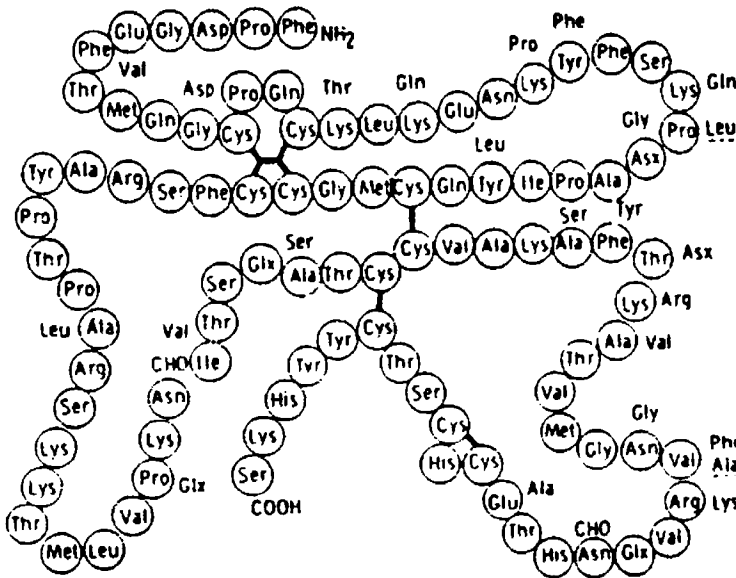
ويصور هذا الشكل تركيب الوحدتين التركيبيتين لكل من هرموني الـ TSH والـ LH .
ومنه يمكن ملاحظة مدى التشابه الكبير بين تركيب كلا الهرمونين . كما يمكن ملاحظة تطابق
الوحدة التركيبية الفا ومدى تطابق بعض أجزاء تنابع الأحماض الأمينية في الوحدة التركيبية بيتا .
وتشير الـ CHO إلى أماكن إرتباط سلاسل الكربوهيدرات في التركيب البنائي .
وهرمون الـ TSH تأثير مباشر علي الغدة الدرقية حيث يقوم بتنشيط وزيادة إفراز هذه الغدة
لهرموناتها . وللجرعات القليلة جدا منه تأثير فعال علي أنسجة الحويصلات الغدية للغدة الدرقية .
وينحصر هذا التأثير علي تنظيم معدل إستهلاك أنسجة الغدة الدرقية من اليود وبالتالي فهو يؤثر علي
تكوين الثيروكسين Thyroxine من الثيروزين ثنائي اليود Diiodotyrosine وهو ما أثبتته الأبحاث
التي أجريت بإستعمال اليود ذو النشاط الإشعاعي Radio active iodine . ويزيد الحقن
بمستخلصات النخامية الغدية الحامضية والقاعدية النشاط الوظيفي للغدة الدرقية الطبيعي . بينما
يؤدي إستئصال النخامية الغدية إلى ضمور في الغدة الدرقية وإخفاض واضح في معدل التمثيل الغذائي
الذي يمكن علاجه بالحقن بمستخلصات الغدة النخامية . ويصحب إخفاض درجة نشاط الغدة
النخامية وهو ما يسمى Hypo-pituitarism إخفاضا في معدل التمثيل الغذائي القاعدي BMR في
الإنسان وقد تظهر أعراض الأوديميا المخاطية أو المكسوديميا Myxoedema . أما في حالة الإصابة بمرض
ضخامة الأطراف المعروف بإسم الـ Acromegaly والناتج من فرط نشاط الغدة النخامية المعروف
بالـ Hyper-pituitarism يصبح معدل التمثيل الغذائي القاعدي أعلي من معدله الطبيعي بكثير .
ولا يؤدي إستئصال الغدة النخامية إلى أي تأثير علي معدل التمثيل الغذائي القاعدي في
الحيوانات المستأصل منها الغدة الدرقية Thyroidectomy .
بالإضافة إلى ما تقدم - فانه يلاحظ إرتفاع تركيز هرمون الـ TSH في الدم في حالات
الأوديميا المخاطية كما يرتفع تركيز مواد شبيهة بالـ TSH في الدم في حالات إخفاض الحرارة الجولية
بينما يرتفع بإرتفاع درجة الحرارة .

من كل ما تقدم يتضح ما لهرمون ال TSH من تأثير فعال علي تنظيم نشاط الغدة الدرقية إلا أنه يجب ملاحظة أن مرض جحوظ العينين الناتج من زيادة نشاط الغدة النخامية لا يرجع إلي زيادة نشاط الغدة الدرقية . فلقد وجد أنه لا يحدث الإصابة بهذا المرض في حالات فرط نشاط الغدة الدرقية Hyper - thyroidism كما لا يؤدي الحقن بمستخلصات الغدة الدرقية إلي ظهور هذا المرض بل علي العكس تحدث الإصابة به عند الحقن بمستخلص النخامية الغدية حتي في الحالات التي تم فيها إستئصال الغدة الدرقية . وعلي ذلك فمن المعتقد أن الإصابة بمرض جحوظ العينين تنتج من تأثير مادة أخرى تفرز من النخامية الغدية وهو ما أثبتته العلم بعد ذلك حيث تم فصل هذه المادة وسميت بالمادة المحدثة لجحوظ العينين (EPS) Exophthalmos - producing substance .

٤ - الهرمون المنبه لنمو الحويصلة المبيضية :

4 - Follicle - Stimulating Hormone (FSH) :

يبلغ الوزن الجزيئي للهرمون الأدمي ٣٤٠٠٠ . ويتكون من ٢١٠ حمضا أمينيا مرتبة في وحدتين تركيبيتين . ويبلغ فترة نصف العمر لهذا الهرمون في الدم ٢٤٠ دقيقة . ويوضح الشكل التالي تتابع الأحماض الأمينية في الوحدة التركيبية ألفا في هرمون ال (LH) في الأغنام والأبقار حيث يوضح الحمض الأميني خارج الدائرة في التابع الحادث في الهرمون الأدمي أما الأحماض الأمينية المميزة بخط من تحتها فتشير الى التابع الموجود في الوحدة التركيبية ألفا في هرمون ال (LH) في الخنزير . ومما يجدر الإشارة إليه أن الوحدة التركيبية ألفا في هرمون ال (TSH) مشابهة لتلك الخاصة بهرموني ال (FSH) وال (LH) .



كما يوضح الشكل التالي تتابع الأحماض الأمينية في الوحدة التركيبية بيتا لهرمون ال (FSH) بالإضافة إلى مقارنة بين الهرمونات الجليكوبروتينية Glycoprotein hormones والتي تشمل ال (TSH)

وال (FSH) وال (LH) في الخنازير (P) والابقار (b) والاعتمام (O) بالإضافة الى هرمون ال (hCG) Human chorionic gonadotropin الأدمي .

		10	20
hTSH-β		Phe — Ile — Thr-Glx-lyr-(Met, Thr, His, Val, —	lArg-Arg-Glx — Ala-
pTSH-β		Phe — Ile — Thr-Glu-Tyr-Met-Met-His-Val —	Arg-Lys-Glu — Ala-
bTSH-β		Phe — Ile — Thr-Glu-Tyr-Met-Met-His-Val —	Arg-Lys-Glu — Ala-
b, αH-β	Ser-Arg-Gly-Pro-Leu-Arg-Pro-Leu-Cys-Gln-Pro-Ile-Asn-Ala-Thr-Leu-Ala-Ala-Glu-Lys-Glu-Ala-Cys-Pro-		
PLH-β	— — — — — — — — — —	Arg	Asp — — — —
HLH-β	— — Glx — — — — — — — — — —	Trp — Glx — — — — — — — — — —	Val — — — — — — — — — —
hCG-β	— — Lys-Gln — — — — — — — — — —	Arg — Arg — — — — — — — — — —	Val — — — — — — — — — —
hFSH-β	— — — — — — — — — —	(Asx-Ser) — — — — — — — — — —	Glu-Leu-Thr — Ile — Ile — — — — — — — — — —

	30	40
hTSH-β	Tyr — Leu — Ile-Asn — — — — — — — — — —	Met, Thr, lArg-Asx-Ile-Asx-Gly-Lys-Leu-Phe-
pTSH-β	Tyr — Leu — Val-Asn-Ser — — — — — — — — — —	Met-Thr-lArg-Asx-Phe-Asx-Gly-Lys-Leu-Phe-
bTSH-β	Tyr — Leu — Ile-Asn-Thr-Thr-Val — — — — — — — — — —	Met-Thr-Arg-Asx-Val-Asx-Gly-Lys-Leu-Phe-
b, αH-β	Val-Cys-Ile-Thr-Phe-Thr-Thr-Ser-Ile-Cys-Ala-Gly-Tyr-Cys-Pro-Ser-Met-Lys-Arg-Val-Leu-Pro-Val-Ile-	
PLH-β	— — — — — — — — — —	Arg — — — — — — — — — —
HLH-β	— — — — — — — — — —	Val-Asx — — — — — — — — — —
hCG-β	— — — — — — — — — —	Val-Asn — — — — — — — — — —
hFSH-β	Phe — — — — — — — — — —	Ser-Ile-Asn — — — — — — — — — —

	50	60	70
hTSH-β	— — — — — — — — — —	Lys-Tyr-Ala-Leu-Ser — — — — — — — — — —	Asx — — — — — — — — — —
pTSH-β	— — — — — — — — — —	Lys-Tyr-Ala-Leu-Ser — — — — — — — — — —	Asx — — — — — — — — — —
bTSH-β	— — — — — — — — — —	Lys-Tyr-Ala-Leu-Ser — — — — — — — — — —	Asp — — — — — — — — — —
b, αH-β	Leu-Pro-Pro — — — — — — — — — —	Met-Pro — — — — — — — — — —	Gln-Arg-Val-Cys-Thr-lyr-His-Glu-Leu-Arg-Phe-Ala-Ser-Val-Arg-Leu-Pro-
PLH-β	— — — — — — — — — —	Val — — — — — — — — — —	Pro — — — — — — — — — —
HLH-β	— — — — — — — — — —	Val — — — — — — — — — —	Pro — — — — — — — — — —
hCG-β	— — — — — — — — — —	Ala — — — — — — — — — —	Leu — — — — — — — — — —
hFSH-β	Ala-Lys-Pro-Arg-Ile — — — — — — — — — —	Lys-Thr — — — — — — — — — —	Phe-Lys-Glu — — — — — — — — — —

	80	90
hTSH-β	— — — — — — — — — —	Leu-His — — — — — — — — — —
pTSH-β	— — — — — — — — — —	His-His — — — — — — — — — —
bTSH-β	— — — — — — — — — —	Arg-His — — — — — — — — — —
b, αH-β	Gly-Cys-Pro-Pro-Gly-Val-Asp-Pro-Met-Val-Ser-Phe-Pro-Val-Ala-Leu-Ser-Cys-His-Cys-Gly-Pro-Cys-Arg-	
PLH-β	— — — — — — — — — —	Thr — — — — — — — — — —
HLH-β	— — — — — — — — — —	Arg — — — — — — — — — —
hCG-β	— — — — — — — — — —	Arg — — — — — — — — — —
hFSH-β	— — — — — — — — — —	Ala-His-His-Ala — — — — — — — — — —

	100	110
hTSH-β	Thr-Asx-Tyr-Ser — — — — — — — — — —	Ile-His (Glu, Ala, Ile) Lys-Thr-Asx-Tyr — — — — — — — — — —
pTSH-β	Thr-Asx-Tyr-Ser — — — — — — — — — —	Ile-His-Glx-Ala-Ile-Lys-Thr-Asx-Tyr — — — — — — — — — —
bTSH-β	Thr-Asx-Tyr-Ser — — — — — — — — — —	Ile-His-Glu-Ala-Ile-Lys-Thr-Asn-Tyr — — — — — — — — — —
b, αH-β	Leu-Ser-Ser-Thr-Asp-Cys-Gly-Pro-Gly-Arg-Thr-Glx-Pro-Leu-Ala-Cys-Asx-His-Pro-Pro-Leu-Pro-Asp-Ile-	
PLH-β	— — — — — — — — — —	Ser — — — — — — — — — —
HLH-β	(Arg) — — — — — — — — — —	Thr-Ser — — — — — — — — — —
hCG-β	(Arg) — — — — — — — — — —	Thr — — — — — — — — — —
hFSH-β	Ser-Asp — — — — — — — — — —	Thr-Val-Arg-Gly-Leu-Gly — Ser-lyr — — — — — — — — — —

bTSH-β
b, αH-β Leu-COOH
PLH-β Leu
HLH-β
hCG-β Ser-Ser-Lys-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Leu-Pro-Ser-Pro-Ser-Arg-Leu-Pro-Gly-Pro-Pro-Asx-Thr-Pro-Ile-Leu-

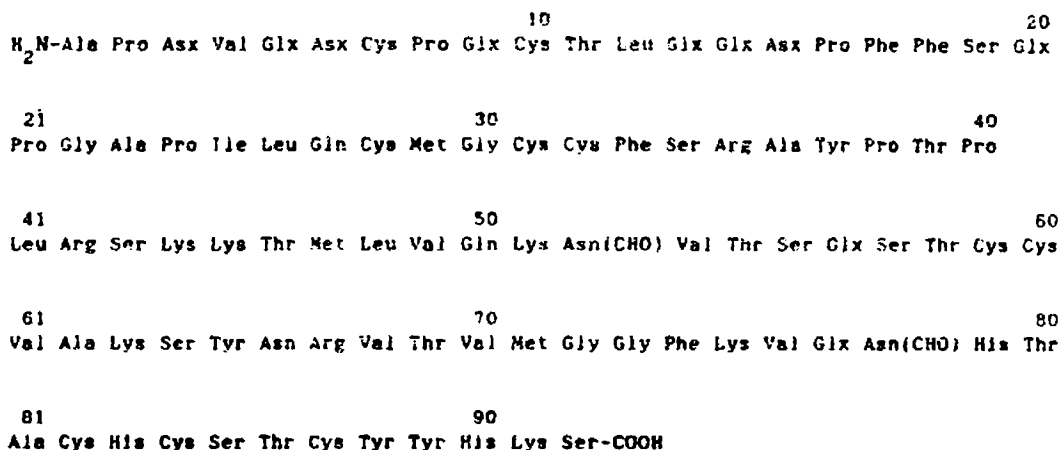
hCG-β Pro-Gln-Ser-Leu-Pro-COOH

٥ - الهرمون المنبه لتكوين الجسم الأصفر :

5 - Luteinizing hormone (LH) :

يلعب الوزن الجزيئي لهرمون ال (LH) الأدمي ٢٨٥٠٠ وحدة كتل ذرية من وحدتين تركيبيتين (الفا وبيتا) تحتوي في مجموعها على ٢٠٤ حمضا أمينيا في تتابع يشبه - إلي حد ما - تتابع الأحماض الأمينية لهرمونات ال (FSH) وال (hCG) وال (TSH) كما سبق أن بينا من قبل إلا أن هذا التشابه يكون أقوى بينه وبين هرمون ال (hCG) .

ويفرز الهرمون المنبه للمغدد الجنسية الكريونى الأدمى Human corionic gonadotrophin والذي يرمز له إختصارا بالحروف (hCG) من الخلايا الإغذائية الكريونية Trophoblast أثناء الحمل حيث تنحصر أهميته في تنبيه إنتاج هرمون البروجسترون . وكما سبق أن ذكرنا - فإن هذا الهرمون يشابه تركيبيا مع هرمون ال (LH) إلا أنه يختلف - إلي حد ما - مع تركيب هرمون ال (FSH) ويمثل الشكل التالي تتابع الأحماض الأمينية في وحدة ألفا لهرمون ال (LH) .



كما يمثل الشكل التالي تتابع الأحماض الأمينية في وحدة بيتا للهرمون .

	10	20
H-Ser-Lys-Gln-Pro-Leu-Arg-Pro-Arg-Cys-Arg-Pro-Ile-Asn(CHO)-Ala-Thr-Leu-Ala-Val-Glu-Lys-		
	30	40
Glu-Gly-Cys-Pro-Val-Cys-Ile-Thr-Val-Asn(CHO)-Thr-Thr-Ile-Cys-Ala-Gly-Tyr-Cys-Pro-Thr-		
	50	60
Met-Thr-Arg-Val-Leu-Gln-Gly-Val-Leu-Pro-Ala-Leu-Pro-Glx-Leu-Val-Cys-Asn-Tyr-Arg-		
	70	80
Asp-Val-Arg-Phe-Glu-Ser-Ile-Arg-Leu-Pro-Gly-Cys-Pro-Arg-Gly-Val-Asn-Pro-Val-Val-		
	90	100
Ser-Tyr-Ala-Val-Ala-Leu-Ser-Cys-Gln-Cys-Ala-Leu-Cys-Arg-(Arg)-Ser-Thr-Thr-Asp-Cys-		
	110	120
Gly-Gly-Pro-Lys-Asp-His-Pro-Leu-Thr-Cys-Asp-Asp-Pro-Arg-Phe-Gln-Asp-Ser-Ser-Ser-		
	130	
Ser(CHO) - Lys-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(CHO) - Leu-Pro-Ser-Pro-Ser(CHO)-Arg-Leu-Pro-Gly-Pro-		
	140	145
Ser(CHO) - Asx-Thr-Pro-Ile-Leu-Pro-Gln-OH		

هذا وتسمى هرمونات ال (FSH) وال (LH) بالهرمونات المنبهة للغدد الجنسية Gonadotrophic hormones (GH) ولقد بدأ تجمع أولي المعلومات عن فعل تلك الهرمونات منذ عام ١٩٢٧ نتيجة لأبحاث كل من Zondek , Ascheim , Engle and Smith حينما أظهرت نتائج تلك الأبحاث أن الغدد الجنسية (المبايض في الإناث والخصي في الذكور) تصبح عقيمة عند إستئصال الغدة النخامية من الحيوانات البالغة . ولما كان تطور الأعضاء الجنسية الثانوية كالرحم والمهبل في الأنثى والقضيب والبروستاتا والحويصلة المنوية في الذكر يعتمد إلى حد كبير علي تأثير الهرمونات الجنسية لكل من الخصي والمبايض . لذا تظل هذه الأعضاء في هذه الحالة غير ناضجة . هذا ولوحظ إضمحلال الأعضاء الجنسية الثانوية عند خصي الذكور أو إزالة مبايض الإناث علي الرغم من وجود الغدة النخامية .

لذا وتأسيسا علي ذلك وضع تعميم هام موحزه أنه ليس هرمونات النخامية الغدية (القص الأمامي) تأثيرا مباشرا علي نمو وتطور الأعضاء الجنسية الثانوية ولكن تأثيرها يكون غير مباشر ومن خلال تأثيرها علي الغدد الجنسية . ومن هنا جاءت تسمية هذه الهرمونات بالهرمونات المنبهة للغدد الجنسية أي المنبهة لنشاط الغدد الجنسية Gonadotrophic hormones (GH) والتي تشمل الهرمون

المنبه لنمو الحويصلة المبيضية (FSH) والهرمون المنبه لتكوين ونمو الجسم الأصفر (LH) .
وينحصر فعل هرمون ال (FSH) في الذكور في تنبيه وتنشيط عملية تكوين الحيوانات
المنوية في الخصية أما هرمون ال (LH) فينبه الخلايا البينية في الخصية Interstitial cells لإفراز
الهرمون الجنسي الذكري التستوستيرون (Testosterone) ولذا يسمي هذا الهرمون بالهرمون المنبه
للخلايا البينية في الخصية Interstitial cells stimulating hormone ويرمز له بإختصارا بـ (ICSH)
ومما يجدر الإشارة إليه أن هرمون ال (LH) في الأنثى مشابه لهرمون ال (ICSH) في الذكر من
حيث طبيعتهما الكيميائية .

ويختلف معدل إفراز الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية باختلاف الأطوار المختلفة لحياة الحيوان :
فكمية المفرز منها منخفضة جدا في صغار الحيوانات والأطفال . وتبدأ في الظهور في بول الذكور عند
سن الثالثة عشر أما في الإناث فتظهر عادة عند سن الحادية عشر . ويرتفع تركيز هذه الهرمونات
تدريجيا خلال فترات النمو حتي يصل إلي معدله الطبيعي عند سن البلوغ الجنسي ثم يستمر معدا .
الإفراز ثابتا تقريبا طوال فترة الشباب وحتى سن الشيخوخة حيث ينخفض عنده ويستمر في
الإختفاض بعد ذلك .

وعادة ما يكون معدل إفراز كل من الهرمونين المنبهين لنشاط الغدد الجنسية بطريقة متتابعة .
فبينما يفرز ال (FSH) في النصف الأول من دورة الشبق في الحيوانات أو الحيض في الإنسان فان
ال (LH) يزداد معدل إفرازه في النصف الأخير من هذه الدورة . ويقف إفراز ال (FSH) عند
حدوث الحمل بينما يستمر إفراز ال (LH) في هذه الحالة وبذا يعمل ال (LH) علي نمو وتكوين
واستمرار الجسم الأصفر لتأدية وظيفته الإفرازية فيمنع تكوين الحويصلات المبيضية علي المبيض
وبالتالي يمنع ظهور الشبق أو الحيض مؤقتا طوال مدة الحمل .

وتختلف طبيعة التابع في إفراز هذين الهرمونين بين كل من الذكور والإناث : فبينما يفرز
هرمون ال (FSH) لتنشيط عملية تكوين الحيوانات المنوية كما سبق أن أسلفنا القول فإنه يتأثر في

الوقت نفسه بدرجة تركيز هرمون التستوستيرون المفرز من الخلايا البينية في الخصية والذي يعمل علي تنبيط إفراز هرمون ال (FSH) ويزداد نتيجة لذلك إفراز هرمون ال (ICSH) .

وفي بعض أجناس الحيوانات ، لا تقوم الغدة النخامية بإفراز الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية إلا في وقت معين من العام يعرف بموسم التناسل بينما يقف إفرازها في الأوقات الأخرى تعرف بفترات الهدوء الجنسي . وفي بعض الأجناس الأخرى من الحيوانات ، تكون لبعض المؤثرات الخارجية والعصبية مثل طول فترة الإضاءة اليومية والتنبهات العصبية الناتجة عن عملية الجماع تأثير منظم علي معدل إفراز ونشاط الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية . والأمثلة علي ذلك كثيرة نسوق منها ما يلي :

١ - عدم حدوث وضع للبيض في بعض الطيور البرية أو الشبه برية إلا في مواسم معينة من السنة تتميز بطول فترة الإضاءة اليومية (طول النهار) ويعلل ذلك بأن للنسوء تأثير منبه علي الغدة النخامية لإفراز الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية . ولقد أستخدمت هذه الظاهرة في زيادة معدل إنتاج البيض من الطيور بإطالة فترة الإضاءة اليومية صناعيا .

٢ - لا يحدث تبريض في الحمام مطلقا إلا إذا وضعت الحمامة مع ذكر أو مع حمامة أجنبية . ويرجع ذلك إلى حدوث تنبيهات عصبية بصرية تؤثر علي النخامية لتقوم بإفراز الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية .

٣ - لا يحدث التبريض في الأرانب إلا بعد حدوث الجماع . ويعلل ذلك بأن عملية الجماع ما هي إلا منبه عصبي للفئسة النخامية لإفراز الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية . ويدعم هذا الاعتقاد عدم حدوث تبريض في الأرانب المتزوج منها النخامية حتى بعد حدوث الجماع .

هذا ويوجد بعض مظاهر الإتفاق والتعارض بين فعل أو تأثير كسل من الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية : فمثلا - يؤدي الحقن بكميات قليلة من ال (LH) مع هرمون ال (FSH) إلى سرعة تكوين الحويصلات المبيضية علي المبيض مع زيادة وزن المبيض عما لو حقن ال (FSH) منفردا بينما بينما يزيد الحقن بكميات كبيرة من ال (LH) مع ال (FSH) تأثير هرمون ال (FSH) علي نمو

الجويصلات كما يشجع علي تكوين الجسم الأصفر في الإناث ويزيد من وزن الخصيتين والأعضاء الجنسية الثانوية في الذكور .

ويقع معدل إفراز الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية تحت تأثير كل من الهرمونات الجنسية نفسها (الاستروجين والبروجسترون في الأنثى والتستوستيرون في الذكر) وعوامل الهيوثالاماس الإفرازية والتي تنتقل إلي النخامية الغدية عن طريق الدورة الدموية البائية . وبصفة عامة - ينخفض معدل إفراز الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية بارتفاع كل من الإستروجين والبروجسترون من المبيض غير أن طبيعة التأثير العكسي هذه معقدة وغير تامة الدراسة حتي الآن .

ولا يقتصر إفراز الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية علي النخامية الغدية فقط بل لاحظ Ascheim عام ١٩٢٨ وجود كميات من هذه الهرمونات ليست الغدة النخامية مصدرا لها كما كان يظن من قبل بل ثبت أنها تتكون في الخلايا الكريونية للمشيمة Chorionic cells وأطلق عليها أسم الهرمون المنبه للغدد الجنسية الكريوني (CGH) Chorionic Gonadotrophic Hormone وهو هرمون حليكوبروتيني وزنه الجزيئي ١٠٠٠٠٠٠ يمكن إستعماله في الماضي للكشف عن حدوث الحمل في السيدات لفترة طويلة وذلك باستعمال عدة طرق بيولوجية تعتمد كلها أساسا علي إستخدام ال (CGH) - الذي يظهر في بول السيدات الحوامل أثناء الحمل - في التشخيص بعد حقنه في حيوانات تجارب غير بالغة . ويبدأ ظهور هذا الهرمون بعد إسبعين من الحمل . وتتراوح كمية هذا الهرمون ما بين ١٠٠٠٠٠ الي ٢٠٠٠٠٠٠ وحدة دولية في بول ال ٢٤ ساعة خلال الثلاثة أشهر الأولى من الحمل ويبدأ في الإنخفاض بعد ١٥ أسبوعا ثم يظل دون تغير (من ٤٠٠ إلي ١١٠٠٠) وحدة دولية حتي نهاية مدة الحمل . ويؤدي موت الجنين إلي إنخفاض سريع في كمية الهرمون في البول وتستعمل هذه الظاهرة في تشخيص موت الأجنة .

وفي عام ١٩٣٠ تمكن Hart and Cole من إثبات وجود كميات عالية من هرمون ال (FSH) في دم الأفراس الحوامل يبلغ أعلي تركيز له عند اليوم السابعين بعد التلقيح . أما دم السيدة

الحامل فلا يوجد به سوي ال (LH) الشبيه بالهرمون الموجود في البول .
زيادة إنتاج التوائم وتوقيت الولادات في حين ذلك من التطبيقات العملية الأخرى .

الطرق البيولوجية للكشف عن الحمل :

Biological methods for pregnancy detection :

نسوق فيما يلي أهم الطرق البيولوجية التي كانت تستخدم لوقت طويل للكشف عن الحمل :

- (١) كشف أشايم زونديك :
1) Ascheim Zondek test :
يعتمد هذا الكشف علي أن لل (CGH) القدرة علي ظهور بقع دموية وأجسام صفراء علي مبيض الجرزان غير تامة النمو . ويمكن الإعتماد علي نتائج هذا الكشف تماما إلا أنه يستغرق وقتا طويلا يبلغ قرابة الخمسة أيام .
- (٢) كشف فرايدمان :
2) Friedman's test :
وفيه تحقن الأرانب بكمية من بول السيدة الحامل ثم تفحص الحيوانات المحقونة بعد مدة ٤٨ ساعة للكشف عن تكون بويضات علي المبيض .
- (٣) كشف كيرمان :
3) Kupperman's test :
تحقن الفئران تحت الغشاء البريتوني بكمية من بول السيدة الحامل ثم تفحص بعد ساعتين في الكشف النوعي أو بعد ١٦ ساعة في الكشف الكمي حيث تكون بقع دموية حمراء علي مبيض الحيوانات المحقونة . ويعمل تخفيفات مختلفة من البول يمكن تقدير كمية هرمون ال (CGH) وعمر الحمل . ولقد شاع إستعمال هذا الكشف في وحدة جنيف وبازل بسويسرا .
- (٤) كشف هوجينسن :
4) Hogen's test:
يعتمد هذا الكشف علي تكوين بويضات علي مبيض صفدة جنوب إفريقيا المسماه علميا

بـ Xenopus levis بعد ٢٤ ساعة من الحقن بيول السيدة الحامل إلا أنه يحتاج البول في هذه الطريقة الي تركيز خاص .

5) Galli Maini's test: كشف جالي ماني : (٥)

وفكرة هذا الكشف تعتمد علي قدرة ال (CGH) علي إحداث نزول الحيوانات المنوية في البرمائيات Amphibia ويمكن ظهور النتيجة بعد ساعتين من الحقن . وتستعمل الحيوانات في هذه الحالة عدة مرات ولقد أستعمل Galli الصفدع نوع Bovu arenarum ولكن ثبت إمكان إستعمال أنواع أخرى من الضفادع مثل :

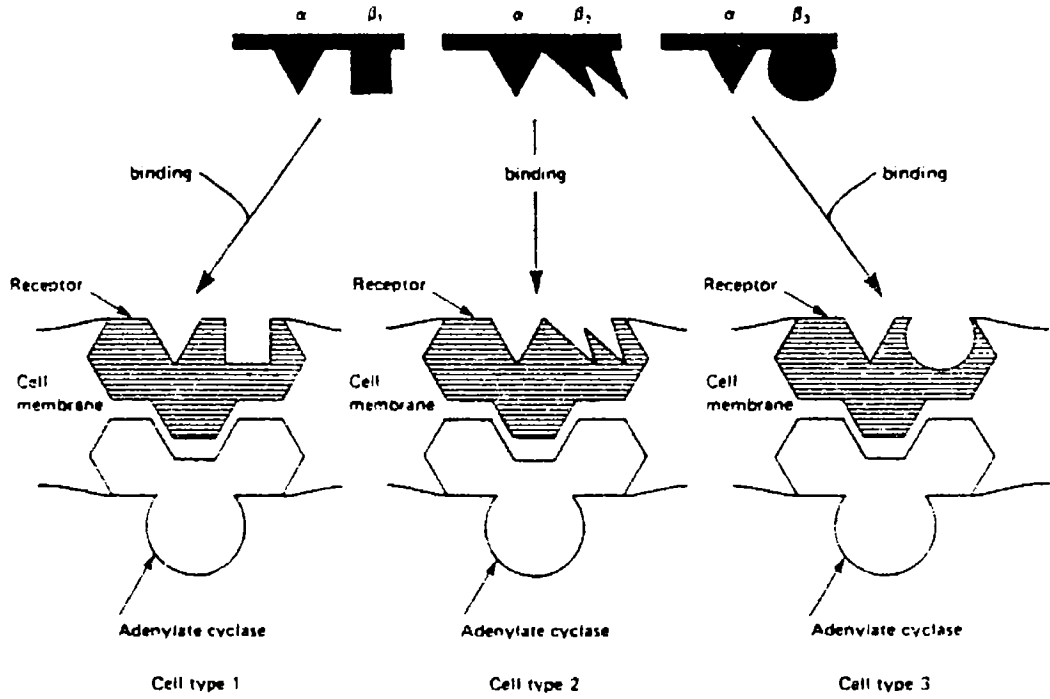
Bufo marinus , Bufo buvo , Rena pipena , Xenopus laevis

هذا ولقد أصبحت التقديرات السابقة نادرة الإستعمال ويتم في عملية التشخيص للحمل العديد من الطرق الحديثة والتي تتميز بدقتها وسرعة أجزائها .

تفاعل هرمونات (LH) , (FSH) , (TSH) مع مستقبلاتها

لقد سبق أن بينا تشابه هذه الهرمونات الثلاثة من الناحية التركيبية فكل منهما يتكون من وحدتين تركيبيتين Two subunits هي الوحدة التركيبية الفا والوحدة التركيبية بيتا . ويمثل الوحدات الفا معا في الثلاثة هرمونات بينما تختلف وحدات بيتا فيما بينها . من ذلك يبرز سؤال ملح وهو كيف يميز هرمون ال (TSH) الخلية المستهدفة لفعله في الغدة الدرقية وكيف يميز كل من هرمون ال (LH) وهرمون ال (FSH) خلايا ليدج (الخلايا البينية في الخصية) وخلايا الخويصلة المبيضية علي التوالي . ولعل ما نسوقه فيما يلي من إفترض يكون هو الأكثر منطقيا لتفسير ذلك . وملخصه أن الوحدة التركيبية الفا في كل هرمون تتيح وتسهل عملية إرتباطه مع مستقبله علي الخلية المستهدفة بينما تعطي الوحدة التركيبية بيتا لنفس الهرمون القدرة علي الإرتباط المتخصص بمستقبله المميز علي خليلته المستهدفة .

ويعمل الشكل التالي هذا الافتراض تمثيلا تخطيطيا :



ولقد أمكن حديثا فصل وحدتي التركيب الفا وبيتا عن بعضها في هرمون ال (HCG) وذلك بواسطة حمض ال trifluoromethane sulfuric acid وذلك لإزالة معظم الأجزاء الكربوهيدراتية دون التأثير علي الجزء البروتيني للهرمون من حيث تتابع أحماضه الأمينية أو الوزن الجزيئي ونشاطه المناعي . ولم تؤثر هذه العملية علي مقدرة هذه الوحدات التركيبية من الإرتباط الطبيعي بمستقبلاتها علي الخلايا المستهدفة . إلا أنه قد يكون لها دور فعال في عمليات البناء أو نقل الهرمون . ولقد وجد - بالإضافة إلي ذلك - أن لكل من ال (HCG) وال (LH) نشاط أسترويدي Steroidogenic activity

٦ - الهرمون المنبه لقشرة غدة فوق الكلية :

6 - Adrenocorticotropic hormone (ACTH) :

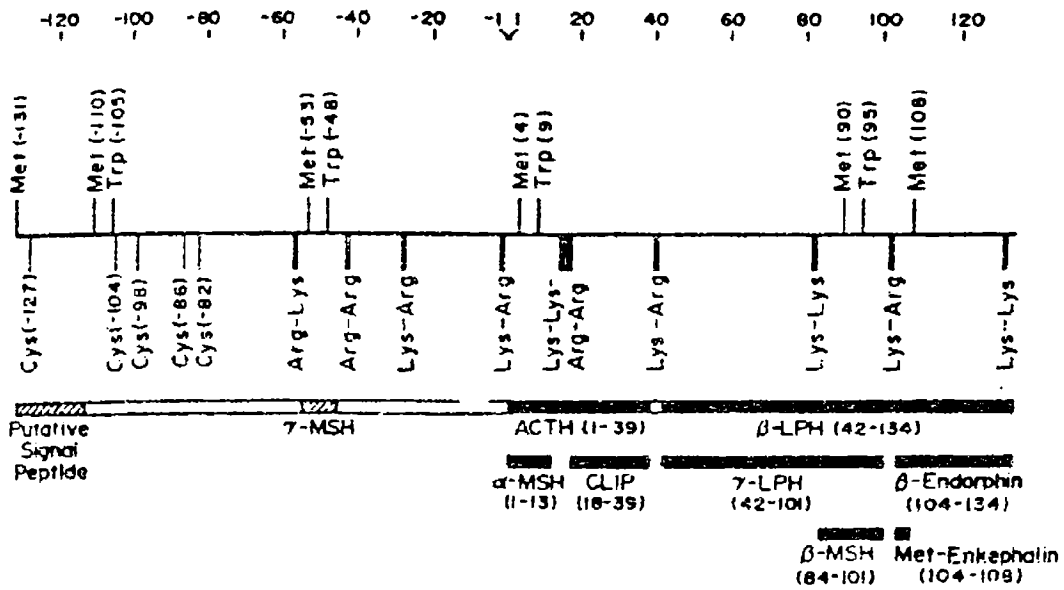
يتكون هذا الهرمون من سلسلة مفردة من ٣٩ حمضا أمينيا . ويبلغ وزنه الجزيئي ٤٥٠٠ ويختلف تركيب وترتيب الأحماض الأمينية في هذا الهرمون باختلاف أجناس الحيوانات وإن تساوت جميعها في العدد الكلي للأحماض الأمينية الداخلة في تركيبه . وعموما تتشابه الأحماض الأمينية ال ٢٤ الأولى والأحماض الأمينية من ٣٤ : ٣٩ في السلسلة - تقريبا - في كل من الأبقار والخنازير والأغنام بينما يختلف تلك الأجناس من الحيوانات في ترتيب الأحماض الأمينية من ٢٥ : ٣٣ وهو ما يوضحه الشكل التالي :

	Ser	Tyr	Ser	Met	Glu	His	Phe	Arg	Try	Gly	Lys	Pro	Val	Gly	Lys	Lys	Arg	Arg	Pro	Val	Lys	Val	Tyr	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
الأبقار Boel ACTH					Phe	Glu	Leu	Pro	Phe	Ala	(NH ₂)Glu	Ala	Ser	Asp	Glu	Ala	Glu	Gly	Asp	Pro				
					39	38	37	36	35	34					33	32	31	30	29	28	27	26	25	24
الخنازير Pig ACTH					Phe	Glu	Leu	Pro	Phe	Ala	(NH ₂)Glu	Ala	Leu	Glu	Asp	Glu	Ala	Gly	Asp	Pro				
					39	38	37	36	35	34					33	32	31	30	29	28	27	26	25	24
الأغنام Sheep ACTH					Phe	Glu	Leu	Pro	Phe	Ala	(NH ₂)Glu	Ser	Ala	Glu	Asp	Asp	Glu	Gly	Ala	Pro				
					39	38	37	36	35	34					33	32	31	30	29	28	27	26	25	24

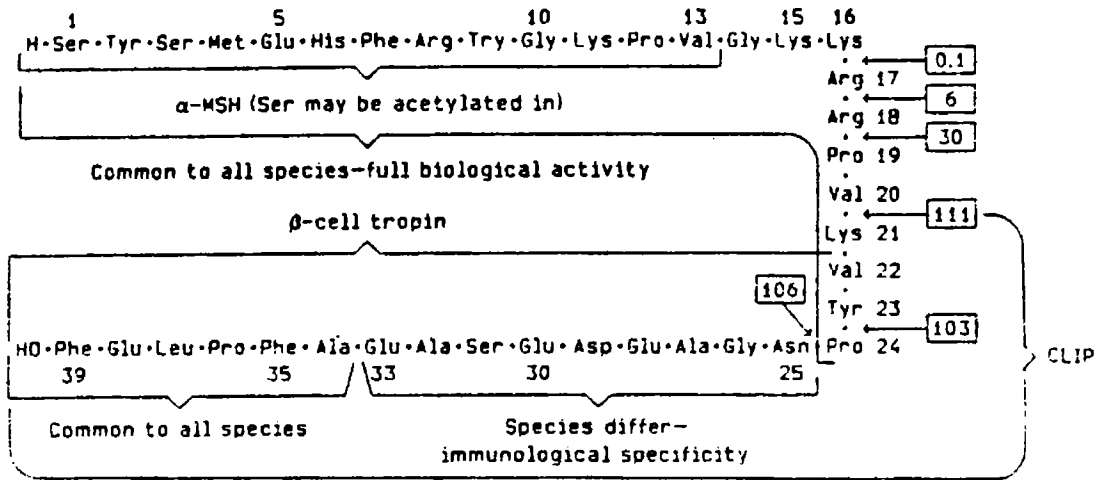
ويرتبط هذا الهرمون تركيبيا بهرمون ال (MSH) وهرمون البيتا لوتروپين (Lipotropin - β) مما يدل على أنهم جميعا مشتقات من منتج جيني واحد .

ويعمل الشكل التالي بشير أو طليعة (Precursor) ال (β - LPH) - (ACTH) وفيه وضحت مواضع الميثيونين (Met) والترتوفان (Trp) والسيستين (Cys) بين الأقواس كما افترض في هذا الرسم أن موضع البداية الإنتقالية عند الحمض الأميني الميثيونين علي الموقع ١٣١ . وتشير الخطوط الداكنة المناطق المعروفة لتتابع الأحماض الأمينية . أما الخطوط المفرغة أو المهشمة فتشير إلى المناطق المفترضة للأحماض للأحماض الأمينية والتي تم إستنتاجها من دراسة تتابع النيوكليوتيدات في

الحمض النووي الرسول (mRNA) كما أثير إلى مكونات الببتيدات المعروفة بخطوط داكنة حيث وضع أرقام الأحماض الأمينية لكل منها داخل الأقواس . أما مواضع ال (MSH - γ) والاشارة الببتيدية المقترحة Putative signal peptide فتتم الإشارة إليها بالخط المهشمر . إلا أنه لم يتم تحديد نهايات هذه الببتيدات . واستخرجت معلومات هذا الشكل نقلا عن (Nakanishi *et al.*, 1979) ومن مجلة Nature , PP. 278 and 423 : 426 , London .

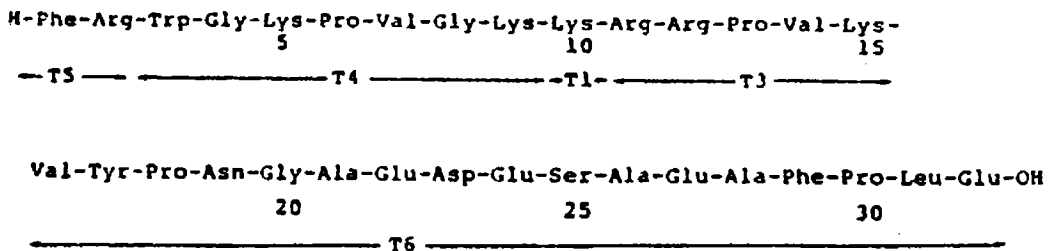


ويوضح الشكل التالي التابع الخطي Linear sequence للأحماض الأمينية في هرمون ال (ACTH) الأدمي . وتمثل الأسهم أماكن حدوث الإنشقاق hydrolytic cleavage في الهرمون وتشير الأرقام المبينة في المربعات جانب كل سهم إلى النسبة المئوية للنشاط الهرموني في المركب الناتج عن الإنشقاق الحادث عند المنطقة التي يشير إليها السهم .



ويتضح من الرسم تكون هرمون ال (β-MSH) من الثلاثة عشر حمض أميني الأولي . كما
 يتكون هرمون ال (β-cell tropin) من نفس تتابع الأحماض الأمينية من ٢٢ : ٢٩ في ال
 (ACTH) ويتحدد إختلاف الاجناس في المناعة النوعية immunological specificity من طريقة تتابع
 الأحماض الأمينية علي المواقع من ٣٥ : ٣٩ وهو التتابع الشائع أو المشترك في ال (ACTH) الخاص
 بكل أجناس الحيوانات .

ويحتوي مستخلص النخامية الأدمي علي بيتيد مثبط لقشرة غدة فوق الكلوية يعرف بإسم
 Corticotropin - inhibiting peptide (CIP) يتركب من ٣٢ حمضا أمينيا ربما بتتابع مماثل لتتابع
 الأحماض الأمينية من ٧ : ٣٨ في هرمون ال (ACTH) وهو ما يوضحه الشكل التالي :



ولا يمكن لهذا الببتيد تنبيه الكورتيكوستيرويدات ولكنه يثبط إنتاج الكورتيكوستيرويد الذي ينبه إنتاجه هرمون ال (ACTH) في خلايا غدة فوق الكلية المعزولة من الفأر. وعثر علي هذا الببتيد في النخامية المتوسطة (Pars intermedia) للفئران البدنية وراثيا (genetically obese rates) حيث ينبه إفراز الإنسولين . وهو يتفاعل من المصل الضدي (antiserum) الموجه ضد نهاية هرمون ال (ACTH) مما يدفع إلي الاعتقاد بأنه مرتبط بببتيد النخامية المتوسطة الشبيه بالهرمون المنبه لقشرة غدة الأدرينال Corticotropin-like Intermediate Lobe Peptide (CLIP) والذي يتكون من تتابع الأحماض الأمينية من ٢٠ : ٣٩ في تركيب ال (ACTH) ويطلق علي هذا الهرمون (β -Cell Tropin) ويقوي هذا الهرمون إفراز ال (GII) Glucose Induced Insulin. ويبدو أن لهذا الهرمون نفس صفات الجزء من الحمض ٢٢ - ٣٩ في تركيب ال (ACTH) .

ويتلخص الفعل البيولوجي لهرمون ال (ACTH) في تنبيه قشرة غدة فوق الكلية لإفراز الكورتيزول . حيث وجد أن إزالة الغدة النخامية يستتبعه ضمور حتمي في المنطقة الخزمية Zona fasciculata والمنطقة الشبكية Zona reticularis لقشرة غدة فوق الكلية إلا أن ذلك لا يؤدي إلي أي تأثير علي المنطقة التكويرية Zona glomerulosa في القشرة أو علي نخاع الغدة Adrenal medulla بينما يؤدي الحقن اليومي .مستخلصات النخامية الغدية إلي زيادة منطقتي Zona fasciculata and Zona reticularis . ويصاحب حالات قلة نشاط النخامية الغدية ضمور في قشرة غدة فوق الكلية وقلة نشاطها الإفرازي مثلما يحدث عند الإصابة بمرض التقزم Dwarfism .

ويؤدي الحقن بهرمون ال (ACTH) إلي ظهور الأعراض الآتية :

- ١) زيادة توارد الدم إلي غدة فوق الكلية مع تضخم في القشرة .
 - ٢) زيادة إفراز قشرة فوق الكلية لهرموناتها .
 - ٣) إختفاء الليبيدات (خاصة الكولستيرول) وحمض الاسكوربيك من قشرة غدة فوق الكلية .
- وينظم هرمون الكورتيزول Cortisol وهو من هرمونات القشرة إفراز ال (ACTH) وذلك

عن طريق الفعل الإغذائي العكسي Feed - back mechanism لهذا الهرمون . كما يسبب الحقن بالأنسولين Insulin والبروجين Progene إلى سرعة إفراز ال (ACTH) . وتستعمل هذه الظاهرة لإختبار طبيعة العمل المشترك لكل من الهيبوثالاماس والنخامية وقشرة غدة فوق الكلية وهو ما يسمى بالـ Hypothalamic - Pituitary - Adrenal Function كما يستعمل ال lysine - vasopressin لقياس النشاط المشترك لكل من النخامية وغدة فوق الكلية Pituitary - Adrenal Function الذي يؤثر مباشرة علي النخامية الغدية لتفرز هرمون ال (ACTH) وعلي الهيبوثالاماس بطريقة غير مباشرة. وتتلف الإنزيمات الهضمية هرمون ال (ACTH). لذا يعطي بالحقن . وسرعان ما يصبح الهرمون غير فعال بيولوجيا نتيجة لفعل الكبد والكلى حيث تبلغ فترة نصف العمر حوالي ١٥ دقيقة . وللمتغيرات البيئية الغير مناسبة أو الضارة تأثير علي زيادة معدل إفراز هرمون ال (ACTH) نتيجة لتنبه إفراز عامل إفراز الهرمون من الهيبوثالاماس Corticotrophic Releasing Factor (CRF)

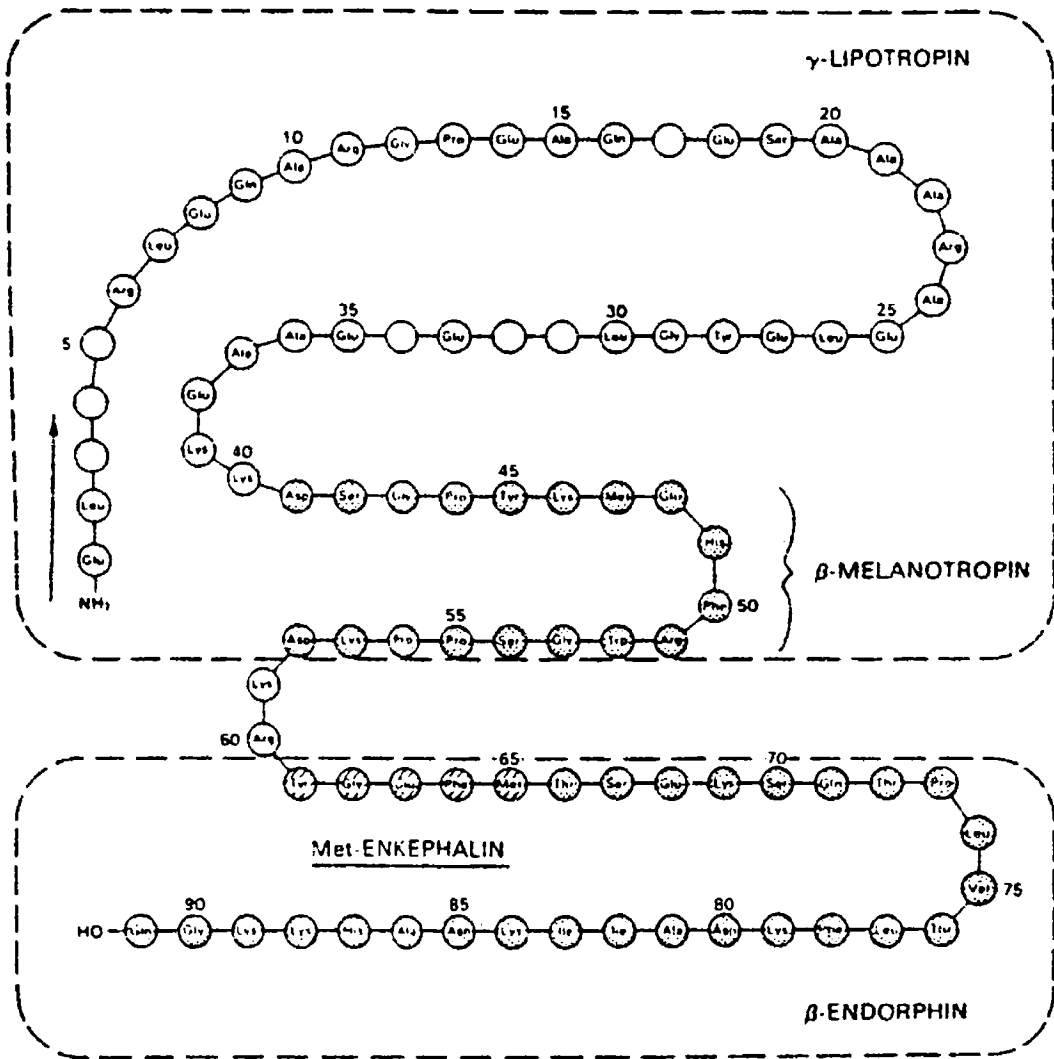
٧ - الهرمون المولد للخلايا الصبغية :

7 - Melanocyte - Stimulating Hormone (MSH) :

يلخص الجدول التالي الخصائص التركيبية والتكوينية لكل من ال α MSH وال α MSH في الإنسان:

الخصائص	α MSH	β MSH
الوزن الجزيئي	١٥٠٠	٢٦٠٠
عدد الأحماض الأمينية	١٣	٢٢
تكوين الهرمون وتتابع الأحماض الأمينية	يمثل تتابع الأحماض الأمينية من ١٣:١ في جزيئي ال (ACTH)	يتكون من أنشقاق هرمون جاماليبوتروين الناتج من أنشقاق البيتاليبوتروين

و يمثل الشكل التالي العلاقة التركيبية بين الجماماليوترويين (γ - Lipotropin) وهرمون β - MSH (β Melanotropin) وال β Endorphin وال β Endorphin نقلا عن Li من كتابه المعنون (التأثيرات البيوكيميائية للهرمونات) - الجزء التاسع - صفحات من ٣ : ٤١ والذي نشرته المطبعة الأكاديمية بنيويورك بالولايات المتحدة الاميركية عام ١٩٨٢ .



ويعتبر هرمون ال MSH من الهرمونات العديدة الببتيدات حيث يتكون الصورة البيتا منه من ٢٢ حمضا أمينيا كما سبق ذكره . ويتشابه ال ١٤ حمض أميني الاولي فيه مع ال ١٤ حمض أميني الاولي لهرمون ال (ACTH) أما في الحيوانات فهو يتكون من ١٣ حمضا أمينيا (كما هو الحال في الصورة الفا من ال MSH في الانسان) حيث تتشابه تتابع هذه الأحماض مع تتابع مثيلاتها في هرمون ال (ACTH) كما يتضح من الشكل التالي .

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Pig β -MSH	Asp	Glu	Gly	Pro	Tyr	Lys	Met	Glu	His	Phe	Arg	Trp	Gly	Ser	Pro	Pro	Lys	Asp
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13			
Pig α -MSH		R-Ser	Tyr	Ser	Met	Glu	His	Phe	Arg	Trp	Gly	Lys	Pro	Val				
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	...	39
Pig ACTH		Ser	Tyr	Ser	Met	Glu	His	Phe	Arg	Trp	Gly	Lys	Pro	Val	Gly	...	Phe	

من ذلك نشأ الاعتقاد بتشابه الفعل البيولوجي لكل من ال (MSH) وال (ACTH) وهوما يحدث تحت ظروف معينة . فيزيد الحقن بهرمون ال (ACTH) لمدد طويلة مثلا من قنامة الجلد . كما أن هرمون ال MSH بعض النشاط البيولوجي لهرمون ال ACTH وأن كان يقل عنه في الفاعلية . ويفرز هرمون ال MSH من النخامية المتوسطة Pars intermedia ويمكن أخباره من أحدي وسائل الحيوان للأقلمة بالظروف المحيطة به . حيث يعمل علي تغيير لون الجلد في بعض الحيوانات للملائمة الظروف البيئية .

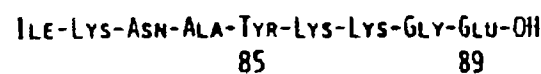
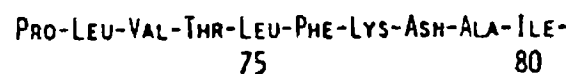
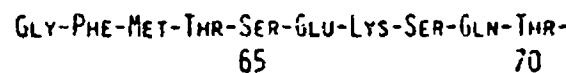
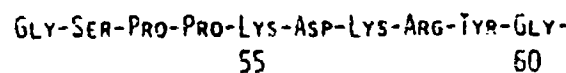
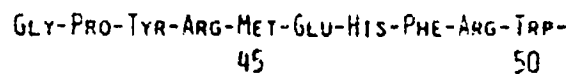
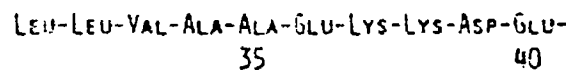
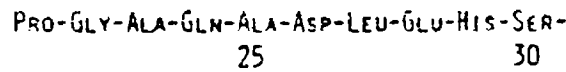
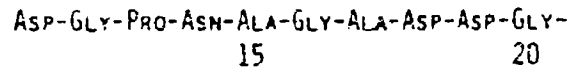
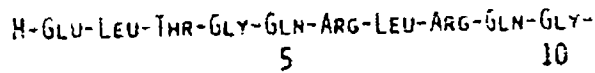
ويقع افراز ال MSH تحت تأثير الهيبوثالاماس حيث تعمل علي تثبيط افرازه . كما أن لبعض المنبهات البيئية مثل الضوء ودرجة الحرارة والرطوبة وغيرها تأثير موجب علي معدل افراز هذا الهرمون (تزيده) وذلك من خلال تأثيره علي العين التي تنقل فعل هذه المؤثرات عن طريق الاعصاب المستقبلية الي الجهاز العصبي المركزي ثم الي الهيبوثالاماس التي تنبه النخامية المتوسطة لإفراز ال MSH.

٨ - هرمون البيتا ليبوتروپين (β - LPH) : 8 - Beta Lipotropin

هناك صورتين من الليبوتروپين هما (بيتا، جاما) (β -LPH and γ -LPH) ويتكون البيتا ليبوتروپين من ٩١ حمضا أمينيا يتتابع أوضحناه عند الكلام عن ال (MSH) يمكن الرجوع اليه . ويحدث انشقاق (Cleavage) في هذا الهرمون عند أماكن محددة بواسطة فعل إنزيمات ال Endopiptidases حيث تتكون مركبات هرمونية نبينها في الجدول التالي :

مكان حدوث الانشقاق في حزيء البيتا ليبوتروپين	المركب الهرموني المتكون
من الحمض الأميني رقم ١ : ٥٨	جاما ليبوتروپين γ - Lipotropin
من الحمض الأميني رقم ٤١ : ٥٨	بيتاميلاتوتروپين β - MSH
من الحمض الأميني رقم ٦١ : ٦٥	مت أنكفالين Met - Enkephalin
من الحمض الأميني رقم ٦١ : ٩١	بيتا أندورفين β - Endorphin

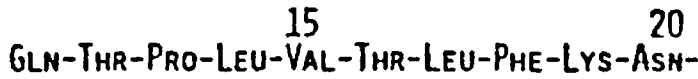
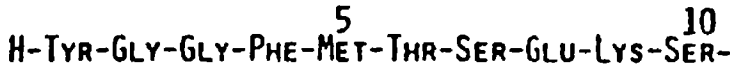
ويوضح الشكل التالي تتابع الأحماض الأمينية في حزيء البيتا ليبوتروپين .



9 - Beta - Endorphin:

٩ - هرمون البيتا إندورفين :

نبين فيما يلي تتابع الأحماض الأمينية في حزيئ البيتا إندورفين الأدمي الناتج أيضا من إنشقاق في حزيئ البيتا ليوترويين ليكون الجاما ليوترويين والبيتا إندورفين .



ولا يفوتنا أن نعيد إلى الأذهان ما سبق لنا قوله من تتابع الأحماض الأمينية في حزيئ كل من البيتا ليوترويين والبيتا إندورفين نقلا عن Li أيضا من كتابه المعنون بـ (التأثيرات البيولوجية للهرمونات) والمنشور عام ١٩٨٢ .

ولقد زاد الإهتمام في السنوات القليلة الماضية بهذا الهرمون والمركبات الناتجة من تحلله حيث أظهرت المعلومات المتاحة لنا في هذا المجال تكون كل من البيتا ليوترويين وهرمون ال (ACTH) من شفرة وراثية واحدة (الناتجة من تتابع خاص للنوكليوتيدات علي ال DNA) . كما لوحظ إفراز كلا الهرمونين معا وفي وقت واحد من النخامية الغدية كإستجابة لحدوث الاجهاد (stress) . وحديثا جدا أمكن إثبات أن هرمون البيتا ليوترويين والبيتا إندورفين يعملان ربما بطريق مباشر لتنبه إفراز البرولاكتين الذي قد يكون له تأثير واضح في التأقلم علي تأثير أي إجهاد حاد . حيث قد يظهر البرولاكتين بعض التأثيرات المشابهة كزيادة الجلوكوز في الكبد .

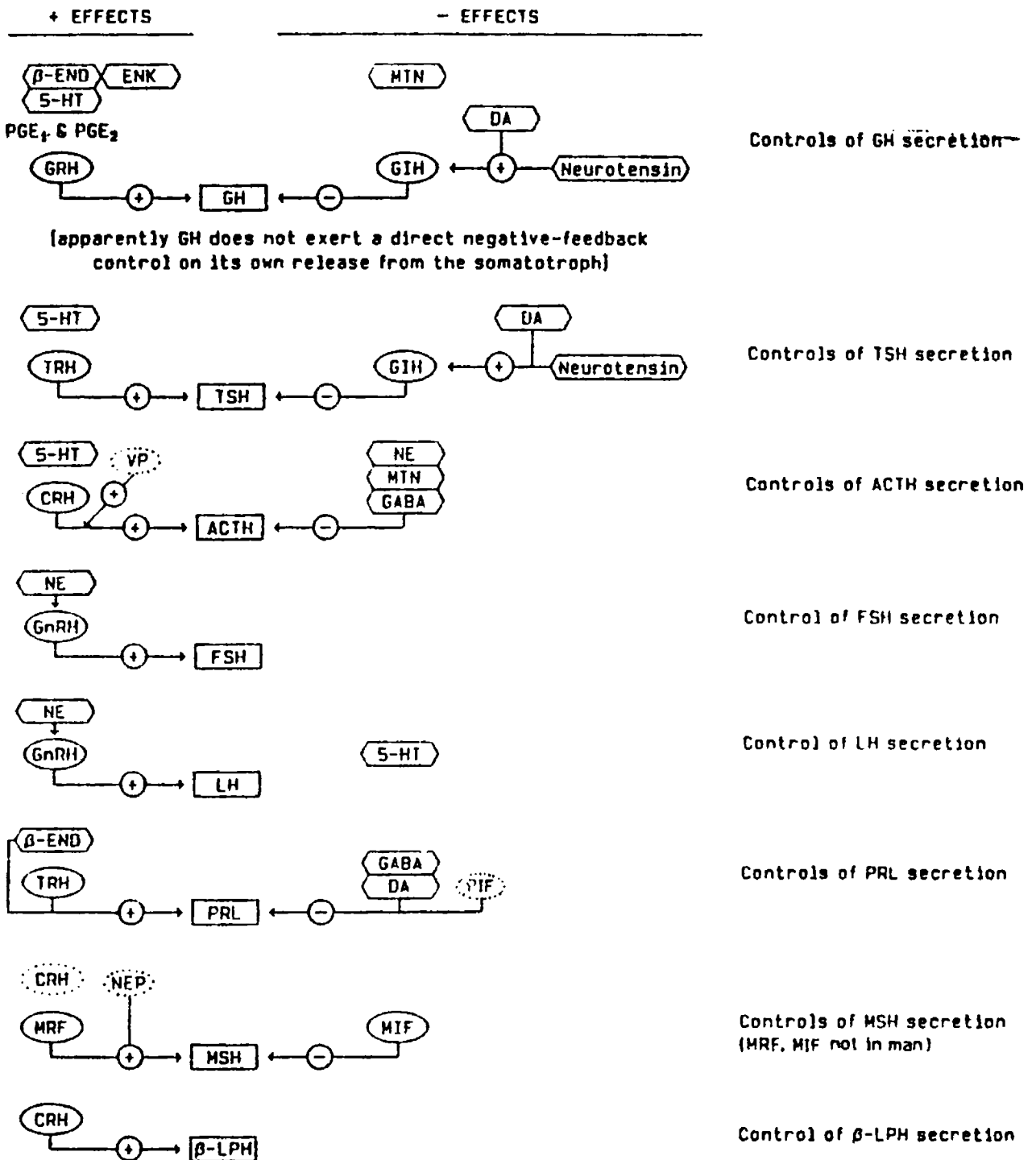
دور الببتا إندورفين في حالات حدوث الإجهاد :

لقد إكتشف إفراز كل من الببتا إندورفين وال (ACTH) من النخامية الغدية كإستجابة لتعرض الحيوان لأي إجهاد . كما يزيد إستئصال غدة فوق الكلية من إفراز هذين الهرمونين مما يدل علي أنه قد يكون للكورتيزول دور إغذائي عكسي مثبت لإفراز كلا الهرمونين وبالتالي قد يكون للببتا إندورفين دور في ميكانيكية التأقلم لأي إجهاد متعاوناً في ذلك مع هرمون ال (ACTH) . ويتم إفراز هذين الهرمونين كإستجابة لفعل هرمون الهيبوثالاماس المنبه لإفراز هرمون ال (ACTH) والمعروف بإسم Corticotropin releasing hormone (CRH) وهو ما يؤكد إرتباط الهرمونين في ميكانيكية تأثيراتهما وكونهما منتجات شفرة وراثية واحدة .

وتأكيداً لما سبق ذكره فقد وجد أن الحقن بإجلو كوكورتيكويدات المختلفة مثل الديكساميثازون (Dexamethasone) يثبط إفراز كل من الببتا إندورفين وال (ACTH) وقد يكون التأثير المثبط للحلوكوكورتيكويدات في هذه الحالة عن طريق تثبيط تكوين الحمض النووي الريبوسومي الرسول (mRNA) الخاص بتكوين كل ما ال (ACTH) والببتا إندورفين .

عوامل تنظيم إفراز هرمونات النخامية الغدية الرئيسية

يتم التنظيم المركزي لهرمونات الجزء القاعدي Pars distalis من النخامية بواسطة عوامل أو هرمونات الإفراز التي تفرزها الهيبوثالاماس . Hypothalamic releasing hormones . بالإضافة لفعل بعض الناقلات العصبية Neurotransmitters التي تفرز من أجزاء متعددة من الجهاز العصبي المركزي . ونلخص في الشكل التالي بعض العوامل الرئيسية التي لها دور هام في تنظيم إفراز هرمونات النخامية القاعدية والتي تنحصر إما في هرمونات الهيبوثالاماس الإفرازية والتي أحطنهاها بدائرة بيضاوية الشكل أو في الناقلات العصبية التي أحيطت بإطار سداسي الشكل كما رمز بالعلامة (-) لتلك العوامل ذات التأثير المثبط وبالعلامة (+) للعوامل ذات التأثير المنشط أو المنبه للإفراز .



ENK = Enkephalin - DA = Dopamin - MNT = Melatonin
 5 HT = Seratonin - NE = Norepinephrine - MRF = Melanocyte hormone releasing factor - MIF = Melanocyte hormone releasing - inhibiting factor

منظمات إفراز هرمونات النخامية الغدية (الأمامية)

يقع معدل إفراز هرمونات النخامية الغدية المختلفة تحت التأثير المنظم لهرمونات أو عوامل

الإفراز التي تقوم الهيبوثالاماس بإفرازها بجانب تأثيرها بمنظمات أخرى يمكن إجمالها في الجدول التالي :

Anterior pituitary hormone	Releasing factors		Other regulators	
	+	-	+	-
Growth hormone (GH)	GRH (somatotrinin)	GIH (somatostatin)	Insulin β-Endorphin Serotonin PGE ₁ PGE ₂ Acetylcholine (lowers GIH) Hypoglycemia (mediated by norepinephrine or serotonin)	Melatonin Dopamine Norepinephrine (releases GIH) Neurotensin (releases GIH)
Thyrotropin-stimulating hormone (TSH)	TRH		Histamine (stimulates TRH release) Norepinephrine (stimulates TRH release) Dopamine (stimulates TRH release)	Serotonin (inhibits TRH release) GIH (inhibits TRH release)
Adrenocorticotrophic hormone (ACTH)	CRH		Serotonin (stimulates CRH release) Epinephrine	Melatonin GABA ^a Norepinephrine
Follicle-stimulating hormone (FSH)	GnRH		GnRIF(?) (dopamine?)	Melatonin (stimulates GnRH release) Norepinephrine (stimulates GnRH release) Acetylcholine (stimulates GnRIF release) Thymosin (stimulates GnRH release)
Luteinizing hormone (LH)	GnRH	GnRIF(?) (dopamine?)	Norepinephrine (releases GnRH) Thymosin (stimulates GnRH release)	Serotonin (may act on anterior pituitary)
Prolactin (PRL)	TRH(?)	PIF(?) (dopamine?)	β-Endorphin Suckling (mediated by serotonin) Hypoglycemia (mediated by serotonin)	GABA ^a GIH (inhibits TRH release)
β-Lipotropin (β-LPH) and β-endorphin	CRH (same regulation as for ACTH)			
Melanocyte-stimulating hormone (MSH)	CRH (same regulation as for ACTH) ^b			

^a γ-Aminobutyric acid.

^b MSH usually is secreted from intermediate pituitary under controls different from CRH.

إلا أنه يجب التنويه إلى أن معلومات هذا الجدول إنما رتبت حسب آخر تصور علمي وما زالت تلك المعلومات ناقصة حتى الآن حيث تتزايد يوماً بعد يوم المعلومات الخاصة بمعرفة منظمات إفراز هرمونات الهيوثالاماس الإفرازية وهرمونات النخامية الغدية المنبهة لمختلف غدد الجسم . فأحياناً ما يلاحظ لمنظم معين تأثير خاص خارج الجسم (in vitro) مخالفاً لتأثيره داخل الجسم (in vivo) . غير أن المعلومات الواردة في الجدول السابق إنما تعطي مثلاً علي مدي تعقد عمليات إفراز هرمونات الهيوثالاماس والنخامية الغدية .

ونود في هذا المقام من أن نلفت النظر إلى أننا قد بينا كل من العوامل ذات التأثير المنبه والأخري ذات التأثير السالب ذاكرين أسماء تلك العوامل كاملة مقرونة برموزها المختصرة والمتعارف عليها في الأوساط العلمية وباللغة اللاتينية إقتناعاً منا بعدم جدوي ترجمة تلك الأسماء بالعربية حتى يتعود القارئ عليها بهذه اللغة مما يكون له أكبر الفائدة له عند رغبته في الإستزادة العلمية في هذا المجال عندما يلجأ إلى المراجع العلمية الأجنبية حيث يندر بل ينعدم - علي حد علمنا - وجود أي مرجع باللغة العربية في هذا المجال . والأمل معقود علي مجمع اللغة العربية المصري - لعراقته - والمجامع اللغوية المماثلة في مختلف الدول العربية والمؤتمرات العلمية العربية لوضع أسس التسمية العربية لمختلف المصطلحات لهذا العلم بطريقة يتفق عليها جميع العلماء العرب .

هرمونات النخامية العصبية (الخلفية) Posterior Pituitary Hormones

تفرز النخامية الخلفية في كل من ذكور وأناث الحيوانات الراقية هرمونان مهمان هما

(١) الفازوبرسين **Vasopressin (VP)** : أو الهرمون المانع لإدرار البول كما يسمى

في بعض الأحيان **Antidiuritic Hormone (ADH)**

(٢) الأوكسيتوسين **Oxytocin (OT)** : وهو في الإناث ذو تأثير كعامل نزول اللبن من الضرع .

وكلا الهرمونين غير بيتيدي **Non peptides** شديدي الارتباط معا من الناحية التركيبية

كما يعطى إنطباعا علي أنهما يتكونان من تركيب عاملي واحد **Same ancestral gene** .

ويتلخص التأثير الأساسي للميزهرمون ال (VP) في تنبيه إعادة امتصاص الماء

خلال الأنبيبات الكلوية البعيدة **distal tubular kidney** . ويتأكد هذا التأثير لأنه عند غياب

هذا الهرمون تزيد كمية البول المتكونة خلال اليوم بشكل كبير حتي أنه يمكن جمع أكثر من

٢٥ لترا من البول شديد التخفيف خلال ال ٢٤ ساعة . وعليه فيتوقف معدل إفراز هذا

الهرمون علي مدى الحاجة للحفاظ علي إسموزية بلازما الدم داخل حدود معينة وهي حدود

الثبات الذاتي **Homeostasis** وبالأخص عند زيادة تركيز أيونات الصوديوم الناتجة من زيادة

معدل امتصاص كلوريد الصوديوم . ويزيد إفراز هرمون ال (VP) أيضا عند انخفاض حجم

الدم أو ضغطه . ويرتبط موضع أو مكان تخليق هذا الهرمون في الهيپوثالاماس - علي ما يبدو -

إرتباطا وثيقا بمواضع مستقبلات الإسموزية **Osmopreceptor Sites** والتي تشعر بأي تغير في

تركيزات الإلكتروليتات في الدم حيث تعطي الإشارة لإفراز الهرمون من عند النهايات العصبية

في النخامية الخلفية . وترتبط مستقبلات الإسموزية هذه بمركز العطش في الهيپوثالاماس

ويتفاعل الهرمون مع ما يسمى بنظام الرينسين انجيوتنسين renin-angiotensin system وكلها عبارة عن وسائل الجسم لتنظيم التوازن المائي water balance به .

ومن جهة أخرى يتميز دور ال (OT) بكونه أقل وضوحاً أو تحديداً . فيلعب في الإناث دوراً كبيراً في نزول اللبن من الضرع لتغذية الرضيع . كما يسبب إنقباض عضلات الرحم للمساعدة في تسهيل عملية الولادة عند نهاية فترة الحمل . ويجدر بنا أن نشير إلى وجود بعض العوامل المانعة لتأثير هرمون ال (OT) علي عضلات الرحم أثناء الحمل .

ولقد لوحظت بعض التأثيرات المشتركة لكل من ال (VP) وال (OT) حيث يمكن لهرمون ال (VP) من تنبيه إنقباض عضلات الرحم في الإنسان كما أنه يمكن أن ينبه نزول اللبن من الثدي إلى حد ما . وتختلف طبيعة المنبه الذي يسبب إفراز أي من الهرمونين مما يؤكد إلى حد ما أن هرمون واحد منهما يفرز كإستجابة لحاجة معينة . هذا ويمكن توقع إشتراك أو تشابه النشاط البيولوجي للهرمونين نتيجة للتشابه الكبير في تركيبهما الجزيئي كما يؤدي وجود التشابه التركيبي إلى تماثل إستجابة كل من الهرمونين لبعض التنبهات . وفي المقابل لوحظ تضاد بين بعض تأثيرات الهرمونين . فبينما ترفع الجرعات العلاجية من ال (VP) ضغط الدم فإن هرمون ال (OT) يخفض ضغط الدم بدرجة بسيطة . وبالمثل لوحظ نفس الإتجاه التأثيري للهرمونين علي إنقباض الشرايين التاجية . فبينما يسبب ال (VP) إنقباض الشرايين التاجية يسبب هرمون ال (OT) إنبساطها . ورغم أن التأثير الأساسي والرئيسي لك (VP) هو تثبيط إدرار البول فإن لك (OT) إمكانية إظهار نفس التأثير .

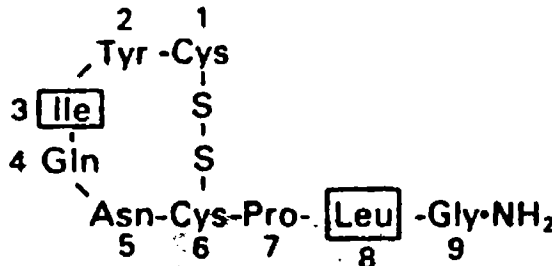
ومما يجدر الإشارة إليه أن لك (OT) مكانة خاصة كبشير لتكوين بعض البنييدات ذات النشاط البيولوجي من الجهاز العصبي المركزي . كما إتضح أن لك (VP) دوراً في إفراز

هرمون ال (ACTH) بينما للـ (OT) - في بعض أجناس الحيوانات - دورا في تكوين كل من عاملي إفراز (MSH) وتثبيط (MIH) الهرمون المنبه للخلايا المولدة للصبغات. وعليه فيرجح أن يكون هناك ميكانيكية خاصة لتوزيع الأدوار بين كل من ال (VP) والـ (OT) في تكوين عوامل الإفراز وبعض النواتج البيولوجية النشطة من الجهاز العصبي المركزي وتخزينها في النهايات العصبية للهيوثالاماس في النخامية العصبية .

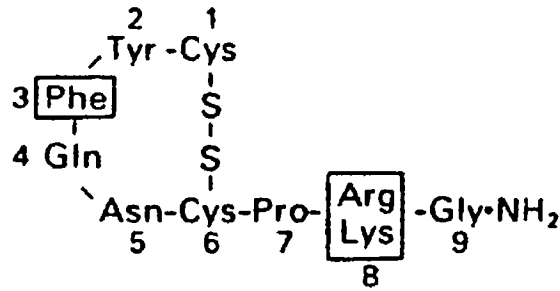
وفي النهاية يجدر بنا أن نشير أن دور ال (OT) في ذكور الحيوانات غير واضح حتي الآن إلا أنه عندما يتم تعيين تأثيرات جديدة لهذا الهرمون علي الأنسجة المشتركة بين الذكور والإناث فإنه عندئذ سيتضح دور هذا الهرمون في الذكور .

التركيب الكيميائي لهرمونات النخامية العصبية (الخلفية) النشطة والبديلة :

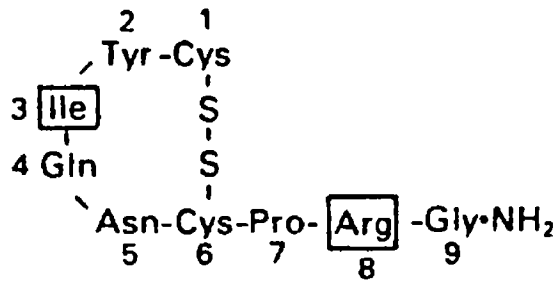
يعتبر هرمون الاوكسيتوزين (OT) والفازوبرسين (VP) أهم المكونات الأساسية لمستخلص النخامية العصبية المعروفة بإسم البتيوترين (Pituitrin) ويتشابه كلا الهرمونين السابقين الذكر في تركيبهما الكيميائي لدرجة كبيرة حيث يتكون كل منهما من حلقة من ستة أحماض أمينية وذيل من ثلاثة أحماض أمينية كما يتضح مما يأتي :



الاوكسيتوزين Oxytocon



أرجنين / ليسين فازوبرسين Arg/Lys Vasopressin



أرجنين فازوتوزين Arg Vasotocin

هذا ويوجد الأوكسيتوزين بمعدل (50 mU) في الأنوية فوق بصرية supraoptic والجاربطنية Paraventricular بينما يوجد الأرجنين / ليسين فازوبرسين بمعدل (200 mU) في النواه فوق بصرية وبمعدل (80 mU) في النواة الجاربطنية. أما تركيب الأرجنين فازوتوزين فهو التركيب القديم المشكوك في وجوده في الغدة الصنوبرية pineal gland . ويجدر بنا في هذا الصدد من أن نسرده الملاحظات التالية عن العلاقة التركيبية والوظيفية لهذه التراكيب الهرمونية :

١) لا يمثل الحمض الأميني الواقع عند النهاية الحرة للأوكسيتوزين وهو الحمض رقم (١) أي أهمية من حيث النشاط الحيوي للهرمون حيث لوحظ أن مركب Deaminoxytocin أكثر نشاطا من الناحية الحيوية عن الأوكسيتوزين نفسه .

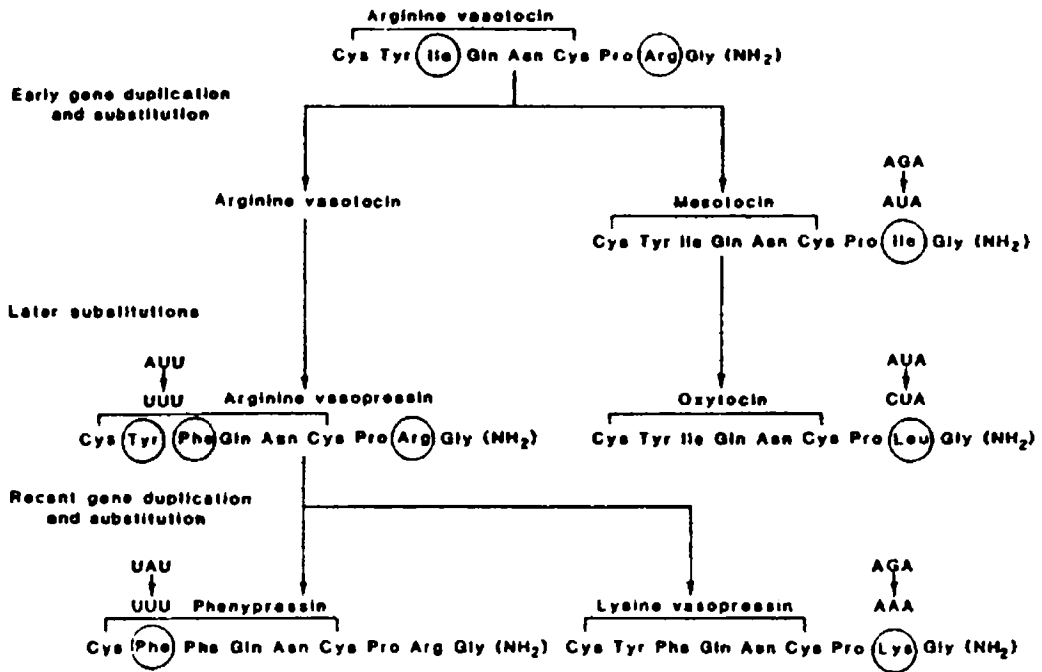
٢) يؤدي إستبدال الليوسين Leucine (Ieu) الموجود علي الموقع رقم (٨) في هرمون الأوكسيتوزين بالأيزوليوسين Isileucine (Ile) إلي تقليل درجة نشاط الهرمون البيولوجية .

٣) يفقد الأوكسيتوزين نشاطه الحيوي تماما إذا إستبدل الجلوتامين Glutamine (Glu) الموجود علي الموقع رقم (٤) بـ حمض الجلوتاميك Glutamic acid .

٤) يعتبر الأرجنين (Arg) وهو الحمض الأميني رقم (٨) الواقع علي السلسلة الجانبية هرمون الأرجنين فازوبرسين Agr - Vasopressin (AVP) أساسي لإكساب الهرمون القدرة أو النشاط المانع لإدرار البول . وهو ما يعلل إختلاف طبيعة النشاط الحيوي بينه وبين الأوكسيتوزين .

٥) يمثل الإختلاف في الحمض الأميني رقم (٣) بين كل من الهرمونين أساس آخر لإختلاف تأثيراتهما البيولوجية .

وتوضح الشكل السابق أيضا تركيب هرمون الأرجنين فازتوزين Arginine Vasotocin (AVT) الذي قد يوجد في الغدة الصنوبرية Pineal gland . وعند مقارنة هذا الهرمون (AVT) بهرمون الأوكسيتوزين والأرجنين فازوبرسين يتضح لنا إشتراكه مع الأوكسيتوزين في إحتواء كل منهما علي الحمض الأميني الأيزوليوسين (Ile) علي الموقع (٣) كما يشترك مع الأرجنين فازوبرسين في إحتواء كل منهما علي الأرجنين (Arg) علي الموقع رقم (٨) . وهرمون ال (AVT) نشط جدا في تنظيم الوظائف التناسلية بصفة خاصة ويبدو أنه من الأسلاف الطبيعية لكل من الفازوبرسين والأوكسيتوزين وهو ما يوضحه الشكل التالي الذي يبين التطور التكويني لهما من الارجنين فازوتوزين Arginine vasotocin .



من ذلك يلاحظ أن للتدييات المقدرة علي إنتاج هرموني النخامية العصبية عن طريق التضاعف العملي Gene duplication إلا أنه قد يحدث بعض الطفرات عند التكوين الهرموني في الغدة ينتج عنه تغيير في الشفرة الوراثية التي تؤثر علي تغيير حمض أميني واحد في التابع التكويني للأحماض الأمينية عند تكوين الهرمون الببتيدي . ولقد أوضحنا في الرسم التغيير المحتمل في الشفرة الوراثية (في تابع النيوكليوتيدات علي الأحماض النووية ال DNA وال mRNA المغير لحمض أميني إلى حمض أميني آخر والذي أحطناه بدائرة تميزا له .

ولقد أمكن حديثا إكتشاف مركبين في الغدة الصنوبرية أعطي لهم إسم النيوروفيسينات (Nps) Neurophysins وهي مركبات بروتينية تتكون في الغالب من تركيب عاملي واحد مثل الفازوبرسين والأوكسيتوزين اللذان يتكونان في الهيبوثالاماس . ولهذا المركبات دور أساسي أثناء عملية إنتقال كل من الفازوبرسين والأوكسيتوزين من أماكن تخليقها الطبيعي في أنوية الهيبوثالاماس إلى النخامية العصبية ثم إلى خلاياهما المستهدفة عبر الدورة الدموية .

التفاعل بين هرمونات النخامية العصبية والجانب النشط للنيوروفيسينات:

تنتقل هرمونات النخامية العصبية من أماكن تكوينها في الخلايا العصبية لأنوية الهيبوثالاماس الخاصة علي طول محاور تلك الخلايا المسنولة عن إنتاجها إلى أسفل حيث النخامية العصبية . ويتحد كل هرمون منها - أثناء عملية الإنتقال هذه - مع مركب بروتيني خاص به يعرف بالنيوروفيسين (NP) Neurophysin مكونا مركبا من الهرمون والنيوروفيسين المتحد معه . ويتحد الأوكسيتوزين بال (NPI) مكونا مركب (NPI - OT) بينما يتحد الفازوبرسين مع ال (NPII) مكونا مركب (NPII - VP) .

ويتراوح الوزن الجزيئي للـ (NP) ما بين ٩٥ : ١٠٠ الاف . ويتشابه الـ (NPI) مع الـ (NPII) إلى حد كبير . ويمكن لأي من الفازوبرسين أو الأوكسيتوزين من أن يتحد مع أي منها خارج الجسم (in vitro) . وتحتوي النيوروفيسينات (Nps) في بعض الأحيان علي لبيدات - متحدة معه إتحادا غير تساهمي (noncovalantly) - مثل الكولستيرول (cholesterol) والفوسفاتيديل كولين (phosphatidylcoline) والفوسفاتيديل أيثانولامين (phosphatidylethanolamine) والفوسفاتيديل سيرين (phosphatidylserene) والأسفنجوميلين (sphingomylen) . إلا أن دور هذه اللبيدات غير واضح حتي الآن .

وتزداد فترة نصف العمر $half\ life$ لكل من الأوكسيتوزين والفازوبرسين بشكل كبير عند إتحادهما بال (NP) في الدم حيث تطول من ٣ دقائق إلى حوالي ١٠ : ٢٠ دقيقة . وربما يؤدي إتحاد الهرمون مع ال (NP) الخاص به إلى ثبات الهرمون داخل الغدد العصبية المفترزة له إلا أنه يقل هذا التأثير عند إفراز الهرمون في الدم .

• ويبين الشكل التالي تتابع الأحماض الامينية في جزئ بعض ال (NPs) .

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Bovine II	Ala	Met	Ser	Asp	Leu	Glu	Leu	Arg	Gln	Cys	Leu	PRO	CYS	GLY	PRO	GLY	GLY	LYS	GLY	ARG
Porcine III	_____																			
Porcine I	_____																			
Bovine I	___Val Leu_____Asp Val_____Thr_____																			
Porcine II	___Val Leu_____Asp Val_____Lys_____																			
	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
Bovine II	CYS	PHE	GLY	PRO	SER	ILE	CYS	CYS	GLY	ASP	GLU	Leu	Gly	Cys	Phe	Val	Gly	Thr	Ala	Glu
Porcine III	_____																			
Porcine I	_____																			
Bovine I	_____																			
Porcine II	_____																			
	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
Bovine II	Ala	Leu	Arg	Cys	Gln	Glu	Glu	Asn	Tyr	Leu	Pro	Ser	Pro	Cys	Gln	Ser	Gly	Gln	Lys	PRO
Porcine III	_____																			
Porcine I	_____																			
Bovine I	_____																			
Porcine II	_____																			
	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
Bovine II	CYS	GLY	SER	GLY	GLY	ARG	CYS	ALA	ALA	ALA	GLY	ILE	CYS	CYS	ASN	ASP	GLU	Ser	Cys	Val
Porcine III	_____																			
Porcine I	_____																			
Bovine I	_____Ser Pro Asp Gly_____His																			
Porcine II	_____Glu_____Pro Asp Gly_____Arg																			
	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95					
Bovine II	Thr	Glu	Pro	Glu	Cys	Arg	Glu	Gly	Ile	Gly	Phe	Pro	Arg	Arg	Val					
Porcine III	_____Ala Ser_____Leu_____Ala																			
Porcine I	_____Ala Ser_____Leu																			
Bovine I	Glu Asp_____Ala_____Asp Pro Glu Ala Ala_____Ser Leu Gln																			
Porcine II	Phe Asp_____Ala_____Asp Pro Glu Ala Thr_____Ser Gln																			

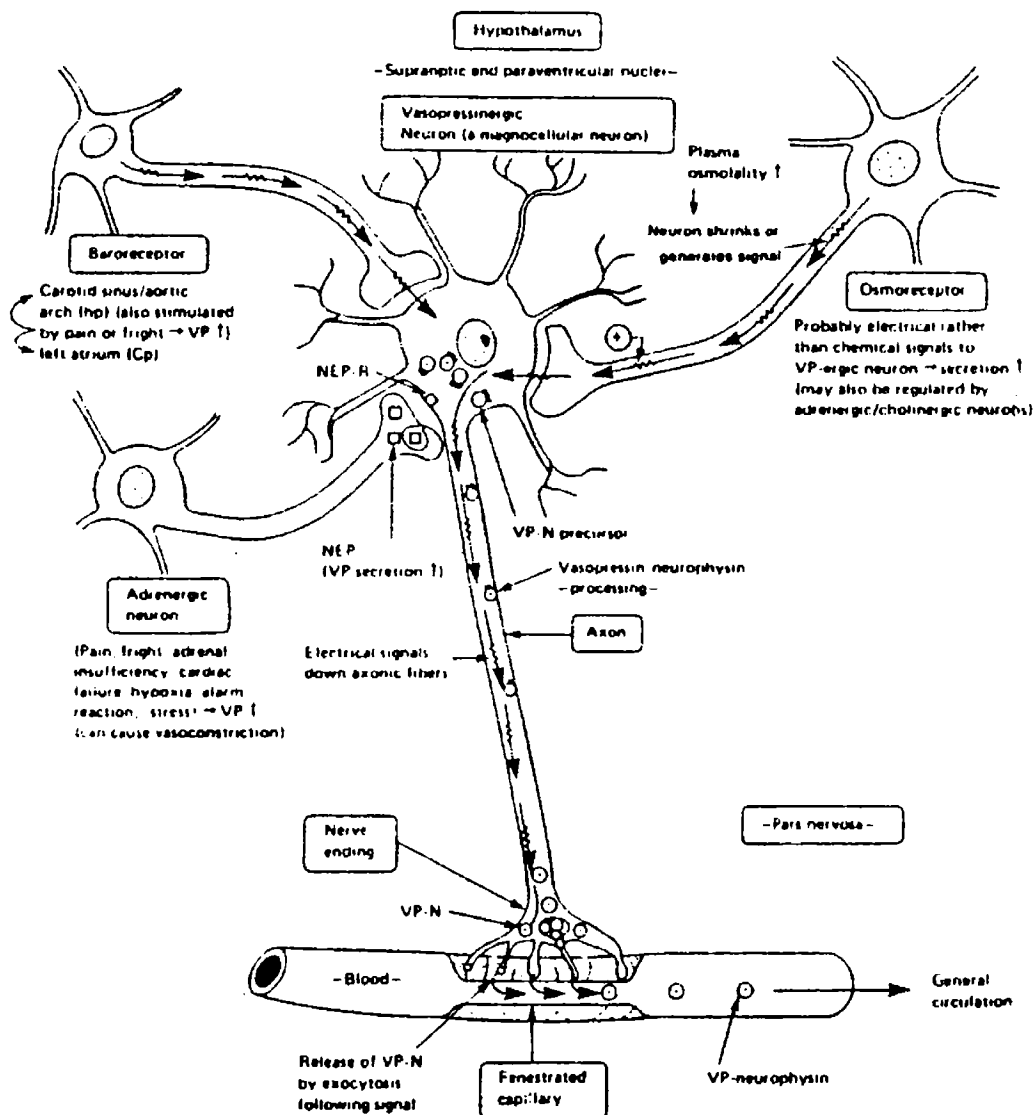
وقد تم كتابة هذا التتابع بالكامل في الـ (NPII) البقري (Bovine) أما تتابع الـ (NPs) الأخرى فيختلف عن التتابع في الـ (NPII) البقري في المواضع المبينة فقط أما التطابق في تتابع الأحماض الأمينية فتم الإشارة إليه بخط مستقيم . وتبين من هذا الشكل درجة التشابه والاختلاف بين كل من الـ (NPI) والـ (NPII) في الأبقار (Bovine) أو الخنازير (Borcine) .

تكوين وإفراز هرمونات النخامية العصبية :

يتم تكوين كل من الفازوبرسين والأوكسيتوزين في أجسام الخلايا العصبية الموجودة في الهيبوثالاماس . حيث يتم تكوين كل من هذين الهرمونين والبروتين الخاص به (NP) داخل نوع محدد من الخلايا العصبية في الهيبوثالاماس . وتقع أجسام الخلايا العصبية المكونة للأوكسيتوزين أساسا في نواة الهيبوثالاماس الجاربطنية Paraventricular nucleus . بينما تقع أجسام الخلايا العصبية المكونة للفازوبرسين أساسا في نواة الهيبوثالاماس الفوق بصرية Supraoptic nucleus . إلا أنه يوجد من الدلائل لدي البعض ما يدعو إلى الاعتقاد بأن كلا النوعين من الخلايا العصبية الموجودة في أي من الأنوية المذكورة في الهيبوثالاماس القدرة علي إنتاج أي من الهرمونين السابقين الذكر . إلا أن ذلك غير مؤكد خصوصا عندما نضع في الإعتبار إختلاف التنبهات العصبية وانتقالها عن طريق خلايا عصبية متوسطة إلى نوعي خلايا الهيبوثالاماس لإتمام تكوين وإفراز كل هرمون علي حده .

ويمثل الشكل التالي تصور للخلايا العصبية المكونة لهرمون الفازوبرسين وكيفية إتمام الإشارات العصبية لها وتنظيمها بواسطة الخلايا العصبية الوسطية interneurons والتي تشمل مستقبلات الإسموزية osmoreceptors والتي تمثل ميكانيكية الإشارة العصبية الموجبة . وقد تكون الإشارات الكهربائية الصادرة من مستقبل الإسموزية هذه إما موجبة أو سالبة on or off

حسب درجة أسموزية السوائل الخلية الخارجية . ومن هذا الشكل يمكن ملاحظة تخليق هرمون الفازوبرسين في جسم الخلية العصبية حيث تنتقل بعد تخليقه إلى أسفل عن طريق محور الخلية الذي يمتد من الهيونالاماس حتى نهاية العصب في النخامة العصبية.



وما يجدر الإشارة إليه أنه يمكن تنبيه إفراز ال VP- NPII بصفة خاصة عند المعاملة بالنيكوتين الذي يقوم بتنظيمه المستقبل الكولينجي cholinergic receptor كما يتم إفراز ال VP- NPI بواسطة مستقبل الأسموزية Osmoreceptor ربما عن طريق الخلايا العصبية الوسطية ذات الحساسية الشديدة لتركيز أيونات الصوديوم في السوائل المحيطة بها حيث تنكمش محتوياتها الخلوية نتيجة لارتفاع تركيزات الأملاح مما يؤدي إلى تكوين إشارة كهربية أو كيميائية تنتقل إلى الخلايا المفرزة للفازوبرسين vasopressinergic neuron وقد تنتقل هذه الإشارة إلى أسفل محور تلك الخلايا العصبية حيث تؤدي هذه الإشارة إلى إفراز ال VP- NPII خارج الخلية . هذا وقد تحول خلايا عصبية وسطية أخرى إشارات كيميائية أو كهربية من مستقبلات ضغط الدم baroreceptors الموجودة في الجيب السباتي caroted sinus والقوس الأورطي aortic arch والأذين الأيسر left atrium إلى الخلايا العصبية المفرزة للفازوبرسين حيث يتم إفراز الهرمون متحدا مع بروتينه علي صورة VP- NPII فيخترق جدر الشعيرات الدموية المجاورة لتصل إلى الدورة الدموية الرئيسية .

وعند نقطة معينة ينفصل هرمون ال VP عن المركب VP- NPII ويبقى الهرمون حرا في الدم إلى أن يصل إلى الخلية المستهدفة فيرتبط بمستقبله علي الغشاء الخلوي لتلك الخلية . ويحرر هرمون الأوكسيتوزين في تكوينه وإفرازه وانتقاله بنفس الخطوات السابق ذكرها إلا أن الخلايا العصبية المفرزة له تكون أكثر إنتشارا في النواة الجاربطنية عنه في النواة الفوق بصرية.

التأثيرات الحيوية لهرمون الفازوبرسين

أولاً : دور الفازوبرسين (VP) أو الهرمون المانع لأدرار البول (ADH) في

تنظيم سوائل الجسم:

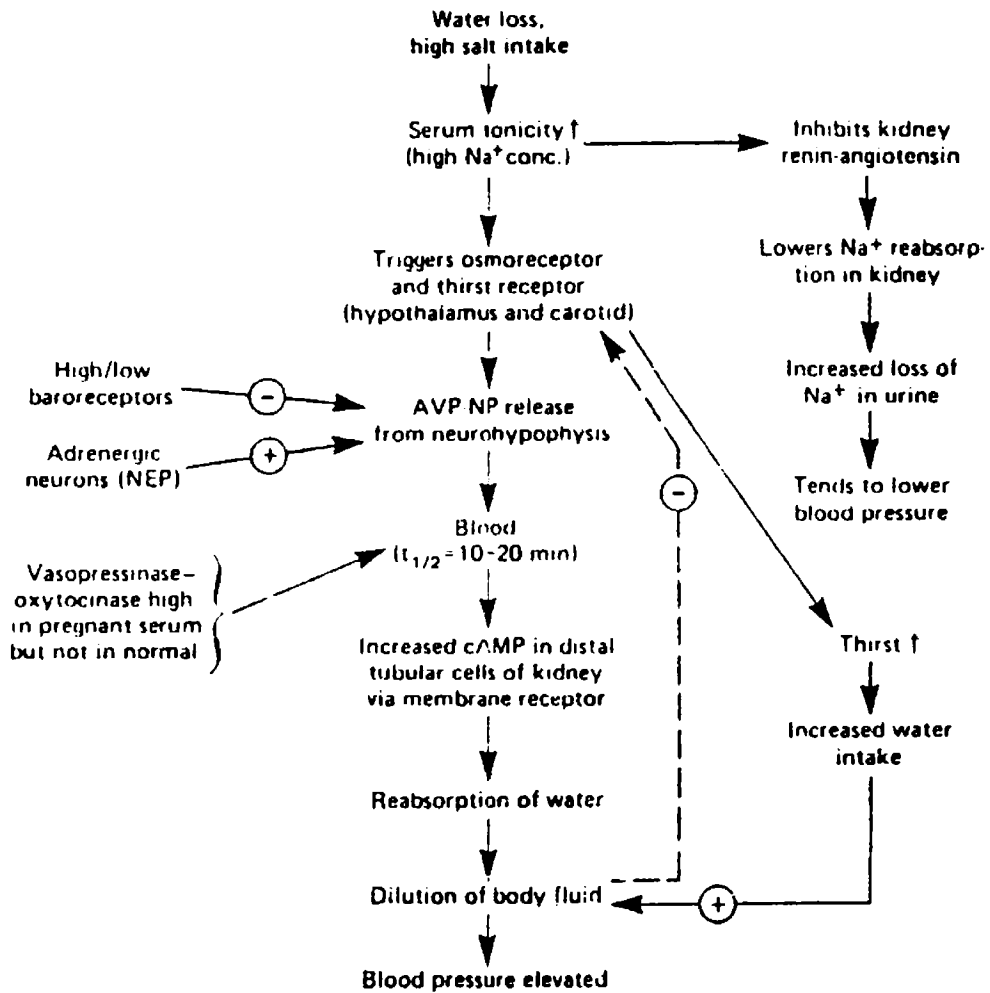
إن الدور الأساسي والرئيسي للأرجنين فازوبرسين (AVP) Arginine vasipressin هو تثبيط إدرار البول (تقليل فقد الماء عن طريق البول) ويتم هذا التأثير من خلال تأثيرات الهرمون على مستقبلات غشاء الخلايا في الكلية. ويرفع الهرمون أيضاً ضغط الدم كما يحدث تقلص الشرايين التاجية في القلب coronary arteries. بالإضافة لذلك ينبه هرمون ال (AVP) إنقباض الأمعاء والرحم بالإضافة إلى إحداثه لتنبيه بسيط لتزول اللبن. وتتداخل الوظائف الأخرى مع الوظائف الرئيسية لهرمون الأوكسيتوزين. وتكون الإشارات العصبية المنبهة لإفراز الأوكسيتوزين - في معظم الأحيان - منفصلة عن تلك المسببة لإفراز ال (AVP) وتقاس مستقبلات الأسموزية إرتفاع أسموزية سيرم الدم أو إرتفاع تركيز أيونات الصوديوم في السيرم وهو ما يعبر عنه بـ Serum tonicity ويتم ذلك بإنكماش المحتوي الخلوي للخلايا العصبية المستقبلية للإسموزية Osmoreceptor neuron إلى الدرجة التي يتولد معها إشارات عصبية (كيميائية كانت أم كهربية) تنتقل إلى أسفل محور تلك الخلايا ثم إلى النهاية العصبية المتصلة بجسم الخلية العصبية المفرزة للفازوبرسين Vasopressinogenic neurone والتي تقوم بإفراز الفازوبرسين والبروتين الخاص به (VP and its NP) كإستجابة لهذا التأثير. وتسبب الإشارات الصادرة إلى مراكز الضغط baroreceptors والتي تنظم إفراز ال AVP - NP والصادرة في الحالات الإنفعالية إلى تثبيط إفراز AVP-NP ويؤدي ذلك إلى زيادة مؤقتة في عدد مرات التبول. ويمكن للنيكوتين والألم من أن يؤثر على مراكز الضغط في الجهاز العصبي المركزي حيث ينبه إفراز AVP-NP واحداث تنبيهات أدرينية Adrenergic stimulation. ويعتبر المركب من الهرمون والبروتين الخاص به (VP-NP) ثابتاً إلى حد ما في الدم حيث تبلغ

فترة نصف العمر له والمقدرة تجريبيا بحوالي ١٠ : ٢٠ دقيقة يصل خلالها هذا المركب إلى الخلايا المستهدفة وهي خلايا الأنبيبات الكلوية البعيدة distal tubular cells حيث يتحرر الهرمون من بروتينه ثم يرتبط بمستقبله الخاص به علي غشاء تلك الخلايا المستهدفة فيعمل علي رفع الـ cAMP في خلايا الكلية مما يمكن إعتباره إشارة ثانوية تعمل علي فسفرة البروتينات في الكلية . ويستتبع ذلك زيادة معدل تحرك الماء من البول الموجود داخل تجويف تلك الأنبيبات إلى داخل الخلايا ثم إلى الفراغات بين خلوية فيؤدي ذلك جميعه الي تخفيف سوائل الجسم وزيادة ضغط الدم وتخفيف أسموزيته . ونتيجة لحدوث كل هذه التغيرات أو التأثيرات تتوقف الإشارات الصادرة إلى الخلايا العصبية المفرزة للفازوبرسين . كما تؤدي زيادة أسموزية الدم إلى تنبيه مركز العطش في الهيبوثالاماس hypothalamic thirst center ذو الارتباط الوثيق بمستقبل الإسموزية الذي يعمل علي زيادة تناول الماء (الشرب) مما يؤدي إلى تخفيف سوائل الجسم . ويتواكب مع ذلك سابق أحساس الكلية بالزيادة الحادثة في أيونات الصوديوم مما يؤدي إلى تثبيط ميكانيكية حفظ تلك الأيونات فيزداد معدل إفرازها في البول فينخفض نسبتها في الدم وبالتالي ينخفض ضغط الدم .

وكما سبق أن ذكرنا فإن إعادة إمتصاص الماء من البول يتم عن طريق إنتقاله خلال الخلايا الطلاية البطنية للأنبيبات الكلوية البعيدة kidney distal tubule . وتنقسم تلك الخلايا إلى نوعين : الأول يتميز بنفاذيته العالية للماء بينما يتميز القسم الثاني بإخفاض نفاذيته للماء بدرجة كبيرة ولذا تسمى بالخلايا الطلاية المحكمة أو الـ tight epithelia وتقع الأخيرة تحت تأثير الفازوبرسين حيث يعمل الهرمون علي تنبيه نفاذيتها للماء وإعادة إمتصاصه من البول مرة أخرى . ويمر الماء في هذا النوع من الخلايا - علي الأرجح - من خلال ثقوب مائية صغيرة Small aqueous pores تتكون علي الغشاء الخلوي لتلك الخلايا نتيجة لفعل هرمون الفازوبرسين . وهذه الخلايا بالإضافة لما تقدم ذات حساسية عالية لفعل هرمون الألدوستيرون

aldosterone الذي ينه إمتصاص الصوديوم .

ويمكن تصوير ما سبق في الشكل التالي الذي يلخص ميكانيكية تنظيم سوائل الجسم ودور كل من الأرحنين فازوبرسين (AVP - NP) والنورإينفرين (NEP) في هذا المجال



ثانيا : تأثيرات الفازوبرسين علي خلايا الكبد :

يؤثر الفازوبرسين علي خلايا الكبد لتنشيط إنحلال الجليكوجين glycogenolysis . إلا أن الأهمية الفسيولوجية لهذا الفعل ما زالت غير مفهومة حتي الآن . ويزيد الـ (VP) من تكوين وإفراز الجلوكوز من الكبد عن طريق زيادة أيونات الكالسيوم في سيتوبلازم الخلية وزيادة معدل إمتصاص البوتاسيوم . فزيادة الجلوكوز يكون مصحوبا دائما بإنحلال الجليكوجين. ويمكن إيقاف أو منع هذا التأثير للفازوبرسين بواسطة مركب الفنتولامين phentolamine وهو عبارة عن عامل إيقاف الفا alfa blocking agent . ويتم تنبيه إنحلال الجليكوجين في الكبد بواسطة الفازوبرسين عن طريق تحريك أيونات الكالسيوم من مخازنه داخل الخلية (في الميتوكوندريا والشبكة الاندوبلازمية) وزيادته في السيتوبلازم. ويرجع تنبيه زيادة أيونات الكالسيوم في السيتوبلازم إلي تنشيط أنزيم الـ phosphorylase b kinase حيث يعمل علي تمرير الكالسيوم وزيادة إمتصاص البوتاسيوم في هذه الخلايا . ويتفاعل الفازوبرسين مع مستقبله علي غشاء الخلايا الكبدية مكونا رسالة ثانوية second messenger تسبب تحريك أيونات الكالسيوم علي الصورة التي أوضحناها. وبعدهذا يدفع الكالسيوم الذي تم تحريكه من مخازنه في الخلية الكبدية (في الميتوكوندريا والشبكة الاندوبلازمية) إلي خارج تلك الخلايا عن طريق ميكانيكية خاصة في الغشاء الخلوي .

وينبه الفازوبرسين أيضا فسفرة حوالي إثني عشر بروتينا في الخلية الكبدية من

ضمنها البيروفات كيناز والفوسفوريلاز Pyrovate kinase and Phosphorylase .

ولا يؤثر الفازوبرسين علي الـ (AMP) الذي يعتبر رسالة ثانوية في تفاعلات

مستقبلات بيتا) ولكن يبدو أن للفازوبرسين تأثير منه علي دورة الـ Phosphatidylinositol

في خلايا الكبد . ذلك التأثير الذي يكون إما مرتبطا بتفاعل الفازوبرسين مع مستقبله أو مع عملية دفع أيونات الكالسيوم من مخازنه داخل الخلية الكبدية إلي خارجها .

ثالثا : علاقة الفازوبرسين بإفراز هرمون الـ (ACTH) :

لقد كان من المعروف لوقت قريب أن حقن الفازوبرسين عند نقطة معينة تمكنه من إيجاد طريق سريع للمحور التأثيري من الهيبوثالاماس والنخامية hypothalamic-pituitary axis يؤدي إلى تنبيه إفراز هرمون الـ (ACTH) من النخامية الغدية. وعليه يبدو أن يكون الفازوبرسين عاملا لإفراز الـ (ACTH) بالإضافة إلى هرمون الـ (CRH) من الهيبوثالاماس ويرجح أن يكون تأثير الفازوبرسين في هذا المجال هو في أنه يزيد من كفاءة هرمون الـ (CRH) علي تنبيه إفراز هرمون الـ (ACTH) عن طريق زيادة معدل تكوين الـ (AMP) والذي يعتبر الرسالة الثانوية لنقل تأثير الـ (CRH) إلى النخامية الغدية . ويزداد هذا التأثير إلى الضعف عندما يرتبط تأثير الـ (CRH) بتأثير الفازوبرسين . وليس للفازوبرسين أي تأثير منفصل علي درجة إفراز هرمون الـ (ACTH) حيث تنتج الرسالة الثانوية للفازوبرسين من تفاعله مع مستقبله الخاص به والذي يختلف عن مستقبل هرمون الـ (CRH) .

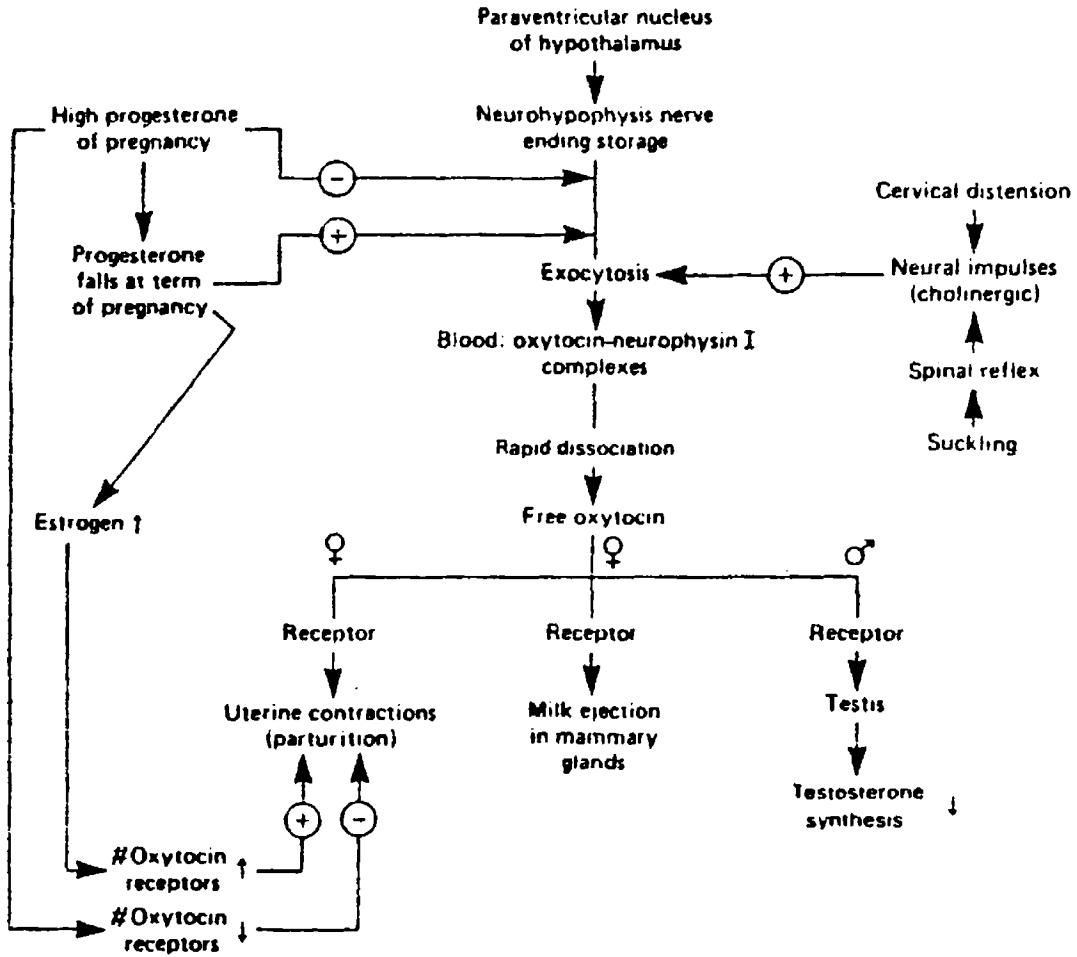
رابعا : التأثيرات السلوكية للفازوبرسين :

يظهر نكل من الليمسين - أو - الأرجنين - فازوبرسين تأثيرات موجبة في تقوية الذاكرة والتعلم بينما يسبب البيورومييسين Puromycin النسيان أو فقد الذاكرة amnesia . ويضعف الفازوبرسين تأثير البيورومييسين بطريقة تختلف كلية عن تلك التي يظهر بها الأخير تأثيراته علي الخلايا العصبية . ولقد وجد - بالإضافة إلى ذلك - من الدلائل ما يشير إلى وجود تأثيرات إيجابية للفازوبرسين علي الأفعال السلوكية الشرطية conditional behavior . إلا أن القدرة التأثيرية للهرمون في هذا الصدد أقل من نشاطه الهرموني مما يؤكد الافتراض باختلاف مستقبلات الهرمون علي خلايا الكلية عن تلك الموجودة علي الخلايا العصبية للمخ . وتظهر النتائج الحديثة للأبحاث - التي أجريت لدراسة تأثيرات الفازوبرسين السلوكية - أن لهذا الهرمون القدرة علي تقنين الانتقال العصبي للكاتيكولامين من مناطق معينة في المخ والتي قد يكون لها علاقة بتأثيرات الفازوبرسين السلوكية سواء أكانت تعليمية أو خاصة بالذاكرة .

تنظيم إفراز هرمون الأوكسيتوزين من النخامية العصبية :

يمكن تلخيص ميكانيكية تنظيم إفراز الأوكسيتوزين من النخامية العصبية والعوامل

المشاركة في هذا التنظيم في الشكل التخطيطي التالي :



ولقد أظهرت نتائج بعض الأبحاث أن الأوكسيتوزين يسبب خفض مستوي

الأندروجين في الخصية وزيادة البرجنانولون Pregnonolone والبروجستيرون Progesterone

الا أنه لا تزال المعلومات الخاصة بتنظيم إفراز الأوكسيتوزين في الذكور غير واضحة حتي الآن.

ولهرمون الأوكسيتوزين تأثيرات أساسية في الإناث تلتخص في دفع اللبن إلى خارج الضرع milk ejection في الإناث الحلابة والمشاركة في تبيبه إنقباض العضلات الرحمية - عند نهاية فترة الحمل - في الإناث الحوامل وبذلك يساعد في عملية الولادة .
وتسبب عملية إرضاع المولود والمؤثرات المرتبطة بها - مثل رؤية المولود أو سماع صوته - نزول اللبن من الضرع حيث تحدث هذه العملية وتلك المؤثرات تبيها تنتقل عبر قوس الأنعكاس الشوكي spinal reflex arc إلى النواة الجاربطنية paraventricular في الهيبوثالاماس . ويبدو أن تكون هذه التبيها من النوع الكوليبي Cholinergic (الجارسمبناوي أو المنبه بالكولين) والذي ينتقل إلى النهايات العصبية في النخامية الخلفية مسببة زيادة أيونات الكالسيوم وإفراز الأوكسيتوزين مرتبطا ببروتينه الخاص به (OT-NP) في الدورة الدموية حيث سرعان من ينفصل الـ (OT) عن الـ (NP) .

ويتم تبيبه الخلايا العصبية المفرزة للأوكسيتوزين (Oxytocinergic neurons) بواسطة الأسيتيل كولين (acetylcholine) ويثبط بواسطة النور إينفرين (norepinephrine). وعليه يمكن أن تصور أنه يتم تنظيم الخلايا المفرزة للأوكسيتوزين إيجابيا بواسطة الخلايا العصبية الوسطية المفرزة للكولين (cholinergic interneurons) وسلبيا بواسطة الخلايا العصبية الوسطية المفرزة للأدرينالين (adrenergic interneurons). وتؤدي التبيها البصرية أو السمعية كروية الرضيع الجائع أو سماع صوته إلى نزول اللبن من الضرع مباشرة . حيث تنتقل هذه التبيها إلى الهيبوثالاماس فتعمل علي إفراز الأوكسيتوزين . ويستغرق وصول الأوكسيتوزين من النخامية الخلفية حتي يصل إلى خلية الضرع المستهدفة دقائق قليلة حيث يرتبط بمستقبلاته الخاصة به علي الغشاء الخلوي للخلايا الطلاية العضلية (myoepithelial cells) محدثا زيادة إمتصاص الخلايا لأيونات الكالسيوم مما يؤدي إلى تبيط ميكانيكية إنقباض تلك الخلايا وبالتالي تنقبض القنوات اللبنية وفريعاتها دافعة اللبن إلى خارج الضرع .

ويعتبر الإخفاض الواضح والكبير - قرب الولادة - في مستوى هرمون البروجسترون في الدورة الدموية - وهو الهرمون الذي كانت تنتجه البلاستا خلال الفترة الأخيرة من الحمل - من الإشارات الأولية المساعدة علي إفراز معدلات متزايدة من من الأوكسيتوزين من النخامية الخلفية . ويصحب الإخفاض الكبير في مستوى البروجسترون تزايد في معدل إنتاج وإفراز الإستراديول مما يزيد من حساسية عضلات الرحم (myometrium) لفعل الأوكسيتوزين . وقد يكون ذلك عن طريق زيادة عدد مستقبلات الأوكسيتوزين علي حدر الخلايا العضية في الرحم . ويسبب التركزز المتزايد من الإستراديول زيادة معدل إفراز الأوكسيتوزين مرتبطا مع بروتينه (OT-NP) من النخامية الخلفية . ولا يستجيب الرحم المحتوي علي جنين غير تام التطور أو النمو لفعل هرمون الأوكسيتوزين .

ميكانيكية تأثير الأوكسيتوزين

أولا : علي الخلايا العضية في الضرع :

يمثل الشكل التالي قطاعا عرضيا في الغدة الأنبوية للضرع mammary tubular

gland ومنه يظهر وجود نوعان من الخلايا المحيطة بفراغ الغدة الأنبوية هما :

(١) خلايا طلائية عضلية (myoepithelial cells) وهي الخلايا المستهدفة لفعل هرمون

الأوكسيتوزين حيث يوجد علي أغشيتها مستقبلات هرمون الأوكسيتوزين .

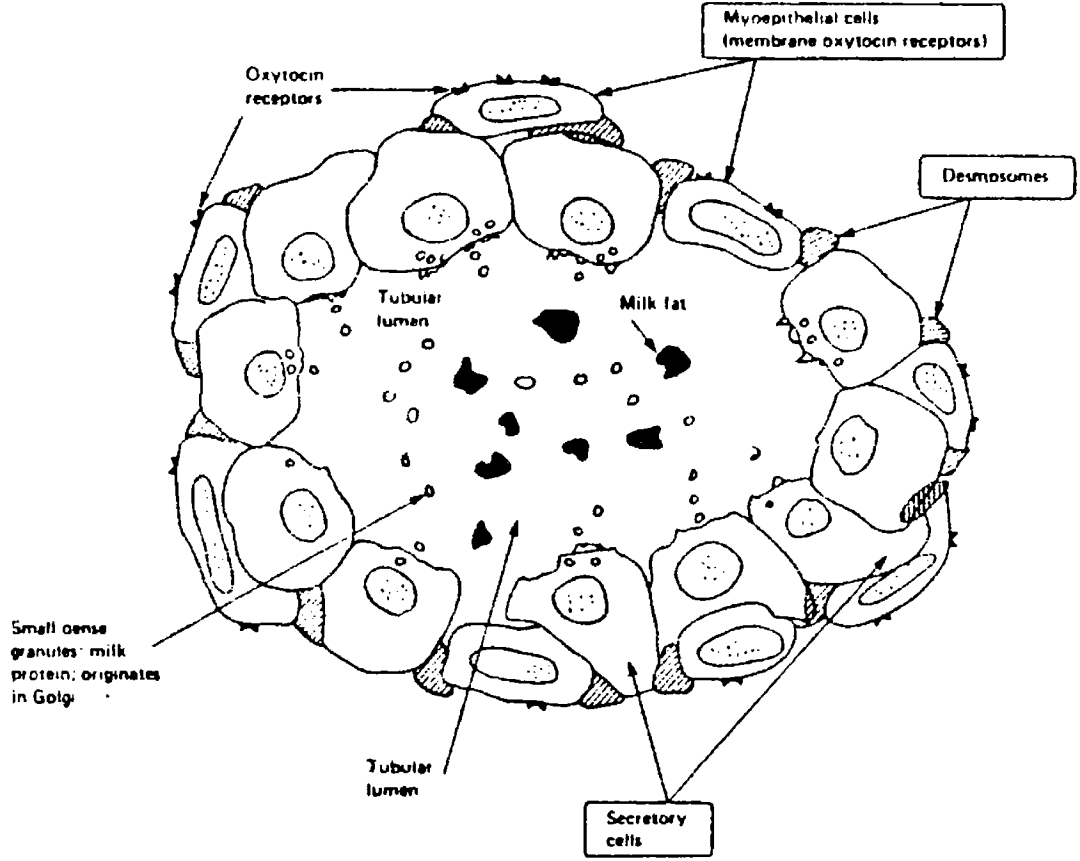
(٢) الخلايا الإفرازية secretory cells وهي التي تقوم بتكوين مكونات اللبن المختلفة

وإفرازها داخل فراغ الغدة الانبوية .

وتشاهد الكريات الجسرية (desmosomes) بين الخلايا الإنقباضية للطلائية العضية وتظهر

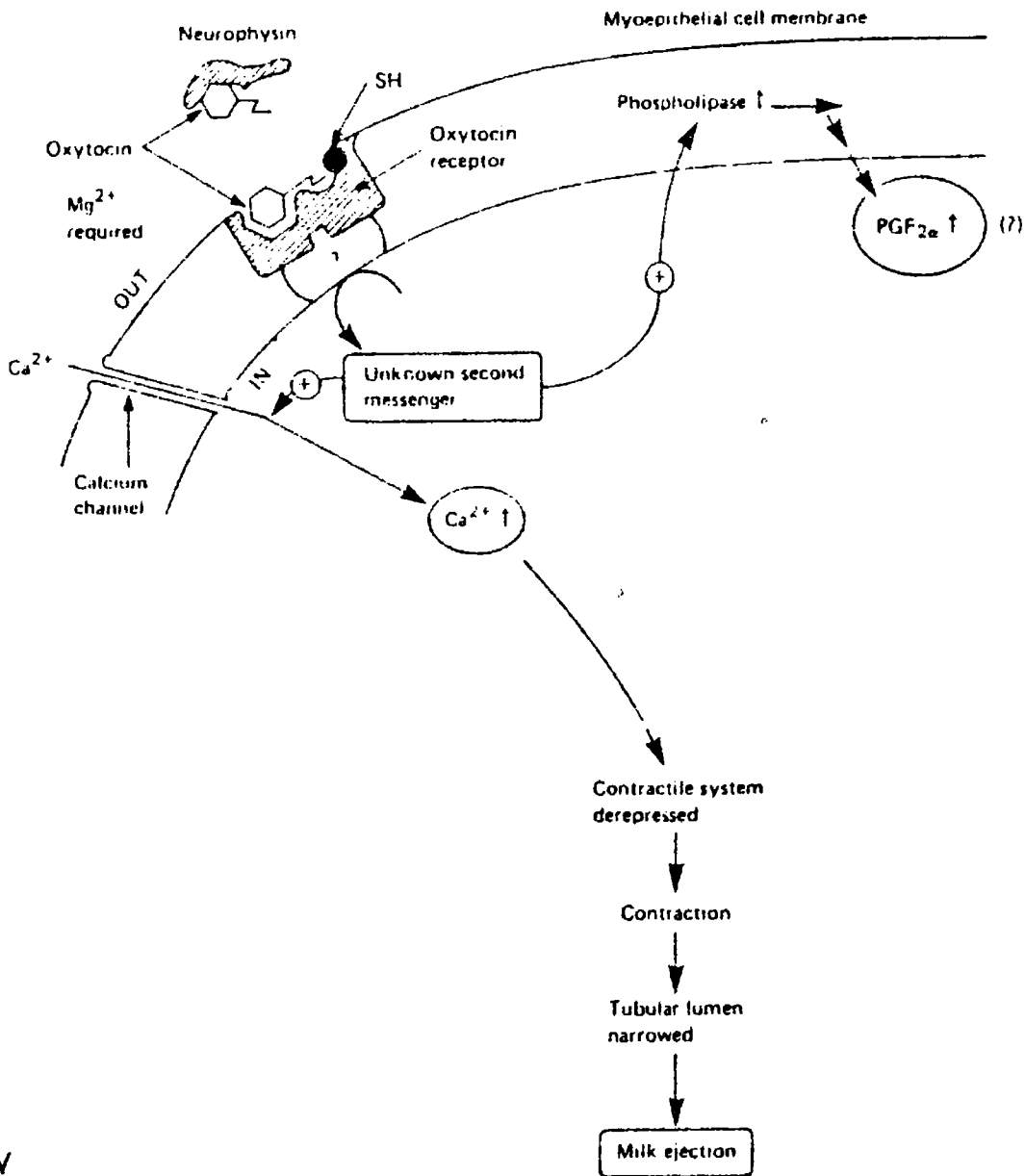
حبيبات دقيقة كثيفة small dense granules في فراغ الغدد الأنبوية (tubular lumen) هي

عبارة عن بروتين اللبن المتكون في أجهزة جولجي بالإضافة إلي ظهورحبيبات الدهن .



- أما الشكل التالي فيمثل تصورا الميكانيكية تأثير الأوكسيتوزين علي الخلايا الطلائية العضلية للغدد الأنثوية في الضرع . والذي يمكن تلخيصه كالآتي :
- (١) ينفصل الأوكسيتوزين (OT) عن بروتينه (NP) من المركب (OT-NP) بعد إفرازه من النخامية الخلفية في تيار الدم في الدورة الدموية الجهازية .
 - (٢) يرتبط الأوكسيتوزين بمستقبله oxytocin receptor الموجود علي غشاء الخلية الطلائية العضلية myoepithelial membrane الموجودة علي جدار الغدة الأنثوية للضرع . ويلزم أيونات الكالسيوم لإتمام هذا الإرتباط .

(٣) تتكون نتيجة لذلك رسالة ثانوية غير معروف طبيعتها (unknown second message) تعمل عن طريق قنوات خاصة تسمى بالقنوات الكالسيومية calcium channels علي :
 أ) زيادة إنزيم الفوسفوليپاز (phospholipase) الذي يساعد علي زيادة البروستاجلاندين من النوع (PGF2) بطريقة غير معروفة المصدر.
 ب) زيادة معدل إنتقال أيونات الكالسيوم إلى داخل سيتوبلازم الخلية الطلائية العضلية فتقبض نتيجة لذلك تلك الخلايا فيضيق فراغ الغدة الأنبوية للضرع مما يؤدي إلى دفع اللبن للخارج .



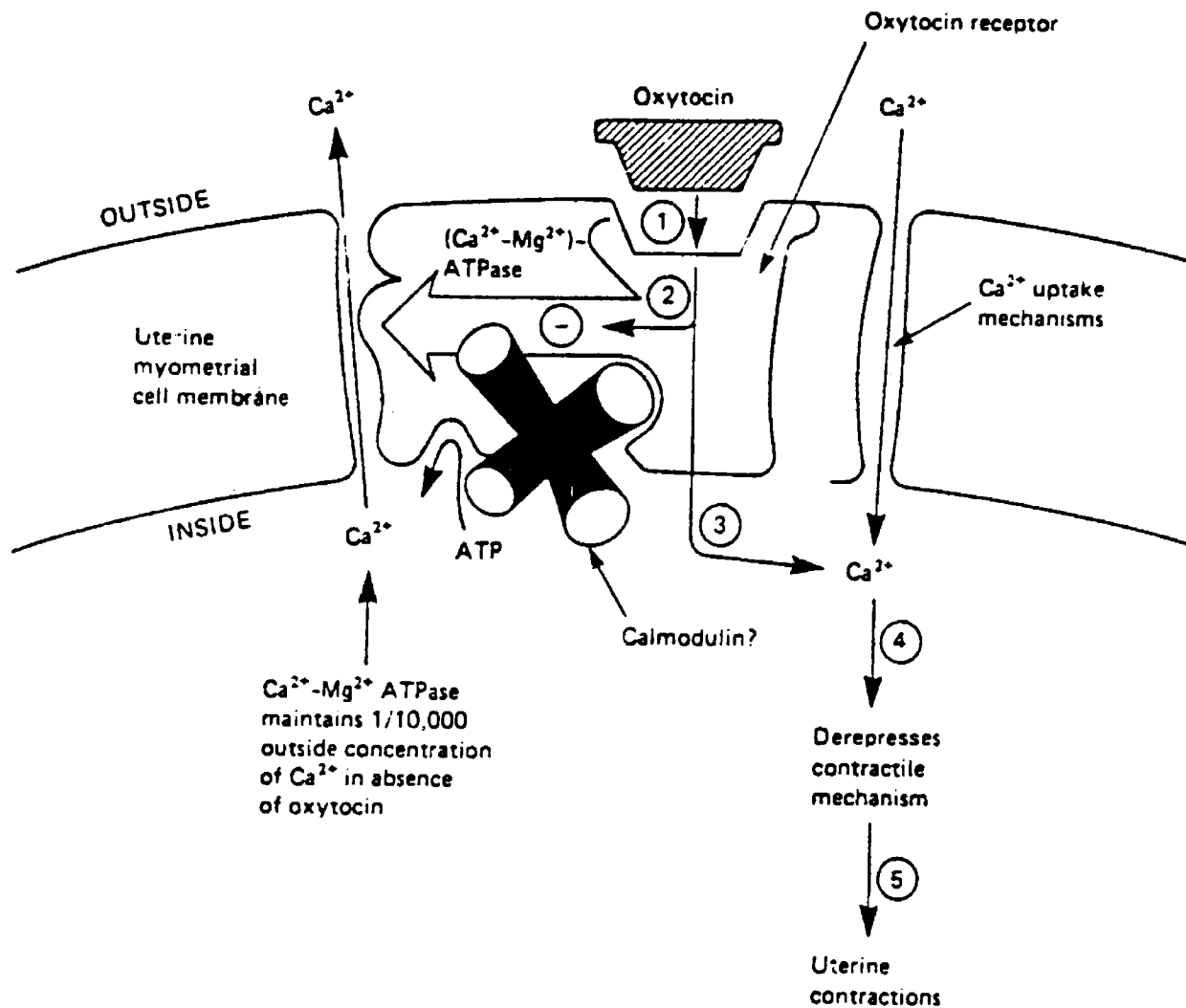
ثانيا : علي عضلات الرحم :

يؤدي إرتباط الأوكسيتوزين بمستقبله علي غشاء الخلايا العضلية للرحم إلي أن يكون إنزيم الفوسفوليباز الموجود علي تلك الاغشية حمض الأراكيدونيك (arachidonic acid) الذي يكون هرمون البروستاجلاندين من نوع (PGP2) ويتكون هرمون البروستاجلاندين هذا نتيجة لتأثير الأوكسيتوزين علي عضلات الرحم كجزء من تأثيره لبدء عملية الولادة . إلا أن كفاءة تأثير البروستاجلاندين في تنشيط إنقباض العضلات الرحمية غير واضحة حتي الآن . ويؤدي زيادة معدل تخليق الإستروجين (الإسترايول) قرب نهاية فترة الحمل إلي زيادة عدد مستقبلات الأوكسيتوزين علي جدر العضلات الرحمية في ذلك الوقت . ويفسر هذا إرتفاع حساسية عضلات الرحم لفعل الأوكسيتوزين والتي تتزامن مع إرتفاع معدل إفراز الإستروجين عند نهاية فترة الحمل والإخفاض الحاد في مستوي البروجستيرون الحر .

ويصور الشكل التالي الإفتراض الحديث لإحداث الأوكسيتوزين إنقباض عضلات الرحم وذلك بتنظيم فعل ATPase - (Ca⁺⁺ - Mg⁺⁺) الذي يقوم بضخ أيونات الكالسيوم خارج خلايا عضلات الرحم لكي يحافظ علي تركيزها داخل الخلايا عند حدود معينة. ولقد تم إستخلاص هذا الإفتراض من نتائج البحوث التي قام بها Soloff and Sweet اللذين قاموا بنشرها في مجلة الكيمياء الحيوية بالعدد ٢٥٧ صفحات ١٠٦٨٧ - ١٠٦٩٣ عام ١٩٨٢ .

ويبين هذا الإفتراض علي أن تركيز أيونات الكالسيوم في سيتوبلازم خلايا عضلات الرحم يبلغ ١ : ١٠٠٠٠ تركيزه خارج تلك الخلايا وذلك في غياب الأوكسيتوزين وكتيجة لفعل أنزيم ATPase (Ca⁺⁺ - Mg⁺⁺) الموجود بالغشاء البلازمي لتلك الخلايا والذي يقوم بضخ أيونات الكالسيوم خارج الخلية العضلية ليحتفظ بتركيزه داخل الخلية عند الحدود المذكورة . ويؤدي إتحاد الأوكسيتوزين بمستقبله علي غشاء عضلات الرحم - طبقا لإفتراض Soloff and Sweet - إلي خفض مقدرة الإنزيم المذكور علي ضخ أيونات الكالسيوم خارج

خلايا العضلات مما يؤدي إلى ارتفاع كبير جدا في تركيز تلك الأيونات داخل الخلايا مما يساعد على زيادة قابليتها للإقباض .



إنحلال هرمونات النخامية الخلفية (العصبية)

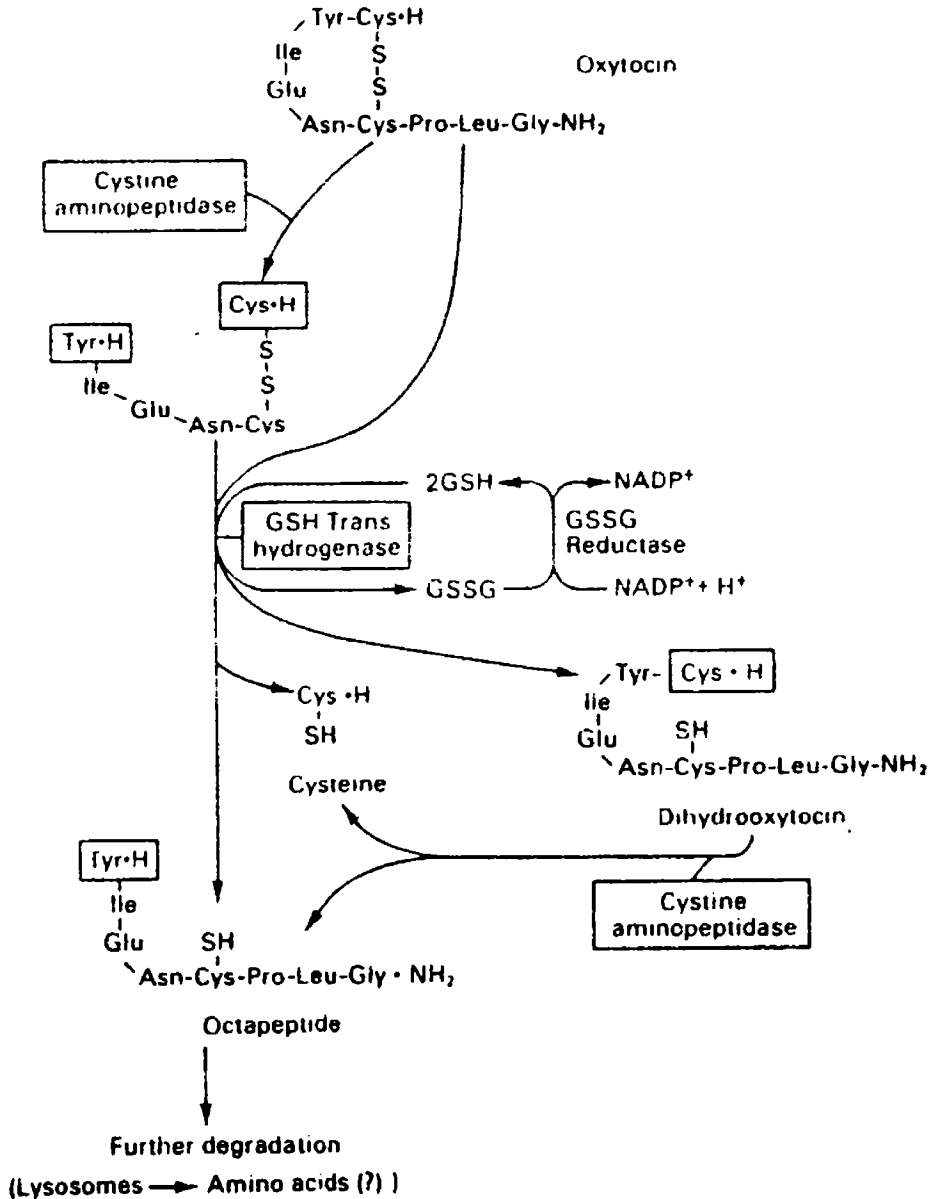
يقوم الانزيمان الآتيان بعملية إنحلال هرموني النخامية العصبية : الفازوبرسين والاكستوتوزين

- 1) Cystine aminopeptidase
- 2) Glutathione transhydrogenase (GSH gydrogenase)

ويرتبط الاخير مع انزيم oxidized glutathione reductase (GSSG reductase)

كنظام لتجديد الجلوتاثيون المختزل Reduced glutathion regeneration وتعمل الإنزيمات المذكورة بترتيب عشوائي .

ويبين الشكل التالي نواتج تفاعل إنحلال الأوكستوتوزين الذي يتم في الكبد وبعض الأنسجة الأخرى وفي الدم وخاصة أثناء الحمل. ويسلك تفاعل إنحلال الفازوبرسين نفس الخطوات .



علاقة الغدة النخامية بالجهاز العصبي

Neuro - hypophyseal relationship

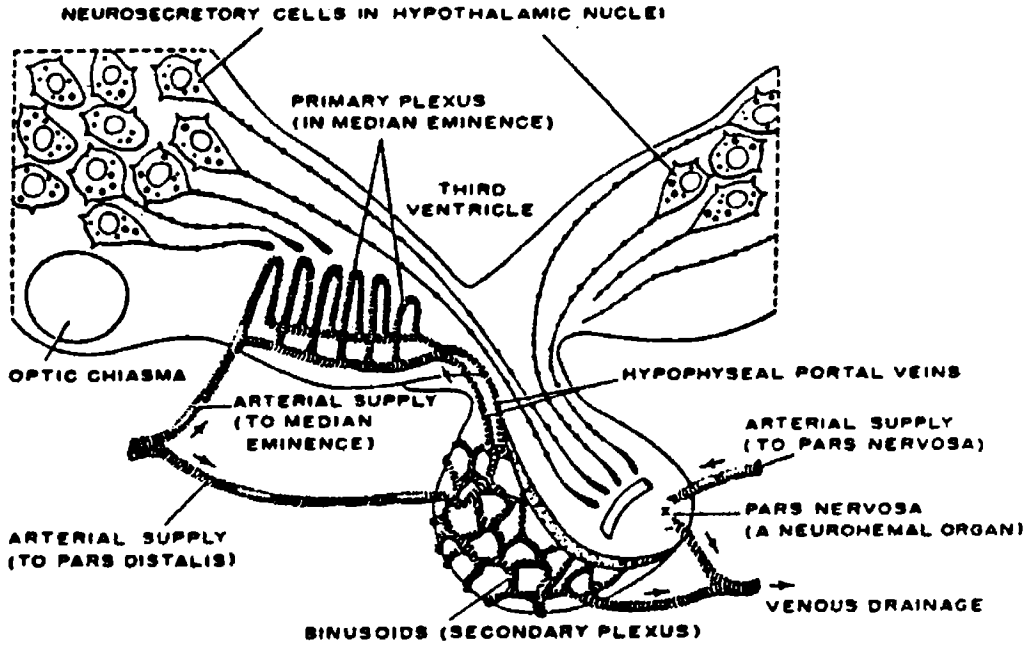
سبق أن عرفنا أن وظيفة الغدة النخامية هي تنظيم الإفراز الهرموني لكافة غدد الجسم الصماء . ويهدف هذا التنظيم أساسا إلى إحداث نوع من التوافق أو التوازن الوظيفي داخل الجهاز الهرموني نفسه ليتم إفراز الهرمون المناسب تحت ظروف معينة . فإذا استدعت الظروف مثلا إفراز هرمون الثيروكسين من الغدة الدرقية أفرزت الغدة النخامية الهرمون المنبه للغدة الدرقية لتنبيه إفراز الثيروكسين . غير أننا نود أن نضيف هنا أن تنبيهات الغدة النخامية لأي من الغدد الصماء لا يتم بطريقة عشوائية بل يتم نتيجة حدوث تغيرات في أي من البيئتين الداخلية (تغيرات في الثبات الذاتي لسوائل الجسم المختلفة) أو الخارجية (الظروف البيئية التي يعيش فيها الحيوان) للحيوان . تلك التغيرات التي تصل دلالتها للنخامية عن طريق الجهاز العصبي (سواء أكان الجهاز العصبي الذاتي أو المركزي) . فيقوم الجهاز العصبي بنقل إشارات خاصة - تتفق مع طبيعة المؤثر ومدى التغير الحادث في أي من البيئتين المذكورتين - إلى الغدة النخامية لتقوم بدورها بتنبيه أو تثبيط الغدة ذات الدور الفعال في إعادة الإيزان الداخلي في الجسم أو إفراز هرمون خاص له ذلك الدور . ولهذا الدور ثلاثة سبل نذكرها فيما يلي :

١) الأعصاب : فإذا حدث فقد كبير في سوائل الجسم (كأن يحدث قيء أو إسهال شديدين) فإن ذلك يرفع الضغطين الأسموزي والغروي للدم فينتقل دلالات هذا الإرتفاع عن طريق الجهاز العصبي الذاتي إلى النخامية لتفرز هرمون Antidiuritic hormone (ADH) الذي ينشط عملية إعادة إمتصاص الماء من البول من خلال الأنبيبات الكلوية ليعيد الضغطين الإسموزي والغروي للدم إلى حالته الطبيعية .

٢) الهرمونات : فإذا حدث وزاد هرمون الإستروجين - مثلاً - نتيجة تزايد إفراز هرمون الـ (FSH) وعمو اخريصلة المبيضية علي المبيض . فيؤثر ذلك علي النخامية تأثيراً سالباً فيعمل علي تثبيط إفراز هرمون الـ (FSH) ليعطي بالتالي فرصة لإفراز هرمون الـ (LH) لينتم عملية تبويض البويضة . وهو ما يعرف بالتأثير الإغذائي العكسي Feed - bach mechanism الذي يعتبر وسيلة هرمونية لأعضاء الجهاز الهرموني لتنظيم الإفرازات الهرمونية . ويمكن القول - بصفة عامة - أن لهرمونات أي من الغدد الصماء القدرة علي تثبيط هرمون النخامية المنشط لإفرازه عند زيادة إفرازه عن الحد المطلوب . فلإستروجين تأثير عكسي علي إفراز الـ (FSH) بينما يكون للبروجستيرون تأثير عكسي علي إفراز الـ (LH) وينبسط التيروكسين إفراز الـ (TSH) (٣) هرموني عصبي : فعند قرب الولادة - مثلاً - ينخفض مستوي البروجستيرون في الدم ويصل الرحم إلي أقصى حجم له . فيؤدي ذلك كله إلي نوع من التأثير العصبي يتقل دلالاته إلي النخامية لتزيد من معدل إفراز هرمون الأوكسيتوزين Oxytosin الذي يعمل علي تنشيط إنقباض عضلات الرحم (إحداث ما يسمى بالطلق) فتم الولادة .

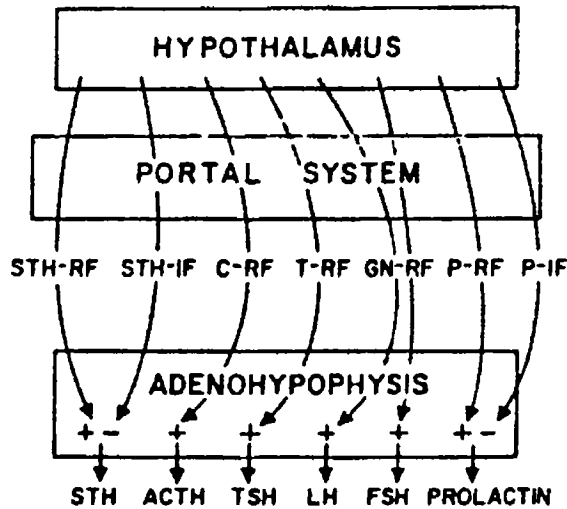
وعليه فتوجد علاقة وثيقة بين الجهازين العصبي والهرموني . ولما كانت النخامية هي سيدة الغدد الصماء المنظمة لكل أنشطتها البيولوجية . لذا تتمثل العلاقة بين الجهازين العصبي والهرموني في العلاقة بين الغدة النخامية (منظمة عمل الغدد) والهيپوثالاماس (من أعضاء الجهاز العصبي) وتتخذ هذه العلاقة بينهما شكلين من الإتصال أولهما إتصال وظيفي أي أن لكل منهما القدرة للتأثير علي وظيفة الآخر أما الشكل الثاني من الإتصال بينهما فهو إتصال تركيبى أو عضوي أي أن هناك إشترك تركيبى فيما بينهما . وتمثل النخامية الغدية سبيل الإتصال الوظيفي أما النخامية العصبية فتمثل الإتصال العضوي أو التركيبى .

وهو ما يوضحه الشكل التخطيطي التالي :



أولا : الإتصال الوظيفي :

تقوم الهيبوثالاماس بإفراز إفرازات عصبية المنشأ لها طبيعة هرمونية. فتفرز الهيبوثالاماس هذه المواد من خلايا إفرازية عصبية Neuro - secretory cells of the hypothalamus تسمى Hypothalamic releasing hormones (or Factors) أي هرمونات أو عوامل الهيبوثالاماس الإفرازية . تنتقل إلى النخامية الغدية عن طريق الدورة البايبة النخامية الهيبوثالامية Hypophyseal - hypothalamo portal circulation فتعمل علي تنبيه أو تثبيط inhibit هرمونات النخامية الغدية . وهو ما يبينه الشكل التالي :



غير أنه ثبت حتى الآن أن للهيوثالاماس القدرة علي إفراز تسعة مواد إفرازية ما بين

هرمونات وعوامل إفراز أو تثبيط يمكن إجمالها في الجدول التالي :

هرمون أو عامل الإفراز أو التثبيط	الرمز	الهرمون المتأثر به
Thyrotropin releasing hormone	TRH	TSH
Gonadotropin releasing hormone	GnRH	LH , FSH
Corticotropin releasing hormone	CRH	ACTH
Growth hormone releasing hormone	GRH	GH
Growth hormone releasing - inhibiting hormone	GIH	GH
Prolactin releasing factor	PRF	PRL
Prolactin releasing - inhibiting factor	PIF	PRL
Melanocyte stimulating hormone releasing factor	MRF	MSH
Melanocyte stimulating hormone releasing - inhibiting factor	MIF	MSH

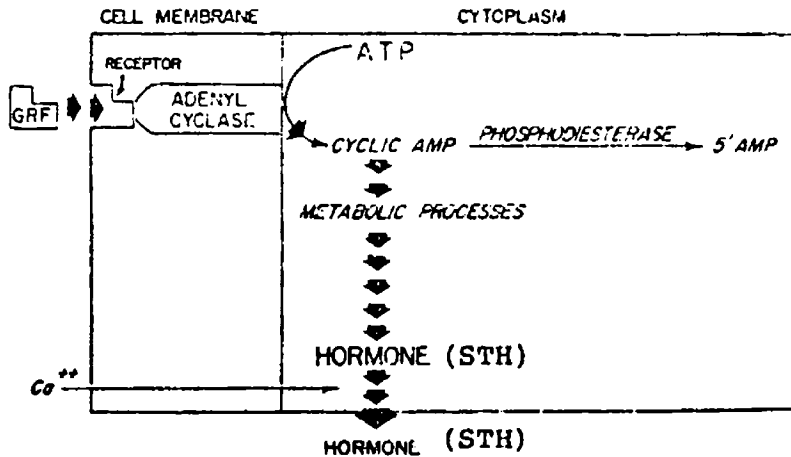
ويتضح من هذا الجدول أن للهيوثالاماس القدرة علي إفراز أربعة هرمونات إفراز

وهرمون تثبيط إفراز واحد بالإضافة إلي عاملين إفراز , عاملين تثبيط إفراز .

إن ميكانيكية تأثير أي من هرمونات أو عوامل الإفراز أو تثبيط الإفراز غير معروفة

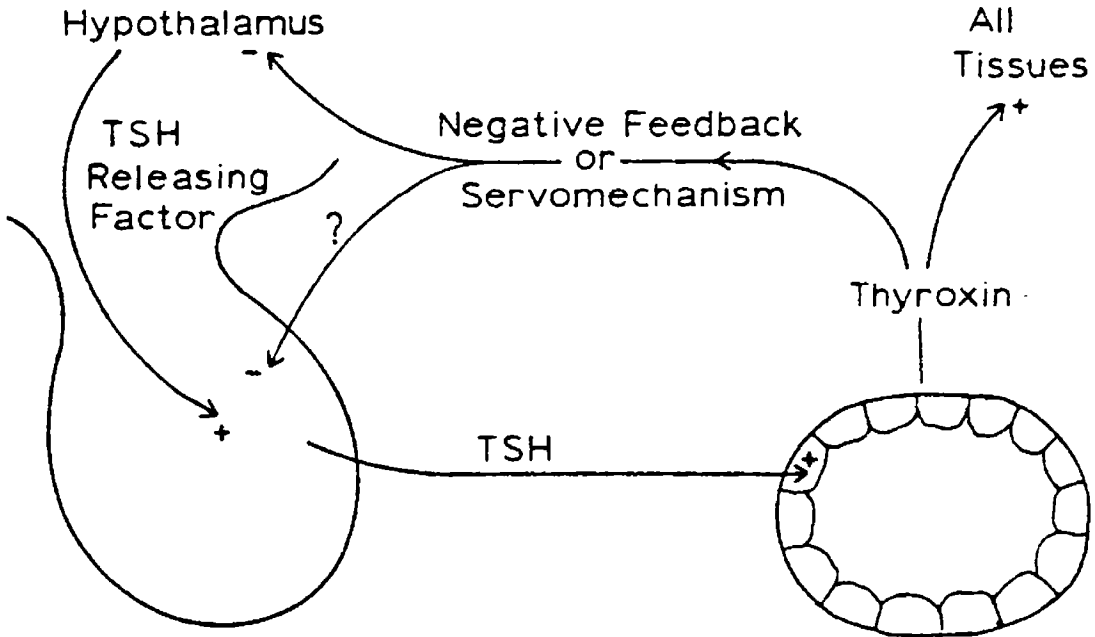
حتى الآن إلا أنه يعتقد أن تأثيرها يتم عن طريق دورة الأدينوزين Adinosin كما يتضح من

الشكل التالي :



من ذلك الرسم يتضح أن إنزيم الـ Adenyl cyclase - المرتبط بالغشاء البلازمي لمعظم الخلايا الجسمية - حساسية شديدة لفعل عامل إفراز هرمون النمو . حيث ينبه هذا الإنزيم بدوره إنزيم الـ catalase الذي يحول الـ (ATP) إلى (AMP) مما يؤدي إلى تنبيه العمليات التمثيلية في الخلية فتزيد من درجة الإستجابة الفسيولوجية لخلايا الغدة النخامية (Somatotrophs) المفرزة لهرمون النمو .

ويؤدي إفراز أي من هرمونات أو عوامل الإفراز أو تثبيط الإفراز إلى إستجابة سريعة من النخامية الغدية في خلال دقائق معدودة . كما يقع إفرازات الهيبوثالاماس تحت التأثير الإغذائي العكسي لهرمون الغدة التي تنبهت بفعل هرمون النخامية الغدية كما يتضح من الشكل التالي الذي يعطي مثالا لبيان مسار الفعل الإغذائي العكسي لهرمون الثيروكسين Thyroxine علي كل من الهيبوثالاماس والنخامية الغدية لإيقاف إفراز كل من الـ (TRH) والـ (TSH) علي الترتيب . وينطبق ذلك علي كل عوامل الإفراز . هذا - وتتأثر عوامل الإفراز ببعض العوامل البيئية . فتؤثر طول فترة الإضاءة اليومية - مثلا - علي هرمون إفراز (GnRH) .



وملخص ميكانيكية هذا التأثير كما يتضح من الشكل السابق هو:

- (١) تفرز الهيبوثالاماس هرمون الـ Thyrotropin Releasing Hormone (TRH) الذي ينتقل إلى النخامية الغدية عن طريق الدورة البابية بين الهيبوثالاماس والنخامية فينبه خلايا الـ Thyrotroph لإفراز الهرمون المنبه للدرقية (TSH) .
- (٢) تفرز النخامية هرمون الـ (TSH) الذي ينتقل إلى الدرقية عن طريق الدورة الدموية الجهازية فينبهها لإفراز هرمون الثيروكسين Thyroxine .
- (٣) يقوم الثيروكسين عند إفرازه بإظهار التأثيرين التاليين :
 - أ) ينشط بعض العمليات التمثيلية في كل الأنسجة .
 - ب) يؤثر عكسياً علي كل من النخامية الغدية والهيبوثالاماس لإيقاف إفراز كل من الـ (TSH) والـ (TRH) علي الترتيب .

ثانياً : الإتصال العضوي :

- ولقد سمي كذلك لوجود تراكيب خاصة في الهيبوثالاماس لها إتصال عضوي مباشر بالنخامية العصبية . فتتميز خلايا الهيبوثالاماس - كما هو معروف - بتجمعها في أنوية مختلفة ومتخصصة . لكل منها القدرة علي تنظيم نشاط وظيفي معين . وأهم تلك الأنوية :
- (١) النواة الفوق بصرية Supra - Optic nucleus (SON) تقع في الجهة الأمامية للتصالب البصري
 - (٢) النواة الجاربطنية Para - ventricular nucleus (PVN) تقع مجاورة للبطين الثالث للمخ .
 - (٣) النواة القبل بصرية Pre - optic nucleus (PON) تقع عند مقدمة النواة الفوق بصرية .
 - (٤) نواة الهيبوثالاماس الخلفية Posterior hypothalamic nucleus (PHN) وتشغل الجزء الخلفي من الهيبوثالاماس الجوار لجدار البطين الثالث للمخ .
 - (٥) النواة الدرنية السنجابية Nucleus tuber (NT) وتتكون من مجموعة من الخلايا تنتهي محاورها عند الشريان النخامي .

وتتشابه كل هذه الأنوية من الناحية التركيبية . حيث تتكون كل منها من مجموعة من الخلايا العصبية الإفرازية توجد أجسامها في تلك الأنوية بينما تمتد محاورها إلى الخارج مكونة قنوات خاصة تصل الهيبوثالاماس بأجزاء أخرى من الجسم .

وأهم هذه القنوات ما يأتي :

- ١) القناة الفوق بصرية النخامية (SOHT) Supra - optic - hypophyseal tract وهي القناة المتكونة من تجمع محاور الخلايا العصبية للنواة الفوق بصرية وتصل الهيبوثالاماس والنخامية.
 - ٢) القناة الجاربطنية النخامية (PVHT) Para - ventricular - hypophyseal tract وتتكون من تجمع محاور الخلايا العصبية للنواة الجاربطنية وتنتهي عند النخامية العصبية .
 - ٣) القناة الخلفية للهيبوثالاماس (PHHT) Posterior - hypothalamo - hypophyseal tract تتكون من مجموعة محاور الخلايا العصبية لنواة الهيبوثالاماس الخلفية والتي تنتهي عند النخاع المستطيل والقرون الجانبية للنخاع الشوكي .
 - ٤) القناة الدرقية النخامية (THT) Tuber - hypophyseal tract وتتكون من مجموعة محاور الخلايا العصبية للنواة الدرقية السنحائية والتي تنتهي عند الشريان النخامي .
- ولعل أهم هذه الأنوية من ناحية دراساتها الهرمونية هما النواتين الفوق بصرية Supra - optic nucleus والجاربطنية Para - ventricular nucleus . حيث ثبت أن هرمونات النخامية العصبية ما هي إلا إفرازات تتكون في هاتين النواتين من أنوية الهيبوثالاماس ثم تنتقل عبر قنواتهما (PVHT and SOHT) إلى النخامية العصبية لتخزن هناك إلى أن يتم إفرازها وقت الحاجة إليها . وعليه فهرمونات النخامية العصبية (Neurohypophysis) ما هي إلا إفرازات هرمونية عصبية تقوم بتكوينها أجسام الخلايا العصبية لنواتي الهيبوثالاماي الفوق بصرية والجاربطنية . كما أن إتصال النخامية العصبية بالهيبوثالاماس إتصال تركيبى عضوي وهو ما دعي إلى إعتبار العلاقة بين النخامية العصبية والهيبوثالاماس علاقة عضوية .

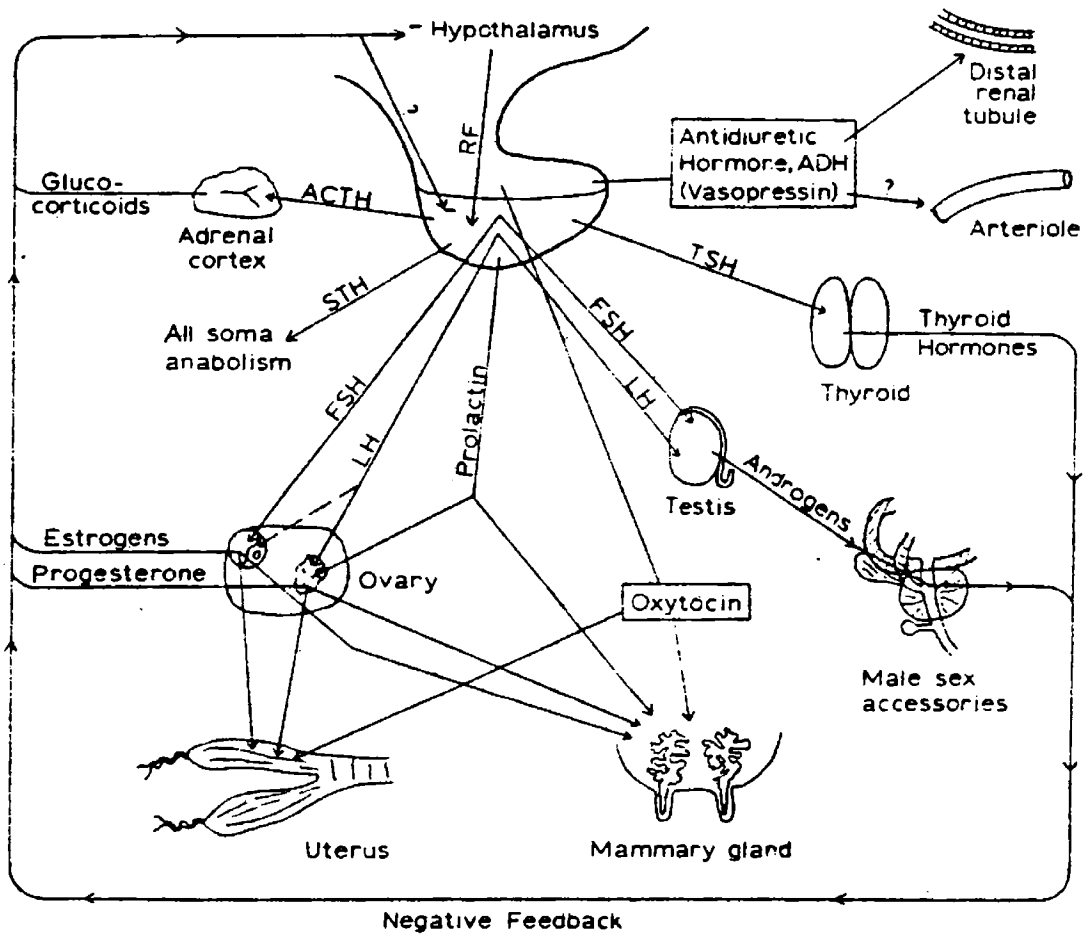
خاتمة لابد منها

من كل ما تقدم نستطيع أن نؤكد ما سبق أن ذكرناه من أن لكل من الجهازين العصبي والهرموني وظيفة محددة . إلا أنهما يتحدان في في جوهر وظيفتهما وهو أنهما بقومان بطريقة تعاونية بتنظيم نشاط الجسم سواء أكان هذا التنظيم لعمليات النشاط البيوكيميائي أو القيام بالتنسيق بين الأعضاء المختلفة . أي أن لكل جهاز من هذه الأجهزة مجال مخصص له في عمليات التنظيم السابق الإشارة إليها . وطالما إشتراك الجهازان في جوهر وظيفتهما لزم عندئذ وجود طريقة من الإتصال فيما بينهما لتعمل علي التناسق بين أعضائهما للوصول بجميع الوظائف الحيوية بالجسم إلي حالة التوافق والإتساق فيما بينهما . هذا الإتصال يتمثل كما سبق أن ذكرنا في العلاقة بين النخامية بجزيئها (الغدية والعصبية) وبين الهيبوثالاماس بأنويتها (الفوق بصرية والجاربطنية) وتراكيبها . فالهيبوثالاماس عبارة عن همزة الوصل بين الجهاز العصبي والجهاز الهرموني . أي أنها تمثل الجهاز العصبي لدي المجموعة الهرمونية ، والنخامية هي همزة الوصل بين الجهاز الهرموني والجهاز العصبي . أي أنها تمثل الجهاز الهرموني لدي المجموعة العصبية . فتنقل الهيبوثالاماس تأثير التنبهات العصبية من الجهاز العصبي إلي الجهاز الهرموني . في الوقت نفسه تقوم بنقل تأثير المؤثرات الهرمونية إلي الجهاز العصبي . وبنفس الطريقة فإن النخامية تتلقي إشارات الجهاز العصبي من الهيبوثالاماس لتقوم بنوع من الإستجابة الهرمونية لفعل المؤثرات العصبية الواصلة إليها . كما أنها - وعن طريقها سواء أكان ذلك بطريقة مباشرة أو غير مباشرة - تقوم بتوصيل المؤثرات الهرمونية من الجهاز الهرموني للجهاز العصبي الذي يظهر إستجابة خاصة لفعل هذه المؤثرات .

من ذلك كله نري أنه توجد ثلاثة ثلاثة علاقات - للدراسة - بين فعل تلك المؤثرات هي :

- ١) علاقة الهيبوثالاماس بالجهاز العصبي وهو نطاق دراسة علم الأعصاب Neurology .
- ٢) علاقة النخامية بالغدد الصماء وهو نطاق دراسة علم الغدد الصماء Endocrinology .
- ٣) علاقة الهيبوثالاماس بالنخامية وهو نطاق دراسة علم الـ Neuroendocrinology .

وليس هنا مجال لشرح العلاقة الأولى بينما حاولنا - وبطريقة مبسطة للغاية - شرح العلاقة الثالثة . أما العلاقة الثانية فيمثلها الشكل التالي الذي يوضح علاقة هرمونات النخامية بالغدد الصماء الأخرى ومدى التداخل فيما بينها . ويمثل هذا الشكل إجمال هذه العلاقة أما تفصيلاتها فسنقوم بشرحها كل في موضعه .



علاقة الشكل الظاهري والتركيب التشريحي للهيپوثالاماس

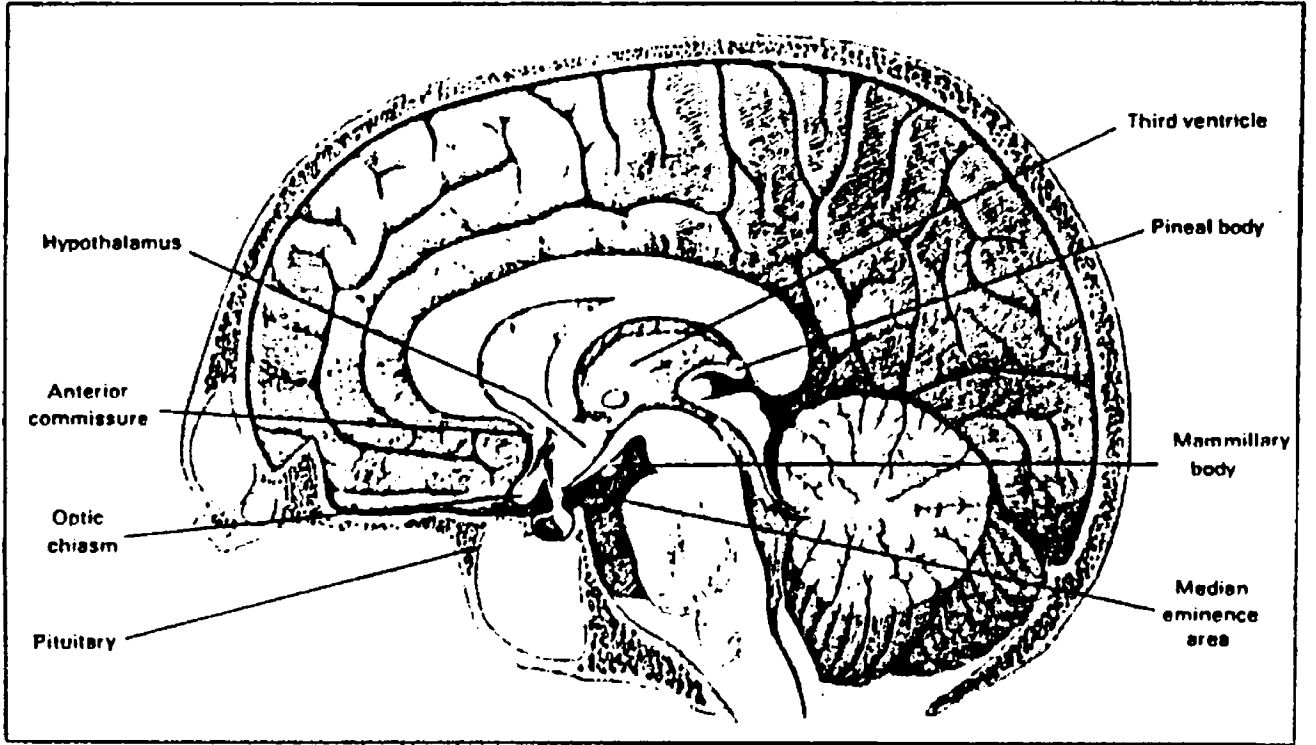
بوظائفها الفسيولوجية

الموقع والشكل الظاهري :

يوضح الشكل التالي - والذي يمثل منظرا جانبيا للمخ - العلاقة بين الغدة النخامية

والهيپوثالاماس . نقل عن Kreiger and Hughes عام ١٩٨٠ في كتابه

. Neuroendocrinology



Median eminence area Third ventricle الجسم الصنوبري Pineal body

منطقة التواء المتوسط Mammillary body الجسم الحلمي Optic chiasm

التصالب البصري .Anterior commissure

وتقع الهيبوثالاماس تحت البطين الثالث للمخ فوق التواء المتوسط وترتبط وظيفتها إرتباطا وثيقا بالغدة النخامية التي تقع تحت الهيبوثالاماس عند نهاية ساق القمع الدقيق .
Dilicat infundibular stalk .

ويظهر تركيب يعرف بالدماغ المتوسط أو سرير المخ Diencephalon أثناء تطور المخ ويشار إلى هذا التركيب علي أنه ثاني قسم من المخ وهو في الحقيقة مركز النصفين الكرويين للمخ Cerebral hemispheres . ويتميز سرير المخ بإحتوائه علي تجويف وسطي يعرف بالبطين الثالث للمخ Third ventricle وينقسم سرير المخ إلى ثلاثة أقسام هي :

- ١ - أعلي السرير البصري من الظهر Dorsal Epithalamus
- ٢ - المهاد أو السرير البصري من الوسط Middle Thalamus
- ٣ - تحت السرير البصري من البطن Ventral Hypothalamus

وتعتبر الجدر الجانبية لسرير المخ وهي المهاد أو السرير البصري (Thalamus) المركز الحقيقي للقنوات (tracts) التي تصل بين النصفين الكرويين . كما يحتوي تحت السرير البصري أو الهيبوثالاماس Hypothalamus علي التصالب البصري Optic Chiasma (الذي يتقاطع عنده الأعصاب البصرية عند دخولها إلى المخ) والدرنة الرمادية Tuber Cinerium والقمع Infundibulum والنخامية Hypophysis والمنطقة الحلمية Mammillary rejion . وتحتوي الدرنة الرمادية علي المادة الرمادية بجانب التصالب البصري والمسئولة عن الإبصار . وتستمر الدرنة الرمادية من الناحية القطنية مكونة ساق القمع Infundibular stalk والذي يعتبر فراغه إمتدادا للبطين الثالث الذي يتصل بالغدة النخامية .

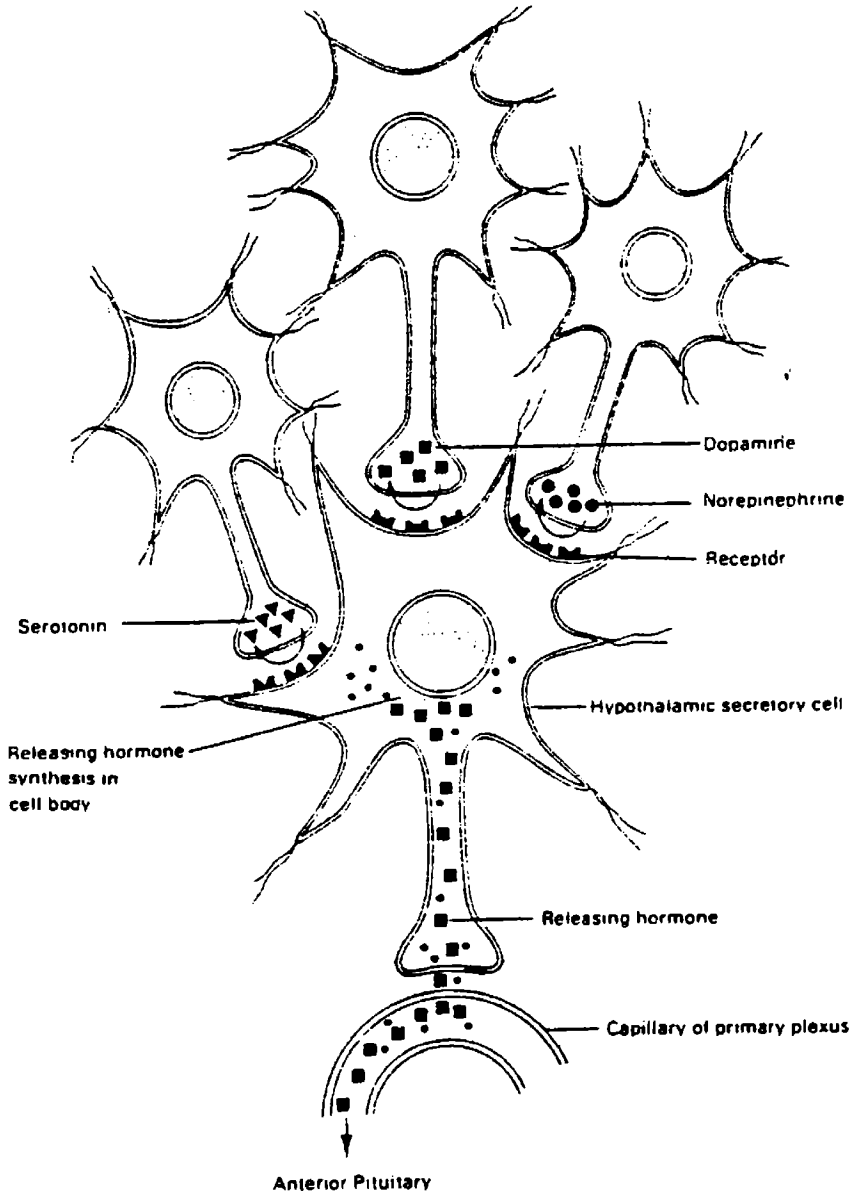
الإمداد الدموي لتحت سرير المخ او الهيبوثالاماس :

تمتد فروع دقيقة من الشريان المخي الأمامي Anterior cerebral artery والشريان الموصل الخلفي Posterior communicating artery داخل منطقة الهيبوثالاماس لتكون شبكة

من الشريانيات . وتقع الأنوية الفوق بصرية Supraoptic والجاربطنية Paraventricular في منطقة التجمع الشبكي المكثف لشريانيات هي في الأصل فروع للشرايين الفوق بصرية والجاربطنية Supraoptic - paraventricular arteries كما تغذي فروع دقيقة من الشريان النخامي العلوي Superior hypophyseal artery النواة الفوق بصرية للهيونثالاماس . ولأنوية الدرنة الرمادية إمداد دموي أقل نسبيا يصل إليها من الشرايين الموصلة Communicating arteries وعليه فهناك زوجان كبيران من الشرايين تغذي هذه المنطقة . ولا يوجد إتصال مباشر بين الأوعية الدموية لأنوية الهيونثالاماس والغدة النخامية حيث يتم تغذية الغدة النخامية بالدم بواسطة الشرايين النخامية العلوية والسفلية Superior and inferior hypophyseal arteries وهي عبارة عن فروع من الشريان السباتي الأنسي (الداخلي) Internal carotid artery .

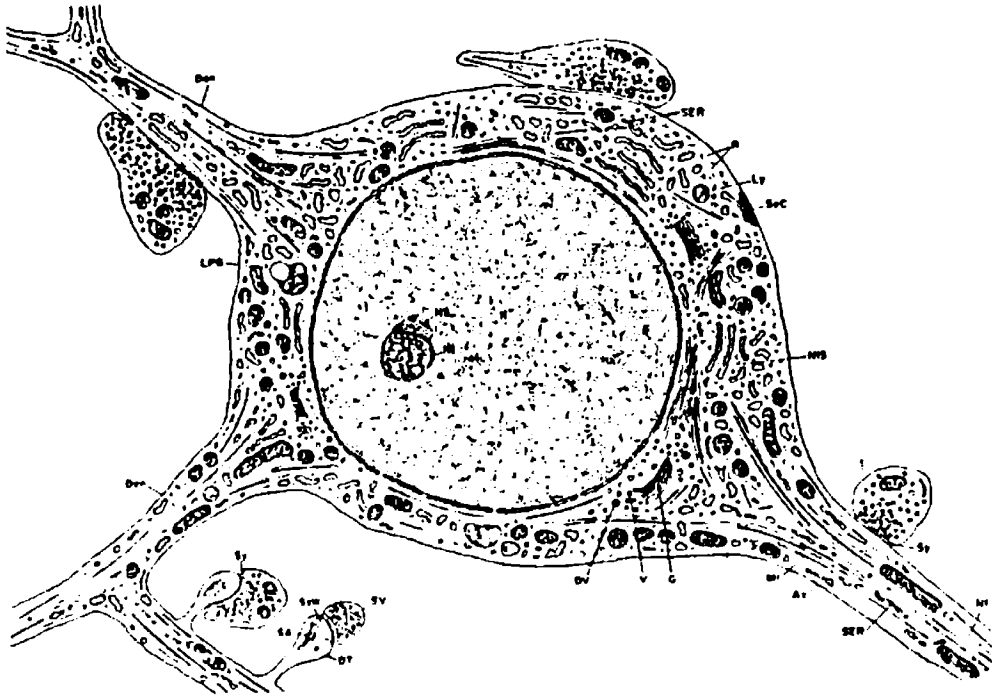
الإتصال الكهربى (العصبي) بين المخ والهيونثالاماس وتركيب الخلية العصبية للهيونثالاماس:

إن الإتصال العصبي أو الكهربى بين المخ والهيونثالاماس وهو ما يطلق عليه الإتجاه الوارد afferent direction وبين الهيونثالاماس وباقي الأعضاء والتراكيب الأخرى وهو ما يطلق عليه الإتجاه الصادر efferent direction من التعقيد . يمكن جعل تناوله في مقامنا هذا غير ذا فائدة كبيرة . إلا أنه يمكن القول بأنه يمكن للعديد من الإشارات الكهربائية المتولدة عن بعض الألياف العصبية من أن تنبه أو تثبط إفراز هرمونات الإفراز من الخلايا العصبية المفرزة للهرمونات الببتيدية peptinergic والتي يتم تخزينها بداخلها . إن للخلايا العصبية سواء أكان لها القدرة على إنتاج أو تكوين جزيئات من الناقلات العصبية مثل النورإبنفرين أو مركبات عديدة الببتيدات تركيب عام مشترك يمكن بيانه بطريقة تخطيطية في الشكلين التاليين :



شكل تخطيطي يوضح تركيب الخلية العصبية التي يتم فيها تخليق وإفراز هرمونات الإفراز ، وميكانيكية تنظيم ذلك والتي تتم بواسطة الخلايا العصبية الوسيطة المفرزة للأمينات (Aminergic interneurons) والتي تقوم بإفراز السيروتونين (serotonin) أو الدوبامين (Dopamine) والنورإبنفرين (Norepinephrine) في هذه الحالة . ويبين الشكل أيضا طريقة الإقتران العصبي بين تلك الخلايا وجسم الخلية العصبية في الهيبوثالاماس. وعادة ما يتم تخليق

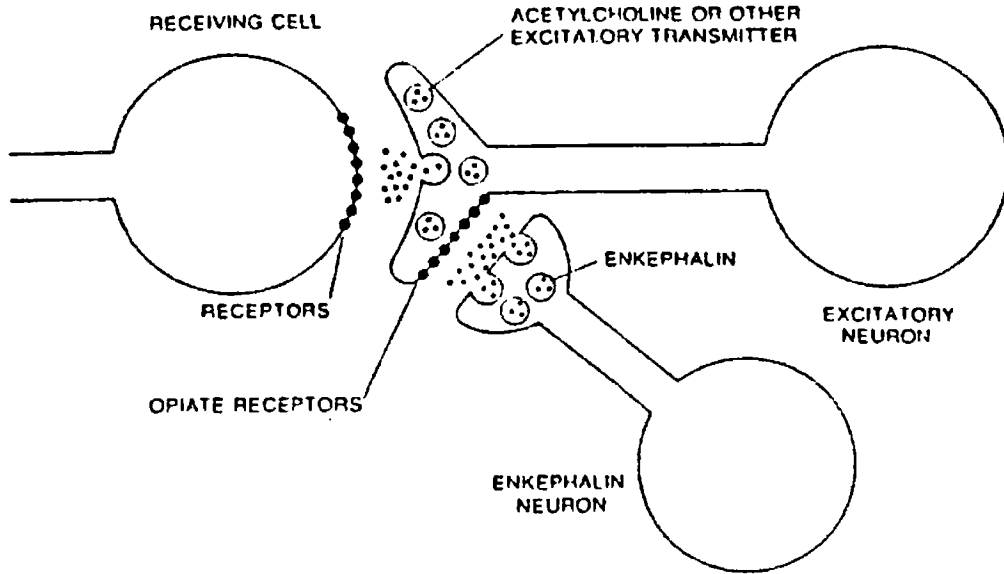
هذه المواد (الكاتيكولامينات Chatecholamines) في نهاية الأعصاب بينما يتم تخليق هرمونات الإفراز في جسم الخلية وتنتقل إلى أسفل حتي نهاية محور تلك الخلية إنتظارا للإشارة المناسبة لإفرازها عندئذ يدخل هرمون الإفراز إلى الدورة الدموية البابية المغلقة من خلال إختناقات خاصة علي الأوعية الدموية للضفيرة الأولية Capillaary of the primary plexus وبعد نقلة إلى النخامية الغدية يتم تفريغ الهرمون من خلال الأوعية الدموية للضفيرة الثانوية Secondary plexus إلى النخامية الغدية .



شكل تخطيطي للخلية العصبية بين جسم الخلية مع العديد من الزوائد الشجرية المتفرعة (Den) ويمتد المحور (Ax) من القطب المقابل للزوائد الشجرية . وتحتوي الخلية العصبية علي نواة كبيرة مستديرة (N) المحتوية علي العديد من النويات (NI) وتنظم الشبكة الإندوبلازمية الخشنة في مجموعة من الأحواض ممتلئة بالريبوسومات (R) تعرف بمادة نسل Nissl substance

أو (Nis) ويلاحظ وجود الشبكة الإندوبلازمية الناعمة الانبوية الكثيفة (SER) ويأخذ جهاز جولجي (G) الشكل العصوي القصير يقع في أحواض خاصة مع حبيبات صغيرة (V) وقد تحتوي بعض الحبيبات الكثيفة علي كاتيكولامينات . ويوجد العديد من الليزوسومات (Ly) كما يمكن مشاهدة المراحل المتوسطة بين الليزوسومات وحبيبات الليوفيوكسين Lipofuscin granules ولقد أشير في الرسم إلي حويصلة الإقتران Synaptic vesicle - (SV) وإلي الجهاز الشوكي Spinal apparatus - (SA) وإلي الغشاء تحت الإقتراني Subsynaptic Web - (SsW) وإلي الأنبيبات الدقيقة Microtubules - (Mt) وإلي الخيوط العصبية Neurofilaments - (Nf) وإلي الإقتران Synaps - (Sy) وإلي تحت سطح الأحواض Subsurface Cisternae - (SsC) .

ويعتبر جسم الخلية العصبية مكان تخليق وتجميع هرمونات الإفراز ويمكن تخليق بعض الناقلات العصبية الأمينية في نهايات العصب . وتنتقل الحبيبات الإفرازية إلي أسفل حيث محور الخلية (والذي قد يكون طويلا جدا) ثم إلي نهاية العصب والتي تعمل عندها الإشارات العصبية علي إفراز تلك الحبيبات الإفرازية . وقد تكون هذه الإشارات كهربائية تنتقل - علي ما يبدو - خلال الألياف العصبية محدثة إزالة الإستقطاب (Depolarization) عند نهاية العصب وزيادة معدل إستيعاب أيونات الكالسيوم والتي يبدو أنها لازمة لعملية الإفراز الخارجي هرمونات الإفراز . ويمكن التحكم في نهاية العصب بواسطة خلايا عصبية وسطية Interneurone تكون أقرانا مع نهاية العصب كما هو موضح بالشكل التالي الذي يبين الخلية العصبية المنتجة للكولين Cholinergic في هذه الحالة وطريقة التحكم فيها بواسطة خلايا عصبية وسطية منتجة للأنكفالين (Enkephalinergic) والتي تؤثر عليها بواسطة مستقبلات خاصة للمواد الأفيونية المخدرة (Opiate receptors) .



من هذا الشكل يتبين لنا وجود مستقبلات الناقلات العصبية (الإنكفالين في مثالنا هذا) على سطح نهاية العصب يؤثر سلبا أو إيجابا على إفراز المادة الإفرازية المخزنة .
وتعتبر خلايا النخامية الغدية والتي تقوم بإفراز هرموناتها هي الخلايا المستهدفة
Target cells لفعل هرمونات الإفراز من الهيبوثالاماس .

هرمونات الهيبوثالاماس المنظمة

Hypothalamic Regulating Hormones

تنتج هرمونات الإفراز Releasing hormones من مناطق عديدة في الهيبوثالاماس . وتعتبر هذه الهرمونات همزة الوصل بين النشاطين الكهربائي والكيميائي للمناطق المرتبطة من الجهاز العصبي المركزي أو الطرفي (Central Nervous System CNS) وبداية التدفق الكيميائي أو الهرموني للإشارات التي تربط الهيبوثالاماس بالنخامية من جهة ، وبين النخامية وباقي الغدد أو الأعضاء التي تفرز الهرمونات النهائية الاثر(The ultimate hormone) في الجهاز الهرموني من جهة أخرى .

ويتركب العديد من هذه الهرمونات من أقل من عشرة أحماض أمينية وتتميز بقصر فترة نصف العمر (Half life period) في سیرم الدم . وقد تم الكشف عن بعض من هذه الهرمونات وتبين تميزها بارتفاع أوزانها الجزيئية كما تم التعرف علي البعض الآخر كمشتقات من الأحماض الأمينية .

وللهرمونات النهائية للتدفق الهرموني تأثيرات وظيفية مرتبطة بتأثير الهرمون علي مستوي الجسم عامة .

ويبدأ تدفق الإشارات الهرمونية بصدور إشارات من أي من البيئتين الداخلية أو الخارجية External / Internal Environmental Signals إلي الجهاز العصبي المركزي Central Nervous System CNS حيث يتم نقلها إلي الهيبوثالاماس Hypothalamus إما نقلا كهربيا أو كيميائيا Electrical or chemical transmission حيث تقوم الهيبوثالاماس بإفراز إما هرمون الفازوبرسين Vasopressin أو الأوكسيتوزين Oxytosin ثم يتم نقل كل منهما من أماكن تخليقها في أجسام خلايا عصبية خاصة متجمعة في أنوية محددة إلي النخامية العصبية

Neurohypophysis سالكة في ذلك محاور تلك الخلايا العصبية التي تنتهي عند النخامية العصبية حيث يتم تخزينها هناك حتي وقت صدور إشارات بإفراز أي منها من النخامية العصبية حيث يعمل الفازوبرسين علي حفظ الإيزان المائي في الجسم بينما يؤثر الأوكسيتوزين علي عضلات الرحم والخلايا العضلية للغدد اللبنة فيعمل علي إنقباضها .

وعلي الجانب الآخر - تفرز الهيبوثالاماس هرمونات الإفراز Releasing hormones بكميات صغيرة تقدر بالنانوجرام (ng) في العادة . تنتقل هذه الهرمونات إلي النخامية الغدية عن طريق دورة بايية مغلقة تصل بين الهيبوثالاماس والنخامية الغدية Adenohypophysis . ويرتبط كل هرمون من هرمونات الإفراز بمستقبله الخاص به علي الغشاء الخلوي لخلية النخامية الغدية المستهدفة له (its target cell) محدثا إفراز هرمون النخامية المنبة anterior pituitary hormone بكميات تقدر بالميكروجرام (ug) في العادة . تنتقل هرمونات النخامية عن طريق الدورة الجهازية ليرتبط كل هرمون منها بمستقبله الخاص والموجود علي أغشية خلايا الغدة المستهدفة Target gland حيث يؤدي ذلك إلي إفراز هذه الخلايا لهرمونات الغدة مما يؤدي إلي حدوث إستجابة هرمونية hormonal response مناسبة هي عبارة عن إحداث تفاعلات كيميائية تعيد التغير الحادث في مكونات البيئة الداخلية إلي حالته الطبيعية من الإيزان وهو ما يعرف علميا بالثبات الذاتي أو الـ Hemiostrasis .

وتتميز ميكانيكية التأثير هذه بتزايد معدلات الإفراز الهرموني وفترة نصف العمر في الإتجاه من الجهاز العصبي إلي الغدة المستهدفة . فيتم إفراز هرمونات الإفراز بكميات صغيرة جدا تقدر بالنانوجرام كما تتميز بقصر فترة نصف العمر حيث لا تزيد عن دقائق قليلة أما هرمونات النخامية الغدية فتفرز بكميات أكبر نسبيا تقدر بالميكروجرام حيث يكون لها فترة نصف عمر أطول نسبيا من هرمونات الهيبوثالاماس الإفرازية. وتزيد كمية المفرز من هرمونات الغدة المستهدفة وفترة نصف العمر لهذه الهرمونات عن هرمونات النخامية الغدية . وعليه فيمثل

حاصل ضرب كمية المفرز من الهرمون x فترة نصف العمر قيمة متزايدة في ميكانيكية هذا التابع الإفرازي .

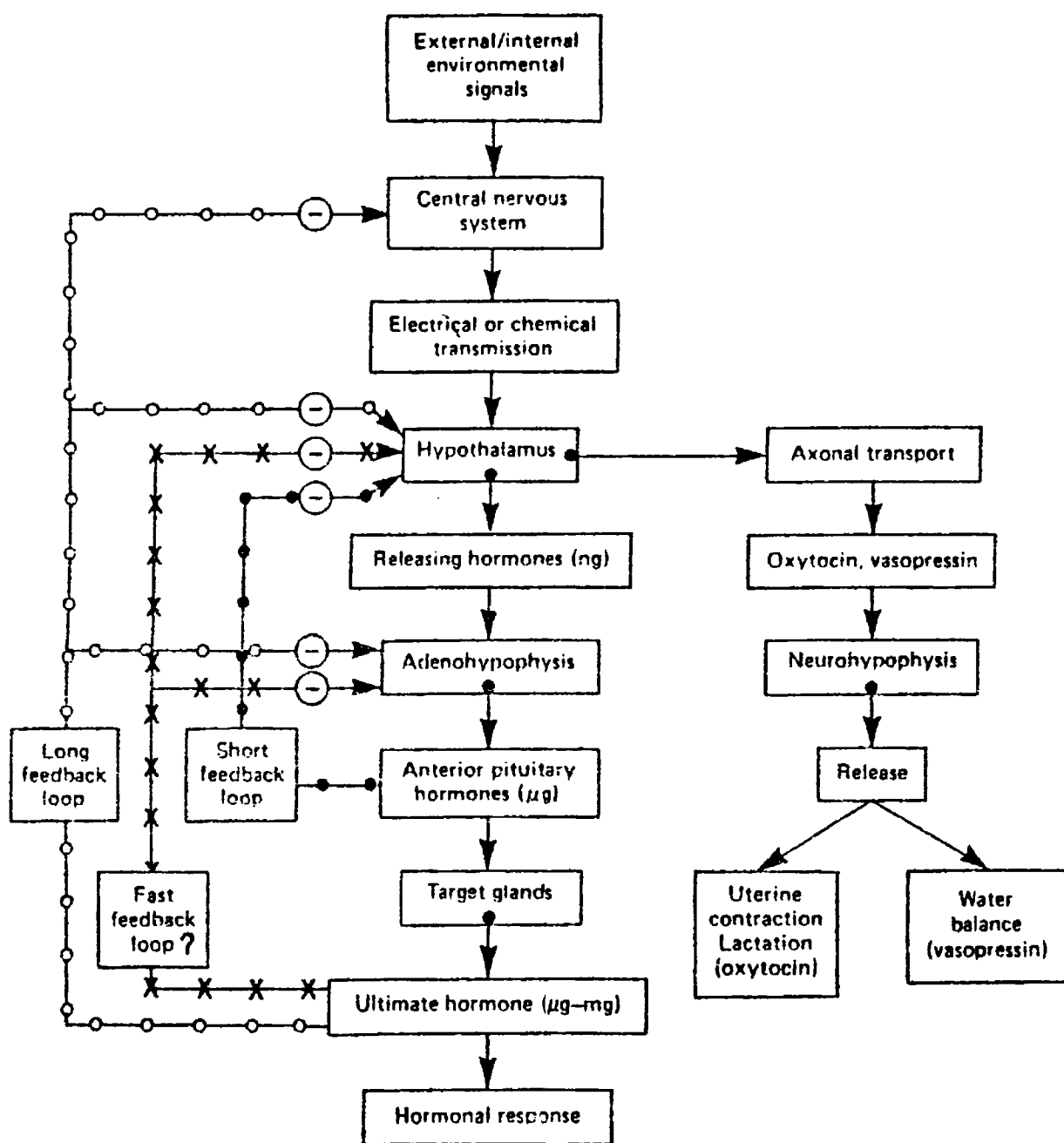
وتحدث مجموعة أو سلسلة من التفاعلات الإغذائية العكسية السالبة Set of negative feedback reactions عندما يصل معدل إفراز الهرمون النهائي (هرمون الخلية المستهدفة) إلى أقصى حد له نتيجة الاستجابة للإشارات العصبية السابقة الذكر حيث تعمل تلك التفاعلات الإغذائية علي كل مستوي من مستويات التدفق الهرموني السابق بيانها:

١ - فتؤثر هرمونات النخامية الغدية تأثيرا عكسيا علي خلايا الهيبوثالاماس المفرزة لهرمونات الإفراز فتتبط إفراز هرمونات إفرازها . وتعمل ميكانيكية هذا التأثير من خلال المستقبلات الموجودة علي أغشية خلايا الهيبوثالاماس علي تنظيم هرمون النخامية الغدية . ويسمى هذا التأثير بالمجري الإغذائي العكسي القصير . Short feedback loop

٢ - وتحدث ميكانيكيات إغذائية عكسية سالبة مهمة أخرى تبدأ من الهرمون النهائي المفرز من الغدة المستهدفة حيث تنجح إلي أعلي لتؤثر علي كل من النخامية الغدية والهيبوثالاماس والجهاز العصبي المركزي ويسمى هذا التأثير بالمجري الإغذائي العكسي الطويل Long feedback loop .

٣ - بالإضافة إلي ما تقدم فلقد تجمعت العديد من الأدلة علي حدوث مجري إغذائي ثالث يتميز بأدائه السريع جدا ليمح بالانتقال السريع لهذا التأثير يبدأ أيضا من الهرمون النهائي لينجح إلي كل من النخامية الغدية والهيبوثالاماس ليؤثر عليهما عن طريق مستقبلات خاصة في هذا المجال . وفي هذه الحالة قد يكون من المتوقع أن يظهر للهرمون النهائي تأثيراته علي النهايات العصبية لخلايا الهيبوثالاماس لتقليل إفراز هرمون الإفراز عن طريق نوع من التأثير السريع لذا يسمى هذا النوع من التأثير بالمجري الإغذائي العكسي السريع Fast feedback loop .

ويمكن تلخيص الطرق التي تسلكها العلاقة بين كل من الجهاز العصبي المركزي والهيپوثالاماس والنخامية والغدد الصماء المختلفة وهي إختصارا تمثل التكامل في العلاقة بين الجهازين العصبي والهرموني في الشكل التخطيطي التالي . مع ملاحظة أن الأسهم المميزة بوجود دائرة سوداء مسمطة تمثل بداية إفراز الهرمون .



كيمياء هرمونات الهيبوثالاماس الإفرازية

Chemistry of the hypothalamic releasing hormone

يطلق إسم هرمون الإفراز علي مجموعة من المركبات التي تقوم الهيبوثالاماس بإفرازها لتنظيم إفراز هرمونات النخامية الغدية والتي أمكن معرفة نشاطها أو تأثيراتها البيولوجية وطريقة تتابع الأحماض الأمينية في تركيبها الكيميائي. بينما يطلق إسم عامل الإفراز Releasing factor علي تلك المركبات التي أمكن قياس نشاطها البيولوجي بينما لم يمكن حتي الآن معرفة تركيبها الكيميائي المبدئي. وتوجد مجموعتين من هرمونات الإفراز تقوم الهيبوثالاماس بإنتاجها وإفرازها

الأولي : يقوم هرمون واحد بتنظيم إفراز هرمون معين من هرمونات النخامية الغدية أيجابيا .

الثانية : يقوم زوج من هرمونات الإفراز بتنظيم إفراز هرمون معين من هرمونات النخامية الغدية . حيث يقوم أحدهما بالتأثير الإيجابي (تنبيه الإفراز) بينما يقوم الثاني بالتأثير السلبي (تثبيط الإفراز) .

وتشمل هرمونات المجموعة الأولى :

١ - هرمون إفراز هرمون النخامية المنبه للغدة الدرقية :

Thyrotropin Releasing Hormone (TRH):

وهو ينبه إفراز الهرمون المنبه للغدة الدرقية (TSH) Thyroid Stimulating Hormone من خلايا النخامية الغدية المعروفة بإسم ال Thyrotrophic cells كما ينبه - إلى حد ما - إفراز هرمون البرولاكتين Prolactin من خلايا ال Lactotrophic cells .

٢ - هرمون إفراز هرمونات النخامية المنبهة للغدد الجنسية :

Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) :

وهو ينبه إفراز الهرمون المنبه لتكوين الحويصلة المبيضية Follicle Stimulating Hormone (FSH) والهرمون المنبه لتكوين الجسم الأصفر Luteinizing Hormone (LH) من خلايا النخامية الغدية المعروفة بإسم Folliculotrophic cells and Luteotrophic cells علي التوالي . وتشير بعض الدلائل إلي إمكان إفراز أي من الـ FSH أو الـ LH من نفس الخلية أي قد تكون Folliculotrophic cells and Luteotrophic cells نوع واحد من الخلايا .

٣ - هرمون إفراز هرمون النخامية المنبه لقشرة غدة الأدرينال (قشرة غدة فوق الكلية) :

Corticotrophin Releasing Hormone (CRH) :

وهو الذي ينبه إفراز هرمون قشرة الأدرينال Adrenocorticotropin Hormone (ACTH) من خلايا الـ Corticotrophic cells في النخامية الغدية . كما تساعد علي إفراز كل من هرمون البيتايبوترويين والبياندورفين والهرمون المولد للصبغات (MSH) .

وتشمل هرمونات إفراز المجموعة الثانية علي :

١ - هرمون إفراز هرمون النمو :

Growth Hormone Releasing Hormone (GRH) :

وهرمون تثبيط إفراز هرمون النمو :

Growth Hormone Releasing - Inhibiting Hormone (GIH) or Somatostatin :

وهرمون إفراز هرمون النمو هرمون عديد البيبتيد - وهرمون البيتاإندورفين Beta Endorphin نشط في إحداث إفراز هرمون النمو وهرمون البرولاكتين وتثبيط إفراز الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية Gonadotropins (GnH) والهرمون المنبه للغدة الدرقية (TSH) .

ويتكون هرمون البيتا إندورفين من مركب طبيعي يعرف بإسم Proopiomelanocortin في خلايا الـ Corticotropic cells في الغدة النخامية . ويعتبر ناتج من إنشقاق هرمون البيتا ليوتروپين Beta Lipotropin والذي يتحول مباشرة إلى المركب الطبيعي (Proopiomelanocortin) السابق الإشارة إليه . ومن المحتمل أن يستطيع البيتا إندورفين تنبيه إفراز هرمون النمو إما بطريقة مباشرة بتشجيع إفراز الـ GRH أو تثبيط إفراز الـ Somatostatin .

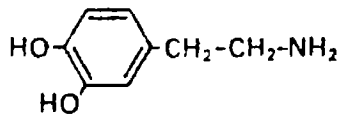
٢ - عامل إفراز البرولاكتين :

Prolactin Releasing Factor (PRF) :

وعامل تثبيط إفراز البرولاكتين:

Prolactin Relrasing - Inhibiting Factor (PIF) :

وينتمي عامل تثبيط إفراز البرولاكتين PIF إلى الدوبامين Dopamin ذلك الناقل العصبي الذي قد يكون مطابقا تماما لعامل إفراز البرولاكتين PRF . وعموما يوجد من الدلائل ما يشير إلى أنه ليس كل النشاط المثبط للبرولاكتين في الهيبوثالاماس يمكن إعزائه إلى الدوبامين ولكن قد يستطيع الدوبامين تنبيه إفراز عامل آخر لإفراز البرولاكتين .



تركيب الدوبامين

٣ - عامل إفراز الهرمون المنبه لتكوين الصبغات :

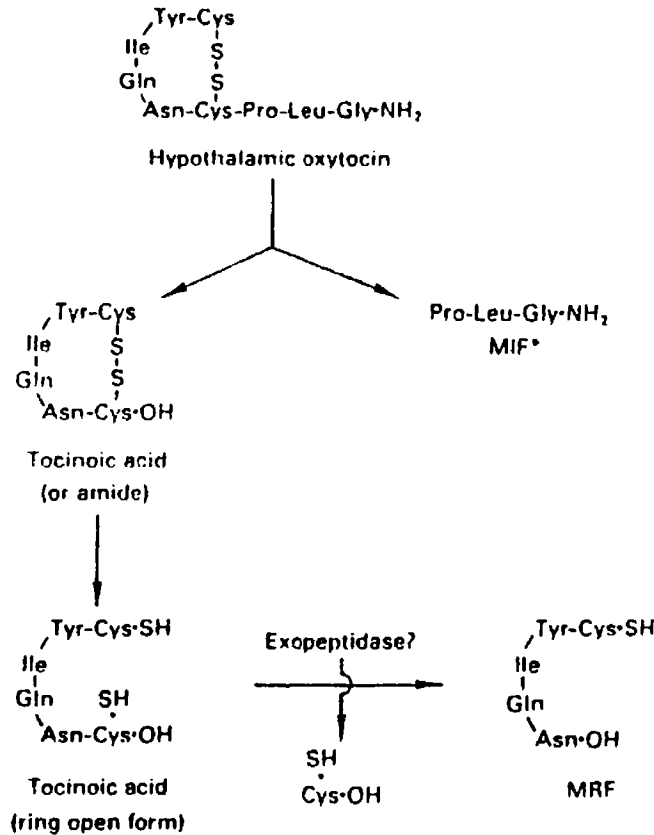
Melanocyte Stimulating Hormone Releasing Factor (MRF)

وعامل تثبيط إفراز الهرمون المنبه لتكوين الصبغات :

Melanocyte stimulating Hormone Releasing Inhibiting Factor (MIF)

لم يثبت حتى الآن طبيعة أو تركيب العوامل المنظمة لإفراز الهرمون المنبه لتكوين

الصبغات Corticotrophic Melanocyte Stimulating Hormone (MST) من خلايا الـ Corticotrophic الموجودة في النخامية الغدية (علي الأرجح) . إلا أنه تم وصف بعض التراكيب الببتيدية ذات أنشطة نوعية لإفراز أو تثبيط إفراز هذا الهرمون (MSH) في البرمائيات علي الأخص . ويمكن أن تنتج هذه العوامل من الأوكسيتوزين الذي يتم تخليقه في الهيبوثالاماس . ويمكن تلخيص تكوين كل من MRF والـ MIF من الأوكسيتوزين فيما يلي :



تتابع الأحماض الأمينية في تركيب هرمونات الهيوثالاماس

المنبهة والمثبطة لإفراز هرمونات النخامية الغدية

Sequences of Known Hypothalamic Releasing And Releasing Inhibiting Hormones

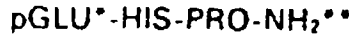
سنورد فيما يلي تتابع الأحماض الأمينية في تركيب هرمونات الهيوثالاماس المنبهة

والمثبطة لإفراز هرمونات النخامية الغدية المنبهة لمختلف الغدد الصماء الأخرى :

١ - هرمون إفراز الهرمون المنبه للغدة الدرقية :

Thyrotropin Releasing Hormone (TRH):

وهو الذي ينبه إفراز الهرمون المنبه للدرقية (TSH) وهرمون البرولاكتين (PRL) . إلا أنه لا زال غير واضح ما إذا كان (PRF) مختلف عن (TRH) . فإذا كان كذلك فإنه في هذه الحالة يكون هناك عاملين لإفراز للبرولاكتين وعامل أو أكثر لتثبيط إفرازه والذي قد يكون الدوبامين أو هرمون آخر .



٢ - هرمون إفراز هرمون النمو.

Growth Hormone Releasing Hormone (GRH) :

وهو الذي ينبه إفراز هرمون النمو في النخامية الغدية .



٣ - هرمون تثبيط إفراز هرمون النمو :

Somatotropin releasing - inhibiting factor (SRIF) or (GIF):

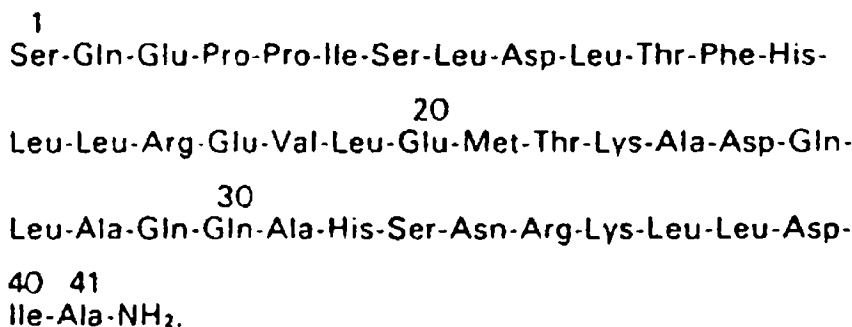
وأحيانا يسمى Somatostatin وهو يثبط إفراز هرمون النمو ويؤثر على إفراز هرمونات البنكريات وبعض الهرمونات الأخرى .



٤ - هرمون إفراز هرمون ال ACTH :

Corticotropin releasing hormone (CRH):

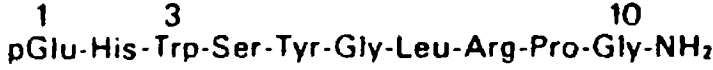
وهو يسبب إفراز هرمون ال ACTH والبيتا ليبوتروپين Lipotropin (B LPH) - B وقد يكون الأخير هرمون البيتا أندورفين B - endorphin وعادة ما يكون ال ACTH هرمون الفا MSH في النخامية المتوسطة .



٥ - هرمون إفراز الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية :

Gonadotropic releasing hormone (GnRH) :

يسبب إفراز هرموني FSH and LH .

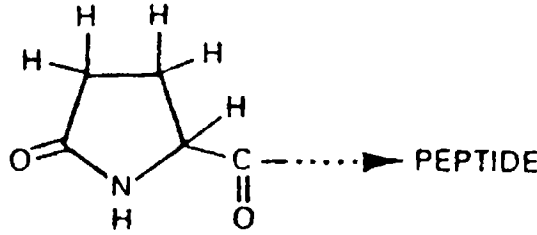


لاحظ أن وجود الحمض الأميني Try على الموقع رقم ٣ لازما لإرتباط الهرمون بمستقبله

ملاحظة :

في تركيب هرمون إفراز الهرمون المنبه للدرقية فإن العلامة * تشير إلى Proglytamyl

والعلامة * * تشير إلى الحمض الأميني عند النهاية C في التركيب كما يتضح من :



حيث يكون الـ Prolinamide في الـ TRH والـ Glycinamide في الـ GnRH والـ

Alanylamide في الـ CRH والـ Leucinamide في الـ GRH .

وهرمون Corticotrophic releasing hormone (CRH) عديد الببتيد ويسدو أن

هرمون الفازوبرسين يعتبر هرمون تابع أو مساعد له حيث يتم تخليق الفازوبرسين في

الهيوثالاماس ويمكن له أن ينبه إفراز الـ ACTH عندما يتم حقنه مباشرة داخل المخ إلا أن

تأثيره يتوقف على وجود الـ CRH حيث ينبه الفازوبرسين نشاط الـ CRH .

أماكن تواجد هرمونات الإفراز في الجهاز العصبي المركزي

لقد أمكن تحديد أماكن وجود هرمونات الإفراز المختلفة داخل مختلف خلايا الجهاز العصبي المركزي بإستعمال أحسام مناعية غير محددة ومرقمة ضوئياً Fluorescent - labled nonspecific antibodies حيث يتم الكشف عليها بالميكروسكوب الطيفي . ويمكن تحديد أماكن تواجد هرمونات الإفراز في الجهاز العصبي في الجدول التالي :

أماكن تواجده في مختلف مناطق الجهاز العصبي المركزي	هرمون الإفراز
Dorsomedial nucleus النهاية العصبية للآنوية الظهرية المتوسطة والنواة الجاربطنية Paraventricular nucleus ومنطقة Periforical .	TRH
Median eminence الخلايا العصبية الواقعة بالطبقة الخارجية للتوء المتوسط قرب ساق القمع . كما يوجد كذلك عند نهاية هذه المنطقة من التوء المتوسط .	GnRH
توجد الخلايا العصبية المحتوية عليه في التوء المتوسط ونواة الهيوثالاماس الجاربطنية - والجهاز العصبي الطرفي - والقناة الهضمية - والغدة الدرقية - ومناطق عديدة من الجهاز العصبي المركزي - كما يوجد في نظام الـ Gastroenteropancreatic endocrine system .	Somatostatin (GIH)
يوجد في النواة المنحنية للهيوثالاماس Arcuate nucleus .	(GRH)
يوجد في مناطق عديدة بخلاف المحور النخامي الهيوثالامي المسمى Hypothalamic - hypophyseal axis . حيث يوجد في النواة المتوسطة للوزني المخيخ Central nucleus of the amygdala (للجهاز الحافى Limbic system) . وفي أقطاب الخلايا العصبية وزوائدها الشجيرية في القشرة . كما يوجد في ألياف النواة الظهرية الحركية dorsal motor وتنتهي الألياف العصبية المحتوية علي الـ (CRH) في النخامية العصبية ومناطق الهيوثالاماس بالإضافة إلى التوء المتوسط .	(CRH)

وتتكون العديد من عديدات الببتيدات بخلاف هرمونات الإفراز داخل بعض الخلايا العصبية .
وفيما يلي بيان بأماكن تواجد كل منها .

أماكن وجوده	عديد الببتيدات
الهيوثالاماس - القناة الهضمية - ومناطق عديدة من الجهاز العصبي المركزي .	Substance P
الجهاز العصبي المركزي - أنوية الهيوثالاماس وتشمل النواة الجاربطنية Paraventricular والنواة القبل بصرية المتوسطة Medial preoptic والبطنية المتوسطة Ventromedial والأنوية قبل الحلمية البطنية والظهيرية dorsal and ventral premammillary والنواة المنحنية Arcuate وفي عشرين منطقة أخرى خارج الهيوثالاماس تشمل لب غدة فوق الكلية Adrenal medulla	Enkephalins
يتوزع وجوده في الجهاز العصبي حيث يوجد في أنوية الهيوثالاماس الآتية : reventricular , Dorso - , and Ventromedian nuclei كما يوجد في الطبقة الخارجية للتوء المتوسط والقشرة المخية Cerebral cortex . كما يوجد أيضا في المعدة .	Gastrin
يوجد في الجهاز العصبي المركزي في النواة الجاربطنية ومنطقة preformical area . وتوجد النهايات العصبية المحتوية على هذه المادة في الطبقة الخارجية للتوء المتوسط وفي النواة الظهيرية المتوسطة والمناطق البطنية للهيوثالاماس . كما توجد هذه المادة في أماكن خارج الهيوثالاماس حيث توجد في مناطق أخرى من المخ .	Angiotensin II

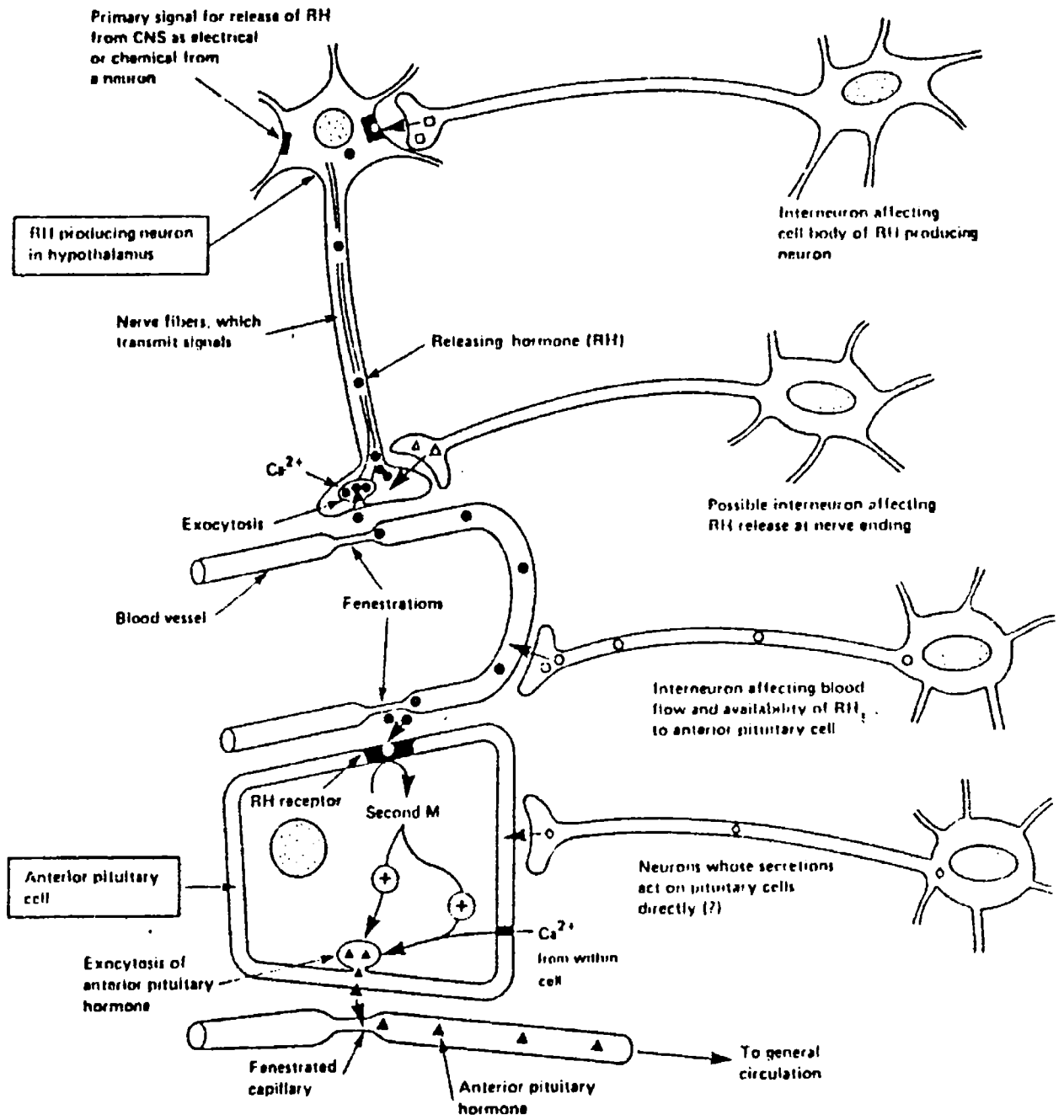
ميكانيكية إفراز هرمونات الهيوثالاماس

تخلق الخلايا العصبية المتجمعة في أنوية الهيوثالاماس المختلفة هرمونات الإفراز بعد أن تقوم بتجميع طلائع تلك الهرمونات في أجسامها . تنتقل هذه النواتج (هرمونات الإفراز المختلفة) من أجسام تلك الخلايا بعد تمام تخليقها إلي أسفل علي طول محاورها حتي تصل إلي نهايات العصب أو الألياف العصبية لتلك المحاور حيث تكون الإشارات العصبية المحدثه لإفرازها في إنتظارها عند هذه النقطة . ولما كانت معظم أجسام الخلايا العصبية المكونة لهرمونات الإفراز البتيدية Peptidergic neurons تقع في مناطق مختلفة من الهيوثالاماس . لذا فيلزم أن تصل الإشارات العصبية المحدثه للإفراز إلي تلك الخلايا من مستويات أعلي والتي عادة ما تكون إشارات صادرة من الخلايا العصبية المفرزة للكولين Cholinergic neurons أو المفرزة للأمينات Aminergic neurons والموجودة في مناطق مختلفة من المخ . وقد تحدث هذه التنبهات أو الإشارات من قرن آمون في الدماغ Hippocampus أو من لوزتي المخيخ Amygdala الموجودين في الجهاز العصبي الحافي Limbic system إما علي هيئة إشارات كهربية متولدة نتيجة إختلاف فرق الجهد علي الليفة العصبية electric signal أو إشارات كيميائية تنتقل عن طريق إتصال بعض الخلايا العصبية الوسطية . يدخل هرمون الإفراز - بعد أن يتم إفرازه من الهيوثالاماس - إلي داخل الشعيرات الدموية للدورة البابية المغلقة والتي تصل النتوء المتوسط بالنخامية الغدية وذلك من خلال ثقب موجود في جدر تلك الشعيرات الدموية أو من خلال أماكن تتميز برقة هذه الجدر وتعرف هذه الأماكن بالإختناقات Fenestrations . تنتقل هرمونات الإفراز عن طريق الدورة البابية المذكورة حتي تصل إلي خلايا النخامية الغدية المستهدفة حيث تخرج من الشعيرات الدموية عندها - من خلال ثقب أو جدر رقيقة مماثلة - لترتبط بالمستقبل الخاص بها علي الغشاء الخلوي لتلك الخلايا . عندئذ - وكنتيجة لفعل هذا الارتباط - تولد رسالة ثانوية Second messenger تعمل علي زيادة معدل

تحريك أيونات الكالسيوم داخل خلية النخامية الغدية المستهدفة فتزيد تراكم هذه الأيونات في سيتوبلازم تلك الخلايا . ويعمل ذلك علي إفراز هرمون النخامية الغدية المنبه Stimulating hormone الذي يدخل إلي الدورة الجهازية العامة عن طريق ثقب في جدر أو عيتها أو من خلال جدرها الرقيقة . ينتقل هرمون النخامية المنبه هذا في الدورة الجهازية حتي يصل إلي خلايا الغدة المستهدفة Cells of the target gland والتي تحتوي أغشيتها علي مستقبل خاص بهذا الهرمون . يرتبط الهرمون بمستقبله وبنفس الطريقة يتولد نتيجة لهذا الارتباط رسالة ثانوية تعمل علي إفراز خلايا الغدة المستهدفة لهرمونها الذي يكون له تأثيرات واستجابات هرمونية خاصة .

ومما يجدر الإشارة إليه أن كثير من الخلايا العصبية المتوسطة تظهر تأثيرا تنظيميا علي مختلف مستويات عملية الإفراز السابق الإشارة إليها . فهناك من الخلايا العصبية ما يقترن نهاية محورها بجسم خلية الهيوثالاماس حيث تنقل إليه الإشارة الأولية بتكوين هرمون الإفراز والتي عادة ما تكون كيميائية (سيراتونين Serotonin أو أمين آخر) وكذا يوجد إرتباط أو تأثير لخلايا عصبية متخصصة علي نهاية أعصاب خلايا الهيوثالاماس حيث تؤثر علي إفراز هرمون الإفراز من نهاية العصب ثم خلايا تؤثر علي تدفق الدم في الدورة البائية المغلقة. وأخري تؤثر علي مستوي خلية النخامية الغدية المستهدفة لهرمون الإفراز .

ويوضح الشكل التخطيطي التالي ما سبق أن سقناه من شرح لميكانيكية إفراز وانتقال وتأثير هرمونات الهيوثالاماس الإفرازية .



ويبين هذا الرسم العلاقة التائية بين خلايا الهيوثالاماس المفرزة لهرمونات إفراز هرمونات النخامية الغدية المنبهة وكذا التأثيرات المختلفة للخلايا العصبية الوسطية المؤثرة علي مختلف مستويات هذه العلاقة وهي علي أربعة مستويات محتملة نبيها كما يلي :

١ - خلية عصبية وسطية مؤثرة علي جسم الخلية العصبية المنتجة لهرمون الإفراز في

الهيوثالاماس . Enterneuron affecting cell body of (RH) producing neuron .

٢ - خلية عصبية - يحتمل وجودها - مؤثرة علي إفراز هرمون الإفراز من نهاية العصب .

Possible enterneuron affecting (RH) release at nerve ending .

٣ - خلية عصبية وسطية مؤثرة علي تدفق الدم وتوصيل هرمون الإفراز إلي خلايا النخامية

الغدية

Interneuron affecting blood flow and availability of (RH) to anterior pituitary cell

٤ - خلايا عصبية يؤثر إفرازاتها علي خلايا النخامية مباشرة .

Neurons whose secretions act on pituitary cells directly .

هذا ويوضح الشكل التالي الأسلوب المقترح لتأثير عامل الإفراز وهو عامل إفراز

الهرمون المنبه للغدة الدرقية (TRH) في هذه الحالة والذي يرتبط تأثيره بتنبه تمثيل

الفوسفوليبيدات وتحريك الكالسيوم وإفراز هرمون البرولاكتين من النخامية الغدية .

يرتبط هرمون الـ (TRH) بمستقبله علي غشاء النخامية الغدية حيث يؤدي ذلك

إلي تحول مركب الـ (TPI) 4, 5 - diphosphate Phosphatidylinositol الـ

. Inositol triphosphate (IP 3) + diacylglycerol

غير أن طريقة تنبيه عملية إرتباط عامل الإفراز .مستقبله علي غشاء خلية النخامية غير

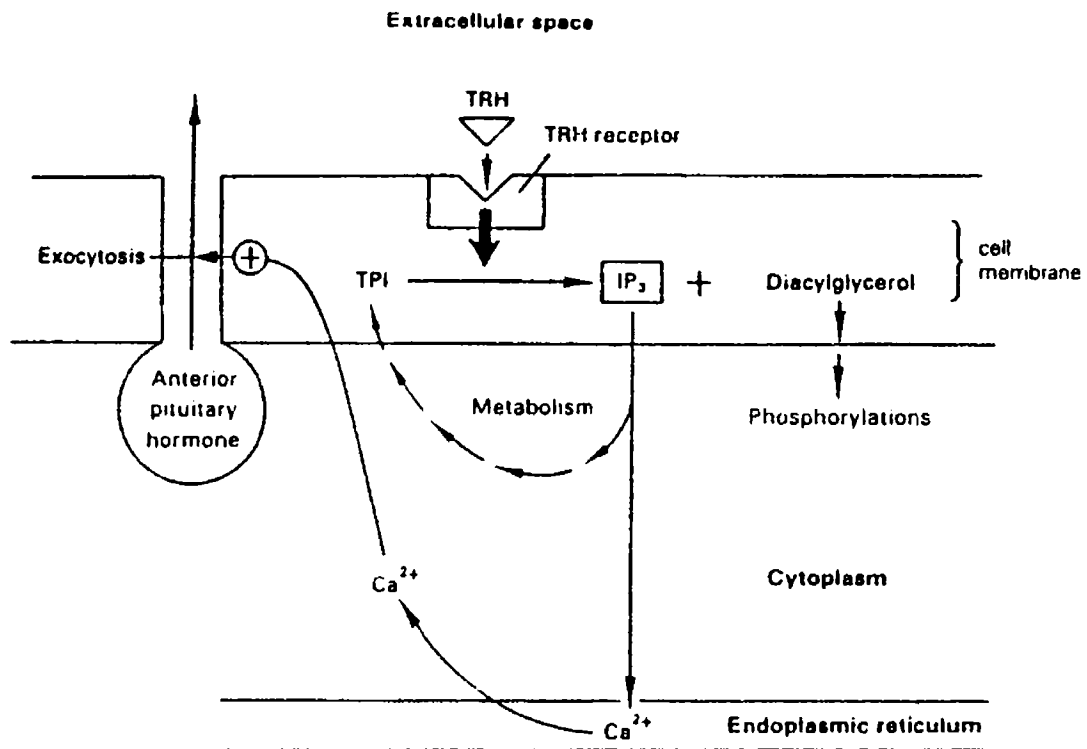
واضحة حتي الآن . ويعمل المركب الناتج من هذا التفاعل (IP3) علي تنبيه خروج أيونات

الكالسيوم من الشبكة الاندوبلازمية إلى سيتوبلازم الخلية حيث يساعد علي تنبيه إفراز هرمون النخامية الغدية بطريقة التخلاق الخلوي Exocytosis.

هذا ويعمل هرمون إفراز الهرمون المنبه للدرقية (TRH) علي الفقد السريع لمركب

phosphatidylinositol وتحويله الي 1,2 - diacylglycerol وحمض الفوسفاتيديك

phosphatidic acid في خلايا ال Mammotrophs في نخامية الفأر .



الغدة الدرقية

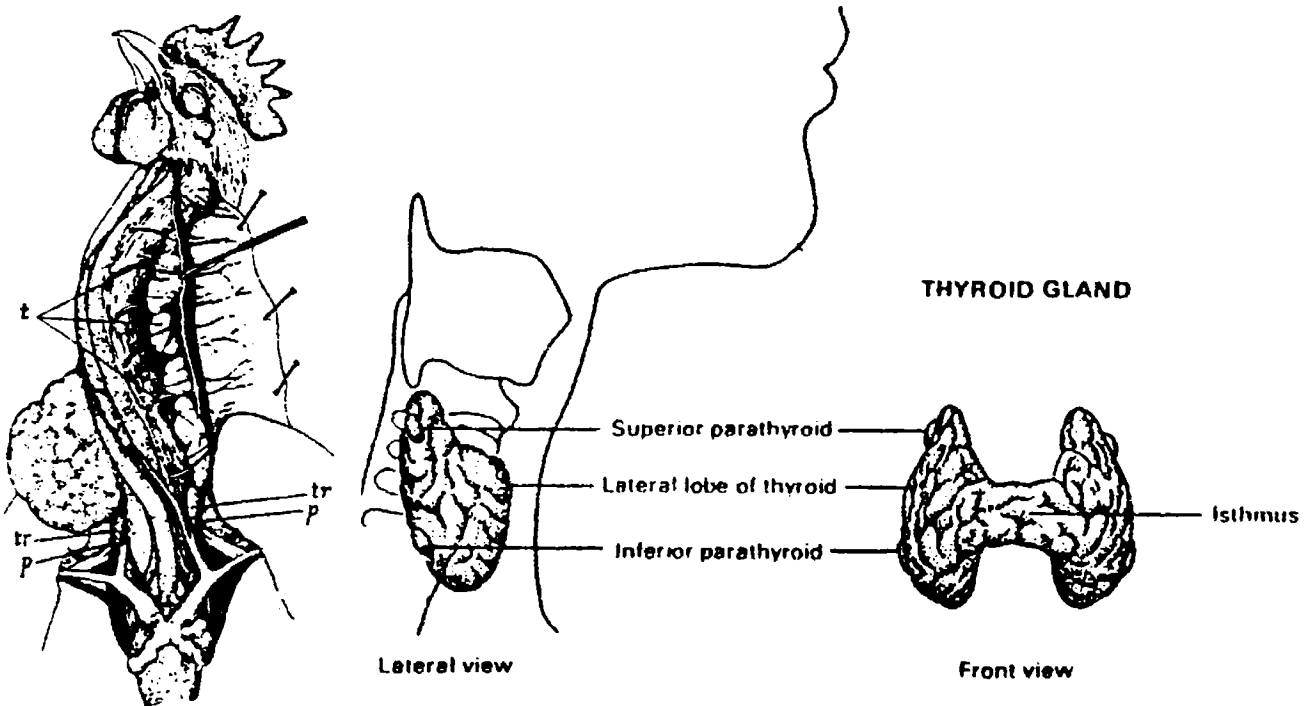
Thyroid gland

موقع الغدة وتركيبها الخلوي :

تتكون الغدة الدرقية في جميع الحيوانات (ماعدا الخنزير) من فصين يضاويين أو كرويين لونهما أحمر يقعان علي جانبي القصبة الهوائية وفي مقدمتها . وقد يصل فصي الغدة شريط من نسيج ضام يسمى البرزخ (Isthmus) كما هو الحال في الماشية . وقد يكون البرزخ غير واضح أو غائبا كما في الخيل والأغنام والماعز . ويتراوح وزن الغدة الدرقية في الإنسان البالغ ما بين ١٥ : ٢٠ جراما .

ويوضح الشكل التالي موقع الغدة الدرقية في الإنسان والدجاج وعلاقته بموقع

الغدتين الجاردرقية والتيموسية .

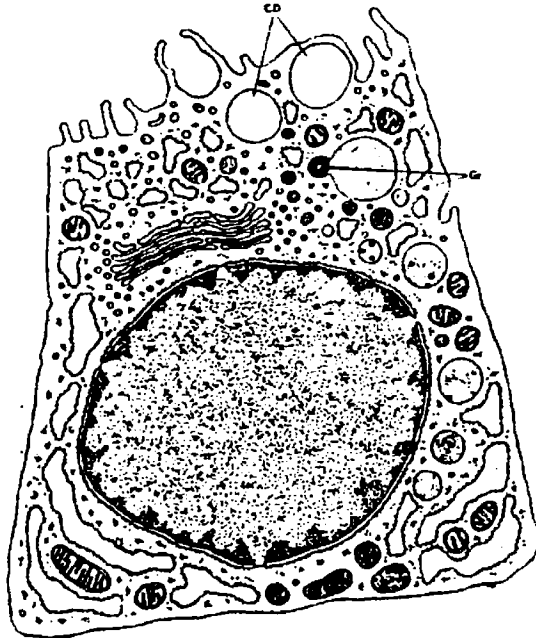


ويتضح من الرسم السابق أن الغدة الدرقية في الإنسان تتكون أيضا من فصين أحدهما أيمن والآخر أيسر لونهما بني محمر . ويقع الفصان علي الجزء الأسفل من المرئ والأعلي من القصبة الهوائية ويتصل الفصان ببعضهما بواسطة برزخ . وتمتد فواصل تحت الكبسولة الداخلية تقسم فصوص الغدة إلي فصيصات مختلفة الشكل والحجم . وتتكون الفصيصات من حويصلات غدية عديدة glandular follicles تختلف في شكلها من البيضاوي إلي الكروي حسب درجة نشاط الغدة . وتعتبر الحويصلات الغدية الوحدات التركيبية والوظيفية الأساسية للغدة . ويبلغ عدد الحويصلات الغدية في درقية الإنسان من ٣٠:٢٠ مليون حويصلة . وتتكون كل حويصلة من طبقة واحدة من الخلايا الطلائية التي تختلف في شكلها من المكعبي إلي المفلطح إلي العمادي حسب درجة نشاط الغدة . وترتكز هذه الخلايا علي غشاء قاعدي basement membrane . وتعتبر هذه الخلايا مصدر إفراز هرمونات الدرقية .

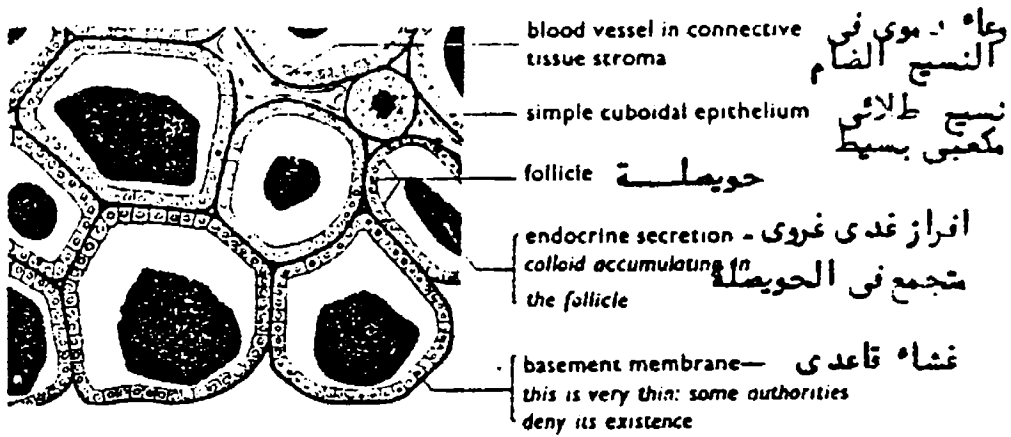
وتتكون أنسجة الغدة الدرقية من نوعين أساسيين من الخلايا هما : الخلايا الحويصلية Follicle cells والخلايا الجارحويصلية Parafollicular cells والتي تسمى بالـ C cells . وتوجد الخلايا الجارحويصلية علي الجدار الحويصلي أو المسافات بين حويصلية Interfollicular spaces ويوضح الفحص بالميكروسكوب الإلكتروني والدراسات الهستوكيميائية إلي إحتواء تلك الخلايا علي تركيزات عالية من إنزيم (ألفا جلسروفوسفات هيدروجيناز) α -glycerophosphate hydrogenase كما ثبت أن تلك الخلايا هي المسئولة عن إنتاج وإفراز هرمون عديد البيبتيد يعرف بإسم الكالسيتونين Calcitonin الذي يعمل علي تخفيض مستوى الكالسيوم في الدم وهو ما سيأتي ذكره عند الكلام عن الغدة الجاردرقية .. وتمتاز الحويصلة الغدية والتي تعتبر أصغر وحدة وظيفية للغدة الدرقية بكونها تركيب مستدير Criptlike Spheroidal Structure يتراوح قطرها ما بين ٥٠ ر : ٥٠٠ ملليمتر

وتتركب الحويصلة من طبقة واحدة من الخلايا الطلائية تحيط بفراغ الحويصلة الذي يمثل
 محلول بروتيني لزج (محلول غروي) وتغلف الحويصلة بالغشاء القاعدي الذي يحيط بطبقة
 الخلايا الطلائية للحويصلة من الخارج . ويمتاز السائل الغروي في الحويصلة النسيجية بتونه
 رائق المظهر وهو عبارة عن النواتج الإفرازية لخلايا الحويصلة الغدية والتي تتكون أساسا
 من جلوبيولينات الدرقية Thyroglobulins ويعتبر السائل الغروي الصورة المخزنة
 لهرمونات الدرقية . وتحتوي خلايا الحويصلة الغدية على شبكة إندوبلازمية خشنة
 واضحة (RER) visible Rough Endoplasmic Reticulum تشغل معظم الجزء القاعدي
 والواقع بجوار نواة الخلية . وتختلف الفراغات الموجودة في هذه الشبكة في الحجم والشكل
 ويكرس معظمها في تخليق الثيروجلوبيولين . ويأخذ جهاز جولجي في خلايا الحويصلة نفس
 شكل وتركيب مثله الموجود في باقي الخلايا الإفرازية . وهو عادة ما يقع في الناحية القمية
 للنواة . ويوجد في خلايا الحويصلة أيضا حويصلات ذات إفراز خارجي exocytic vesicles
 تحتوي على ثيروجلوبيولين .

ويوضح الشكل التالي تركيب الخلية الطلائية الحويصلية .



أما الفراغ بين حويصلي **Interfollicular space** فيتكون من نسيج ضام يحتوي علي خلايا ليففاوية وخلايا أكولة **Lymphocytes and Macrophages** . كما تحتوي علي مجاميع من الخلايا الطلائية تحيط بالفراغ وهي عبارة عن حدر بعض الحويصلات الغدية وليست تراكيب خاصة . كما قد يحتوي النسيج بين حويصلي - في بعض الأحيان - علي أجزاء صغيرة من نسيج الغدة الجاردرقية أو الغدة التيموسية منغمسة في الغدة الدرقية . ويوضح الشكل التالي شكلا تخطيطيا لقطاع عرضي في الغدة الدرقية .



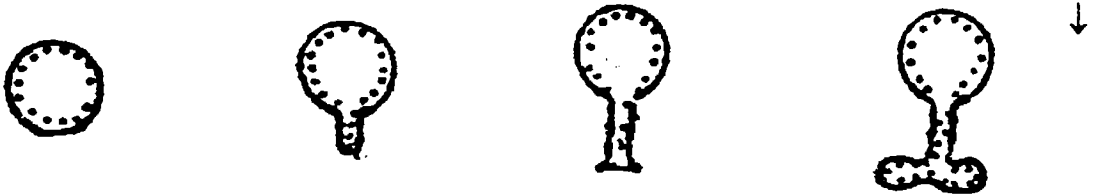
منشأ الغدة الدرقية وتطورها الجنيني Embryonic Development :

تنشأ الغدة الدرقية في المراحل الجنينية الأولى نتيجة حدوث بروز خارجي في أرضية الأمعاء الأمامية من الجيوب البلعومية الأولى والثانية يعرف بالردب أو الجيب الدرقي **Thyroid diverticulum** . يستمر هذا البروز بعد ذلك في النمو بطيئا حيث يتفرع الي فرعين

مع إستمراره في الإستطالة ليكون ما يعرف بالقناة الدرقية Thyroglossal duct والتي تتلاشي تدريجياً أثناء الأطوار الجنينية المتقدمة ماعدا الجزء السفلي منها والذي يكون مع الفرعين السابق تكوينهما بعد انفصالهما من الأمعاء الأمامية Fore gut فصي الغدة الدرقية للذنان يستقران علي جانبي القصبة الهوائية يربطهما النسيج الضام الجنيني وهو ما يصوره الشكل التخطيطي التالي .

(٤) تفرع البروز الي → (٣) إستطالة البروز → (٢) تكوين بروز في → (١) الأمعاء الأمامية

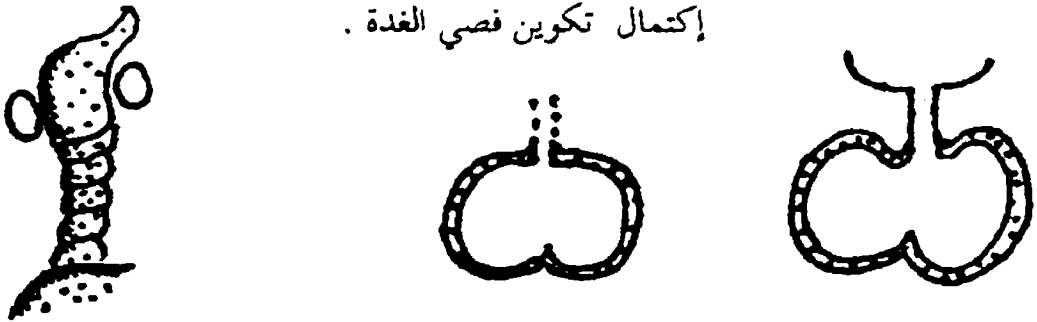
أرضية الأمعاء المتكون الفرعين



(٥) إستمرار نمو الفرعين ← (٦) تلاشي البروز المتكون ← (٧) إستقرار فصي الغدة

علي جانبي القصبة الهوائية ما عدا الجزء السفلي منه مع

إكتمال تكوين فصي الغدة .



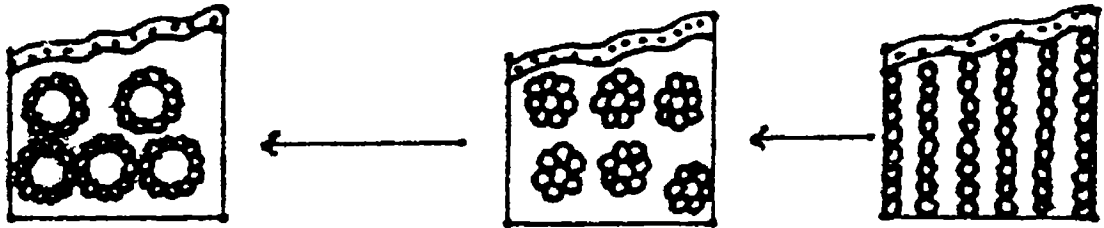
وتتكون الحويصلات الغدية في الأطوار الجنينية المبكرة علي هيئة أحبال خلوية

تتجمع بعد ذلك في مجاميع أو كتل أو أعشاش خلوية Cell nests or mass cells لتكون بها

تجاويف داخلية تملأ بالمادة الغروية وتأخذ شكل الحويصلات الغدية .

ويمكن تصوير ذلك في الشكل التخطيطي التالي .

تكوين الأحيال الخلوية ← تكوين الأعشاش ← تكوين الخويصلات



الإمداد الدموي للغدة الدرقية Blood Supply :

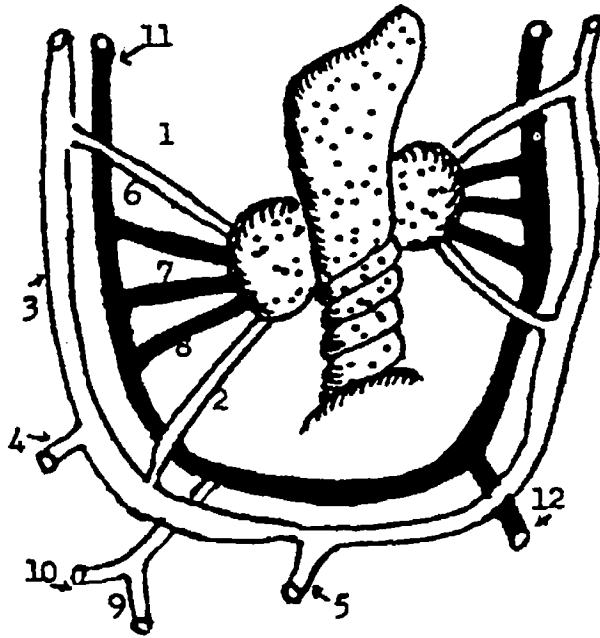
يتم الإمداد الدموي الشرياني للغدة عن طريق الشرايين الدرقية Thyroid arteries (TA) وهي الشريان الدرقي العلوي Superior Thyroid Artery (STA) والشريان الدرقي السفلي Inferior Thyroid Artery (ITA) وهما يتفرعان من الشريان السباتي المشترك Common carotid artery (CCA) الذي يتفرع بدوره من قوس الأورطي أو Aortic arch . ويخرج الدم الوريدي من كل فص من فصوص الغدة عن طريق الأوردة الدرقية الثلاثة الآتية :

١) الوريد الدرقي العلوي Superior Thyroid Vein

٢) الوريد الدرقي الأوسط Middle Thyroid Vein

٣) الوريد الدرقي السفلي Inferior Thyroid Vein

وتصب كل هذه الأوردة الدرقية الثلاثة في الوريد الوداجي الداخلي Internal Jugular Vein ويمكن تصوير الإمداد الدموي للغدة الدرقية تخطيطيا كما يلي :



- 1)Anterior Thyroid Artery 2) Posterior Thyroid Arter 3) Common Carotid Artery
 4) Sub-Clavian artery 5)Aortic Arch 6) Anterior Thyroid Vein 7)Middle Thyroid
 Vein 8)Posterior Thyroid Vein 9)Internal jugular vein 10) Sub-clavian vein 11)
 Anterior vena cava 12) Innominate vein.

الإمداد العصبي للغدة :

إن معظم الألياف العصبية التي تمتد إلى الغدة الدرقية من النوع السمبثاري

الغير مغمدة والمعروف بإسم -fi non mylinated nerve Sympathatic post ganglionic

bres والتي تنشأ من العقد العنقية العلوية Superior cervical ganglia والتي تدخل

الغدة مع الأوعية الدموية . وقليل منها يأخذ شكل الشبكة وتحيط بالحوصلات إحاطة تامة .

هرمونات الدرقية

Thyroid Hormones

تلعب الغدة الدرقية وإنتاجاتها الهرمونية دورا لا غنى عنه في التأثير علي العديد من التفاعلات البيوكيميائية علي مستوى الأنسجة الطرفية التي تنظم في مجملها معدل التمثيل الغذائي القاعدي (BMR) The Basal Metabolic Rate للجسم. وتعتبر العضلات الهيكلية وعضلات القلب والكبد والكلي من الأنسجة الأساسية المستهدفة لفعل هرمونات الغدة الدرقية ويعرف معدل التمثيل الغذائي القاعدي بأنه كمية الطاقة المقاسة والتي ينتجها الجسم بعد تمام إمتصاص الغذاء من الأمعاء. وهو يتناسب مع كل من كمية الأكسوجين المستخدمة والمساحة السطحية للجسم (حجم أو مسطح الجسم) ويعبر عنها بوحدات القياس كالوري لكل متر مربع من مساحة سطح الجسم في الساعة أو اليوم. ويرمز لكل ١٠٠٠ كالوري بالكيلو كالوري. ويختلف ال (BMR) باختلاف الجنس والعمر ومعدل نشاط الغدة الدرقية كما يتضح من الجدول التالي الذي يوضح قياسات ال (BMR) في الإنسان :

مستوي ال BMR	الجنس ودرجة نشاط الغدة الدرقية
٤٠:٣٠ كيلو كالوري لكل متر مربع ساعة	رجل طبيعي الغدة الدرقية Euthyroid male
أقل من الرجل بمقدار ٦ : ١٠ %	إمرأة طبيعية الغدة الدرقية Euthyroid female
٢٥:٢٠ كيلو كالوري لكل متر مربع ساعة	نقص نشاط الغدة الدرقية Hypothyroid
٦٥:٦٠ كيلو كالوري لكل متر مربع ساعة	فرط نشاط الغدة الدرقية Hyperthyroid

ويعتبر كل من الثيروكسين (T4) والثيرونين ثلاثي اليود Triiodothyronine (T3) هرمونات الدرقية الأساسية . والتي تحتوي علي أربعة أو ثلاثة ذرات من اليود علي التوالي . وعليه فيعتمد النشاط الطبيعي للغدة الدرقية علي توفر كمية كافية من اليود في الغذاء . ويعاني الفرد من إنخفاض أو نقص معدل اليود الغذائي حيث يصاب بالجوايتر المتوطن Endemic goiter وهو تضخم مستمر في الغدة الدرقية ويحدث ذلك في الإنسان إذا قل معدل اليود في الغذاء عن ٢٠:٥٠ ميكروجرام في اليوم ، ويمكن علاج هذه الحالة بتناول اليود علي صورة يوديد البوتاسيوم علي فترات كل ٦ شهور .

وتحتوي الغدة الدرقية علي نسبة عالية من اليود علي صورة متحدة مع البروتين سواء أكان ذلك داخل الحويصلات الغدية نفسها أو في المادة الغروية الموجودة في الفراغ الحويصلي ويسمي البروتين الموجود في المادة الغروية في الفراغ الحويصلي بالثيروجلوبيولين Thyroglobulin وهو البروتين الرئيسي الموجود بالغدة. ويتحداه مع اليود يكون أيودو ثيروجلوبيولين Iodothyroglobulin وهو مركب يحتوي علاوة علي الأحماض الأمينية المحتوية علي اليود علي كربوهيدرات علي صورة هكسوز أمين يصل نسبته الي ١٠٪. ويختلف وزنه الجزيئي باختلاف الحيوانات حيث يتراوح ما بين ٦٠٠٠٠٠٠ إلي ٧٠٠٠٠٠٠٠. ويحتوي الثيروجلوبيولين علي العديد من الأحماض الأمينية مثل الهستيدين Histidin والفينيل ألانين Phenylalanin واللايسين Lysine والأرجنين Arginine والثيروزين Tyrosine والتريتوفان Tryptophan والليوسين Leusine والمثيونين Methionine والألانين Alanine والجلايسين Glycine والسيستين Cystine والفالين Valine فضلا علي احتواؤه علي مشتقات من ثلاثة أحماض أمينية هي : L - tyrosine , L - thyronine , L - histidine . ويخزن الثيروجلوبيولين في الغدة ولا يخرج منها إلي الدم إلا في صورة هرمون وذلك بعد تحلله بواسطة الإنزيمات المحللة للبروتينات Proteolytic enzymes ويتم تحليل جزيئات

الثيروجلوبيولين داخل الحويصلات الغدية تحت تأثير إنزيم البروتياز Protease للذي يفرز من الخلايا الطلائية المبطنة للحويصلات الغدية ويمر إلى السائل الغروي . ويتج عن تحلل الثيروجلوبيولين عديد من المركبات الثيروزيينية المحتوية على اليود والمسماه Iodinated Tyro-syl والتي تشمل (MIT) and (DIT) Mono and Di - iodotyrosine .

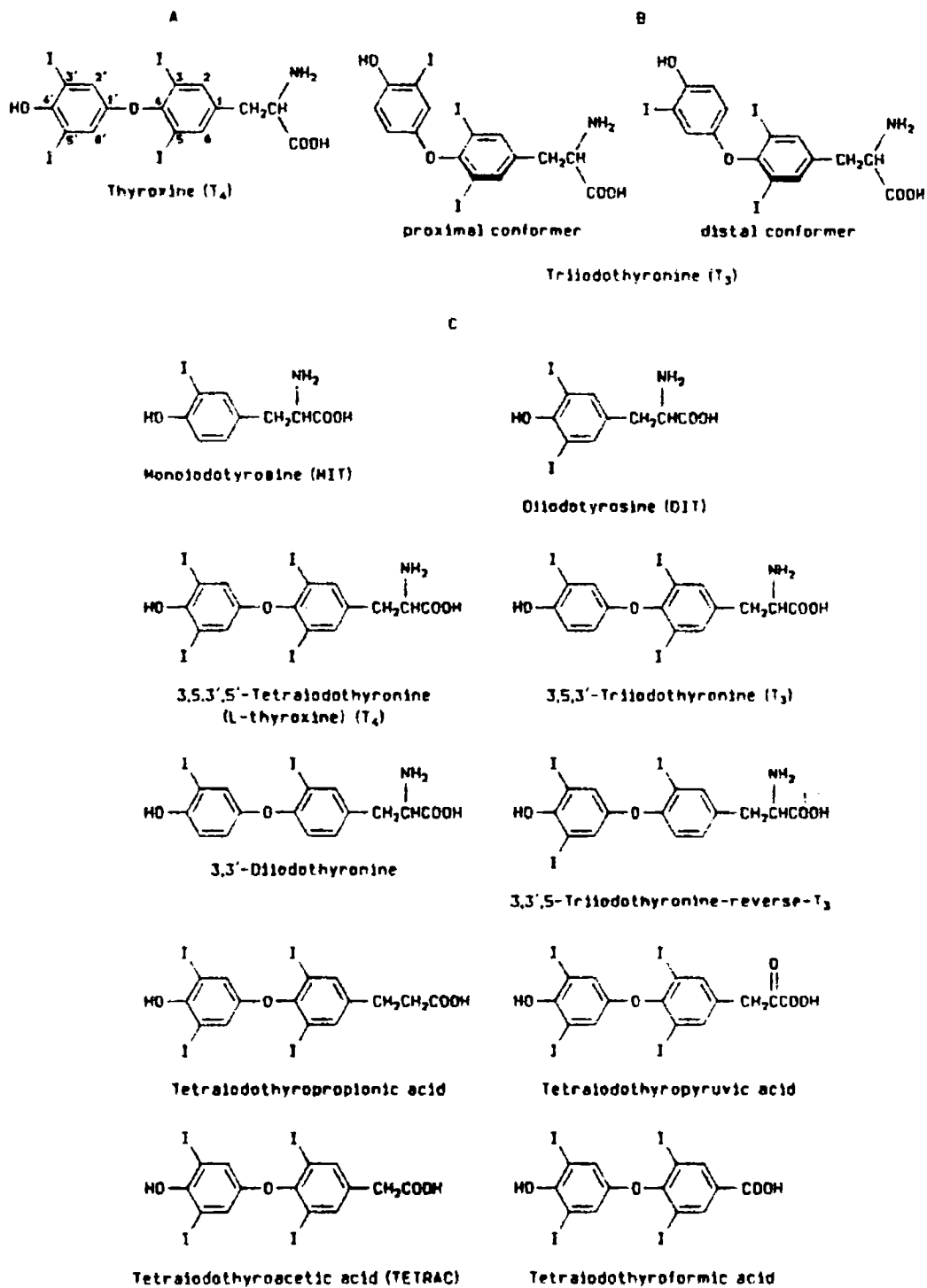
ويعتبر تحلل الثيروجلوبيولين الموجود داخل الحويصلات الغدية من أهم الشروط الواجب توفرها لتكوين وإفراز هرمونات الدرقية . ولقد أصبح من الثابت الآن تحلل الثيروجلوبيولين بعد دخول السائل الغروي داخل الخلية الحويصلية وهو ما يحدث نتيجة لعملية التخلق الخلوي أو الإفراز الداخلي Endocytosis ويدخل الثيروجلوبيولين داخل الخلايا الحويصلية عن طريق طريق بروتازات علي هيئة أقدم كاذبة من غشاء الخلية المواحه لفراغ الحويصلة والتي تعمل علي دخول قطرات السائل الغروي داخل الخلية عن طريق إعادة الإمتصاص الإلتهامي phagocytic reabsorption كما يتم دخول جزء من الغرويات داخل الخلايا الحويصلية عن طريق ما يعرف بالإمتصاص الخلوي الدقيق micropinocytosis إلا أنه يوجد احتمال كبير في أن يلعب الإمتصاص الخلوي الدقيق الدور الأساسي في عملية دخول الغرويات داخل الخلايا الحويصلية وبالتالي في تكوين وإفراز هرمونات الدرقية وذلك تحت ظروف الراحة . كما يوجد احتمال لإحتواء خلايا الحويصلات الغدية علي أنيببات دقيقة جدا لها علاقة بدخول الحبيبات الغروية داخل تلك الخلايا. ولقد لوحظ أن تعطيل تكوين تلك الأنيببات عن طريق المعاملة بالكولشيسين Colchicine يؤدي إلي تعطيل تكوين وإفراز هرمونات الغدة الدرقية من خلايا الحويصلات الغدية . هذا وعادة ما يشاهد الليزوسومات Lysosomes مرتبطة إرتباطا وثيقا بالقطرات الغروية المنتصة داخل الخلايا الحويصلية مما يدعو إلي الإعتقاد في أن لها دورا في تكوين هرمونات الغدة الدرقية من الثيروجلوبيولين .

تركيب هرمونات الغدة الدرقية :

تقوم الغدة الدرقية في الثدييات بالتخليق الحيوي وتخزين وإفراز نوعين من المركبات

الهرمونية هي الثيروكسين أو الثيرونين رباعي اليود (T₄) L - 3,5,3',5' tetraiodothyronine والثيرونين ثلاثي اليود (T₃) L - 3,5,3' triiodothyronine ويعتبر الثيرونين thyronine الحمض الأميني الأساسي لتكوين سلسلة أيودية iodinated series لهرمونات الدرقية النشطة. والثيرونين عبارة عن L - phenylalanine (4' - hydroxyphenoxy) - 4 .

والشكل الآتي يوضح تركيب الثيروكسين رقمت فيه ذرات الكربون المكونة للحلقتين العطريتين Aromatic rings الداخلة في تركيبه كما بينا في الشكل تركيب الثيرونين ثلاثي اليود triiodothyronine ومشابهات تلك المركبات الهرمونية وطلاتها .



مشابهات هرمون الدرقية :

لقد إظهارت الدراسات المكثفة عن العلاقة التركيبية والوظيفية لهرمونات الدرقية علي وجوب إحتواء المركبات ذات النشاط الهرموني المشابه لهرمونات الدرقية علي لب مركزي محب للشحم Central lipophilic core يحتوي علي مقدار من البدائل علي ذرات الكربون أرقام ٣ ، ٥ ، ٣ ، ٥ ، علي إلا تكون بالضرورة ذرات يود ومجموعتين أنيونية anionic groups عند الطرف البعيد من الجزئ. وعليه يمكن حدوث تحور شديد في التركيب الجزئي لهرمونات الدرقية دون حدوث فقد كبير في النشاط البيولوجي لها . فيمكن مثلا إحلال البروم أو الفلور أو النتراة محل اليود علي ذرات الكربون أرقام ٣ ، ٥ ، ٣ ، ٥ مع فقد بسيط في النشاط البيولوجي كما يمكن إستبدال سلسلة الألانين الجانبية alanine side chain إما بمجموعة فورمات formate أو خللات acetate أو بروبيونات propionate أو بيروفات pyruvate مع حدوث بعض الإختفاض في النشاط البيولوجي دون تمام فقد هذا النشاط . ويمكن أيضا إستبدال الرابطة الإثيرية Ether Link الموجودة بين الحلقتين الفينوليتين two phenolic rings برابطة كيريتية أو ميثيلين وبالتالي تظهر مشابهات كثيرة لهرمونات الدرقية أوردنا بعضها في الرسم السابق .

وتتمتع المركبات ذات النشاط الدرقي والتي لا تحتوي علي أي بديل علي ذرة الكربون رقم (5) بدرجة عالية من النشاط الحيوي أكثر من تلك التي تحتوي علي أي من البدائل المذكورة علي هذا الموقع . وعليه فيكون ال (T₃) أكثر نشاطا من الناحية البيولوجية من ال (T₄) بمقدار ٥ : ٨ مرات . كما تكون المركبات ثنائية أو ثلاثية البدائل والتي ينقصها وجود واحد أو اثنين من تلك البدائل علي ذرات الكربون ٣ أو ٥ الموجودة علي الحلقة الأولى من الجزئ ذات نشاط هرموني ضعيف أو غير محسوس .

ويوجد ال (T₃) بصورة المختلفة بتركيزات منخفضة في الغدة الدرقية أو في الدم

حيث يتكون نتيجة نزع ذرة يود من الثيروكسين (T₄) .

وللبدائل المحتوية علي حمض الخليك والمشتقة من ال (T₃) أو ال (T₄) والمعروفة باسم (TRIAC or TETRAC) أي Tri or Tetra - iodothyroacetic acid أهمية فسيولوجية حيث أنها تتكون نتيجة نزع مجموعة الأمين deamination ومجموعة الكربوكسيل decarboxylation من المركبات الأساسية (T₄) أو (T₃) .
هذا ونلخص في الجدول التالي التأثيرات البيولوجية لبعض مشابهاث الثيروكسين :

Compound	Percentage of thyroxine-like activity			Comments
	Goiter prevention	Calorigenic	Other	
Iodinated thyronines				
L-Thyroxine	100	100		
3,5,3'-Triiodo-L-thyronine	500-800	300-500		
3,3',5'-Triiodo-L-thyronine	<1	<1		
3,3'-Diiodo-DL-thyronine	<1	<3		
3-Iodo-DL-thyronine	<2	<2		
3' or 5' position phenolic ring substituents				
3',5'-Dibromo-3,5-diiodothyronine	7-10			
3'-Bromo-3,5-diiodothyronine	130-200			
3',5'-Dichloro-3,5-diiodo-L-thyronine	15-27			
3'-Chloro-3,5-diiodo-L-thyronine	27			
3 or 5 position phenolic ring substituents				
3,5-Dibromo-3',5'-diiodo-DL-thyronine		12		
3,5-Dichloro-3',5'-diiodo-DL-thyronine		0.2		
Side chain alterations				
3,5,3',5'-Tetraiodothyroacetic acid	57	10-15		
3,5,3',5'-Tetraiodothyropyruvic acid	75	10-20		
4'-Phenolic hydroxyl substituents				
O-Methyl-DL-thyroxine		50	5	In myxedema patients
Altered ether linkage				
Thyroxine sulfur analog			>10	In myxedema patients
3,5-Diiodo-4-(3',5'-diiodo-4'-hydroxy-phenyl)-DL-phenylalanine			<0.3	Rat heart rate

تمثيل اليوديد : Iodide Metabolism :

يعتمد تخليق هرمونات الدرقية علي الإمداد المستمر من اليود في الغذاء حيث يوجد حوالي ٩٠ : ٩٥ ٪ من يود الجسم في الغدة الدرقية . يمتص اليود (iodine) عن طريق الأمعاء بعد إختزالة إلي يوديد . يتنقل اليوديد الغير عضوي inorganic iodide بعد ذلك في الدم بواسطة مجموعة من بروتينات البلازما . فبينما يبلغ اليوديد الكلي في بلازما الدم ٨ : ١٥ ميكروجرام / مليلتر . يمر اليود بعد دخوله إلي الغدة الدرقية بسلسلة من الخطوات التمثيلية إلي أن يدخل في تكوين هرمونات الغدة الدرقية ويمكن تلخيص تلك الخطوات فيما يلي :

(١) يدخل اليوديد إلي الخلايا الحويصلية للغدة الدرقية عن طريق الإنتقال النشط أو الفعال Active transport .

(٢) يتحد اليود بالتروزيل Tyrosyl الموجود في بروتين الثيروجلوبيولين مكونا Iodotyrosine

(٣) تنتقل ال Iodotyrosines وتتحد داخل الثيروجلوبيولين لتكون ال (T₃) وال (T₄) .

(٤) يتحلل الثيروجلوبيولين مع إستمرار إفراز ال (T₃) وال (T₄) علي صورة Iodotyrosines وال Iodothyronines حرة .

(٥) يتم إستخدام اليود الناتج من نزع اليود من مركبات ال Iodotyrosines داخل خلايا الحويصلات الغدية في الغدة الدرقية في تكوين وتخليق الهرمونات مرة أخرى .

أنتقال اليود Iodide Transport :

يتنقل اليود من الدم خلال الغشاء القاعدي لخلايا الحويصلات الغدية بواسطة الإنتقال النشط أو الفعال Active Transport وتبلغ الكميات النسبية لليود في الدرقية بالنسبة للسرم أو البلازما وهو ما يعبر عنه بالنسبة (T : S) أو ال (T : P) حيث ترمز ال (T) إلي ال Thyroid وال (S) إلي السرم وال (P) إلي البلازما حوالي ٢٠ - ٣٠ : ١ تحت

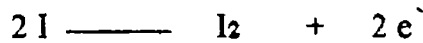
الظروف الطبيعية وتصل إلى ٣٠٠ : ١ تحت ظروف نقص اليود في الغذاء . ويتم إنتقال اليود وتركيزه في الخلايا ضد التدرج الكهربي أو الكيميائي . وتلعب كل من أيونات الصوديوم أو البوتاسيوم وال ATPase دورا هاما في هذا الإنتقال ويحدث نفس النوع من الإنتقال لليود في خلايا الغدد الثديية والغدد اللعابية والخلايا الجدارية للغشاء المخاطي المعدي والمشيمة .

ويعتبر هرمون الثيرو تروين (Thyrotropin) أو ال (TSH) المفرز من النخامية الغدية أهم عامل فسيولوجي مؤثر علي معدل دخول اليود إلى خلايا الحويصلات الغدية للغدة الدرقية كما ينبه ال cAMP معدل دخول اليود إلى تلك الخلايا .

ويعتقد أنه بمجرد دخول اليود إلى خلايا الحويصلات الغدية للدرقية فإن نسبة منه تتحرك عبر تلك الخلايا وتخزن في فراغ الحويصلة الغدية مع المواد الغروية الموجودة في هذا الفراغ . إلا أنه لم يمكن حتي الآن تمييز أو تحديد أي نوع من البروتين المرتبط باليود في الجزء الغروي من محتوى فراغ الحويصلة الغدية .

ميكانيكية التأييد : Mechanism of Iodination

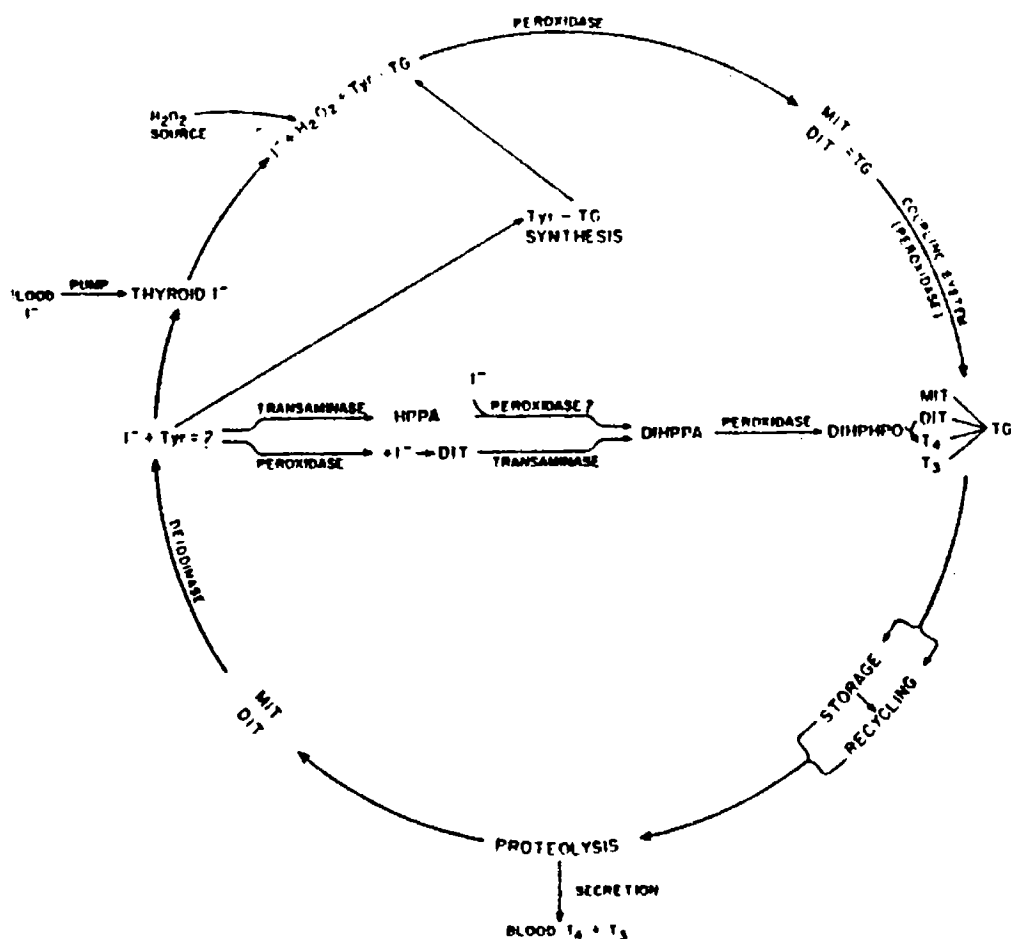
يتم أكسدة اليودور Iodide بعد دخوله إلى خلية الحويصلة الغدية وقبل أن يتحول إلى الصورة العضوية Organification حيث ينفرد الكترونان كما يتضح من المعادلة الآتية :



ويعتبر كل من ال O₂ وال H₂O₂ من المركبات الجيدة لإستقبال الإلكترونات الناتجة من أكسدة اليودور iodide إلى يود iodine عند PH₇ وهناك من الدلائل القوية ما يؤكد أن لإنزيم البيروكيداز Peroxidase الموجود في خلايا الحويصلات الغدية للدرقية دورا رئيسيا في عملية أكسدة اليودور إلى يود داخل الخلية .

ويمثل الشكل التالي طرق تمثيل اليودور iodide بواسطة الغدة الدرقية حيث يبين الرسم أكسدة اليودور الموجود في الغدة الدرقية بكفاءة عالية بواسطة ال H₂O₂ في وجود

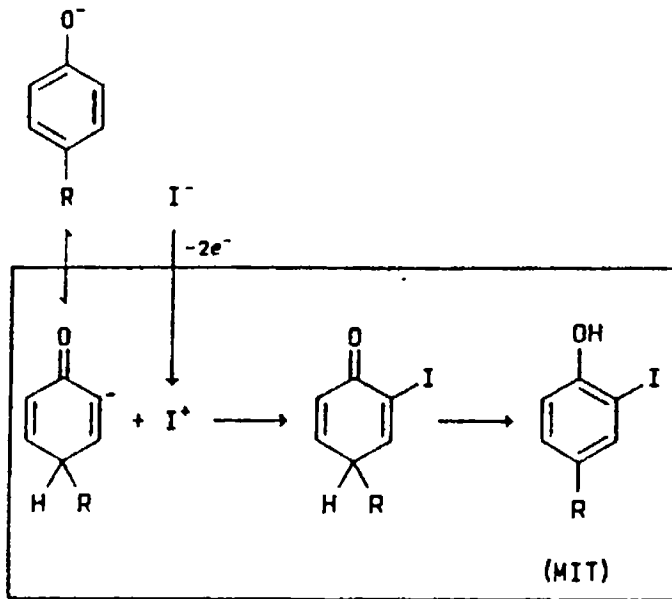
إنزيم البيروكسيداز ثم إرتباطه إنزيميا بالتيروزيل (Tyrosyl) الموجود في الثيروجلوبيولين وهو ما يعبر عنه في الشكل بال (Tyr. TG) وقد يحدث هذا الإرتباط بفعل إنزيم البيروكسيداز داخل جزئى الثيروجلوبيولين intramolecular أو بين الجزيئات intermolecular ففي الحالة الأولى قد يحفز البيروكسيداز تفاعل الإرتباط داخل جزئى الثيروجلوبيولين . أما في الحالة الثانية فتحدث سلسلة من الخطوات ينتج عنها مركبات وسطية حرة مثل الـ *p*-hydroxyphenylpyrovic acid (HPPA) والـ diiodo-*p*-hydroxyphenylpyrovic acid (DIHPPA) والذي يرمز والذي يرمز له بإختصارا بال (DIHPPA) وقد يؤدي الأخير إلى تكوين مركب الـ (DIHPHO) وهو عبارة عن مشتق بيروكسيد مائي (hydroperoxide) للمركب (DIHPPA) حيث يتفاعل مع جزئى الـ diiodotyrosine (DIT) في الثيروجلوبيولين لتخليق الثيروكسين (T₄) نتيجة لعملية الإتحاد بين الجزيئات .



وعموما يشترك إنزيم البيروكسيداز في الغدة الدرقية إشترافا وثيقا في عملية إرتباط اليود علي حمض الثيروزين الموجود في الثيروجلوبيولين . وعلي الرغم من كون ميكانيكية هذا الفعل غير معروفة حتي الآن إلا أن هناك ثلاثة احتمالات لحدوث هذا التفاعل نوردها إختصارا فيما يلي

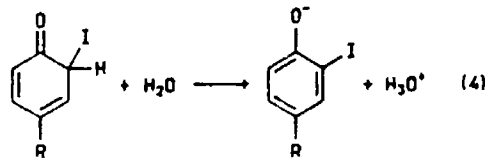
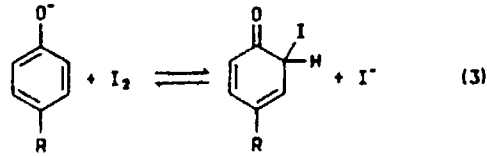
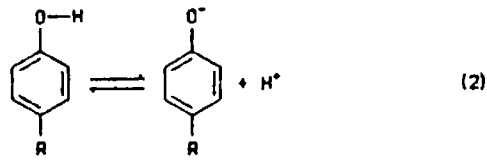
(١) Enzyme - bound iodine (E - I⁺)

وتشمل هذا النظام من التفاعل أكسدة اليودور (I^-) إلى أيودينيوم (I^+) Iodinium وذلك بفقد الكترونين نتيجة لفعل البيروكسيداز المحفز . ثم يتحد اليود الناتج (I^+) مع حمض الثيروزين الموجود ضمن مكونات الثيروجلوبيولين . ويعمل الإنزيم في هذا التفاعل كبيروكسيداز أولا ثم كأيدوناز iodinase ويوضح هذا النظام النشاط المضاد للدرقية لبعض العقاقير مثل الثيوراسيل thiouracil والثيوريا thiourea . وهو ما سنتناوله في حينه .



(٢) تكوين يود جزيئي : Formation of Molecular Iodine

وفي هذا النظام من التفاعل يقوم البيروكسيداز بتكوين اليود الذي يؤثر بعد ذلك علي إتحداه بالثيروزين الموجود ضمن مكونات الثيروجلوبيولين وهو ما يوضحه التفاعل التالي:

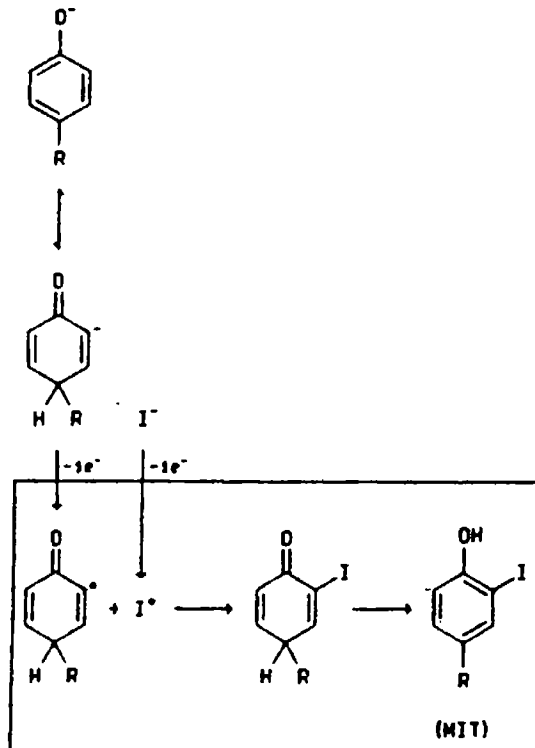


: Enzyme - bound Radical (E - I°) as Iodinating Species (٣)

ويفترض في هذا النظام وجود موضعين نشطين في إنزيم البيروكسيداز الأول يوكسد

اليود (I⁻ ---- I[°]) والثاني يوكسد التيروسيل (Tyrosyl --- Tyrosyl radical) ثم

يتكون بعد ذلك الأيودوتيروسين (iodotyrosine) وهوما يوضحه التفاعلات الآتية :



هذا ولم يعرف حتى الآن طريقة التمثيل الغذائي التي تتم بمقتضاها تكوين فوق أكسيد الايدروجين في خلايا الخويصلات الغدية للدرقية. إلا أنه أمكن تحديد عوامل كثيرة تؤثر علي تثبيط أول تفاعل يودي يودي إلي تكوين التيروزين أحادي اليود (MIT) *Monoiodotyrosine* وينبه باستمرار الحقن بهرمون ال (TSH) معدل دخول اليود إلي الغدة الدرقية كما يودي الزيادة الحادة لهذا الهرمون إلي زيادة كمية فوق أكسيد الايدروجين (H_2O_2) دون زيادة مصاحبة لها من إنتقال اليود داخل الغدة الدرقية . ويعتبر الإمداد اليودي عن طريق الغذاء هو واحد من أهم العوامل الفسيولوجية المنظمة لتكوين التيروزين أحادي اليود (MIT) . ففي حالة غياب الإمداد اليودي عن طريق الغذاء تزداد النسبة بين الأيودوتيروزين / الأيودوثيرونين *iodotyrosine / iodothyronine* كما تزداد النسبة بين التيروزين أحادي اليود / التيرونين ثنائي اليود *MIT / DIT* .

ولقد لوحظ أن زيادة اليودور (iodide) يودي الي تثبيط تأيدن (iodination) الثيروجلوبولين وهو ما يسمى بتاثير وولف شيكوف (Wolff - Chaikoff effect) وقد يعزى ذلك إلي حدوث نوع من التناقص علي إنتقال اليودور إلي داخل خلايا الخويصلات الغدية للدرقية يودي إلي إنخفاض معدل التأيدن داخل الخلايا .

تكوين الأيودوثيرونين Iodothyronine Formation :

لقد أظهرت نتائج البحوث الحديثة علي حدوث تأيدن للتيروزيل Tyrosyl iodination بجوار الغشاء القمي لخلايا الخويصلات الغدية للدرقية وعند سطح الانفصال الغروي *Colloid interface* كما أظهرت دلائل واضحة علي وجود إنزيم البيروكسيداز في المحتوي الغروي للخلية . ويبدو أنه يتم حدوث التأيدن قرب سطح الانفصال الغروي وعند التركيب القدي الكاذب للخلية الممتد داخل فراغ الخويصلة الغدية المملوء بالمحتوي الغروي .

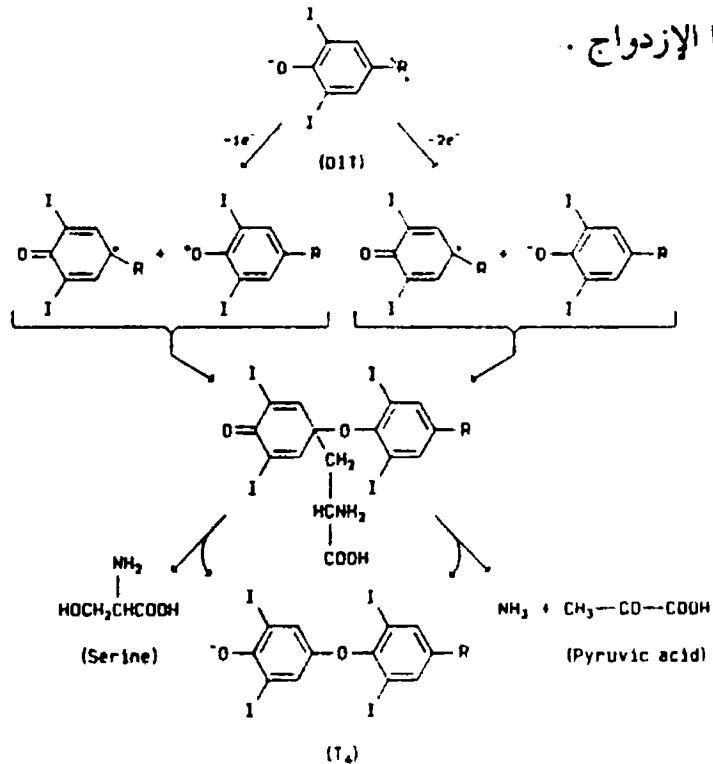
ويزداد معدل تكوين كل من T_3 and T_4 - DIT - MIT عند تأيدن الثيروجلوبولين سواء أكان عن طريق تفاعلات إنزيمية أو كيميائية. وتزداد النسبة *DIT / MIT* وكذا النسبة بين T_4 / T_3 والنسبة بين $(DIT + MIT) / (T_4 + T_3)$ ويعتبر الثيروجلوبولون

أصلح المواد للتأيدن إلا أن لكل من سيرم الأبقار والكازين والفيبرينوجين والليزوزيم القابلية للتأيدن . ويحدث ازدواج ثانوي Secondary coupling بعد تكوين الأيودوتيروزين iodotyrosine سواء أكان أحادي (MIT) أو ثنائي (DIT) يكون من نتيجته تكوين الأيودوثيرونين iodotyronine سواء أكان ثلاثي اليود (T₃) triiodothyronine أو رباعي (T₄ or Thyroxine) tetraiodothyronin وذلك عن طريق رابطة تساهمية covalently bond ويصاحب الازدواج بين (MIT) و (DIT) انفصال وقد السلسلة الجانبية إما علي هيئة dehydroalanine أو بيروفات والتي يجب التخلص منها نتيجة لحدوث هذا الازدواج . ويتم الازدواج المكون للأبيدوثيرونين بطريقتين هما :

- (١) الازدواج داخل الجزيئات Intramolecular coupling .
- (٢) الازدواج بين الجزيئات Intermolecular coupling .

أولا : الازدواج داخل الجزيئات :

هناك الكثير من الدلائل ما يدعو إلي إفتراض تكوين الثيروكسين (T₄) عن طريق إعادة الترتيب داخل جزيئات التيروزيل ثنائي اليود (DIT) . ويمثل التفاعلات الآتية طريقة



ويمكن تحفيز التفاعل بواسطة إنزيم البيروكسيداز واليود أو اليودور حيث يحدث نوع من التأكسد يؤدي إلى تكوين أيونات موجبة أو شق حر من iodotyrosyl تتحد معا لتكوين الأيودوثيرونين iodothyronine. ويوجد صورتين أساسيتين مرتبطة بهذا النوع من الإزدواج .
(١) تكوين شقين الثيروزين ثنائي اليود two DIT radicals داخل قالب الثيروتين Protein Matrix وذلك كنتيجة لفعل إنزيم البيروكسيداز .

(٢) يزدوج بعد ذلك شقين من ال (DIT) أو واحد من ال DIT مع آخر MIT كوينول إيثر quinol ether (داخل الثيروجلوبيولين أيضا) حيث ينشق (split) لتكوين إما سيرين serine أو ديهيدروألانين dehydroalanine .

هذا وينتج عن إزدواج شقي ال (DIT) الثيروكسين أو ال T₄ كما ينتج ال T₃ من إزدواج شق من DIT مع آخر MIT .

ثانيا : الإزدواج بين الجزئيات :

يحدث هذا النوع عند إزدواج شقين من مشابه ال DIT والمتروف بإسم 3, 5 - diiodo - 4 - hydroxyphenylpyrovic acid (DIHPPA) لتكوين الثيروكسين (T₄) ويتكون ال (DIHPPA) من ال (DIT) الحر نتيجة لتفاعل يحدث بواسطة إنزيم الثيروزين أمينوترانسفيراز Tyrosine Aminotransferase ويحدث هذا النوع من الإزدواج نتيجة لتحويل ال (DIHPPA) إلى صورته الإينولية enol form والتي تتأكسد بواسطة ال H₂O₂ وإنزيم البيروكسيداز إلى صورة ال hydroperoxide يتزوج ذاتيا مع ال DIT لتكوين ال T₄ من كسل ما تقدم يمكن - فيما يلي - تبسيط وتلخيص طريقة

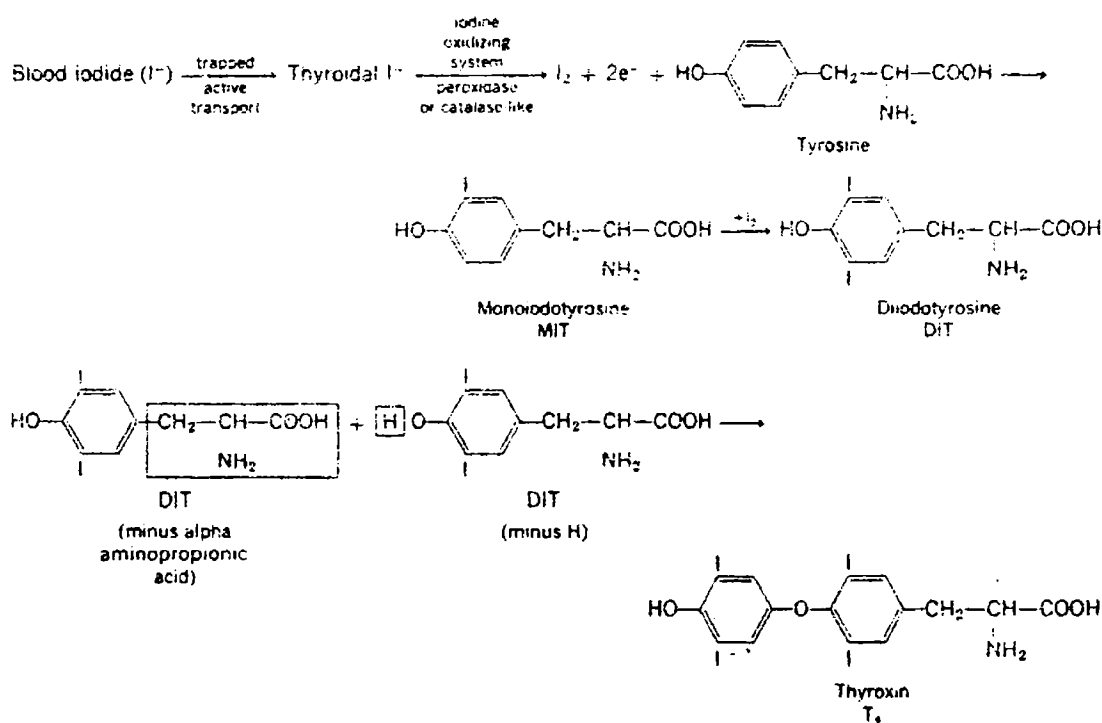
التخليق الحيوي لهرمونات الدرقية علي النحو التالي :

يتم تكوين هرمونات الغدة الدرقية (T₃ and T₄) نتيجة لتحويل اليود الموجود بالغدة من صورة ال Iodide إلى صورة ال Iodine تحت تأثير إنزيم البيروكسيداز (Peroxidase).

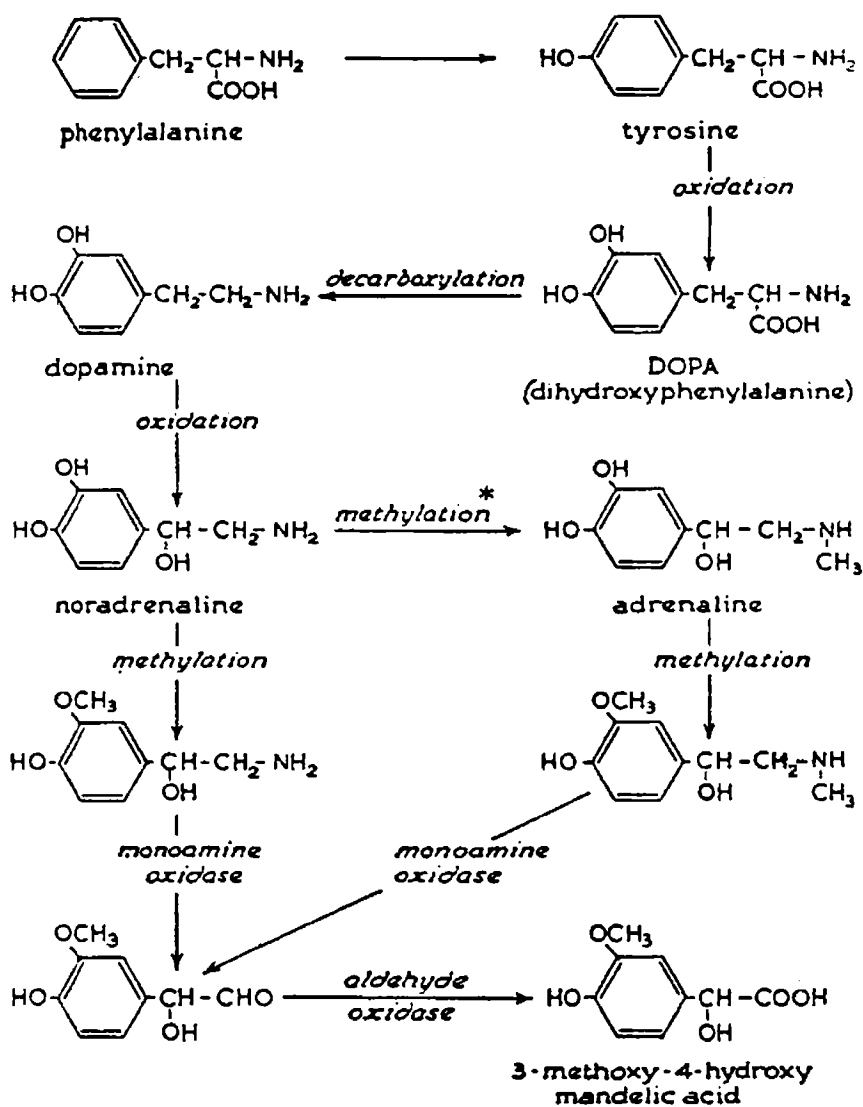
تتحد ذرة واحدة من اليود المتكون بعد ذلك بالحمض الأميني التيروسين (Tyrosine) ليكون مركبا أحادي اليود من الحمض الأميني المذكور يسمى Monoiodotyrosine (MIT) الذي يتحد مع ذرة يود أخرى مكونا مركبا ثنائي اليود من الحمض الأميني المذكور يعرف بإسم Diiodotyrosine (DIT) .

يتحد جزئياً من ال (MIT) مع جزئياً من ال (DIT) مكونا مركبا ثلاثي اليود من الحمض الأميني الثيرونين (Thyronine) يعرف بإسم Triiodothyronine (T₃) . بعد فقد سلسلة ال α - aminopropionic acid الجانبية .

أما إذا إتحد جزئيين من ال (DIT) مع فقد سلسلة ال α - aminopropionic acid الجانبية فإنه يتكون نتيجة لذلك مركبا رباعي اليود من الحمض الأميني الثيرونين يعرف بإسم Tetraiodothyronine (T₄) وهو هرمون الدرقيّة المعروف بإسم الثيروكسين (Thyroxine) ونورد فيما يلي شكلا يوضح تفاعلات اليود وإتحاده لتكوين ال (MIT) and (DIT) ثم إتحد جزئيين من ال (DIT) لتكوين الثيروكسين (T₄) .



أما الشكل التالي فيمثل مختلف تفاعلات اليود لتكوين كل من (MIT) - (DIT) .
 احتمالات تكوين كل من (T₃) and (T₄) ثم تمثيل الثيروكسين وتكوين ال (triac) .

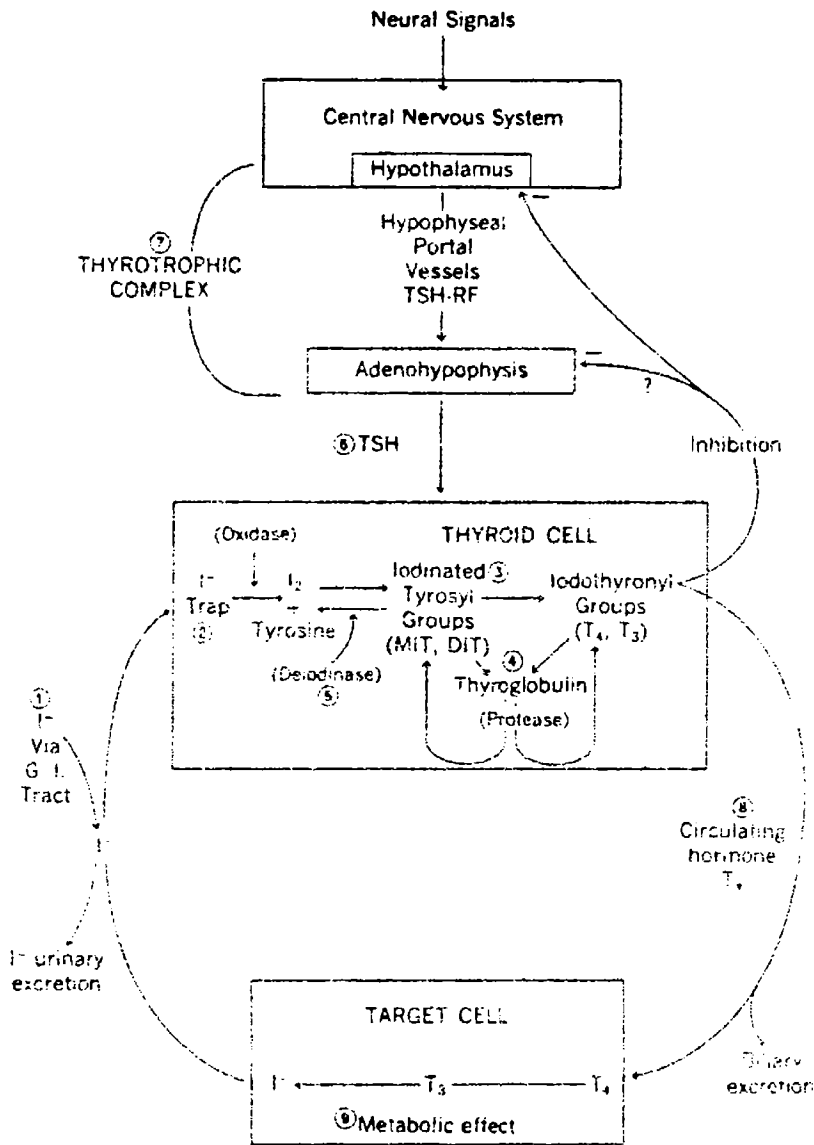


ميكانيكية تنظيم إفراز هرمونات الدرقية :

تقع جميع التفاعلات الإنزيمية التي تنظم معدل إمتصاص الغدة الدرقية لليود ودخول اليود الممتص في مختلف التفاعلات لتكوين هرمونات الدرقية تحت التأثير المنظم لهرمون النخامية الغدية المنبه للغدة الدرقية (**Thyrotrophic Stimulating Hormone (TSH)**) فإذا إنخفض محتوى الدم من الثيروكسين لأي سبب من الأسباب فإن ذلك يؤدي إلى زيادة إفراز النخامية الغدية لهرمون ال (**TSH**) ليدفع الدرقية لإفراز كمية أزيد من الثيروكسين . كما تسبب زيادة إفراز هرمون الثيروكسين من الدرقية وإرتفاع درجة تركيزه في الدم إيقاف أو تقليل معدل إفراز ال (**TSH**) من النخامية الغدية فينخفض تبعاً لذلك معدل إفراز الثيروكسين من الغدة الدرقية .

وينظم هرمون الهيوثالاماس (**Thyrotrophic Releasing Hormone (TRH)**) معدل إفراز ال (**TSH**) من خلايا ال **Thyrotrophs** الموجودة في النخامية الغدية . ويوجد من الدلائل ما يشير إلى أن الثيروكسين يزيد من معدل إفراز ال (**TRH**) في الحيوانات إلا أن أسباب هذه الظاهرة غير معروفة حتى الآن . كما أثبتت نتائج التجارب الأولية على الحيوان أن منع تحول الثيروكسين إلى (**T₃**) يقلل من تأثير الأول علي تثبيط تأثير ال (**TRH**) علي إفراز ال (**TSH**) . ويؤكد هذا علي ضرورة تحول الثيروكسين إلى (**T₃**) لإحداث التأثير المنظم للثيروكسين علي لغدة النخامية والهيوثالاماس . ولم تنزل طبيعة ميكانيكية تأثير ال (**TSH**) علي الغدة الدرقية غير مؤكد حتى الآن . إلا أنه يعتقد أن هذا التأثير يكون نتيجة لتأثيره علي تحويل الأدينوزين ثلاثي اليود (**Adenosin Tri - Posphate (ATP)**) إلى الأدينوزين أحادي الفوسفات (**Adenosin Mono - Phosphate (AMP)**) حيث ينظم الأخير فعل ال (**TSH**) علي الغدة الدرقية . وقد يرجع هذا التنظيم الغير معروف طبيعته حتى الآن إلى تأثير ال (**AMP**) المثبط علي ال **Protein Kinase** الذي يعمل علي فسفرة **Phosphorilation**

بمجموعة البروتينات مما يساعد علي تنشيط أو تثبيط تأثيرها .
 والشكل التالي يوضح دورة اليود والتنظيم الهرموني للغدة الدرقية .



وتعتبر الخطوات العديدة التي تحدث داخل الغدة الدرقية من إمتصاص اليودور (Iodide) وتمثيله وتفاعلات واتحاده بالبروتينات داخل الخلية لتكوين الثيروجلوبيولين وإخلائها لتكوين هرمونات الدرقية (T_3 and T_4) كنتيجة للتأثير المنبه لهرمون النخامية الغدية (TSH) يعتبر ذلك كله من العمليات المعقدة والمعتمدة علي التنظيم المتكامل لعمليات التمثيل الخلوي لخلايا الغدة الدرقية . ويوجد نوع من التوازن بين عمليات الأكسدة الفسفورية (٨٠٪) والتمثيل اللاهوائي للسيتوسول Cytosol anaerobic metabolism (٢٠٪) داخل خلايا الغدة . وينبه هرمون ال (TSH) كل العمليات التمثيلية لخلايا الغدة الدرقية كما يمكن له أن ينبه معدل تنفس الغدة الدرقية إلي أكثر من ١٠ : ٥٠ ٪ عن المعدل الطبيعي. هذا ويلزم تكثيف عمليات تمثيل الطاقة علي صورة (ATP) لتسهيل خطوات إنتقال اليودور وعمليات التخليق الطبيعي للثيروجلوبيولين داخل خلايا الغدة الدرقية .

ويعتبر الثيروجلوبيولين الإحتياطي المخزن لهرمونات الغدة الدرقية داخل خلاياها . ويتعرض هذا النوع من البروتين إلي عمليات التحليل البروتيني داخل خلايا الغدة الدرقية . حيث ينتج عن ذلك تكوين الثيروكسين (T_4) وال (T_3) بالنسبة التي يوجد عليها في الثيروجلوبيولين. هذا ويظهر قدر معين من الثيروجلوبيولين في الدم تحت الظروف الطبيعية . وقد تؤدي عملية تحلل الثيروجلوبيولين إلي تكوين كمية من الأيودوتيروزين الحر . إلا أنه لا يترك خلايا الغدة الدرقية بل يدخل في عمليات نزع اليود deiodination مكونا التيروزين وينفرد اليود منه ولا يحدث ذلك لمركبات الأيودوثيرونين Iodothyronine مثل ال (T_3), (T_4) ويعتبر هرمون (TSH) المنظم الأساسي لعمليات إفراز كل من (T_4) , (T_3) حيث يؤدي الحقن بهذا الهرمون إلي عملية التخليق الخلوي endocytosis للثيروجلوبيولين من الغرويات الخلوية مما يؤدي إلي تنبيه إخلائها وتكوين أو إنفراد هرمونات الدرقية منها .

ويمكن تقسيم تأثيرات ال (TSH) علي الغدة الدرقية إلي مجموعتين من التأثيرات :

الأولي : وتسمي بالتأثيرات السريعة :

حيث تظهر تأثيراتها خلال ثواني أو دقائق من بدء حقن ال (TSH) وتشمل :

(١) تنشيط عملية الإفراز وإرتبط اليود بالبروتينات داخل الخلايا الغدية وتكوين الأيودوثيرونين Iodothyronine .

(٢) تنبيه عمليات التمثيل الخلووي والتي تشمل تنشيط التنفس وتمثيل البتوفوسفات .
pento phosphate metabolism

والثانية : وتسمي بالتأثيرات البطيئة :

وتحدث خلال ساعات أو أيام من بدء الحقن بال (TSH) وتشمل زيادة معدلات تكوين ال (RNA) و التخليق البروتيني وزيادة حجم خلايا الحويصلات الغدية . ولا توجد أي تأثيرات مشبطة لعمليات تكوين ال (RNA) أو التخليق البروتيني علي مختلف التأثيرات السريعة لهرمون ال (TSH).

ولقد أصبح من الثابت الآن أن معظم تأثيرات هرمون ال (TSH) علي الغدة الدرقية ما هي إلا تأثيرات ثانوية أو تابعة ناتجة من تنشيط ال (TSH) لما يسمي بال adenylyate cyclase بخلايا الحويصلات الغدية للدرقية . ويوجد في بعض أحناس الحيوانات تأثيرات تنشيطية علي ال adenylyate cyclase لكل من ال β - androgenic agent والكاتيكولامينات والبروستاجلاندينات .

وكما سبق أن ذكرنا فإن هرمون ال (TSH) عبارة عن بروتين يتكون من سلسلتين بيتيديتين α and β تختص السلسلة α بتنشيط ال adenylyate cyclase بينما تختص السلسلة β بإعطاء الهرمون تأثيراته المتخصصة علي الغدة الدرقية .

ولتركيز أيونات الكالسيوم في خلايا الحويصلات الغدية تأثير واضح علي تنظيم عمليات التمثيل الغذائي في تلك الخلايا وإفراز كل من (T₄) , (T₃) حيث وجد أن للتغيرات الحادثة في تركيز أيونات الكالسيوم وتنشيط الناشر الكولينسرجي للسيراتونين Cholinergic (serotonin) activation للحوائيل سيكلاز Guanyl cyclase تأثيرات منظمة لنشاط ال adeny cyclase .

تأثير منبه الدرقية طويل المفعول:

Long - Acting Thyroid Stimulator (LATS) :

يحتوي دم معظم الحيوانات ذات الغدة الدرقية المفرطة في نشاطها hyperthyroid علي مادة تعرف بمنبه الدرقية طويل المفعول (LATS) لها القدرة علي زيادة مدة تأثير هرمون ال (TSH) إلي ١٠ : ١٢ ساعة بدلا من ساعتين وبالتالي تزيد من مدة التأثير المنبه لهذا الهرمون علي الغدة الدرقية وبالتالي يزيد من معدل إفرازها لهرموناتها . وتتبع هذه المادة من الناحية الكيميائية مجموعة الجلوبيولينات المناعية immunoglobulins حيث تعتبر كجسم مضاد antibody يتكون نتيجة لإفراز أنتيجين antigen معين من خلايا الحويصلات الغدية للغدة الدرقية في أوقات خاصة . وعليه فيعتبر ال (LATS) من الناحية البيولوجية مكمل لمستقبلات ال (TSH) الموحدة علي حدر خلايا الحويصلات الغدية للدرقية . وتختلف مادة ال (LATS) عن هرمون ال (TSH) في أن إنتاج وتكوين الأول لا يثبط بارتفاع تركيز هرمونات الدرقية كما يحدث هرمون ال (TSH) وعليه فيمكن إعتبار إنتاج وتكوين ال (LATS) من الأمراض الفسيولوجية المؤدية إلي الإصابة بمرض جرافيز Graves' disease أو فرط نشاط الغدة الدرقية .

إعادة إستخدام اليود بواسطة الغدة الدرقية Iodine Utilization :

تبلغ النسبة الطبيعية من الأيودوتيروزينات (Iodotyrosines) : الأيودوثيرونينات (Iodothyronines) داخل الغدة الدرقية ٤ : ١ . ويعتقد أن حوالي ٢٥٪ من يودور Iodide

الدم ناتج من التيروزين . وعليه فتساوي كمية المفرز من الأيودوتيروزين مع كمية المفقود من اليودور في الغدة الدرقية. ومما يجدر الإشارة إليه أن كمية اليودور المعاد إمتصاصه يوميا داخل الغدة الدرقية يساوي ٢ : ٣ مرات كمية الجديدة الممتصة في الدم. ويحدث نزع اليود من التيروزين أحادي اليود الناتج من تحلل الثيروجلوبيولين ليعاد الإستفادة منه في تكوين هرمونات الدرقية بواسطة إنزيم الذي أيوديناز (deiodinase) بينما لا يكون لهذا الإنزيم نفس المقدرة علي نزع اليود من مركبات الأيودوثيرونين (iodothyronine) .

التأثير الإغذائي العكسي لـ (T₃) / (T₄) علي النخامية والهيوثالاماس:

يعتبر التنظيم الفسيولوجي لإفراز هرمونات الدرقية علي درجة عالية من التعقيد حيث يشارك فيه بجانب هرمونات الغدة الدرقية نفسها كل من الهيوثالاماس والنخامية والنشاط العصبي. فلقد أصبح من الثابت وجود تأثير عصبي منظم للتمثيل الغذائي للغدة الدرقية بالإضافة إلي التأثير الإغذائي العكسي المشترك بين الدرقية والنخامية والهيوثالاماس والمعروف بمسار الدرقية النخامية الهيوثالاماس الإغذائي العكسي Thyroid-

Pituitary-Hypothalamus feedback

ولقد أثبتت نتائج الأبحاث الحديثة قدرة النشاط العصبي السمبثاوي والجار سمبثاوي علي تنظيم التمثيل الغذائي في الدرقية ودرجة إستجابتها لتأثير هرمون ال (TSH) كما أثبتت وجود تأثيرات محدودة وواضحة لكل من الأستييل كولين والنورإبينفرين وربما البروستاجلاندين من النوع (E) علي تأثيرات وفعل ال (TSH).

ويتأثر مدي قدرة النخامية علي تنبيه الدرقية لإفراز هرموناتها بدرجة التوازن بين معدلات إستهلاك وإحلال هرموني ال (T₄), (T₃) والتأثيرات الإغذائية العكسية لكل من درجة تركيز هذه الهرمونات والتأثير المنبه أو المثبط لكل من النخامية والهيوثالاماس . فيبلغ

معدل الإنحلال أو الإستهلاك اليومي لك (T₄) في الإنسان مثلا حوالي ١٠٠ نانوجرام ، ٣٠ نانوجرام بالنسبة لك (T₃) ويتم تعويض هذه الكميات بإفراز قدر جديد من هذه الهرمونات من الدرقية . وبالتالي فإننا نجد أنه عند إنخفاض مستويات ال (T₄), (T₃) تشعر الهيبوثالاماس بهذا القدر من الإنخفاض مما يؤدي إلى تنبيه النخامية لإفراز هرمون ال (TSH) الذي يقوم بدوره بتنبيه الدرقية لإفراز هرموناتها لتعويض ما تم إستهلاكه منها .

وليس لهرمونات الدرقية (T₄), (T₃) - علي ما يبدو - أي تأثير إغذائي عكسي علي الهيبوثالاماس بل يقتصر تأثير الهيبوثالاماس علي تنبيه النخامية لتكوين وإفراز هرمون ال (TSH) عن طريق إفراز هرمون ال (TRH) Thyrotrophic Releasing Hormone .

ويقع أساس تنظيم هرمونات الدرقية - علي ما يبدو - في خلايا النخامية الغدية المفرزة لهرمون ال (TSH) . وعليه فتوقف كمية المفرز من هرمونات الدرقية علي درجة إفراز هرمون ال (TSH) من النخامية الغدية . ويتوقف كل ذلك علي درجة التوازن بين الإشارة الموجبة (positive signal) لك (TRH) والتأثير الإغذائي العكسي للثيروكسين علي النخامية الغدية والذي يحدد الكمية المفرزة من هرمون ال (TSH) وعليه فتعتبر معدلات تمثيل الثيروكسين - وليس درجة تركيزه في الدم - هي الأساس في تنظيم أو تحديد كمية المفرز من ال (TSH) من خلايا النخامية الغدية . وعلي الجانب الآخر يتفاعل هرمون ال (TRH) من الهيبوثالاماس والذي ينتقل إلي النخامية الغدية عن طريق الأوعية الدموية النخامية البابية مع المستقبلات الخاصة به علي حدر خلايا النخامية ليؤدي ذلك إلي تنشيط ال adenyl cyclase الذي يزيد من كمية ال cAMP داخل تلك الخلايا فتزيد نتيجة لذلك معدلات تخليق وإفراز هرمون ال (TSH) . وعليه فتعمل تأثيرات ال (TRH) وهرمونات الدرقية في توازن غاية في الدقة حيث تؤثر الزيادة في أحدهما علي فعل الآخر .

إنتقال هرمونات الدرقية خلال الدورة الدموية الجهازية :

Systimic Transport of Thyroid Hormones :

تنتقل القدر الأكبر من الثيروكسين في تيار الدم علي صورة مرتبطة بالبروتينات

(bound to proteins) علي ثلاثة صور هي :

(١) الثيروكسين المتحد مع الجلوبيولين Thyroxin binding globulin (TBG) 70 : 75%

(٢) الثيروكسين المتحد مع طليع الألبومين Thyroxin binding prealbumin(TBPA) 15:20 %

(٣) الثيروكسين المتحد مع الألبومين Thyroxine binding albumin (TBA) 5 : 10 %

أما هرمون ال (T₃) فينتقل في تيار الدم علي صورتين فقط هما :

(١) الصورة المتحددة مع الجلويين (TBG) بنسبة ٧٠ : ٧٥ %

(٢) الصورة المتحددة مع الألبومين (TBA) بنسبة ٢٥ : ٣٠ %

فليس للـ (T₃) أي قابلية للإنتقال متحدا مع طليع الألبومين (TBPA) .

ويسبب الحمل إرتفاعا ملحوظا في درجة نشاط الغدة الدرقية الفسيولوجي للإناث .

فيتضاعف تركيز ال (TBG) في الدم عند إرتفاع نسبة الإستروجين في الأسابيع الأولى من

الحمل . وقد يؤدي ذلك إلي تنبيه إفراز الثيروكسين حيث يحدث نوع من الإتزان الجديد

لتركيزه في الدم فيصبح تركيزه في دم الحوامل ضعف تركيزه في دم غير الحوامل .

ويتكون ال (TBPA) من أربعة وحدات من عديدات الببتيدات المشابهة . يحتوي

كل منها علي ١٢٧ حمضا أمينيا ذات وزن جزيئي ٥٥٠٠٠ ويمكن له الإرتباط بكل من

(T₃), (T₄) إلا أن إرتباطه بال (T₄) أكثر كفاءة .

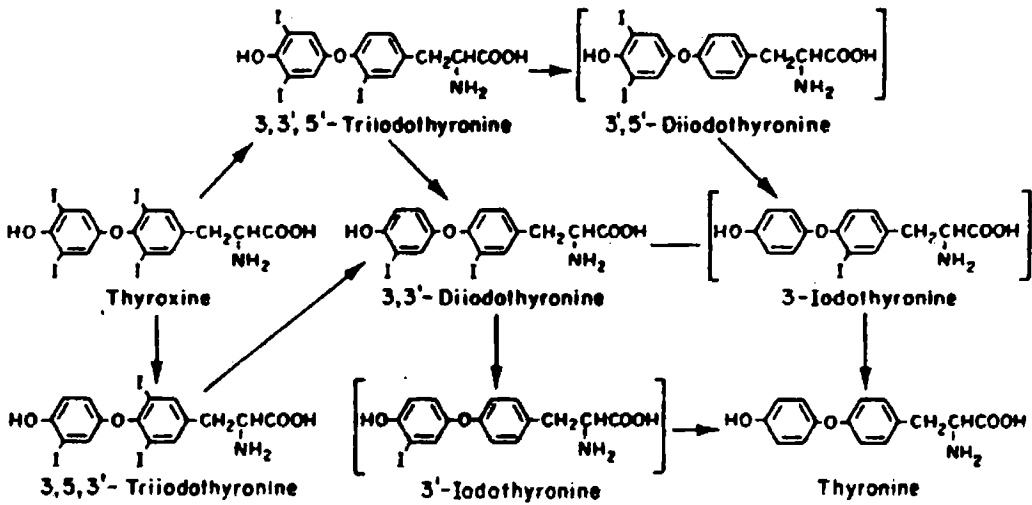
التمثيل الغذائي وإحلال هرمونات الدرقية :

Thyroid Hormones Metabolism and Catabolism :

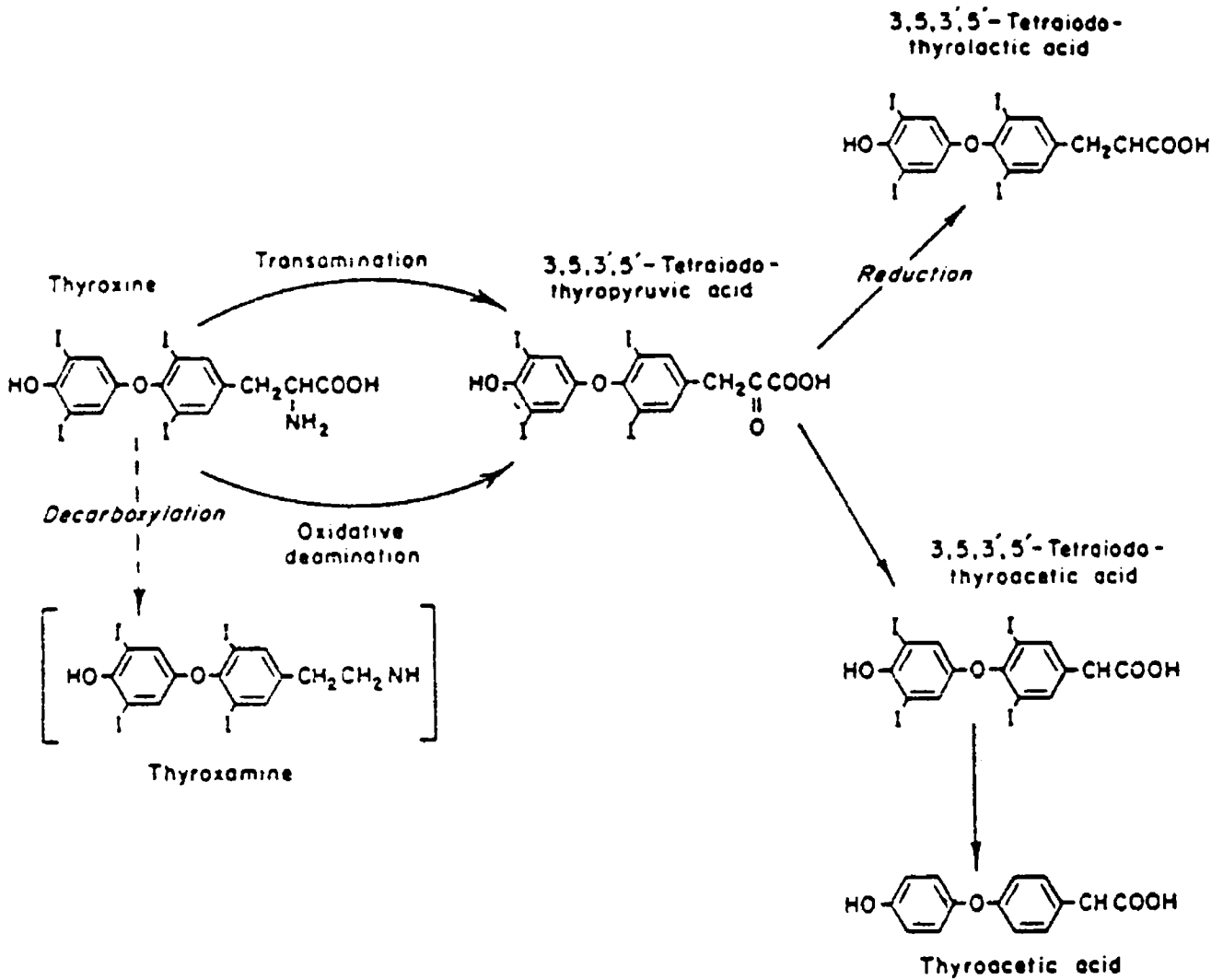
لا يتوقف مستوى تركيز هرمونات الدرقية علي كمية المخلق منها طبيعيا في الجسم والمفرز منها في الدم فقط بل يتوقف علي علاقة تلك الهرمونات بكمية البروتينات الحاملة لها وعلي خلايا الأنسجة المستهدفة ومعدل تمثيلها وإحلالها وفي النهاية علي معدل التخلص منها. كما يتوقف تركيز كل من ال (T₃), (T₄) في الدم علي معدل التحول الفسيولوجي لكـ (T₄) إلي (T₃) حيث يحدث هذا التحول في الأنسجة الطرفية في الإنسان والفئران والماشية .

ونصور في الشكل التالي طرق التمثيل الغذائي للثيروكسين . غير أنه يجدر الإشارة الي أن كمية صغيرة من الثيروكسين التي يمكن تحويلها هي التي يتم إفرازها في البول أو العرق. ويعتبر الكبد والكلية هي الأماكن الرئيسية لحدوث التمثيل الغذائي للثيروكسين . ويمكن تقسيم خطوات تمثيل الثيروكسين الي خطوتين :

الاولي يتم فيها عملية نزع اليود diiodination والتي تعتبر الطريق الرئيسي لإبطال نشاط الهرمون inactivation وهي ما تمثل التفاعلات الآتية :

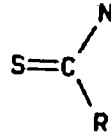


كما قد تتم عملية إنحلال الثيروكسين عن طريق نقل مجموعة الأمين
 (transamination) أو نزع مجموعة الأمين Deamination الموحدة على سلسلة الألانين
 الجانبية (alanine side chain) وهو ما تمثله التفاعلات التالية :

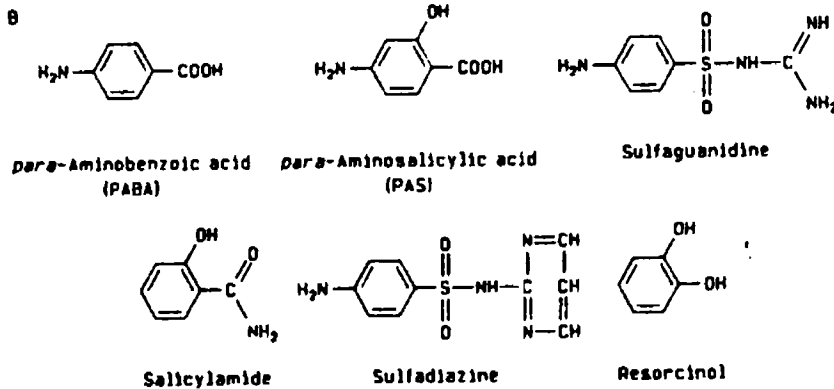
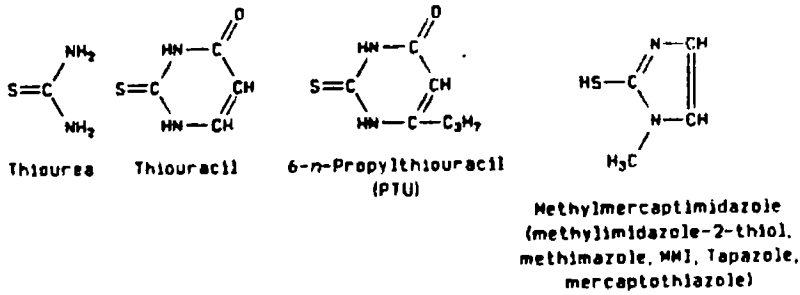
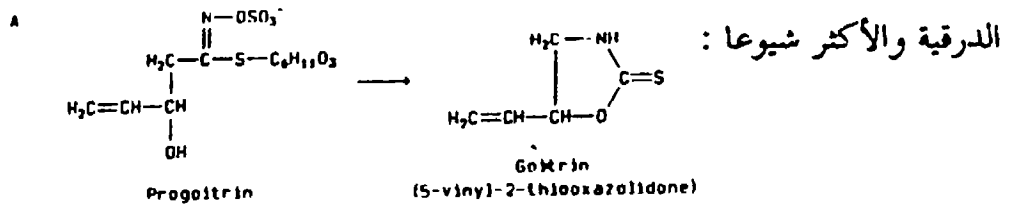


المركبات ذات التأثير المضاد للغدة الدرقية Antithyroid Materials :

تستعمل في كل من المجالين البحثي والعلاجي الكثير من المركبات ذات التأثير المتخصص علي إنزيم البيروكسيدياز الموجود في خلايا الحويصلات الغدية للغدة الدرقية . وتؤدي الجرعات الصغيرة من المواد المثبطة للغدة الدرقية إلي إيقاف تفاعلات الإزدواج (coupling reactions) في الغدة بينما تؤدي الجرعات الكبيرة من تلك المركبات إلي إيقاف تفاعلات التأيدين للتيروزيل (tyrosyl iodination) في الثيروجلوبيولين. وتحتوي أكثر المواد المثبطة للغدة الدرقية علي مجموعة الثيوناميد (Thionamide group) ذات التركيب التالي:



وتعتبر الثيوريا (Thiourea) أبسط هذه المركبات من الناحية التركيبية أما مركبات الثيوراسيل (Thiouracil) والبروبايل ثيوراسيل (6-N-propylthiouracil) فتعتبر من أكثر المركبات فاعلية في هذا المجال . ونورد فيما يلي تركيب العديد من المركبات المثبطة للغدة



العوامل التي تؤثر علي نشاط الغدة الدرقية :

بالإضافة إلي ما سبق أن ذكرناه من أن نشاط الغدة الدرقية يقع تحت تأثير هرمون الـ (TSH) المفرز من النخامية الغدية وكذا هرمون الـ (TRH) المفرز من الهيبوثالاماس فإن لكثير من العوامل البيئية والظروف الغذائية تأثير واضح علي معدل نشاط الغدة الدرقية نلخصها فيما يلي :

(١) الظروف الغذائية :

تؤدي التغذية الجيدة والمتزنة إلي زيادة نشاط الغدة . ويعتبر اليود من أهم العناصر الغذائية ذات الأهمية الخاصة نظرا لدخوله في تكوين هرمونات الدرقية . فيسبب نقص اليود ضعف نشاط الغدة . كما يسبب نقص فيتامين (B) نقص اليود . كما تسبب زيادة الكالسيوم في الغذاء نقص في معدل الإستفادة من اليود وبالتالي يقلل من درجة نشاط الغدة. هذا ولا يصح أن نغفل ما لنقص الأحماض الأمينية اللازمة للتخليق الحسوي للثيروكسين من تأثير مثبط علي درجة نشاط الغدة .

(٢) الظروف الجوية :

يثبط إرتفاع الحرارة الجوية نشاط الغدة الدرقية والعكس صحيح في حالة إنخفاض درجة الحرارة .

وتؤدي زيادة الإضاءة وإستمرارها تثبيط معدل نشاط الغدة الدرقية . كما يقل نشاط الغدة أيضا عند حدوث إجهاد عصبي أو جسماني وذلك نتيجة قلة إفراز هرمون الـ (TSH) وزيادة إفراز هرمون الـ (ACTH) .

(٣) تأثير مضادات هرمونات الغدة الدرقية : وهو ما سبق أن بيناه .

التأثيرات البيولوجية والجزيئية لهرمونات الدرقية :

Biological and Molecular Actions of Thyroid Hormones :

Interactions with Target Cells

أولاً : التفاعلات مع الأنسجة المستهدفة

إن أهم التأثيرات البيولوجية لكل من الثيروكسين والـ (T₃) في الحيوانات ذات الدم الحار هو زيادة معدل إستهلاك الأنسجة من الأكسوجين وما يصاحب ذلك من إنتاج الحرارة وزيادة معدل التمثيل للكربوهيدرات والدهون والبروتينات في الكبد والكلبي والقلب والعضلات . كما يصاحب ذلك زيادة في صادر القلب (cardiac output) مع زيادة في التهيج العصبي (neural irritability) .

ويمكن ملاحظة العديد من التأثيرات لهرمون الـ (T₃) علي المستوي الخلوي : منها زيادة معدل إستهلاك الأكسوجين - وإنحلال الجلوكوز - وأكسدة السكسينات (succinate oxidation) . ويرتبط بكل ذلك زيادة أنشطة التغيرات التمثيلية للعديد من

الإنزيمات منها Hexokinase-NADPH-Cyochrome C reductase- Cytochrome oxidase

ويعمل الـ (T₃) كذلك علي زيادة الحمض النووي الريبوسومي (RNA) وزيادة معدل تخليق البروتينات . وعليه يمكن القول بأن هرمونات الغدة الدرقية بصفة عامة وهرمون الـ (T₃) بصفة خاصة تعمل كثرموستات ينحصر تأثيره علي تنظيم نزاييد الأنشطة التمثيلية للأعضاء علي المستوي الثابت كإستجابة للأفعال الإغذائية العكسية التي تصل إليها تحت الظروف الطبيعية . وتنحصر ميكانيكية التأثيرات البيولوجية لهرمونات الدرقية علي الطاقة وعلي المستوي الخلوي في الثلاثة تأثيرات الآتية :

Actions in oxidative phosphorylation

١) تأثيراتها علي الأكسدة الفسفورية

٢) تنبيه تكوين الـ (RNA) وتخليق البروتين Stimulation of RNA and Protein Synthesis

٣) تأثيرها علي الإنتقال الأيوني خلال الأنسجة الخلوية Cell Membrane Iontransport

ثانيا : تأثيراته علي الغدد الصماء الأخرى :

تساعد هرمونات الدرقية علي إظهار تأثير هرمون النمو المفرز من النخامية الغدية في تنشيط عمليات البناء بالأنسجة .

كما يتوقف النشاط الطبيعي للغدد الجنسية علي درجة نشاط الغدة الدرقية . فلقد لوحظ مثلا كبر حجم الغدة الدرقية أثناء فترة الحمل . وغالبا ما تكون العلاقة بين الغدة الدرقية والغدد الجنسية علاقة غير مباشرة عن طريق الغدة النخامية . فلقد وجد أن إزالة الغدد الجنسية في الحيوان تؤدي إلي إنخفاض نشاط الغدة الدرقية . ويمكن تعليل ذلك بأن إزالة الغدد الجنسية يؤدي إلي قلة إفراز ال (TSH) . ومما يؤكد ذلك ميل الحيوانات المخصية إلي السمنة نتيجة لإنخفاض نشاط الغدة الدرقية .

ويؤدي الحقن بكميات كبيرة من الثيروكسين إلي إنخفاض إفراز الغدة النخامية من الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية Gonadotrophic Hormones وعلي ذلك يقلل الحقن بالثيروكسين بكميات كبيرة من نشاط الغدة الجنسية بطريق غير مباشر كما يتأخر البلوغ الجنسي في حالة إنخفاض نشاط الغدة الدرقية .

وتتعارض هرمونات الدرقية مع فعل الهرمون المنظم لإدرار البول في تنظيم وحفظ التوازن المائي بالجسم .

ويؤثر الثيروكسين علي الأنسجة فيجعلها أكثر حساسية لفعل الأدرينالين أو للإشارات السمبثاوية وإفراز هرمونات قشرة فوق الكلية . كما يقلل الأدرينالين من فعل الثيروكسين علي التمثيل الغذائي القاعدي . ويعلل ذلك سرعة التمثيل الغذائي القاعدي عند إستئصال قشرة فوق الكلية .

وللثيروكسين تأثير مضاد لفعل هرمون الإنسولين .

ثالثا : تأثيرات هرمونات الغدة الدرقية علي عمليات التمثيل الغذائي للمركبات الغذائية :

(١) تمثيل البروتينات :

يؤثر الثيروكسين علي تمثيل البروتينات سواء أكان هذا التأثير علي عمليات نقلها أو هدمها . ويتوقف هذا التأثير علي المستوي الهرموني للغدة والحالة الفسيولوجية العامة للجسم . فيؤدي زيادة إفراز الثيروكسين إلي إضمحلال الأنسجة الأصلية وزيادة الفقد في نetroجين الجسم عن طريق البول. بينما يؤدي حقن الهرمون بكميات فسيولوجية في الحيوانات المستأصل منها الغدة النخامية إلي نمو الأنسجة وزيادة نسبة بروتين الجلد والشعر. ويثبت ذلك أن للثيروكسين تأثير بنائي حتي في حالة عدم وجود النخامية أي في غياب هرمون النمو . كما وجد تأثير خاص للثيروكسين علي عمليات التطور في اليرماتيات

(٢) تمثيل الكربوهيدرات :

يساعد الثيروكسين علي سرعة امتصاص السكريات الأحادية من حدر القناة الهضمية كما يقلل من حليكوجين الكبد ويزيده في الدم لمواجهة إحتياجات الجسم في عمليات التمثيل المختلفة . ويؤدي حقن الثيروكسين بكميات كبيرة في الحيوانات المنزوع منها البنكرياس إلي ظهور أعراض مرض السكر وذلك لزيادة تكوين السكر في الدم مع عدم المقدرة علي تحويله إلي حليكوجين لغياب الإنسولين . كما تزداد حالة مريض السكر سوءا عند حقنه بالثيروكسين وذلك لما يؤديه الحقن من زيادة في تكوين السكر مع زيادة تحول الجليكوجين إلي جلوكوز .

(٣) تمثيل الدهون :

يؤدي نقص الثيروكسين إلي زيادة كولستيرول الدم مع إرتفاع في تركيز الفوسفوليبيدات وترسيب الدهن في مناطق معين (تحت الجلد وحول الأحشاء) . ويحدث العكس عند زيادة نشاط الغدة الدرقية .

٤) تمثيل الماء والأملاح :

ينظم الثيروكسين عملية إعادة امتصاص الماء في الأنبيبات الكلوية . وهو في ذلك يتعاون مع هرمون (ADH) وبذا فإن للثيروكسين دور في حفظ الإيزان المائي . وتعمل زيادة الثيروكسين علي زيادة إفراز البول عند مرضي سلس البول النخامي والمعروف بإسم Diabetes insipidus كما يزيد من فقد الكالسيوم والفوسفور من الهيكل العظمي عن طريق البول والبراز مع ثبات تركيزهما في الدم . ويؤدي نقص الثيروكسين إلى نقص حجم الدم نتيجة لإنتقال الصوديوم والكلوريد من الأوعية الدموية إلى المسافات بين خلوية .

رابعا : تأثير الثيروكسين علي الإيزان الحراري بالجسم :

يؤدي الثيروكسين إلى زيادة الإنتاج الحراري في جميع أنسجة الجسم ما عدا نسيج الغدة نفسها . وتعزي هذه الزيادة إلى زيادة كمية الأكسوجين المستهلكة وزيادة عمليات الأكسدة وخروج الطاقة بواسطة خلايا الأنسجة المختلفة . ويعتبر الثيروكسين المسئول الأول عن ٣٠ : ٤٠ ٪ من كمية الطاقة الحرارية المتولدة في الجسم الطبيعي . وتشترك بعض الهرمونات الأخرى مثل هرمون النمو والإبينفرين والجلوكوكورتيكويد مع الثيروكسين في هذا المجال حيث تعمل مجتمعة علي إحداث التوازن الفسيولوجي للفرد وتنظيم عملية توليد الطاقة الحرارية بزيادتها أو نقصها .

خامسا : تأثير الثيروكسين علي الجهاز الدوري :

يؤدي نقص الثيروكسين إلى تضخم القلب مع بطء ضرباته وضعف قوته والعكس صحيح عند زيادة إفراز الثيروكسين حيث يؤدي إلى زيادة ضربات القلب مع زيادة حجم الدم المندفع في الضربة الواحدة واتساع الأوعية الدموية وإرتفاع ضغط الدم .

سادسا : تأثير الثيروكسين علي الجهاز العصبي :

يؤدي زيادة الثيروكسين إلي زيادة حساسية الجهاز العصبي للمؤثرات الخارجية والصدمات الكهربائية . أما نقصه فيؤدي إلي إنخفاض درجة مقاومة الجهاز العصبي لفعل المؤثرات الخارجية مع ضعف التأثير الطبيعي للمؤثرات كالضوء والصوت .

سابعا : تأثير الثيروكسين علي التناسل :

للثيروكسين دور كبير في التناسل في مختلف أجناس الحيوانات . ويتوقف ذلك التأثير علي عمر الحيوان وحنسه وفصل السنة الخ . فيؤدي نقص الهرمون في المراحل المبكرة من العمر إلي تأخير التطور الجنسي للذكر كما يؤثر علي إنتاج البويضات في الأنثى وعدم إنتظام دورات الشبق في الإناث البالغة حنسيا . كما قد يحدث تحوصل للمبيض أحيانا . ولكن يعمل الحقن بجرعات فسيولوجية صغيرة من الثيروكسين علي تكوين الجاميطات . ويرجع ذلك كله إلي تأثير الثيروكسين علي عمليات التمثيل الغذائي للمواد البروتينية .

ثامنا : تأثير الثيروكسين علي الإنتاج :

لقد أصبح من الثابت الآن ونتيجة لسلسلة من البحوث التي أجرينها منذ عام ١٩٦٩ وحتى الآن لبحث مدى تأثير الثيروكسين علي كل من إنتاج البيض واللحم من الدجاج وإنتاج اللبن من الأغنام والابقار وعلي إنتاج الصوف والفرو من الأغنام والأرانب علي وجود تأثيرات جوهرية ومعنوية لهرمونات الدرقية علي نوعية كمية المنتج من هذه الحيوانات . فلقد وجدنا أن فرط نشاط الغدة الدرقية يؤدي إلي قلة إنتاج البيض مع إنخفاض معدل النمو في دجاج اللحم والبيض علي السواء . ولقد أمكن نتيجة إستعمال بعض المركبات المثبطة للدرقية مثل مركبات الميركاتوباميدازول من زيادة إنتاج البيض لأكثر من ٣٠ ٪ عن المعدل الطبيعي حيث وصل إنتاج البيض من بعض سلالات اللجهورن إلي ٢٣٠ بيضة سنويا . كما أدت الطرق المستخدمة لتثبيط وتقليل درجة نشاط الغدة الدرقية إلي إرتفاع معدل الزيادة في الوزن في دجاج الكورنيش حتي وصل وزن الدجاجة إلي ما يقرب من ٤ كجم عند عمر

١٢ شهرا . كما وجد أن للثيروكسين تأثير كبير علي كمية المنتج من اللبن في الإبقار والصوف في الأغنام . حيث تؤدي زيادة الثيروكسين إلي إنخفاض إنتاج اللبن والصوف علي السواء . ويمكن أن تعزي قلة الإنتاج نتيجة لزيادة معدل إفراز الثيروكسين إلي زيادة عمليات الأكسدة في الجسم مما يقلل من الكفاءة التحويلية للغذاء .

هذا - ولا تقتصر تأثيرات هرمونات الدرقية علي كمية الإنتاج فحسب بل يتعداه إلي نوعيته . فلقد لوحظ إرتفاع تركيز فيتامين (A) وقلة الكاروتين في البيض الناتج من الدجاج المعامل بالثيروكسين عنه في الدجاج المعامل بمشبطات الدرقية . وقد عزونا ذلك إلي دور الثيروكسين في تحويل الكاروتين إلي فيتامين (A) . كما زاد وزن البيضة إلي ما يقرب من ٧٠ جرام مع تحسن كل مقاييس جودة البيض في دجاج اللجهورن المعامل بالثيروكسين . وقد عزونا ذلك إلي وجود إرتباط سالب بين كمية الإنتاج ووزن البيضة .

نقص الهرمون Hormone Deficiency :

تتلخص الأسباب المؤدية لحدوث النقص في هرمونات الدرقية فيما يلي :

اولا : نقص وظيفة الأنسجة الدرقية : والذي قد يتسبب عن :

- (١) التهاب الغدة الناتج عن نقص المناعة الطبيعية المزمن .
- (٢) نقص نشاط الغدة الذاتي أو التلقائي Idiopathic hypothyroidism
- (٣) بعد العلاج باليود المشع Postradioactive iodine treatment
- (٤) بعد نزع الغدة الدرقية Postthyroidectomy

ثانيا : حدوث خلل في عملية التخليق الطبيعي لهرمونات الدرقية : والذي ينتج من :

- (١) عيوب وراثية .
- (٢) نقص اليود .
- (٣) إستعمال أو تناول مركبات مضادة لنشاط الغدة .

ثالثا : نتيجة حدوث نقص في هرمونات النخامية : الناتج من :

- (١) نقص إفراز الـ (TSH) من النخامية الغدية .
- (٢) نقص إفراز هرمون الـ (TRH) من الهيبوثالاماس .

رابعا : المقاومة الطرفية لهرمونات الدرقية :

يعتبر مرض الكشامة أو الفدامة أو القماءة (Cretinism) هو الصورة الحادة لنقص نشاط الغدة الدرقية إلا أنه أقل إنتشارا من مرض تضخم الغدة الدرقية (الجويتر Goiter) أو الأوديما المخاطية . ويمتاز المصابون بهذا المرض (الكشامة Cretinism) بالضعف العقلي واضطراب في الجهاز العصبي المركزي .

١

وهناك العديد من الأمراض الوراثية المؤدية إلى حدوث عيوب في خطوة أو أكثر من خطوات التخليق الطبيعي لهرمونات الدرقية وهي تشمل عيوب في :

- (١) تركيز الأيوديد Iodide concentration .
- (٢) تعضون الأيوديد Iodide organification .
- (٣) تخليق الثيروجلوبيولين .
- (٤) تكوين إنزيم الـ Iodotyrosine haloginase .
- (٥) فقد حساسية الغدة لفعل هرمون الـ (TSH) .

زيادة الهرمون :

يوجد هناك صورتين من فرط نشاط الغدة الدرقية والتي تسبب ما يعرف بالتسمم

الدرقي أو الـ Thyrotoxicosis وهما :

- (١) مرض Graves' disease والذي يتميز المصاب به بمحوظ مقلبة العين (exophthalmos) والذي ينتج من تراكم السوائل والمادة الأرضية للنسيج الضام .

٢) الورم الغدي التسمي Toxic adenoma والناتج من فرط حساسية الغدة الدرقية لفعل هرمون ال (TSH) أو الوظيفة التلقائية للغدة (autonomous function) ويمكن علاج هذا النوع من زيادة إفراز هرمونات الدرقية بإستعمال العقاقير المضادة للغدة الدرقية .

ويوجد العديد من زيادة إفراز الغدة الدرقية البسيط (Minor types) وتشمل :

١) حدوث ورم في الغدة النخامية ينشأ عنه زيادة إفراز هرمون ال (TSH) .

٢) التسمم الدرقي (Thyrotoxicosis) الغير طبيعي أو الصناعي الذي ينشأ من تناول المريض هرمونات الدرقية لفترات طويلة رغبة لفقد وزنه .

٣) في حالات الأورام الوظيفية الإنتقالية (Functioning metastatic carcinoma) .

٤) في حالات الجويتر عديد العقد (multinodular goiter) .

الأعراض الناتجة عن حدوث تغير في معدل نشاط الغدة عن الحدود الطبيعية :

يصاحب أي تغير في درجة نشاط الغدة الدرقية عن الحدود الطبيعية كثير من الأعراض المرضية نذكرها ملخصة في حالات زيادة أو نقص معدل إفراز الغدة لهرموناتها وهو ما يعبر عنه علميا بفرط النشاط (Hyperactivity) وقلة النشاط (Hypoactivity) .

أولا : أعراض نقص إفراز الغدة الدرقية :

إذا أخفقت الغدة الدرقية عن إنتاج أو إفراز القدر المناسب والمطلوب من هرموناتها في سن مبكرة من حياة الحيوان فلإن ذلك يؤدي إلى الإصابة بمرض الكشامة أو القدامة أو القماءة (Cretinism) حيث يقف النمو الجسمي والعظمي ويصبح الحيوان قزما ويقل معدل التمثيل الغذائي ويطفو النبض وتصبح الأسنان غير طبيعية.

أما إذا حدث النقص بعد البلوغ الجنسي فإنه يحدث الإصابة بالورم الغدي المخاطي والمعروف بإسم المكسوديما (Myxoedema) . ومن أهم أعراضه الهبوط العام وزيادة سمك الجلد وسقوط الشعر وإنخفاض كمية الصوف وضعف النبض وإنخفاض درجة الحرارة وقلة

الشهية مع قلة إفراز البول وإخفاض معدل التمثيل الغذائي مع قلة التحمل للبرد وضعف النشاط الجنسي وزيادة ترسب الدهن مع زيادة كمية الكولستيرول والفوسفوليبيدات في الدم
ثانيا : الأعراض الناتجة عن نقص اليود :

يؤدي نقص اليود في الغذاء إلى نقص تكوين الثيروكسين وبالتالي تضخم الغدة الدرقية وهو ما يسمى بالجويتر المتوطن (Endemic goiter) والذي ينتشر في الأماكن البعيدة عن البحار والتي تخلو أراضيها ومياهها من اليود . ولقد أمكن الوقاية من إنتشار هذا المرض في كثير من الأحوال بإضافة يودور البوتاسيوم الي ملح الطعام بنسبة ٠.٠٥ ر : ٠.٢ ر % .
ثالثا : أعراض استئصال الغدة الدرقية :

يؤدي استئصال الغدة إلى وقف النمو في الحيوانات الصغيرة ويظهر هذا واضحا في الجهاز العظمي لهذه الحيوانات . كما يؤدي استئصال الغدة أيضا إلى التأخير وعدم الوصول إلى النضج الجنسي مع قلة الحيوية والكسل العام وزيادة سمك الجلد وسقوط الشعر وإخفاض معدل التمثيل الغذائي القاعدي عن معدله الطبيعي مع إخفاض درجة حرارة الجسم .
رابعا : أعراض زيادة إفراز الغدة الدرقية :

تكبر الغدة الدرقية في الحجم مع جحوظ العينين وزيادة النشاط التمثيلي في حالة زيادة معدل إفراز الثيروكسين . وتسمى هذه الحالة بمرض الجويتر الجحاطي Exophthalmic goiter أو الأوديميا التسممي (Toxic oedima) . وقد تحدث هذه الأعراض بعد الصدمات النفسية الشديدة . ومن أعراضها أيضا تضاعف حيوية الجسم وحدة الذهن مع سرعة النبض ويصبح العقل في حالة نشاط متواصل . وتعالج هذه الحالة بإستئصال جزء من الغدة جراحيا أو تعاطي أحدي مضادات الدرقية السابق ذكرها .

الغدة الجاردرقية PARATHROID GLAND

نعبر الغدة الجاردرقية من الغدد الأساسية اللازمة لإستمرار الحياة . ولقد أمكن التعرف علي الغدة الجاردرقية في كل أجناس الفقاريات الأعلى من الأسماك . وتتكون الغدة في الإنسان من أربعة غدد تقع - من الناحية التشريحية - علي سطح كل جانب من الغدة الدرقية حيث توجد داخل كبسولة من نسيج طلاحي للغدة الدرقية . ويبلغ وزن الغدة الكلبي ١٢٠ ملليجرام . وقد تكون الغدة الجاردرقية - في أحوال كثيرة - منغمسة في كبسولة الغدة الدرقية من الناحية الظهرية . ويختلف مدى الإرتباط وموقع الغدة باختلاف أنواع الحيوانات . كما قد تكون منغمسة في الغدة التيموسية .

ويختلف شكل الغدة وعدد أجزائها باختلاف أجناس الحيوانات . فبينما توجد - في أغلب الفقاريات - علي السطح الخلفي لفصوص الغدة الدرقية إثنان منها في الجهة العلوية والأخرتان في الجهة السفلية إلا أنها قد لا توجد بالمرّة في بعض الفقاريات الأخرى مثل الأسماك . أو قد تتكون من أجسام صغيرة تقع خلف الغدة الدرقية وملاصقة لفروع الوريد الوداجي الوحشي (External jugular vein) حيث يمكن إزالتها بسهولة دون الإضرار بالدرقية كما هو الحال في البرمائيات . أما في الزواحف فتتكون الغدة من زوجين وفي بعض الأنواع الأخرى توجد في ثلاثة أزواج .

التركيب الخلوي للغدة الجاردرقية :

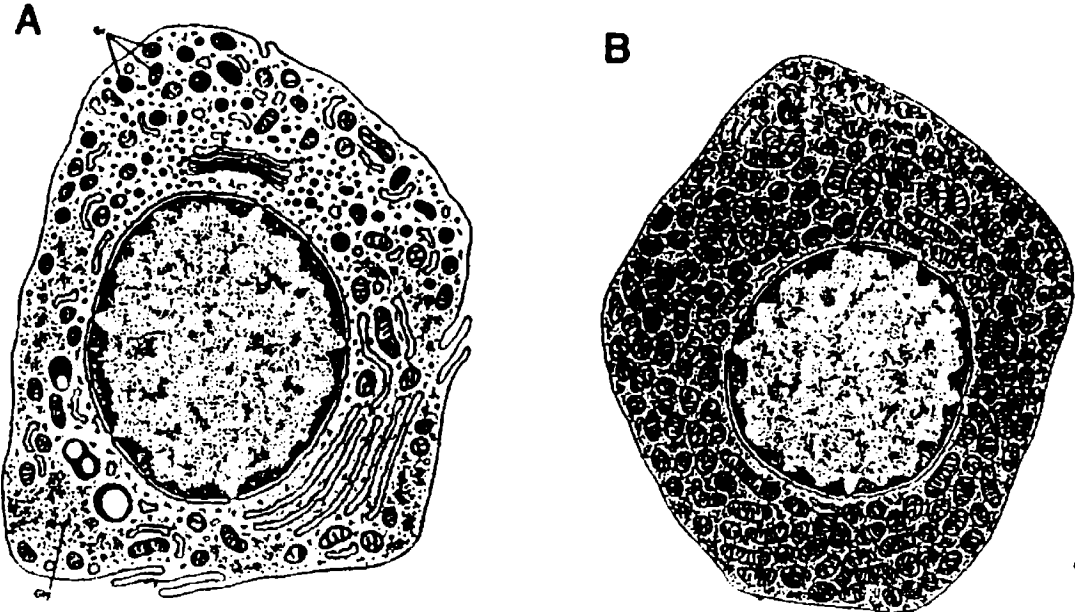
يحاط كل جزء من أجزاء الغدة الجاردرقية بغلاف من نسيج ضام تخرج منه حواجز غير كاملة تقسمها إلي فصوص غير كاملة أيضا . وتحتوي فصوص الغدة علي مجموعات من الخلايا الطلاحيّة المنديجة والمرتبة علي هيئة صفوف أو أحبال . وتوجد هذه الخلايا علي نوعين :

(١) Non granular chief or principal cells الخلايا الأساسية أو الرئيسية الغير محبة

وهي الأكثر وجودا . ذات سيتوبلازم متجانس يصبغ بلون باهت بالصبغات الحامضية ونواة من النوع الحويصلي (Vesicular) . وتحتوي هذه الخلايا علي الجليكوجين . وتعتبر تلك الخلايا المسئولة عن التخليق الحيوي لهرمون الغدة الجاردرقية والمسمى بهرمون ال Parathyroid hormone (PTH) . وتمر تلك الخلايا بسلسلة من التغيرات الدورية يمكن ملاحظتها من الناحية الهستولوجية . وتكون تلك التغيرات مرتبطة إلي حد كبير بتخليق وتخزين وإفراز هرمون الجاردرقية بعدها يحدث لها إرتداد أز نكوص (Involution) وتمر كل خلية رئيسية بدورتها التغيرية غير مرتبطة بالخلية المجاورة لها .

(٢) Granular Oxyphil cells الخلايا المحبة للحمض المحبة

وهي الأقل عددا . تحتوي علي حبيبات يمكن صبغها بالصبغات الحامضية مثل صبغة الأيوسين . ونواتها صغيرة شديدة الصبغ . ولا تظهر هذه الخلايا في غدة الإنسان قبل سن العاشرة بل يبدأ ظهورها عند البلوغ بعدها تزايد عدديا علي طول العمر . ولا يعرف حتي الآن الوظيفة البيولوجية لتلك الخلايا . ويعتقد أن هذه الخلايا تكسب القدرة علي إفراز هرمون الجاردرقية في بعض حالات زيادة نشاط الغدة (hyperparathyroidism) مثل ورم الغدة (Parathyroid adenoma) وزيادة إنقسام الخلايا الرئيسية (Chief cell hyperplasia) ويمثل الشكل التالي تركيب الخلية الرئيسية (A) والخلية المحبة للحمض (B) .



ويتخلل كل هذه الخلايا نسيج ضام شبكي وعائي Vascular - reticular يحتوي

علي خلايا صارية (Mast cells) وخلايا ملتهمة كبيرة (Macrophages) .

التطور الجنيني للغدة الجاردرقية :

تنشأ الغدة الجاردرقية من حدار الأمعاء الجنينية الأمامية والتي تتكون أساسا من منطقة الإندودرم الجنيني . ويتم تكوين الغدة نتيجة لحدوث بروز علي جانبي الأمعاء الأمامية تكون جيوب تعرف بالجيوب البلعومية (Pharyngeal pouches) وتنشأ الغدة من الجيوب البلعومية الثالثة والرابعة . حيث تتكون الغدة نتيجة إستطالة عنق تلك الجيوب ثم إضمحلالها وبذا تصبح الغدد الأربعة منفصلة عن البلعوم علي الرغم من إستمرار إتصالها ببعض التراكيب الأخرى مثل الغدة التيموسية (والتي تتكون من الحيب البلعومي الخامس) .

وقد تنشأ الغدة الجاردرقية في أركان الجيوب البلعومية الثانية والثالثة كما هو الحال في الطيور والزواحف والبرمائيات. إلا أنه لا يستتبع هذا الاختلاف في المنشأ إختلاف في الوظيفة.

الإمداد الدموي للغدة :

يتم الإمداد الدموي للغدة الجاردرقية عن طريق فروع الشرايين السفلية وبعض الشرايين العلوية للغدة الدرقية . كما ينتقل الدم الوريدي عن طريق الأوردة الدرقية أيضا . وعموما فتعتبر الغدة الجاردرقية غنية بالإمداد الدموي .

الإمداد العصبي للغدة :

يتم الإمداد العصبي للغدة الجاردرقية عن طريق ألياف عصبية غير مغمدة من النوع

المحرك Vasomotor nonmylinated nerve fibres .

التركيب الكيميائي والتخليق الحيوي لفيتامين D₃

والهرمونات المنظمة للكالسيوم

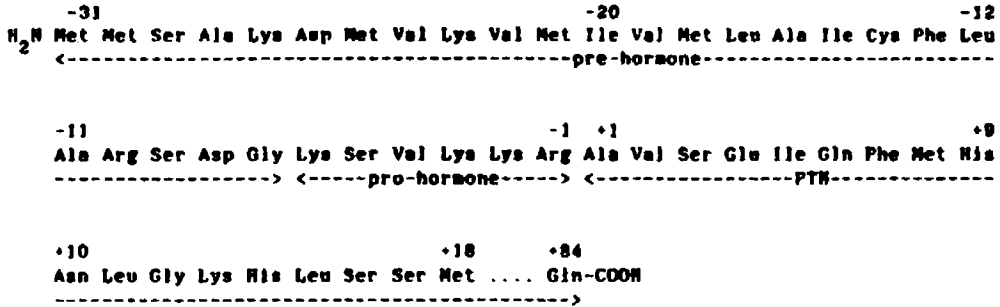
يشارك كل من هرمون الجاردرقية والكالسيتونين المفرز من الدرقية بالإضافة الي فيتامين (D₃) في تنظيم الكالسيوم في جسم الكائن الحي . ويجدر بنا قبل أن نتناول ميكانيكية هذا التنظيم ودور كل من الغدة الدرقية والجاردرقية والأمعاء والكلية والعظام في حفظ الثبات الذاتي للكالسيوم في الجسم أن نتفهم طريقة التخليق الحيوي والتركيب الكيميائي للعوامل الهرمونية (هرمون الجاردرقية - والكالسيتونين) وفيتامين (D₃) والتي لها دور في هذا المجال :

اولا : هرمون الجاردرقية (PTH) Parathyroid Hormone

يتكون هرمون الجاردرقية من بروتين يحتوي علي ٨٤ حمضا أمينيا في سلسلة واحدة مستقيمة بوزن حزيشي ٩٣٠٠ في الإنسان و ٩٥٠٠ في الأبقار . ويحتوي الهرمون علي الميثيونين (Methionine) والترتوفان (Tryptophane) والسيروزين (Tyrosine) ونسبة كبيرة من الأرجنين + الليسين مما يؤدي إلي إكتساب الجزئ شحنة نهائية موجبة . وفي المقابل لا يحتوي الهرمون علي سستين (cysteine) وعليه فلا يدخل في تركيبه أي كوبري ثنائي الكبريتيد (disulfide bridge) . ويوجد في الجزء الوسطي من التركيب الهرموني منطقة غير ماصة للماء (hydrophobic) والتي تعتبر مكان ترقيم الهرمون باليود ١٢٥ عند القيام بتحليل الهرمون بطريقة المناعة الإشعاعية . ويعتبر الجزء من الهرمون من الحمض الأميني ٢٨ : ٣٤ من النهاية الأمينية (N) هو المنطقة من الجزئ التي تكفي لإظهار كل التأثيرات الهرمونية لهذا البيبتيد

ولما كان هذا الهرمون عبارة عن بروتين مفرز فإنه يتم تخليقه في الغدة الدرقية علي

صورة بادئ كبير (larger precursor) كما هو مبين بالشكل التالي



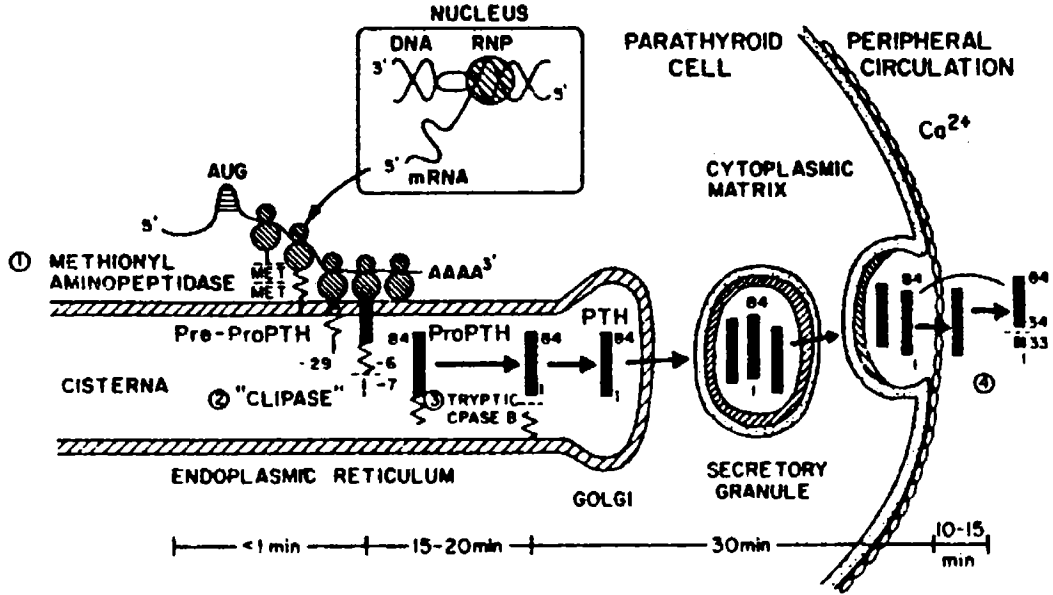
ولقد أمكن تعيين نوعين من طلائع الهرمون تشمل (prepro - PTH) يحتوي علي ٣١ حمضا أمينيا زيادة مضافة إلي الهرمون عند الطرف الأميني (N) والتي تمثل ناتج الترجمة الأولية للحمض النووي (mRNA) في الجزء الريبوسومي لخلايا الجاردرقية. يفرز ال (prepro-PTH) في حوض الشبكة الإندوبلازمية الخشنة (into cisterna of the rough endoplasmic reticulum) حيث يتحول خلال ثواني إلي (pro - PTH) وذلك بإزالة الجزء من النهاية NH₂ الميثونيني وال ٢٤ حمض أميني التالية له (أي من الحمض الأميني - ٣٠ إلي الحمض الأميني - ٧) لمركب ال (prepro - PTH). ويصل المركب (pro - PTH) بعد ٢٠ دقيقة من تخليقه إلي منطقة جولجي (Golgi region) حيث يتم حفظه في حويصلات هناك حيث يتحول إلي هرمون الجاردرقية بإزالة الببتيد السداسي الحمض الأميني في إتجاه النهاية الأمينية (أي إزالة الأحماض الأمينية من ٦ وحتى ١).

والشكل التالي يمثل تنابع الأحماض الأمينية ال ٨٤ الداخلة في تركيب هرمون الجاردرقية في كل من الإنسان (Human) والأبقار (Bovine) والأغنام (Porcine).

	1	10	20
Human	Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn Ser Met Glu Arg		
Bovine	Ala Val Ser Glu Ile Gln Phe Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Ser Ser Met Glu Arg		
Porcine	Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Ser Ser Leu Glu Arg		
		30	40
Human	Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His Asn Phe Val Ala Leu Gly Ala Pro		
Bovine	Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His Asn Phe Val Ala Leu Gly Ala Ser		
Porcine	Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His Asn Phe Val Ala Leu Gly Ala Ser		
		50	60
Human	Leu Ala Pro Arg Asp Ala Gly Ser Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val		
Bovine	Ile Ala Tyr Arg Asp Gly Ser Ser Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val		
Porcine	Ile Val His Arg Asp Gly Gly Ser Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val		
		70	80
Human	Glu Ser His Glu Lys Ser Leu Gly Glu Ala Asp Lys Ala Asp Val Asp Val Leu Thr Lys		
Bovine	Glu Ser His Gln Lys Ser Leu Gly Glu Ala Asp Lys Ala Asp Val Asp Val Leu Ile Lys		
Porcine	Glu Ser His Gln Lys Ser Leu Gly Glu Ala Asp Lys Ala Asp Val Asp Val Leu Ile Lys		
		84	
Human	Ala Lys Ser Gln-COOH		
Bovine	Ala Lys Pro Gln-COOH		
Porcine	Ala Lys Pro Gln-COOH		

ويخزن هرمون الجاردرقية بعد تكوينه في حبيبات إفرازية حتى وقت إفرازه في الدورة الدموية كإستجابة لإنخفاض تركيز الكالسيوم في الدم .

ويمثل الشكل التالي مسار التخليق الطبيعي لهرمون الجاردرقية . ويظهر في الشكل ال (prepro - PTH) كنتاج أولي يخلق في الريبوسومات ثم يتحول إلي (pro - PTH) ثم إلي (PTH) بالخطوات من ١ : ٣ والتي تتم علي الشبكة الإندوبلازمية الداخلية ثم منطقة جولجي.



ولقد تم التعرف علي ثلاثة أنواع ببيدية في بلازما الإنسان : الأول متمائل تركيبيا مع الصورة الكاملة من هرمون الجاردرقية كما تم عزله من أنسجة الغدة الجاردرقية حيث يحتوي علي ٨٤ حمضا أمينيا وذو وزن جزيئي ٩٥٠٠ . أما الإثنان الآخران فيمثلان أجزاء من الهرمون : الأول ذو وزن جزيئي ٧٠٠٠ والآخر أصغر منه حيث يبلغ وزنه الجزيئي ٤٥٠٠ . ولقد تضاربت النظرة إلي أهمية تلك الصور الثلاثة من هرمون الدرقية والتي تظهر في الدورة الدموية الطرفية . إلا أن البعض يعتقد أن الصورة الكاملة للهرمون ذات وزن جزيئي ٩٥٠٠ هي الصورة النشطة الوحيدة من الناحية البيولوجية أما الصورتين الأخرتين فتمثلان نواتج إنحلال الهرمون الأصلي . بينما يري البعض الآخر أن إحدى الصور الصغيرة من الهرمون هي في الحقيقة الصورة من الهرمون الأكثر نشاطا من الناحية البيولوجية .

وتلعب خلايا كيفر Kupfer cells الموجودة في الكبد دورا هاما في التمثيل الغذائي لجزيئ هرمون الجاردرقية . ويبلغ فترة نصف العمر للجزيئ الكامل من هرمون الجاردرقية في بلازما الإنسان الطبيعي ٢٠ دقيقة .

وهرمون الجاردرقية سريع الذوبان في الماء كما أنه يذوب في حمض الهيدروكلوريك المنخفض والكحول ٨٠٪ ولكنه لا يذوب في الأسيتون أو الإثير أو البيريدين. ويتأثر الهرمون بالخمائر المعدية ولذا فلا يصح تعاطيه عن طريق الفم ولكنه يحقن فقط. كما أنه يفقد نشاطه البيولوجي بالأوكسدة بواسطة إنزيم الـ hydrogen peroxidase. وليس لخلاصة الغدة الجاردرقية أي قيمة علاجية إذ أنه يتكون بالجسم أجسام مضادة لها بعد مدة من العلاج. لذا يعطي للعلاج أملاح الكالسيوم والكالسيفيرول وثاني هيدروكسيفيرول مع أو بدون خلاصة الغدة .

الوحدات الطبية للهرمون : تستعمل الوحدات الآتية في مختلف الأغراض العلمية والطبية :

(١) وحدة كوليب (CU) Collip's Units :

وتساوي الكمية من الهرمون اللازمة لرفع كالسيوم دم الكلاب ٥ ملليجرام / ١٠٠ مليلتر

(٢) وحدة هانسان (HU) Hansan 's Units :

وتساوي ١٪ من الكمية من الهرمون اللازمة لرفع كالسيوم سیرم دم الكلاب المستأصل منها الغدة الجاردرقية بمقدار ١ ملليجرام / ١٠٠ مليلتر خلال ٦ ساعات من الحقن.

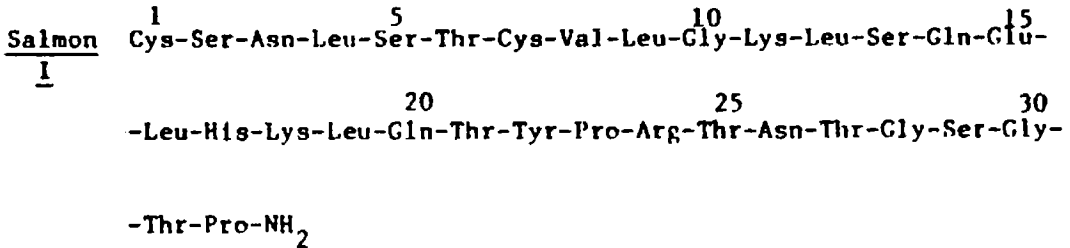
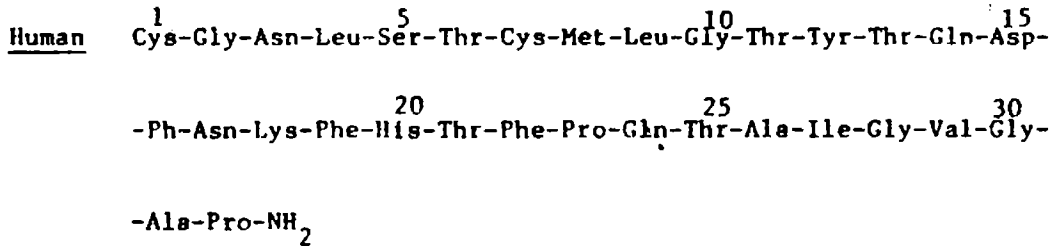
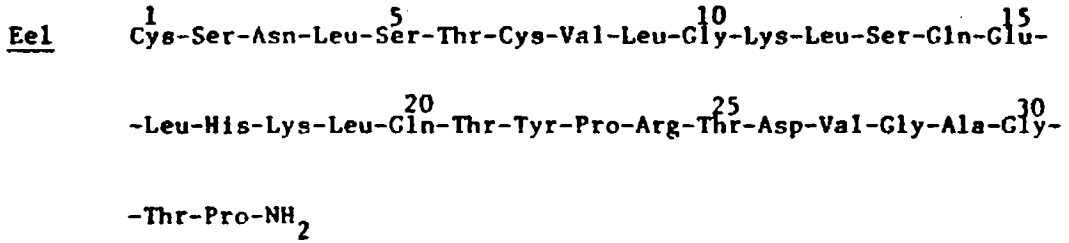
(٣) وحدة USP :

وتساوي كمية مستخلص الغدة اللازمة لرفع كالسيوم سیرم دم الكلاب الطبيعية بمتوسط ١ ملليجرام / ١٠٠ مليلتر خلال ١٨ ساعة من الحقن .

ثانيا : هرمون الكالسيونين (CT) Calcitonin Hormone :

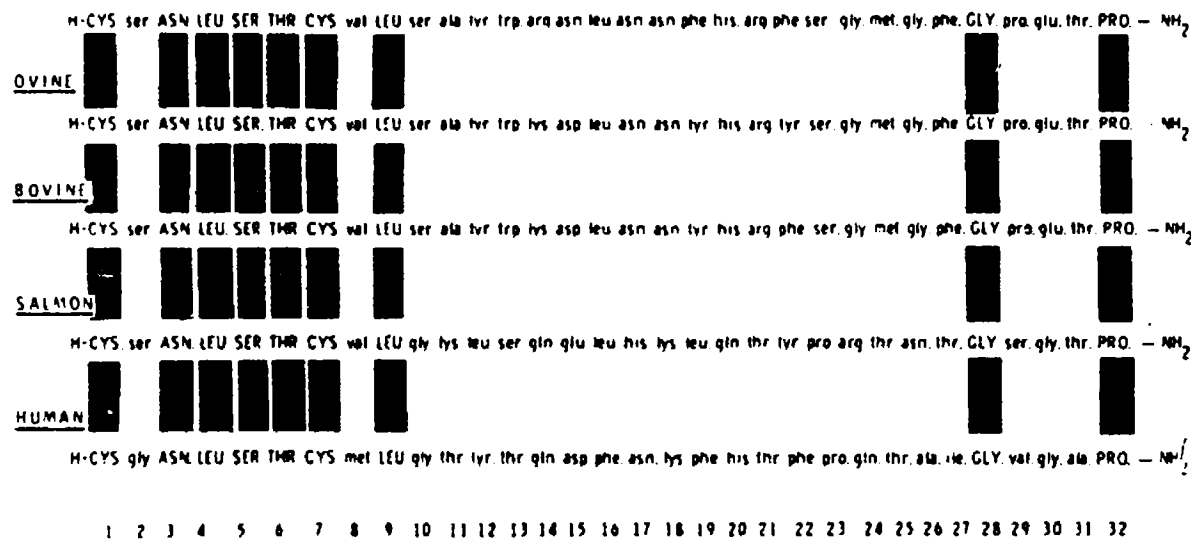
وهو هرمون بيتيدي صغير يفرز من الغدة الخيشومية (Ultimobranchial) في الأسماك والبرمائيات والزواحف والطيور . أما في الثدييات فيفرز من خلايا (C) المتخصصة الموجودة أساسا في الغدة الدرقية . كما يفرز من مناطق قليلة خارج الغدة الدرقية. ولقد أمكن - حتى الآن - عزل وتعيين تتابع الأحماض الأمينية في تسع صور من هرمون الكالسيونين خمسة منها مستخلصة من خمسة أجناس من الثدييات (هي : الخنازير - الأبقار

- الأغنام والماعز - الإنسان - الفئران) وأربعة أخرى مستخلصة من حيوانات غير ثديية (هي السلمون I , II and III وثعبان السمك eel) وكل هذه الهرمونات ذات تركيب متشابه حيث تتكون من سلسلة ببتيدية مستقيمة من ٣٢ حمضا أمينيا مع وجود حلقة ثنائية الكبريتيد عند موقع الحمض الأميني السابع عند النهاية (A) وبرولين أميد عند الطرف (C) .
وفيما يلي نوضح تتابع الأحماض الأمينية في تركيب هرمون الكالسيتونين المستخلص من ثعبان السمك (eel) والإنسان (human) والسلمون (salmon) .

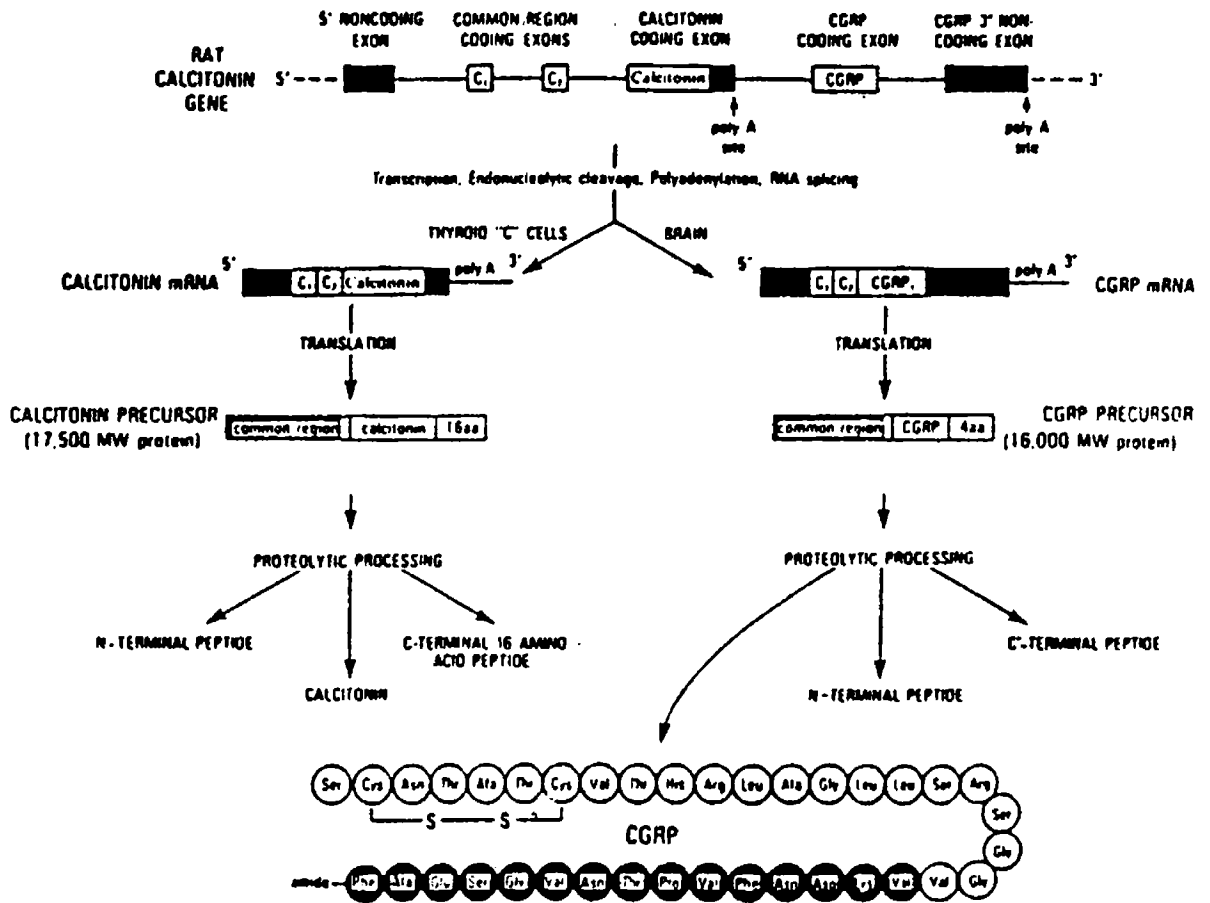


ونود هنا أن نؤكد أنه علي الرغم من إختلاف تركيب الكالسيتونين بإختلاف أجناس الحيوانات إلا أنها تتشابه فقط في تسعة أحماض أمينية من الـ ٣٢ بالإضافة إلي نهاية السلسلة وهو ما نوضحه فيما يلي :

PORCINE



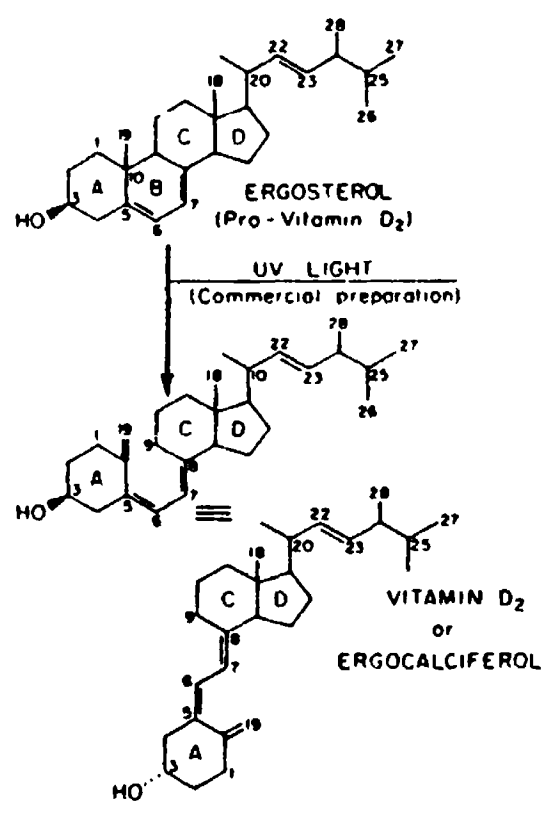
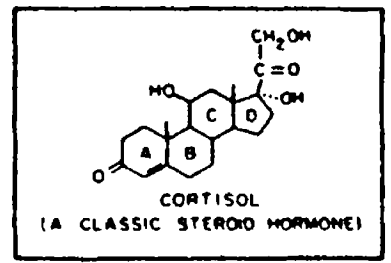
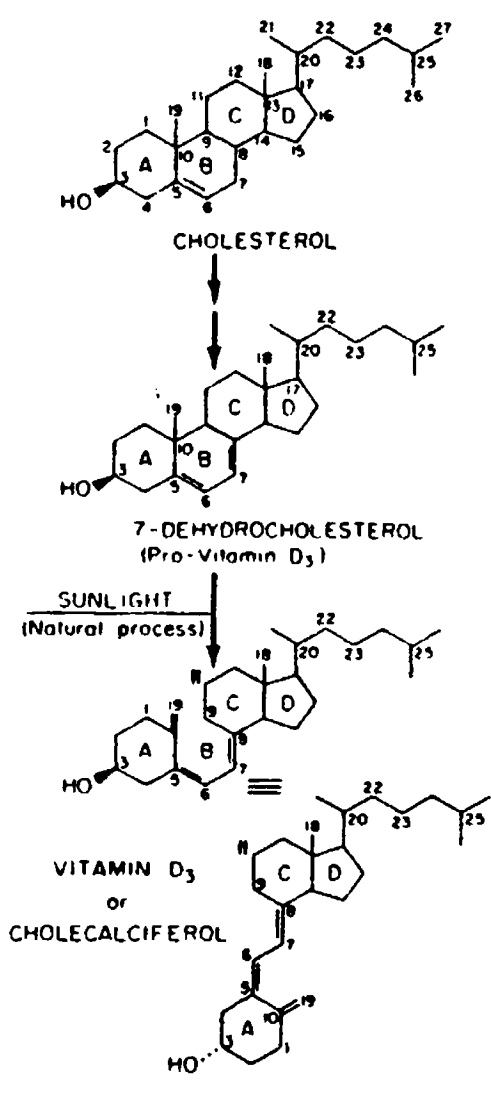
ويتميز الكالسيتونين المستخلص من غير الثدييات بكونه أكثر ثباتا وذو فاعلية أعلي بمقدار ١٠ : ٥٠ مرة عن الهرمون المتخلص من الثدييات . ولقد أوضح (Rosenfeld) وآخرون عند دراستهم للبيولوجية الحيوية والتخليق الحيوي للحمض النووي الريبوسومي الرسول (mRNA) للكالسيتونين أنه يمكن لجين الكالسيتونين من أن يدعم إنتاج العديد من النواتج البروتينية من وحدة نسخ مفردة (single transcription unit) حيث يمكنه تدعيم إنتاج الكالسيوم في الغدة الدرقية وحين البيبتيد ذو الإتصال بالكالسيتونين في الهيوثالاماس (Calcitonin Gene - Related Peptide CGRP) . كما يتضح من الشكل التالي . ونود أن نشير أن كل من الكالسيتونين المحتوي علي ٣٢ حمضا أمينيا وال (CGRP) والذي يقترح إحتوائه علي ٣٧ حمضا أمينيا ينتجان من بروتينات طليعية مختلفة . إلا أن كل البروتينات الطليعية تحتوي علي منطقة مشتركة مكونة من ٧٦ حمضا أمينيا .



وتتلخص التأثيرات البيولوجية للكالسيتونين في كونه يسبب انخفاض كالسيوم السرم وبالتالي فهو يؤدي الي ما يسمى (hypocalcimia) كما يصاحب الحقن بالكالسيتونين انخفاضاً واضحاً في فوسفات الدم (hypophosphatemia) . غير أن تفاصيل طبيعة ميكانيكية فعل الكالسيتونين غير معروفة حتي الآن . غير أنه يرجع تأثير الكالسيتونين علي خفض مستوي كل من الكالسيوم والفوسفور في سIRM الدم إلي تأثيره علي خفض معدل تحلل العظم تحت تأثير هرمون الجاردرقية والتي يتم من خلال الـ (cAMP) . وقد يكون للكالسيتونين تأثيرات مستقلة علي الكلي حيث يزيد من معدل إفرازها لكل من الكالسيوم والفوسفات .

ثالثا : فيتامين (D) :

يعتبر التركيب الجزئي لفيتامين (D) شديد الصلة بالهرمونات الإسترويدية (وهو ما سنوضحه عند الكلام عن التخليق الحيوي للإستيرويدات). ويعتبر فيتامين (D) (Seco-steroid) من الناحية التركيبية . وهو القسم من الاستيرويدات الذي يحدث فيه إنشطار إحدي حلقات المركب (Cyclopentanoperhydrophenanthrene) وذلك نتيجة لكسر رابطة بين ذرتين كربون وهي في حالة فيتامين (D) الرابطة الموجودة بين ذرتي الكربون ٩ و ١٠ علي الخالقة (B). ويوجد عائلة من الإستيرويدات ذات العلاقة بفيتامين (D) يعتمد الاختلافات فيما بينها علي طبيعة السلسلة الجانبية المتصلة بذرة الكربون رقم ١٧ . وتتكون عائلة فيتامين (D₂) من مركب من مركب dihydroergosterol - 23 , 22 بينما تتكون عائلة فيتامين (D₃) من المركب 7 - dehydrocholesterol ويتميز فيتامين (D) المتكون في الطبيعة بإحتوائه علي سلسلة جانبية تماثل تركيب تلك الموجودة علي مركب الكولستيرول . تلك الصورة من فيتامين (D) تسمى فيتامين (D₃) أو الكوليالكالسيفيرول Cholecalciferol أما فيتامين (D₂) والمعروف بإسم الإرجوكالسيفيرول Ergocalciferol فيتميز بإحتوائه علي سلسلة جانبية للإرجوستيرول Ergosterol وهو الصورة من الفيتامين التي لا تتكون طبيعيا . ويصطلح علي تسمية مجموعة فيتامين (D₃) + فيتامين (D₂) اسم كالسيفيرول Calciferol ويمثل الشكل التالي العلاقة التركيبية بين فيتامين (D₂) وفيتامين (D₃) من ناحية طليع كل منهما والكولستيرول والهرمون الإسترويدي الكلاسيكي :

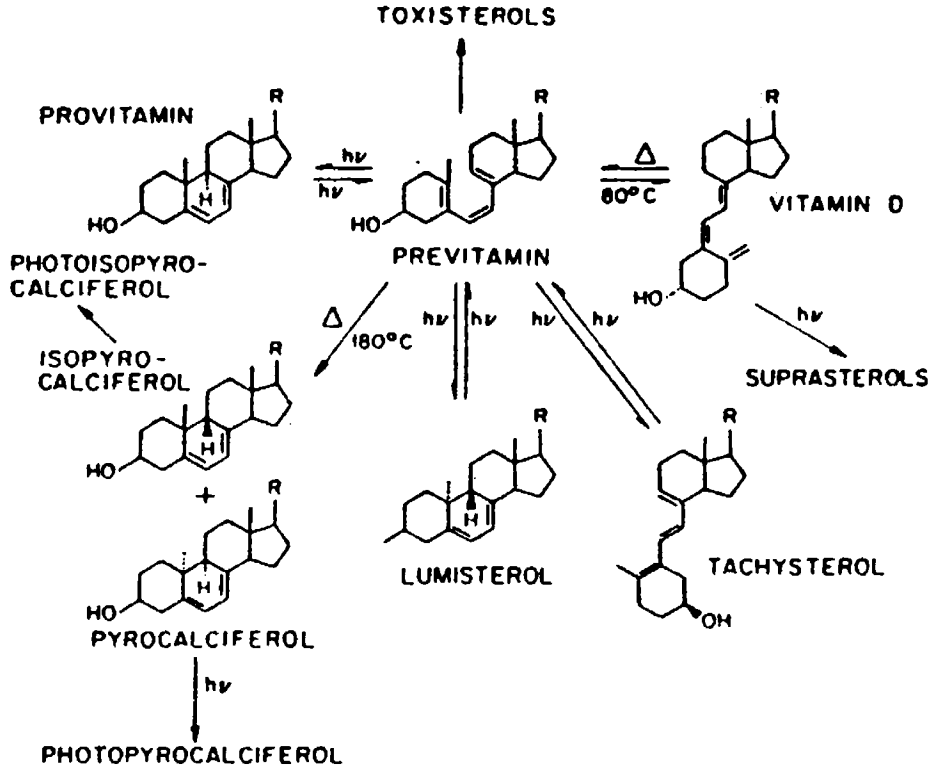


ويتكون فيتامين (D₃) طبيعيا بتعريض طليعه وهو المركب dehydrocholesterol - 7 لأشعة الشمس . كما يمكن تخليق فيتامين (D₂) صناعيا بتعريض الإرجوستيرون ergosterol للأشعة فوق بنفسجية .

ويمكن تعريف الفيتامين بأنه ذلك المكون الغذائي الذي يجب تناوله بكميات صغيرة جدا (آثار) للتأثير علي الوظائف الطبيعية للعمليات الفسيولوجية. ولا يمكن للجسم من أن يخلق أو يكون الفيتامين داخله بل يلزم إمداد الجسم به باستمرار عن طريق الغذاء . غير أن المركب كولي كالسيفيرون Cholecalciferol هو الفيتامين الوحيد الذي يتكون داخل الجسم عند تعرضه لقدر معين من ضوء الشمس أو الأشعة فوق بنفسجية . ويمكن لكل الثدييات - تحت ظروف معينة - تكوين كميات كافية من فيتامين (D) عن طريق التكوين الضوئي للأشعة فوق بنفسجية . ولقد صنف الكالسيفيرون Calciferol كفيتامين وليس كهرمون إسترويدي بطريق الصدفة البحتة . كما قدر الكيميائيون مقدار التشابه القوي بينه وبين الإسترويدات الأخرى . إلا أنه لم يعترف عامة بهذا الارتباط في العلوم البيولوجية الاكلينيكية أو الغذائية حتى أعوام ١٩٦٥ : ١٩٧٠ .

وتعتبر القابلية لتحويل الاستيرون إلي فيتامين (D) بواسطة الأشعة فوق بنفسجية وإحتوائته علي رابطة زوجية بين ذرات الكربون ٥ و ٧ علي الحلقة (B) شرط أساسي لتصنيف هذا الإستيرون كطليع لفيتامين (D) .

وتلخص التفاعلات الآتية طريقة حدوث التفاعلات الكيميائية الضوئية التي تحدث لتكوين الكالسيفيرون Calciferol (فيتامين D) .



وتبدأ خطوات التغير بحدوث تفاعلات كيميائية ضوئية photochemical reaction تبدأ في المدار الإلكتروني orbital electrons لجزئ المركب dehydrocholesterol - 7 والموجود علي صورة ثابتة أو ساكنة . إلا أن ذلك الجزئ ينشط عند إمتصاصه لكمية مباشرة من الضوء (direct quantum) فيصبح عندئذ غيرمتوازن - من الناحية الديناميكية الحرارية - (thermodynamic) مع الوسط المحيط به فيفقد في النهاية طاقة الي ذلك الوسط علي إحدوي الصور الآتية :

- (١) وميض ضوئي فلوروسنتي (Fluorescence) أو فوسفوري (Phosphorescence).
- (٢) طاقة كيميائية Chemical energy .
- (٣) طاقة حرارية Thermal energy .

وبفقدته لتلك الطاقة يصبح الجزيء في حالة ثابتة مرة أخرى . ويتكون نتيجة لذلك مركب حديد بتركيب مختلف ويسمى في هذه الحالة قبل فيتامين(D) (Provitamine D) مثل لومي إستيرول (Lumisterol) أو التاكي إستيرول (Tachysterol) . ويشمل تحول مركب قبل فيتامين(D) إلى فيتامين(D) إنتقال الإيدروجين داخل الجزيء من علي ذرة الكربون رقم (١٩) إلى ذرة الكربون رقم (٩) وقد يحدث هذا الإنتقال في غياب إستمرار التعرض للأشعة فوق بنفسجية . ويرتبط بهذا الإنتقال دوران الحلقة (A) حول الرابطة الفردية بين ذرات الكربون رقم ٦ و ٧ مما ينتج عنه تكوين فيتامين (D₃) بتركيبه النهائي . ولقد إنفتح عصر حديد في مجال فيتامين (D) منذ عام ١٩٦٤ عند إكتشاف طريقة التمثيل الغذائي لفيتامين (D) إلى ٣٠ ناتج من نواتج التمثيلية (Metabolites) . وبتات من الميسور الآن تقرير وجود نظام أصم (endocrine system) لتحويل فيتامين (D) والذي يعتبر مركبا قبل هرموني (Prohormone) إلى نواتج تمثيلية شقيقة تعتبر صور من فيتامين (D) ذات نشاط هرموني . ويعتبر الإستيرويد 1, 25- dehydroxy Vit. D₃ والذي يرمز له إختصارا بـ (OH)₂ D₃ - 1, 25 الصورة النشطة من فيتامين (D) في الأمعاء . وتعتبر الكلبي هي الغدة الصماء التي تنتج الصور النشطة بيولوجيا من فيتامين (D) فبعد التحول التمثيلي لفيتامين (D₃) إلى 1, 25- dehydroxy Vit. D₃ بواسطة الإنزيم الميكروسومي في الكبد يصبح هذا الإستيرويد من النوع ال Seco - steroid مادة واقعة تحت تأثير أي من الإنزيمات الآتية والموجودة في ميتوكوندريا خلايا قشرة الكلبي :

- 1) 25 (OH) D - 1 - hydroxylase .
 - 2) 25 (OH) D - 24 - hydroxylase
- ويوجد الإنزيم الأول (1 - hydroxylase) في كل أقسام الفقاريات والتي تشمل البرمائيات والزواحف مرورا بالطيور ثم الثدييات . ويؤدي تكوين الصورة (OH)₂ D₃ - 1, 25 إلى تكوين الإنزيم الثاني (24 - hydroxylase) الذي يعمل علي تكوين الصورة (OH)D₃ - 24, 25

ويمكن تصوير تلك التفاعلات كالاتي :



D₃

25 hydroxyvitamine D₃



ويوجد من الدلائل ما يؤكد أهمية دور الصورة 24, 25 (OH)₂ D في تنظيم التطور الوظيفي للعظام ووظائف الغدة الجاردرقية . وعليه فإن كلا الصورتين 24, 25 (OH)₂ D₃ والـ 1,25 (OH)₂ D₃ هما الصورتان الأساسيتان من فيتامين (D) التي تقوم بتنظيم الاستجابات البيولوجية المميزة لهذا الفيتامين .

الثبات الذاتي لكل من الكالسيوم والفسفور

مقدمة :

يعتبر الكالسيوم والفسفور من أكثر العناصر الغير عضوية شيوعا في أجسام الإنسان والحيوانات المختلفة . حيث يكونان معا المعادن التركيبية . كما يعتبر الكالسيوم والفسفور من العوامل اللازمة لحدوث العديد من العمليات الخلوية . ويحتاج الكائن الحي إلى إمداد كافي من الكالسيوم والفسفور لحدوث درجة مثلي من النمو ومقابلة إحتياجاته التمثيلية والتركيبية . لذا فيجب إمداد الكائنات الراقية بالكالسيوم والفسفور بصفة مستمرة ودائمة . وبالتالي فيجب أن يكون مستوي تركيزهما في البلازما ثابتا وفي حدود ضيقة من التغيير بفضل ميكانيكية تنظيمية شديدة الدقة .

الأعضاء المشاركة في تحقيق الثبات الذاتي للكالسيوم والفوسفور :

في الحيوانات الراقية - تشترك ثلاثة أنسجة محددة في إحداث الثبات الذاتي لكل من

الكالسيوم والفوسفور **Calcium and phosphorus homeostasis** وهي :

(١) الأمعاء : يدخل عن طريقها أيونات الكالسيوم والفوسفور إلى البيئة الداخلية للكائن الحي

(٢) العظام : يخزن فيه هذين العنصرين للمساهمة في تنظيم مستواهما في الدم بدقة بدقيقة.

(٣) الكلبي : وفيها يتم مراقبة وتنظيم معدل إفرازهما .

أولاً : الأمعاء :

يتوافق التكوين المورفولوجي والتركيب الخلوي للأمعاء لتكون لها كفاءة خاصة في

عمليات إمتصاص المكونات الغذائية بصفة عامة والكالسيوم والفوسفور بصفة خاصة . أما

التكوين التشريحي للطبقة المخاطية في الأمعاء فيعطي كفاءة مثلي للنسبة بين سطح خلايا تلك

الطبقة إلى حجمها وبالتالي يسهل عمليات الإمتصاص المعوي .

ثانياً : العظم :

يعتبر العظم نسيج معقد يتكون من خلايا ومادة بين أو خارج تلك الخلايا . تتكون

من مركبات عضوية وأخرى معدنية . وخلايا العظم علي أنواع عديدة من الناحية

المورفولوجية والوظيفية . إلا أنها جميعاً من منشأ واحد مشترك هو النسيج المتوسط (

الميزونكيمي) **Mesenchymal tissue** أما الأنواع الرئيسية لتلك الخلايا فهي :

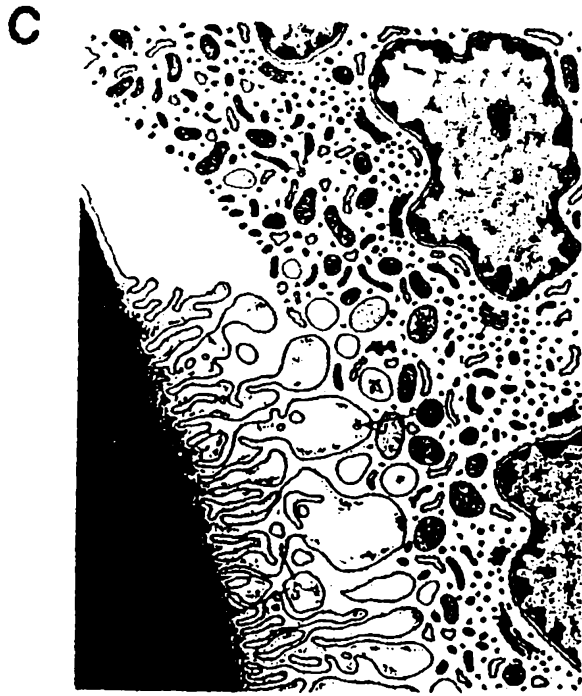
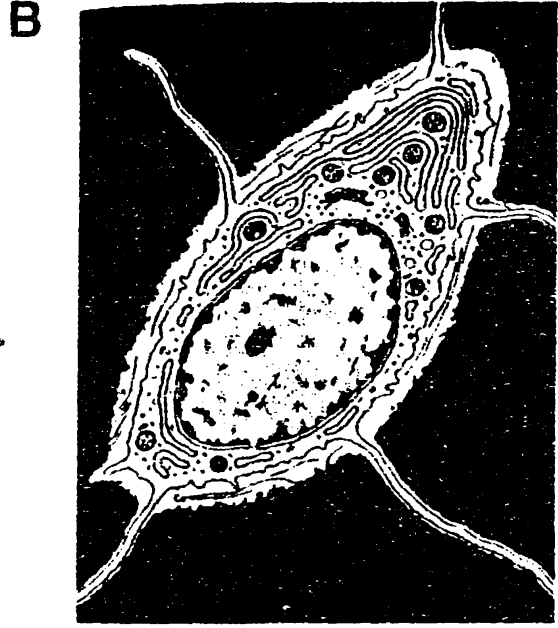
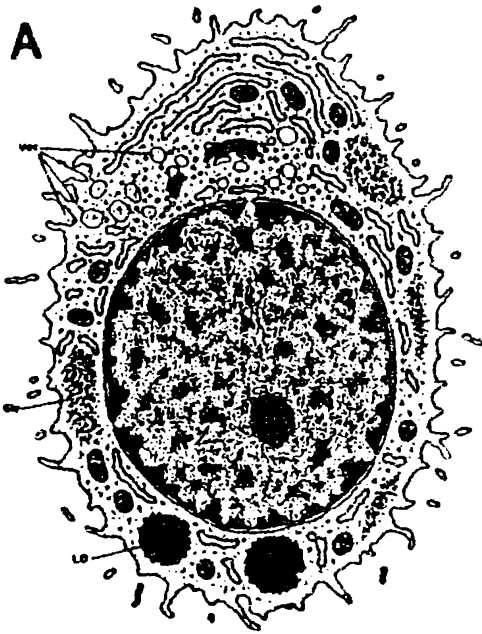
(١) خلايا الغضروف **Chondrocytes** والتي تقوم بإفراز المرقد الكولاجيني **Collagen matrex**

للمنطقة الغضروفية .

(٢) الخلايا المكونة للعظم **Osteoblast** .

(٣) الخلايا المحللة للعظم **Osteoclast** . وهي خلايا متعددة الأنوية تقوم بتحليل العظام .

وفيما يلي شكلا يبين تركيب خلايا العظم السابق ذكرها . حيث يمثل الشكل (A) خلايا الغضروف او Chondrocytes أما الشكل (B) فيمثل الخلايا المكونة للعظم Osteoblast ويمثل الشكل (C) الخلايا المحللة للعظم Osteoclast .



وفيما يلي جدولاً يبين تركيب العظم :

نوع المادة	إسم المادة	النسبة المئوية للوزن الجاف
بللورات غير عضوية	أملاح hydroxyapatite	٧٠ : ٦٥
مرقد عضوي	Osteoid	٣٥ : ٣٠

ويمثل بروتين الكولاجين حوالي ٤٠٪ من تركيب ال osteoid

ويمكن تقسيم التكوين الوظيفي للنسيج العظمي إلى وجهين هما :

(١) ذلك المعني بإنتاج وإفراز المرقد الكولاجيني للعظم والواقع خارج الخلايا العظمية .

(٢) ترسيب الكالسيوم المعدني hydroxyapatite crystals في هذا المرقد .

ويجدر بنا في هذا المقام من أن نوكد أن العظم ما هو إلا نسيج ديناميكي دائم

التغير طول حياة الجهاز الهيكلي .

ولا يقتصر تحديد طبيعة وسلوك النسيج العظمي علي أي من المرقد الكولاجيني أو

البللورات المعدنية خارج الخلايا العظمية أو الأنواع المتعددة من الخلايا المرتبطة بالعظم بل

أنهم جميعاً يمثلون تكويناً متفرداً من الوجهة العضوية وغير العضوية بالإضافة إلى الصفات

البيوكيميائية لتلك الأنواع من الخلايا العظمية لتؤكد ما للعظم من صفات ميكانيكية متفردة

تجعله قادراً علي حمل وتدعيم الأنسجة الرخوة في الجسم إلى جانب إعطاؤه القدرة كمخزن

ديناميكي لأيونات الكالسيوم والفوسفور اللازمة لإحداث التبات الذاتي المعدني في كل أجزاء

الجسم .

ويتم تخليق المرقد العظمي بيولوجياً كما يتم توزيعه وإفرازه وإضافة الأملاح إليه وفي

النهاية تحلله تبعاً لتأثير الإشارات الفسيولوجية والهرمونية عند وقت معين . ويتم إنتاج المرقد

العضوي بواسطة الخلايا المكونة للعظم (Osteoblast) بالطريقة الآتية :

- ١) تكوين جزيئات من كولاجين أولي (Protocollagen) داخل الخلايا المكونة للعظم بواسطة نظامها الريوسومي بالطريقة التآلفية لتحليل البروتين .
 - ٢) يتبلر الكولاجين الأولي (Polymerized) لتكوين لولب ثلاثي من ثلاثة خيوط يتكون كل خيط منها من تتابع أحماض أمينية خاصة .
 - ٣) يتكون طليع الكولاجين (Procollagen) نتيجة لعملية نزع الهيدروكسيل الإنزيمي (Enzymatic dehydroxylation) ثم (Glycosylation) ليكون جزيء كبير macromolecule
 - ٤) يتم إفراز طليع الكولاجين خارجيا في المسافة حول الخلايا المكونة للعظم حيث يحدث لها تحولات إضافية لتكوين مركب يعرف بالـ (Tropocollagen) .
 - ٥) يحدث بلمرة لك (Tropocollagen) لتكوين ليفات دقيقة (microfibrils) يتكون كل منها من ثلاثة جزيئات من الـ (Tropocollagen) .
 - ٦) تمر الليفات الدقيقة بعملية بلمرة لتكوين الألياف الكولاجينية النهائية .
ويأخذ الوقت بين تخليق المرقد العضوي خارج الخلايا المكونة للعظم ومعدنته (mineralization) حوالي ٥ : ١٠ أيام ويتوقف ذلك الوقت - علي ما يبدو - علي وجود فيتامين (D) ونواتجه التمثيلية .
- وتبدأ الخلايا المكونة للعظم Osteoblast في التميز وتنغمس داخل مرقد العظم Bone matrix علي هيئة خلية عظمية كبسولية Osteocyst بعد تمام إفرازها للكولاجين الأولي . وتستمر هذه الخلايا بعد ذلك في التميز حتي تصبح قادرة علي إفراز حبيبات كلسية في مرقد العظم . ويمكن لهذه الحبيبات من تسهيل تراكم الكالسيوم والفوسفور خارج الخلايا حيث يؤدي في النهاية إلي ظهور فوسفات الكالسيوم الغير بللوري . يتبلور فوسفات الكالسيوم بعد ذلك إلي تركيب أساسي للعظم يعرف بالـ hydroxyapatite structure داخل مرقد ألياف الكولاجين .

ولفهم التنظيم الهرموني للثبات الذاتي للكالسيوم والفوسفور فإنه من المهم الإشارة بأن النسيج العظمي نسيج ديناميكي دائم التغير في إتجاهات النشاط التمثيلي لمختلف خلاياه أو حركة تدفق المواد المعدنية داخل أو خارج مختلف أجزاء العظم .
ويمكن تقسيم كالسيوم العظم إلى صورتين أساسيتين :

الصورة الأولى : القابلة للتبادل وهي تنقسم بدورها إلى جزئين : الأول القابل للتبادل السريع وفيه يحدث التبادل دقيقة بدقيقة . والثاني القابل للتبادل البطيء .

الصورة الثانية : هي الصورة الثابتة وهي التي تساهم في عمليات إعادة صياغة العظم والتي تشمل علي معدته وزيادة تكوينه (كما في حالة النمو) وإخلاله .

وتقع كل من عمليتي تكوين العظام وإخلالها تحت تأثير المنظمات الهرمونية لتمثيل الكالسيوم . حيث تمثل كل من التبادل السريع والبطيء الإتزان الكيميائي بين العظم والسوائل خارج الخلايا .

ثالثا : الكليية :

لا تعتبر الكلية مسئولة عن الثبات الذاتي للإلكتروليتات في الجسم وترشيح وإزالة الفضلات النيتروجينية فحسب ، بل أنها تعمل أيضا كغدة صماء للعديد من أقسام الهرمونات والتي تشمل الصور من فيتامين (D) ذات النشاط الهرموني .

ويتم تنظيم مستوي الكالسيوم في الدم وعلي الأخص الصورة المتأينة منه من خلال التداخل بين تأثير كل من :

- ١) تحريك الكالسيوم من وإلى العظم .
- ٢) إمتصاص الكالسيوم من خلال الأمعاء .
- ٣) إعادة إمتصاص الكالسيوم المرشح من الكريات الكلوية من خلال الأنبيبات الكلوية .

ففي الإنسان مثلا يتم ترشيح حوال ١١ر٠٠٠ ملليجرام (٢٧٥ ملليمول) كالسيوم من الدم بواسطة الكريات الكلوية . إلا أن حوالي ٥ر : ١ ٪ من تلك الكمية المرشحة هي التي تفقد في البول بينما يعاد إمتصاص الكمية الباقية من خلال الأنبيبات الكلوية مما يعكس القدرة الفائقة لتلك الوحدات البولية علي إعادة إمتصاص الكالسيوم . فيفقد الإنسان يوميا ١٠٠ : ٢٠٠ مللجم من الكالسيوم في البول . بالإضافة إلي ما تقدم يوجد العديد من العوامل الغير هرمونية بالإضافة إلي هرمون الجاردرقية وفيتامين (D) ونواتجه التمثيلية قد تؤثر تعامل الكلية مع معدل إخراج الكالسيوم .

ومع وضع الطبيعة الديناميكية لسائل الكلية في الإعتبار - يمكن إفتراض أنه يمكن زيادة معدل فقد الكالسيوم في البول إما نتيجة إنخفاض معدل إعادة إمتصاصه عن طريق الأنبيبات الكلوية أو عن طريق زيادة معدل ترشيحه من خلال الكريات الكلوية أو كنتيجة للإثنين معا . ولزيادة معدل ترشيح الكالسيوم من الكريات الكلوية تأثير غير كبير علي معدل فقد الكالسيوم عن طريق البول . إلا أن حدوث هذه الزيادة في حالة إرتفاع معدل أو مستوي كالسيوم الدم يؤدي في العادة إلي خفض ملحوظ في معدل إعادة إمتصاص هذا الكاتيون من خلال الأنبيبات الكلوية .

ومن جهة أخرى فإن تنظيم مستوي الفوسفور في الدم لا يتم بنفس الدقة التي يتم بها تنظيم الكالسيوم . حيث يتم إمتصاص حوالي ٤٠ : ٦٠ ٪ من الفوسفور المتاح في الغذاء من خلال الأمعاء . ويتم ترشيح فوسفور الدم الغير عضوي أيضا بكفاءة عن طريق الكريات الكلوية . حيث تبلغ الكمية المرشحة يوميا ٦ر٠٠٠ : ١٠ر٠٠٠ ملليجرام ويعاد إمتصاص ٨٠ : ٩٠ ٪ من هذه الكمية المرشحة . وبالتالي فيبلغ معدل الفقد اليومي من الفوسفور الغير عضوي في البول ٧٠٠ : ١٥٠٠ ملليجرام . وعليه فيفقد كمية أكثر من الفوسفور يوميا في البول بالمقارنة بالكمية المفقودة من الكالسيوم . ويلعب هرمون الجاردرقية

وفيتامين (D) ونواتجه التمثيلية أدوارا هامة في تنظيم كمية الفوسفات التي يتم إخراجها يوميا عن طريق البول وهو ما سنتناوله فيما بعد .

وتصبح الأنبيات الكلوية أكثر قدرة علي إعادة إمتصاص الفوسفات من البول إذا ما قورنت بقدرة الكريات الكلوية علي ترشيحها في البول تحت ظروف تحديد كمية فوسفات الغذاء . مما يؤدي إلي حفظ هذا الأنبيون الهام للجسم . وعلي النقيض في حالة زيادة فوسفات الغذاء . فقد ترتفع - في هذه الحالة - تركيزات الفوسفور في بلازما الدم مما يؤدي إلي زيادة معنوية في كمية المفرز منه في البول .

ميكانيكية تحقيق الثبات الذاتي لكل من الكالسيوم والفوسفور :

Calcium and Phosphorus Homeostasis:

يتحقق الثبات الذاتي لكل من الكالسيوم والفوسفور بحدوث نوع من التوافق الشديد بين معدلات إمتصاصهما من الأمعاء الدقيقة وتراكمهما وإعادة إمتصاصهما بواسطة الأنسجة العظمية وإفرازهما عن طريق الكلي .

وتشمل المنظمات الصماء لتمثيل الكالسيوم والفوسفور ثلاثة منظمات منها هرمونين ببتيديين هما هرمون يفرز من الغدة الجاردرقية (PTH) Parathyroid hormone وهرمون آخر يفرز من الغدة الدرقية هو الكالسيتونين (CT) Calcitonine أما المنظم الثالث فهو فيتامين (D) ونواتجه التمثيلية . ويعكس التأثيرات المتبادلة والمتكاملة لتلك المنظمات الثلاثة علي الإحتفاظ بدرجة عالية من الثبات الذاتي لكل من الكالسيوم والفوسفور دورهما الدقيق والهام في العمليات الحيوية في الحيوانات الراقية . ولا يقتصر ضرورة وجود درجة عالية من الثبات الذاتي للكالسيوم والفوسفور علي الدم فحسب بل يوجد هذا الثبات علي نسبتيهما في جميع السوائل البين خلوية أي الموحودة خارج الخلايا. وعليه فنلاحظ أنه كلما زادت دقة درجة الثبات الذاتي لأي عنصر أو مكون أو مادة في الجسم كلما كانت هناك ميكانيكية وعلاقة هرمونية دقيقة لتحقيق وتأكيد حدوث وإستمرار هذه الدرجة من الثبات الذاتي .

ويوجد الكالسيوم في بلازما الدم علي ثلاثة صور

(١) حر أو متأين Free or ionized .

(٢) مركب أو متحد مع أيونات عضوي مثل السترات .

(٣) مرتبط مع البروتينات .

وترتبط نحو ٤٥ ٪ من نسبة الكالسيوم الكلية بالبروتين . حيث يكون غالبية هذا الإرتباط بألبومين السيرم . ويتراوح تركيز أيونات الكالسيوم الحرة في الظروف الفسيولوجية العادية ما بين ٩ : ١٠ر٥ / ١٠٠ ملليجيم / ١٠٠ ملليلتر . ويشير إختلال تركيزها عن تلك الحدود إلي إمكانية حدوث خلل في الهرمونات المنظمة للكالسيوم . ويتم إنفراد أيونات الكالسيوم الحرة في بلازما الدم عن طريقين : الأول نتيجة للتأثيرات الهرمونية والثاني نتيجة لحدوث تغير في تركيز بروتينات البلازما . وعلي العموم تشير كل الدلائل علي أن أيونات الكالسيوم هي الصورة المؤثرة من الناحية البيولوجية علي مختلف العمليات الحيوية بالجسم .

وبالنسبة للفوسفور - فلا يلاحظ مثل ذلك التنظيم الدقيق لتركيز مختلف أيونات الفوسفات في البلازما . ويتراوح تركيز أيونات الفوسفات في بلازما الدم تحت الظروف الطبيعية ما بين ٢ر٥ : ٤ر٣ ملليجيم / ١٠٠ ملليلتر من البلازما وترتبط حوالي ١٠ ٪ من كمية الفوسفات بالبروتين وتظل الكمية الباقية علي صورة فوسفات أحادية أو فوسفات ثنائية حيث تتوقف نسبة كل منها علي درجة pH الدم . وللفوسفات العديد من الوظائف البيولوجية تمتد من دورها كأيونات غير عضوية إلي مشاركتها المتعددة كفوسفات عضوية في تكوين البروتينات الإنزيمية والتركيبية وكذا الأحماض النووية .

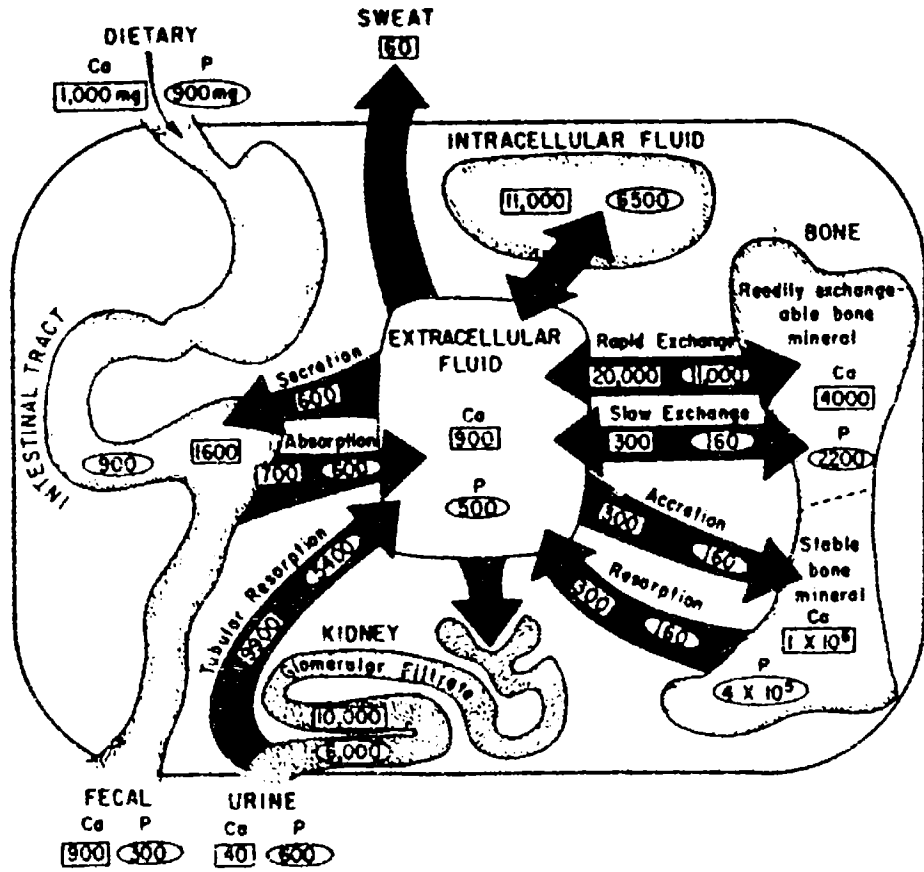
وكما سبق لنا ذكره - فتعتبر الأمعاء والكلي والعظم الأعضاء الأساسية المشاركة في حفظ الثبات الذاتي لكل من الكالسيوم والفوسفور . ونضيف هنا أن للهرمونات الثلاثة المنظمة للكالسيوم القدرة علي التكامل في تأثيراتها البيولوجية لحفظ درجة الثبات الذاتي لكل من الكالسيوم والفوسفور . فيلعب فيتامين (D) دور دائم وسائد في زيادة معدل إمتصاص

الكالسيوم والفوسفور من الأمعاء . وينظم كمية المتص منهما تبعاً لمدي الإحتياجات الغذائية والفسولوجية للجسم وبواسطة إشارات فسيولوجية معينة . ويحدث توازن دقيق في العظام بين معدلات ترسيب وتحريك الكالسيوم والفوسفور . كما يحدث توازن في الكلبي أيضاً بين معدلات إعادة امتصاصهما أو إفرازهما . ويؤدي هذا التوازن الذي يبدأ فور دخول الكالسيوم والفوسفور المتص إلي بلازما الدم إلي الوصول إلي درجة الثبات الذاتي المطلوبة لهما . ففي حالات زيادة أو نقص معدلات إمتصاص الكالسيوم والفوسفور من الأمعاء يتجه مسار عملية التوازن إما إلي زيادة تحريكهما من العظم أو زيادة إفرازهما في البول للمحافظة علي مستوي كالسيوم الدم عند الحدود الفسيولوجية العادية ويرتفع مستوي كالسيوم السيرم أيضاً عند زيادة أو تنبيه معدل إمتصاصه من الأمعاء أو تنبيه معدل تحريك كالسيوم العظم أو بواسطة تنبيه هرمون الجاردرقية أو زيادة معدل إعادة إمتصاصه من الأنابيب الكلوية .

ويعتبر العظم عضواً أساسياً أو رئيسياً في تمثيل الكالسيوم والفوسفور . ويوجد العديد من العمليات الهرمونية المنظمة والحاكمة لمعدلات واتجاه عمليات التمثيل الغذائي للكالسيوم والفوسفور سنتناولها بالشرح فيما بعد .

ويمتص كل من الكالسيوم والفوسفور داخل الجسم من خلال الإثني عشر والمعوي الصائم (Jejunum) وفي الإنسان . يضاف ٦٠٠ : ٧٠٠ ملليجرام من الكالسيوم ناتجة من الإفراز المعدي علي محتوى الأمعاء من الكالسيوم بالإضافة إلي كالسيوم الغذاء . ويبلغ الكمية من الكالسيوم المعاد إمتصاصها في الدم من مجموع كمية الكالسيوم في الفراغ المعوي والتي تتراوح ما بين ١٦٠٠ : ١٧٠٠ ملليجرام حوالي ٧٠٠ ملليجرام فقط وتخرج الكمية المتبقية ومقدارها ٩٠٠ : ١٠٠٠ ملليجرام مع البراز. ويحدث التوازن في مستوي الكالسيوم في الدم بعد دخوله إلي الدورة الدموية نتيجة للتوازن الحادث بين الكمية الداخلة والخارجة منه في العظام والكمية المرشحة منه في البول والمعاد إمتصاصها بواسطة الأنبيبات الكلوية . بالإضافة

لحدوث التوازن بين السوائل الخلوية الخارجية والداخلية وهو ما يوضحه الشكل التالي :



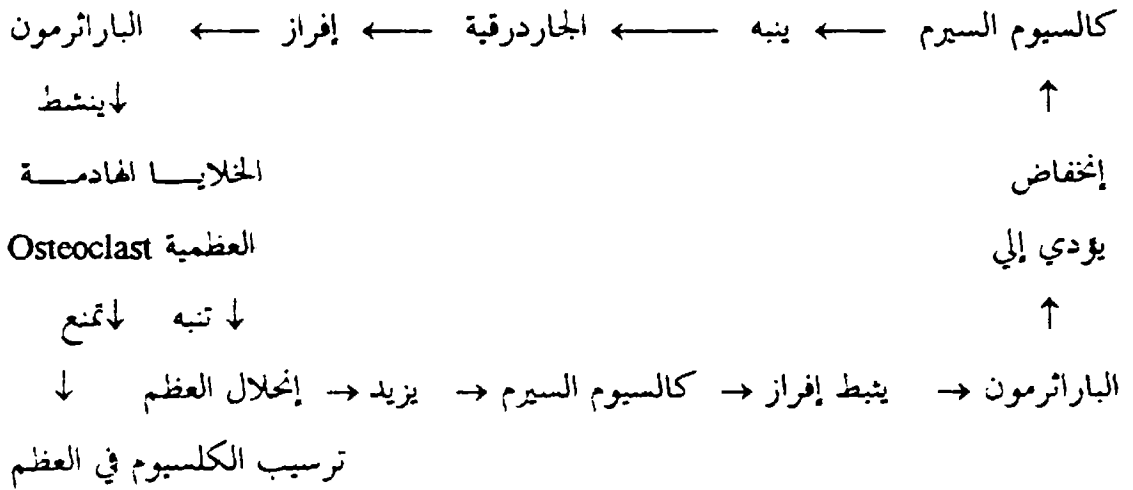
النظريات المقسرة لميكانيكية تحقيق الثبات الذاتي لكل من الكالسيوم والفوسفور :

لقد كان من المعتقد قبل معرفة الدور الحيوي الذي يلعبه كل من الكالسيوم وفيتامين (D) ونواتجة التمثيلية بالإشتراك مع هرمون الجاردرقية في تنظيم مستويات كل من الكالسيوم والفوسفور في الدم ومختلف سوائل الجسم ثابتا عند الحدود الفسيولوجية لكل جنس من أجناس الحيوانات المختلفة أن هرمون الجاردرقية الأهمية الكبرى في تنظيم أيونات الكالسيوم في سوائل الجسم حيث يتركز فعله البيولوجي - حسب هذا الاعتقاد - عن طريقين هما الكلي حيث تنظم إخراج الفوسفات الغير عضوية في البول والعظم حيث يساعد

علي تحريك الكالسيوم من العظام إلى الدم . لذا وضعت نظريات لمحاولة تفسير ميكانيكية الفعل البيولوجي لهرمون الجاردرقية نذكر منها النظريتين الآتيتين :

أولا : النظرية العظمية Osteous Theory :

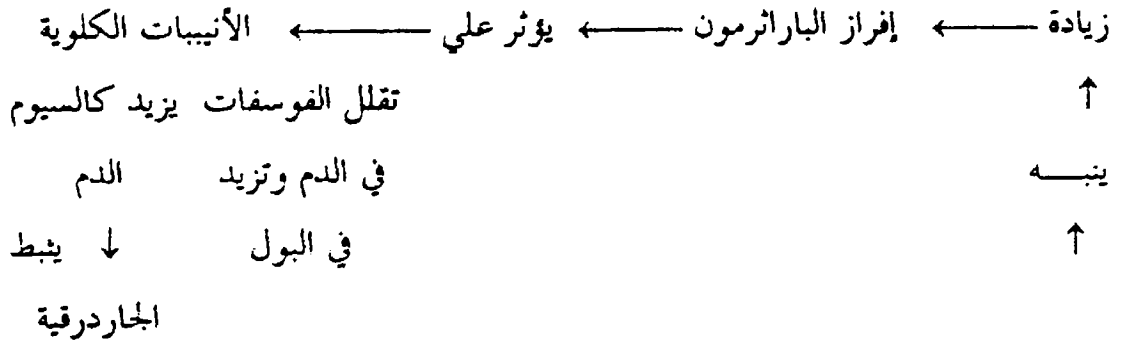
وملخص هذه النظرية أنه عندما ينخفض مستوى كالسيوم سIRM الدم تتنبه الغدة الجاردرقية فيزيد معدل إفرازها لهرمون الباراثرمون الذي يعمل علي زيادة نشاط الخلايا الهادمة العظمية Osteoclast في إنحلال العظم Osteolysis وانتقال الكالسيوم منه إلى سIRM الدم فيرتفع مستواه في السIRM مما يكون له تأثير إغثذائي عكسي علي معدل إفراز الباراثرمون (تنقص الكمية المفرزة منه) فيقل عندئذ نشاط الخلايا الهادمة العظمية مما يسمح بترسيب الكالسيوم الزائد في العظم وينخفض تبعاً لذلك كالسيوم الدم مرة أخرى مما يؤدي إلى تنبيه الجاردرقية لإفراز الباراثرمون ... وهكذا . ويمكن تبسيط ذلك كما يلي :



ثانيا : النظرية الكلوية Renal Theory :

ويبي جوهر هذه النظرية علي أساس أن للباراثرمون تأثير علي الأنبيبات الكلوية حيث يقلل من مقدرتها علي إمتصاص أو إعادة إمتصاص الفوسفات من البول فيزيد نتيجة لذلك تركيز الفوسفات في البول ويقل تركيزها في الدم مما يستتبعه زيادة تركيز الكالسيوم في

الدم فيؤدي ذلك إلى تثبيط إفراز الباراثرمون فينخفض تركيزه مما يساعد علي زيادة مقدرة الأنبيبات الكلوية علي إعادة امتصاص الفوسفات من البول ويقل تركيزها في البول ويزيد تركيزها في الدم مما يؤدي إلي قلة تركيز الكالسيوم في الدم فيزداد من حديد معدل إفراز الباراثرمون ... وهكذا . ويمكن تبسيط ذلك فيما يلي :



كالسيوم الدم — يقل — الأنبيبات الكلوية — يؤثر علي — الباراثرمون — يقل إفراز
تزيد الفوسفات في
الدم وتقل في البول

ما تقدم يتضح لنا أن أساس النظرية الأولى مبني علي العلاقة العكسية بين درجة تركيز كالسيوم السيرم ودرجة نشاط الغدة الجاردرقية علي إفراز الباراثرمون . ومعتقوا فكر هذه النظرية لا يعطون للعلاقة بين تركيز الكالسيوم وتركيز الفوسفات أي إعتبار . ولكن إهتمامهم الأساسي منصب علي إستجابة الخلايا الهادمة العظمية لتأثير الباراثرمون وما تستتبعه هذه الإستجابة من تغيير في درجة تركيز كالسيوم السيرم .

أما أساس النظرية الثانية فمبني علي العلاقة العكسية بين تركيز كل من الفوسفات والكالسيوم . وهم في ذلك يعطون كل الأهمية إلي تأثير الباراثرمون علي الأنبيبات الكلوية والتي ونتيجة لإستجابتها لفعل الباراثرمون تغير من درجة تركيز الفوسفات إرتفاعا أو إنخفاضاً مما يستتبعه تغير عكسي في درجة تركيز الكالسيوم في الدم .

ومهما اختلفت النظريتان إلا أنهما يتحدان في جوهر واحد وهو وجود علاقة عكسية مباشرة بين تركيز الكالسيوم في الدم وكمية المفرز من الباراثرمون . ولقد أغفلت النظريتان العلاقة العكسية بين معدل إفراز الباراثرمون من الجاردرقية والكالسيتونين من الدرقية كما أغفلتا الدور الحيوي لكل من الكالسيتونين وفيتامين(D) ونواتجه التمثيلية في إحداث الثبات الذاتي لكل من الكالسيوم والفوسفور في سوائل الجسم المختلفة . وهو ما سنقوم بشرحه بشئ من التفصيل فيما يلي :

الدور الحيوي لكل من هرمون الجاردرقية والكالسيتونين وفيتامين(D) ومشتقاته التمثيلية في إحداث الثبات الذاتي للكالسيوم والفوسفور :

(١) هرمون الجاردرقية :

يعتبر كل من الكلي والعظم الأعضاء الأساسية المعرضة لفعل هرمون الجاردرقية . ولو أن لهذا الهرمون تأثير علي الأمعاء . إلا أن هذا التأثير يكون غير مباشر حيث يتحقق نتيجة لتأثيره التنشيطي في تنبيه تخليق الكلي للـ $1,25(OH)_2D_3$.

وتتلخص التأثيرات البيولوجية لهرمون الجاردرقية في أنه يؤدي إلي زيادة كل من :

(١) تركيز كالسيوم البلازما .

(٢) معدل إفراز الكلي للفوسفات المحتوية علي الهيدروكسي برولين لتقليل إفراز الكالسيوم .

(٣) معدل التحلل العظمي Osteolysis بواسطة خلايا الـ Osteoclast والـ Osteocytes .

(٤) يزيد معدل تحول الـ $25(OH)_2D_3$ إلي الـ $1,25(OH)_2D_3$ في أنسجة الكلي .

ويستجيب العظم لتأثيرات هرمون الجاردرقية علي مرحلتين حيث يعمل - خلال دقائق

من حقنه - علي تحريك معادن العظام ورفع مستويات الكالسيوم والفوسفور في الدم. وتستهمل

هذه الخاصية في التقدير البيولوجي للهرمون في الحيوانات المستأصل غددها الجاردرقية

ويعمل - علي المستوي البطيء - علي زيادة حجم وعدد الخلايا الهادمة العظمية (Osteoclasts)

فينقلب التوازن بين تلك الخلايا وخلايا البناء العظمي (Osteoblast) ويعاد صياغة معدل إنحلال العظم فيكون معدلات التحلل العظمي أعلى قليلا من معدلات البناء . مما يؤدي إلى توازن هيكل سلي لكل من الكالسيوم والفوسفور . ويستتبع استمرار معدلات إنحلال العظام زيادة معدل إفراز الإنزيمات الليزوسومية (Lysosomal enzymes) لتحريك المرقد العظمي (bone matrex) مما يؤدي إلى زيادة مستويات الحمض الأميني هيدروكسي برولين (hydroxyproline) في الدم .

وينبه هرمون الجاردرقية إخراج الفوسفات في البول بينما يشجع إعادة إمتصاص الكالسيوم . ويتم ذلك من خلال التأثير على الأنبيبات الكلوية القريبة (Proximal tubule) في النفرون (الوحدة البولية في الكلي) .

ويعمل الباراثرمون بالإضافة إلى ذلك على زيادة معدل إخراج البوتاسيوم والصوديوم والبيكربونات والأحماض الأمينية مع خفض إفراز الأمونيا والكالسيوم .

ولا زالت طبيعة تأثيرات هرمون الجاردرقية على خلايا العظم والكلي غير واضحة الفهم حتى الآن . إلا أن هناك من الدلائل ما يشير إلى أن للهرمون القدرة على تنبيه إنزيم الأدينيلات سيكلاز (adenylate cyclase) وتكوين الـ (cAMP) . ولم يمكن حتى الآن تحديد طبيعة مستقبلات الهرمون على جدر خلايا العظام إلا أنه أمكن تمييزها في الكلي . ويمنع إنخفاض تركيز الصوديوم خارج الخلايا من إمكانية تأثير هرمون الجاردرقية على معدل تشرب الكالسيوم عن طريق كل من خلايا العظام والكلي . وبالتالي فيفترض أيضا أن الهرمون يقرم بتنبيه إفراز الكالسيوم من العظام وإعادة إمتصاصه من خلال الأنبيبات الكلوية عن طريق ميكانيكية التبادل بين الصوديوم والكالسيوم . غير أنه من غير الواضح ما إذا كانت كل التأثيرات البيولوجية لهرمون الجاردرقية على الأنسجة الكلوية والعظمية تقع تحت التأثير المنظم للـ (cAMP) أو أن هناك سبل مستقلة أخرى لإستخلاص التأثيرات البيولوجية لهذا الهرمون .

٢) الكالسيتونين ————— Calcitonine :

يفرز الكالسيتونين كما سبق أن ذكرنا من خلايا (C cells) الموجودة داخل الحويصلات الغدية للدرقية أو في المسافات بين حويصلية بها . ويعتبر تركيز أيونات الكالسيوم في بلازما الدم والسوائل بين خلوية من أهم العوامل الفسيولوجية التي تؤثر علي مدى إفراز خلايا (C) للكالسيتونين . ويفرز الكالسيتونين باستمرار تحت الظروف الطبيعية من تركيز الكالسيوم في الدم ويزداد معدل إفرازه كإستجابة لإرتفاع نسبة الكالسيوم في سريم الدم . ولأيونات الماغنسيوم تأثير مماثل في هذا الشأن . إلا أن هذا التأثير يلاحظ فقط تحت الظروف التحريية ومصاحبة للمستويات الغير فسيولوجية من الماغنسيوم .

وتخزن خلايا (C) كميات وفيرة من الكالسيتونين في سيتوبلازمها علي صورة حبيبات إفرازية تخرج من تلك الخلايا بسرعة إلي الشعيرات الدموية بين الحويصلية عند إرتفاع نسبة الكالسيوم في الدم حيث تتحول إلي هرمون . فإذا حدث تنبيه نتيجة إرتفاع كالسيوم الدم فإن ذلك يستتبعه زيادة في الحبيبات الإفرازية مع إرتفاع في عملية التخليق الطبيعي للهرمون وزيادة إفرازه . وتتضخم الشبكة الاندوبلازمية (Endoplasmic reticulum) في خلايا (C) بما عليها من ريبوسومات في هذه الحالة . كما تتضخم الخلايا نفسها كإستجابة لإستمرار إرتفاع تركيز الكالسيوم في سريم الدم . ويتلاشي التأثير التنيهي لتكوين الكالسيتونين ويزداد تجمع الحبيبات الإفرازية في سيتوبلازم خلايا (C) عند إخفاض كالسيوم السريم . ويعتبر تخزين كميات كبيرة من المواد المكونة للكالسيتونين في خلايا (C) وسرعة إفراز الهرمون كإستجابة لأي زيادة في كالسيوم سريم الدم عن الطبيعي إنعكاسا للدور الفسيولوجي للكالسيتونين كهرمون طوارئ يمنع زيادة تركيز الكالسيوم في الدم .

ويزداد إفراز الكالسيتونين كإستجابة لإرتفاع نسبة الكالسيوم في العليقة وحتى قبل حدوث أي زيادة في نسبة كالسيوم الدم . وقد يرجع ذلك إما إلي زيادة حساسية

الكالسيوم لأي زيادة ولو طفيفة أو غير محسوسة في كالسيوم الدم أو إلى نوع من الإستجابة أو الفعل العكسي بين الكالسيوم وبعض الهرمونات الهضمية ذات الحساسية الشديدة لنسبة الكالسيوم في العصارات الهضمية . ولقد أثبتت نتائج التجارب العملية أن لكل من الجاسترين (Gastrin) وقرينه المخلوق بتاحاسترين (Pentagastrin) والبنكريوزيمين (Pancreozyzen) والجلوكاجون (Glucagon) تأثير منه علي إفراز الكالسيوم تحت الظروف العملية مما يعطي دلالة قوية علي أن للهرمونات الهضمية تأثير منه لإفراز الكالسيوم في مراحل مبكرة ليتمكن من منع أي إرتفاع في مستوي كالسيوم الدم عند زيادة كالسيوم العليقة . ومما يؤكد علاقة تلك الهرمونات الهضمية بمعدل إفراز الكالسيوم ما لوحظ من تنبيه إفرازه بعد تناول عليقة عالية المستوي من الكالسيوم . كما يرتفع معدل إفراز الكالسيوم في حالات الحمل وإدرار اللبن .

ويؤدي حقن الكالسيوم أو تنبيه إفرازه إلى خفض مستوي كالسيوم السيرم (hypocalcemia) مصحوبا بـخفض مستوي الفوسفات (hypophosphatemia) . ويعتبر تأثير كل من هرمون الجاردرقية والكالسيوم متعارضين (Antagonistic) من حيث معدل ترسيب الكالسيوم في العظام ومتعاونين (Synergistic) في خفض إعادة إمتصاص الفوسفات من الأنبيبات الكلوية .

ويرجع تأثير الكالسيوم علي خفض كالسيوم الدم أساسا كنتيجة لخفض معدل خروج الكالسيوم من الهيكل العظمي إلى الدم . وبالتالي إلى تأثيره المثبط والوقتي علي هرمون الجاردرقية ليسمح بترسيب الكالسيوم في الهيكل العظمي ومنع زيادته في الدم . كما يكون خفض مستوي فوسفات الدم كنتيجة للتأثير المباشر للكالسيوم لزيادة معدل إنتقال الفوسفات من بلازما الدم إلى الأنسجة الرخوة والعظام وعدم السماح بإنتقالها من العظام إلى الدم . ولا يرتبط فعل الكالسيوم بفيتامين (D) حيث يتشابه التأثير بين كل من الحيوانات

المغذاه علي علائق خالية من الفيتامين وتلك المغذاه علي علائق غنية به .

ويعزي التأثير المثبط للكالسيتونين علي إنتقال كالسيوم العظام إلي الدم نتيجة لفعل الباراثرمون إلي تأثيره المثبط علي الخلايا الهادمة العظمية أو إخلال العظم (Osteolysis). ويزيد الكالسيتونين من معدل إفراز الكالسيوم والصوديوم والكلوريد في البول وهو بذلك ذو تأثير عكسي لتأثير الباراثرمون الذي يعمل علي إعادة إمتصاص الكالسيوم وأيونات الإيدروجين . وعموما يقترح وجود ثلاثة وظائف بيولوجية هامة - علي الأقل - للكالسيتونين .

(١) وقاية الحيوانات الصغيرة والحدیثة الولادة من إرتفاع مستوي كالسيوم الدم بعد الأكل .

(٢) إبطال مفعول هرمون الجاردرقية في تحريك كالسيوم وفوسفور العظام .

(٣) تنبيه معدل إخراج الفوسفور والكالسيوم في البول عن طريق الكلبي .

هذا ويمكن الوصول إلي إستنتاج هام هو أن، كل من الكالسيتونين والباراثرمون يعملان في توافق تام علي إيجاد نوع من التأثير الإغذائي العكسي السالب المزدوج Dual negative feed - back centrol mechanism لحفظ تركيز الكالسيوم في السوائل البين خلوية علي درجة عالية من الثبات . ولقد دلت الدراسات علي أن الباراثرمون هو المسئول الرئيسي عن تنظيم كالسيوم الدم بدقة بدقيقة تحت الظروف الطبيعية بينما يعتبر الكالسيتونين هرمون الطوارئ أي الهرمون الذي يعمل بفاعلية عند الإرتفاع الفجائي في كالسيوم الدم .

من كل ما تقدم نري أنه بعد إكتشاف الكالسيتونين ومعرفة تأثيراته البيولوجية المختلفة . أصبحت النظريات السابق الإشارة إليها والمتناولة شرح ميكانيكية تأثير الباراثرمون علي تحقيق الثبات الذاتي لكل من الكالسيوم والفوسفور محتاجة لشيء من التعديل ليوضع في الإعتبار التأثير العكسي بين الباراثرمون والكالسيتونين إلي جانب التأثير العكسي بين نسبة أو مستوي الكالسيوم في الدم ومعدل إفراز كل من الباراثرمون والكالسيتونين . وكذا العلاقة العكسية بين تركيز كل من الكالسيوم والفوسفور . فلإرتفاع تركيز الكالسيوم في الدم مثلا

تأثيرين عكسيين فهو يثبط إفراز الباراثرمون بينما ينبه إفراز الكالسيونين ليعمل الأخير علي خفض تركيز الكالسيوم في الدم بالطريقة السابق تناولها . فالعلاقة بين مستوي الكالسيوم في الدم ودرجة إفراز الباراثرمون علاقة عكسية سالبة بينما هي عكسية موجبة بين مستوي كالسيوم الدم ومعدل إفراز الكالسيونين .

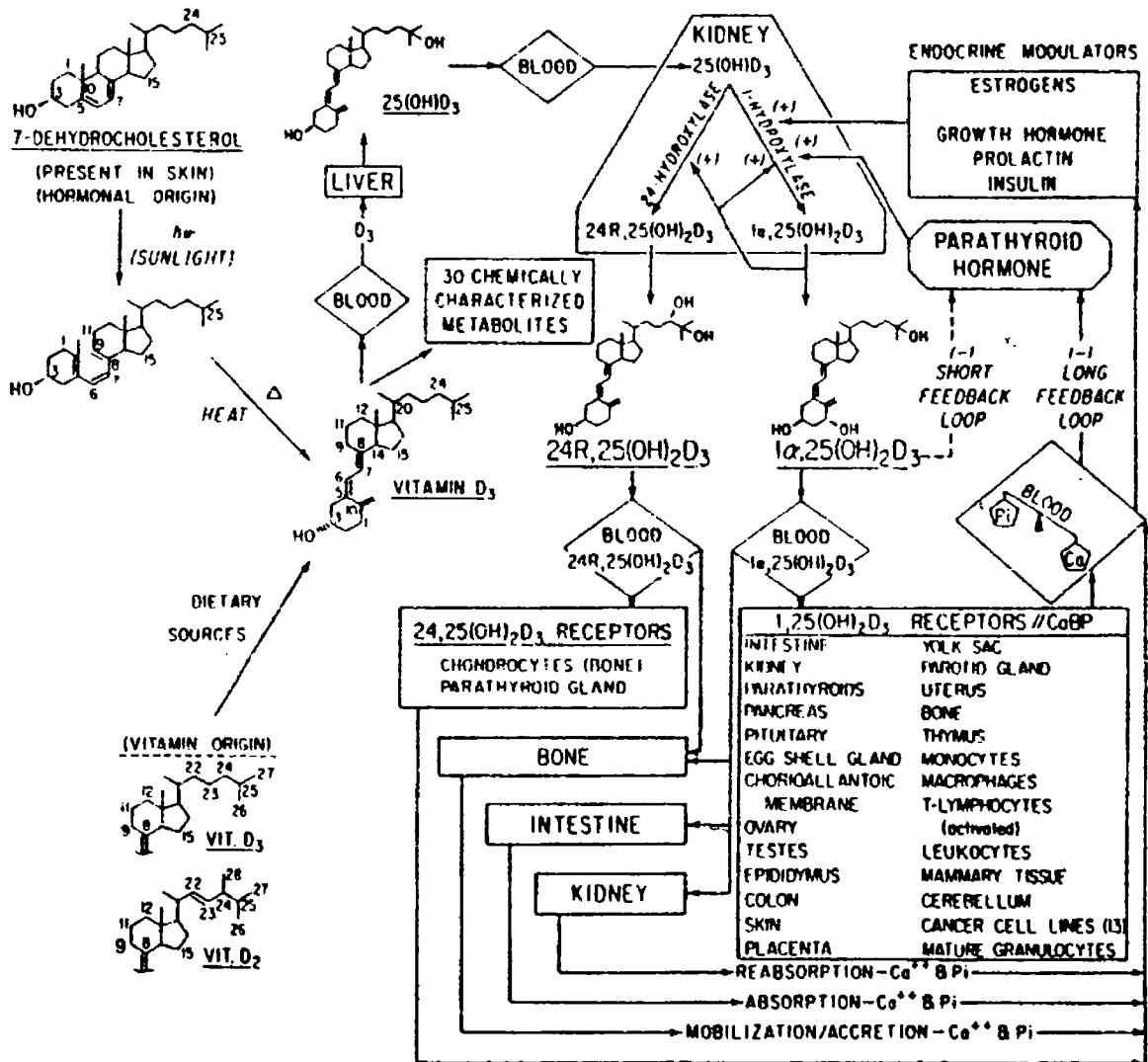
٣) فيتامين (D) ونواتجه التمثيلية :

يتقارب تأثيرات كل من هرمون الجاردرقية وفيتامين (D) مع وجود بعض الفروق بين تلك التأثيرات . فبينما ينظم الباراثرمون توازن الكالسيوم والفوسفات معا في الجسم فإن تأثير فيتامين (D) يتلخص في تحريك الكالسيوم من الأنسجة الرخوة بالإضافة إلي تحريك الفوسفور المصلي إلي فوسفور غير عضوي . كما يساعد فيتامين (D) علي إمتصاص الكالسيوم من الأمعاء في حالات نقص الباراثرمون خاصة . وعليه فإعطاء الفيتامين في حالات نقص الباراثرمون يحسن من الأعراض المرضية الناتجة . ولقد وجد أن إعطاء الـ Dihydroxycholecalciferol الذي يحضر نتيجة لإختزال فيتامين (D) يعطي نتيجة أحسن من إعطاء الفيتامين (Colecalciferol) في هذه الحالات . وما سوف نسوقه من أمثلة يوضح لنا العلاقة بين الباراثرمون وفيتامين (D) .

١) عند حقن مجموعة من الحيوانات بفيتامين (D) ومجموعة أخرى بالباراثرمون لا تتأثر نسبة الكالسيوم في سIRM دم المجموعة الأولى بينما تزداد أيونات الكالسيوم في سIRM دم حيوانات المجموعة الثانية (المحقونة بالباراثرمون) .

٢) يؤدي حقن مجموعة من الحيوانات المصابة بالكساح بمقادير علاجية من فيتامين (D) إلي زيادة كل من كالسيوم وفوسفور سIRM الدم يستتبعه زيادة ترسيبهما في العظم وشفاء الحيوانات من الكساح . بينما يؤدي حقن مجموعة أخرى من هذه الحيوانات بالباراثرمون إلي زيادة حالتها سوءا حيث يزيد كمية الفاقد من الكالسيوم في البول نتيجة نزعة من العظام .

(٣) يزيد حقن الحيوانات المنزوع غدها الجاردرقية بالباراثرمون نسبة الكالسيوم ويقلل نسبة الفوسفور في سIRM الدم . أما الحقن بفيتامين (D) فيزيد كل من كالسيوم وفوسفور السIRM .
 وليس لجزيء فيتامين (D) في حد ذاته قيمة من الناحية النشاط البيولوجي بل ترجع كل الاستجابات البيولوجية لنواتجه التمثيلية وهي الـ $1,25(OH)_2D_3$ والـ $24,25(OH)_2D_3$.
 ويوضح الشكل التالي مجال نظام فيتامين (D) Scope of Vit.D endocrine system



يلاحظ أن (hv) تعني الإشعاع فوق بنفسجي والـ (Pi) تعني الفوسفور الغير عضوي .

وينتج الـ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ والذي يعتبر هرمون إستيرويدي نتيجة لإشارات فسيولوجية شديدة الدقة ناتجة عن إحتياجات الجسم من الكالسيوم وذلك بأسلوب تنظيمي مزدوج الشكل . فقد يتعطل أو يتأخر النشاط الإنزيمي لإنزيم 1-hydroxylase عند حدوث أي تغيير أيوني في بيئة ميتاكوندريا الكلبي والناشئ عن تراكم أو إفراز الكالسيوم و/ أو الفوسفات الغير عضوي وذلك خلال مجال وقي يقدر بالدقيقة . وقد يظهر لهرمون الجاردرقية القدرة علي تنبيه إنتاج هرمون الـ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ربما عن طريق تنبيه لعملية التخليق الحيوي لإنزيم الـ 1-hydroxylase وذلك في مجال وقي يقدر بالساعات . ويعتبر الـ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ هرمون منبه لإنتاج هرمون آخر يعرف بالـ $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. وعليه فيتم إفراز تلك النواتج التمثيلية لفيتامين (D) وسيرها في الدورة الدموية . ويوجد من الدلائل القوية ما يشير إلي وجود مجري إغذائي عكسي قصير Short feedback loop لهذه النواتج التمثيلية لتعديل أو خفض إفراز هرمون الجاردرقية . كما يوجد دلائل أخرى علي أنه قد يكون لكل من الإستروجينات والأندروجينات وهرمون النمو والبرولاكتين والإنسولين تأثير علي معدل الإنتاج الكلوي من هرمون الـ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. وعليه فقد أصبح واضحا كون الكلي عدة صماء - من المفهوم الكلاسيكي - لها القدرة علي إنتاج كميات مناسبة من كل من الـ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ و الـ $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ بطريقة فسيولوجية تنظيمية .

ويحتوي بلازما الدم علي نوع خاص من البروتين يسمى البروتين المرتبط بفيتامين (D) والذي يسمى علميا بـ Vitamin D binding protein (DBP) والذي يستخدم لنقل فيتامين (D) وهو يشبه من الناحية الوظيفية الجلوبيولين المرتبط بإسترويد القشرة والمسمى علميا بـ Corticosteroid binding globulin (CBG) الذي يحمل الجلو كوكورتيكويدات Glucocorticoids والجلوبيولين الذي يحمل الهرمونات الإسترويدية والمسمى علميا بـ Steroid hormone binding globulin (SHBP) والتي تنقل الإستروجينات أو الأندروجينات

وال (DBP) حمضي قليلا (pH 5.2) جليكوبروتيني وحيد القطعة (Monomeric glycoprotein) ذو وزن جزيئي ٥٣٠٠٠٠ يخلق ويفرز بواسطة الكبد كمكون رئيسي في البلازما . وبماثل الـ (DBP) تركيبيا مع الألبومين وألفا فيتو بروتين *alfa feto protein* مما يدعو إلى الاعتقاد أن هذه البروتينات الثلاثة تنشأ من عائلة واحدة من حين متضاعف (multigen family) ينحدر من حين سلفي مشترك (Duplication of common ancestral gene) .

ويبدو أن الـ (DBP) عبارة عن بروتين متعدد الوظائف حيث يتميز بالآتي :

(١) قدرته علي حمل فيتامين (D) ونواتجه التمثيلية مثل الـ $1,25(OH)_2D_3$ والـ $25(OH)_2D_3$ والـ $24, 25(OH)_2D_3$.

(٢) قدرته علي حمل مونوميرات الأكتين (Monomers of Actin) مما يمنع بلمرتها في الدم.

(٣) يرتبط بالجلوبين المناعي (immunoglobulin) الموجود علي سطح الكرات الليمفاوية من النوع (β lymphocytes) .

ويتشابه طريقة فعل أو تأثير فيتامين (D) ونواتجه التمثيلية أساسا مع ميكانيكية تأثير الهرمونات الإسترويدية . فلقد أوضحت الدلائل البيوكيميائية علي وجود مستقبلات للـ $1,25(OH)_2D_3$ في ٢٥ نسيج مختلف علي الأقل فليس من المستغرب وجود تلك المستقبلات في الأعضاء المستهدفة الكلاسيكية مثل الأمعاء والكلي والعظام بالإضافة إلى وجودها علي البنكرياس وغدة قشرة البيض والغدة الجاردرقية والغدة النخامية وخلايا النظام الشبكي الإندوثليومي *reticuloendothelial system* والمخيخ . ويؤكد ذلك تعدد أو تباين تأثيرات نظام فيتامين (D) الهرموني في تحقيق الثبات الذاتي للكالسيوم .

ومستقبل الـ $1,25(OH)_2D_3$ عبارة عن بروتين ذو وزن جزيئي ٦٧٠٠٠ يرتبط به إرتباطا شديدا وبمخصص شديد له . ويجب أن يحتوي المركب المرتبط علي ثلاثة مجموعات هيدروكسيلية علي ذرات الكربون 1 α , 3 β and 25 بالإضافة إلى وجود سلسلة جانبية من

٨ ذرات كربون علي الحلقة (B) من النوع الـ seco وكل تلك الشروط متوفرة في الـ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. وقد يتشابه مستقبل الـ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ مع مستقبل الثيروكسين والذي هو في جوهره عبارة عن بروتين نووي غير هستوني **nonhistone nuclear protein**. وتشير الدلائل علي وجود مستقبلات بروتينية للـ $24, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ علي الخلايا الغضروفية (chondrocytes) وخلايا الغدة الجاردرقية. ولم يمكن حتي الآن تمييز وظيفة معينة لهذه المستقبلات. إلا أنه يوجد احتمال لمشاركتها في التخليق الطبيعي للـ **proteoglycan**. ولقد تم عزل وتمييز ثلاثة بروتينات يمكن للكالسيوم من الناحية البيوكيميائية الإرتباط بها ويقوم فيتامين (D) بالمساعدة علي إنتاجها. وتتكون كل هذه البروتينات كنتيجة لإرتباط الـ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ بمستقبله. وهذه البروتينات هي:

أولا: البروتينات المحكمة الإرتباط بالكالسيوم Tight Calcium Binding Proteins: وتشمل

(١) الكاليندينات (CaBP) Calbindins.

(٢) بروتينات العضلات وتشمل الـ TroponinC, Parvalbumin and Calmodulin

ثانيا: البروتين خارج الخلية ويوجد مرتبطا بالعظام ويسمى بالـ Osteocalcin او الـ (BGP)

إختصارا لـ Bone gla protein والذي يحتوي علي العديد من الحمض جاما كربوكسي جلوتاميك.

والكاليندينات (CaBP) Calbindins عبارة عن بروتينات ذائبة توجد داخل خلايا الأمعاء والكلبي بصفة مكثفة حيث تكون ١ : ٣ ٪ من البروتينات الخلية الذائبة. ولا يوجد أي دلائل علي إشترك الـ (CaBP) Calbindins في أي من خطوات إنتقال أيونات الكالسيوم عبر الخلية. إلا أن تركيز الكالسيوم الحر داخل كل خلايا الجسم يظل 10^{-10} مول. وعليه فيمكن أن تعمل الـ (CaBP) Calbindins كمنظم للكالسيوم داخل خلايا الكلبي والإمعاء النشطة في نقل أيونات الكالسيوم لمنع التأثير المضاد للتركيز العالي لأيونات الكالسيوم الحرة.

إلا أنه أمكن - من ناحية أخرى - إيجاد الـ **Calbindins (CaBP)** في العديد من الخلايا غير المرتبطة بأي إستجابة لفيتامين (D) أو نواتجه التمثيلية مثل خلايا البنكرياس (والتي تفرز الإنسولين وخلايا المشيمة (البلاستا) وغدة قشرة البيض (الرحم) في الدجاج وخلايا **(Purkinje)** في المخيخ . ويقودنا ذلك إلى الاعتقاد إلى أنه يمكن للبحوث المستقبلية التعرف علي أو تحديد تأثيرات الـ **Calbindins (CaBP)** في تلك الخلايا .

وتشمل التأثيرات البيولوجية الأساسية لفيتامين (D) ونواتجه التمثيلية علي :

(١) في الأمعاء : تنيه إمتصاص كالسيوم وفوسفور الغذاء .

(٢) في الهيكل العظمي : تشجيع تشرب العظم للكالسيوم **Calcium resorption** .

(٣) في الكلي : يخفض إفراز الكالسيوم والفوسفات بإعادة إمتصاصهما من الانبيبات الكلوية وتتشابه طبيعة تأثيرات كل من الـ $1,25(OH)_2D_3$ والهرمونات الإسترويدية علي

الخلايا المخاطية في الأمعاء (الخلايا المستهدفة) في تنيه إمتصاص الكالسيوم والفوسفور . ويعتقد أن وجود مستقبل إسترويدي معقد **Steroid - receptor complex** داخل الخلية فإن الـ $1,25(OH)_2D_3$ يعمل علي تنشيط تخليق الحمض النووي (mRNA) لتكوين الـ **Calbindins (CaBP)** فتربط الكمية المتكونة من الـ **Calbindins (CaBP)** بالكمية من الـ $1,25(OH)_2D_3$ داخل الطبقة المخاطية للأمعاء لتنظيم عملية إمتصاص الكالسيوم في الأمعاء وتشمل عملية إنتقال الكالسيوم في الأمعاء علي ثلاثة خطوات علي الأقل وهي :

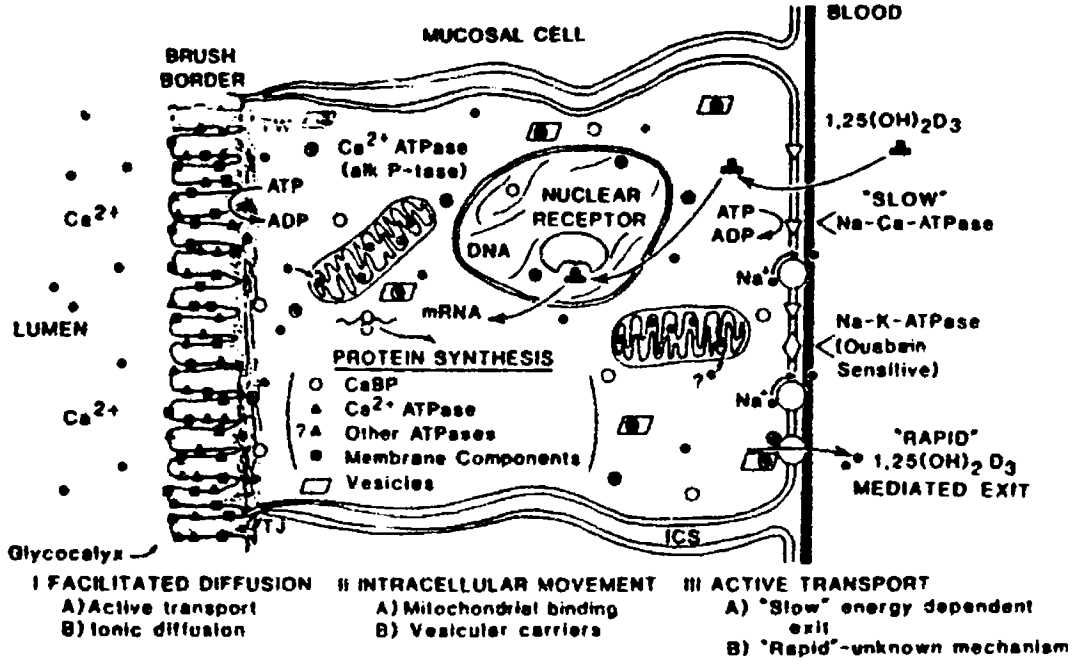
(١) دخول أيونات الكالسيوم عبر حافة الخلايا المخاطية للأمعاء ذات الغشاء مثل الفرشاة

(٢) إنتقال أيونات الكالسيوم عبر الخلية .

(٣) خروج أيونات الكالسيوم خارج الخلية عبر الغشاء القاعدي .

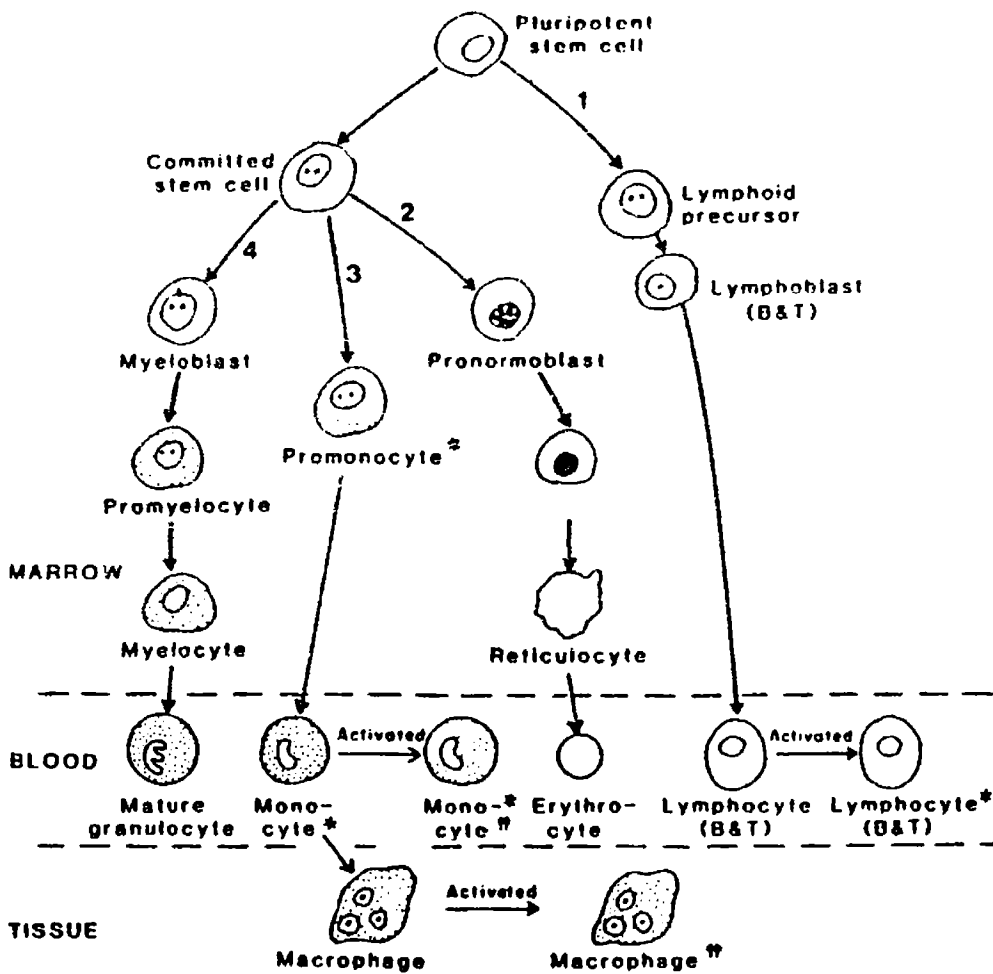
والشكل التالي يبين تأثير الـ $1,25(OH)_2D_3$ علي عمليات إنتقال أيونات الكالسيوم

عبر الخلايا المخاطية للأمعاء .



ويزيد فيتامين (D) والـ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ نفاذية الغشاء الخلوي للخلايا المخاطية للأمعاء الموجودة علي شكل فرشاه ويشمل هذه العملية حث إنزيم الـ (ATPase) المرتبط بغشاء الخلية . وعلي ما يبدو تدخل أيونات الكالسيوم بطريق الانتقال السليبي عبر بوابات إختيارية . ولم يعرف - حتي الآن - أي تفاصيل عن طريقة تحرك أيونات الكالسيوم عبر تلك البوابات داخل الخلية . إلا أنه قد يكون من الممكن مشاركة الـ Calbindins (CaBP) في هذه العملية يلي ذلك إنتقال أيونات الكالسيوم والصوديوم خارج الخلية عن طريق الانتقال النشط أو الفعال . وبالإضافة إلي دور الـ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ في تنظيم تخليق البروتينات الحاملة للكالسيوم فإن لهذا الإسترويد دور في تطوير وتكوين خلايا الدم وهوما يوضحه الشكل التالي الذي يبين تتابع عمليات تميز الخلايا الجزعية *stem cells differentiation* إلي أربعة أنواع من الخلايا هي:

- ١ الكريات الليمفاوية (Lymphocytes) من النوع (B) and (T) .
 - ٢ الكريات الدموية الحمراء (Erythrocytes) .
 - ٣ الكريات الدموية البيضاء وحيدة الخلية (Monocytes) والخلايا المنتهمة الكبيرة (Macrophages) .
 - ٤ الكريات الحبية (granulocyte) .
- وتشير العلامة (*) الخلايا المحتوية علي مستقبلات لـ $1,25(OH)_2D_3$ والعلامة (#) للخلايا التي يمكنها إنتاج كميات قليلة من الـ $1,25(OH)_2D_3$.



من الشكل السابق يتضح لنا إحتواء طلائع الخلايا وحيدة النواة (Promonocytes) والخلايا وحيدة الخلية (Monocytes) والخلايا الليمفاوية (Lymphocytes B and T) علي مستقبلات للـ $1,25(OH)_2D_3$ وينحصر الدور الأساسي للـ $1,25(OH)_2D_3$ في تشجيع تمييز الخلايا الدموية بدءا بالخلايا الجزعية وحتى تكوين الخلايا الملتهمه الكبيرة :

Stem cell --- Promonocytes --- monocytes --- Macrophagocytes

ويعتقد أن خلايا الـ Macrophagocytes عبارة عن طلائع الخلايا الهادمة العظمية (Osteoclasts) . ويعمل مركب (حاما إنترفيرون) (γ - interferon) الذي تنتجه الخلايا الليمفاوية من النوع (T) المتنشطة علي تكوين الخلايا الملتهمه في نخاع العظام bone-marrow monophages لكميات قليلة من الـ $1,25(OH)_2D_3$ حيث يؤثر علي الخلايا الجانبية لتشجيع التمييز الخلوي تجاه تكوين خلايا الـ Macrophages والخلايا الهادمة العظمية Osteoclasts ويزيد بالتالي القدرة علي التحلل العظمي

التأثيرات المكمله هرمون الجاردرقية والكالسيونين ونواتج فيتامين (D) التمثيلية :

Integrated actions of parathyroid, calcitonin and Vit.D metabolites

يمثل بقاء حالة الثبات الذاتي لكل من الكالسيوم والفوسفور نوع من التكامل بين معدلات إمتصاصهما بالأعواء - ترسيبهما في العظام - إعادة إمتصاصهما من البول في الكلبي . فيلعب الإستيرويد $1,25(OH)_2D_3$ (وهو من نواتج فيتامين D التمثيلية) الدور الرئيسي والأساسي في زيادة معدل إمتصاص كل من الكالسيوم والفوسفور في الأعواء . ويتوقف هذا المعدل زيادة أو نقصا علي إحتياجات الحيوان من هذين العنصرين نتيجة لصدور إشارات فسيولوجية معينة تختلف طبيعتها باختلاف مستويات كالسيوم الدم وربما مستوي الفوسفور أيضا . وفور دخول الكالسيوم والفوسفات إلي الدم يحدث نوع من التوازن الدقيق بين تحريك الكالسيوم إلي العظام (حيث يترسب فيه) وبين إفرازه أو إعادة إمتصاصه خلال

الأنبيبات الكلوية في الوحدات البولية (النفرونات) في الكلبي . ففي حالات إنخفاض أو زيادة معدل إمتصاص كالسيوم وفوسفور الغذاء نتيجة التوازن الحادث إما إلى ناحية زيادة تحريك الكالسيوم من العظام أو زيادة معدل إفرازه في البول علي الترتيب وذلك لمواجهة إحتياجات الجسم إلى مستوي ثابت من الكالسيوم في سيرم الدم . وعليه فيمكن أن يرتفع الكالسيوم السرم عن طريق هرمون الجاردرقية بتشجيع تحريكه من العظام أو إعادة إمتصاصه إلى الدم مرة أخرى بواسطة الأنبيبات الكلوية نتيجة لتأثير الـ $1,25(OH)_2D_3$ في الكلبي . ويتلازم مع كل ذلك تنبيه هرمون الجاردرقية لزيادة إفراز الفوسفات . لأنه عندما يزيد تركيز كالسيوم السرم ينخفض عادة مستوي الفوسفور . فيمنع ذلك ترسيب فوسفات الكالسيوم الغير مرغوب فيها في الأنسجة الرخوة والذي قد يحدث بطريقة منطوية عند إرتفاع ناتج ذوبان الكالسيوم×الفوسفات .

ويظهر أهمية دور الكالسيونين عند فرط زيادة مستوي الكالسيوم في سيرم الدم . فيمنع الكالسيونين العديد من تأثيرات هرمون الجاردرقية علي الجهاز الهيكلي (العظام) فيمنع بذلك إستمرار زيادة تركيز الكالسيوم في سيرم الدم . وقد يتم تنبيه إفراز الكالسيونين خلال فترات إمتصاص الأمعاء للكالسيوم لمنع فرط زيادة الكالسيوم في الدم علي الفترات القصيرة في هذه الحالة . ويزيد معدل إفراز الكالسيوم بواسطة الكلبي متلازما مع زيادة إفراز الكالسيونين للمشاركة في خفض مستوي كالسيوم الدم ولمنع تكلس الأنسجة الرخوة .

ويعتبر العظام العضو الرئيسي الأساسي المسؤل مباشرة عن تمثيل الكالسيوم والفوسفور حيث يعمل كمصدر أو كمخزن لهذين الأيونين . وبذا يعمل العظم علي تنظيم مستوياتهما في الدم وبالتالي يشارك بطريقة أساسية في أحداث عملية الثبات الثاني من الكالسيوم علي المدى القصير والطويل . ويتم تنظيم الإفراز النسبي لتكوين أو إتحلال العظم بواسطة العديد من المنظمات الهرمونية خلال أوقات نمو الهيكل العظمي وإدارة اللبن ووضع

البيض . لذا فإنه من غير المستغرب أن تعكس العظام أي خلل في تحقيق الثبات الذاتي لكل من الكالسيوم أو الفوسفور .

تأثير زيادة معدل إفراز هرمون الجاردرقية :

يؤدي زيادة إفراز الغدة الجاردرقية لهرمونها إلى ظهور أعراض عكس تلك الناتجة عن نقص أو إستئصال الغدة . فيزيد نسبة الكالسيوم في الدم مع إنخفاض المحتوي الفوسفوري له . بينما يزيد الكالسيوم والفوسفور في البول . ويستتبع ذلك كله نقص درجة حساسية كل من الجهازين العصبي والعظمي مع بقاء نبضات القلب .

تأثير إستئصال الغدة الجاردرقية :

يؤدي إستئصال الغدة الجاردرقية إلى نقص نسبة الكالسيوم في الدم (hypocalcemia) مع زيادة الفوسفات (hyperphosphatemia) . أما في البول فيقل إخراج كل من الكالسيوم والفوسفور (hypocalcemia and hypophosphaturia) . ويسبب نقص كالسيوم الدم زيادة كبيرة في حساسية الجهازين العصبي والعظمي . ويؤدي ذلك إلى حدوث تشنجات عضلية تبدأ بعضلات الوجه والرأس ثم العضلات الأخرى بالجسم . كما يحدث إختلال في عضلات الصدر المستولة عن التنفس ينتهي بالموت أو النفوق . وتشتد هذه الأعراض في الحيوانات الصغيرة عن الكبيرة . كما تختفي هذه الأعراض بالحقن بأي محلول من أملاح الكالسيوم . إلا أنها تظهر مرة أخرى بعد وقت قصير من الحقن نتيجة لإعادة إنخفاض نسبة كالسيوم الدم .

البنكرياس

Pancrease

تعتبر قدرة الفقاريات العليا علي حفظ مستوى جلوكوز الدم ثابتا نسبيا من سماتها الرئيسية . فالجلوكوز ضروري للحيوانات الراقية إذ يعتبر المصدر الرئيسي بل الأساسي من مصادر الطاقة في جميع خلايا أجسامها . إلا أن لبعض الخلايا القدرة علي الاستفادة من نواتج التمثيل الغذائي الأخرى - مثل الأحماض الدهنية والأحماض الأمينية - لإنتاج الطاقة . وعموما فيعتمد بقاء وظائف المخ وخلاياه العصبية - إلي حد كبير - علي استمرار الإمداد بالجلوكوز كمصدر من مصادر إمداده بالطاقة .

ويعتبر الجهاز الهرموني بالجسم (البنكرياس) المسئول الرئيسي للبقاء علي درجة تركيز جلوكوز الدم ثابتة لإستمرار الإمداد المستمر والمناسب لجميع خلايا الجسم عن طريق تبادل مركبات الطاقة بين خلايا الجسم ومخازنه . ويمثل الإنسولين والجلوكاجون الهرمونات الأساسية التي يفرزها البنكرياس بالإضافة إلي هرمون السوماتوستاتين Somatostatin الذي يفرزه البنكرياس والقناة المعدية المعوية والهيپوثالاماس . وعليه فالبنكرياس من أهم الأعضاء الحيوية في الجسم الذي يقوم بالمحافظة علي ثبات تركيز الجلوكوز ونواتج التمثيل الغذائي الأخرى المنتجة للطاقة .

ويؤثر الإنسولين تأثيرا كبيرا علي كل الأعضاء والأنسجة بالجسم سواء بطريق مباشر أو بطريق غير مباشر . وتنحصر التأثيرات الرئيسية للإنسولين في أنه بنبه التفاعلات البنائية (Anabolic reactions) للكربوهيدرات والبروتينات والدهون والتي تؤدي في النهاية إلي خفض مستوى جلوكوز الدم . أما الجلوكاجون فينبه تفاعلات الهدم (Catabolic reactions) والتي تؤدي إلي زيادة مستوى جلوكوز الدم . وعليه فيعمل البنكرياس بصفة مستمرة علي ضبط المفرز من الإنسولين والجلوكاجون تبعاً لمدي الحاجة لأي من التفاعلات البنائية أو الهادمة للتغلب علي أي تغيير قد يحدث في مستوى جلوكوز الدم زيادة أو نقصا .

المنشأ الجنيني :

ينشأ بنكرياس الثدييات والطيور جنينياً من جيبى الإثني عشر المعروفة علمياً بإسم **Two diverticula of the duodenum** . وتنشأ خلايا الإفراز الداخلي **Endocrine cells** للبنكرياس من قنوات البنكرياس التي تنشأ عادة من أصل إندودرمي **Endodermal origin** . ويبدأ التخليق الحيوي للإنسولين عند اليوم السادس عشر من حياة جنين الفأر .

التركيب التشريحي والخلوي للبنكرياس :

يتركب البنكرياس من من الناحية المستولوجية من مجموعة من الغدد الأنبوبية الحويصلية **Tubulo - alveolar glands** ذات قنوات تتجمع معا لتكون قناة أو أكثر مشتركة تفتح في الإثني عشر . وللبنكرياس وظيفة إفرازية هرمونية تجعله يقع في عداد الغدد الصماء . ويحيط بالبنكرياس من الخارج نسيج ضام رقيق يمتد إلى الداخل ليقسمه إلى فصيصات . غير أن هذا التقسيم يكون عادة غير كامل . ويشبه التركيب العام للبنكرياس تركيب الغدد اللعابية مع وجود وجهين للإختلاف أولها هو أن أن الغدد الأنبوبية المفترزة في البنكرياس تكون أكثر إستزالة منها في الغدد اللعابية كما تكون الغدد الحويصلية أكثر إستدارة . ويظهر عادة - في القطاع العرضي - أعداد قليلة من القطاعات في القنوات الغدية . أما وجه الإختلاف الثاني فهو وجود مجاميع متفرقة من الخلايا الطلائية الغدية عديمة القنوات تعرف بجزر لانجرهانز (**Islands of Langerhans**) توجد منغمسة في تراكيب البنكرياس الأخرى والتي تعتبر خلايا صماء ذات إفراز داخلي .

ويحيط بكل فصيص من فصيصات البنكرياس السابق الإشارة إليها طبقة تعرف بالطبقة الطلائية السيلومية (**Coelomic epithelium**) تتكون من نسيج طلائي حرشفي أو مكعبي بسيط . يليها نسيج ضام يوحد بين الجيوب أو الحويصلات البنكرياسية والمعروفة بإسم (**Pancreatic acini or olveoli**) والذي يكون سدي البنكرياس (**Pancreatic stroma**) .

ويوجد بسدي البنكرياس التراكيب التالية :

(١) الجيوب أو الحويصلات البنكرياسية Pancreatic acini or olveoli : وهي الأجزاء المفرزة من الغدة والتي تتركب من حدار من خلايا عمادية أو هرمية الشكل مميزة إلى منطقتين (أ) منطقة قاعدية تحتوي علي حبيبات كثيرة تقبل الصبغ بالصبغات القاعدية

تعرف بإسم Basophilic coarse granules .

(ب) منطقة حوفية Luminal zone تحتوي علي حبيبات كثيرة دقيقة تقبل الصبغ

بالصبغات الحامضية Acidophilic .

أما فراغ الحويصلة البنكرياسية فهو ضيق قد يحتوي علي خلية حبيبية مركزية واحدة (Centro acinar cells) أو أكثر لكل منها نواة .

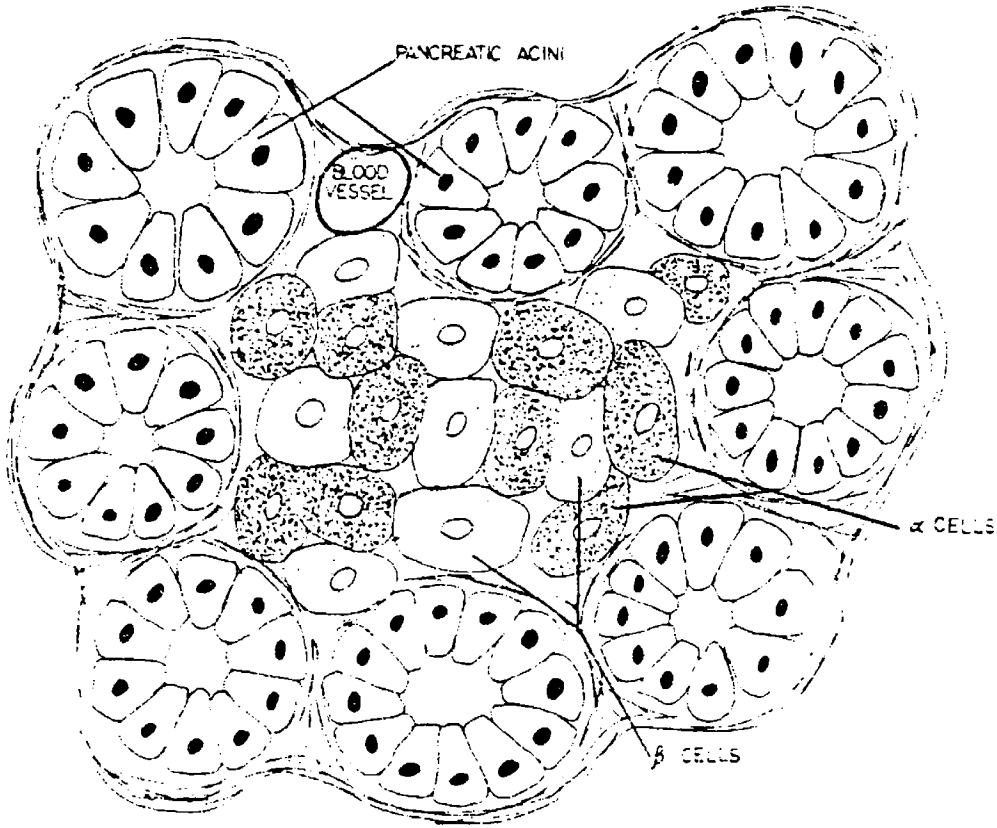
(٢) أوردة وشرايين كبيرة سهلة التمييز وشعيرات دموية كثيرة تقع في النسيج الضام .

(٣) مجاري أو قنوات بنكرياسية كثيرة يتركب حدرها من طبقة من نسيج طلاحي مكعبي يحيط بها نسيج ضام .

(٤) مجموعة من الخلايا المميزه تقع بين الجيوب البنكرياسية تسمى بجزر لانجرهانز (Islands of Langerhans) يكثر بها الشعيرات الدموية .

وتعتبر جزر لانجرهانز تراكيب البنكرياس ذات الوظيفة الهرمونية لما لها - من حيث طبيعة إفرازاتها وتأثيرات تلك الإفرازات البيولوجية - نفس الدور الذي تؤديه الغدد الصماء الأخرى . وهي عبارة عن مجموعة من الخلايا المميزة عن الجزء الحويصلي أو الجيبي من البنكرياس وذلك عن طريق غشاء شبكي رقيق غني بالإمداد الدموي . وتمثل إفرازات خلايا هذه الجزر نحو ١ ٪ من الوزن الكلي للبنكرياس . ويبلغ عدد جزر لانجرهانز حوالي ٨٩٠.٠٠٠ في بنكرياس الإنسان وحوالي ١٣.٥٠٠ في بنكرياس الفأر . وتختلف قطر تلك الجزر حيث يتراوح أقطارها ما بين ٥٠ : ٤٠٠ ميكرون .

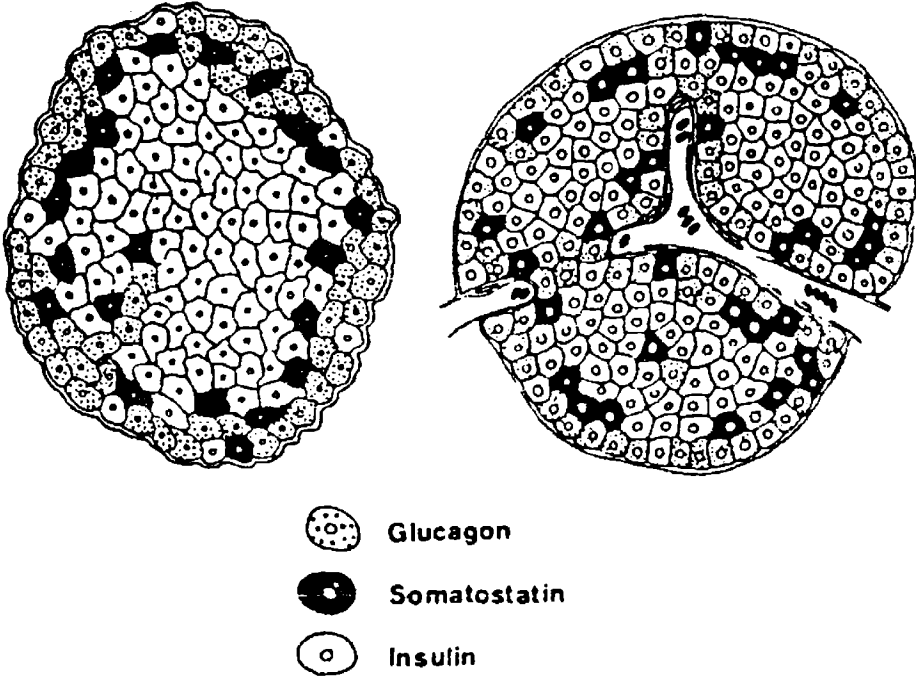
ويبين الشكل التخطيطي التالي قطاع عرضي في البنكرياس يظهر فيه الجيوب البنكرياسية (Pancreatic acini) محيطة إحاطة تامة ومن جميع الجهات بمجموعة من الخلايا ذات الأشكال المختلفة حيث تبدو تلك المجموعة من الخلايا وكأنها جزيرة وسط الجيوب البنكرياسية المحيطة بها ومن هنا جاءت تسميتها بجزر لانجرهانز نسبة إلى إسم مكتشفها .



وتتركب الجزر البنكرياسية (جزر لانجرهانز) من ثلاثة أنواع من الخلايا هي :

- (١) خلايا ألفا (α - Cells) التي تفرز الجلوكاجون (Glucagon) ١٥ : ١٨ %
 - (٢) خلايا بيتا (β - Cells) التي تفرز الإنسولين (Insulin) ٧٥ : ٨٠ %
 - (٣) خلايا جاما (δ - Cells) التي تفرز السوماتوستاتين (Somatostatin) ٢ : ٥ %
- وتحتوي خلايا ألفا علي حبيبات تصبغ باللون الأحمر عند إستعمال صبغة مولاري

(Miliary aniline blue). وتحتوي خلايا بيتا علي حبيبات تصبغ بنفس الصبغة باللون القرمزي المزرق. ويمكن تمييز خلايا بيتا عن بقية خلايا الجزر البنكرياسية الأخرى عن طريق الصبغ بصبغة الألد هيدثيونين (Aldehyde thionin) أو الألد هيدفيوكسين (Aldehyde fuchsin) اللتان تعاملان مع مجموعة السلفوهيدريل (Sulfhydryl group) في الإنسولين . وتوجد كل من خلايا ألفا وبيتا متجاورتين يفصلهما عن بعضهما مسافات شعرية ينتقل عن طريقها الجلوكاجون الذي يؤثر علي خلايا بيتا فيدفعها إلي إفراز الإنسولين . وبين الشكل التالي العلاقة التركيبية بين خلايا جزر لانجرهانز الثلاثة :



ولقد ساد الإعتقاد لدي بعض العلماء علي إمكانية أن تكون خلايا ألفا وبيتا وربما جاما معا وحدة إفرازية خلوية تقوم بإفراز كميات مناسبة من كل من الإنسولين والجلوكاجون تكون ضرورية لتنظيم مستوي جلوكوز الدم من دقيقة إلي أخرى . كما ينظم معدل التمثيل الغذائي

للسكر سواء ناحية البناء (anabolism) أو الهدم (catabolism) تبعا للإحتياجات الفسيولوجية للجسم. وقد يعزى التكامل الإفرازي بين كل من الإنسولين والجلوكاجون من ناحية الوظيفة إلى الارتباط الوثيق بين كل من خلايا ألفا وبيتا في الجزر البنكرياسية من الناحية التشريحية . فقد لوحظ زيادة كل من الإتصال الفجوي (gap junction) والإتصال الوثيق (tight junction) بين خلايا الفا وبيتا . ويعتقد أن الإتصال الوثيق يقوم بطريقة ديناميكية بإصطياد (trap) الإنسولين المفرز خارج الخلايا من الحبيبات الإفرازية وبالتالي يقوم بطريقة فعالة بتقسيم المسافة بين خلوية الموجودة بين خلايا الجزر البنكرياسية مكونة ممرات قنوية إلى الوسادة الشعرية البنكرياسية (capillary bed) أما الإتصالات الفجوية فيمكن أن تعمل أيضا كطرق للإتصال بين خلوي للخلايا المتجاورة وتسمح الإتصالات الفجوية في بعض الأجهزة الأخرى بتبادل المواد ذات الأوزان الجزيئية الأقل من ٥٠٠ .

أما دور خلايا جاما المفرزة لهرمون السوماتوستاتين (Somatostatin) الذي يمكنه تثبيط إفراز كل من الإنسولين والجلوكاجون فغير معروف علي وجه الدقة . وربما يعمل السوماتوستاتين في تأثيراته كمادة ذات إفراز جانبي (Paracrine)

ويوجد في جزر لانجرهانز نوع آخر من الخلايا تحتوي علي حبيبات أقل كثافة تعرف بـ (C cells) وهي مجهولة الوظيفة حتي الآن . ويلخص الجدول التالي هرمونات البنكرياس

الوزن الجزيئي	عدد الأحماض الأمينية	الخلية المفرزة له	الهرمون
٦١٠٠ : ٥٧٠٠	٥١	بيتا أو (B)	الإنسولين
٣٤٥٠	٢٩	ألفا أو (A)	الجلوكاجون
—	١٤	جاما أو (D)	السوماتوستاتين
—	٣٦	(F)	عديد الببتيد (PP)

ويفرز البنكرياس في كثير من أجناس الحيوانات مادة تعرف بعديد الببتيد البنكرياسي (PP) (Pancreatic Polypeptide) ذو الفاعلية - في الطيور - في تنبيه إفرازات كل من حمض الأيدروكلوريك وإنزيم الببسين من المعدة . ولقد أثبتت الدراسات وجود الـ (PP) في جميع خلايا البنكرياس ذات الإفراز الخارجي (Exocrine) في الدجاج . ولقد دلت الدراسات علي وجوده في الخلايا الواقعة في طرف الجزر البنكرياسية . كما أمكن التعرف علي أعداد قليلة من الخلايا المفرزة للجاسترين في هذا الجزء من الجزر البنكرياسية .

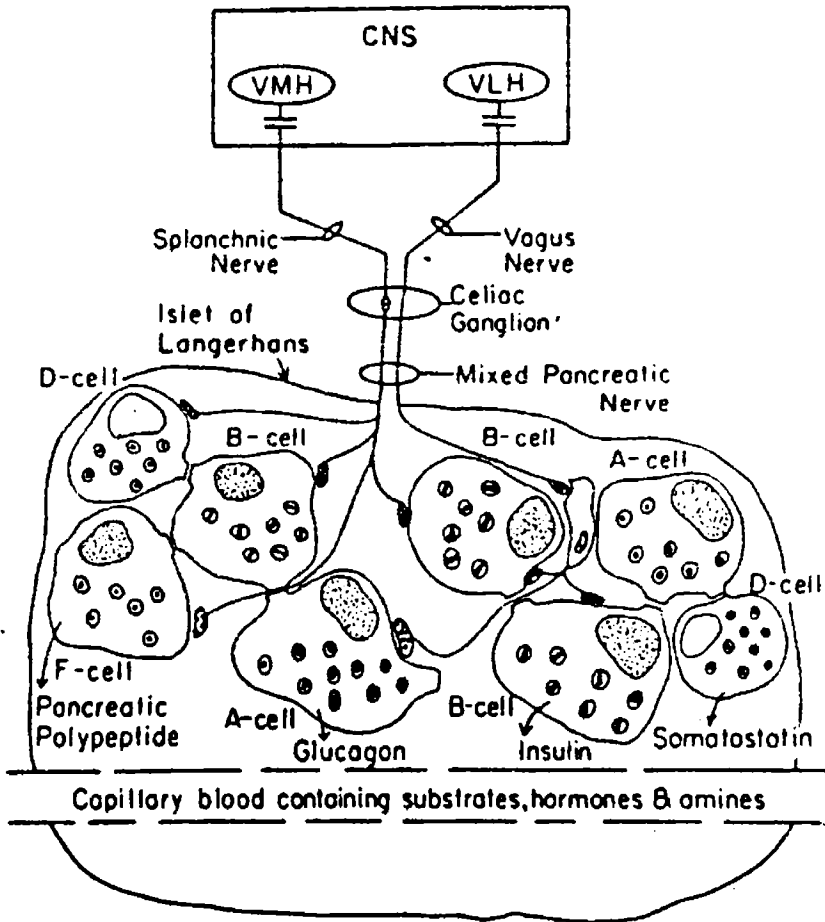
الإمداد الدموي :

يتم الإمداد الدموي الشرياني للبنكرياس عن طريق الشرايين الطحالي (Spendic) والكبدية (Hepatic) والمساريقي (Mesentric) وينقل الدم الوريدي في الأوردة الطحالي والمساريقي . وتحتوي كل جزيرة من جزر البنكرياس علي شبكة معقدة من الشعيرات الدموية ولقد دلت نتائج الدراسات المورفولوجية للجزر البنكرياسية علي ترتيب الخلايا الإفرازية في خيوط أو في شرائط قصيرة من الخلايا ذات إتصال وثيق بشبكة من الشعيرات الدموية مما يسمح بسهولة وسرعة نقل الإفرازات الخلوية لتلك الخلايا إلي الدم في الدورة الدموية الجهازية . وتنتقل إفرازات البنكرياس الهرمونية عن طريق الدم الوريدي البائي حيث تنتقل إلي الكبد الذي يحتوي علي تركيزات عالية من هذه الهرمونات التي تؤثر عليه أولا قبل أن تنتقل إلي الدورة الدموية الجهازية . وتحتوي الأوعية الدموية علي خلايا طلائية مبطنة مثقبة لتسمح بسرعة دخول الهرمونات الببتيدية للبنكرياس . غير أنه يجب أن تعبر النواتج الهرمونية لخلايا الجزر البنكرياسية - والتي يتم إفرازها - في السائل البين خلوي المحيط بتلك الخلايا خلال الغشاء القاعدي المبطن للخلايا الطلائية الإفرازية للجزر البنكرياسية قبل أن تدخل خلال الأوعية الدموية إلي الدورة البائية .

الإمداد العصبي :

يوضح الشكل التالي الإمداد العصبي للجزر البنكرياسية بكل من الخلايا العصبية السمبثاوية الكولينية (Parasympathetic cholinergic neurons) والخلايا العصبية السمبثاوية الأدرينية (Sympathetic adrenergic neurons) .

ويوضح هذا الشكل إمداد العصبي الذاتي أو التلقائي (Autonomic) للجزر البنكرياسية ويقصد بالـ (VMH) الجزء البطني الأوسط من الهيبوثالاماس (Ventromedial hypothalamus) أما الـ (VLH) فتعني الجزء البطني الجانبي للهيبوثالاماس (Ventrolateral hypothalamus) وقصد بالحروف الـ (CNS) الجهاز العصبي المركزي أو الـ (Central nervous system) .



ولا يوجد أي تراكيب معينة علي أغشية خلايا الجزر البنكرياسية متخصصة للإقتران العصبي العضلي . بل ينتهي نهايات الأعصاب فجأة تحت الصفيحة القاعدية (basal lamina) الخيطة بخلية الجزيرة البنكرياسية .

وتوجد كلا النوعين من الخلايا السابقة الذكر (الكولينينية والأدرينية) في كل من المنطقة الحويصلية والجزر في البنكرياس . ويؤدي تنبيه الخلايا الجارسمبثاوية إلي إفراز الإنسولين وتثبيط إفراز الجلوكاجون . وذلك كنتيجة لحدوث تنبيه لأنوية الهيبوثالاماس الجانبية Lateral hypothalamic nuclei والأنوية المحركة للعصب الخائر Motor nuclei of the vagus أو إلي العصب البنكرياسي المختلط Mixed pancreatic nerve . ويؤدي تنبيه الجهاز العصبي السمبثاوي أو إفراز الإبينفرين إلي تنبيه إنتاج الجلوكاجون وتثبيط إفراز الإنسولين . ويبدو أن للهيبوثالاماس دور توافقي في إحداث التوازن بين كل من التنظيم السمبثاوي والجارسمبثاوي للجزر البنكرياسية .

هرمونات البنكرياس

(١) الإنسيولين :

يعتبر الإنسيولين إفراز داخلي لخلايا بيتا الموجودة بجزر لانجرهانز . وهو مركب بروتيني قابل للذوبان في الماء . ويتراوح الوزن الجزيئي للإنسيولين ما بين ٥٧٠٠ : ٦١٠٠ و عليه فيقع الإنسيولين عند الخط الفاصل بين الببتيدات الكبيرة والبروتين الصغير . ويتكون الإنسيولين من ٥١ حمضا أمينا مرتبة في سلسلتين بيتيديتين تسمى الأولى منها السلسلة (A) وهي تحتوي علي ٢١ حمضا أمينا والثانية السلسلة (B) تحتوي علي ٣٠ حمضا أمينا وتتصل السلسلتين معا بواسطة كوبري ثنائي الكبريتيد (disulfide bridges)

ويوجد العديد من الهرمونات المتحائلة في تأثيرها علي النمو حيث تعبير عوامل غير متماثلة التأثير تحتوي في تركيبها علي مناطق من التسابع في الأحماض الأمينية مطابقة لتلك الموجودة في الإنسيولين . وتشمل هذه الهرمونات :

(١) هرمون الريلاكسين Relaxin وهو هرمون عديد الببتيد يفرز من الجسم الأصفر وهو المسئول عن حدوث ارتفاع في الإرتفاق العاني (Symphysis pubis) قبل الولادة مباشرة .

(٢) عوامل النمو المشابهة للإنسيولين (IGFs) Insulin - like factors وهما عاملين (I and II) والتي كانت تسمى (NSILA) Nonsuppressible insulin - like activity .

(٣) السوماتوميديينات Somatomedins وبالأخص (C) Somatomedin .

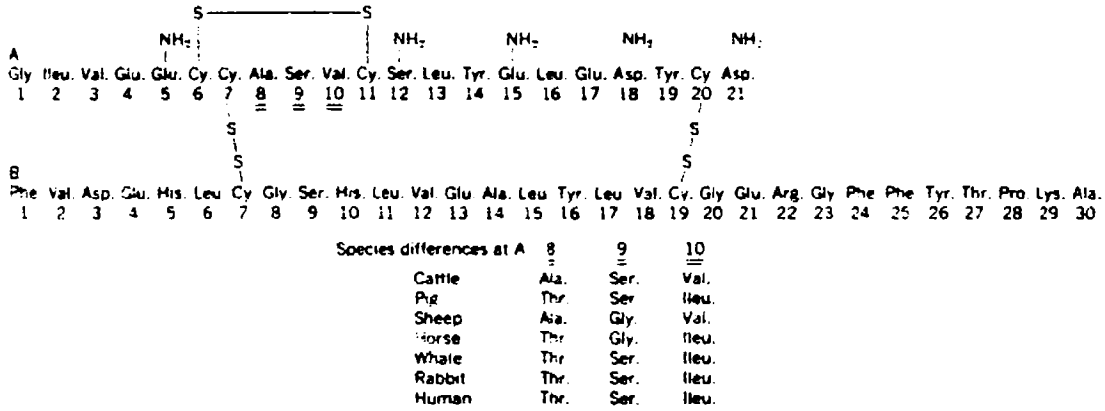
(٤) عامل نمو العصب (NGF) Nerve growth factor .

وفيما يلي نوضح تتابع الأحماض الأمينية في الإنسيولين وبعض عديدات الببتيد ذات

العلاقة به :

Insulin																																								
Bovine	—	Gly	Ile	Val	Glu	Gln	Cys	Cys	Ala	Ser	Val	Cys	Ser	Leu	Tyr	Gln	Leu	Glu	Asn	Tyr	Cys	Asn	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Human	—	Gly	Ile	Val	Glu	Gln	Cys	Cys	Thr	Ser	Ile	Cys	Ser	Leu	Tyr	Gln	Leu	Glu	Asn	Tyr	Cys	Asn	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Rat 1	—	Gly	Ile	Val	Asp	Gln	Cys	Cys	Thr	Ser	Ile	Cys	Ser	Leu	Tyr	Gln	Leu	Glu	Asn	Tyr	Cys	Asn	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Rat 2	—	Gly	Ile	Val	Asp	Gln	Cys	Cys	Thr	Ser	Ile	Cys	Ser	Leu	Tyr	Gln	Leu	Glu	Asn	Tyr	Cys	Asn	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Guinea pig	—	Gly	Ile	Val	Asp	Gln	Cys	Cys	Thr	Gly	Thr	Asn	Ile	Cys	Ser	Arg	Ile	Gln	Leu	Leu	Thr	Tyr	Cys	Asn	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Castraxus	—	Gly	Ile	Val	Asp	Gln	Cys	Cys	Thr	Asn	Ile	Cys	Ser	Arg	Asn	Gln	Leu	Leu	Thr	Tyr	Cys	Asn	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Coypu	—	Gly	Ile	Val	Asp	Gln	Cys	Cys	Thr	Asn	Ile	Cys	Ser	Arg	Asn	Gln	Leu	Leu	Thr	Tyr	Cys	Asn	Asp*	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Hagfish	—	Gly	Ile	Val	Asp	Gln	Cys	Cys	Thr	Asn	Ile	Cys	Ser	Arg	Asn	Gln	Leu	Leu	Thr	Tyr	Cys	Asn	Asp*	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Insulin-like																																								
Growth factor																																								
IGF 1	—	Gly	Ile	Val	Asp	Glu	Cys	Cys	Phe	Arg	Ser	Cys	Asp	Leu	Arg	Arg	Leu	Glu	Met	Tyr	Cys	Ala	Pro	Leu	Lys	Pro	Ala	Lys	Ser	Ala	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
IGF 2	—	Gly	Ile	Val	Glu	Glu	Cys	Cys	Phe	Arg	Ser	Cys	Asp	Leu	Ala	Leu	Glu	Thr	Tyr	Cys	Ala	Thr	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Relaxin																																								
Porcine	Arg	Met	Thr	Leu	Ser	Glu	Lys	Cys	Cys	Glu	Val	Gly	Cys	Ile	Arg	Lys	Asp	Ile	Ala	Arg	Leu	Cys	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
B Chains																																								
—	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35			
Insulin																																								
Bovine	—	Phe	Val	Asn	Gln	His	Leu	Cys	Gly	Ser	His	Leu	Val	Glu	Ala	Leu	Tyr	Leu	Val	Cys	Gly	Glu	Arg	Gly	Phe	Phe	Tyr	Thr	Pro	Lys	Ala	—	—	—	—	—	—	—	—	
Human	—	Phe	Val	Asn	Gln	His	Leu	Cys	Gly	Ser	His	Leu	Val	Glu	Ala	Leu	Tyr	Leu	Val	Cys	Gly	Glu	Arg	Gly	Phe	Phe	Tyr	Thr	Pro	Lys	Thr	—	—	—	—	—	—	—	—	
Rat 1	—	Phe	Val	Lys	Gln	His	Leu	Cys	Gly	Pro	His	Leu	Val	Glu	Ala	Leu	Tyr	Leu	Val	Cys	Gly	Glu	Arg	Gly	Phe	Phe	Tyr	Thr	Pro	Lys	Ser	—	—	—	—	—	—	—	—	
Rat 2	—	Phe	Val	Lys	Gln	His	Leu	Cys	Gly	Ser	His	Leu	Val	Glu	Ala	Leu	Tyr	Leu	Val	Cys	Gly	Glu	Arg	Gly	Phe	Phe	Tyr	Thr	Pro	Lys	Ser	—	—	—	—	—	—	—	—	
Guinea pig	—	Phe	Val	Ser	Arg	His	Leu	Cys	Gly	Ser	Asn	Leu	Val	Glu	Thr	Leu	Tyr	Ser	Val	Cys	Gln	Asp	Asp	Gly	Phe	Phe	Tyr	Ile	Pro	Lys	Asp	—	—	—	—	—	—	—	—	
Coypu	—	Tyr	Val	Ser	Gln	Arg	Leu	Cys	Gly	Ser	Gln	Leu	Val	Asp	Thr	Leu	Tyr	Ser	Val	Cys	Lys	His	Arg	Gly	Phe	Tyr	Arg	Pro	Ser	Glu	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Hagfish	—	Arg	Thr	Thr	Gly	His	Leu	Cys	Gly	Lys	Asp	Leu	Val	Asn	Ala	Leu	Tyr	Ile	Ala	Cys	Gly	Val	Arg	Gly	Phe	Phe	Tyr	Arg	Pro	Asn	Glu	—	—	—	—	—	—	—	—	
Insulin-like																																								
Growth factor																																								
IGF 1	—	—	Gly	Pro	Glu	Thr	Leu	Cys	Gly	Ala	Glu	Leu	Val	Asp	Ala	Leu	Gln	Phe	Val	Cys	Gly	Asp	Arg	Gly	Phe	Tyr	Phe	Asn	Lys	Pro	Thr	—	—	—	—	—	—	—	—	
IGF 2	Ala	Tyr	Arg	Pro	Ser	Glu	Thr	Leu	Cys	Gly	Gly	Glu	Val	Asp	Thr	Leu	Gln	Phe	Val	Cys	Gly	Asp	Arg	Gly	Phe	Tyr	Phe	Ser	Arg	Pro	Ala	—	—	—	—	—	—	—	—	
Relaxin																																								
Porcine	Ser	Thr	Asn	Asp	Phe	Ile	Lys	Ala	Cys	Gly	Arg	Glu	Leu	Val	Arg	Leu	Trp	Val	Glu	Ile	Cys	Gly	Val	Trp	Ser	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Insulin																																								
Bovine	Arg	Arg	Glu	Val	Glu	Gly	Pro	Gln	Val	Glu	Ala	Leu	Glu	Ala	Gly	Gly	Pro	Gly	Ala	City	Gly	Leu	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Human	Arg	Arg	Glu	Ala	Glu	Asp	Leu	Gln	Val	Gly	Gln	Val	Glu	Leu	Gly	Pro	Gly	Ala	Gly	Ser	Leu	Gln	Pro	Leu	Ala	Leu	Glu	Gly	Ser	Leu	Gln	Lys	Arg	—	—	—	—	—	—	—
Rat 1	Arg	Arg	Glu	Val	Glu	Asp	Pro	Gln	Val	Pro	Gln	Leu	Glu	Leu	Gly	Pro	Glu	Ala	Gly	Asp	Leu	Gln	Thr	Leu	Ala	Leu	Glu	Gly	Ser	Leu	Gln	Lys	Arg	—	—	—	—	—	—	—
Rat 2	Arg	Arg	Glu	Val	Glu	Asp	Pro	Gln	Val	Ala	Gln	Leu	Glu	Gly	Pro	Gly	Ala	Gly	Asp	Leu	Gln	Thr	Leu	Ala	Leu	Glu	Val	Ala	Arg	Gln	Lys	Arg	—	—	—	—	—	—	—	—
Guinea pig	X	X	Glu	Leu	Glu	Asp	Pro	Gln	Val	Glu	Thr	Glu	Leu	Gly	Met	Gly	Leu	Gly	Ala	Gly	Gly	Leu	Gln	Pro	Leu	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Insulin-like																																								
Growth factor																																								
IGF 1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
IGF 2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

كما سبق يتضح لنا إختلاف تركيب الإنسولين في الأحناس المختلفة من الحيوانات الزراعية في الأحماض الأمينية الموجودة في المواقع ٨ و ٩ و ١٠ فقط وهو ما نوضحه فيما يلي :

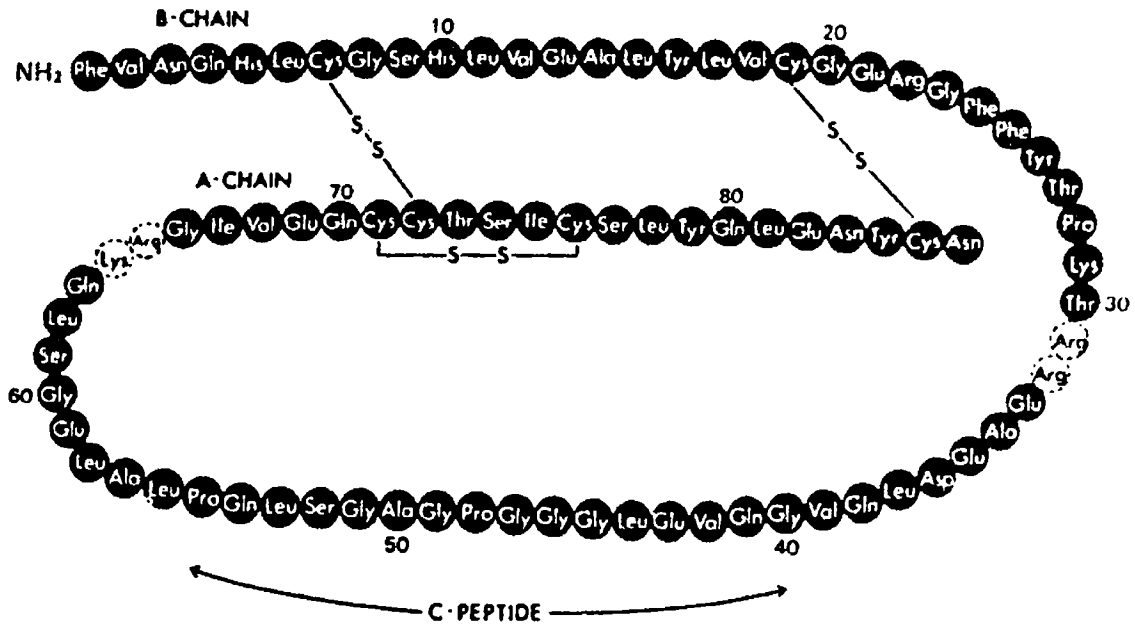


ويختلف الإنسولين المحضر من هذه الحيوانات في أوزانها الجزئية إختلافات طفيفة حيث يبلغ الوزن الجزئي لإنسولين الأبقار (٥٧٣٤) والخنازير (٥٧٧٨) والأغنام (٥٧٠٤) ولقد أمكن تحضير الإنسولين صناعيا من الأحماض الأمينية الداخلة في تكوينه طبيعيا . ويتكون الإنسولين طبيعيا نتيجة للتحلل البروتيني لمركب طبيعي يحتوي علي ٨٤ حمضا أمينيا يسمى (proinsulin) وهو مركب ضعيف في تأثيراته البيولوجية . ويصبح الإنسولين غير فعال بفعل الإنزيمات المحللة للبروتين شأنه في ذلك شأن أي عديد بيتيد آخر . ولذا يعطي الإنسولين بالحقن تحت الجلد . كما يتحلل الإنسولين بفعل إنزيم الجلوتاثيون إنسولين ترانسهيدروجيناز Glutathione insulin transhydrogenase الذي يقوم بتفكيك جزئ الإنسولين إلي سلسلتيه عن طريق كسر الكوبري الكبريتي بينهما .

وتقدر الوحدات الدولية من الإنسولين بالكمية منه اللازمة لخفض جلوكوز الدم في أرنب وزنه ٢ كجم ممنوع من الأكل إلي ٤٥ مللجم % في ظرف ٣ ساعات. وهي تساوي ٠٤٥٤ ر مللجم من الإنسولين المبلور. أي أن الملليجرام الواحد يعادل ٢٢ وحدة دولية تقريبا

التخليق الحيوي للإنسولين Biosynthesis of Insulin :

لقد ظل إهتمام العلماء المعنيين بدراسة طريقة التخليق الحيوي لهرمون الإنسولين لعدة سنوات قبل عام ١٩٦٧ منصبا علي محاولة الوقوف علي طبيعة التخليق الحيوي لكل من السلسلتين (A) و(B) المكونه لجزيء هذا الهرمون . إلي أن اكتشف العالم (Steiner) ورفاقه مركبا سماه (proinsulin) أي طليع الإنسولين . ولقد ألقى إكتشاف هذا المركب كثير من الضوء علي طريقة التخليق الحيوي للإنسولين . ويعتبر طليع الإنسولين هذا الصورة التي تمثل في الحقيقة بشير الإنسولين أي ال (insulin precursor) . وهو مركب يتكون من سلسلة واحدة من عديد الببتيد ذو وزن جزيئي ٩٠٠٠ تقريبا يحتوي علي الأحماض الأمينية الـ ٢١ المكونة للسلسلة (A) والـ ٣٠ المكونة للسلسلة (B) في جزيء الإنسولين وبنفس التابع بالإضافة إلي إحتوائه علي عديد ببتيد آخر يقع بينهما يسمى عديد الببتيد (C) كما يتضح من الشكل التالي :



وعليه فيمثل طليع الإنسيولين مركبا وسطيا يتكون أثناء خطوات تكوين الإنسيولين والذي ينشأ من التعبير الجيني مباشرة أثناء تكوين الحبيبات الإفرازية التي تحتوي علي الصورة المخزنة للإنسيولين في خلايا بيتا البنكرياسية .

ويحتوي طليع الإنسيولين علي ٧٨ حمضا أمينيا في الكلب وعلي ٨٦ حمضا أمينيا في الفأر والحصان والإنسان . وترجع الاختلافات في عدد الأحماض الأمينية في طليع الإنسيولين بين الأجناس المختلفة من الحيوانات إلي الاختلاف في طول السلسلة (C) الواقعة بين السلسلتين (A) و (B) . ولا يتحتم أن يصل طول السلسلة (C) إلي ٢٨ : ٣٦ بل يكفي أن يصل طولها من ٥ : ٨ أحماض أمينية . ولا تعمل السلسلة (C) علي الحجب التام للتأثيرات أو النشاط البيولوجي لطليع الإنسيولين حيث يكون لهذا المركب حوالي ٣ : ٥ ٪ من قدرة النشاط البيولوجي للإنسيولين . وتتكون نهايتي السلسلة (C) من الليسين أو الأرجنين وللذان يكونان إشارة محددة لعملية التحلل الإنشطاري (proteolytic cleavage) اللازم لتحويل طليع الإنسيولين إلي إنسيولين . وتعرض السلسلة الببتيدية (C) للعديد من الطفرات أكثر من أي من السلسلة (A) أو (B) للإنسيولين المقابل . ويتفق ذلك مع الافتراض القائل بأنه ليس للسلسلة (C) أي وظيفة هرمونية خارج البنكرياس . ويتم إفراز كميات متكافئة (equimolar) من كل من السلسلة (C) والإنسيولين .

وهناك من الأدلة القاطعة ما يؤكد حدوث تخليق حيوي لنوعين من الإنسيولين في النوع أو الجنس الواحد من الحيوانات (الجرزان والفأر والفأر الشوكي spiny mouse وسمك التونة وضفدع السمك toad fish) . ويحتوي الإنسيولين (I) في الجرزان علي ٣ أحماض أمينية مختلفة عن الإنسيولين (II) مما يؤكد أن تلك الإنسيولينات المختلفة للجنس الواحد تتكون من جينات غير اليلية (nonallelic) . فلخلايا الأورام الناتجة من خلية واحدة القدرة علي إنتاج كلا النوعين من الإنسيولين بطريقة منفصلة .

ولقد تمكن (Goodman) ورفاقه من تحديد التابع الشفري للنيوكليوتيدات المكونة للإنسولين (I) في الفأر وفي الإنسولين الآدمي أيضا بينما تمكن Steiner and Efstradiates من تحديد هذا التابع في الإنسولين (II) في الفأر . وتبلغ عدد النيوكليوتيدات لإنسولينات الفأر ١١٩ في الحمض النووي الريبوسومي الرسول (mRNA) وينحصر الاختلاف في التابع النيوكليوتيدي للإنسولين (I) و (II) في الفأر في إحتواء شفرة الإنسولين (II) علي ٤٩٩ نيوكليوتيدا . و يتكون التابع النيوكليوتيدي المكون للإنسولين الآدمي علي ٧٨٦ نيوكليوتيدا ويحدث تحول طليع الإنسولين إلي إنسولين _ علي ما يبدو _ في كل من أجسام جولي والحبيبات بيتا . وتحتاج هذه العملية إلي تسابع تأثير كل من إنزيم Trypsin - link protease ثم إنزيم الـ Carboxy - peptidase لإزالة الأحماض الأمينية المتبقية من إنفصال السلسلة الببتيدية (C) الموجودة بين السلسلتين (A) و (B) . ولقد أمكن عزل هذين الإنزيمين المتخصصين من البنكرياس . وكما سبق أن ذكرنا فإنه يتم تخزين كميات متكافئة (equimolar) من الببتيد (C) في الحبيبات الإفرازية لخلايا بيتا حيث يتم إفرازها عند حدوث إفراز تلك الحبيبات . ويميل الإنسولين إلي التبلور في تراكيزات عالية من أيونات الزنك الموجودة في حبيبات بيتا وذلك بعد تكوينه من طليع الإنسولين . وتبلغ فترة نصف العمر للإنسولين في بلازما الدم من ٣ : ٥ دقائق . ويحدث التمثيل الغذائي للإنسولين في الكبد أساسا ثم في الكلي . وتزيد فترة نف العمر في الصورة الطفرية للإنسولين Mutant insulins والتي ترتبط إرتباطا ضعيفا . بمستقبلات الإنسولين إلي ٦ : ١٠ دقائق .

مستحضرات الإنسولين :

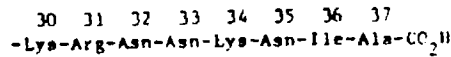
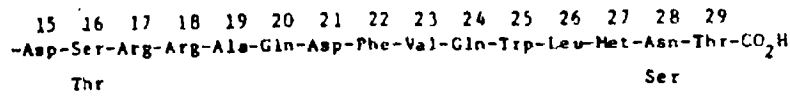
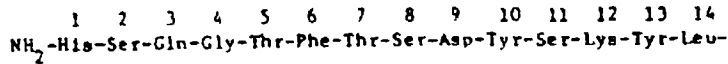
لقد وجد Hagedron عام ١٩٣٧ أن الإنسولين يكون راسبا قليل الذوبان في سوائل الجسم عند مزجه بالبروتامين (Protamine) (وهو مادة محضرة من بطارخ السلمون) عند pH 6.2 . ثم وجد Scott and Ficher بعد ذلك أن إضافة قليل من كبريتات الزنك إلي

البروتامين يزيد من مفعوله ويساعد علي ثبات المستحلب .

وفي نفس العام أثبت Bavin and Broom أن إمتصاص الإنسيولين يتأثر بوجود المعادن فوجودها بكميات عالية توقف مفعوله تماما والكميات القليلة تساعد علي إمتداد مفعوله ولو أن كثرتها قد توقف مفعولة تماما .

(٢) الجلوكاجون Glucagon :

يعتبر الجلوكاجون هرمون حقيقي ومن أكثر عوامل الكبد المحللة للجليكوجين . ويبلغ الوزن الجزيئي للجلوكاجون والذي يفرز من خلايا ألفا في البنكرياس ٣٤٥٠ . وهو من الهرمونات عديدة الببتيد يتكون من سلسلة واحدو مكونة من ٢٩ حمضا أمينيا بتتابع يوضحه الشكل التالي .



وتمثل تتابع الأحماض الأمينية من ١ : ٢٩ تركيب الجلوكاجون أما التتابع من ٣٠ : ٣٧ فيمثل تركيب النهاية الكربوكسيلية (C) نطلق الجلوكاجون Proglucagon كما يمثل هذا الشكل تتابع هرمون الجلوكاجون في كل من الإنسان والأبقار والخنازير . ويختلف جلوكاجون الطيور عنهم في حمضين أمينيين بينهما علي المواقع ١٦ و ٢٨ . ويختلف تركيب الجلوكاجون علي أي من الروابط الكبريتية . ويتميز تركيب الجلوكاجون بدرجة ثبات عالية .

ويتشابه الجلوكاجون في تركيبه مع مجموعة من الهرمونات الببتيدية الموجودة في القناة المعوية Gastrointestinal المعوية مثل السكرتين Secretin وعديد الببتيد المنشط للأوعية الدموية المعوية Vasoactive Intestinal Polypeptide (VIP) والببتيد المثبط للمعدة Gastric Inhibitory Peptide (GIP) والجليستين Glicentin وهو ببتيد مكون من ١٠٠ حمض أميني تم عزله من الأمعاء .

ويوجد تشابه كبير بين طريقة التخليق الطبيعي للجلوكاجون والإنسيولين حيث يتم التخليق الطبيعي للجلوكاجون عن طريق تكوين مركب طبيعي له ذو وزن جزيئي عالي . ولقد سهل الترتوفان المرقم بالهيدروجين المشع (الترتوفان موجود في تركيب الجلوكاجون وليس الإنسيولين) من معرفة التابع الطبيعي للأحماض الأمينية الداخلة في تكوين الجلوكاجون. ولقد أمكن تحديد تكوين مركب سمي تابع الجلوكاجون (Porglucagon) في الثدييات والطيور والأسماك يتكون من ٧٨ حمضا أمينيا بوزن جزيئي يتراوح ما بين ٩٠٠٠ : ١٢٠٠٠ ويحتوي هذا المركب الطبيعي علي ٢٩ حمضا أمينيا بالتتابع الموجود في جزيء الجلوكاجون .

وتتراوح فترة نصف العمر للجلوكاجون في بلازما الدم ما بين ٦ : ٧ دقائق حيث يفقد نشاطه في الكبد والكلبي وقد تم عزل الإنزيم المحلل للجلوكاجون من الكبد .

٣) عديد الببتيد البنكرياسي (PP) Pancreatic Polypeptide :

ويتكون من ٣٦ حمضا أمينيا . وينحصر تأثيره - علي ما يبدو - في تنبيه إفراز حمض الأيدروكلوريك والبيسين من المعدة . كما يعمل أيضا كعامل إمتلاء Satiety factor . ويفرز الـ (PP) بعد تناول أي غذاء بروتيني . ويعتقد أنه قد يكون أحد أعضاء عائلة كبيرة تضم الهرمونات البنكرياسية المعوية . Pancreatic gastroenteric hormones . ويسين الشكل التالي التابع الأحماض الأمينية في جزيء الـ (PP) كما يوضح الشكل أيضا التشابه الكبير في تركيب جزيء الـ (PP) لمختلف أجناس الحيوانات حيث لا يتعدى الإختلاف بينها عن

حمضين أو ثلاثة أحماض أمينية فقط ما عدا (PP) الدواجن الذي يختلف تتابع ٢٠ حمضا أمينيا من ٣٦ فيه عن مثيله في الإنسان أو الأجناس الأخرى.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Bovine	<u>Ala</u>	<u>Pro</u>	<u>Leu</u>	<u>Glu</u>	<u>Pro</u>	<u>Gln</u>	<u>Tyr</u>	<u>Pro</u>	<u>Gly</u>	<u>Asp</u>	<u>Asp</u>	<u>Ala</u>	<u>Thr</u>	<u>Pro</u>	<u>Glu</u>	<u>Gln</u>	<u>Met</u>	<u>Ala</u>
Human	<u>Ala</u>	<u>Pro</u>	<u>Leu</u>	<u>Glu</u>	<u>Pro</u>	<u>Val</u>	<u>Tyr</u>	<u>Pro</u>	<u>Gly</u>	<u>Asp</u>	<u>Asp</u>	<u>Ala</u>	<u>Thr</u>	<u>Pro</u>	<u>Glu</u>	<u>Gln</u>	<u>Met</u>	<u>Ala</u>
Ovine	<u>Ala</u>	<u>Ser</u>	<u>Leu</u>	<u>Glu</u>	<u>Pro</u>	<u>Gln</u>	<u>Tyr</u>	<u>Pro</u>	<u>Gly</u>	<u>Asp</u>	<u>Asp</u>	<u>Ala</u>	<u>Thr</u>	<u>Pro</u>	<u>Glu</u>	<u>Gln</u>	<u>Met</u>	<u>Ala</u>
Porcine	<u>Ala</u>	<u>Pro</u>	<u>Leu</u>	<u>Glu</u>	<u>Pro</u>	<u>Val</u>	<u>Tyr</u>	<u>Pro</u>	<u>Gly</u>	<u>Asp</u>	<u>Asp</u>	<u>Ala</u>	<u>Thr</u>	<u>Pro</u>	<u>Glu</u>	<u>Gln</u>	<u>Met</u>	<u>Ala</u>
Avian	<u>Gly</u>	<u>Pro</u>	<u>Ser</u>	<u>Gln</u>	<u>Pro</u>	<u>Thr</u>	<u>Tyr</u>	<u>Pro</u>	<u>Gly</u>	<u>Asp</u>	<u>Asp</u>	<u>Ala</u>	<u>Pro</u>	<u>Val</u>	<u>Glu</u>	<u>Asp</u>	<u>Leu</u>	<u>Ile</u>
	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
Bovine	<u>Gln</u>	<u>Tyr</u>	<u>Ala</u>	<u>Ala</u>	<u>Gln</u>	<u>Leu</u>	<u>Arg</u>	<u>Arg</u>	<u>Tyr</u>	<u>Ile</u>	<u>Asn</u>	<u>Met</u>	<u>Leu</u>	<u>Thr</u>	<u>Arg</u>	<u>Pro</u>	<u>Arg</u>	<u>Tyr-NH₂</u>
Human	<u>Gln</u>	<u>Tyr</u>	<u>Ala</u>	<u>Ala</u>	<u>Asp</u>	<u>Leu</u>	<u>Arg</u>	<u>Arg</u>	<u>Tyr</u>	<u>Ile</u>	<u>Asn</u>	<u>Met</u>	<u>Leu</u>	<u>Thr</u>	<u>Arg</u>	<u>Pro</u>	<u>Arg</u>	<u>Tyr-NH₂</u>
Ovine	<u>Gln</u>	<u>Tyr</u>	<u>Ala</u>	<u>Ala</u>	<u>Glu</u>	<u>Leu</u>	<u>Arg</u>	<u>Arg</u>	<u>Tyr</u>	<u>Ile</u>	<u>Asn</u>	<u>Met</u>	<u>Leu</u>	<u>Thr</u>	<u>Arg</u>	<u>Pro</u>	<u>Arg</u>	<u>Tyr-NH₂</u>
Porcine	<u>Gln</u>	<u>Tyr</u>	<u>Ala</u>	<u>Ala</u>	<u>Glu</u>	<u>Leu</u>	<u>Arg</u>	<u>Arg</u>	<u>Tyr</u>	<u>Ile</u>	<u>Asn</u>	<u>Met</u>	<u>Leu</u>	<u>Thr</u>	<u>Arg</u>	<u>Pro</u>	<u>Arg</u>	<u>Tyr-NH₂</u>
Avian	<u>Arg</u>	<u>Phe</u>	<u>Tyr</u>	<u>Asp</u>	<u>Asn</u>	<u>Leu</u>	<u>Gln</u>	<u>Gln</u>	<u>Tyr</u>	<u>Leu</u>	<u>Asn</u>	<u>Val</u>	<u>Val</u>	<u>Thr</u>	<u>Arg</u>	<u>His</u>	<u>Arg</u>	<u>Tyr-NH₂</u>

٤) السوماتوستاتين Somatostatine :

وهو من أصغر هرمونات البنكرياس حيث يتكون من ١٤ حمضا أمينيا ويحتوي علي كوبري واحد من ثنائي الكبريتيد . ولقد إكتشف أولا في الهيبوثالاماس كما يفرز أيضا من خلايا جاما في البنكرياس ومن بعض الخلايا المبعثرة (dispersed) في القناة المعدية المعوية .

أفراز هرمونات البنكرياس

تعتبر عمليات تنظيم التكامل الإفرازي بين كل من الإنسيولين والجلوكاجون شديدة التعقيد . وتمتاز كل من خلايا ألفا وبيتا في البنكرياس بشدة حماسيتها لتحديد درجة تركيز الجلوكوز . فيؤدي انخفاض مستوى جلوكوز الدم إلى تنبيه إفراز الجلوكاجون بينما يتم تنبيه إفراز الإنسيولين عند إرتفاع مستوى جلوكوز الدم . وتمثل خلايا البنكرياس معا عامل ثبات ذاتي لجزئ الطاقة وهو الجلوكوز حيث يمكن تمثيل خلايا بيتا علي أنها مستقبل للطاقة لأن لها القدرة علي تسجيل مدي التغير في إمداد الجسم بجزئيات الطاقة (الجلوكوز) من دقيقة إلى أخرى . ويتم إفراز الإنسيولين من خلايا بيتا كإستجابة لتركيزات الجلوكوز (في صورة D) والأحماض الأمينية (في صورة L) والأحماض الدهنية والكيونات . ولا يوجد بين جزئيات الطاقة المختلفة ما يمكن إعتباره من مثبطات وظائف خلايا بيتا . غير أن إفراز خلايا بيتا للإنسيولين يكون كنتيجة للإستجابة للأحماض الأمينية والدهنية والكيونات في وجود الجلوكوز . بينما علي النقيض فإنه يتم تنبيه خلايا ألفا لإفراز الجلوكاجون كإستجابة للأحماض الأمينية والدهنية في غياب الجلوكوز . كما يعتبر الجلوكوز (D) أكثر صور الجلوكوز فاعلية لتثبيط إفراز الجلوكاجون .

طريقة إفراز الإنسيولين :

يتم إفراز الإنسيولين من خلايا بيتا الموجودة بجزر لانجرهانز البنكرياسية بواسطة ما يعرف بالدفق الخلوي (Emiocytosis) وطبقا لهذه الطريقة يعتقد هجرة الحبيبات الإفرازية من داخل الخلية إلى الجزء الطرفي من الغشاء الخلوي إما في الإتجاه إلى أسفل أو علي طول شبكة من الأنبيبات الدقيقة جدا (Microtubular network) حيث تندمج هذه الأنبيبات الدقيقة مكونة شبكة شعيرية دقيقة (Microfilamentous network) والتي تصبح ملاصقة للغشاء الخلوي . وتحتوي شعيرات هذه الشبكة علي الأكتين (Actin) . وتندمج الحبيبات الإفرازية

بالغشاء الخلوي عند إنتقائهما ببعض حيث يؤدي هذا الإندماج إلى إنفجار تلك الحبيبات الإفرازية عند نقطة إتصالهما بالغشاء الخلوي ويصاحب ذلك دفع محتويات الحبيبات الإفرازية إلى خارج الخلية .

ويعتبر الجلوكوز من أهم المنبهات الفسيولوجية لإفراز الإنسولين . ويسود الإعتقاد بإحتواء خلايا بيتا علي مستقبلات للجلوكوز (glucoreceptors) لها القدرة علي تمييز وجود حلوكوز (D) في الغشاء البلازمي للخلية .

وهناك ثلاثة إفتراضات عامة لتفسير كيفية إستجابة خلايا بيتا للتنبهات الإفرازية هي

(١) التنبه عن طريق التعرف علي مستقبلات الجلوكور والأحماض الأمينية :

1) Glucose Receptor \ Amino Acid Receptor Model of Stimulus Recognition

ويفترض إستطاعة خلايا الجزر البنكرياسية تمييز والإستجابة لجزيئات مواد الطاقة

والتي تشمل (D - Glucose) وافسكوزات الأخرى والأحماض الأمينية (L) والأحماض الدهنية والأحسام الكيتونية . ويؤدي ذلك تنشيط عمليات تنبيه إفراز الإنسولين .

(٢) التنبه عن طريق التعرف علي تمثيل الطاقة :

2) Fuel Metabolism Model of Stimulus Recognition :

ويفترض في هذه الحالة حدوث تمييز لمختلف جزيئات مواد الطاقة عن طريق تمييز

معدلات دخولها داخل الخلايا ومعدلات حدوث تمثيلها الغذائي . ويحدث هذا التمييز عن

طريق وجود نواتج تمثيلية معينة أو عوامل تمثيلية خاصة مثل مستوي الـ ATP وتركيز الـ pH

داخل الخلية . ويؤدي ذلك كله إلى تنبيه إفراز الإنسولين .

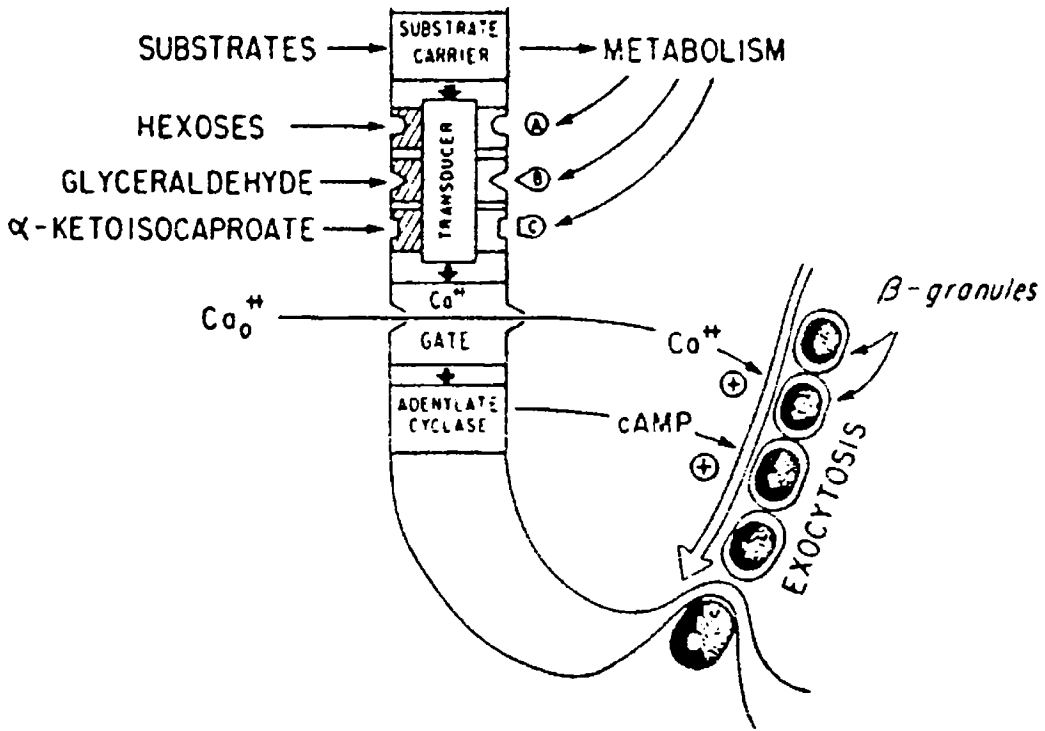
(٣) الإفتراض الذي يجمع في طياته أسس الإفتراضين السابقين : ويعتمد هذا الإفتراض علي :

أ) إعتقاد التنبه الفسيولوجي لخلايا بيتا علي التركيز المثالي لأيونات الكالسيوم

داخل وخارج خلايا بيتا .

(ب) يؤدي تنشيط إنزيم الـ Adenyl cyclase بواسطة مثبطات الجلوكاجون أو إنزيم الـ Phosphodiesterase إلى تقوية إفراز الإنسولين

ويؤدي تنبيه خلايا بيتا بواسطة الجلوكوز أو جزئيات الطاقة الأخرى إلى تنبيه إلتهام أيونات الكالسيوم . ويؤدي تغيير تركيز أيونات الكالسيوم مع بعض العوامل الأخرى الغير معروفة حتي الآن إلى تنبيه إنقباض جهاز الأنبيبات الدقيقة والشعيرات الدقيقة الموجودة داخل خلايا بيتا والمعروفة بـ (microtubular microfilament system) مما يدفع إلى بدء عملية خروج الإنسولين عن طريق عملية الدفع الخلوي (emiocytosis) .
وفيما يلي شكلا يبين مستقبلات مواد الطاقة المفترض وجودها في خلية بيتا للجزر البنكرياسية



ويفترض في هذا الشكل إحتواء الغشاء الخلوي لخلايا الجزر البنكرياسية علي خمسة

أنظمة أو مجموعات متزابطة تعمل معا علي تنظيم إفراز تلك الخلايا وهي :

(١) الطبقة الحاملة التحتية (substrate carrier) والتي قد تعمل أو لا تعمل كمستقبلات للطاقة

- (٢) المستقبل العارض (receptor transducer) للمواد المؤثرة علي مستقبلات الطاقة مثل الهكسوزات (Hexoses) والجلسريلدهيد (glycylaldehyde) ... وغيرها المرتبطة بالنواتج التمثيلية لمواد الطاقة المختلفة والعوامل المرتبطة بها خارج وداخل الغشاء الخلوي والتي أشير اليها بالحروف A , B , C .
- (٣) بوابة أيونات الكالسيوم (Calcium ions gate) والتي تنظم دخول أيونات الكالسيوم داخل الخلية .
- (٤) نظام إنزيم الأدينيلات سيكلاز (Sdenylate cyclase System) .
- (٥) المركبات الإفرازية الناتجة من الحبيبات الإفرازية والتي يتم إفرازها عن طريق التخلاق الخلوي (exocytosis) تحت تأثير كل من أيونات الكالسيوم والـ (cAMP)

العوامل المؤثرة علي إفراز الإنسيولين :

(١) العوامل العصبية :

تمتاز جزر لانجرهانز بغناها بالإمداد العصبي . ويتم إمدادها العصبي عن طريق العصب الحائر الأيمن (Right Vagus Nerve) حيث يؤدي تنبيه هذا العصب إلي تنبيه خلايا بيتا في جزر لانجرهانز لإفراز الإنسيولين وبالتالي خفض نسبة جلوكوز الدم . ولكن لا يبدو هذا الإمداد العصبي درجة الأهمية القصوي حيث يمكن للبنكرياس المنزوع (وهو في هذه الحالة منعدم الإمداد العصبي) من إفراز كمية من الإنسيولين تكفي لحفظ درجة تركيز سكر الدم عند الحدود الطبيعية .

(٢) جلوكوز الدم :

وهو من أهم العوامل المنظمة لإفراز الإنسيولين . فيؤدي إرتفاع جلوكوز الدم إلي زيادة إفراز هرمون الإنسيولين بعد دقائق معدودة . بينما يؤدي إنخفاض جلوكوز الدم إلي إنخفاض معدل إفراز الإنسيولين . وجدير بالذكر أن لكل من الجلاكتوز والريبوز والمانوز نفس

تأثير الجلوكوز علي درجة إفراز الإنسيولين .

وتفسر العلاقة الطردية بين مستوي جلوكوز الدم ومعدل إفراز الإنسيولين إلي تكوين مركب الـ $\text{Glucose - 6 - phosphate}$ في خلايا بيتا والذي يمد هذه الخلايا بالطاقة اللازمة لتكوين الإنسيولين عن طريق الـ ATP ودورة الـ AMP .

ولا يؤدي تناول الجلوكوز عن طريق الفم إلي إرتفاع إفراز الإنسيولين بنفس السرعة الذي يؤديها الحقن . وعلي الرغم من ذلك فتزداد كمية المفرز من الإنسيولين بدرجة كبيرة بعد إمتصاص الجلوكوز عن طريق الأمعاء . وربما يرجع ذلك إلي إفراز هرمون الـ Entroglucagon من الجزء العلوي للأمعاء والذي يقوم بتنبيه إفراز الإنسيولين . ولقد أمكن عزله من الطبقة المخاطية للإثني عشر .

(٣) الجلوكاجون :

يعتبر الجلوكاجون منه قوي لإفراز الإنسيولين حيث يؤثر علي خلايا بيتا . ومما يويد ذلك إرتفاع درجة تركيز الإنسيولين حتي قبل إرتفاع مستوي جلوكوز الدم . وعليه يمكن القول بأن الجلوكاجون المفرز من خلايا ألفا يمر مباشرة إلي خلايا بيتا ليؤثر عليها . كما يشجع إخفاض جلوكوز الدم - الناشئ عن زيادة إفراز الجلوكاجون - إفراز الإنسيولين .

(٤) الأحماض الأمينية :

ينبه كل من الليوسين والأرجنين والليسين والفينايل ألانين إفراز الإنسيولين . إلا أنه ظهر في بعض الأحيان تأثير مثبت لكل من الأرجنين والليوسين علي إفراز الإنسيولين .

(٥) بعض المنبهات :

مثل هرمون النمو وتنبيه العصب الحائر والمواد الكيتوزينية والـ cAMP

والـ Sulphonyl urease والـ Pancreozim .

٦) بعض مثبطات الإنسولين والعقاقير المدمرة لخلايا بيتا :

يعمل الأدرينالين والنورأدرينالين والإنسولين وقطع العصبالحائر والجوع علي تثبيط إفراز الإنسولين . كما يمكن إحداث مرض البول السكري كيميائيا بإعطاء جرعات كبيرة من الألوكسان Aloxan (وهو أحد نواتج أكسدة حمض البوليك) ولقد بين جاكوب عام ١٩٣٧ أن حقن الألوكسان يؤدي إلي إنخفاض السكر في الدم وحدوث تشنجات عضلية . ثم بين دن عام ١٩٤١ أن الحيوانات التي عوملت بهذه الطريقة أصبحت خلايا جزر لانجرهانز فيها مدمرة كلية أو جزئيا . كما بين دن أيضا إمكانية تكوين الألوكسان في الجسم تحت الظروف الفسيولوجية العادية حيث يكون أول سبب للإضطرابات الهرمونية التي تؤدي في النهاية إلي مرض البول السكري . وينحصر تأثير الألوكسان في شدة شراسته للزنك والذي يزداد تركيزه في خلايا بيتا .

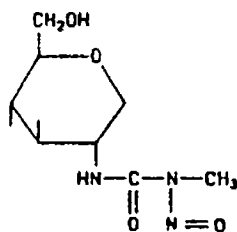
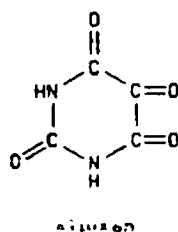
ولقد ثبت أيضا أن لحمض الـ Dehydroascorbic acid نفس تأثير الألوكسان . وربما كان هذين المركبين تأثير علي الجلوتاثيون الموجود في جزر لانجرهانز إذ أن خلاياها هي أكثر خلايا الجسم إحتياجا للجلوتاثيون لتكوين الإنسولين .

ويكون للمضاد الحيوي المعروف بإسم Streptozocin نفس تأثير الألوكسان وهما يعملان علي تدمير خلايا بيتا في البنكرياس مع ترك خلايا ألفا في حالة نشاط طبيعي من الناحية الوظيفية .

ويؤثر السكر السباعي المسمي Mannoheptulose علي خلايا بيتا في البنكرياس فيحدث كثير من المتاعب في إستجابة تلك الخلايا من الناحية الإفرازية .

ويستعمل الألوكسان والمضاد الحيوي Streptozocin والسكر السباعي Mannoheptulose لإحداث مرض السكر معمليا .

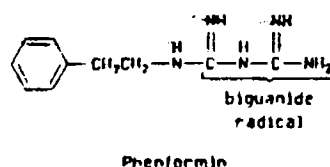
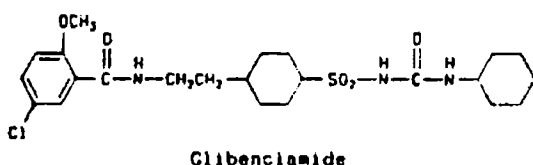
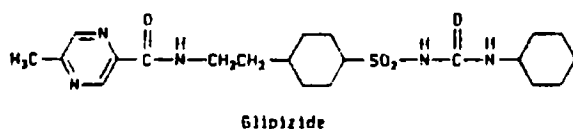
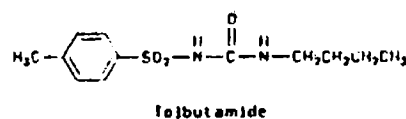
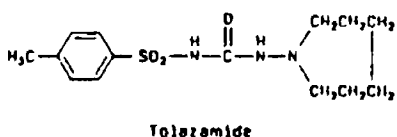
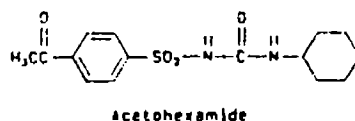
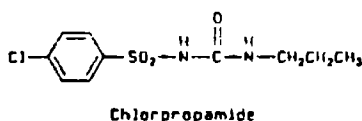
وفيما يلي نورد تركيب كل من الألوكسان والمضاد الحيوي Streptozocin .



(٧) مضادات مرض السكر (Antidiabetic compounds) :

يوجد مجموعتين من المركبات الدوائية لها القدرة - عند إعطائها لمرضي السكر عن طريق الفم - علي خفض الحاد لسكر الدم الأولي من مشتقات Sulfonil urea (السلفونيل يوريا) مثل التوليبتامين (Tolbutamin) والكلوروبرواميد (Chlorpropamide) والجليبنكلاميد (Glibenclamide) والجليبيزيد (Glipizide) . والثانية من مشتقات البيجوانيد (Biguanide) مثل الفينفورمين (Phenformin) . وتعتمد ميكانيسمية التأثير البيولوجي لهذه المركبات علي قابليتها لتثبيبه إفراز الإنسولين . ولقد أدت كثرة استعمال هذه العقاقير - في كثير من الأحيان - إلي زيادة نسبة النفوق نتيجة للإصابة بأمراض القلب والشرايين (Cardiovascular) .

وفيما يلي نورد التركيب الكيميائي لتلك المركبات .



إفراز الجلوكاجون : إن من أهم الوظائف الفسيولوجية لخلايا ألفا البنكرياسية هو منع انخفاض مستوى جلوكوز الدم عن طريق إفرازها لهرمون الجلوكاجون . ويؤثر علي إفراز كل من الإنسيولين أو الجلوكاجون كثير من العوامل نوجزها في الجدول التالي :

إفراز الجلوكاجون	إفراز الإنسيولين	العوامل المثبته / المثبته لإفراز
-	+	إرتفاع مستوي جلوكوز الدم
+	-	إنخفاض كالسيوم الدم
-	+	الجلوكاجون
-	+	الانسيولين
+	+	الأحماض الأمينية الجلوكوجينية
+	+	ألانين - أرجنين
+	+	ليسين
+	+	ليوسين
+	+	هرمون النمو
+	-	التثبيبه العصبي السمبتاوي (التورابينفرين)
-	+	الجارسمبتاوي (الإبينفرين)
+	+	المثبتهات بالـ Adenyl Cyclase
+	+	جلوكاجون
+	+	ACTH
+	+	TSH
+	+	Isoproterenol
+	+	cAMP
+	+	تناول بعض المواد المنخفضة للجلوكوز
+	+	Tolbutamide
+	+	Chlorpromamide
+	+	الببتيدات المعدية المعوية : Entroglucacone
-	+	Secretin
+	+	Cholecystokinin
+	+	Pancreozymin
-	-	Somatostatin

(±) لا تأثير له

(+) يزيد

(-) يخفض

ويوجد بالإضافة إلى ذلك منظمات سمبثاوية و حار سمبثاوية (Adrinergetic - cholinergic) لإفراز الجلو كاجون . كما يتم إفراز الجلو كاجون بواسطة الإينفرين ويوقف إفرازه بواسطة مركب الـ β - adrenergic blocking agent propanolol الذي يستعمل لتعيين وجود مستقبلات β -adrenergic receptors علي أغشية خلايا (D) . ويمكن للسوماتوستاتين (Somatostatin) أيضا إيقاف إفراز الجلو كاجون من خلايا (D) . ويتم إفراز الحبيبات المحتوية علي الجلو كاجون بطريقة الدفع الخلوي (Emiocytosis) إل أنه من غير المعروف معرفة ما إذا كانت خلايا (D) تحتوي علي مستقبلات للجلو كوز أو وجود الجهاز الانبوبي - الشعيري الدقيق (microtubule - microfilament system) الذي يبدئ عملية الدفع الخلوي .

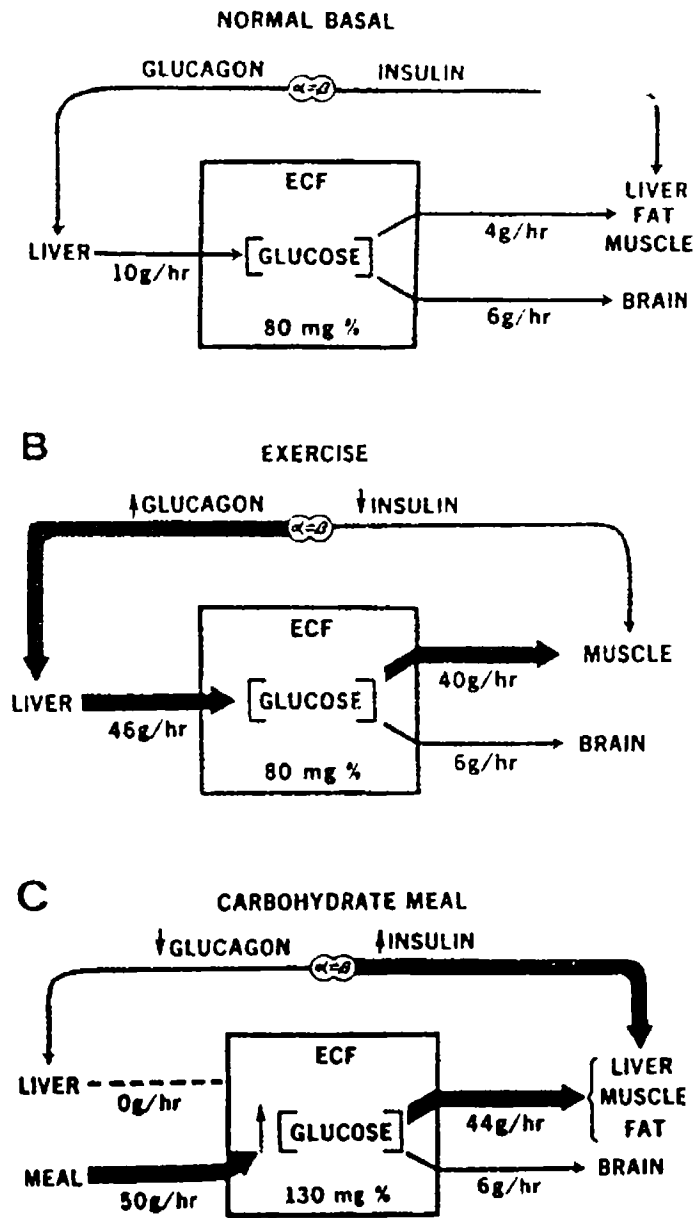
تكامل إفراز كل من الإنسيولين والجلو كاجون :

تنحصر مسئولية فعل كل من الإنسيولين والجلو كاجون في المحافظة علي مستوي سكر الدم عند الحدود الطبيعية . ويوضح الشكل التالي مستوي إفراز كل من الهرمونين تحت مختلف الظروف الفسيولوجية والتي أمكن حصرها في ثلاثة حالات هي :

- ١) في حالة التمثيل الغذائي القاعدي الطبيعي (Normal Basal Metabolic State) .
- ٢) في حالة حدوث النشاط العضلي .
- ٣) بعد تناول غذاء كربوهيدراتي .

وتنحصر وظيفة التكامل بين إفراز كل من خلايا ألفا وبيتا البنكرياسية في إحداث تنظيم مناسب يؤدي إلي حالة من الثبات الذاتي للعناصر الغذائية مثل الأحماض الأمينية وذلك بزيادة إفراز الإنسيولين دون حدوث نقص شديد في جلوكوز الدم (Hypoglycemia) . وعليه فلا تؤدي التأثيرات الأمينية للإنسيولين والتي تلاحظ بعد تناول غذاء غني بالبروتين إلي حدوث إنخفاض شديد في سكر الدم لوجود تأثير مزدوج للإنسيولين حيث ينبه إفراز الجلو كاجون الذي يبدأ علي الفور في تحليل حليكو حين الكبد وزيادة صادر الكبد من الجلو كوز وزيادة تركيزه في السوائل بين خلوية إلي الحدود التي لا يؤدي إلي إفراز الإنسيولين

وبالمثل يؤدي التأثير التكاملي لخلايا ألفا وبيتا في البنكرياس - إلى حد كبير وتحت الظروف الطبيعية - إلى تنشيط عمليات تحلل الدهون (Lipolysis) دون حدوث إنخفاض شديد في الجلوكوز . وينحصر تأثير هرمون السوماتوستاتين في تنظيم وظائف البنكرياس في أنه يقوم بتنشيط إفراز الإنسيولين والجلوكاجون . غير أن الأساس الفسيولوجي وعلاقته بالأساس الغذائي وتركيزات النواتج التمثيلية لهذا التأثير غير واضحة حتي الآن .



ويوضح الشكل السابق مدى المشاركة النسبية لكل من الإنسولين والجلوكاجون لإحتفاظ بالثبات الذاتي للجلوكوز في حالات التمثيل الغذائي الطبيعي (A في الشكل) وعند حدوث زيادة في النشاط العضلي (B في الشكل) وبعد تناول غذاء غني بالمواد الكربوهيدراتية (C في الشكل).

وينحصر دور الجلوكاجون تحت ظروف التمثيل الغذائي القاعدي الطبيعية (A) في المحافظة علي التوازن بين معدل انسياب الجلوكوز في الدم ومعدل إستهلاك الجلوكوز أو تحويله إلي جليكوجين في الكبد ليحتفظ الجلوكوز بتركيز أعلي من المستوي المنخفض في السوائل خارج الخلايا .

أما في حالة حدوث زيادة في النشاط العضلي (B) فيعمل الجلوكاجون علي زيادة معدل إنسياب الجلوكوز بنفس معدل إستهلاكه في عمليات التمثيل الغذائي لإنتاج الطاقة اللازمة للنشاط العضلي وبالتالي يحافظ علي تركيز الجلوكوز في السوائل خارج الخلية في مستوي أعلي من المستوي المنخفض . كما يحافظ علي معدلات إمداد الجهاز العصبي بالجلوكوز اللازم لنشاطه .

أما في حالة التغذية علي عليقة غنية بالمواد الكربوهيدراتية (C) فيلعب الإنسولين دورا هاما في إيجاد التوازن بين معدل الزيادة في جلوكوز الدم والسوائل خارج الخلايا نتيجة لزيادة إمتصاص الجلوكوز من خلال القناة الهضمية ومعدل إنتقاله من الدم وتخزينه علي صورة جليكوجين .

تنظيم جلوكوز الدم

Regulation of blood glucose

يقع التركيز الطبيعي لجلوكوز الدم عند الحدود ٨٠ : ١١٠ ملجم / ١٠٠ مليلتر (٤ر٤ : ٦١١ ملليمول) في الإنسان . ويؤدي إنخفاض تركيز جلوكوز الدم (hypoglycemia) عن مستوي أقل من ٤٥ : ٥٥ ملليجيم / ١٠٠ مليلتر لفترة طويلة من الوقت إلي خفض أو إضعاف وظائف المخ والإصابة بالرعشة والتشنجات نتيجة لتنشيط الجهاز العصبي السمبثاوي ويؤدي ذلك إلي الموت .

ويختلف مستوي جلوكوز الدم باختلاف وقت النهار كما يختلف بمرور الوقت بعد تناول الطعام وجنس الحيوان . ويصل مستوي جلوكوز الدم في الإنسان إلي ١٠٠ ملجم % في الصباح وقبل تناول طعام الإفطار . يرتفع بعد الأكل إلي ١٣٠ : ١٧٠ ملجم % . ثم يعود إلي تركيزه الطبيعي بعد الأكل بساعتين .

ويكون مستوي جلوكوز الدم عند مرضي البول السكري ١٣٠ ملجم % بدون أكل يرتفع إلي ٢٠٠ : ٢٥٠ ملجم % بعد الأكل ويستمر علي هذا النحو لمدة طويلة طوال النهار . ولا يتسرب الجلوكوز في البول إلا إذا زادت نسبته في الدم عن ١٨٠ ملجم % وهو المستوي المعروف بالعتبة الكلوية (Renal threshold) . ولو أن قليل من الأفراد يتميزون بإنخفاض العتبة الكلوية مما يسمح بتسرب الجلوكوز في البول بدون أدنى مضاعفات مرضية حتي وإن لم يزد عن مستوي ١٨٠ ملجم % . كما هو الحال عند مرضي البول السكري البرئ . ويؤدي زيادة مستوي جلوكوز الدم (hyperglycemia) الناتج عن النقص النسبي لإفراز الإنسولين إلي تدمير وضياع الطاقة التمثيلية وفرط إدرار البول الإسموزي Osmotic diuresis والإصابة بالحموضة الأيضية Metabolic acidosis . ويتم ترشيح الجلوكوز من خلال الكريات الكلوية (Glomeruli) للوحدات البولية (Nephron) في الكلية نظرا لصغر حجم جزئيه

ويتم إعادة إمتصاص الجلوكوز المرشح في البول تحت الظروف الفسيولوجية الطبيعية. إلا أن ذلك لا يتحقق في حالة فرط زيادة تركيز الجلوكوز في الدم فيفقد الجلوكوز مع البول ولا يعاد إمتصاصه كلية إلى الدم مرة أخرى . ويحدث فقد في الطاقة المخزنة علي صورة حليكوجين إن لم يكن هناك نوع من التوازن بين كمية المستهلك من الجلوكوز في النشاط التمثيلي وكمية الممتص منه من القناة الهضمية .

ويصحب إرتفاع جلوكوز الدم (hyperglycemia) - وما قد يصاحبه من إرتفاع تركيز الجلوكوز في البول (hyperglycosuria) - إرتفاع معدل الفقد في الماء من الجهاز الدوري العام نتيجة للفقد الحادث للماء من خلال الأنبيبات الكلوية نتيجة لإرتفاع الضغط الاسموزي للبول الغني بالسكر . ويؤدي إستمرار إرتفاع تركيز الجلوكوز في البول الزمن chronic glucosuria إلى حدوث جفاف في الخلايا نتيجة لحدوث زيادة في فقد البوتاسيوم وإختفاض في حجم الدم مما يؤدي إلى إختفاض ضغط الدم في الدورة الدموية الجهازية . ونعقد في الجدول التالي مقارنة بين حجم البول ونسبة السكر فيه في كل من الشخص الطبيعي والمريض بمرض البول السكري .

الحالة الفسيولوجية	حجم البول(مليلتر /اليوم)	السكر(ملجم/ ١٠٠ مليلتر)
الشخص الطبيعي	٦٠٠ : ٢٥٠٠	١٠ : ٢٠
مريض السكر	٣٥٠٠ : ٣٠٠٠	٥٠٠ : ٥٠٠٠

ولا تنحصر النتائج السيئة للنقص النسبي للإنسولين وحدوث زيادة جلوكوز الدم (hyperglycemia) في حدوث إرباك أو خلل في تمثيل الكربوهيدرات فحسب ، بل يتعدى تأثيره إلى تمثيل الدهون والبروتينات . حيث يؤدي نقص الإنسولين إلى تحريك الجلوسريدات الثلاثية والأحماض الدهنية من الأنسجة الدهنية والأحماض الأمينية متفرعة السلسلة إلى أحسام

كيتونية والتي تشمل البيتاهايدروكسي بيوتيرات (β hydroxybutyrate) والأسيتوأسينات (Acetoacetate) والأسيتون (Acetone) . ويؤدي ذلك إلى إرتفاع الأجسام الكيتونية في الدم وهو ما يسمى بالدم الكيتوني (Ketonemia) . وتظهر هذه الأجسام الكيتونية في البول عند زيادة تركيزها في الدم علي صورة أملاحها مع الصوديوم فيزداد نتيجة لذلك فقد الصوديوم وإرتفاع النسبة بين حمض الكربونيك إلى كربونات الصوديوم مما يؤدي إلى إرتفاع حموضة الدم . ويؤدي كل ذلك إلى سرعة وعمق معدل التنفس وهو ما يعد مظهرا من مظاهر إرتفاع حموضة الدم نتيجة لنقص الإنسولين (diabetic acidosis) .

ويعمل الجدول التالي العوامل المشاركة في حفظ الثبات الذاتي للجلوكوز

(Glucose Hemeostasis) .

العوامل المؤدية إلى نقص جلوكوز الدم	العوامل المسببة لزيادة جلوكوز الدم
الإنسولين	الجلوكاجون — الكبد
التهام الأنسجة الطرفية للجلوكوز	الإبينفرين — تحليل الجليكوجين
نفاذ الجلوكوز في البول (Glycosuria)	الكورتيزول - تكوين الجلوكوز من مصادر غير نشوية (Gluconeogenesis) .
النشاط العضلي	تضاد الإنسولين هرمون النمو والكورتيزول
تنبيه أتحلال الجليكوجين (Catabolism)	تناول كربوهيدرات وبروتين الغذاء - تحريك الجلوكوز من مخازنه (Glycogenolysis)
	تنبيه إتحلال الإنسولين Insulin catabolism

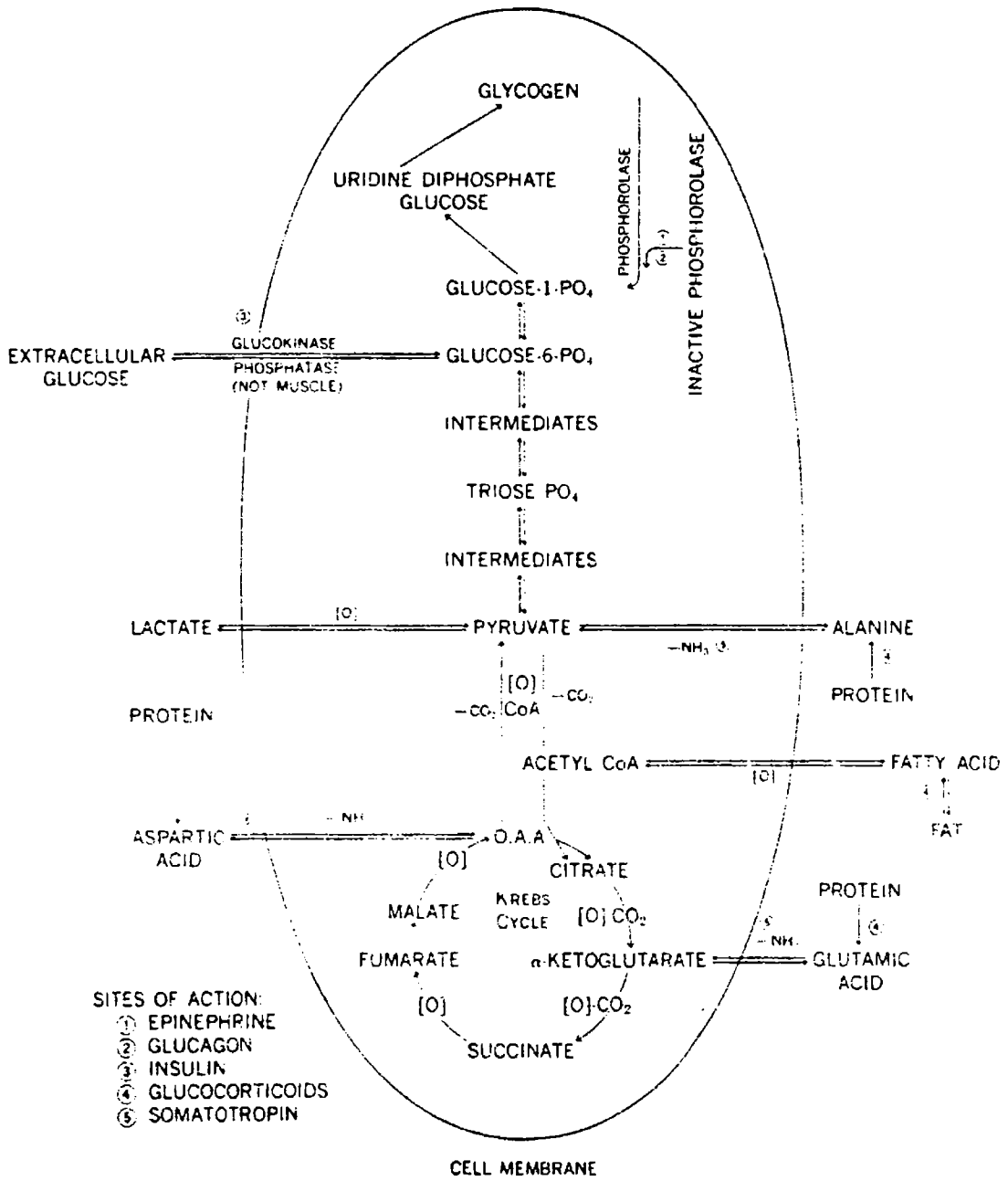
العلاقة بين الإحتياجات التمثيلية والغذائية :

لا يمكن تحقيق الفهم الكامل للتكامل التأثيري بين كل من الجلوكاجون والإنسولين في تحقيق الثبات الذاتي لمستوي جلوكوز الدم بتفهم تأثيرهما علي تمثيل المركبات الكربوهيدراتية فقط بل يجب أن يكون لدينا الفهم الواضح للتغيرات التمثيلية المتبادلة بين المركبات الكربوهيدراتية والبروتينية والدهنية والحادثة أثناء عمليات التمثيل الغذائي الوسيط

Intermediary metabolism لهذه المركبات . كما يجب الإهتمام بدراسة أسس الإحتياجات الغذائية حيث يقع تنظيم عمل الإنزيمات الأساسية للتمثيل الغذائي الوسيط تحت التأثير الإنعكاسي لإستمرار الإمداد الغذائي من كل من المواد الكربوهيدراتية والبروتينية والدهنية . وتتجه المواد المتتصة من هذه المركبات إلي أماكن تخزينية بالجسم أثناء فترات التغذية وتخرج من تلك المخازن بعد ذلك لإستخدامها لتلبية إحتياجات الجسم بواسطة عمليات تمثيلية مثل عمليات إنحلال الجليكوجين (Glycogenolysis) وعمليات تكوين الجلوكوز من مصادر غير كربوهيدراتية (Gluconeogenesis) وعمليات التكوين الكيتوني (Ketogenesis) وذلك خلال فترات الصيام أو التوقف عن تناول الغذاء .

ولهرمون النخامية (Somatotropin) والبنكرياس (Insulin) وغدة فوق الكلية بقشرتها (Glucocorticoids) ونخاعها (Epinephrin) تأثيرات جوهرية في مسار عمليات التمثيل الغذائي للمواد الكربوهيدراتية والبروتينية والدهنية في جميع خلايا أنسجة الجسم لإحداث نوع من التوازن بين إحتياجات الجسم من مختلف تلك المواد وصولا إلي حالة الثبات الذاتي لسكر الدم بصفة خاصة وثبات البيئة الداخلية للكائن الحي بصفة خاصة .

وهو ما نوضحة تخطيطيا في الشكل التالي :



المخازن الداخلية بالجسم :

يلخص الجدول التالي علي سبيل المثال مخازن الجسم من المركبات الكربوهيدراتية والدهنية والبروتينية (في الإنسان) . وكمية المتاح منها في كل مخزن من مخازن الجسم ومكافئ هذه الكميات المخزنة من الطاقة المتاحة . ونود هنا أن نقرر أنه يجب يؤخذ في الإعتبار إختلاف القيم المذكورة في هذا الجدول بإختلاف أجناس الحيوانات مما لا يسمح بتوضيحها تفصيلا . غير أننا أردنا بما أوردناه من قيم في هذا الجدول أن يكون مثلا نوضح به فكرة فقط

المادة الغذائية ومخازنها	الكمية بالجرام	مكمون الطاقة فيها (Kcal)
الكربوهيدرات :		
جليكوجين العضلات	٣٥٠	١٤٥٠
جليكوجين الكبد	٨٥	٣٥٠
الجلوكوز خارج الخلايا	٢٠	٨٠
الدهون :		
الجلسريدات الثلاثية في العضلات	٣٠٠	٢٨٠٠
الجلسريدات الثلاثية في النسيج الدهني	١٤٠٠٠٠٠	١٥٠٠٠٠٠
الأحماض الدهنية الحرة في البلازما	٤ر	٤
الجلسريدات الثلاثية في البلازما	٤	٤٠
البروتينات :		
في العضلات	١٠٠٠٠٠	٤١٠٠٠٠
المجموع الكلي لمكمون الطاقة	—	١٨٥٠٦٠٠

وتكون مصادر البروتين في الجسم في حالة تغير مستمر من الناحية الفعلية . وتكون هناك حالة من التوازن بين الكمية المخزنة من البروتين والكمية المنحلة منه في الأحوال العادية وتبلغ الكمية المناسبة من الأحماض الأمينية من عضلات الإنسان حوالي ٥٥ : ١٠٠ كجم / كيلوجرام / يوم . وتعمل الكمية الفسيولوجية المفرزة من الإنسولين إلى نقص كمية المنساب من الأحماض الأمينية من العضلات . ويقوم الكبد بتحليل الأحماض الأمينية . وعلى العموم - يكون لدى الرجل ذو وزن ٧٠ كيلو ١٠ كيلو بروتينات فقط : ٦٠٪ منها حرة من الناحية التمثيلية ، ٤٠٪ منها تكون البروتينات التركيبية . إلا أنه - في الحقيقة - لا تزيد كمية البروتينات الحرة عن ٢ كيلوجرام فقط في حالات عدم حدوث ضعف أو إضمحلال عضلي . ولا يحدث الموت في حالات الصيام الحاد نتيجة لانخفاض الجلوكوز الدم (hypoglycemia) ولكنه يحدث نتيجة فقد العضلات التنفسية لوظيفتها والتي تؤدي إلى إلتهاب رئوي طرفي (Terminal pneumonia) .

ويعتبر الدهن المصدر الأساسي لمخزون الطاقة في الجسم حيث تبلغ كمية الطاقة الناتجة من أكسدة الجلسريدات الثلاثية والأحماض الدهنية الحرة في مخازن الجسم ٧٧٪ من جملة الطاقة المخزنة والمتاحة في الجسم كما وضحه الجدول السابق . وبالتالي فتعتبر الأنسجة الدهنية أكثر مخازن الجسم كفاءة في إمداد الجسم بالطاقة التمثيلية . ولا يعزى ذلك إلى إرتفاع الناتج من الطاقة لكل جرام وزن من النسيج الدهني فحسب بل يعزى أيضا إلى أن كمية المخزون من الجلسريدات الثلاثية والأحماض الدهنية تكون علي درجو عالية من التركيز أو التكثيف إذا ما قورنت بالبروتين والجليكوجين نظرا لغياب جزيئات الماء في تركيب الجلسريدات الثلاثية . ويؤدي ذلك إلى تمكين الكائن الحي من أن يتحمل فترات طويلة نسبيا من الصيام . ويؤدي تحلل الليبيدات (lipolysis) أو التحلل المائي للدهون (hydrolysis) الثلاثية في النسيج الدهني إلى خروج الجلسرين والأحماض الدهنية الحرة إلى تيار الدم . وتصبح الناقلات

العصية السمبلورية (sympathetic neurotransmitters) والهورمونات من أكثر النبهات فاعلية لتحريك الجلوسرييدات الثلاثية أثناء فترات لإجهاد العضلي حيث يصل الكبد والأنسجة العضلية علي تحليل الأحماض الدهنية الحرة وإنتاج الطاقة .

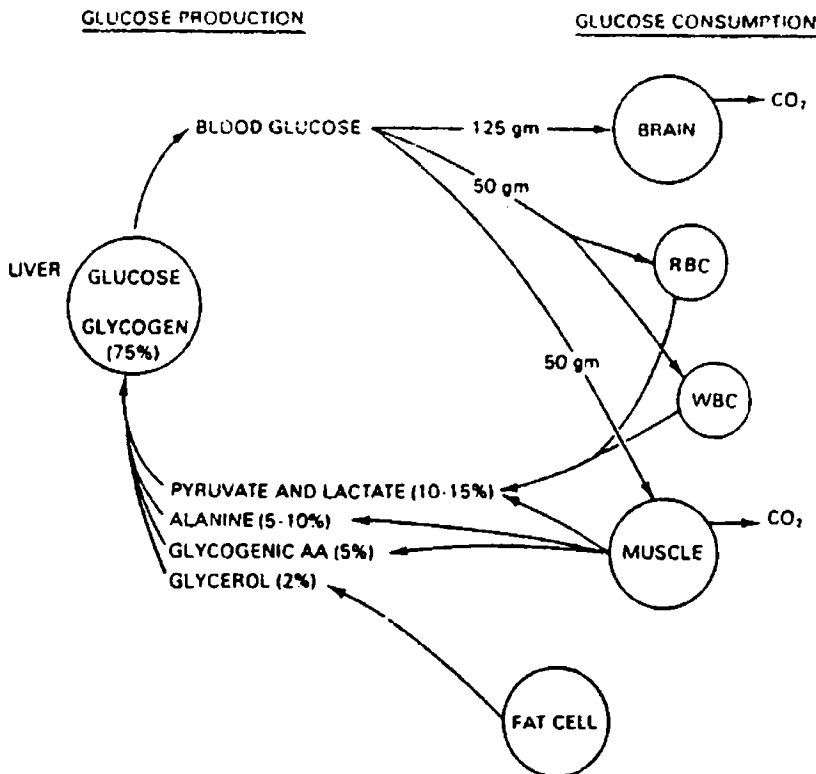
ويخزن حوالي ٨٠ ٪ من الكربوهيدرات علي صورة جليكوجون في العضلات حيث يبلغ تركيزها ٩ : ١٦ جم / كجم من الوزن الرطب للعضلة . وسرعان ما يتم إستهلاك جليكوجون العضلات في حالات الجهور العضلي المتنف . إلا أنه ينخفض مستواه تدريجيا في حالة الصيام الطويل وقتلك لأن العضلة علي العكس من الكبد لا تحتوي علي إنزيم الـ (Glucose - 6 - phosphate) . كما لا يحدث تحليل مائي لإسترات القوسفات لمختلف مسارات التفاعلات الجليكوجينية لتحويله إلي جلوكوز . وعليه فإنه من غير الممكن أن يتحول الجليكوجون إلي جلوكوز ويترك العضلات . وعليه فيعتبر جليكوجون العضلات مصدر الطاقة في الخلية التي يوجد فيها .

ويبلغ جليكوجون الكبد - الذي يبلغ ٥٠ جم / كجم من النسيج الرطب للكبد ويحتل حوالي ٢٠ ٪ من الجليكوجون الكلي المخزون بالجسم - دورا رئيسيا في تسهيل ضبط النشاط التمثلي لمختلف إحتياجات الجسم من الطاقة . ويستهلك جليكوجون الكبد بصورة تدريجية في خلال ١٠ : ١٢ ساعة من الصيام . ويلزم لإعادة تركيز جليكوجون الكبد إلي ما هو عليه ١٢ : ٣٦ ساعة حيث يتوقف فذلك الوقت علي نوع الغذاء والحالة الفسيولوجية .

ويعتبر الجلوكوز خارج الخلية من اللحازن المتوائمة للكربوهيدرات إذا قيست بالعضلات أو الكبد . فيبلغ قيمة المخزون في الجسم علي هيئة جلوكوز في السوائل خارج الخلايا علي حوالي ٢٠ جم . وينحصر دور هذه الصورة في ضمان إمداد الجلوكوز لخلايا الأنسجة التي تعتمد في نشاطها التمثلي عليه . ويعتبر اللع من الأنسجة المستهلكة للجلوكوز حيث يحتاج إلي حوالي ١٢٥ جم خلال ال ٢٤ ساعة .

ويعتبر الكبد للمصدر الرئيسي لليل والأساسي لتعويض الفقد في مستوي جلوكوز الدم . وينتج أكثر من ٧٠ ٪ من قيمة مصادر الكبد من الجلوكوز - تحت الظروف الفطرية - من

تحليل جليكوجين الكبد . أما الـ ٣٠ ٪ الباقية فنتج من مصادر غير كربوهيدراتية . وتمثل أكسدة الجلوكوز المأخوذ من الدم أكثر من ٥٠ ٪ من مجموع عمليات الأكسدة . وتتراكم الكيتونات والأحماض الكيتونية في الدم تحت الظروف الطبيعية . وينحصر دورها في ضمان حياة الكائن الحي . إلا أنها قد تسبب الغيوبة وتؤدي إلى الموت إذا زاد تركيزها في بعض الحالات المرضية . وتنتج الأحماض الكيتونية أساسا في الكبد من الأحماض الدهنية والأجزاء الكربونية الناتجة من الأحماض الأمينية . ويتخلص الجسم من الأستون عن طريق الرثة . ويختلف الدور التمثيلي للكيتونات باختلاف الحالة الغذائية . وتنحصر وظيفتها الأساسية في إعتبارها المادة الأساسية أو الرئيسية لتمثيل الطاقة في العضلات والقلب والمخ تحت ظروف الصيام . إلا أن للعضلات والقلب المقدرة علي إحتواء الأحماض الخرة الناتجة من تحلل الليبيدات في الأنسجة الدهنية وأكسدها لإنتاج الطاقة وهو ما لا يمكن عمله في المخ لفقدانه هذه المقدرة . وعليه تتزايد الأهمية الفسيولوجية للأحماض الكيتونية عندما يحدث إنخفاض شديد في مستوي جليكوجين الكبد وجلوكوز الدم تحت ظروف الصيام ويتناقص هذا الدور في حالات كفاية التغذية . ويوضح الشكل التالي التوازن الحادث بين إنتاج الجلوكوز (Glucose production) وإستخدامه (Glucose consumption)



التأثيرات البيولوجية والجزئية هرمونات البنكرياس :

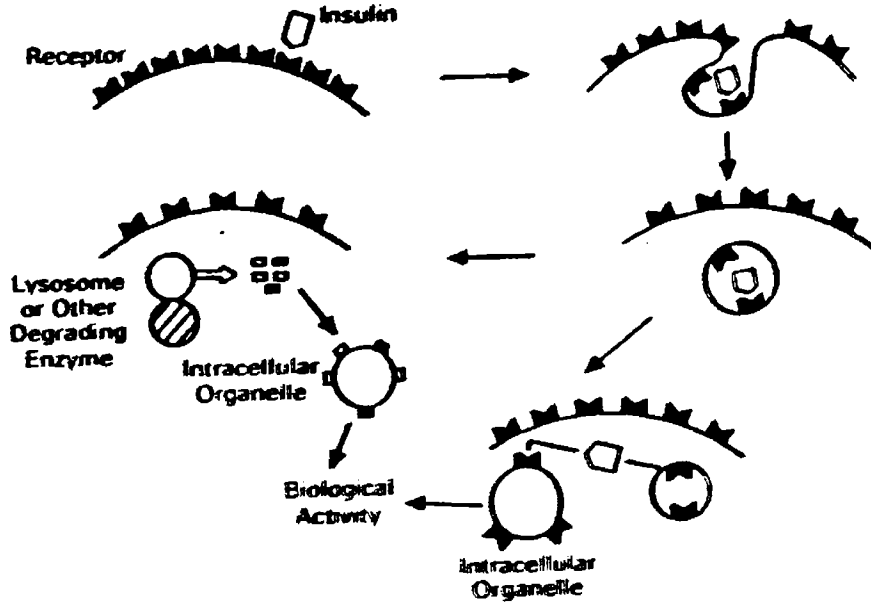
Biological and Molecular actions of Pancreatic Hormones:

أولا : الإنسولين :

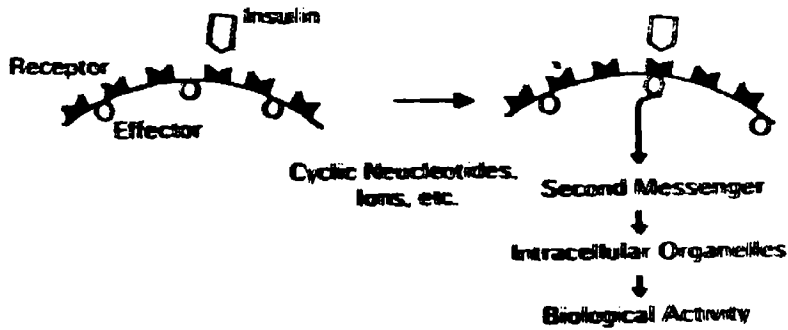
يتفاعل الإنسولين مع مجموعة كبيرة من المستقبلات الموجودة علي الغشاء الخارجي للعديد من أنواع الخلايا بالجسم . وتوجد التركيزات العالية من تلك المستقبلات علي أغشية خلايا الكبد والعضلات والأنسجة الدهنية والخلايا الليفية . وهي الخلايا التي تتأثر تأثيرا مباشرا بزيادة أو قلة مستوي الإنسولين في كل الحيوانات الفقارية ابتداء من الأسماك العظمية إلي الطيور حتي الثدييات .

وعلي الرغم من أنه أصبح من المعلوم أن لكل الهرمونات الببتيدية القدرة علي تنبيه إنزيم الـ Adenylate cyclase لإنتاج الـ cAMP بعد إرتباطها بمستقبلاتها علي أغشية الخلايا المستهدفة . إلا أنه لا ينطبق هذا الإتجاه علي الإنسولين . حيث يقوم الإنسولين - تحت ظروف معينة - بزيادة إنتاج الـ cAMP في خلايا الكبد والعضلات . بينما يقوم - تحت ظروف أخرى - بخفض إنتاجه . ويرتبط كل هذه التغيرات ببعض التأثيرات البيولوجية لإنسولين في تلك الأنسجة علي الأقل .

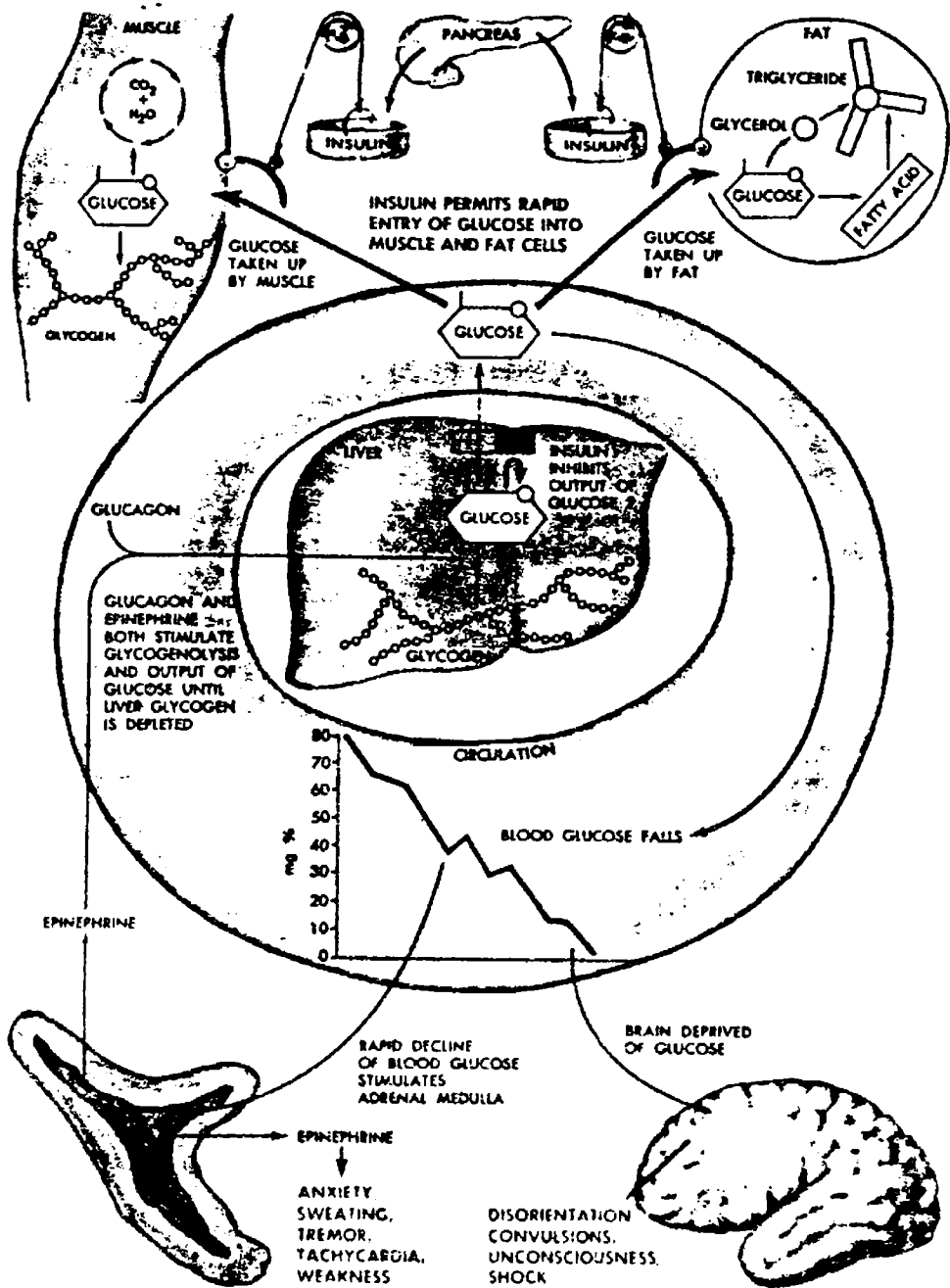
ولقد تم إقتراح وجود صورتين من المستقبلات التي تنظم عمل الإنسولين . ويفترض في الصورة الأولى سلوك الإنسولين مسلك حامل الرسالة الثاني (Second messenger) حيث يدخل الإنسولين إلي سيتوبلازم الخلية المستهدفة بعد إتصاله بمستقبله علي الغشاء الخلوي لتلك الخلية ليتفاعل مع بعض البروتينات الأخرى داخل الخلية محدثا التأثيرات البيولوجية المميزة للإنسولين وهو ما يوضحه الشكل التالي :



وتفترض الصورة الثانية أنه عندما يتصل الإسيولين بمستقبله على الغشاء الخلية
 للمستهدفة فإنه ينشط بعض الإنزيمات المرتبطة بهذا الغشاء أو البروتين الحامل للحلوكوز والذي
 يكون بدوره حامل رسالة ثاني (Second messenger) والذي يكون مسئولاً عن تنظيم بعض
 الاستجابات التمثيلية المميزة للإسيولين . إلا أن الطبيعة الكيميائية لهذه الرسالة الثانية غير
 معروفة على وجه التحديد فقد تكون يتبدل خاص . ويوضح الشكل التالي هذا الافتراض :



وللإنسولين تأثيرات بيولوجية يمكن تلخيصها في الشكل التالي :

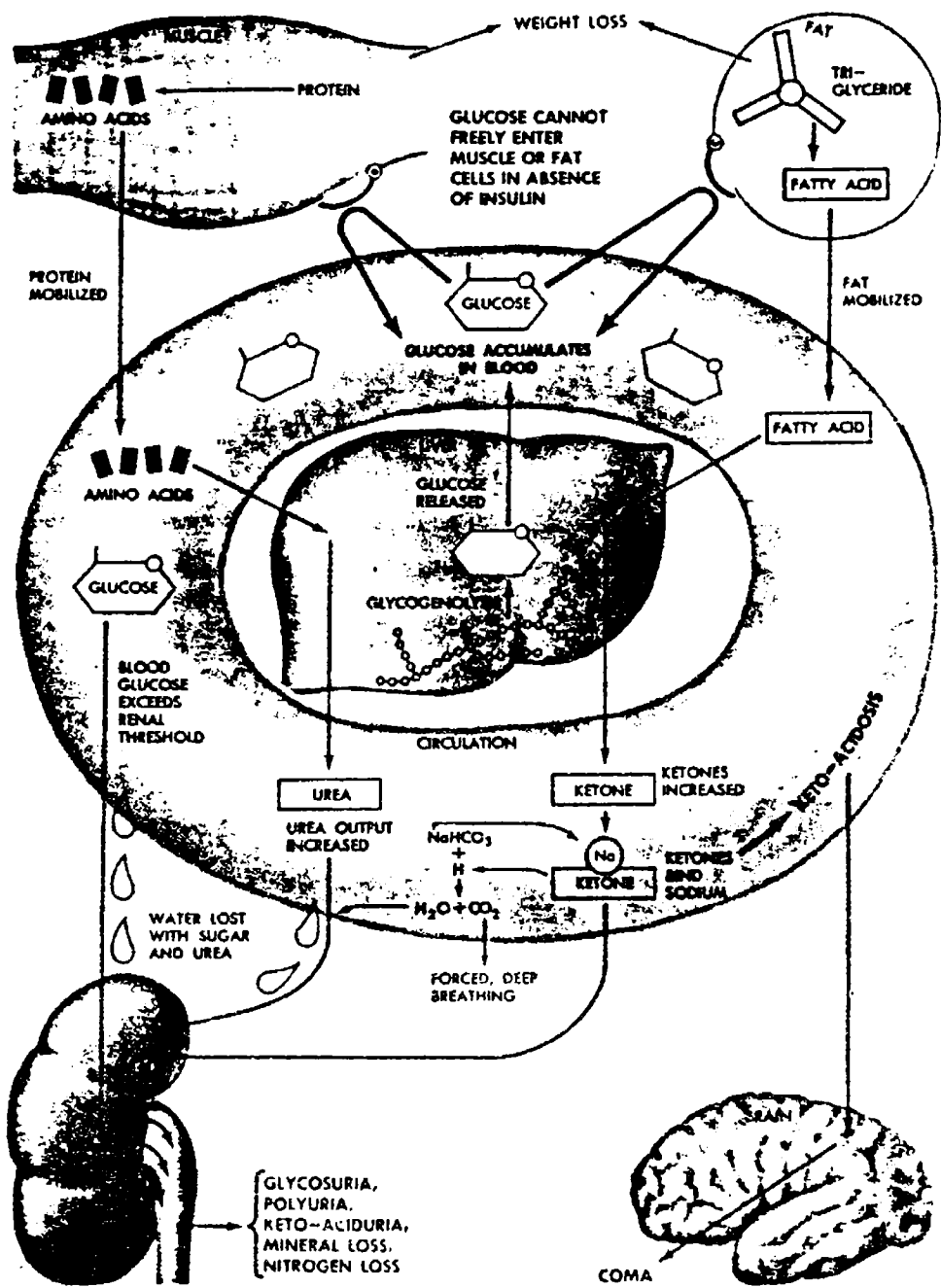


من هذا الشكل يتضح أن للإنسولين تأثيرات بيولوجية خاصة يمكن أن نخصرها فيما يلي :

- (١) يساعد علي إحتراق الجلوكوز للحصول علي الطاقة اللازمة للجسم .
- (٢) يساعد علي تكوين الجليكوجين من الجلوكوز وتخزينه في الكبد والعضلات .
- (٣) يسبب نقص الفوسفات والبوتاسيوم في السرم نتيجة لتحويل الجلوكوز إلي جليكوجين
- (٤) يمنع تكوين الجلوكوز من الأحماض الأمينية في الكبد .
- (٥) يسبب نقص محتوى الدم من النيتروجين لبناء الأنسجة .
- (٦) يساعد علي بناء الدهون في الأنسجة الدهنية .

ويسبب نقص الإنسولين ظهور السكر في البول وهو ما يطلق عليه بمرض البول السكري (Diabetes mellitus) نتيجة لعدم مقدرة الجسم علي تحويل الجلوكوز الزائد إلي جليكوجين وتخزينه في الكبد والعضلات . فيتراكم كميات كبيرة منه في الدم أعلي من مقدرة الأنبيبات الكلوية علي إعادة امتصاصه من البول (أعلي من مستوي العتبة الكلوية أو الـ Renal threshold) مما يؤدي تسربه وظهوره في البول . وتنخفض كميات الجليكوجين في الكبد والعضلات والأنسجة الدهنية كثيرا إلي حد اتلاشي إذا لم يعالج نقص الإنسولين بحقنة بالكميات الفسيولوجية . وعندئذ يبدأ الجسم في إستعمال بروتين العضلات ثم الدهن المخزن في الأنسجة الدهنية وينتج عن ذلك نواتج تمثيلية سامة مثل الأستون وحمض Acetoacitic acid وحمض β - hydroxy buteric acid التي تؤثر علي الجهاز العصبي المركزي محدثة غيبوبة أو الـ coma . وتعتبر قلة إمداد الجهاز العصبي بالطاقة نتيجة نقص السكر من العوامل المحدثة للغيبوبة . ويؤدي تكرار النقص في مصادر الطاقة مع طول مدة هذا النقص وتعدد الإصابة بالغيبوبة إلي إضعاف الجهاز العصبي بشقيه المركزي والذاتي .

ويمكن تلخيص أهم التأثيرات البيولوجية لنقص الإنسولين في الشكل التالي :



ويجب أن تفرق بين مرض البول السكري الناتج عن نقص إفراز الإنسولين وبين مرضين آخرين يوديان إلي ظهور السكر في البول ولكن يختلفان في المسبب وباقي الأعراض وهما.

(١) مرض البول السكري البرئ Diabetes innocent أو البول السكري الكلوي والذي ينتج عن عدم مقدرة الكلي علي حجز الجلوكوز من البول .

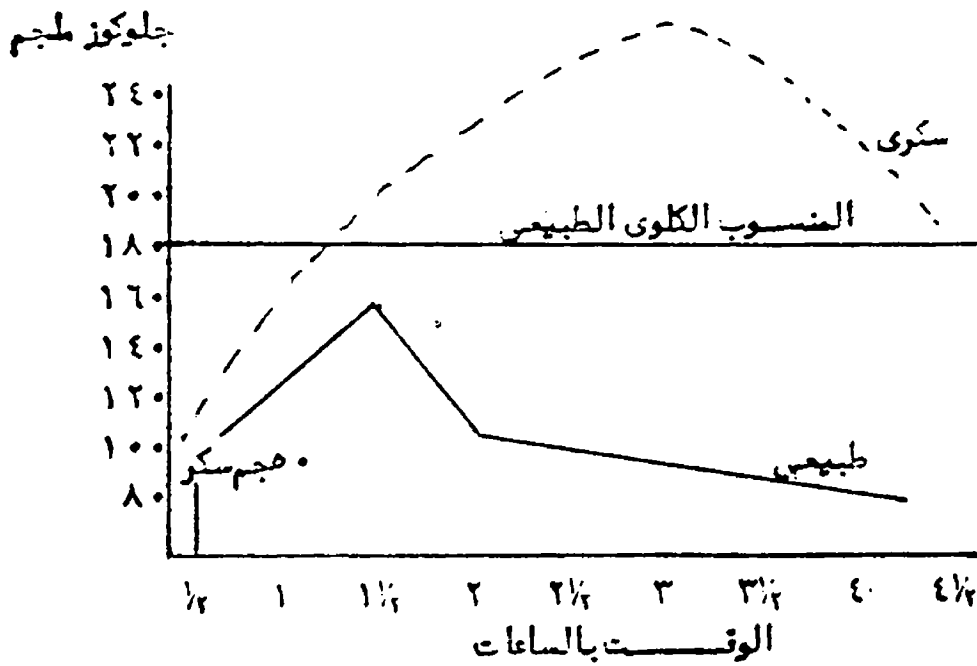
(٢) مرض البول السكري الكاذب أو مرض سلس البول النخامي Diabetes insipidus والذي يسببه نقص هرمون الـ (ADH) من النخامية العصبية مما يؤدي إلي تزايد إدرار البول الخالي من السكر بكميات كبيرة قد تصل إلي ٢٠ لتر في الـ ٢٤ ساعة.

ويمكن تلخيص أهم أعراض نقص إفراز الإنسولين في الجدول التالي :

وجه المقارنة	النسيج الدهني	العضلات	الكبد
الجليكوجين	ينخفض	ينخفض	ينخفض
الجلوكوز المنص	ينخفض	ينخفض	ينخفض
الأحماض الدهنية	ينخفض تكوينها	يزداد معدل الإستفاده منها ومن المواد الكيتونية في إنتاج الطاقة .	زيادة معدل الإستفاده منها والتكون في النسيج الدهني .
تحلل ثلاثيات	زيادة تحللها وتسرب الأحماض الدهنية في الدم	_____	زيادة تكوين المواد الكيتونية وظهورها في الدم .
الأحماض الأمينية	_____	زيادة تكوينها وانخفاض معدل تخليق البروتين	زيادة الإستفاده منها
انكربوهيدرات	_____	إنخفاض معدل الإستفاده منها في إنتاج الطاقة .	زيادة تكوين الجليكوجين من المواد الغمر كربوهيدراتية .
الجلوكوز	_____	_____	زيادة إفرازه
المواد الكيتونية	_____	_____	زيادة تكوينها

كشـف إـحتمـال الجـلو كـوز : Glucose Tolerance Test

يـجـري هـذا الإـخـتـبـار لـلتـعـرف عـمـا إـذا كـان الفـرد طـبـيعـيـا إـو مـصـابـا بـعـرض البـول السـكـري . وـيـعـطـي الفـرد فـي هـذا الإـخـتـبـار ٥٠ جـم مـن الجـلو كـوز تـقـدر نـسـبـتـه فـي الدـم فـي الحـال ثـم عـلـي فـتـرات كـل نـصـف سـاعـة لـمـدة أربـعة سـاعـات . كـمـا يـقـدر فـي الـوقـت نـفـسـه نـسـبـة الجـلو كـوز فـي البـول كـمـا يـكـشـف عـن الأـسـيـتـون . ثـم يـرـسـم مـنـحـي لـنـسـبـة الجـلو كـوز فـي الدـم عـلـي الفـتـرات وـللـمـدة المـذـكـورة لـتـبـيـن مـريـض السـكـر مـن الفـرد الطـبـيعـي كـمـا يـتـضـح مـن الشـكـل التـالـي:



العلاقات الهرمونية ومعدل إفراز الإنسولين :

تؤثر الكثير من الهرمونات على فعل الإنسولين . ويختلف هذا التأثير باختلاف الهرمون . فبينما يكون تأثير البعض تعارضا فإن تأثير البعض الآخر يكون توافقيا . وقد تقع درجة النشاط البيولوجي للإنسولين في الجسم إما تحت تأثير كمية الإنسولين المفرزة أو تكون تحت تأثير الهرمونات الأخرى المتعارضة أو المتفقة معه في الفعل . وسنوجز فيما يلي أهم الهرمونات ذات العلاقة بالفعل البيولوجي للإنسولين :

(١) هرمون النمو :

يرفع الحقن بهرمون النمو من نسبة جلوكوز الدم مع زيادة في كمية الأحسام الكيتونية . ويصحب الإصابة بمرض تضخم الأطراف (Acromegaly) الناتج عن زيادة إفراز هرمون النمو الإصابة بمرض البول السكري . ويؤكد كل ذلك العلاقة بين هرمون النمو والإنسولين . ويتلخص تأثير هرمون النمو في هذا الصدد في أنه يشجع تحلل دهون الأنسجة الدهنية مما يسبب ارتفاع نسبة الأحماض الدهنية الحرة والمواد الكيتونية . كما يرفع تركيز جلوكوز الدم . نتيجة لخفض معدل امتصاص الأنسجة له . مما يؤدي إلى ارتفاع كمية الجلوكوز الناتجة من تحول حليكوجين الكبد إلى جلوكوز .

وتبني تفسير ميكانيكية علاقة كل من الإنسولين وهرمون النمو في أنه بينما يسبب انخفاض نسبة جلوكوز الدم زيادة إفراز هرمون النمو نجد أن ارتفاع نسبة الجلوكوز والأحسام الكيتونية في الدم تزيد من إفراز هرمون الإنسولين . وعليه يمكن القول بان كلا الهرمونين يمنع إفراز الآخر . فعند ارتفاع الجلوكوز في الدم بعد الأكل مباشرة يزداد إفراز الإنسولين ويقل إفراز هرمون النمو ويصبح تركيز كل من الإنسولين وهرمون النمو بعد الأكل قليل بدرجة تمكنهم من التأثير معا علي عملية البناء البروتيني ويكون تأثيرهما توافقياً في تشجيع عملية تكسين البروتينات . وينخفض تركيز الإنسولين بعد الأكل بفترة فيزيد تركيز هرمون النمو . مما يؤدي إلى تحريك الدهون حيث يزيد تركيز الأحماض الدهنية التي تستخدم

في عملية الأكسدة مع تقليل درجة الاستفادة من الجلوكوز . ويؤدي ذلك عموماً إلى استمرار إمداد الجسم بالطاقة سواء أكان ذلك في أوقات الجوع أو الشبع .

(٢) هرمونات قشرة غدة فوق الكلية :

يرجع التأثير المؤدي إلى الإصابة بمرض البول السكري لبعض هرمونات قشرة غدة فوق الكلية (الجلوكوكورتيكويدات) إلى أنها تزيد من عملية الهدم البروتيني في الأنسجة فتزيد

كمية الأحماض الأمينية المتكونة في الكبد مع زيادة تسرب الجلوكوز في الدورة الدموية. وتعتبر كل هذه التأثيرات معاكسة لتأثير الإنسولين . كما تؤدي هرمونات القشرة أيضا إلى زيادة تخزين الجليكوجين في الكبد . ولذا فإنهم متفقون من هذه الوجهة مع الإنسولين .

(٣) هرمونات الغدة الدرقية :

يزيد الثيروكسين من معدل إمتصاص الجلوكوز في القناة الهضمية . كما يساعد علي تحلل جليكوجين الكبد إلى جلوكوز مما يؤدي إلى زيادة نسبة جلوكوز الدم . وبذا يكون للثيروكسين تأثير تعارضي لفعل الإنسولين .

(٤) الجلوكاجون :

يعارض الجلوكاجون فعل الإنسولين من النواحي التالية :

- (١) زيادة تحلل الجليكوجين .
 - (٢) زيادة تحلل ليبيدات الأنسجة الدهنية والكبد ويزيد من تركيز المواد الكيتونية.
 - (٣) زيادة تحلل البروتينات كما يزيد من الـ (cAMP) في الكبد
- ويعمل كل ذلك ما يؤديه الحقن بالجلوكاجون من الإصابة بمرض البول السكري .

(٥) الأدرينالين :

للأدرينالين تأثير مضاد لفعل الإنسولين إذ أنه يعمل علي :

- (١) زيادة الـ (cAMP) في الكبد .
- (٢) تنشيط تحول جليكوجين الكبد إلى جلوكوز مما يؤدي إلى إرتفاع جلوكوز الدم.
- (٣) يزيد تحلل جليكوجين العضلات وتكوين اللاكتات التي تمتص في الدم لتذهب إلى الكبد لتتحول إلى جليكوجين مرة أخرى .
- (٤) يشجع تحلل ليبيدات الأنسجة الدهنية .
- (٥) ينشط إفراز الإنسولين .

الهرمونات المعدية المعوية Gastrointestinal Hormones

مقدمة :

تعمل كل من المعدة والأمعاء (الدقيقة والغليظة) والكبد والخويصلة المرارية والبنكرياس كوحدة فسيولوجية مؤثرة علي هضم وامتصاص المواد الغذائية بالجسم . ولقد سبق أن ناقشنا هرمونات البنكرياس (الإنسولين والجلوكاجون) والآن سوف نتناول الهرمونات المعدية المعوية (GIH) Gastrointestinal hormones .

وتتكون الهرمونات المعدية المعوية من عائلته من المركبات عديدة الببتيدات يتم إنتاجها وإفرازها من خلايا صماء خاصة موجودة في المعدة والأمعاء الدقيقة والغليظة. وتنظم تلك الهرمونات العديد من الاستجابات البيولوجية الخاصة بكل من المعدة والأمعاء الدقيقة والإفرازات الهضمية الهرمونية لكل من الكبد والخويصلة المرارية . والتي تتعاون معا لتوفير الظروف المثلى اللازمة لهضم وامتصاص البروتينات والكربوهيدرات والدهون من الأمعاء . ويتم تنظيم الوظائف المعدية المعوية بواسطة علاقات هرمونية عصبية معقدة . كما توجد من الدلائل ما يشير إلي وجود إتصالات هرمونية عصبية بين المخ والقناة الهضمية والتي تعطي مستوي آخر من التكامل لتلك العمليات أو الوظائف الهضمية .

إعداد وامتصاص الغذاء :

تحتاج كل الحيوانات إمداد مستمر ومنتظم من الغذاء لتمكينها من مواجهة الإحتياجات الغذائية لأجسامها . تلك الإحتياجات التي يمكن تلخيصها فيما يلي :

١) الإمداد الكافي من الطاقة متمثلا في الكربوهيدرات والدهون والبروتينات لإمداد الجسم بالمواد العديدة لتوليد الطاقة التي لا غنى عنها لعمليات التخليق الطبيعي وتخورات وتعويض الأنسجة وتوليد الطاقة الميكانيكية المتمثلة في حركات العضلات والطاقة الكهربائية المتمثلة في

إحداث النبضات العصبية.

٢) الإمداد الكافي ببعض المواد والمركبات التي لا يستطيع الجسم تخليقها طبيعياً داخله مثل الأحماض الأمينية الأساسية والأحماض الدهنية والفيتامينات .

٣) الإمداد الكافي للأملاح بصفة عامة والنادر منها بصفة خاصة .

وعليه فيقصد بإصطلاح غذاء - مجموعة المواد الكيميائية التي تعطي للحيوان لحفظ الحياة . والتي تشمل البروتينات والكربوهيدرات والدهون والأملاح المعدنية والفيتامينات . ولا يعني تناول المواد الغذائية (swallowing) أنها أصبحت ملائمة للحيوان لحفظ حياته بل تصبح متاحة وتدخل الجسم عندما تترك التجويف المعوي فقط وتظهر في الدم والليمف بعد أن يتم هضمها وإمتصاصها . ويمكن إمتصاص بعض المواد مثل الأملاح المعدنية والأحماض الأمينية الحرة دون حدوث أي تغيرات في صورتها الكيميائية أو حدوث تغيرات طفيفة في تكوينها الكيميائي التي يتم تناولها عليه . ومن جهة أخرى - يوجد بعض المواد الغذائية الأخرى التي يلزم تعرضها للعديد من التحورات الطبيعية والكيميائية المكثفة علي صورتها الطبيعية التي تم تناولها عليه وذلك قبل دخولها داخل تيار الدم أو الليمف . وعليه فيجب أن تمر البروتينات والسكريات العديدة والدهون والفوسفوليبيدات بالعديد من عمليات التحلل إلي وحدات تكوينها الأولية من أحماض أمينية وسكريات أحادية وثنائية وأحماض دهنية وجلسرين علي التوالي قبل أن يمكن إمتصاصها بكفاءة في تيار الدم .

وتمثل كل من الخصائص الفيزيائية والكيميائية لمختلف المواد الغذائية مثل قابليتها للذوبان وشحنتها الكهربائية وكذا وحداتها التركيبية والروابط بينها مثل الأמיד (amide) والجليكوزيد (glycoside) والإستر (ester) تحديات بيوكيميائية أمام الجهاز الهضمي يجب عليه حلها . وعليه فتتلخص مهمة الجهاز الهضمي في تجهيز الكتلة الغذائية المتناولة وتحويلها إلي صورة جزيئية تستطيع أن تدخل الدورة من خلال عملية الإمتصاص.

وتشمل عملية الهضم تكامل معقد بين إنقباضات عضلية إرادية ولا إرادية وفعل عصبي سمبثاوي وغير سمبثاوي وإفراز هرمونات معدية ومعوية وغيرها من الهرمونات وتكوين وإفراز إنزيمات هضمية مثل البيسين (pipsin) والتربسين (Trypsin) والكيموتربسين (Chymotrypsin) والأميلاز (Amylase) ... وغيرها . وكذلك عوامل هضمية أخرى مثل حمض الأيدروكلوريك المعدي وأيونات البيكربونات ومنظفات هضمية (digestive detergents) مثل أملاح الصفراء (Bile acids) . ويمكن لكل تلك العوامل معا من تجهيز الغذاء المتناول وتقديمه إلى جهاز الإمتصاص المعوي علي صورته المثلي لإمتصاصه ويتم ذلك كله نتيجة التكامل الوظيفي بين الفم والمعدة والأمعاء الغليظة والدقيقة والبنكرياس والكبد والحوصلة المرارية (الصفراوية) .

وكتيجة لعمليات النمو والتطور ظهرت العديد من الأنظمة الهرمونية وأصبح لها دورا في المشاركة في عمليات تنظيم الهضم والإمتصاص لمختلف المواد الغذائية . وتشمل تلك الأنظمة الهرمونية : الهرمونات المعدية المعوية (gastrointestinal hormones) هرمونات البنكرياس (الإنسولين والجلوكاجون) فيتامين (D) - الذي يعتبر من عوامل تنظيم عمل الهرمونات المنظمة للكالسيوم - بالإضافة إلى العديد من الهرمونات الأخرى التي وجد أن لها تأثيراتها علي القناة المعدية المعوية لتنظيم عمليات هضم وإمتصاص الغذاء .

ملخص للهرمونات المعدية المعوية :

تلعب الهرمونات المعدية المعوية أدوارا رئيسية في كثير من الخطوات والعمليات المرتبطة بهضم وإمتصاص الغذاء. وتمثل الهرمونات الببتيدية الآتية الثلاثة هرمونات المعدية المعوية الرئيسية:

(١) هرمون الجاسترين (Gastrin) . (٢) هرمون السكرتين (Secretin) .

(٣) هرمون الكوليسستوكينين - بنكريوزيمين (CCK-PZ) Cholecystokinin-pancreozymin

و يلخص الجدول التالي تأثيرات الهرمونات المعدية المعوية علي عمليات الهضم :

الهرمون	العامل التيبه لافرازه	مكان تكويته	دوره في عملية الهضم
الجابستين Gastrin	غدد المعدة	الغشاء المخاطي لمنطقة البواب	- يبه يفرز الحمض المعدني ويؤتميم اليهين نالي حد ما - يبه تعلق بقرارات المضرد - يبط إحصاس الماء والإلكتروليتات في الأعاء - يحدث إقباض العضلة المعصرة في المعدة والبلعوم . - يحدث إقباض العضلة المعصرة المرطوية الأعمرية .
السكرتين Secretin	حموضة مكونات الإثني عشر	الغشاء المخاطي للإثني عشر	- يبه المرصلات البكرياتية والأنايب لصفرولية لإفراز الماء وأيونات اليكربونات - يبط الإفراز المعدني من الجابستين . - يبط الحركة الدودية للمعدة يبه يفرز البيسون والإسولين
كوليستوكينين - بنكريوزيمين Colecystokinin - Pancreozymin (KCC - PZ)	الكيموس الدهون الأحماض الدهنية	الغشاء المخاطي لإثني عشر	- يبه يفرز الإنزيمات من المرصلات البكرياتية مثل الأميلاز والليبوسومون والليباز . - يبه إقباض وتقرينغ المرصة المرطوية . - يبط الإفرازات المعدية .

ويوجد بالإضافة إلى تلك الهرمونات المذكورة في الجدول السابق العديد من الهرمونات الببتيدية التي يتم إنتاجها داخل القناة المعدية المعوية لها تأثيرات بيولوجية محددة مرتبطة بالعمليات الهضمية . ويمكن تلخيص فعل تلك الهرمونات والعوامل المؤثرة عليها وأماكن إنتاجها في الجدول التالي :

تأثيراته	أماكن إفرازه	العامل المنبه لإفرازه	الهرمون
- يثبط إفراز البيسين والحمض المعدي . - ينشط إفراز الإنسولين	الغشاء المخاطي للإثني عشر	جلوكوز الفم والأحماض الأمينية	Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP)
- تمدد الأوعية الشريانية وإنخفاض الضغط. يزيد تدفق الدم الحشوي منع إفراز الحمض المعدي	الغشاء المخاطي لإثني عشر	العصب الحائر	Vasoactive Intestinal Polypeptide (VIP)
- ينبه النشاط الحركي للمعدة .	الغشاء المخاطي لإثني عشر	الوسط القلوي	Motilin
- يثبط النشاط الحركي للمعدة .	اللفائفي illeum	_____	Neurotensin
- يظهر تأثيرات مثبطة لإفراز للهرمونات الآتية CCK - VIP - GIP - يخفف الانقباضات المعوية وإنقباضات الحوصلة المرارية وتدفع الصفراء.	الخلايا العصبية في الأمعاء	التنبيه الكهربى للعصب الحائر - الجاسترين	Somatostatin
- تأثيرات مختلفة على الخلايا المعوية	اللفائفي والقولون	_____	Entroglucagon

توزيع الخلايا المفرزة للهرمونات الهضمية داخل الجهاز المعدي المعوي البنكرياسي:

تتوزع العديد من الخلايا ذات الإفراز الهرموني خلال الغشاء المخاطي للمعدة والإمعاء الدقيقة والقولون . ولقد أمكن تمييز نوعين من الخلايا الأساسية بالطرق الهستولوجية العادية وبالصبغ بالفضة والكروم وهي :

(١) الخلايا القابلة للصبغ بالكروم Enterochromaffin cells (ECC) والتي توجد بشكل خفيف في الطبقة المخاطية للمعدة وبشكل كبير في الأمعاء الدقيقة والغليضة

(٢) الخلايا القابلة للصبغ بالفضة Argophyl cells (AS)

ويوجد كلا النوعين من الخلايا المذكورة إما بين قواعد الغدد المعوية المعدية الأخرى أو في المسافة الواقعة بين الصفيحة القاعدية (Middle lamina) وتجوف الأمعاء (Lumen) .

غير أنه أصبح من المعتقد نتيجة للحديث من الدراسات ونتيجة للصفات والوظائف

الهرمونية المعقدة لتلك الخلايا وجود حوالي ١٤ نوع من الخلايا داخل الجهاز المعدي المعوي البنكرياسي لها القدرة علي الإفراز الهرموني حيث تقوم تلك الخلايا بإفراز هرمونات ال Gastrin , Motilin , Secretin , Cholecystokinin / pancreozymin , Somatostati GIP , VIP , Enkephalins , Insulin , PP

ولتلك الخلايا - في كثير من الحالات - سطح يحتوي علي أهداف دقيقة مواجهة

لفراغ المعدة أو الأمعاء تعطبها القدرة علي الإستجابة للمواد الكيميائية الموجودة في المحتويات

المعدية أو المعوية . ويبدو أن لمعظم تلك الخلايا المقدرة علي إنتاج هرمون بيتيدي واحد . إلا

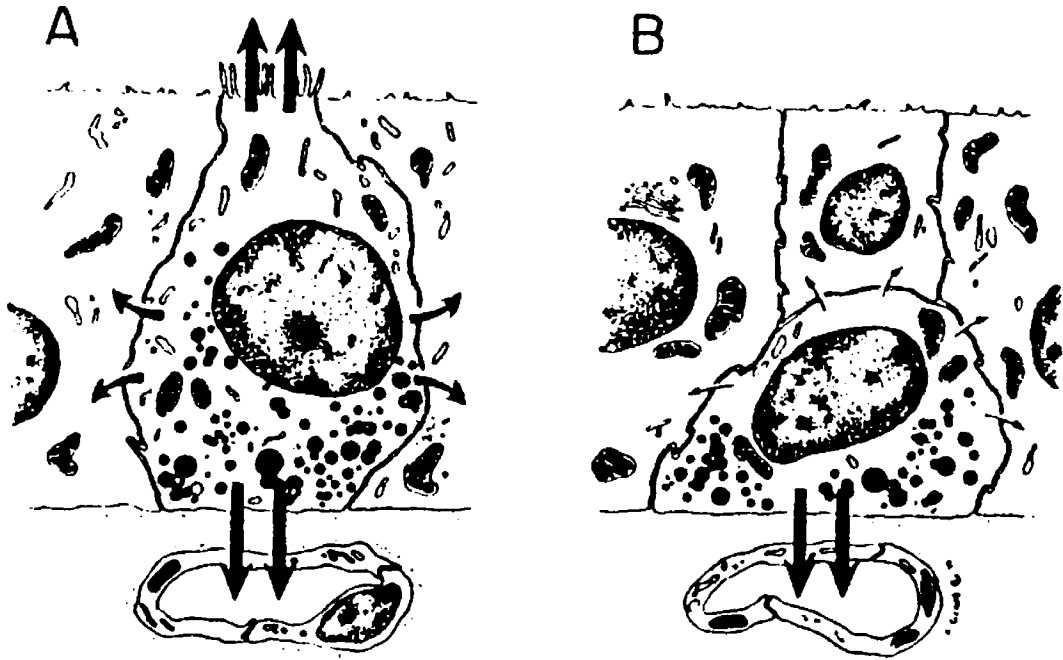
أن لها القدرة أيضا علي إفراز أمينات لها وظيفة حيوية (Biogenic amins) مثل الهستامين

(Histamine) و ٥ هيدروكسي تربتامين (5-OH-tryptamine) . ويمكن أن ينتقل الهرمونات

البيتيدية لتلك الخلايا إلي أماكن تأثيرها (إلي خلاياها المستهدفة their target cells) بإحدى

الطرق الثلاثة الآتية :

- (١) بطريقة صماء أي عن طريق تيار الدم دون وجود قنوات لنقلها .
- (٢) بالانتقال الجانبي Paracrine عن طريق الانتشار Diffusion من خلال السائل البين خلوي إلى الخلايا المجاورة لها .
- (٣) بواسطة الانتقال عن طريق الإفراز الخارجي Exocrine لدفع وإفراز المحتوي الهرموني داخل التجويف المجاور للخلايا المفرزة كما هو الحال في المعدة أو الأمعاء .
- وعليه - فكما هو موضح بالشكل التالي - فإن الخلايا الصماء في المعدة أو الأمعاء إما أن تكون مفتوحة ناحية تجويف المعدة أو الأمعاء (الخلية A في الشكل) أو مقفولة (الخلية B في الشكل) . فالخلايا المقفولة (مثل خلايا البنكرياس) ليس لها القدرة علي صب محتوياتها الهرمونية داخل التجويف المعدي أو المعوي . بل توجد بعض تلك الخلايا في الأعصاب والعقد العصبية الموجودة علي جدار المعدة أو الأمعاء مما يتيح لها المقدرة علي إفراز هرموناتها كإستجابة لأي تنبيه عصبي .



ولقد أشار Pears ورفاقه أن لكل من الخلايا الصماء والخلايا العصبية ذات القدرة علي إنتاج الهرمونات الببتيدية نفس الصفات التركيبية والكيمائية الخلية (cytochemical) والكيمائية الحيوية (biochemical) وإنها جميعا تنشأ من الإكتودرم العصبي neural ectoderm

التوافق بين إفراز الهرمونات المعدية المعوية البنكرياسية :

Coordination of Gastro - Entero - Pancreatic Release :

يبين الجدول التالي تقسيم الخلايا المفرزة للهرمون في الأنسجة المعدية المعوية الكبدية والتوزيع التشريحي لها :

Hormone product	Cell designation	Stomach			Small intestine		Large intestine
		Pancreas	Oxyntic, cardiac	Antral	Upper	Lower	
5-Hydroxytryptamine	EC	-	-	-	+	-	-
Somatostatin	D	-	-	+	-	-	-
Pancreatic polypeptide	PP	-	-	-	-	+	-
Glucagon	A	-	-	-	-	-	-
Insulin	B	-	-	-	-	-	-
Unknown	X	-	+	-	-	-	-
Gastrin	G	-	-	+	-	-	-
Secretin	S	-	-	-	+	-	-
Cholecystokinin	CCK	-	-	-	-	-	-
GIP	K	-	-	-	+	-	-
Neurotensin	N	-	-	-	-	-	+
GLI	L	-	-	-	-	-	+

وكما هو واضح من الجدول - يمكن إفراز عديد من الهرمونات المعدية المعوية من الخلايا المنتجة لها كنتيجة لحدوث تنشيط لعملية هضم وامتصاص المواد الغذائية داخل المعدة والإثني عشر . وعليه فتعتبر المعدة كمركز رئيسي لتنظيم توافق عمليات الهضم .

وعليه فيمكن إفتراض أن مجرد تناول الغذاء هو إشارة البدء في إفراز الهرمونات المعدية المعوية البنكرياسية . فيؤدي تناول المواد الكربوهيدراتية إلى إفراز الـ(GIP) إختصارا للإسم Gastric Inhibitory Polypeptide والإنزوجلوكاجون (Entroglucagon) بينما ينبه تناول المواد الدهنية إفراز الـ (CCK) والـ (GIP) والنيوروتنسين (Neurotensin) وربما الموتيولين (Motilin) . ويعتقد أنه ليس للإمتصاص الخلوي لنواتج الهضم أي دور في تنبيه الإفراز الهرموني طالما يحدث هذا التنبيه خلال ١٥ دقيقة من تناول الغذاء . ولقد أدى ذلك إلى الإعتقاد بأنه قد يكون للهرمونات المعدية أو لعوامل إفرازها تأثير كإشارة منظمة لإفراز الهرمونات من خلال المعى الصائم (Jejunum) أو اللفائفي (Ileal) وكذلك البنكرياس . وهو ما تؤكدته نتائج البحوث الأخيرة من إمكان عزل بروتين مفرز للجاسترين **Gastertin - releasing protein** من الجزء القاعدي للمعدة .

وقد يكون لإفراز الهرمونات المعدية المعوية البنكرياسية دور مشارك في نقل الإشارات العصبية من المخ إلى الأمعاء . فمن المعروف أنه يمكن إفراز بيتيدات المخ مثل السوماتوستاتين (Somatostatin) (١٤ حمض أميني) والنيوروتنسين (Neurotensin) (١٣ حمض أميني) من الخلايا الموجودة في المعدة والأمعاء . كما أمكن إثبات وجود هرمون الـ (CCK) في المخ والذي يعتقد أن له دور في تنظيم وزن الجسم والشعور بالشبع أو الإمتلاء (Satiety).

التركيب الكيميائي والتخليق الحيوي للهرمونات المعدية المعوية :

كما سبق أن نوهنا - فإن كل الهرمونات المعدية المعوية هي في طبيعتها الكيميائية عبارة عن مركبات عديدة الببتيد . وينتج كل واحد منها من خلية صماء معينة . وتنتشر كل تلك الخلايا في المعدة والأمعاء الدقيقة والغليظة . ولقد أمكن إكتشاف تلك الهرمونات أثناء البحث عن العوامل الفسيولوجية المنظمة لإفراز ونشاط القناة الهضمية .

ولقد أمكن إيجاد ثلاثة هرمونات معدية معوية مميزة - حتي عام ١٩٩٥ - هي :

الجاسترين (Gastrin) والسكرتين (Secretin) والكوليسستوكينين — بنكريوزيمين
Cholecystokinin - pancreozymin (CCK - PZ) بالإضافة إلى عدد كبير من المواد الببتيدية
الأخرى والتي يمكن عزلها من القناة المعدية المعوية . كما يمكن عزل بعض منها مثل البومبسرين
(Bombesin) والسيربولين (Cerulein) من جلد بعض اليرمانيات . ولقد أصبح من الثابت
الآن نتيجة للمقارنة بين الأنشطة البيولوجية والتناظر في تتابع الأحماض الأمينية لتلك
الهرمونات وجود مساحة عريضة من التداخل بين الهرمونات المعدية المعوية .

التركيب الكيميائي للهرمونات المعدية المعوية :

(١) الجاسترين Gastrin :

لقد تمكن جريجوري وآخر (Gregory and Tracey) عام ١٩٦٤ من عزل وتنقية
نوعين من الجاسترين (Gastrin I) and (Gastrin II) من الجيب المعدى المخاطي في
الضفدعة (antrum of frog gastric mucosa) وبلغ وزنه الجزيئي ٢١٠٠ . وكلتا الصورتين
من الجاسترين عبارة عن عديد الببتيد مكون من ١٧ حمضا أمينيا في سلسلة واحدة مستقيمة .
ويختلف الـ (Gastrin II) عن الـ (Gastrin I) في أحتوائه على كبريتات كحولي على الحمض
الأميني التيروسين عند الموضع ١٢ في السلسلة . ولقد يمكن عزل الجاسترين من الكلاب
والقطط والبقرة والأغنام والإنسان وصنف على أنه بيتيد يحتوي على ١٧ حمضا أمينيا يختلف
فيما بين تلك الأجناس في ١ : ٢ من الأحماض الأمينية عند المواقع ٥ و ٨ و ١٠ على
السلسلة الببتيدية . ويتطلب حدوث الاستبدالات تغيير قاعدة نتروجينية مفردة في الشفرة
الوراثية الثلاثية لكل إستبدال .

وكما هو الحال في العديد من الهرمونات الببتيدية فإنه يمكن تعيين العديد من أجناس
الجاسترين المختلفة في تكوينها الكيميائي في الدم بالإستعانة بتقديرات المناعة الإشعاعية
(RIA) لعينات من السرم ويمكن تلخيص صفاتها البيوكيميائية في الجدول التالي :

الأجناس الجزئية	الوزن الجزئى	عدد الأحماض الأمينية	نسبته في بلازما الدم (صائم)	فاعليته النسبية داعل الجسم	فترة نصف العمر بالدقيقة
Big Big	١٠ر٠٠٠	٨٣	٧٥	—	٩٠
Big	٣ر٩٠٠	٣٤	١٥	٢٠ : ١٠	١٦
Little	٢ر١٠٠	١٧	١٠	٩٠ : ٨٠	٣
Mini	١ر٧٠٠	١٤	١	—	٢

ولم يتم تحديد الأهمية الفسيولوجية لتلك الأجناس المختلفة من بيتيدات الجاسترين . والـ Big Gastrin هو السائد في الدم بينما يسود النوع الـ Little المحتوي علي ١٧ حمض أميني في الطبقة المخاطية لمنطقة البواب في المعدة . ويعتقد أنه العامل المسئول عن تنبيه الخلايا المجاورة لإفراز حمض الإيدروكلوريك المعدي .

وتعتبر النهاية الكربوكسيلية (C) المكونة من الببتيد الرباعي $H_2N - Trp - Met - Asp - Phe - CONH_2$ هو الجزء الصغير ذو المقدرة علي إكساب الجاسترين معظم تأثيراته البيولوجية . ويؤدي إزالة هذا الجزء إلي إبطال تأثيره البيولوجي . وتماثل النهاية الكربوكسيلية (C) للجاسترين المكونة من الببتيد الخماسي مع نظيره الموجود في هرمون الـ (CCK - PZ) .

ولقد تم أخيراً تحديد التابع الجيني للجاسترين . ويمثل الجاسترين من النوع الـ Big - علي ما يبدو - مركب طلبعي للجاسترين (Progastrin) ويذكرنا هذا بميكانيكية التخليق الحيوي وإفراز الهرمونات الببتيدية الأخرى مثل طليع الإنسولين (Proinsulin) و طليع الجلوكاجون (Proglucagon) و طليع الجاردرقية (Proparathyroid) و طليع الأوبيوم لانوكورتين (Proopiom - lanocortin) .

وفيما يلي نسوقتابع الأحماض الأمينية للجاسترين الذي تم عزله في الإنسان وأجناس أخرى:

Gastrin-34 Man (MW 3839)	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	Lys	Gln	Gly	Pro	Trp	Leu	Glu	Glu	Glu	Glu	Ala	Tyr	Gly	Trp	Met	Asp	Phe-NH ₂		
																																				1	2
Gastrin-17-1 Man (MW 2096)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17																				
Gastrin-17-11 Man (MW 2176)																																					
Gastrin-17 Hog																																					
Gastrin-17 Dog																																					
Gastrin-17 Cow and sheep																																					
Gastrin-17 Cat																																					
Gastrin-13-1 Man																																					
Pentapeptide																																					

ويتكرر تتابع الليسين (lys - lys) في تركيب الـ Big حاسترين في المواقع ١٨ و ١٩ ويمثل تكرار هذا الحمض الأميني إشارة أو مكان حدوث إنشطار لهذا المركب الطبيعي في الوقت الذي يتم فيه إفراز الجاسترين . ويعتبر إفراز الجاسترين من الجيوب المعدية من العمليات المعقدة حيث يشمل تكامل تأثير نظامين :

(١) تنبيه مباشر لخلايا (G) المفرزة له بواسطة البيبتيدات والأحماض الأمينية وعلني الأخص الأحماض الأمينية العطرية (aromatic amino acids) الموجودة في فراغ المعدة والذي قد يضاعف تأثيره بخفض درجة الـ (pH) داخل المعدة .

(٢) تنبيه عصبي من العصب الحائر وتأثيرات غير كولينية (non cholenergetic) أو غير حارسيمثاوية . والتي تشمل الانتقال البيتا أدرينية (β -adrenergic) والبومبسين (Bombesin) ويمكن تثبيط ذلك بواسطة السوماتوستاتين (Somatostatin) من الخلايا المجاورة .

ويخلص الجدول التالي العوامل المؤثرة علي إفراز الجاسترين :

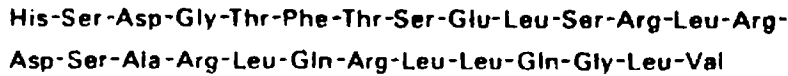
طريقة التوصيل	عوامل التنبيه	عوامل الشيط
الفراغ المعدني	البيبتيدات - الكانسيوم - الأحماض الأمينية	الحموضة (pH أقل من ٣)
الإفراز الجانبي	Bombesin	Somatostatin
عصبي	β - adrenergic - Cholenergetic	---
الدورة الدموية	إينفرين	Somatostatin - Secretin - GIP - Calcitonin - Glucagon

ولقد تم عزل بيتيد مفرز للجاسترين - سمي (GRP) Gastrin - Releasing Peptide - من معدة

الخنزير - لم يمكن حتى الآن معرفة دوره الفسيولوجي - يتكون من ٢٧ حمض أميني في سلسلة بيتيدية مستقيمة يتشابه في تركيبه جزئيا مع البومبسين Bombesin .

٢) السكرتين Secretin :

وهو أول هرمون تم إكتشافه حيث أشار Bayliss وآخر عام ١٩٠٢ إلى وجود مادة في المستخلصات الحامضية للإثني عشر يؤدي حقنها في الدم إلى زيادة إفراز أيونات البيكربونات والماء من البنكرياس . ولقد تمكن Jarpes وآخر من عزل السكرتين من إثني عشر الخنزير . وتم تحديد تتابع الأحماض الأمينية فيه . ويتكون السكرتين من ٢٧ حمض أميني في سلسلة مستقيمة تحتوي علي أميد (amid) وهو ما يصوره الشكل التالي :

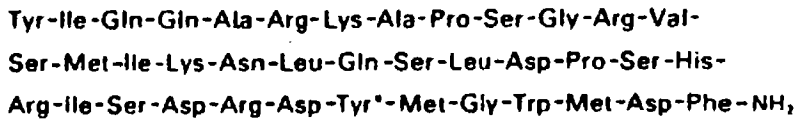


ويتشابه الجزء من تتابع الأحماض الأمينية من ١٤ : ٢٧ في تركيب السكرتين مع مثيله الموجود في حلوكاجون البنكرياس. وعلي العكس مما هو حادث في الـ (CCK - PZ) والجاسترين فإن كل تتابع الأحماض الأمينية الـ ٢٧ المكونة للسكرتين تعتبر لازمة لإظهار تأثيراته البيولوجية ولا زالت المعلومات المتاحة والتي تشرح الخطوات المختلفة المؤدية إلى إفراز السكرتين من خلايا (S) الموجودة في الطبقة المخاطية للإثني عشر قليلة جدا . غير أن أيونات الإيدروجين تعتبر هي المنبه الوحيد - المعروف حتى الآن - والمستول عن إفراز السكرتين من خلايا (S). ويتم إفراز السكرتين عند درجة pH ٥ر٤ . غير أنه نادرا ما تنخفض درجة الـ pH في فراغ الإثني عشر عن ٥ر٤ وعليه فإنه من الصعب تحديد العوامل المنبهة لإفراز السكرتين أو تطوير فهم أهميته الفسيولوجية في الوقت الراهن . وتبلغ فترة نصف العمر للسكرتين ٣ : ٤ دقائق . وتلعب الكلية - علي ما يبدو - الدور الرئيسي في تثبيط نشاط السكرتين .

٣) الكوليستو كينين - بنكريوزيمين :

Cholecystokinin - Pancreozymin (CCK - PZ) :

لقد تم إكتشاف الـ (CCK - PZ) عام ١٩٢٨ بواسطة Ivy وآخر كمادة تسبب عند إفرازها في الدم تنبيه إنقباض الحوصلة المرارية . ولقد بين Harper وآخر عام ١٩٤٤ إحتواء مستخلصات الأنسجة المعوية للخنازير علي مادة منفصلة ومميزة عن السكرتين لها القدرة علي تنبيه الجيوب البنكرياسية علي إفراز أعداد كبيرة من الإنزيمات المحللة للبروتينات ولقد أظهرت نتائج دراسات Jarpes وآخر عام ١٩٦٦ علي أن لتلك المادة صفات تجمع ما بين كل من الـ (CCK) والـ (PZ) . وعليه ورغبة في الإختصار ولأنه قد تم إكتشاف الـ (CCK) قبل الـ (PZ) فإنه يشار إليهما معا بالـ (CCK - PZ) وقد يشار إليهما بـ (CCK) فعند ذكرا الـ (CCK) فإن المقصود به أنه يشمل خصائص كل من الـ (CCK) والـ (PZ) . ولقد تم عزل الـ (CCK) من أنسجة الإثني عشر والمعوي الصائم للخنازير . حيث يحتوي علي سلسلة واحدة مستقيمة من ٣٣ حمض أميني (CCK - 33) في تتابع كما يلي :



ويوجد شكل تركيبى آخر للـ (CCK) يحتوي علي بيتيد سداسي إضافي ليكون مركب (CCK - 39) والذي يحتوي علي (Arg - Lys) عند الموضعين ٣٤ - ٣٥ مما يعطي إنطبعا في أن يمثل المركب (CCK - 39) مركبا وسطيا ينتج أثناء خطوات التخليق الحيوي للـ (CCK - 33) . وأخيرا أمكن تمييز وجود (CCK - 58) تحت بعض الظروف . وتنحصر كل الأنشطة الفسيولوجية للـ (CCK) في البيبتيد السباعي المكون من

الأحماض الأمينية من ٧:١ حيث أنها أكثر نشاطا من كل من الـ (CCK-33) أو الـ (CCK-39) بمرتين إلى ثلاثة مرات .

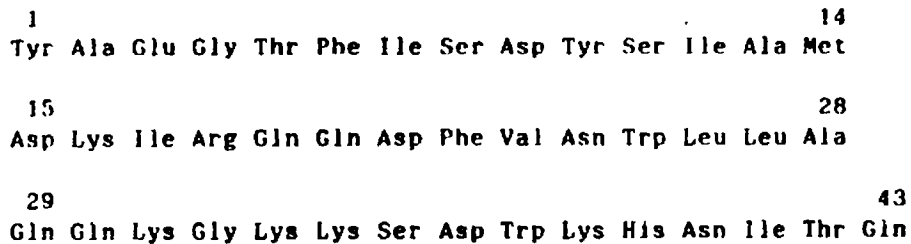
ويتم تنشيط إفراز الـ (CCK) من الخلايا الصماء للإثني عشر بواسطة الأحماض الدهنية الحرة وليس بواسطة الجلوسريدات الثلاثية كما يتم هذا التنشيط بواسطة بعض الأحماض الأمينية وأيونات الإيدروجين . إلا أنه لم يتم حتى الآن الوقوف على طبيعة حدوث هذا الإفراز ويتم انشطار كل من الـ (CCK-33) و الـ (CCK-39) لتكوين الـ (CCK - 12) والذي يتحول ببطء إلى (CCK - 8) . وتبلغ فترة نصف العمر لكـ (CCK) أقل من ٤:٣ دقائق . ويعتبر إكتشاف الـ (CCK) في الأنسجة الشوكية من الملاحظات الأخاذة . ويمكن أن يعمل الـ (CCK) المخي كناقل عصبي .

بعض الهرمونات المعدية المعوية الأخرى :

(١) عديدة الببتيد المشبط المعدي المعوي :

Gastrointestinal Inhibitory Polypeptide (GIP) :

لقد تم عزل الـ (GIP) من الإثني عشر واللفائفي الصائم للخنزير . وهو عبارة عن عديد ببتيدي مكون من ٤٣ حمض أميني في سلسلة مستقيمة واحدة كما في الشكل التالي :



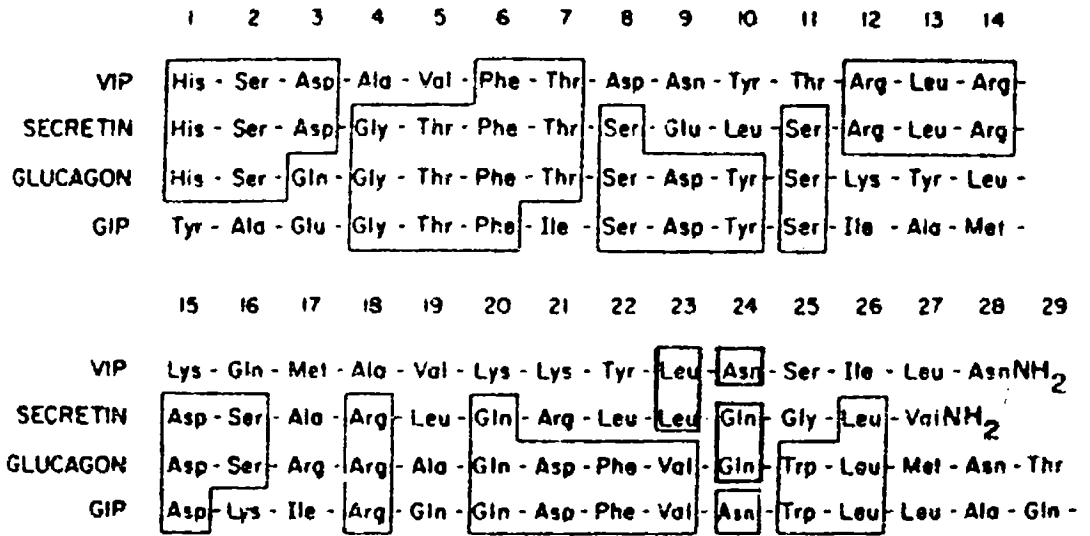
ولقد أمكن تعريف الـ (GIP) كمادة لها القدرة على تثبيط إفراز البيكربونات والبيسين من المعدة بالإضافة إلى تثبيط النشاط الحركي للمعدة . ويعمل الـ (GIP) على تنبيه إفراز الإنسولين في الفئران والكلاب والإنسان . ويتم تنبيه إفراز الـ (GIP) نتيجة تناول الطعام والجلوكوز بينما

يتم تثبيته بواسطة كل من الإنسولين والجلوكاجون .

(٢) الببتيد المعوي النشط للأوعية الدموية :

Vasoactive Intestinal Peptide (VIP) :

عرف الـ (VIP) عام ١٩٧٠ علي أنه ذو تأثير جانبي يسبب إنبساط الأوعية الدموية . ويتكون من سلسلة مستقيمة من ٢٩ حمض أميني في تتابع بينه الشكل التالي والذي يبين أيضا مناطق تطابق أو تماثل تتابع الأحماض الأمينية فيه وفي كل من السكرتين والجلوكاجون والـ (GIP):



ويوجد الـ (VIP) بشكل واسع في كل من الجهازين المعوي والعصبي للعديد من

الثدييات والحيوانات الدبيلة. وتشمل التأثيرات البيولوجية للـ (VIP) علي ما يأتي :

- (١) إيقاف إفراز الحمض المعدي .
- (٢) تنبيه الإفراز المعوي من الماء والأيونات .
- (٣) تثبيط توارد الدم الحشوي .
- (٤) تنبيه إنتاج الـ (cAMP) في العديد من الأنسجة .

ويُلخص الجدول التالي التأثيرات البيولوجية الأخرى لك (VIP) :

مكان تأثيره	يُسان التأثير
الجهاز القلبي الوعائي Cardiovascular sys.	إنبساط الأوعية الطرفية والحشوية والتاجية والمخية وخارج الجمجمة إنخفاض ضغط الدم - تأثيرات عضلية متوسطة .
الجهاز التنفسي	إنبساط الحويصلات او الشعب التنفسية - زيادة التهوية - تنبيه نشاط إنزيم Adenylate cyclase .
الجهاز الهضمي : البلعوم المعدة البنكرياس والكبد الحوصلة المرارية الأمعاء الدقيقة والغليظة	إنبساط العضلة العاصرة السفلى إنبساط العضلات الناعمة في القاع - وقف إفراز البسين والحمض المعدى . تنبيه إفراز الماء والبيكربونات (مشابه لفعل السكرتين) - زيادة تدفق الصفراء . إنبساط العضلات الناعمة - تثبيط التأثير المتقبض لك CCK - PZ تثبيط الإمتصاص - تنبيه إفراز الماء والأيونات - إنبساط العضلات الناعمة للقولون - تنبيه نشاط الـ adenylate cyclase .
التمثيل الغذائي	ينبه إنحلال الجليكوجين والليبيدات مع زيادة جنوكوز الدم - زيادة نشاط إنزيم الـ adenylate cyclase .
الوظائف الصماء البنكرياس النخامية والهيپوثالاماس غدة فوق الكلية	إفراز الإنسولين والسوماتوستاتين Somatostatin . تنبيه إفراز البرولاكتين وهرمون النمو وهرمون LH . يعطي تأثير مشابه لك ACTH حيث ينبه تخليق الإسترويدات - يزيد من نشاط إنزيم الـ adenylate cyclase
الجهاز العصبي	تنبيه إنفعالي لخلايا قشرة المخ والحبل الشوكي - يسبب إرتفاع الحرارة - ينبه نشاط إنزيم الـ adenylate cyclase .

ويتم تنبيه الـ VIP بواسطة تنبيه العصب الحائر . ولقد أمكن تحديد مستقبلات الـ

VIP في مناطق معينة من القناة المعدية المعوية والمخ .

٣) الموتيلين Motilin :

لقد تم عزل الموتيلين بواسطة Brown ومساعدته عام ١٩٧٣ . وهو يتكون من

٢٢ حمض أميني في تتابع يبينه الشكل التالي :

PHE-VAL-PRO-ILE-PHE-THR-TYR-GLY-GLU-LEU-GLN

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11

-ARG-MET-GLU-GLU-LYS-GLU-ARG-ASN-LYS-GLY-GLN

12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22

ويختلف تتابع الأحماض الأمينية في الموتيلين كلية عن تتابعها في باقي الهرمونات المعوية المعروفة . ويعتقد أن للموتيلين دور في تنظيم حركة الأمعاء الدقيقة أثناء الصيام . ويتم إفرازه من الخلايا الصماء (EC) الموجودة بالإثني عشر بطريقة دورية كل ١٢ ساعة تقريبا . ولا تتزامن أو ترتبط تأثيرات الموتيلين بتناول الغذاء بل ترتبط بالصيام . ويعتقد أن الموتيلين يزيد من حركة الغذاء المهضوم استعدادا لتناول الغذاء التالي . ولا يزال دور الموتيلين الفسيولوجي غير واضح حتى الآن .

٤) عديد الببتيد البنكرياسي (PP) Pancreatic Polypeptide :

يتكون الـ (PP) من ٣٦ حمض أميني . ويبدو أنه ينبه الإفراز المعدي من حمض الأيدروكلوريك وإنزيم البيسين . كما يعمل أيضا كعامل إمتلاء . ويفرز الـ (PP) بعد تناول غذاء بروتينيا . وتنتشر الخلايا المفرزة له بتركيزات منخفضة خلال الإثني عشر وجزر لانجرهانز بالبنكرياس . وقد سبق لنا بيان تتابع الأحماض الأمينية في جزيء الـ (PP) للأبقار والإنسان والأغنام والخنازير والدواجن عند كلامنا عن البنكرياس

وعلى الرغم من وجود عوامل كثيرة منبهة لإفراز ال (PP) وإحتفاظه بتركيزات عالية في البلازما طوال الفترة التي تلي تناول الغذاء إلا أن المعلومات التي تتعلق بتأثيراته البيولوجية لا زالت قليلة وغير واضحة حتى الآن .

٥) الإنتروجلوكاجون أو جلوكاجون الأمعاء Entroglucagon :

وهو مركب بروتيني يمكن إستخلاصه من القناة المعدية المعوية . وهو يظهر نشاط مناعي معاكس للإجسام المضادة المخضرة ضد الجلوكاجون البنكرياسي النقي . ويبدو أن جلوكاجون الأمعاء وزن جزيئي أكبر من جلوكاجون البنكرياس . ولا زال الدور الفسيولوجي لجلوكاجون الأمعاء (الإنتروجلوكاجون) غير معلوم حتى الآن .

البيبتيدات المستخرجة من جلد البرمائيات والتي لها تأثيرات الهرمونات المعدية المعوية :

يحتوي جلد البرمائيات على أربعة أقسام من البيبتيدات النشطة بيولوجيا هي :

1) Bombesin - like peptide

2) Physaelamin - like peptide

3) Coerulein - like peptide

4) Brodykinin - like peptide

ولقد درس قسم ال Bombesin - like peptide بطريقة مكثفة منذ إكتشاف تأثيراتها

الفعالة على القناة المعدية المعوية . وهي عبارة عن بيبتيدات تحتوي على ١٤ حمضا أمينا توجد

في جلد جنسين من الضفادع وهما Bombina bombina and Bombina variegata

بتركيز يبلغ ٢٠٠ : ٧٠٠ ميكروجرام / جرام وزن رطب ويمثل الشكل التالي تنابع الأحماض الأمينية فيها .

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Bombesin	Pyroglu	Glu	Arg	Leu	Gly	Asn	Gln	Trp	Ala	Val	Gly	His	Leu	Met-NH ₂
Alytesin	Pyroglu	Gly	Arg	Leu	Gly	Thr	Gln	Trp	Ala	Val	Gly	His	Leu	Met-NH ₂
Ranatensin		Pyroglu	Val	Pro	Gln	Trp	Ala	Val	Gly	His	Phe	Met-NH ₂		
Litorin					Pyroglu	Gln	Trp	Ala	Val	Gly	His	Phe	Met-NH ₂	

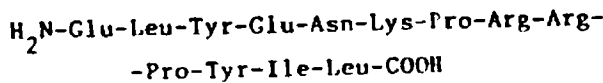
ويشبه Alytensin , ranatensin and litorin من الناحية التركيبية الـ Bombisin وهي جميعا توجد في جلد الضفادع أيضا .

وتتلخص التأثيرات البيولوجية للـ Bombisin في تنبيه إفراز الجاسترين والحمض المعدي كما يسبب إنقباض الحويصلة المرارية بالإضافة إلى تأثيراته خارج القناة المعوية المعوية والتي تشمل رفع ضغط الدم نتيجة إنقباض عضلات الأوعية الدموية . وإنقباض العضلات الناعمة . وتأثيرات مانعة لإدرار البول (Antidiuretic) .

وهناك قسم آخر من الببتيدات المستخرجة من جلد الضفادع تشمل الـ Coerulein وهو بيتيد مكون من ١٠ أحماض أمينية والـ Phylcaerulein وهو بيتيد مكون من ٩ أحماض أمينية وكلاهما تم إستخراجه من ضفادع الأشجار الأسترالية Hyla caerulea وللـ Caurulein تأثيرات مشابهة للـ (CCK) حيث أن لها فاعلية في تنبيه إنقباض الحويصلة المرارية بيتيدات المخ والقناة الهضمية Brain - Gut peptides :

(١) النيوروتنسين Neurotensin :

لقد أمكن عزل وتحديد تتابع الأحماض الأمينية في تركيب النيوروتنسين Neurotensin المستخرج من هيوثالاماس الأبقار وأمعاء الإنسان وكلها مكونة من ١٣ حمض أميني بتتابع كما هو مبين فيما يأتي :



وتتعدد تأثيرات النيوروتنسين حيث تشمل :

- (١) إنبساط الأوعية الدموية وخفض ضغط الدم .
- (٢) إنقباض قاع المعدة (Fundus) واللفائفي . وإنبساط الإثني عشر . وزيادة إفراز الجاسترين .
- (٣) زيادة إفراز الإنسولين والجلوكاجون من البنكرياس .

٤) إنخفاض درجة حرارة الجسم وزيادة إفراز هرمونات Prlactin , GH , FSH , LH, ACTH إلا أن ميكانيكية تأثيرات النيوروتنسين غير معروفة حتى الآن . وتبلغ فترة نصف العمر له حوالي دقيقة واحدة .

٢) السوماتوستاتين Somatostatin :

وهو بيتيد مكون من ١٤ حمض أميني يتتابع سبق أن بيناه عند الكلام عن هرمون النمو . وتتوزع الخلايا الصماء التي تفرز السوماتوستاتين بشكل واسع في المعدة والأمعاء . ويتم إفرازه من النهايات العصبية في المعدة والأمعاء . ويحدث هذا البيتيد معظم تأثيراته علي الخلايا المجاورة لأماكن إفرازها حيث يقوم بتثبيط كل من CCK , VIP , GIP بالإضافة الي السكرتين Secretin . كما يعمل علي خفض الانقباضات المعوية . وتبلغ فترة نصف العمر له حوالي ١ : ٣ دقائق .

التأثيرات البيولوجية والجزيئية للهرمونات المعدية المعوية :

اولا : الإفراز المعدي :

تفرز الخلايا الجدارية للمعدة محلول يحتوي علي ١٠٠ مول من حمض الأيدروكلوريك و ٧ مللمول من كلوريد البوتاسيوم وأثار من إلكتروليتات أخرى . ويبلغ تركيز أيونات الإيدروجين مليون مرة أعلى من تركيزه في بلازما الدم . ويتأثر إفراز الخلايا الجدارية للمعدة لحمض الأيدروكلوريك بمؤثرات صماء (الجاسترين) وأخرى صماء عصبية (الأسيتيل كولين) ومؤثرات إفرازية جانبية (الهستامين) . كما تعمل زيادة تركيز الكالسيوم في السائل الخلوي من إفراز حمض الإيدروكلوريك . ويمكن إبطال تأثيرات الأسيتيل كولين بواسطة المواد المضادة للكولين مثل الأتروپين atropine كما يمكن إبطال مفعول الهستامين بواسطة الـ Cimetidin وهي مادة مضادة لمستقبلات الإيدروجين .

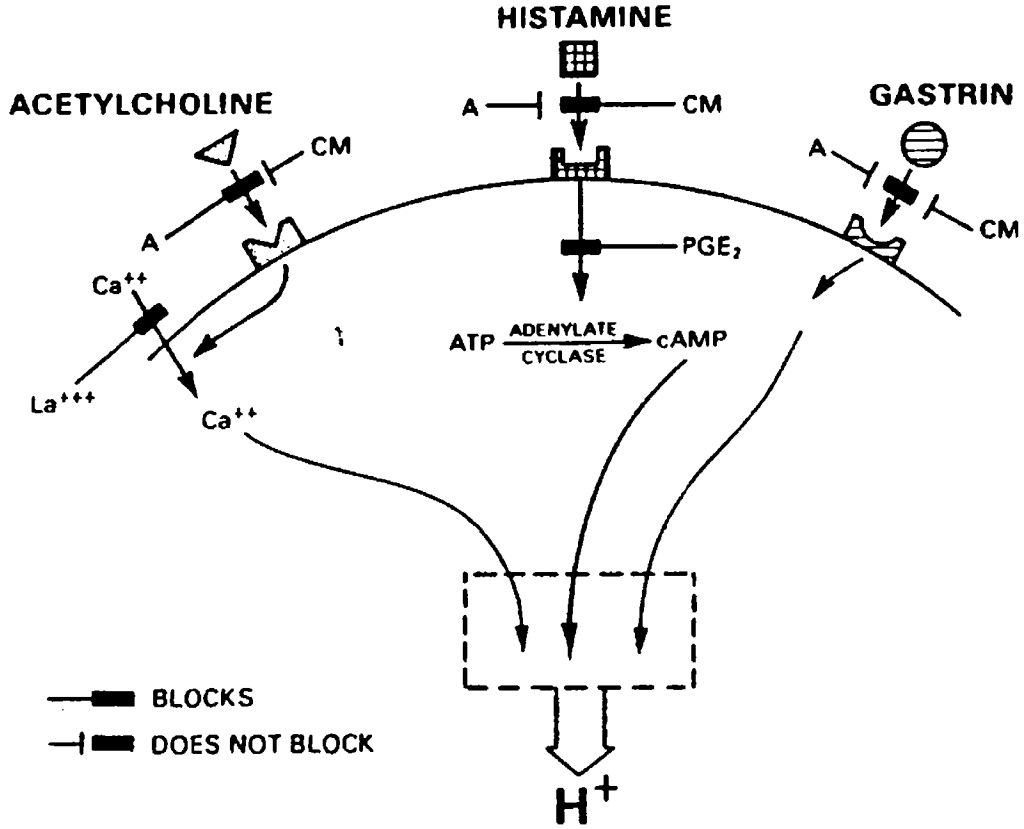
ويعتبر الببسين الإنزيم الأساسي المحلل للبروتين في إفرازات المعدة . ويخزن الببسين

علي صورة غير نشطة (بيسينوجين Pepsinogen) في الحبيبات الإفرازية للخلايا الرئيسية المفرزة للحمض (Oxyntic) الموجودة في الطبقة المخاطية للمعدة . وتوجد كميات قليلة من البيسينوجين في خلايا الفؤاد والبواب والطبقة المخاطية للإثني عشر . ولم يعرف حتي الآن أي تفاصيل لشرح طريقة إفراز البيسينوجين . غير أنه يعتقد تشابه عملية إفرازه مع طريقة إفراز طلائع إنزيمات التربسينوجين (Trypsinogen) والكيموتربسینوجين (Chemotrypsinogen) والتي تفرزها خلايا الإفراز الداخلي للبنكرياس .

وينبه إفراز البيسينوجين بشدة بواسطة الجاسترين والبيبتيدات المرتبطة وكذا التنبيهات الكولينية للعصب الحائر والتي قد يحدثها تناول الغذاء . كما يعتبر السكرتين (Secretin) من المنبهات القوية لإفراز البيسينوجين . وسرعان ما يتحول البيسينوجين - في وجود الحمض المعدي - أتوماتيكيا إلى الصورة النشطة (البيسين) نتيجة لحدوث إنشطار في سلسلته مكونا بيتيد مكون من ٤٢ حمضا أمينيا . والبيسينات (pepsins) نشطة عند pH أقل من ٣.٥ .

ومن المعروف أن للخلايا الجدارية في المعدة (Stomac parietal cells) مستقبلات منفصلة للجاسترين (Gastrin) والمستامين (Histamin) والأسيتيل كولين (Acetylcholine) وتنحصر تأثيرات المستامين وحده دون الجاسترين والأسيتيل كولين علي تكوين رسالة ثانوية وهي الـ (cAMP) بينما ينحصر تأثير الأسيتيل كولين علي زيادة معدل دخول أيونات الكالسيوم خلال غشاء الخلايا الطلائية .

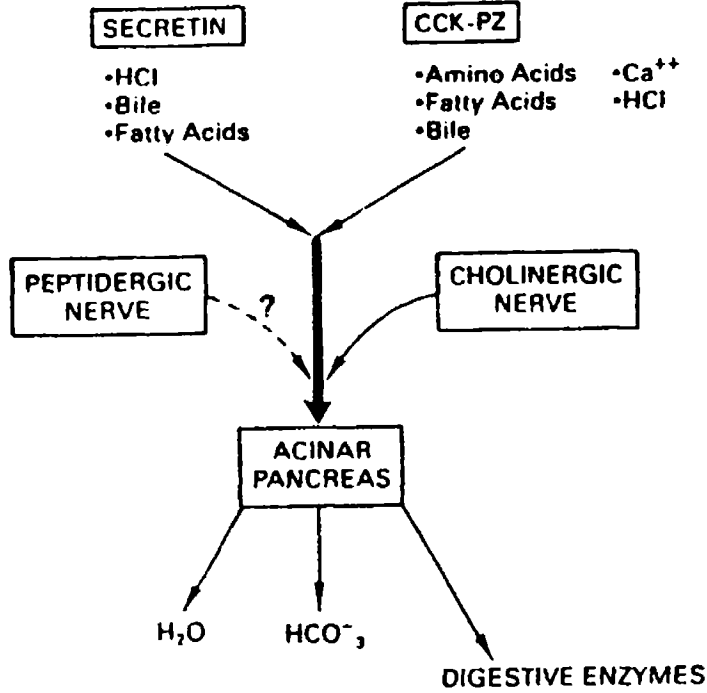
ويمثل الشكل التالي المنبهات الإفرازية الهرمونية علي الخلايا الجدارية للمعدة (Stomac parietal cells) . والذي يمثل الطريقة المفترضة لتأثيرات المنبهات الهرمونية علي تلك الخلايا المعدية . ويبين الشكل مستقبلات الجاسترين (Gastrin) والمستامين (Histamin) والأسيتيل كولين (Acetylcholine) وكذلك طريقة تأثير المثبطات الـ (Cimetidine CM) والأتروپين (Atropine A) .



ثانياً : الإفرازات البنكرياسية :

يبدأ البنكرياس في إفرازاته الخارجية من الماء والبيكربونات وإنزيماته الهضمية (الأميلاز والتريبسينوجين والكيموتريبسينوجين والليباز) بعد تناول الغذاء وملازماً لظهور الكتلة الغذائية الحمضية المعروفة بإسم الكيموس (Chyme) . وتعتمد هذه الإفرازات البنكرياسية علي الهرمونات المعدية المعوية . ويمكن للتبويض المناسبة للأعصاب السمبثاوية أو الجارسمبثاوية (Cholenergic or peptidergic nerves) المغذية للبنكرياس أن تنبه إفرازاته الخارجية السابق ذكرها. وتقع إفراز البنكرياس للألكتروليتات والماء من الخلايا القنوية والجيبية المتوسطة تحت

تأثير السكرتين أساسا . ويؤدي السكرتين في الغالب إلى تكوين (cAMP) داخل تلك الخلايا والذي ينشط بدوره عوامل غير معروفة ضرورية لتقليل نفاذية جدار الخلايا الإغزازية لأيونات الصوديوم والأيدروجين . وعليه تحدث زيادة في تبادل أيونات الصوديوم خارج الخلايا بأيونات الأيدروجين داخلها فتؤدي زيادة أيونات الأيدروجين خارج الخلايا إلى خفض موضعي لدرجة الـ pH فيؤدي ذلك إلى زيادة إنتاج ثاني أكسيد الكربون من بيكربونات الدم وينتشر ثاني أكسيد الكربون الناتج داخل الخلايا مكونا مع الماء حمض الكربونيك بمساعدة إنزيم الكربونيك أنهيدراز (Carbonic anhydrase) مما يؤدي إلى إفراز البيكربونات . ويفرز البنكرياس إنزيماته الهضمية من خلايا الحويصلات البنكرياسية ذات الإفراز الخارجي . تحت تأثير كل من الـ (CCK) والـ (VIP) ويتم تنظيم هذه الهرمونات عن طريقين : (١) تغيرات منتظمة يحدثها كل من الأسيتيل كولين والـ CCK في دورة الـ Phosphatidyl inositol مع إرتفاع مصاحب لأيونات الكالسيوم الحرة داخل الخلية ويؤدي تنشيط الـ Guanylate cyclase إلى فسفرة بروتينات الغشاء الخلوي . (٢) بتنظيم الـ VIP الذي يؤدي إلى تنبيه الـ adenylate cyclase وما يستتبعه من فسفرة الغشاء الخلوي . ويؤدي زيادة معدل فسفرة الغشاء الخلوي إلى إفراز الأميلاز والليباز والكيموتريبسينوجين والتريبسينوجين المخزن داخل الحبيبات الإفرازية . ويبين الشكل التالي التأثيرات التنبيهية للحبوب البنكرياسية acinar pancreas ودور كل من السكرتين والأعصاب الكولينية والأدرينية في هذا المجال .



ثالثا : إفراز الصفراء Biliary secretion :

يحدث التنظيم الهرموني لإفراز الصفراء بواسطة الـ CCK والسكرتين علي قنوات وقنيات الحويصلة الصفراوية . وتفرز مكونات الصفراء في فراغ الأمعاء كإستجابة لتناول المواد الدهنية . ويزيد السكرتين تركيز وحجم البيكربونات في الصفراء بطريقة مشابهة لتأثيره علي خلايا الإفراز الخارجي للبنكرياس . ويتم تنبيه إفراز القنوات الصفراوية للصفراء بواسطة الثيروكسين والإنسولين والجلوكاجون والفازوبرسين والكورتيزول ويتم تنبيطه بواسطة الإسترايول . إلا أن طبيعة هذه التأثيرات غير معروفة حتي الآن .

رابعا : الإفراز المعوي :

تظهر العديد من هرمونات القناة الهضمية والتي تشمل VIP , GIP , CCK والسكرتين بالإضافة إلي الجلوكاجون والبروستاجلاندينات من الأنواع E1 , E2 , E2α تأثيراتها

علي الأمعاء الدقيقة والقولون إما عن طريق تثبيط الإمتصاص النشط للإلكتروليتات والماء أو بتثبيته إفراز الماء والإلكتروليتات . وللبروستاجلاندينات والـ VIP فاعلية في تثبيته نظام الـ Adenylate cyclase - cAMP حيث يعتقد أن ذلك هو أساس تأثيراتهما علي إفراز كل من الماء والإلكتروليتات . غير أن طبيعة التأثيرات الهرمونية علي خلايا الأمعاء غير معروفة .

الوظائف الحركية للقناة الهضمية :

Motor Function of the Intestinal Tract :

تلعب الهرمونات المعدية المعوية دورا فسيولوجيا هاما في تنظيم النشاط الحركي للقناة المعدية المعوية . وتشمل هذا تأثيرها علي المعدة - الأمعاء الدقيقة - القولون - الحويصلة المرارية - والقنوات الصفراوية . وقد يكون لتلك الهرمونات دورا غير مباشر (وسيط عصبي) أو دورا مباشرا (عضلي) علي نشاط العضلات الملساء . ويعتبر الجاسترين والـ CCK والموتيلين من الببتيدات المنبهة للنشاط الحركي بينما يكون للسكرتين والـ VIP والجلوكاجون والإنتروجلوكاجون تأثيرات مثبطة في هذا المجال .

ويظهر الجاسترين تأثيراته جزئيا بطريق مباشر عن طريق تأثيره علي المستقبلات الموجودة علي عضلات الأمعاء والمعدة . وجزئيا بطريق غير مباشر عن طريق الألياف السمبثاوية البعد عقدية . وتكون تأثيرات الـ CCK علي إنقباض الحويصلة المرارية علي صورة حدوث إستجابات نتيجة إتصاله . بمستقبله . ويتم تفريغ الصفراء نتيجة لمجموعة من الأحداث المتعاقبة . والتي نذكرها فيما يلي :

- (١) زيادة توتر جدار الحويصلة المرارية أولا .
- (٢) حدوث فتح متقطع للعاصرة الموجودة عند الإتصال بين كيس المرارة والقناة المرارية .
- (٣) إنقباض مرحلي علي طول المحور المشترك لقناة المرارة .
- (٤) تتابع فتح وقفل العاصرة بين قناة المرارة والإثني عشر تؤدي إلي دفع المرارة إلي الإثني عشر

المهرمونات الستيرويدية

Steroid hormones

تركيبها الكيميائي - تخليقها الحيوي - تمثيلها الغذائي

مقدمة :

تتركب كل الأقسام الرئيسية للمهرمونات الستيرويدية من حلقات مندمجة يمكن أن تتحور نتيجة لإضافة مجاميع وظيفية مختلفة علي نقط محددة من تركيبها الحلقي بالإضافة إلي وجود بعض ذرات الكربون الغير متماثلة asymmetric تؤدي إلي حدوث تحورات إستيرية steric modifications وإحتمالات أيزوميرية isomeric possibilities .

ولعل الدارس لهذا الموضوع يدرك أنه من الفطنة أن يفهم أولا الملامح الأساسية للتركيبات الستيرويدية والعلاقة بينها قبل محاولة تفهم الأنشطة الهرمونية النوعية . وعندئذ يجد أنه من المفيد البدء بتفهم تركيب تلك الهرمونات محل الاهتمام .

ولقد كان الستيرون Esterone أول هرمون إستيرويدي تم عزله عام ١٩٢٩ وكان ذلك حتي قبل معرفة وتوضيح التركيب التقليدي لنواة الستيرويد . وتوالي عزل المركبات الستيرويدية بعد ذلك حتي بلغ عدد المعزول منها حتي الآن ٢٢٥ مركبا يتم تخليقها طبيعيا . وأمكن تمييزها من الناحية الكيميائية . كما أمكن تخليق أعداد لا حصر لها من هذه الستيرويدات ومثابهاها .

وتتبع كل الستيرويدات قسم من المركبات الكيميائية المعروفة بأسم التربينويدات أو التربينات Terpenoids or Terpins . وتشمل المركبات التربينويدية ذات الأهمية البيولوجية

(١) الهرمونات النباتية المعروفة باسم Gibberellic acid and Abscisic acid .

(٢) الهرمون الحشري المعروف بأسم Juvenile hormone .

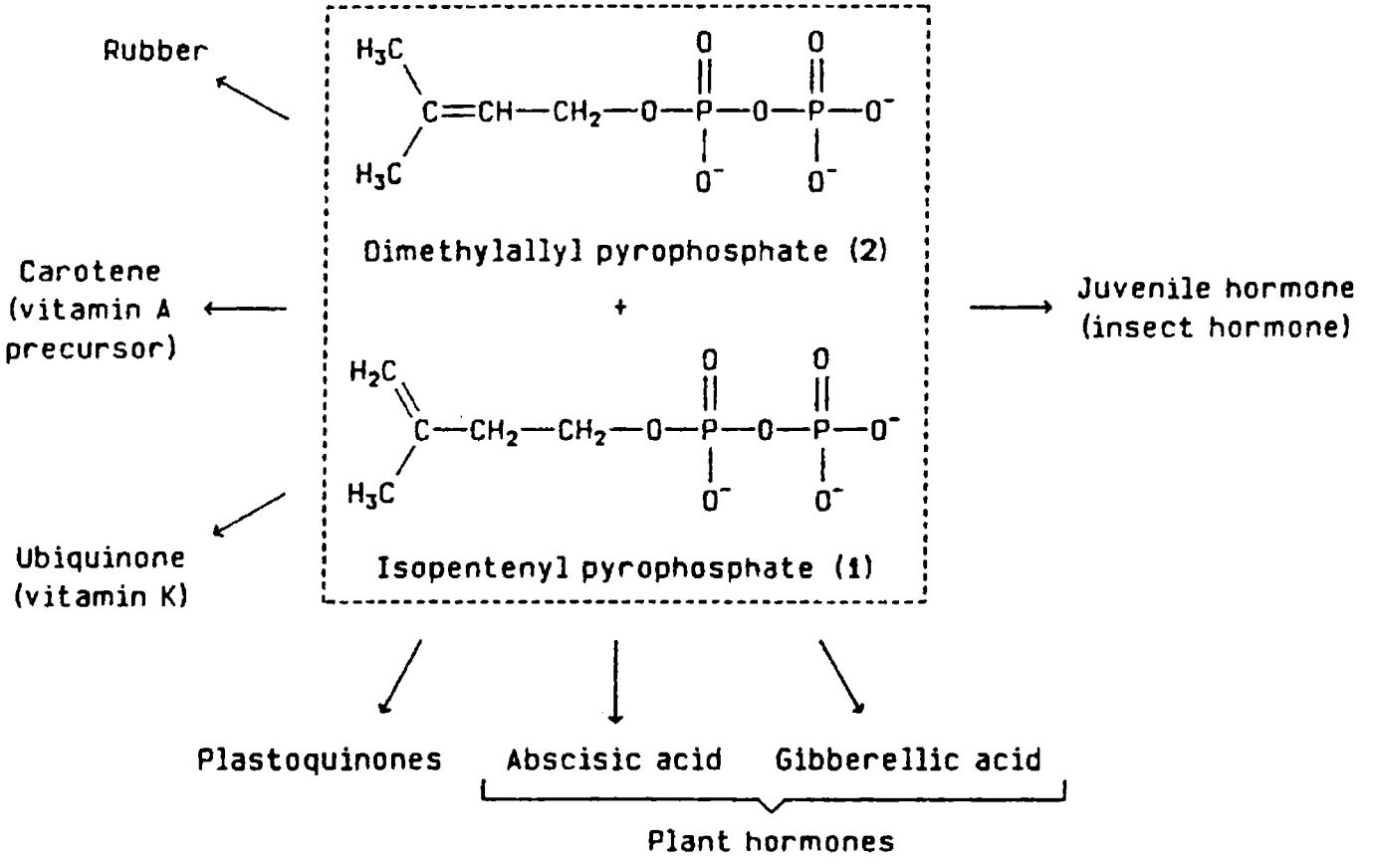
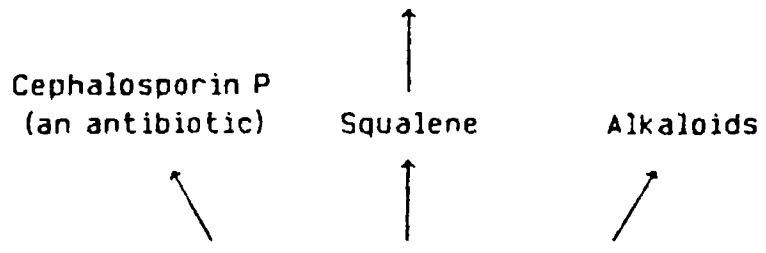
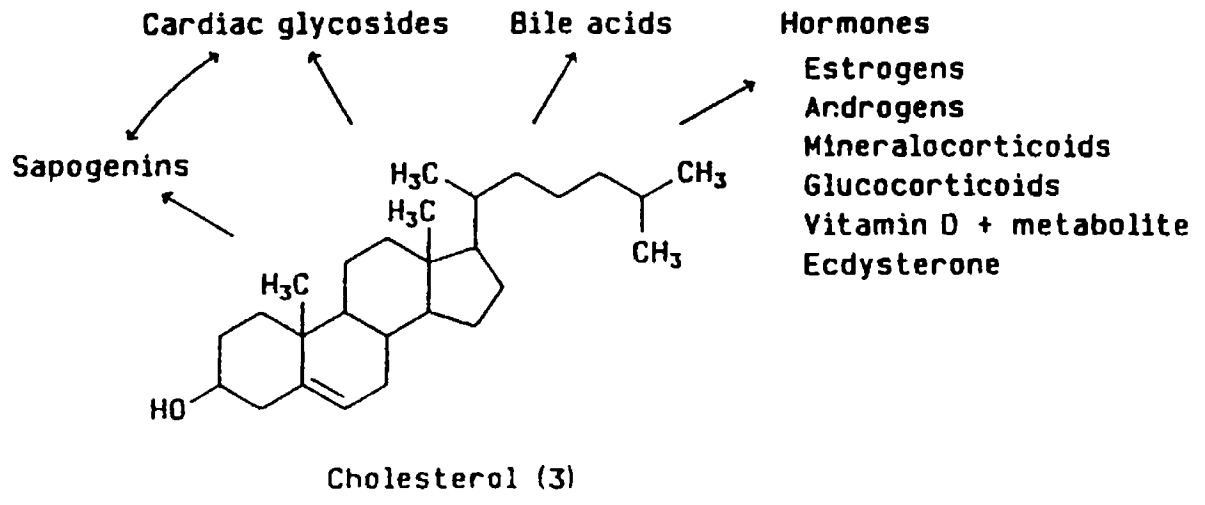
(٣) الزيت النباتي Farnesol .

٤) الأيزوبرينويدات Isoprenoids التي تنتجها النباتات والتي تشمل الكاروتين Carotene والأبيكوينون Ubiquinone (مشابه فيتامين K) والبلاستوكوينونات Plastoquinones المشاركة في عمارة التمثيل الضوئي بالإضافة إلى المطاط الطبيعي rubber ويتم التخليق الحيوي لكل من الترينويدات السابقة الذكر من اثنين الأيزوبرين هي طلائع تكوينها وهي :

١) إيزوبنتينيل بيروفوسفات Isopentenyl pyrophosphate

٢) داي ميثايل أليل بيروفوسفات Dimethylallyl pyrophosphate

وفيما يلي شكل يمثل الأيزوبرينويدات التي يمكن أن تتكون من هذين المركبين :

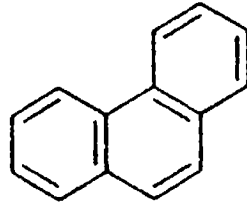


التركيب الحلقي الأساسي للأسترويدات :

Basic ring structure of steroid :

تشتق الأسترويدات من المركب الحلقي المعروف بإسم الفنترين Phenanthrene

الذي يتكون من ثلاثة حلقات سداسية .

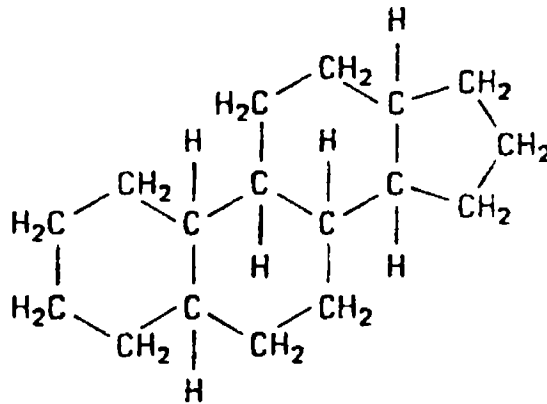


Phenanthrene

يضاف إليه حلقة خماسية ويتحول إلى مركب تام التشبع بالإيدروجين يسمى الأستران

Strane أو مركب سيكلوبنتانوبيرهدروفنترين Cyclopentanoperhydrophenanthrene

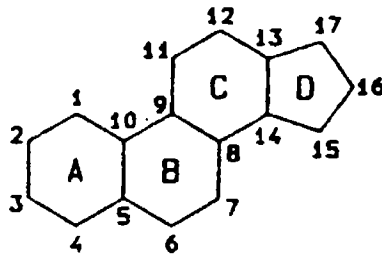
ذو تركيب يوضحه الشكل التالي :



Cyclopentanoperhydrophenanthrene
(sterane)

ولا تكسب التراكيب الاستيرويدية في العادة وكل ذرات الكربون والهيدروجين موضحة كما هو كائن بالشكل السابق . بل تكسب باختصار ودون إيضاح أو كتابة ذرات الكربون أو الإيدروجين علي التركيب بل يفترض أن كل ذرات الكربون علي الحلقات السداسية أو الحلقة الخماسية تامة الإختزال أو تامة التشبع إما بذرة الكربون المجاورة أو بذرات إيدروجين تكمل تكافؤ ذرات الكربون علي التركيب الحلقي . كما ترقم ذرات الكربون للأربعة حلقات بالترتيب الموضح بالشكل التالي . ويرمز للحلقات السداسية بالحروف A,B,C بينما يرمز للحلقة الخماسية بالحرف (D).

والشكل التالي يوضح الطريقة المختصرة لكتابة تركيب الأستران Sterane الذي يعتبر أصل التركيب الحلقي للإسترويدات .



Sterane

أقسام الستيرويدات

Classes of Steroids

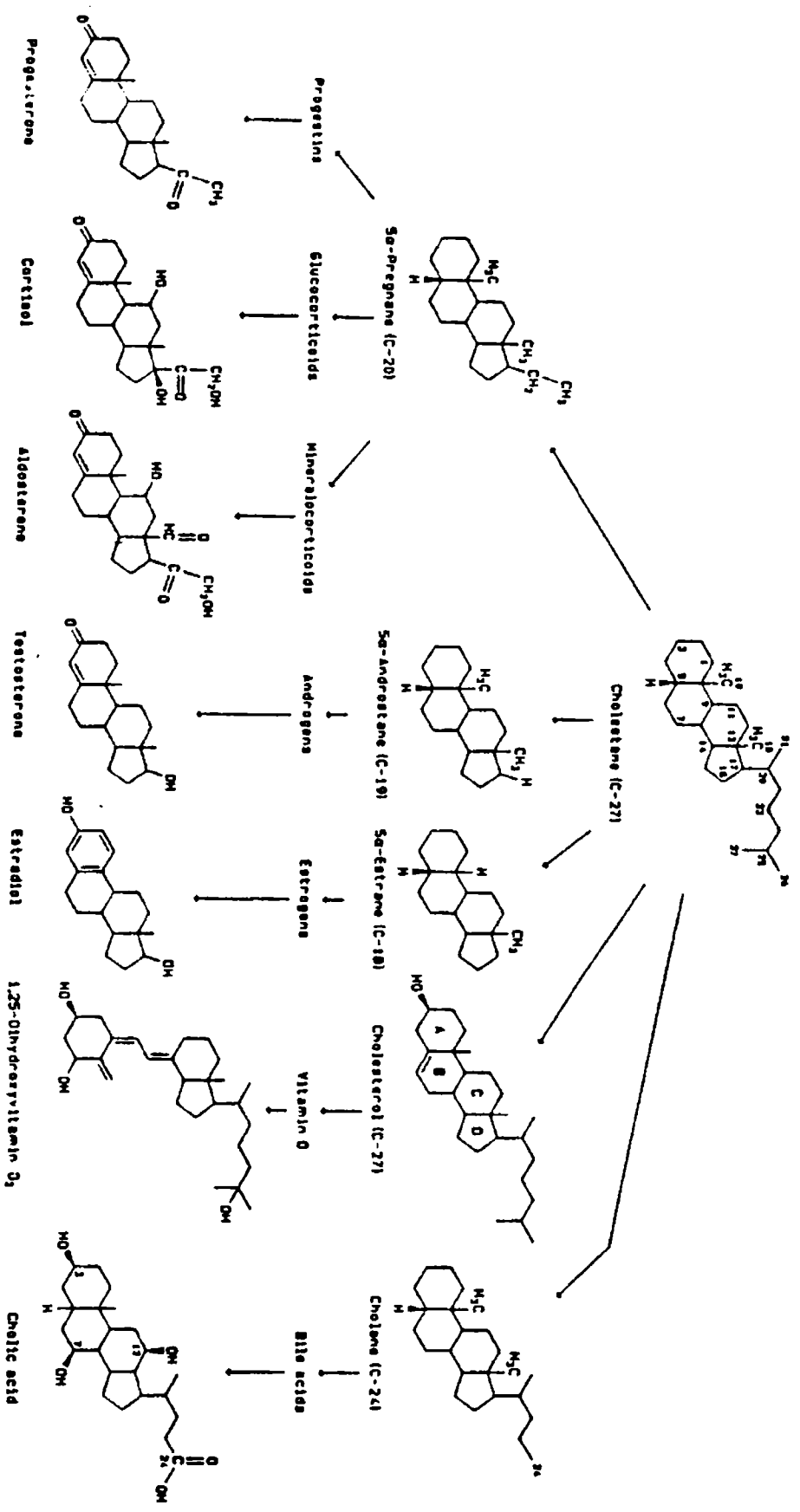
يوجد في أجهزة الحيوانات الثديية العديد من الستيرويدات يمكن تصنيفها داخل ستة عائلات أو أقسام علي أساس درجة تشابهها من الناحية التركيبية أو البيولوجية (الهرمونية) :

- ١) الإستروجينات Estrogens أو إستيرويدات الجنس الأنثوية Femal sex steroids .
 - ٢) الأندروجينات Androgens أو إستيرويدات الجنس الذكورية Male sex steroids .
 - ٣) البروجستينات Progestins .
 - ٤) المنيرالوكورتيكويدات Miniralcorticoids .
 - ٥) الجلوكوكورتيكويدات Glucocorticoids .
 - ٦) فيتامين (D) ونواتجه التمثيلية الشقيقة Vitamine (D) and its daughter metabolites بالإضافة إلى أحماض الصفراء Bile acids التي تنتمي إلى الكولستيرول من الناحية التركيبية ولهذا تعتبر القسم السابع في العائلة الإستيرويدية .
- وتشتق إستيرويدات كل هذه الأقسام بيولوجيا من الكولستيرول cholesterol .
- ويبين الجدول التالي أقسام الستيرويدات السبعة :

القسم	المركب النشط الأساسي	ذرات الكربون	المركب الحلقي الأساسي
Estrogen	Estradiol	17	Estrane
Androgens	Testosterone	18	Androstane
Progestins	Progesterone	19	Pregnane
Glucocorticoids	Cortisol	19	Pregnane
Miniralcorticoid	Aldosterone	19	Pregnane
Vit. D steroids	1,25 dihydroxy Vit D3	27	Cholestane
Bile acids	Cholic acid	24	Cholane

ويعتبر الكولستان Cholestane المركب الحلقي الأبوي للكولستيرول Cholesterol وهو مركب حلقي تام التشبع . ويختلف الكولستان الذي يحتوي علي ٢٧ ذرة كربون عن الاستران الذي يحتوي علي ١٨ ذرة كربون في إحتوائه علي سلسلة جانبية مكونة من ٨ ذرات كربون علي ذرة الكربون رقم ١٧ في الحلقة الخماسية (D) وعلي مجموعة من الميثايل (CH3) عند الزاوية الناتجة من إتصال الحلقة (A) مع الحلقة (B) أي علي ذرة الكربون رقم ١٠ . ويعتبر الكولستان التركيب الأبوي الحلقي الأساسي للسته أقسام من الإستيرويدات في الثدييات بالإضافة إلي أملاح الصفراء وسنورد في الصفحة التالية شكلا يبين العلاقات التركيبية بين الكولستان والسته أقسام من الأستيرويدات بالإضافة إلي أحماض الصفراء . ومن هذا الشكل يتضح لنا أن التراكيب الحلقية النامة التشبع وهي الريحان والأندروستان والإستران والكولان Cholan , Androstane, Estran and Cholane بالإضافة إلي الكولستيرول Cholesterol) وهو مركب غير مشبع من الكولان يحتوي علي رابطة زوجية بين ذرتي الكربون رقم (٥) و (٦) ومجموعة أيدروكسيل (كحولية) علي الذرة رقم (٣) تعتبر تلك المركبات جميعها المركبات الحلقية الأبوية للسته بجميع من الإستيرويدات وكلها مشتقة من المركب الأساسي الكولستان Cholestane . وتستعمل هذه المركبات الحلقية الأبوية كأساس عند وضع الإسم العلمي الرسمي لأي إسترويد كما سنوضحه فيما بعد .

هذا وستناول فيما بعد طريقة التخليق الطبيعي لكل قسم من أقسام الإستيرويدات علي حده . أما تأثيراتهما البيوكيميائية والهرمونية فسيتم مناقشتها عند الكلام عن هرمونات قشرة غدة فوق الكلية والهرمونات الجنسية وعند الكلام عن مشتقات فيتامين (D3) في فصول منفصلة من هذا الكتاب .



التحورات التركيبية في الحلقات الأساسية للمركبات الأسترويدية

تعرض التراكيب الحلقية للمركبات الأسترويدية الأوبية السابق الإشارة إليها إلى نظام واسع من التحورات نتيجة إضافة إما مجموعة إيدروكسيل hydroxyl أو كاربونيل C Carbonyl أو نتيجة لوجود نوع أو قدر من عدم التشبع (وجود روابط ثنائية أو ثلاثية) أو نتيجة لإستبدال أي ذرة كربون علي التركيب الحلقى بذرة أخرى كالنيتروجين أو الكسريت . كما قد تستبدل بعض مجاميع الإيدروكسيل للإسترويدات بمجاميع هالوجين أو سلفوهيدريل Sulphydryl أو مجموعات أمينية . كما قد تمتد أي حلقة داخل التركيب أو تنكمش نتيجة لإضافة أو إزالة ذرات كربون .

وتبعاً لطبيعة وتعدد حدوث هذه التحورات تم التعارف بين الأوساط العلمية المختلفة علي وضع تسمية علمية رسمية للمركب الأسترويدي مشتق من طبيعة تركيبة الكيمياء بحيث يؤخذ المركب الحلقى الأساسي كأساس لهذه التسمية ويضاف إليه مقاطع مختلفة تصف نوع وطبيعة أي محور يكون قد حدث في المركب الأساسي ومكان حدوثه (أي علي أي ذرة كربون وفي أي موضع أهم في الموضع الفأ أم في الموضع بيتا) .

ويلخص الجدول التالي الأسس المتفق عليها والتي يبنى علي أساسها تسمية المركب الأسترويدي إما بإضافة بادئة Prefix في بداية أو لاحقة Suffix في نهاية إسم المركب الأساسي تبين نوع التحور الحادث في هذا المركب . ويمكن إضافة أي عدد من المقاطع في أول الإسم مقرونه برقم ذرة الكربون الحادث فيها التحور حيث تصف هذه الإضافات التحور الحادث ويختصر عملية تمييز الحمض - اللاكتات - الأستر - الألهيد - الكيتون - الكحول - الأمين - والاثير . إلا أنه لا يجوز إضافة أكثر من لاحقة واحدة في نهاية الإسم

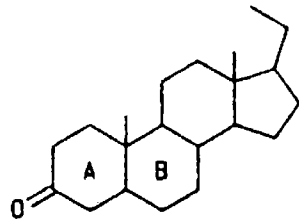
Modification	Prefix	Suffix
Hydroxyl group (—HO)	Hydroxy	-ol
Hydroxyl above plane of ring	β -OH	—
Hydroxyl below plane of ring	α -OH	—
Keto or carbonyl group (C=O)	Oxo-	-one
Aldehyde (—CHO)	—	-al
Carboxylic acid (COOH)	Carboxy	-oic acid
Double bond (—C=C—)	—	-ene
Triple bond (—C \equiv C—)	—	-yne
Saturated ring system	—	-ane
One less carbon atom	-Nor	—
One additional carbon atom	-Homo	—
One additional oxygenation	-Oxo	—
One less oxygen atom	-Deoxy	—
Two additional hydrogen atoms	-Dihydro	—
Two less hydrogen atoms	-Dehydro-	—
Two groups on same sides of plane	Cis	—
Two groups on opposite sides of plane	Trans	—
Other ring forms (rings A and B trans, as in allopregnane)	Allo	—
Opening of a ring (as in vitamin D)	Seco-	—
Conversion at a numbered carbon from conventional orientation (as in epicholesterol or 3α -cholesterol)	-Epi	—

ونورد في الجدول التالي بيان بالأسماء الشائعة أو البسيطة **Trivial name** لعشرين مركبا إستيرويديا ما بين هرمون وغيره نراها أكثر أهمية في مجالنا هذا . ووضعنا قرين كل إسم منها التسمية العلمية المنهاجية **Systemic name** له والمبني علي الأساس الذي سبق لنا توضيحه وبيانه في الجدول السابق . ويعتبر هذا الإسم الرسمي الذي إستخدمت الأوساط العلمية في وضعه القواعد الأساسية لتسمية الاستيرويدات التي وضعها الإتحاد الدولي للكيمياء البحتة والتطبيقية **International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)** والمنشور في العدد العاشر من مجلة البيوكيمياء **Biochemistry** صفحات ٤٩٩٤-٤٩٩٥ عام ١٩٧١ .

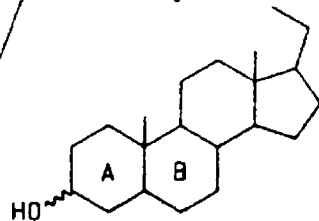
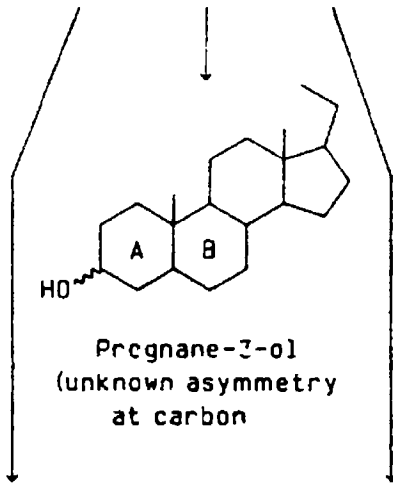
Trivial name	Systematic name
Aldosterone	18,11-Hemiacetal of 11 β ,21-dihydroxy-3,20-dioxo-pregn-4-ene-18-al
Androstenedione	Androst-4-ene-3,17-dione
Androsterone	3 α -Hydroxy-5 α -androstan-17-one
Cholecalciferol (vitamin D ₃)	9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-trien-3 β -ol
Cholesterol	Cholest-5-ene-3 β -ol
Cholic acid	3 α ,7 α ,12 α -Trihydroxy-5 β -cholan-24-oic acid
Corticosterone	11 β ,21-Dihydroxypregn-4-ene-3,20-dione
Cortisol	11 β ,17,21-Trihydroxypregn-4-ene-3,20-dione
Cortisone	17,21-Dihydroxypregn-4-ene-3,11,20-trione
Dehydroepiandrosterone	3 β -Hydroxy-5-androstene-17-one
Deoxycorticosterone	21-Hydroxypregn-4-ene-3,20-dione
Ergocalciferol (vitamin D ₂)	9,10-Seco-5,7,10(19),22-ergostatetraen-3 β -ol
Ergosterol	5,7,22-Ergostatrien-3 β -ol
Estrone	3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-triene-17-one
Estriol	Estra-1,3,5(10)-triene-3,16 α ,17 β -triol
Etiocholanolone	3 α -Hydroxy-5 β -androstan-17-one
Lanosterol	8,24-Lanostadiene-3 β -ol
Lithocholic acid	3 α -Hydroxy-5 β -cholan-24-oic acid
Progesterone	Pregn-4-ene-3,20-dione
Testosterone	17 β -Hydroxyandrost-4-ene-3-one

ذرات الكربون الغير متناظرة في التراكيب الأسترويدية :

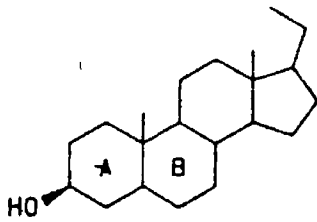
تعتبر وجود ذرات كربون غير متناظرة في التراكيب الأسترويدي من سمات الأسترويدات التركيبية التي تساعد علي تميزها وتصميم الاسم العلمي له ولتظيره Isomer. فينتج عن إختزال المركب Pregnane-3-one إلى المركب الكحولي له وهو الـ Pregnane-3-ol تكوينين مركبين epimeric فقد تقع مجموعة الـ OH علي ذرة الكربون رقم 3 إما في وضع أعلي المسقط الأفقي للحلقة (A) وترسم الرابطة بينها بخط متصل ويسمي المركب الـ $\text{Pregnane-3}\beta\text{-ol}$ أو قديتم الإرتباط أسفل المسقط ويسمي المركب الـ $\text{Pregnane-3}\alpha\text{-ol}$ أما اذا لم يكن وضع الأتصال معروفا بالضبط فت رسم الرابطة بخط متموج C — OH .



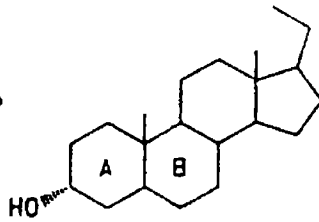
Pregnane-3-one



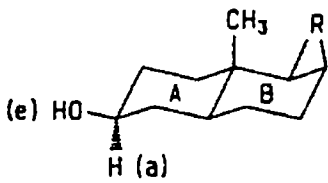
Pregnane-3-ol
(unknown asymmetry
at carbon)



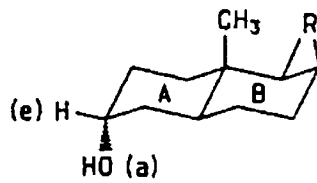
Pregnan-3 β -ol



Pregnan-3 α -ol

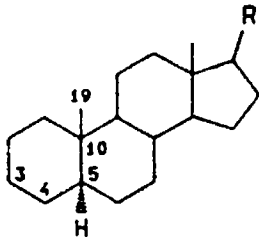


β -Hydroxyl

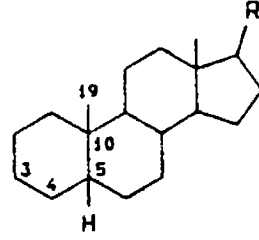


α -Hydroxyl

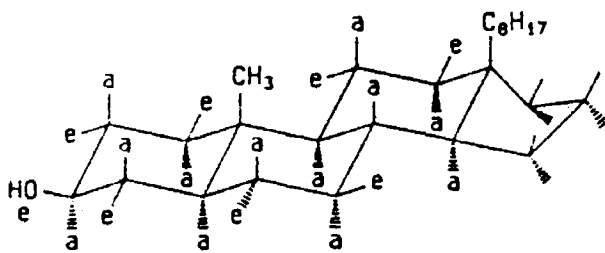
ويعتبر موضع الإتصال بين الحلقات A, B, C, and D من مواضع ذرات الكربون الغير متناظرة التي تلعب دورا هاما في تحديد تركيب الأسترويد . ويبين الشكل التالي العلاقة بين الكولستانول Cholestanol والكوبروستانول Coprostanol ففي 5 α -Cholestane تقع مجاميع الميثايل علي ذرة الكربون رقم (١٩) والألفا هيدروجين علي الذرة رقم (٥) علي جانبيين مختلفين من المسقط الافقي عند إتصال الحلقتين (B) : (A) ويسمي الأندماج في هذه الحالة علي أنه من النوع ترانس Trans fusion . أما عندما تكون مجاميع الميثايل علي ذرة الكربون رقم (١٩) والبيتا هيدروجين علي ذرة الكربون رقم (٥) علي نفس الجانب من إتصال الحلقات (B) : (A) يصبح هذا الأندماج من النوع سيز Cis fusion . وبذلك يوجد عائلتين من الأسترويدات يكون الإندماج في الأولي من النوع Transe بينما يكون في الثانية من النوع Cis . ومما يجدر الإشارة إليه أن الإندماج بين الحلقات (C) : (B) و (D) : (C) يكون دائما من النوع ترانس (Transe) في الأسترويدات الطبيعية . ولا يوجد المركبات المتناظرة Cis - Transe عند ذرات الكربون رقم (٥) و (٦) في سلسلة الإسترويدات الإستروجينية والتي يكون فيها الحلقة (A) حلقة عطرية (aromatic) . وعلي الجانب الآخر يتكون كلا المركبين المتناظرين Transe - Cis في المركبات الأسترويدية المحتوية علي 4 - ene - 3 - one علي الحلقة (A) . فعند حدوث إختزال للـ 4 - ene يتكون ناتجين ثنائي الكربوكسيل dihydro الأول برابطة Cis والثاني برابطة Transe عند إندماج الحلقتين (B) : (A) . بالإضافة إلي ذلك فانه يتكون مركبين إسترويديين عند إختزال مجموعة الكيتون الموجودة علي ذرة الكربون رقم (٣) (3 - oxo) حيث ينشأ عن ذلك أربعة مركبات ثلاثية الهيدروكسيل (tetrahydro) محتملة من الـ 3 - oxo - 4 - ene . ولقد أمكن تعيين كل الأربعة مشابهاة التركيبية (isomers) تحت الظروف البيولوجية الطبيعية .



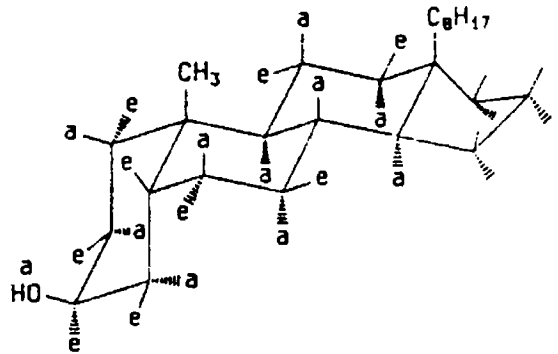
5 α -Cholestane



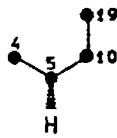
5 β -Cholestane



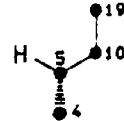
Cholestanol
trans-union
A:B rings



Coprostanol
cis-union
A:B rings

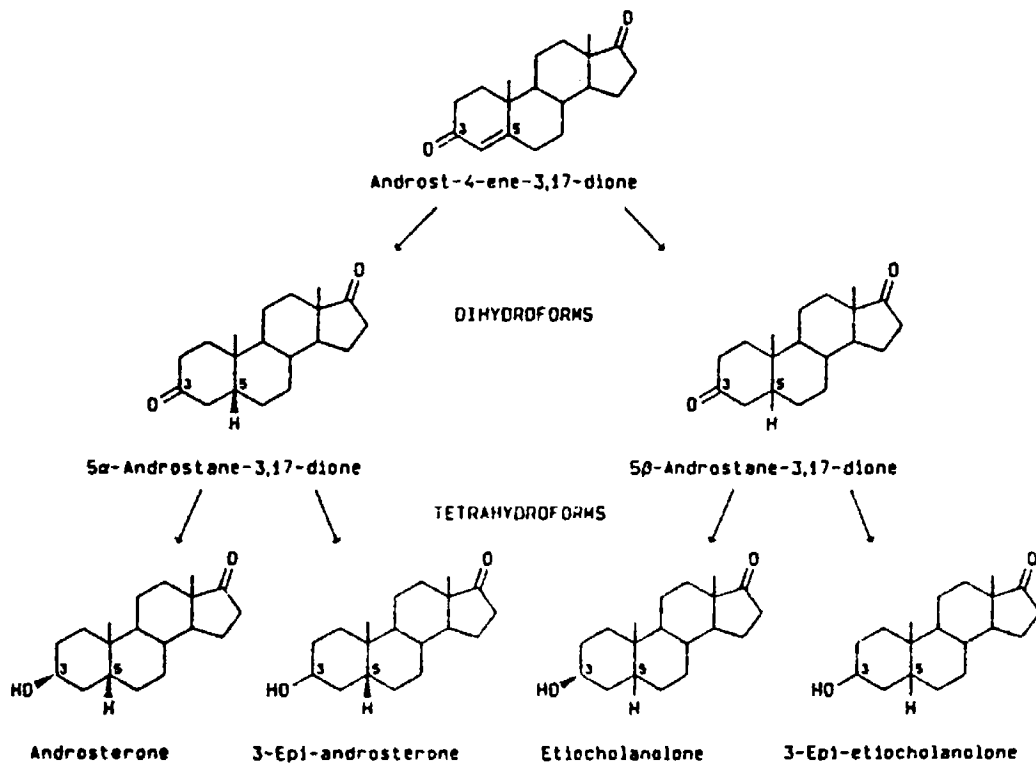


trans



cis

العلاقة التركيبية الناتجة من الاندماج بين الحلقتين (B) : (A) من النوع Transe أو Cis في مركبين إستيرويديين مثالين . ففي المركب 5 α - Cholestane يكون الإندماج بين الحلقات (A) : (B) من النوع الـ Transe بينما يكون الإندماج من النوع الـ Cis في المركب 5 β - Cholestane .



تركيب المشابهات (الأيزوميرات Isomers) الناتجة من إختزال الرابطة الزوجية (Δ 4,5)
 والمجموعة (3 - oxo) في المركب (- 4 - ene - 3,17 - dione) .

التخليق الحيوي للكولستيرول

Biosynthesis of Cholesterol

يعتبر الكولستيرول أكثر الإستيرويدات وجودا في الطبيعة . حيث يوجد في جميع الكائنات الحية من الراقية حتى الطحالب الزرقاء المخضرة والبكتيريا . وتميز الأنسجة النباتية بانخفاض محتواها من الكولستيرول ما عدا حبوب اللقاح والحبوب الزيتية . أما المنتجات الحيوانية فهي من المصادر الغنية بالكولستيرول حيث يوجد بتركيزات في الغشاء النخاعي Myelin sheath وبصورة شديدة النقاوة في حصوات المرارة . ويوجد مستويات من الكولستيرول أعلي من المتوسط في الجلد والخلايا المنوية وصفار البيض . وتحتوي كل الأغشية الخلوية للحيوانات الراقية علي الكولستيرول كمركب متمم (integral) .

ويعتبر مستوي الكولستيرول الذي يتراوح ما بين ١٨٠ : ٢٦٠ ملليجرام/١٠٠ مليتر من سيرم الدم مستوي مقبول في البالغين من الإنسان . وتوجد نسبة قليلة من الكولستيرول علي صورة إستر في الأنسجة الطرفية بينما يبلغ نسبة الكولستيرول الموجود علي صورة إستر في بلازما الدم حوالي ٧٠ : ٧٥ ٪ من إجمالي المحتوي الكلي من الكولستيرول . ولدي معظم الكائنات الحية قدرة إنزيمية علي التخليق الحيوي للكولستيرون ويستثنى من ذلك الحيوانات الأولية (البروتوزوا Protozoa) والفطريات (Funji) والمفصليات (Arthropods) والديدان الحلقيه (Annelida) والجوفمعويات (Molluska) وقنفد البحر (Sea Urchins) وأسماك القرش (Sharks) . وتكون العديد من الكائنات الكولستيرول في أغشيتها الخلوية إذا مدت بالكولستيرول كأحد مكونات العليقة . ويعتبر أنسجة الجلد والكبد والطبقة المخاطية المعوية من أماكن تخليق الكولستيرول في الثدييات كما تملك كل من الرئة والكلية وغدة فوق الكلية والغدد الجنسية والعضلات والمخ والأنسجة الدهنية قدر غير قليل من

القدرة علي تخليق الكولستيرول .

ونظرا لكون الكولستيرول هو المركب الطبيعي الأساسي لتخليق سبعة أقسام من

الستيرويدات التي سبق أن أوضحناها سابقا وهي :

(١) الإستروجينات Estrogenes (٢) الأندروجينات Androgens

(٣) البروجستينات Progestins (٤) الجلوكوكورتيكويدات Glucocorticoids

(٥) المنيرالوكورتيكويدات Miniralocorticoids (٦) إستيرويدات فيتامين D Vit. D steroids

(٧) أحماض الصفراء Bile acids

لذا بات ضروريا الإهتمام بدراسة وتوضيح طريقة التخليق الطبيعي للكولستيرول في الجسم .

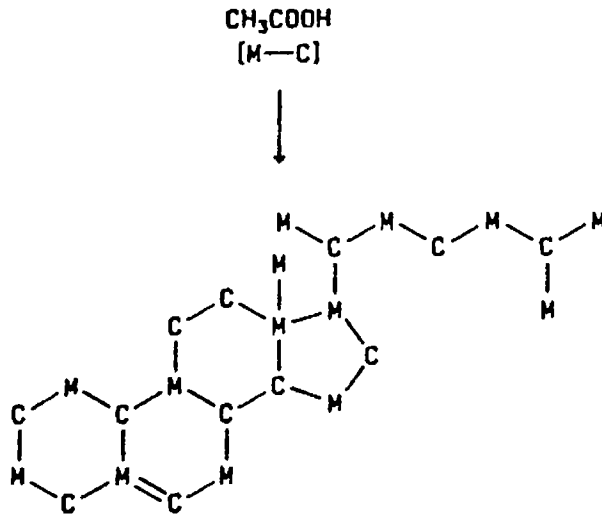
ولقد أصبح من الشايت الآن إشتقاق كل الـ ٢٧ ذرة كربون المكونة لجزئ

الكولستيرول من الأسيتات Acetate حيث يشارك ١٨ جزئ من الأسيتات في تكوين

الكولستيرول بمساعدة ٢٧ إنزيم علي الأقل . ويين الشكل التالي مصدر كل ذرات الكربون

من حيث كونها أما كربون كربوكسيل (C) أي Carboxyl carbon أو كربون ميثيلي (M)

أي Methyl carbon للمركب الأساسي وهو الأسيتات .



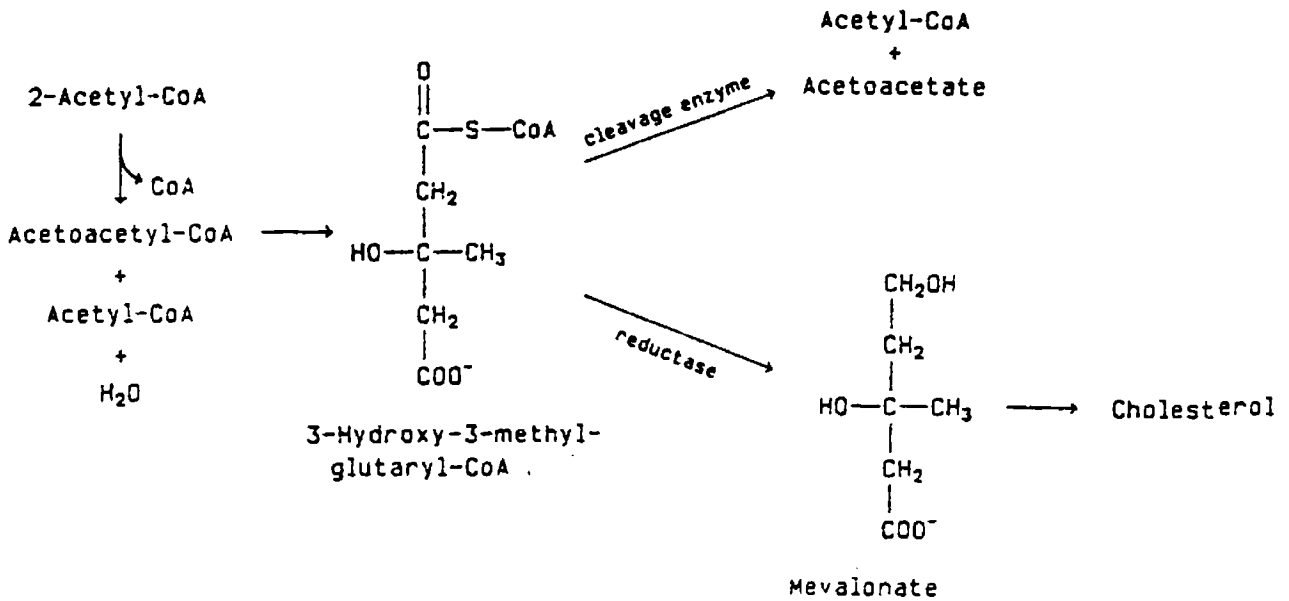
ويمكن تقسيم طريقة التخليق الحيوي للكولستيرول الي اربعة خطوات هي :

- (١) تكوين حمض الميفالونيك Mevalonic acid المحتوي علي ٦ ذرات كربون من ثلاثة جزئيات أسيتات .
- (٢) تحويل ٦ جزئيات من حمض الميفالونيك إلي مركب هيدروكربوني مكون من ٣٠ ذرة كربون يعرف بإسم إسكوالين Squalene وذلك خلال سلسلة من المركبات الوسيطة المفسفرة Phosphorylated intermediates .
- (٣) أكسدة وتحلقن (Cyclization) الأسكوالين إلي لانوستيرول Lanosterol وهو أول أستيرول حلقي طليعي .
- (٤) تحول اللانوستيرول إلي كولستيرول يحتوي علي ٢٧ ذرة كربون ويشمل التحول إزالة ٣ مجاميع ميثايل وإعادة ترتيب الرابطة الزوجية في مركب الانوستيرول .
ويمكن تلخيص الأربعة خطوات السابقة فيما يلي :
Acetate → Mevalonic acid → squalene → Lanosterol → Cholesterol

أولا : تحول الأسيتات إلي ميفالونات :

1) Conversion of Acetate to Mevalonate :

وتوضح التفاعلات الآتية تكوين حمض الميفالونيك Mevalonic acid من تكثيف، ثلاثة جزئيات من أسيتيل قرين الانزيم (A) Acetyl - co A من خلال تكوين مركب وسيطي أساسي يعرف بإسم (HMG - CoA) 3 - hydroxy - 3 - methylglutaryl - Co A من خلال تكوين مركب وسيطي الذي يختزل بواسطة (NADPH) لتكوين حمض الميفالونيك . ويعتبر إنزيم HMG - Co A reductase المنظم الأساسي لتخليق الكولستيرول حيويًا كما سيأتي شرحه بعد ذلك . وعندما يتكون الميفالونيك تبدأ سلسلة من التحولات لإنتاج الكولستيرول .



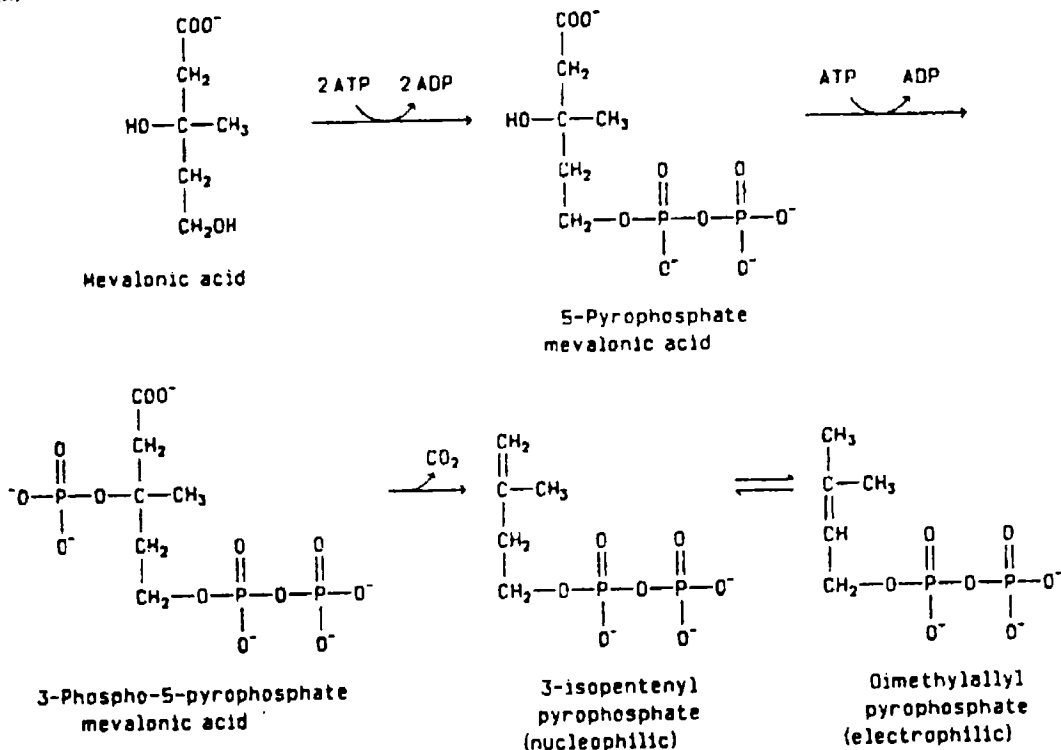
ثانياً : تحول حمض الميفالونيك إلى إسكوالين :

2) Conversion of Mevalonic acid into Squaline :

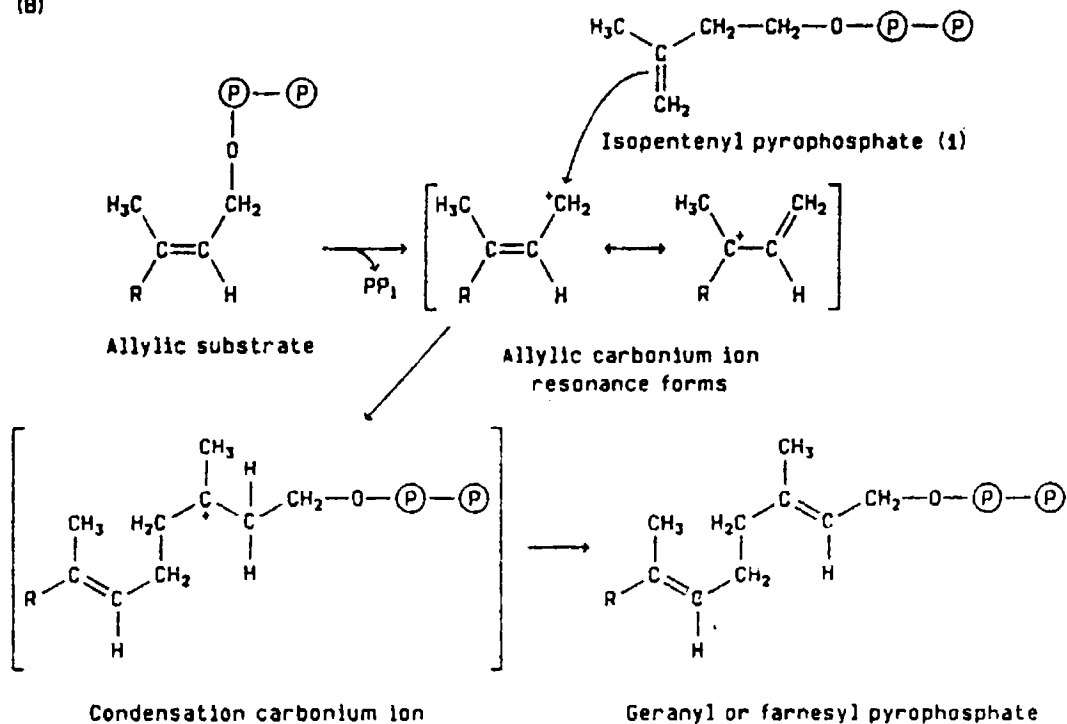
تلخص التفاعلات الآتية الخطوات الأساسية اللازمة لتحويل 6 جزيئات من حمض الميفالونيك إلى مركب الإسكوالين المحتوي على 30 ذرة كربون وانفراد 6 جزيئات من ثاني أكسيد الكربون ($6 \text{ mevalonic acid} \rightarrow \text{squaline} + 6 \text{ CO}_2$) وتتابع فسفرة حمض الميفالونيك بواسطة 3 جزيئات من الـ (ATP) مع نزع مجموعة الكربوكسيل لتكوين مركب 3 - isopentenyl pyrophosphate الذي يحدث له بلمرة isomeration ليكون مركب dimethylallyl phrophosphate . ويتكثف المركبين الأخيرين والمكونين من 5 ذرات كربون

ميكانيكية الرأس إلى الذيل head to tail mechanism لتكوين مركب وسطي مكون من ١٠ ذرات كربون يعرف بإسم geranyl pyrophosphate ويتكثف المركب الأخير بواسطة خطوة أخرى مثل السابقة (رأس إلى ذيل) مع مركب الأيزوبنتنيل بيروفوسفات isopentenyl pyrophosphate مكونا مركب يحتوي علي ١٥ اذرة كربون يعرف بإسم فيرنيسيل بيروفوسفات Farnesyl pyrophosphate وأخيرا يحدث تكثيف إحتزالي Reduction condensation لجزئين من المركب السابق ليكون مركب يعرف بالـ Presqualene pyrophosphate الذي يحتوي علي حلقة cyclopropane . يتحول المركب الأخير - بعد أختزاله - إلي مركب الإسكوالين squalene بواسطة (NADPH) . ويمكن تصوير تلك التفاعلات بالمعادلات الآتية :

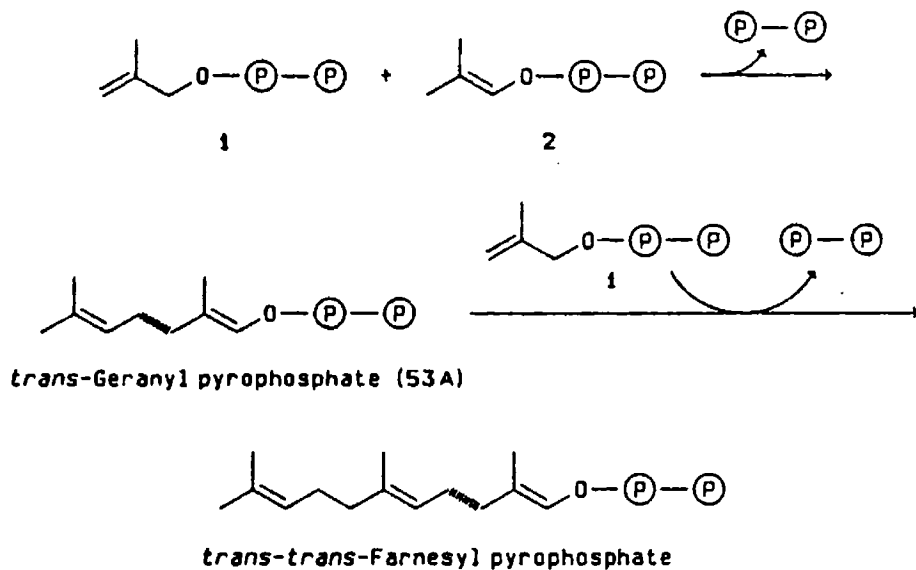
(A)

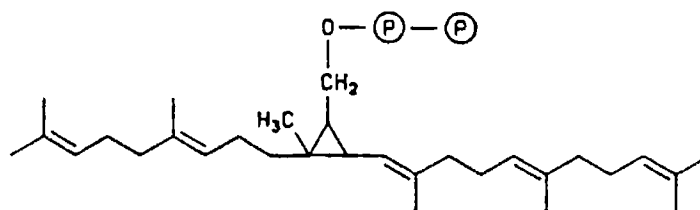
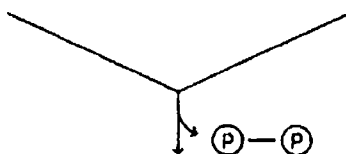
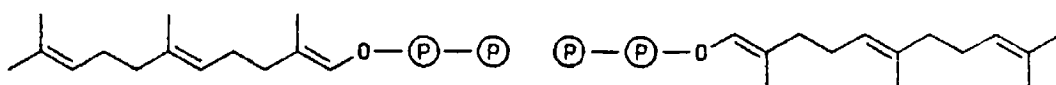


(B)

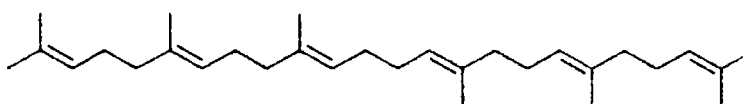
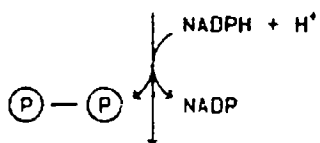


(C)





Presqualene pyrophosphate (55)



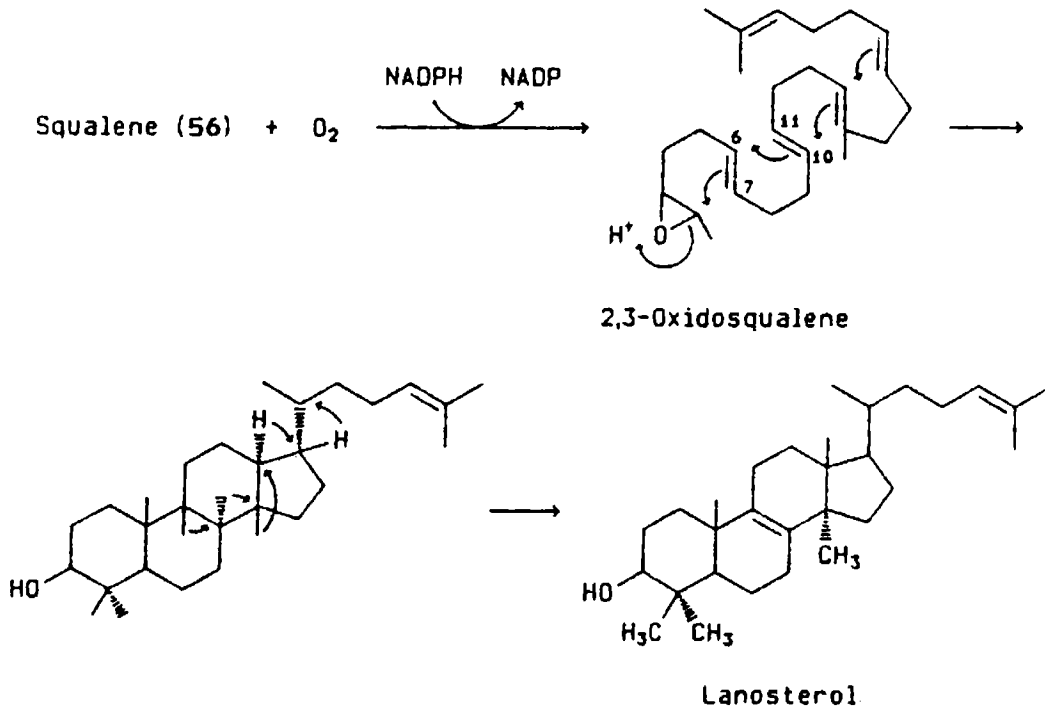
Squalene

ثالثا : تحول الأسكوالين إلى لانوستيرول :

3) Conversion of Squalene to Lanosterol :

تلخص التفاعلات في الشكل التالي الخطوات النهائية لتخليق الكولستيرول حيويًا

والتي تشمل تحول الإسكوالين إلى لانوستيرول :



ولقد تمكن E.E. Van Tomelen من تخليق مركب 2,3 - Oxosqualene كيميائيًا ودرس تحوله ذاتيًا إلى التركيب الحلقي لانوستيرول . وتبدأ أولى هذه الخطوات مع الـ Squalene epoxide حيث تهاجم الرابطة الزوجية الموجودة بين ذرات الكربون 6 ، 7 للأيوكسيد لتكون أول حلقة . ويتولد عن ذلك أيون كربونيوم carbonium ion عند ذرة

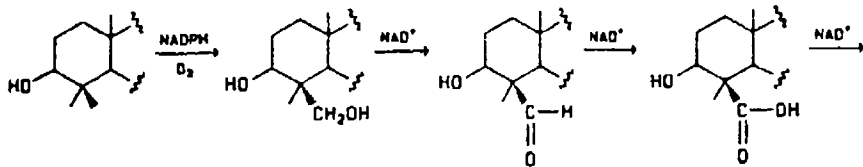
الكربون رقم ٦ الذي يهاجم الرابطة الزوجية الموجودة بين ذرات الكربون ١٠ ، ١١ حيث يتكون نتيجة لذلك الحلقة الثانية ويتولد أيون كربونيوم جديد عند ذرة الكربون رقم ١٠ . ويستمر هذا التابع حيث يتم تكوين كل الاربعة حلقات. ويستتبع ذلك هجرة ذرات الكربون الميثيلي methyl carbons علي ذرات الكربون رقم ١٣ ، ١٤ لتكون أول ناتج أستيريدي يعرف باللانوستيرول .

رابعا : تمثيل اللانوستيرول إلي كولستيرول :

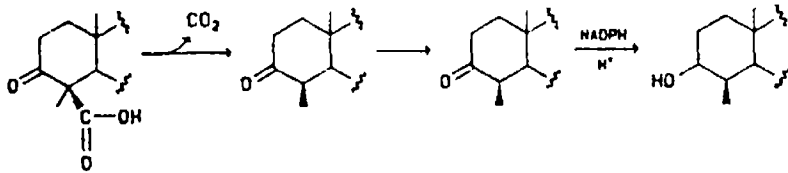
4) Metabolism of Lanosterol to Cholesterol :

يلزم لتحويل اللانوستيرول الي كولستيرول ثلاثة خطوات إنزيمية إنحلالية (Enzyme catalized) هي :

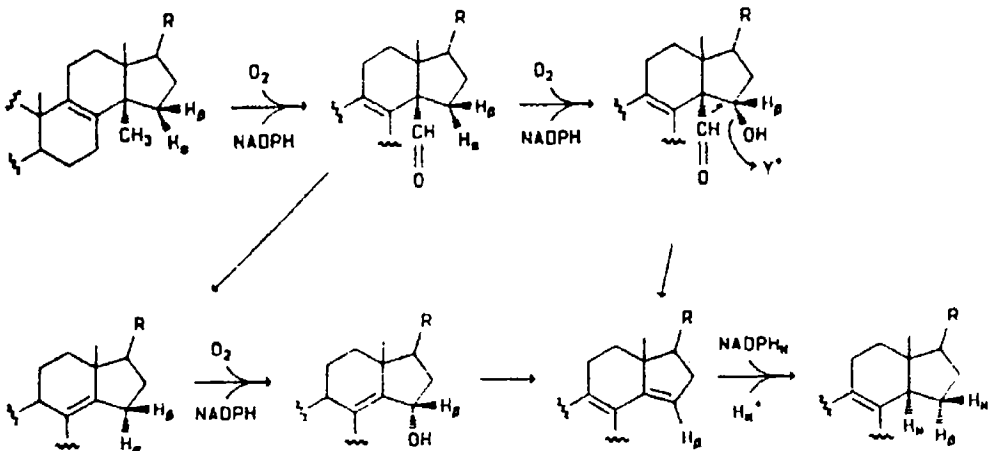
- ١) إزالة تأكسدية Oxidative removal لمجموعتين ميثايل علي ذرة الكربون رقم (٤) ومجموعة ميثايل علي ذرة الكربون رقم (١٤) .
 - ٢) إحتزال الرابطة الزوجية علي ذرة الكربون رقم ٢٤ في السلسلة الجانبية .
 - ٣) إحتزال الرابطة الزوجية من الموقع الي الموقع
- وتمثل التفاعلات الموضحة في الشكل التالي الآليات المقترحة لنزع مجموعات الميثايل الموجودة علي ذرات الكربون أرقام (٤) و (١٤) لمركب اللانوستيرول .



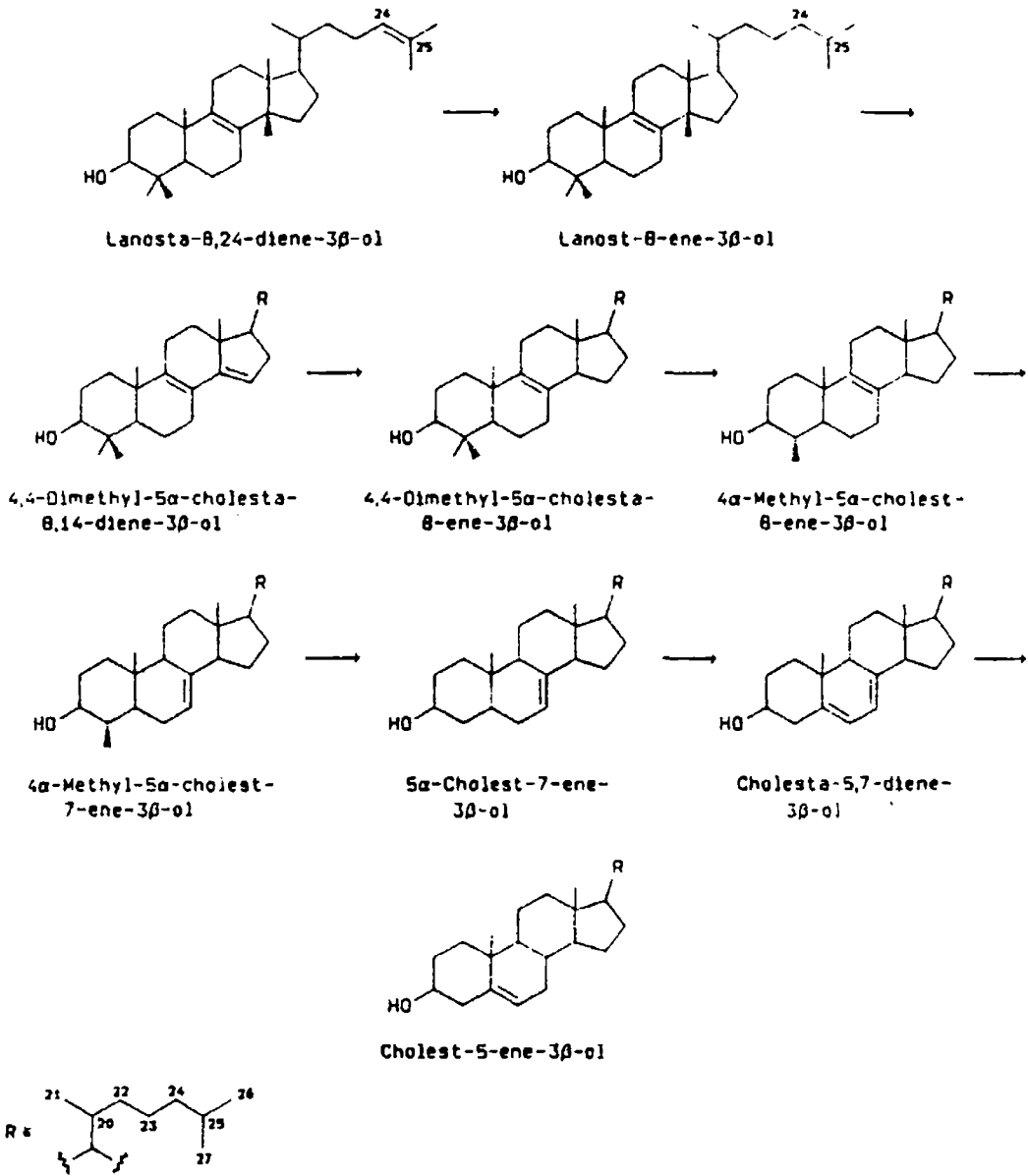
(A)



(B)



ولقد أمكن ملاحظة العديد من المركبات الوسيطة الممكن تكوينها عند تحويل اللانوستيروول إلى كولستيروول في الأنسجة الحيوانية المختلفة . ويعكس ذلك إمكانية حدوث أكثر من طريق للتخليق الطبيعي للكولستيروول . وتمثل التفاعلات الموضحة في الشكل التالي إحتمالا واحدا لتحويل اللانوستيروول إلى كولستيروول .



شكل يبين احتمالا واحدا لطريقة تحول Lanosta - 8 ,24 - diene - 3 B - ol (Lanosterol) إلى كولستيرول .

دور البروتين الحامل للأستيرول :

Role of sterol carrier protein :

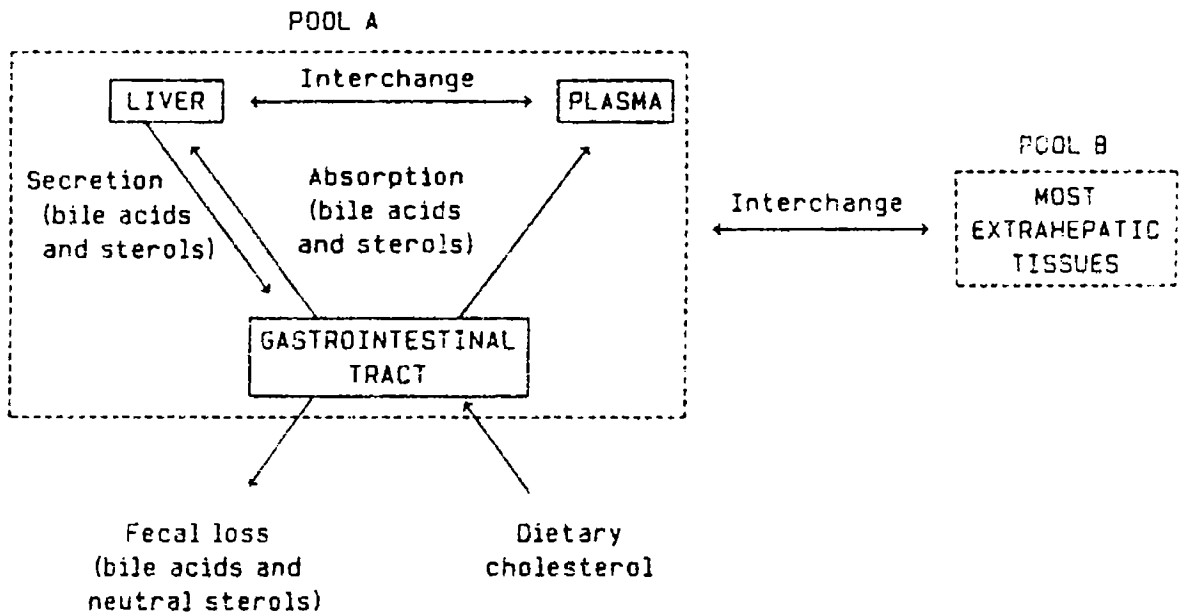
تميز كل طلائع التخليق الحيوي للأستيرول بكونها قابلة للذوبان في الماء . إلا طلائع تكوين الكولستيرول التي تصبح غير قابلة للذوبان في الماء بعد تكوين مركب الإسكوالين Squalene .

ولقد أمكن تنشيط الإنزيمات الميكروسومية التي تقوم بتحويل الإسكوالين إلى كولستيرول بإضافة نوع من البروتين الذي أمكن عزله وتنقيته ومعرفة خصائصه وسمي البروتين الحامل للأستيرول Sterol Carrier Protein (SCP) ولقد أمكن عزل ثلاثة من البروتينات الحاملة للأستيرول تتميز بثباتها في الحرارة وذات أوزان جزيئية تبلغ حوالي ١٦٠٠٠ وهي :

- (١) البروتين رقم (١) الحامل للأستيرول (SCP1) ويقوم بالإسراع من عملية تكوين الإسكوالين إلا أنه ليس له دور في عملية تحويل 7 hydrocholesterol إلى كولستيرول .
- (٢) البروتين رقم (٢) الحامل للأستيرول (SCP2) وهو نشط في عملية تحويل hydrocholesterol - 7 إلى كولستيرول إلا أنه ليس له دور في عملية تكوين الإسكوالين .
- (٣) البروتين رقم (٣) الحامل للأستيرول (SCP3) وهو لازم في عملية تحويل 4,4,dimethylcholest -8-ene-3 β -ol إلى الطلائع القطبية للكولستيرول Polar precursors

تنظيم التخليق الحيوي للكوليستيرول :

يتحدد مستوى الكوليستيرول الكلي بالجسم نتيجة للتأثيرات المتبادلة والمعقدة بين كوليستيرول الغذاء ومعدل تخليق الكوليستيرول ومعدل إخراجه عن طريق السراز ومعدل إفراز أملاح الصفراء والإستيرولات بين الكبد والقناة الهضمية والعكس . وهو ما يوضحه الشكل التالي :



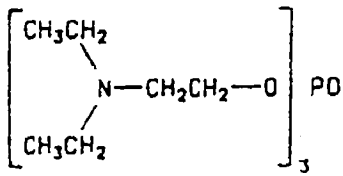
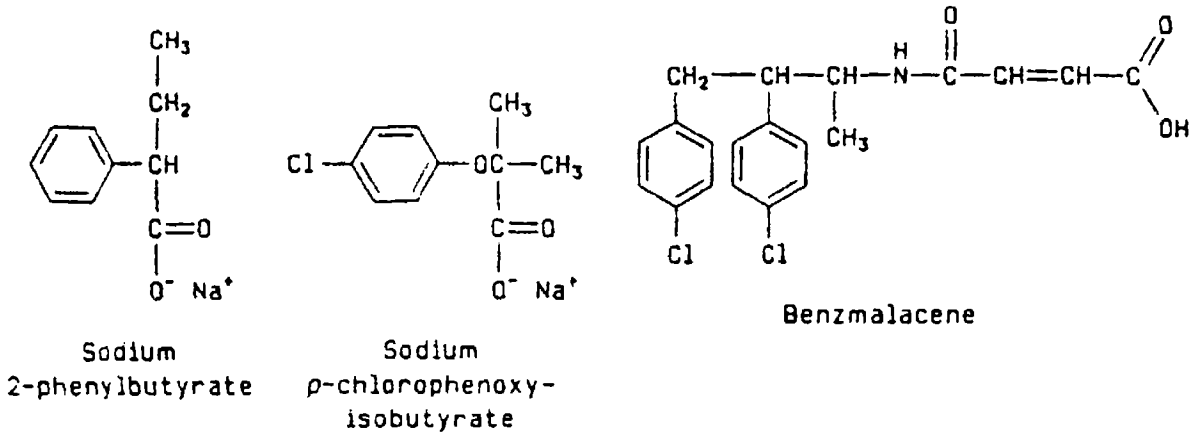
ولا يعتبر كوليستيرول الغذاء المصدر الأساسي للكوليستيرول في الجسم . بل تشارك القناة الهضمية والكبد في تخليق أكثر من ٦٠٪ من هذا الاستيرول في الجسم. ويوجد الكوليستيرول بالجسم في جزئين رئيسيين من أعضاء الجسم : يمثل الجزء الأول الكبد - المرارة - البلازما - كرات الدم الحمراء - الأمعاء - ويحتوي هذا الجزء علي ٣٠ : ٥٠٪ من الكوليستيرول الكلي بالجسم . أما الجزء الثاني فيحتوي علي ٦٥ : ٧٠٪ من كوليستيرول الجسم القابل للتغير ويتمثل في الجلد والانسجة الدهنية والجهاز العظمي . ويمكن تخفيض معدلات تخليق الكوليستيرول في الكبد نتيجة التغذية علي أغذية غنية

في محتواها من الكولستيرول حيث يعمل ذلك علي منع تراكم الكولستيرول نتيجة للفعل الإغذائي العكسي Feed back mechani المسبب لتقليل نشاط إنزيم HMG-CoA reductase والذي يعتبر العامل المحدد لدرجة تحويل الأستات إلى كولستيرول . ولهذا يعتبر هذا الإنزيم الأساس المنطقي في تنظيم أو تأثير هذا الفعل الإغذائي العكسي . ولا يؤثر كولستيرول الغذاء مباشرة علي تنظيم عملية التخليق الطبيعي لمختلف الإستيرولات عن طريق تأثيره علي هذا الإنزيم بل ينحصر تأثيره في خفض معدل التخليق الطبيعي لهذا الإنزيم دون التأثير علي خفض نشاطه الحيوي . وقد يؤثر البروتين الحامل للإستيرول SCP علي هذا الإنزيم بنفس الطريقة . ويظهر معدلات التغيير في كولستيرول الكبد إختلافا أو ثباتا أثناء اليوم نتيجة لإختلاف مستوى الإنزيم المذكور (HMG-Co A reductase) . ويمكن تلخيص العوامل المؤثرة علي معدل التخليق الحيوي للكولستيرول في الكبد سلبا أو إيجابا في الجدول التالي :

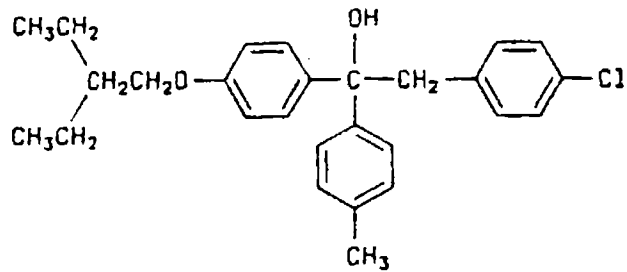
العوامل التي تخفض معدل التخليق الحيوي	العوامل التي تزيد من معدل التخليق الحيوي
Hypophysectomy إستئصال النخامية	Growth hormone هرمون النمو
Diabetes البول السكري	Insulin الإنسولين
Glucocorticoids الجلوكوكورتيكويدات	Thyroid hormone هرمون الدرقية
Glucagon الجلوكاجون	Chatecolamines الكاتيكولامينات
Estrogen الإستروجين	-----
Male الذكورة	Female الأنوثة
Fasting الصيام	Feeding التغذية
Low fat diet إنخفاض دهن الغذاء	Dietary fat دهن الغذاء
Cholesterol الكولستيرول	Cholestyramine الكولستيرامين
Bile acids أملاح الصفراء	-----

مثبطات التخليق الحيوي للكولسترول : Inhibitors of Cholesterol Biosynthesis

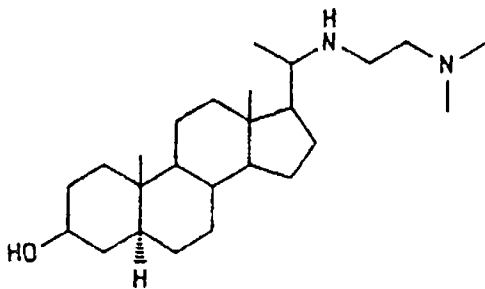
نورد فيما يلي التركيب البنائي لبعض المواد ذات التأثير المثبط لتخليق الكولسترول ولقد تم تكوين هذه المركبات كمحاولة لتنظيم التخليق الطبيعي للكولسترول من الناحية الأكلينيكية في حالات زيادة تركيزاته في الدم *Hypercholesterolemia* والتي تعتبر من الظواهر المألوفة نتيجة لإختلال عمليات تمثيل الليبيدات .



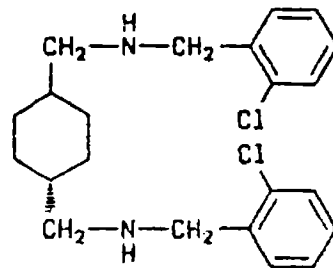
SKF-7997



MER-29



22,25-Diazacholesterol



AY-9944

ويمكن تلخيص فعل كل من هذه المركبات في تثبيط التخليق الحيوي للكوليستيرول

فيما يلي :

(١) يوقف المركبين Sodium p-chlorophenoxyisobutyrate and Sodium 2-phenylbutyrate والمعروف بإسم Clofibrate بداية تخليق الكوليستيرول عن طريق تداخلها في عملية حمضلة Acylation لقرين الأنزيم A (Co-A) .

(٢) يوقف المركب Benzmalacene تخليق الكوليستيرول عن طريق التأثير علي المنطقة ما بين Farnesyl pyrophosphate and Isopentenyl pyrophosphate

(٣) يمنع المركب SKF - 777 بكفاءة عملية حلقنة (cyclization) المركب 2,3 epoxide of squalene

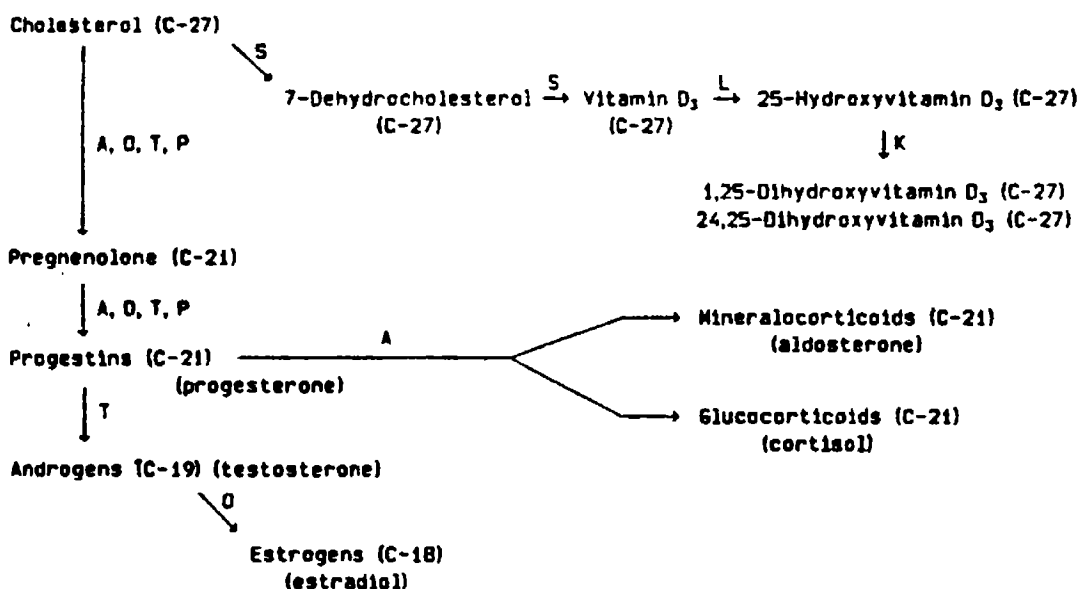
(٤) ويمنع كل من المركب MER-29 والمركب 22,25-diazacholestanol إختزال Desmosterol إلي كوليستيرول .

(٥) يمنع المركب AY - 9944 تحول 7 - hydrocholesterol الي كوليستيرول .

التخليق الحيوي للأسترويدات

Biosynthesis of Steroids

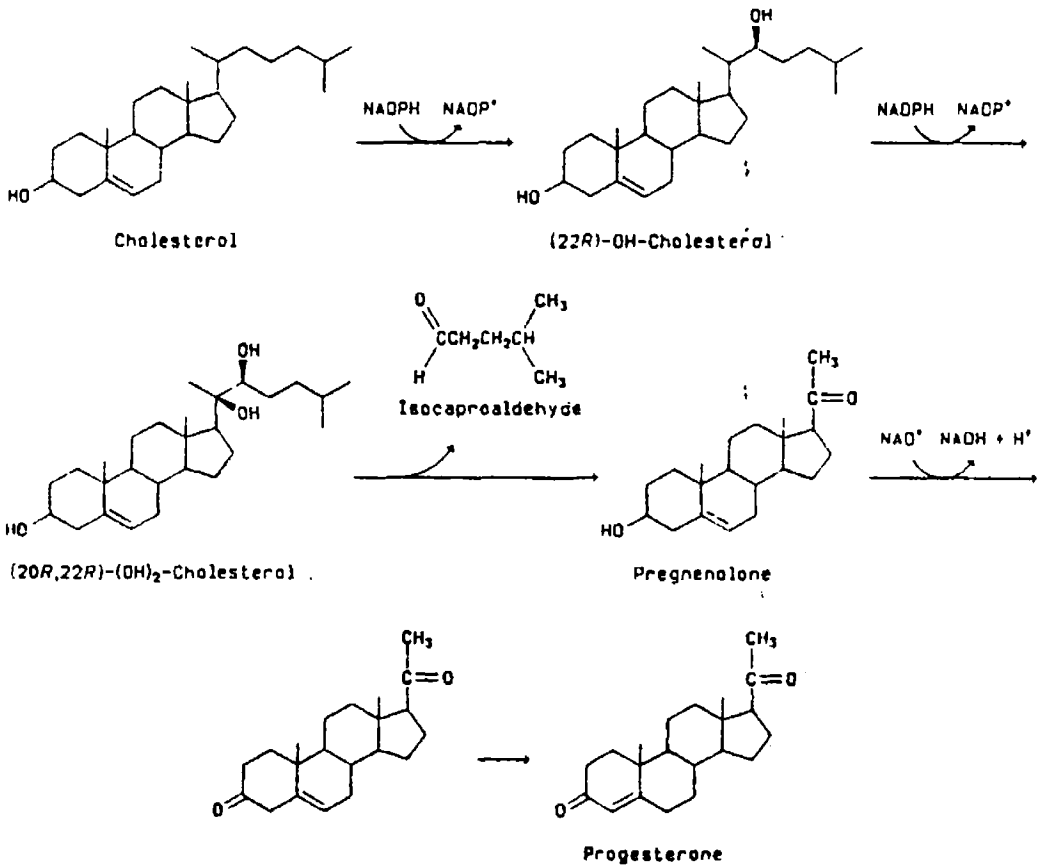
تعتبر قشرة غدة فوق الكلوية (الأدرينال) والغدد الجنسية (المبايض في الإناث والخصي في الذكور) الأعضاء الأساسية التي يتم فيها التخليق الحيوي لخمسة أقسام من الهرمونات الإسترويدية وهي : الأستروجينات- الأندروجينات- البروجستينات- الجلوكوكورتيكويدات - المنرالوكورتيكويدات بالإضافة إلى المشيمة التي تعتبر من أهم مصادر تكوين الإستروجينات وبعض الهرمونات الأخرى أثناء الحمل فقط . ويعتبر الجلد والكبد والكلبي أماكن التخليق الحيوي للقسم السادس من الهرمونات الإسترويدية والتي تشتق من فيتامين (D) . أما أحماض الصفراء والتي تعتبر القسم التركيبي السابع من الإسترويدات الشدية والتي ليس لها أي نشاط هرموني فيتم تخليقها في الكبد . ويمثل الشكل التالي طريق التخليق الحيوي لسته أقسام من الهرمونات الإسترويدية الشدية . وتشير الأرقام المقرونة بالحرف (C) والموضوعة بين قوسين إلى عدد ذرات الكربون في المركب الإسترويدي أما أماكن حدوث التخليق الحيوي لكل هرمون فقد أشير له بالحرف (S) للجلد ، (L) للكبد ، (K) للكلبي ، (O) للمبيض ، (P) للمشيمة ، (T) للخصية ، (A) للأدرينال .



أولاً : التخليق الحيوي للبرجينيولون والبروجستينات :

1) Biosynthesis of Pregnenolone and Progestins :

يعتبر تحول الكولستيرول إلى برجينيولون Pregnenolone ثم إلى بروجستيرون Progesterone من الخطوات المشتركة لتكوين الخمسة أقسام من الهرمونات الإسترويدية السابق الإشارة إليها . ويمكن تمثيل خطوات تخليق البروجستيرون بالتفاعلات الآتية :



والبروجستيرون هو الإسترويد البروجستيبي الرئيسي في الإنسان ويتم تكوينه في كل من الجسم الأصفر بالمبيض والمشيمة . وستتناول فيما بعد التأثيرات البيولوجية للبروجستيرون .

ثانيا : التخليق الحيوي لكل من الجلو كورتيكويدات والمنيرالوكورتيكويدات :

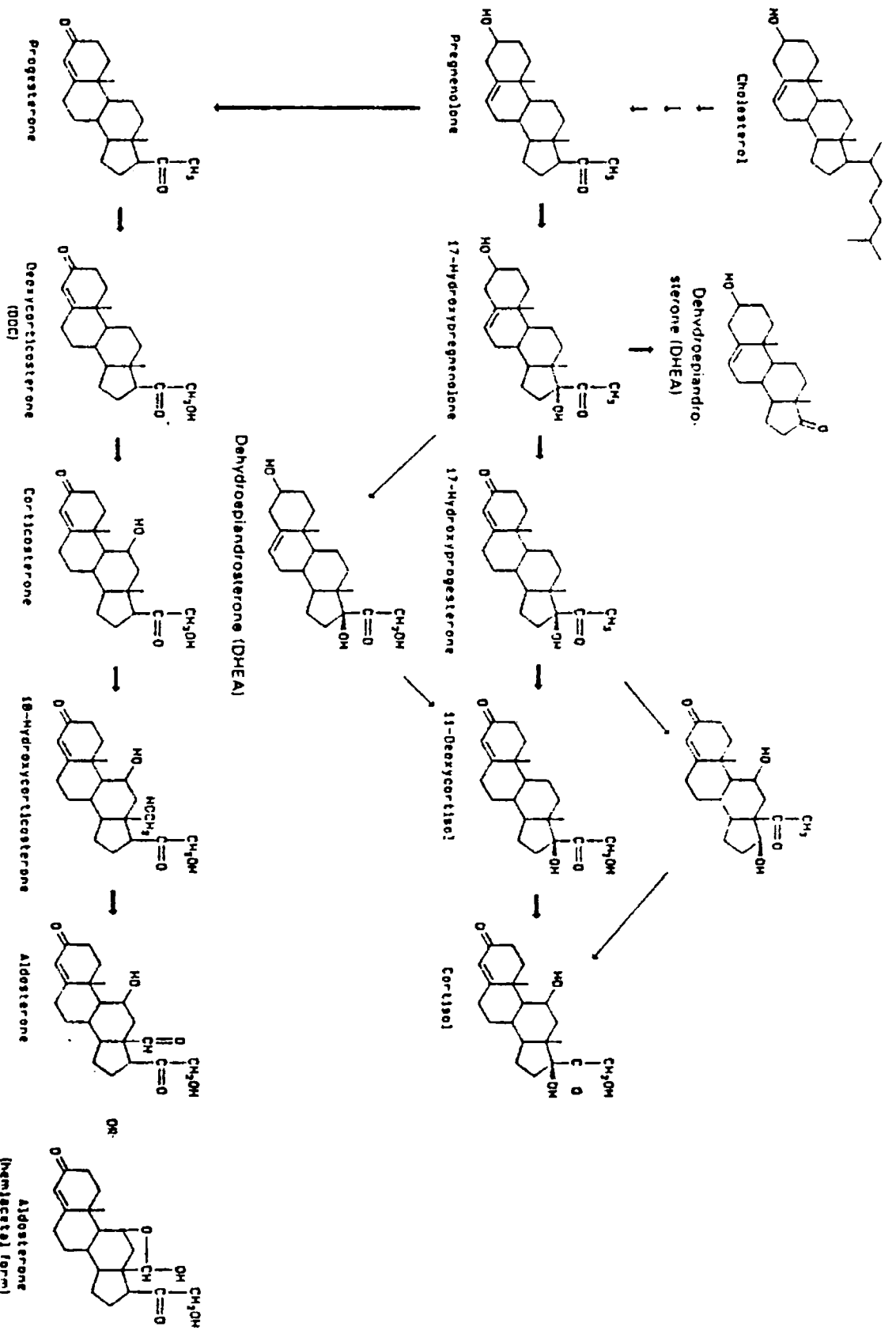
2 : Biosynthesis of gLuocortocoids and Mineralocorticoids :

لقد تم عزل أكثر من ٤٥ إسترويد من مستخلصات غدة فوق الكلية كما أمكن تمييزها كيميائيا . ويتم تخليق الهرمونات الإستيرويدية لغدة فوق الكلية في منطقة القشرة وكلها تتكون من ٢١ ذرة كربون وهي تشمل تحت مجموعتين هما الجلو كورتيكويدات والمنيرالوكورتيكويدات Glucocorticoids and Mineralocorticoids Subclasses وكتاهما تتميز بالخمسة صفات التركيبية التالية :

- (١) وجود مجموعة oxo أي مجموعة كيتونية أو كربونيل علي ذرة الكربون رقم (٣) .
- (٢) وجود رابطة زوجية عند ذرة الكربون رقم (٤) .
- (٣) وجود سلسلتين كربونيتين جانبيتين علي ذرة الكربون رقم (١٧)
- (٤) وجود مجموعة oxo أخرى علي ذرة الكربون رقم (٢٠) .
- (٥) وجود مجموعة هيدروكسيل علي ذرة الكربون رقم (٢١) .

وتتميز الجلو كورتيكويدات بالإضافة إلي ما تقدم بإحتوائها علي ذرتين هيدروكسيل الأولى علي ذرة الكربون رقم (١١) والثانية علي ذرة الكربون رقم (١٧) . أما المنيرالوكورتيكويدات فتتميز بالإضافة إلي الخمسة مميزات التركيبية السابقة بإحتوائها علي مجموعة هيدروكسيل علي ذرة الكربون رقم (١١) وعلي مجموعة الدهيد (CHO) علي ذرة الكربون رقم (١٨) .

ولقشرة فوق الكلية وعلي الاخص الطبقة الشبكية (Zona reticularis) الإمكانية الإنزيمية لإنتاج إستيرويدات لها نشاط أندروجيني (ذكري) متوسط . ومن هروونات القشرة الأساسية, 4 - androstene 3 ,17 - dione , Androsterone , Dehydroepiandrosterone , 4 - androstene 3 - β diol - 17 - one . ويزداد معدل تكوين هذه الهرمونات في بعض حالات أورام الأدرينال ويظهر علي النساء المصابة بهذه الأورام الصفات الذكورية الثانوية كفرط نمو الشعر (Hirsutism) . ويمثل الشكل التالي تخليق الهرمونات الأستيرويدية في قشرة الأدرينال .



ثالثا : النخيلق الحيوي للأندروجينات والاسروجينات :

3) Biosynthesis of Androgen and Estrogen :

تتكون كل الأندروجينات من مركبات إسترويدية محتوية علي ١٩ ذرة كربون وتنتج في الذكر في الخصيتين وفي الأنثي في المبيضين والمشيمة . كما تنتج قشرة الأدرينال تحت بعض الظروف إستيرويدات ذات تأثيرات أندروجينية . وتتميز الأندروجينات في الإنسان بالمميزات التركيبية التالية :

- (١) غياب السلسلة الجانبية المكونة من ذرتين كربون والموجودة علي ذرة الكربون رقم (١٧)
- (٢) وجود أكسوجين علي ذرتي الكربون رقم (٣) ، (١٧) .

ويبين والجدول التالي الإستيرويدات التي تتكون طبيعيا وذات النشاط الأندروجيني

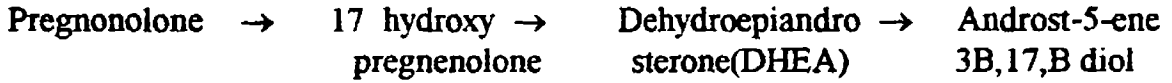
مرتبة تنازليا حسب درجة نشاطها الهرموني :

اسم المركب الأسترويدي الأندروجيني	درجة نشاطه الهرموني (%)
5 - dihydrotestosterone (5 - DHT)	150 : 200
Testosterone	100
Androstenediol	65
Androst - 4 - ene - 3 , 17 -dione	25
Androsterone	10
Dehydroepiandrosterone	10

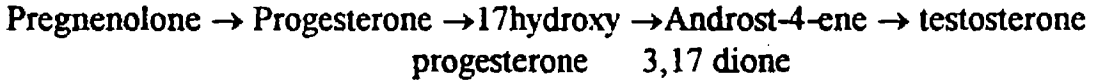
وتمثل التفاعلات الآتية طريقة التخليق الطبيعي للتستوسترون من البرجنيولون ومنها يتضح

وجود طريقين تمثيليين Metabolic pathways لتكون التستوسترون من البرجنيولون وهما :

5 pathway



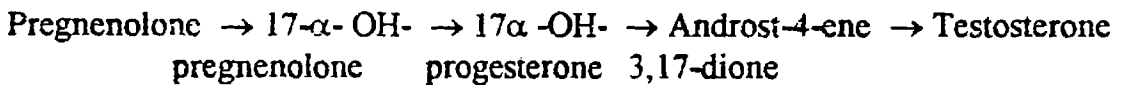
4 pathway



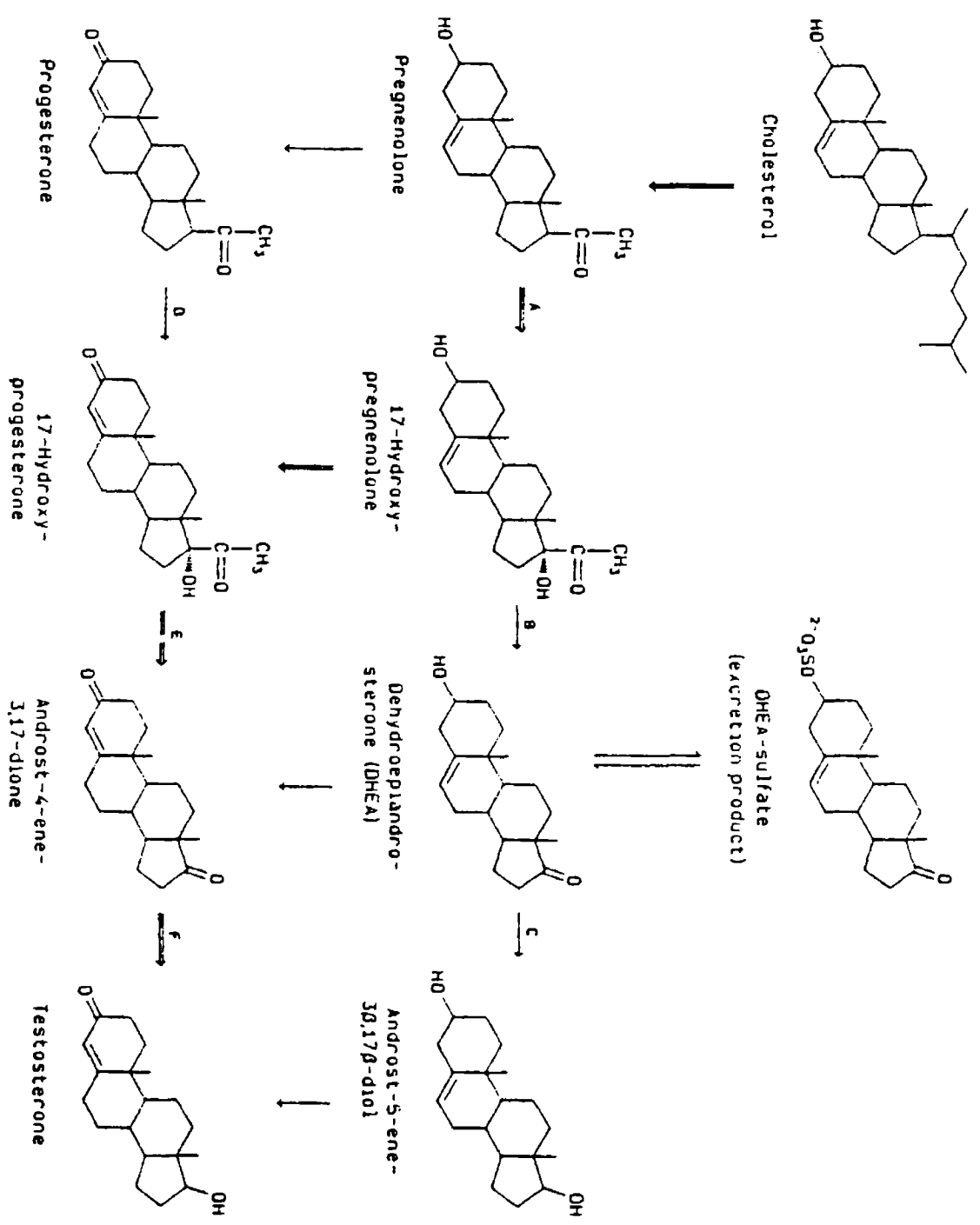
ويتضح من هذه التفاعلات أيضا إمكانية تحول المركبات الإسترويدية الوسطية الناتجة من التفاعل (5) إلى المركبات الإسترويدية الوسطية في التفاعل (5) وذلك بأكسدة مجموعة الإيدروكسيل على ذرة الكربون رقم (3) الموجودة في الوضع بيتا الي مجموعة كيتون (oxo) بواسطة إنزيم 3 بيتا إسترويد هيدروجيناز (3β Steroid hydrogenase) مع إنتقال الرابطة الزوجية الموجودة بين ذرتي الكربون (6,5) لتصبح بين ذرتي الكربون (5,4) بواسطة إنزيم (4 - 5 isomerase) .

ويعتقد أن المركب (5 dihydrotestosteron (5 DHT) هو الصورة من التستوستيرون ذات الفعالية الهرمونية . وهناك من الدلالات ما يشير إلى تخليق هذا المركب في الخصية والجلد وغدد تحت الفك إلا أنه يتكون أساسا في غدد خاصة مثل البروستاتا .

أما في الإناث فيوجد من الدلالات ما يشير إلى تكوين الأندروجينات في قشرة الأدرينال بواسطة كل من الطريقتين (5 , 4) إلا أنه يبدو أن الطريق الأساسي لتكوين الأندروجينات بالقشرة تتمثل في نوع من الإندماج بين الطريقتين كما يتضح مما يأتي :



ويمكن تصوير تفاعلات التخليق الطبيعي للأندروجينات فيما يلي :



وتعتبر الإستروجينات من الإستيرويدات ذات الـ ١٨ ذرة كربون والتي يتم تخليقها في مبايض الإناث سواء بواسطة الحويصلات المبيضية أو الأحسام الصفراء كما تخلق في المشيمة الجنينية . أما في الذكور فيمكن للخصي تحت ظروف خاصة تخليق الأستراديول كما يمكن لقشرة الأدرينال في كل من الذكر والأنثى إنتاج كميات قليلة من الإسترون estrone من الـ androst - 4 - ene - 3,17 - dione .

هذا وتميز الإستروجينات في الرجل من الناحية التركيبية بالصفات الآتية :

- (١) فقد ذرة الكربون رقم ١٩
- (٢) وجود حلقة أروماتية (A) .
- (٣) غياب السلسلة الموجودة علي ذرة الكربون رقم ١٧ والمكونة من ذرتين كربون
- (٤) وجود أكسوجين فعال علي كل من ذرة الكربون رقم ٣ و ١٧ وعلي ذرة الكربون رقم ١٦ في حالة الأستريول .

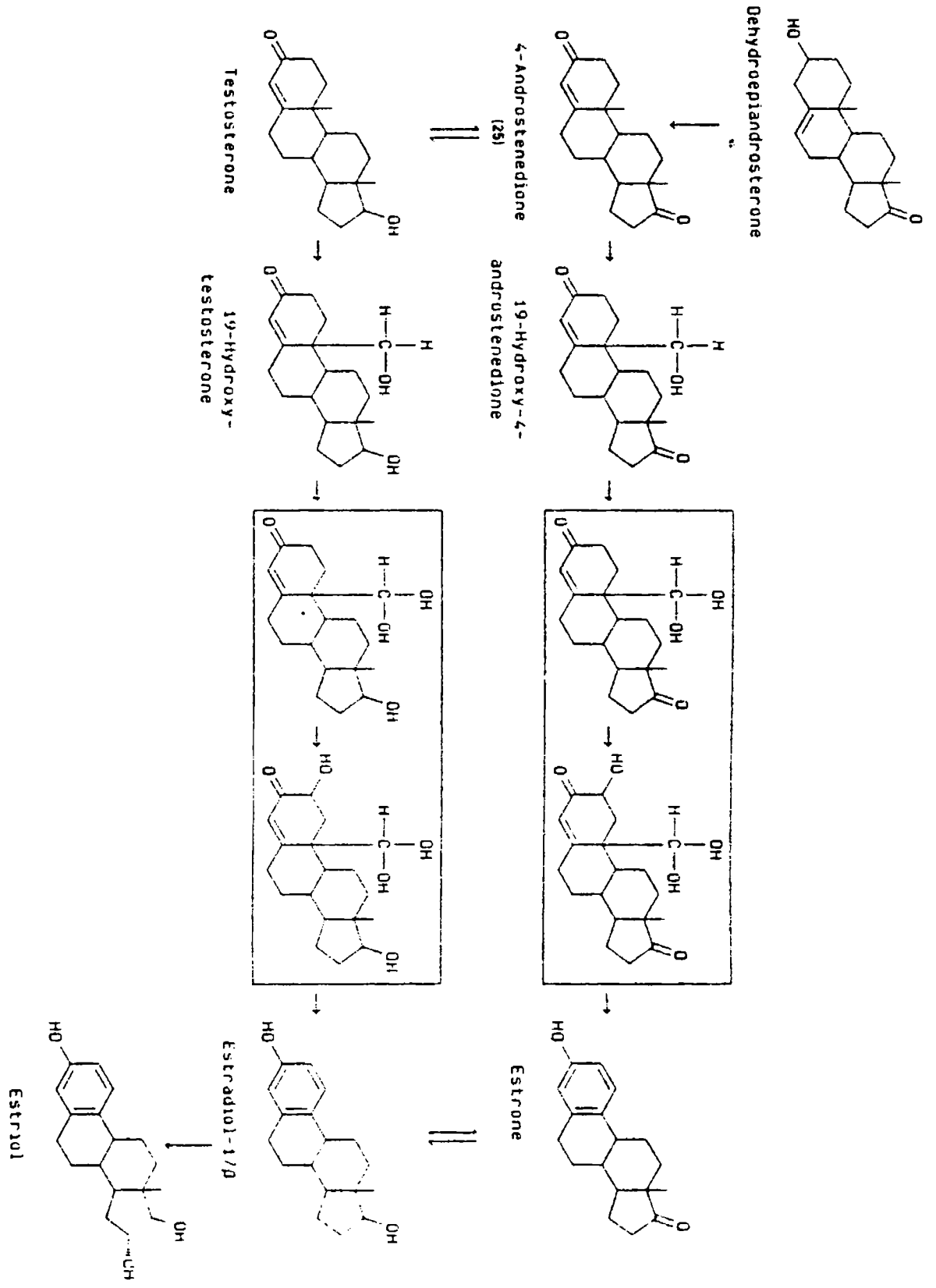
ولا يقتصر النشاط الإستروجيني علي التراكيب الإستيرويدية فحسب بل يمكن لبعض المركبات مثل الـ diethylstilbesterol من إظهار تأثيرات إستروجينية فعالة . وتعتبر المركبات الإستروجينية الثلاثة الآتية من أكثر المركبات الإستروجينية تكونا في الطبيعة :

Estra - 3,17 β - diol (estradiol 17 β)

Estra - 3,16 ,17 β - triol (estriol)

estrone

وتوضح التفاعلات الآتية طريقة التخليق الحيوي لأكثر المركبات الإستروجينية شيوعا مع ملاحظة أن المركبات المحاطة بالمستطيلين تم تمييزها - بطريقة لا لبس فيها - علي الصورة الحرة أي الغير مرتبطة بالجانب النشط للإنزيم أو الإنزيمات .



غدة فوق الكلية

Adrenal Gland

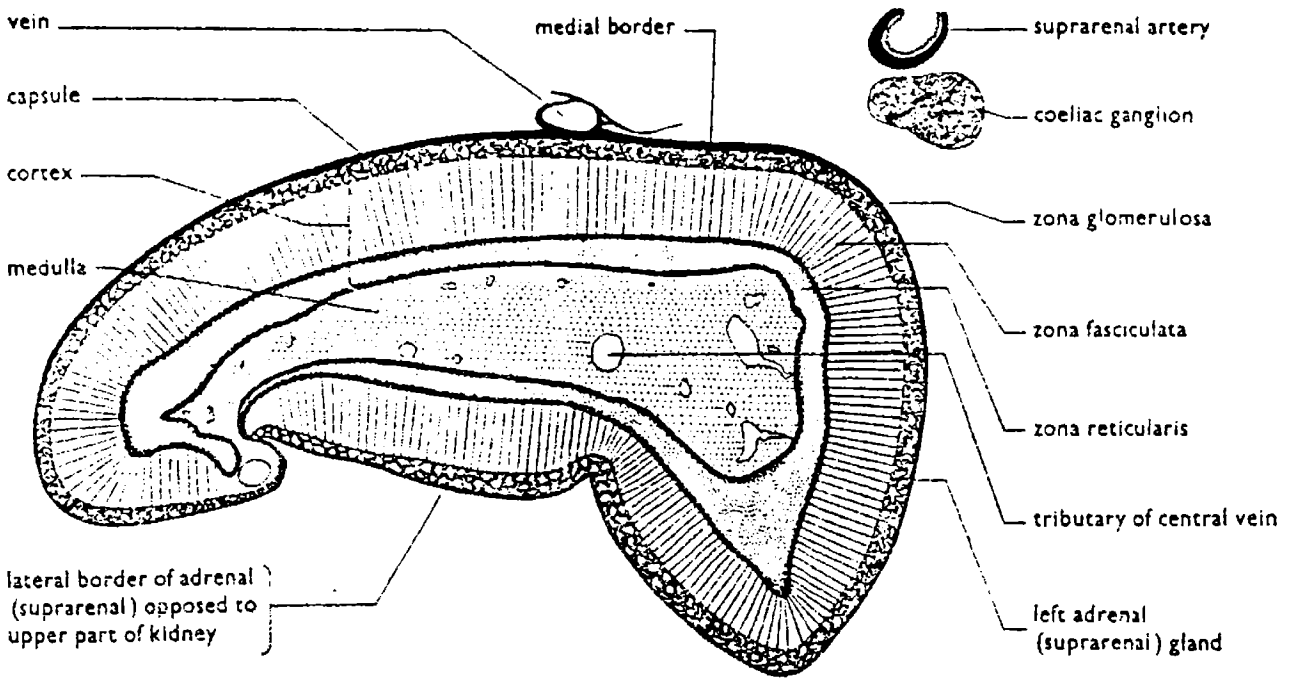
الموقع والشكل العام للغدة :

وتسمى أيضا غدة فوق الكلية (Suprarenal gland) أو غدة الكظر . وهي عبارة عن زوج من الغدد تقع منغمسة في النسيج الدهني علي الجانب الأمامي لكل كلية خلف الغشاء البريتوني . ويختلف شكل الغدة باختلاف موقعها علي الكلي فتلك الواقعة فوق الكلية اليمني تأخذ شكل الهرم بينما تكون تلك الواقعة علي الجهة اليسري هلالية الشكل . وعلي الرغم من ذلك فإنه من السهل تمييزها في حيوانات التجارب . وفي القطاعات المحضرة حديثا - يبدو جزء من القطاع مصفر اللون هو عبارة عن القشرة (Cortex) وجزء آخر محمر هو عبارة عن النخاع (Medulla) الذي يتميز بغناه في الإمداد الدموي . أما إذا حفظت الغدة في بيكربونات البوتاسيوم قبل تجهيزها - فتبدو القشرة باهتة اللون أما النخاع فيبدو أصفر بني اللون ويرجع لون النخاع هذا إلي حدوث التفاعل الكرومافيني (Chromaffin reaction) نظرا لوجود هرمون الأدرينالين (أحد هرمونات النخاع) في خلاياه . كما يعطي الأدرينالين لونا أخضرا مع كلوريد الحديدك (Ferric chloride) .

وتوجد الغدة داخل كبسولة سميقة من نسيج ضام ليفي يحتوي علي ألياف عضلية قليلة . والجزء الخارجي من الكبسولة سائب وهو منغمس في النسيج الضام الخلالي Areolar connective tissue المحيط به .

ويختلف شكل وحجم ولون الغدة باختلاف الحيوانات . ويتراوح لونها من الأصفر الباهت إلي اللون البني المحمر . وهي تبعا لوحدة الوزن أكبر في الحيوانات الصغيرة عنها في الحيوانات الكبيرة فالغدة في الحصان مثلا مفلطحة الشكل بنية اللون محمرة طولها ٩ : ١٠ سم وعرضها ٣ : ٤ سم وسمكها ١٥ سم ووزنها ٢٨ : ٥٦ جم . بينما تكون في الثور هرمية

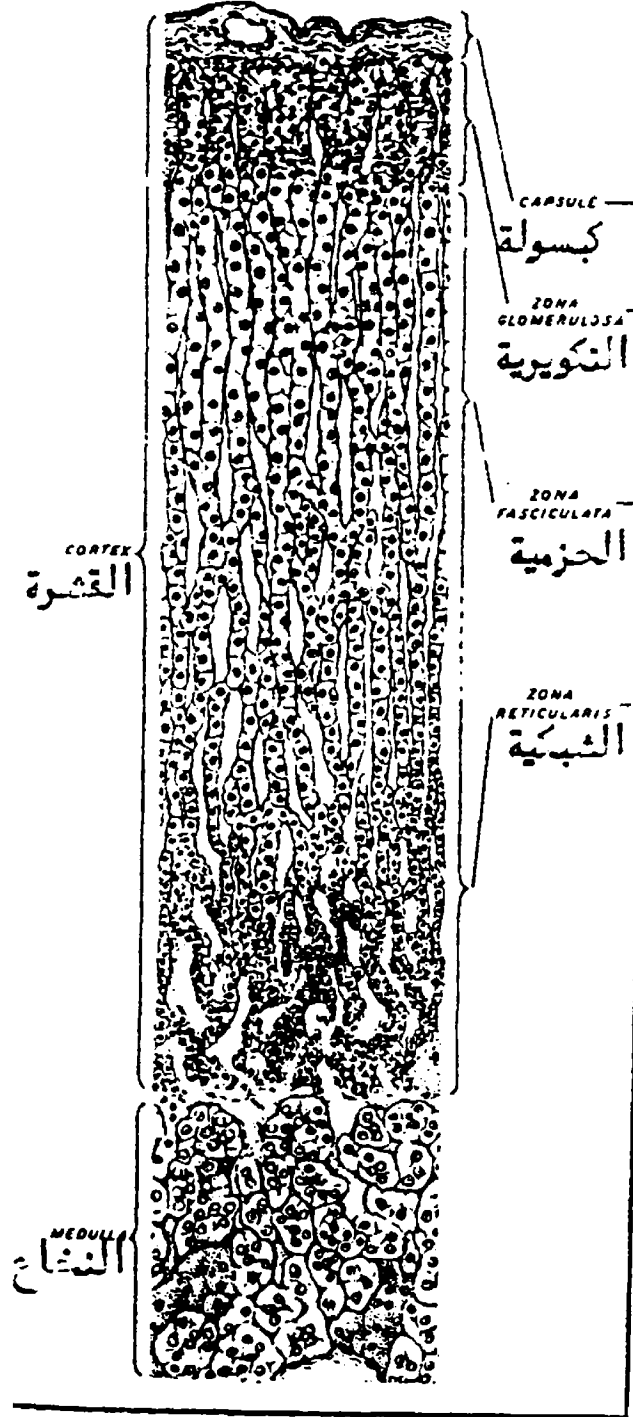
الشكل ويوجد علي الجانب الخلفي منها ممر الوريد الأوجف السفلي *Posterior vena cava* أما في الأرناب فالغدة بيضاوية صفراء اللون تقع علي الجانب الأمامي للكلىة . وفي الطيور تكون الغدة مستطية تقع علي الجانب الأمامي لكل كلية وذات لون أصفر .
وفيما يلي شكلا يخطيبيا للغدة مبينا فيه أجزاءها وتكويناتها المختلفة :



التكوين الخلوي للغدة Histological structure :

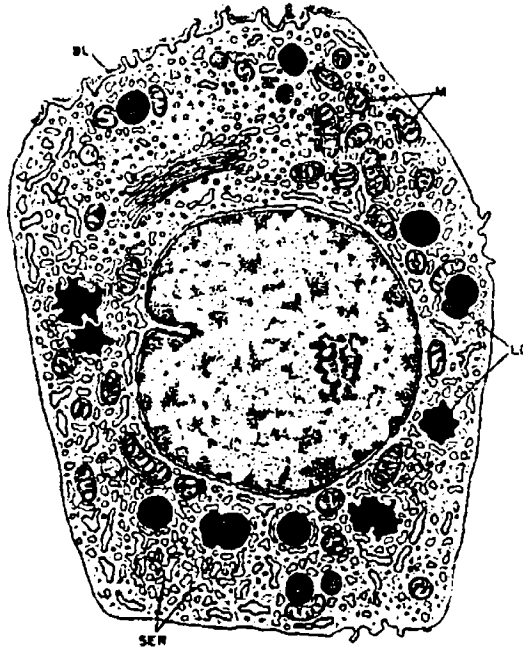
تتركب غدة الأدرينال من جزئين رئيسيين هما القشرة (Cortex) (إلي الخارج) والنخاع (Medulla) (إلي الداخل) في المنتصف . وتعتبر القشرة الجزء من الغدة المسئول عن إنتاج الهرمونات الإستيرويدية مثل الألدوستيرون (Aldosterone) والكورتيزول (Cortisol) والديهيدروإيباندرولاستيرون (Dehydroepiandrosterone) (DHEA) بالإضافة إلي هرمونات أخرى تعتبر نواتج تمثيلية لعملية التخليق الطبيعي لتلك الهرمونات .

ة. وتكون وتفرز الكاتيكولامينات
(والنورإبينفرين (Norepinephrin) .



١) المنطقة التكويرية Zona glomerulosa :

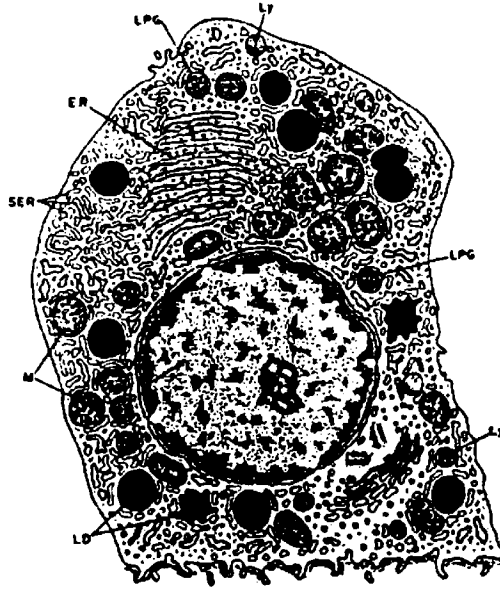
وتقع خلف الكبسولة مباشرة . وتتكون من خلايا عمادية صغيرة غير مصطبغة مكدسة ومنديجة مع بعضها في مجاميع دائرية أو عنا قيد . وتمثل هذه المنطقة - علي ما يبدو - منطقة التكاثر ومنها تتكون خلايا المنطقة الحزمية . وترتبط هذه المنطقة بإنتاج هرمونات الـ (Mineralocorticoids) مثل الألدوستيرون (Aldosterone) الـديزوكسيكورتيكوستيرون وهي الهرمونات المستولة عن حفظ الإتنزان الملحي Salt - retaining hormone وفيما يلي شكلا يبين تركيب خلية المنطقة التكويرية . وفيه أشرنا للغشاء القاعدي بـ (BL) وإلى المتوكوندريا بـ (M) وللحبيبات اللييدية بـ (LD) والشبكة الإندوبلازمية الناعمة بـ (SER)



٢) المنطقة الحزمية *Zona fasciculata* :

وهي أسمك طبقات القشرة تترتب خلاياها في أعمدة مختلطة مع مجاميع من النسيج الضام والأوعية الدموية . وتميز بكبر خلاياها المتعددة الجوانب (Polygonal) ذات نواة حويصلية . وخلايا هذه المنطقة غنية بالليبيدات التي توحد علي هيئة قطرات مستديرة تعطي اللون الأصفر للقشرة في التحضيرات الغير مصبوغة . أما في التحضيرات المصبوغة فإن هذه الليبيدات تذوب وتزول تاركة ورائها فراغات في الخلية . ويمتاز خلايا هذه المنطقة أيضا بإحتوائها علي الكولستيرول وفيتامين (C) . وتتأثر خلايا تلك المنطقة مباشرة بهرمون الـ (ACTH) وتكون وتفرز معظم الجلو كورتيكويدات (Glucocorticoids) مثل الكورتيزول (Cortisol) والكورتيزون (Cortisone) .

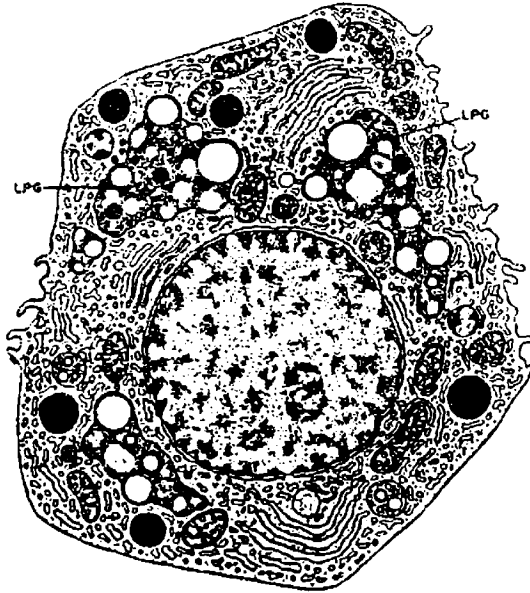
والشكل التالي يوضح تركيب خلية المنطقة الحزمية وفيه أشير للليسوسوم بـ (LY) والحبيبات المصطبغة بالليوفوكسين (LPG) والحبيبات الليبيدية بـ (LD) والميتوكوندريا بـ (M) والشبكة الإندوبلازمية الناعمة بـ (SER) والخشنة بـ (ER) .



٣) المنطقة الشبكية (Zona reticularis) :

وتقع عند نهاية مناطق القشرة للداخل متاخمة للنخاع وتشابه خلايا هذه المنطقة مع خلايا المنطقة الحزمية إلا أن نسبة الليبيدات في الأوبي أقل من الثانية بكثير وتكون المنطقة الشبكية مع المنطقة الحزمية وحدة وظيفية واحدة حيث تقوم بتكوين وإنتاج الكورتيزول (Cortisol) بالإضافة إلى الديهيدروإيباندرولاستيرون (Dehydroepiandrosterone DHEA) (وهو عبارة عن أندروجين ضعيف) وكميات قليلة من التستوستيرون ويقوم هرمون الـ (ACTH) بتحويل خلايا المنطقة الحزمية إلى خلايا المنطقة الشبكية المسئولة عن إنتاج معظم الإستيرويدات. وخلايا هذه المنطقة مرتبة بغير نظام معين تاركة بينها فراغات أو تجاويف عديدة بينها تدخل فيها فروع الشعيرات الدموية القادمة إليها من المنطقة الحزمية. وتتخذ هذه الأوعية الدموية شكل الشبكة. وتتميز خلايا هذه المنطقة بكونها أصغر حجما وأكثر إصطباغا بصبغة الليبوفوسكين (Lipofuscin) (بني ذهبي) من خلايا المنطقة الحزمية .

والشكل التالي يبين تركيب خلية الطبقة الشبكية راعينا فيها نفس الاختصارات .



وفي الطبقة الداخلية للمنطقة الشبكية - يمكن تمييز بعض الخلايا المتحللة وبعض الخلايا الكبيرة الهشة مختلطة بالخلايا العمادية التي يمكن تمييزها بكونها صغيرة معتمة الشكل كما يمكن تمييز بعض الصبغات في بعض الأحيان . وتشير الدلائل علي أن الخلايا الجديدة لهذه المنطقة تتكون نتيجة للإنقسام المتوزي للخلايا الموجودة فيما بين المنطقة المنطقتين الحزمية والشبكية . حيث تتكون نتيجة لذلك الخلايا المتحللة والهشة السابق الإشارة إليها نتيجة لإستمرار الضغط . هذا - وتتولي الخلايا الأكلولة بإستمرار إلتهام تلك الخلايا المتحللة .

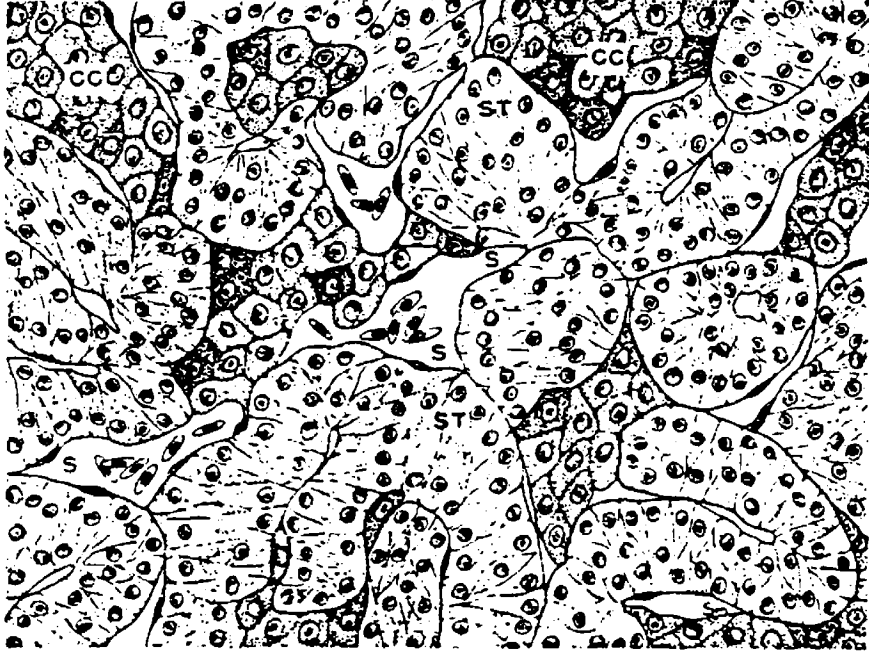
ومن الأشكال التي أوردناها للثلاثة أنواع من خلايا قشرة الأدرينال يتبين لنا إحتواء خلايا المنطقة التكويرية علي ميتوكوندريا طويلة نسبيا بحافة علي هيئة صفائح (Lammellar cristae) وهي تختلف عن الميتوكوندريا الموجودة في باقي مناطق قشرة الأدرينال . وتشابه ميتوكوندريا المنطقة الحزمية مع مثلتها في المنطقة الشبكية .

التركيب الخلوي للنخاع :

يقع النخاع بعد القشرة مباشرة مع وجود إتصال غير منتظم بينهما . ويتكون النخاع من مجاميع من الخلايا المتعددة الجوانب مرتبه كلها حول الجيوب الوريدية Venous sinuses وتحتوي خلايا النخاع التي تكون عادة مدعمة بألياف دقيقة علي حبيبات تعطي التفاعل الكرومافيني Chromaffin reaction الذي ينتج عن أكسدة الكاتيكولامينات (الأدرينالين والنورأدرينالين) . ويمكن تمييز القليل من العقد السمبناوية المتشابهة إلي حد كبير مع خلايا النخاع الأخرى المحبة . ويظهر بين خلايا النخاع العديد من الأوردة الصغيرة والشريانيات وفي الثدييات - توجد الخلايا الكرومافينية المحتوية علي الأدرينالين بأعداد أكثر من أعداد الخلايا الكرومافينية المحتوية علي النورأدرينالين .

ويوضح الشكل التالي تركيب النخاع في الدجاج . وترمز الحروف (CC) للخلايا

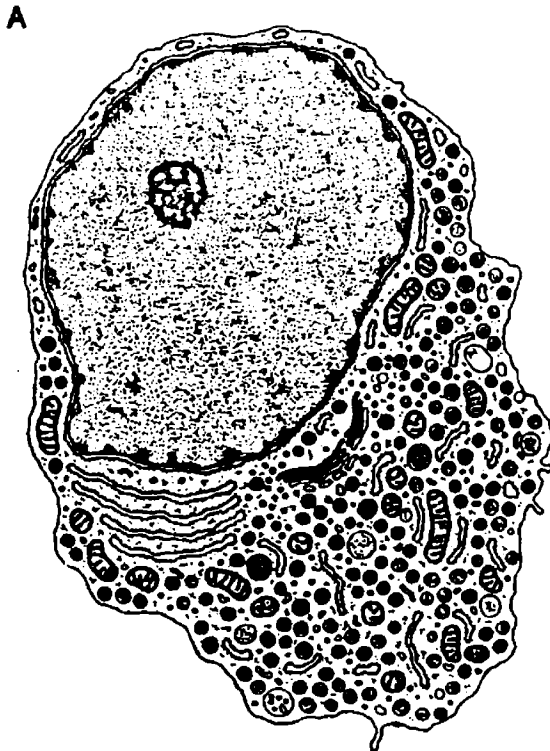
الكرومافينية والحرف (S) للجيوب الوريدية والحروف (ST) لخلايا Steroidogenic tissue



وفي الثدييات - توجد الخلايا الكرومافينية المحتوية علي الأدرينالين بأعداد أكثر من أعداد الخلايا الكرومافينية المحتوية علي النورأدرينالين .

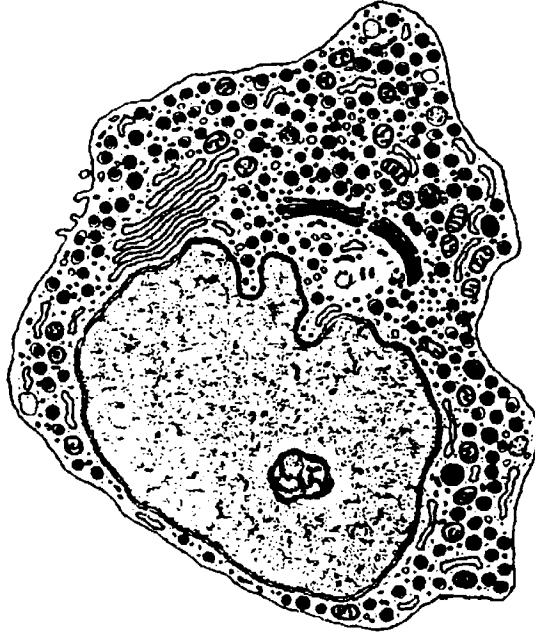
ويعمل الشكل التالي التركيب المثالي لكلا النوعين من الخلايا الكرومافينية

أولا : الخلية الكرومافينية المحتوية علي الأدرينالين :



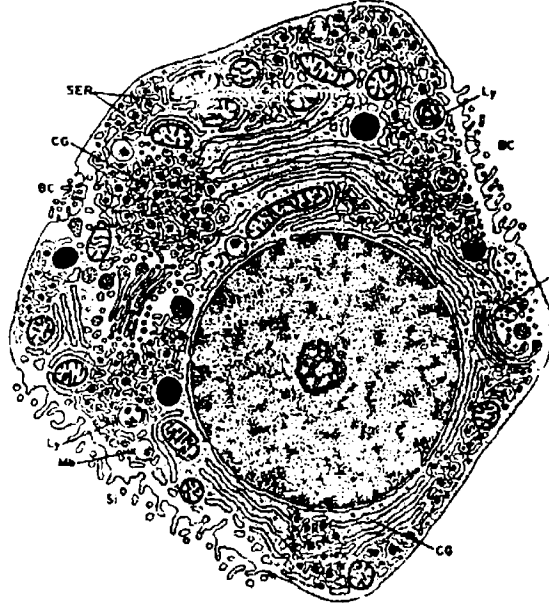
ثانيا : الخلية الكرومافينية المحتوية علي النورإينفرين :

B

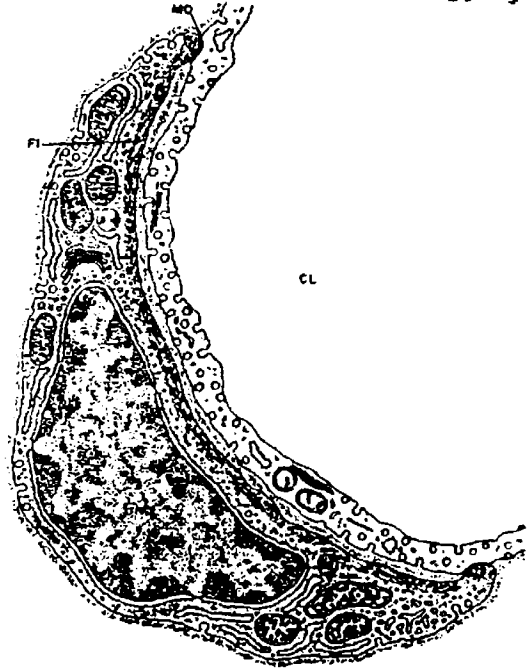
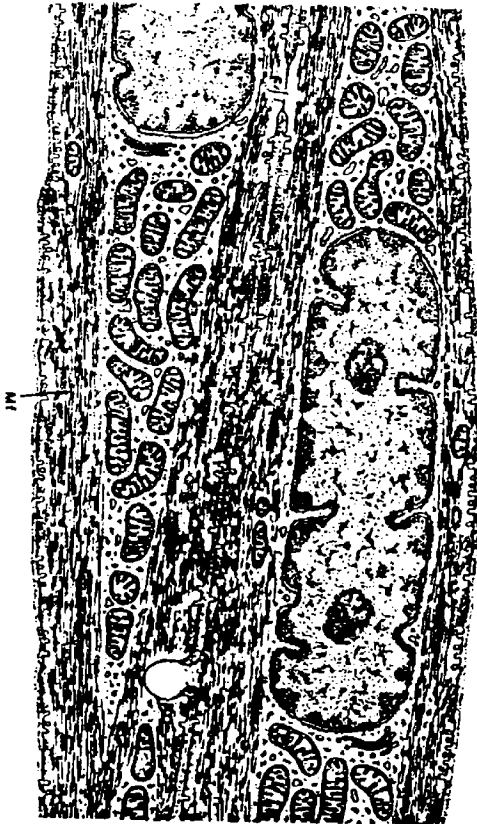


ويلاحظ وجود العديد من السمات الخلوية المشتركة بين النوعين من الخلايا .
وتتميز الخلية بأنها متعددة الجوانب محتوية علي نواة كبيرة مستديرة بها واحدة أو أكثر من
الأنوية . ويحتوي سيتوبلازم تلك الخلايا علي العديد من الحبيبات المحتوية علي الكاتيكولامين .
وتوجد الخلايا الكرومافينية أيضا في الكلية والخصي والمبايض والكبد والقلب والقناة
المعدية المعوية . كما توجد هذه الأنواع من الخلايا في الأقسام الأورطية والسباتية والتي لها
وظيفة خاصة كمستقبلات كيميائية (Chemoreceptors) .

وتعتبر خلايا الكبد هي الخلايا المتأثرة بالأدرينالين . ويمثل الشكل التالي التركيب
الدقيق لخلية من خلايا الكبد المتأثرة بالأدرينالين . لاحظ أن (SER) تعني الشبكة
الإندوبلازمية الناعمة وال (CG) تعني فراغ الشبكة الإندوبلازمية و (G) تعني أجسام جولجي
و (LY) تعني الليسوسوم وال (BC) تعني قنية صفراوية وال (Mb) يعني الجسم الدقيق .

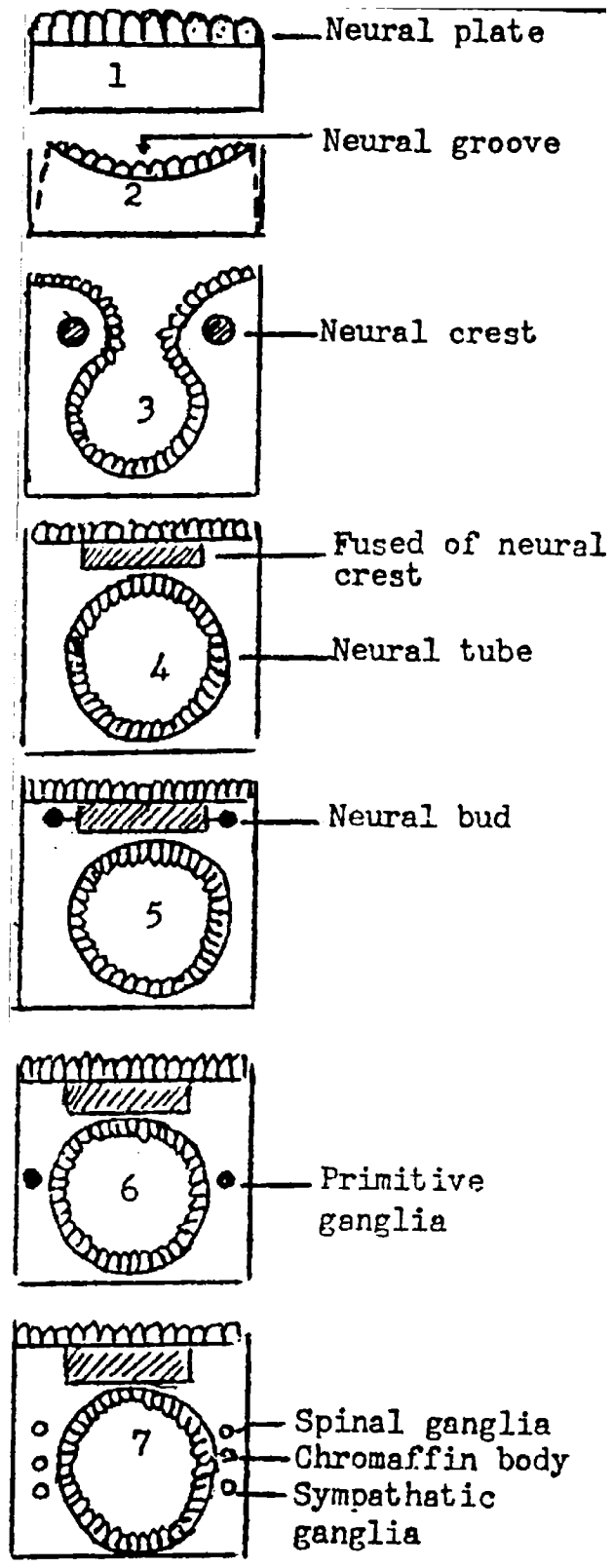


وتعتبر خلايا الطبقة الظلامية الداخلية للشريانيات والأوعية الدموية والتي تسمى خلايا الـ (Pericytes) وخلايا العضلات الناعمة لأوعية الدموية من الخلايا المتأثرة بهرمون الإدرينالين



خلية الـ (pericytes)

خلية العضلة الناعمة



ثم يلتحمان بعد ذلك نتيجة لحدوث إنقسام في خلاياها مكونة أنبوبة تعرف بالأنبوبة العصبية (Neural tube) والتي لا تنفصل تماماً عن الإكتودرم بل تظل متصلة به عن طريق الـ (Fused of neural crest) الذي ينشأ به زوج من البراعم العصبية (Neural buds) التي سرعان ما تنفصل عن الـ (Fused of neural crest) لتكون ما يعرف بالعقدة العصبية الأولية (Primitive ganglia) تتحرك العقدة العصبية الأولية إلى الناحية البطنية حيث تصبح بعد ذلك علي جانبي الأنبوبة العصبية . ونتيجة لحدوث إنقسام وتضاعف في العقدة الأولية يتكون جسمان يعرف الأول منها بالجسم الخلوي المحب للتلوين (Chromaffin cell body) أما الثاني فيعرف بالعقدة السمبثاوية (Sympathatic ganglia) ويكون الجزء المتبقي العقدة الشوكية (Spinal ganglia) . يهاجر الجسم المحب للتلوين (Chromaffin cell body) عن طريق الوريد الأدرينالي ويصل إلى القشرة حيث يخترقها مكوناً نخاع الأدرينال.

أما قشرة الأدرينال فتنشأ من الـ (Coelomic epithilium) الموجود في الزاوية المحصورة بين الغدة الجنسية والمساريقا الظهرية للأمعاء .

الأمداد الدموي للغدة :

تغذي الغدة بالدم الشرياني عن طريق فروع تأتي لها من الشرايين الآتية :

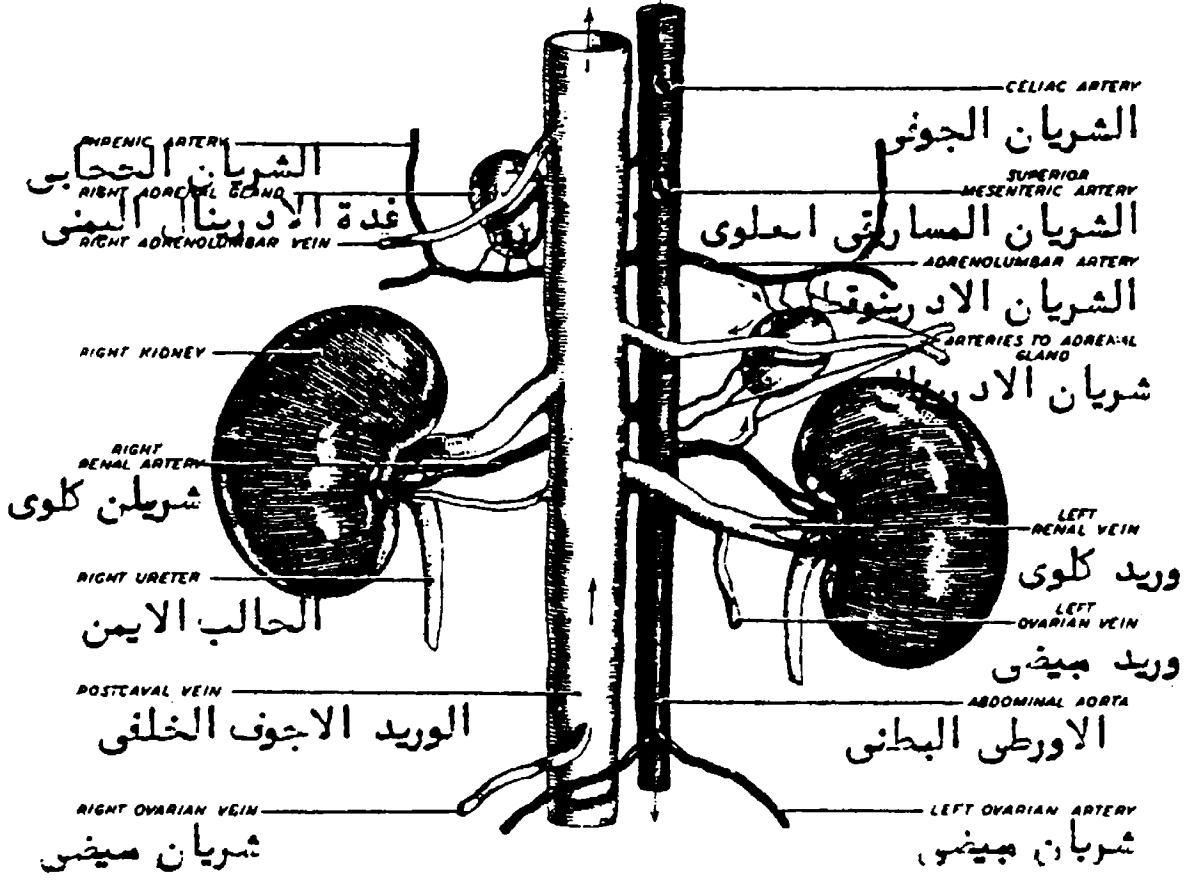
- | | |
|---------------------------|-------------------------------|
| Abdominal aorta | (١) الأورطي البطني |
| Superior mesentric arthey | (٢) الشريان المساريقي الأمامي |
| Gonadal arteries | (٣) شرايين الغدد الجنسية |
| Renal arteries | (٤) الشرايين الكلوية |
| Adrenolumbers arteries | (٥) الشرايين الأدرينوقطنية |

أما الدم الوريدي للغدة فيصب في وريد رئيسي مركزي هو الوريد الكلوي

(Renal vein) عن طريق الأوردة القطنية الأدرينالية (Adrenolumbers) والذي يصب

بدورة في الوريد الأوجوف السفلي inferior vena cava

ويمكن تصوير الإمداد الدموي للغدة بالرسم التخطيطي التالي :



الإمداد العصبي للغدة :

تحتوي كبسولة الغدة علي ضفيرة من ألياف عصبية غير مغمدة والتي تعرف علميا بإسم Plexus of non - myleinated nerve fibers كما تحتوي علي خلايا عقدية (Ganglion cells) منتشرة قادمة من الجهاز العصبي السمبثاوي . ترسل هذه الضفيرة العصبية ألياف رقيقة إلي القشرة حيث تنتهي نهايتها علي شكل شبكي مكونة مجاميع من الخلايا . وتصل إلي نخاع الغدة - بالإضافة إلي ذلك - حزم من ألياف عصبية قبل عقدية مغمدة تسمى Bundels of pre - ganglionic fibres مكونة ضفائر كثيفة . وتنتهي عند خلايا منتشرة تشبه إلي حد كبير الخلايا العقدية والألياف قبل العقدية السابق الإشارة إليها . ولذا يمكن إعتبارها

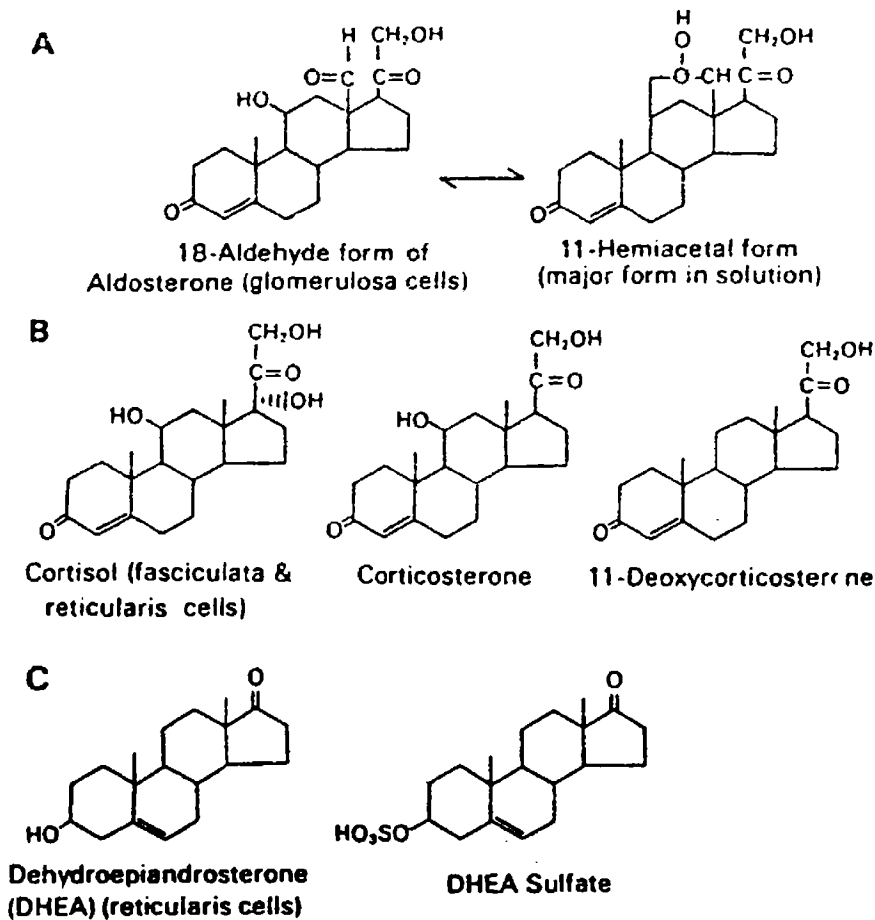
خلايا عصبية بين عقدية متحورة Modified post - ganglionic nerve fibres كما هو
 مذكور في الكثير من المراجع العلمية . وتؤدي هذه الخلايا وظيفة إفرازية حيث ثبت أنها
 مصدر لإفراز هرمون الأدرينالين و النورأدرينالين . وعموما يمكن القول أن التنبيه العصبي
 للغدة يأتي من العصب الحشوي (Splanchnic nerve) .

هرمونات قشرة غدة فوق الكلية

Adrenocortical Hormones

مقدمة :

تفرز خلايا القشرة هرمونات إستيرويدية نورد التركيب البنائي لأهمها في الشكل التالي :



ويعتبر الكورتيزول (Cortisol) الهرمون الرئيسي الذي يفرز إستجابة للتعرض لأي إجهاد (Stress) أما الألدوستيرون (Aldosterone) فهو الهرمون الإستيرويدي الذي يلعب دورا هاما في التوازن المائي وتنظيم ضغط الدم علي الكلي بالمحافظة علي أيونات الصوديوم من أن تفرز في البول. وتفرز الخلايا الداخلية للقشرة هرمونا ثالثا هو Dehydroepiandrosterone (DHEA) ومشتقاته (Sulfatide and Sulfate) والذي يعرف القليل عن نشاطه الحيوي عدا أنه عبارة عن أندروجين ضعيف ويمكن أن يتحول في كثير من الخلايا بواسطة إنزيم الـ (Aromatase) إلي هرمون إلي إستروجين نشط .

وتعتبر الجلو كورتيكويدات (Glucocorticoids) ضرورية للحياة حيث تؤثر علي العديد من الخلايا بطرق عديدة . فهي في العادة تسبب تكوين بروتينات أو تمنع تكوين بروتينات أخرى بفعلها الناسخ . وتعمل الجلو كورتيكويدات علي زيادة الجليكوجين في الكبد علي وجه الخصوص وزيادة مستوي جلوكوز الدم . وقد يحدث التأثير الأخير عن طريق التنبه المباشر علي بعض الإنزيمات المحددة لمسار عملية تكوين الجلو كوز (Gluconeogenesis) وعن طريق التأثيرات السلبية للهرمون علي الخلايا الطرفية فيمنعها من أخذ الجلوكوز من الدم ويؤدي إستمرار إرتفاع مستوي الجلو كورتيكويدات في الدم لمدد طويلة إلي موت الخلايا القابلة للتأثر بهذه الهرمونات والتي تشمل الفقد العضلي والنقص المناعي . وقد لا تشمل التأثيرات المبكرة للجلو كورتيكويات نقص المناعة . فقد أشارت نتائج الأبحاث الحديثة علي إمكانية البيتا إندورفين (β - Endorfin) - والذي يفرز من الغدة النخامية - مع هرمون الـ (ACTH) من إظهار عمل بعض الخلايا المناعية كإستجابة لأي إجهاد . وللجلو كورتيكويدات تأثيرات غير محدودة علي الخلايا والتي بدونها لا يمكن للعديد من الهرمونات الأخرى من المساعدة علي إنتاج بعض من البروتينات الخلوية الخاصة . ولو أن تأثيرات الجلو كورتيكويدات الغير محدودة غير تامة الفهم حتي الآن إلا أن

تأثيرها ينحصر علي مستوى النسيج البروتيني . فلقد أظهرت نتائج الدراسات الحديثة -
إرتباط تأثيرات الجلوكوكورتيكويدات إلي حد كبير بقدرتها علي تكوين إنزيم
(AMP- dependent protein kinase) وتعمل الجلوكوكورتيكويد - والتي يعتبر عامل قوي
ضد الإلتهابات - علي العديد من الخلايا عن طريق ميكانيكية المستقبلات العادية ليدفعها إلي
تكوين بروتين أو بروتينات تعرف بإسم الليوموديولين (Lipomodulin) وهو منبسط لإنزيم
الفوسفوليباز (Phospholipase A2) وبالتالي فهو يمنع تكوين حمض الأراكيدونيك
(Arachidonic acid) وأحماض دهنية أخرى من الفوسفوليبيدات علي غشاء الخلية . وتعتبر
هذه الأحماض الدهنية طلائع البروستاجلاندينات Prostaglandins والبروستاسيكلين
Prostacyclines والثرومبوكسانات Thromboxanes والليوكوترينات Leukotrienes والتي
تسبب بعضها الإلتهاب والألم . ويتم منع إنتاج تلك المواد نتيجة لقدرة الجلوكوكورتيكويد
علي إنتاج الليوموديولين (Glucocorticoid - induced lipomodulin) والذي يعطي
للجلوكوكورتيكويد تأثيره المضاد للإلتهاب . وينبه الجلوكوكورتيكويدات إمتصاص أيونات
الصوديوم في الخلايا الطلاعية الأنوبية لإمعاء الغليظة والكلي والتي تعتبر إستجابة نوعية لتلك
الهرمونات . ويتأثر الإلتزان المائي بمعدل إمتصاص أيونات الصوديوم . وتعطي كل هذه
التأثيرات والتي تشمل التغيرات التمثيلية النوعية - الموت النوعي للخلايا في حالات معينة -
التأثيرات الغير محدودة علي نطاق العديد من الخلايا - الخصائص التأثيرية ضد الإلتهابات عن
طريق قدرتها علي إنتاج الليوموديولين - تأثيراته علي الإحتفاظ بأيونات الصوديوم - السمات
الرئيسية لتأثيرات هذا الهرمون الجهازية .

وتشجع المنيرالوكورتيكويدات (Mineralocorticoids) علي إنتقال الصوديوم
والبوتاسيوم المصاحبة عادة للتغيرات في الإلتزان المائي . وتعتبر هذه العملية أساسية لإستمرار
الحياة إلا أنها قد تحدث في بعض الأحيان في بعض الخلايا بتأثير الجلوكوكورتيكويدات .

وتعمل كل من الجلوكوكورتيكويدات والمينرالوكورتيكويدات من خلال مستقبلاتها النوعية الخاصة . إلا أنه يمكن لأحدهما - تحت ظروف خاصة - أن يرتبط بمستقبل الآخر. لذا فإنه من المتوقع أن يظهر أحدهما نفس تأثيرات الآخر وعلي الأخص عند حقن كمية كبيرة منه ويبدو أن لكلا الهرمونين القدرة علي المشاركة في إنتقال الصوديوم داخل الخلايا الطلائية الأنبوية . وتؤثر المينرالوكورتيكويدات علي الكلبي للمحافظة علي التوازن المائي عن طريق تنظيم دخول الصوديوم ويتداخل في وظيفته مع الفازوبرسين (Vasopressin) . ويتم تنظيم أيونات البوتاسيوم أيضا بواسطة المينرالوكورتيكويدات . ويعتبر إفراز هرمون الألدوستيرون بكميات فعالة تحت ظروف الإجهاد (Stress) فقط من السمات الخاصة له . ويتمتع هرمون (Dehydroepiandrosterone) (مشتقاته الكيريتية بالذات) بكونه ذو تركيز عالي في تيار الدم . ولم يتم إكتشاف مستقبلات لهذا الهرمون حتي الآن . ويعتقد أنه المصدر الرئيسي للأندروجينات (التستوستيرون) في الإناث . ويبدو أن لهذا الهرمون أهمية في تطور الجنين وإمداد الخلايا بطلائع تكوين الإستروجين بالإضافة إلي إعطاء بعض الخلايا وظائف وقائية بطريقة غير مفهومة حتي الآن .

التخليق الحيوي الطبيعي لهرمونات قشرة غدة فوق الكلية :

تشابه طريقة تكوين الهرمونات الإسترويدية بصفة عامة وإستيرويدات قشرة غدة فوق الكلية بصفة خاصة متشابهة من حيث المصدر . فكلها ذات مصدر واحد وهو الكولستيرول الذي يتكون من الأسيئات كما سبق أن بينا عند الكلام عن كيمياء الإستيرويدات . وقد يكون من الممكن تكوين هذه الهرمونات من الخلات مباشرة دون أن يكون الكولستيرول مركبا أساسيا في تكوينها . ويستمر تكوين الإستيرويدات في التشابه حتي يتكون مركب اسمه (17 - OH - progesterone) بعد ذلك تختلف طريقة تكوين الهرمونات الإسترويدية باختلاف الأنسجة التي تنتجها. فهي في المبيض تختلف عنها في الخصية وتلك

تختلف عن قشرة غدة فوق الكلية أو الجسم الأديمي. ما وضعناه في موضعه .
 وتبين المعادلات الآتية طريقة التخليق الطبيعي لهرمونات قشرة غدة الأدرينال المختلفة . وتشير
 الحروف الموضوعة علي كل تفاعل إلي الإنزيم الخاص بهذا التفاعل وهو ما بينا اسمه أسفل هذا
 الشكل . وقد نقلناه عن V . H . T . James and J . Landon

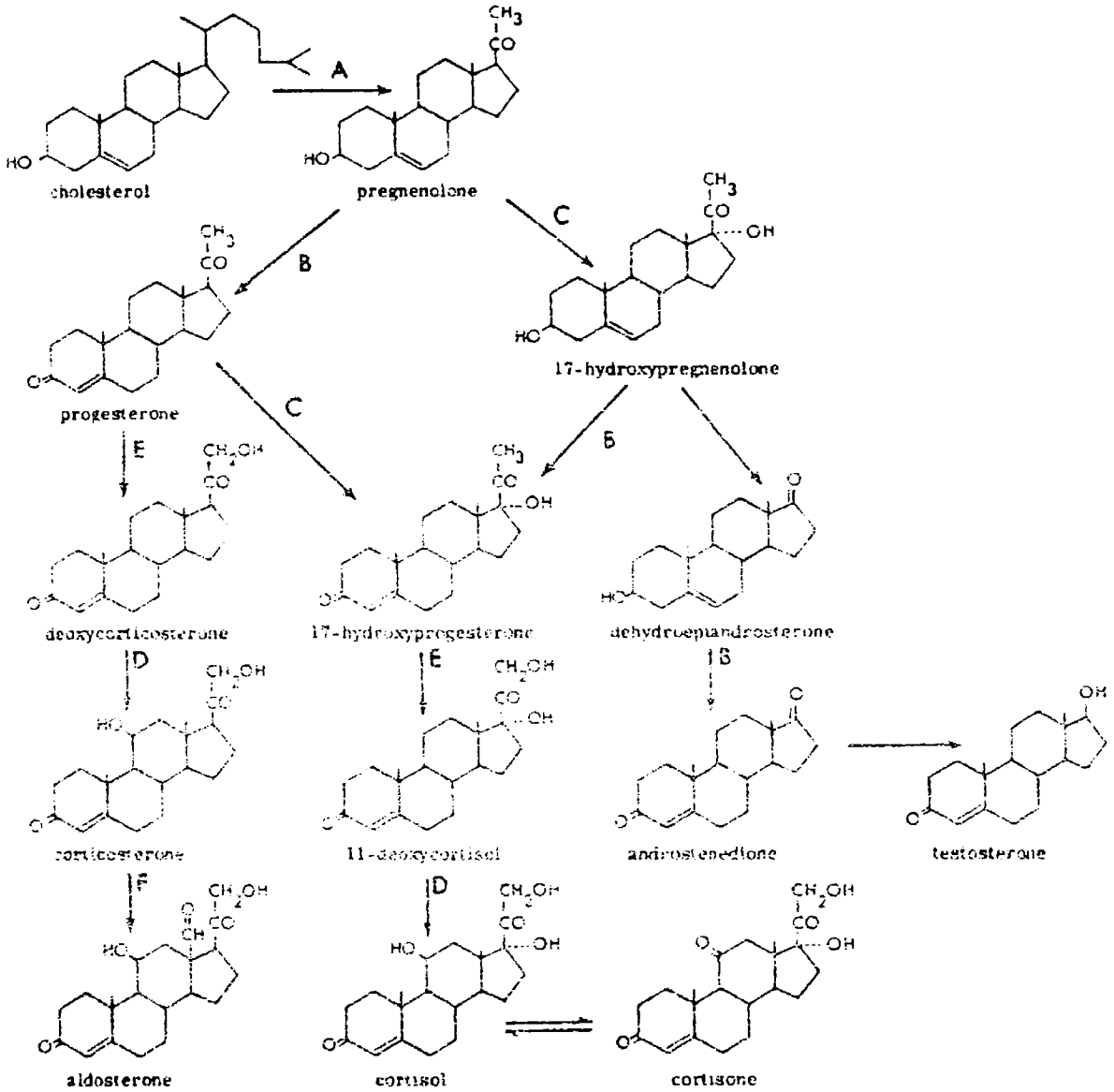


Fig. 50.12 Pathways of the biosynthesis of adrenal steroids. The enzymes involved are as follows:
 A, desmolase; B, Δ^5 -isomerase 3β -hydroxydehydrogenase; C, 17α -hydroxylase; D, 11β -hydroxylase; E, 21-hydroxylase; F, 18-oxidase. (After V. H. T. James and J. Landon.)

ولإنزيم (3 β -hydroxysteroid dehydrogenase - isomerase - 17 α) دور هام جدا في التفاعلات السابقة حيث يلزم لتحويل البرجنانولون (pregnenolone) إلى بروجستيرون (progesterone) كما يلزم لتحويل (17 - hydroxypregnenolone) إلى (17 - hydroxyprogesterone) ويساعد إنزيم (11- β hydroxylase) في تكوين الكورتيزول بإدخال مجموعة (OH) علي ذرة الكربون رقم 11 في المركب (11-deoxycortisol) وتشمل الخطوات النهائية لتكوين الألدوستيرون (Aldosterone) إستبدال الميثايل علي ذرة الكربون رقم 18 بمجموعة ألدهيد.

مصادر الكولستيرون وإنتاج الجلو كورتيكويدات :

يعتبر الكولستيرون المادة الأساسية التي يتكون منها الهرمون الإستيرويدي مباشرة . ويتم تخليق الكولستيرون أساسا في الكبد والقناة الهضمية كما يخلق بكميات كبيرة في بعض الأنسجة الأخرى . ويمكن نقل الكولستيرون المخلق إلى الخلايا الطرفية كمكون من ليوبروتينات الدورة الدموية . وتمتص الليوبروتينات بواسطة العديد من الخلايا ومنها خلايا قشرة الأدرينال حيث يتم تحللها داخل تلك الخلايا إلى كولستيرون حر يتم تخزينه كإسترات حمض دهني للكولستيرون داخل الحبيبات الدهنية . ويتم تنشيط تحول تلك الإسترات إلى كولستيرون حر مرة أخرى عن طريق التنبيه الخلوي بواسطة هرمون الـ (ACTH) الذي يقوم بزيادة معدل تكوين الـ (cAMP) وإنزيم الإستراز (Estrase) بواسطة أيونات الكالسيوم أو عملية الفسفرة (Phosphorylation) .

ويعتبر الكورتيزول الناتج الرئيسي لخلايا المنطقة الحزمية (Zona fasciculata) في قشرة غدة فوق الكلية للإنسان . بينما يعتبر الألدوستيرون الناتج الإستيرويدي الأساسي للمنطقة التكويرية (Zona glomerulosa) أما المنطقة الشبكية (Zona reticularis) فهي التي تقوم بإنتاج هرمون الـ (Dehydroepiandrosterone) ومشتقاته الكيريتية . ولقد سبق أن ناقشنا طريقة التخليق الطبيعي لتلك الهرمونات من الكولستيرون . إلا أننا نود هنا من أن نقرر

أن طبيعة الناتج الإستيرويدي تكون محكومة بالتخصص النوعي للإنزيمات التي تنتجها خلايا كل منطقة من مناطق قشرة غدة فوق الكلوية . فمثلا :

(١) لخلايا المنطقة الحزمية (Zona fasciculata) القدرة علي إنتاج الإنزيمات التالية :

(١) ١٧ ألفا هيدروكسيلاز 17 α - hydroxylase

(٢) ٢١ هيدروكسيلاز 21 hydroxylase

(٣) ١١ بيتا هيدروكسيلاز 11 β - hydroxylase

حيث يكون هذه الإنزيمات وإنزيمات أخرى القدرة علي تخليق الكورتيزول .

(٢) أما خلايا المنطقة التكويرية (Zona glomerulosa) فليس لها القدرة علي إنتاج إنزيم

الـ ١٧ ألفا هيدروكسيلاز (17 α - hydroxylase) بل تنتج الإنزيمات الآتية :

(١) ٢١ هيدروكسيلاز 21 hydroxylase

(٢) ١١ بيتا هيدروكسيلاز 11 β - hydroxylase

(٣) ١٨ هيدروكسيلاز 18 hydroxylase

كل هذه الإنزيمات لها القدرة علي إنتاج الألدوستيرون أكبر من الكورتيزول .

ونود هنا أن نؤكد ما سبق أن ذكرناه من كون إنشقاق السلسلة الجانبية الكولستيرول تعبير العامل المحدد لباقي خطوات تكوين الهرمونات الإستيرويدية في ميتوكوندريا خلايا قشرة غدة فوق الكلوية . وليست هذه العملية بسيطة أو تتكون من خطوة واحدة من التفاعلات بل أنها قد تشمل العديد من الخطوات التي يلزمها قرابة أربعة إنزيمات مختلفة كما سبق أن بينا عند كلامنا عن التخليق الطبيعي للإستيرويدات . ويتحدد نوع الهرمون الإستيرويدي التي تقوم خلايا قشرة غدة فوق الكلوية المختلفة بإنتاجها علي نوع الإشارة الصادرة لتلك الخلايا وعليه فيقوم هرمون الـ (ACTH) بتنبية خلايا المنطقة الحزمية والشبكية لإنتاج الكورتيزول وهرمون الـ Dehydroepiandrosterone أما تنظيم إفراز الألدوستيرون فسيتم مناقشته لاحقا .

هرمون إفراز الهرمون المنبه لقشرة غدة فوق الكلية :

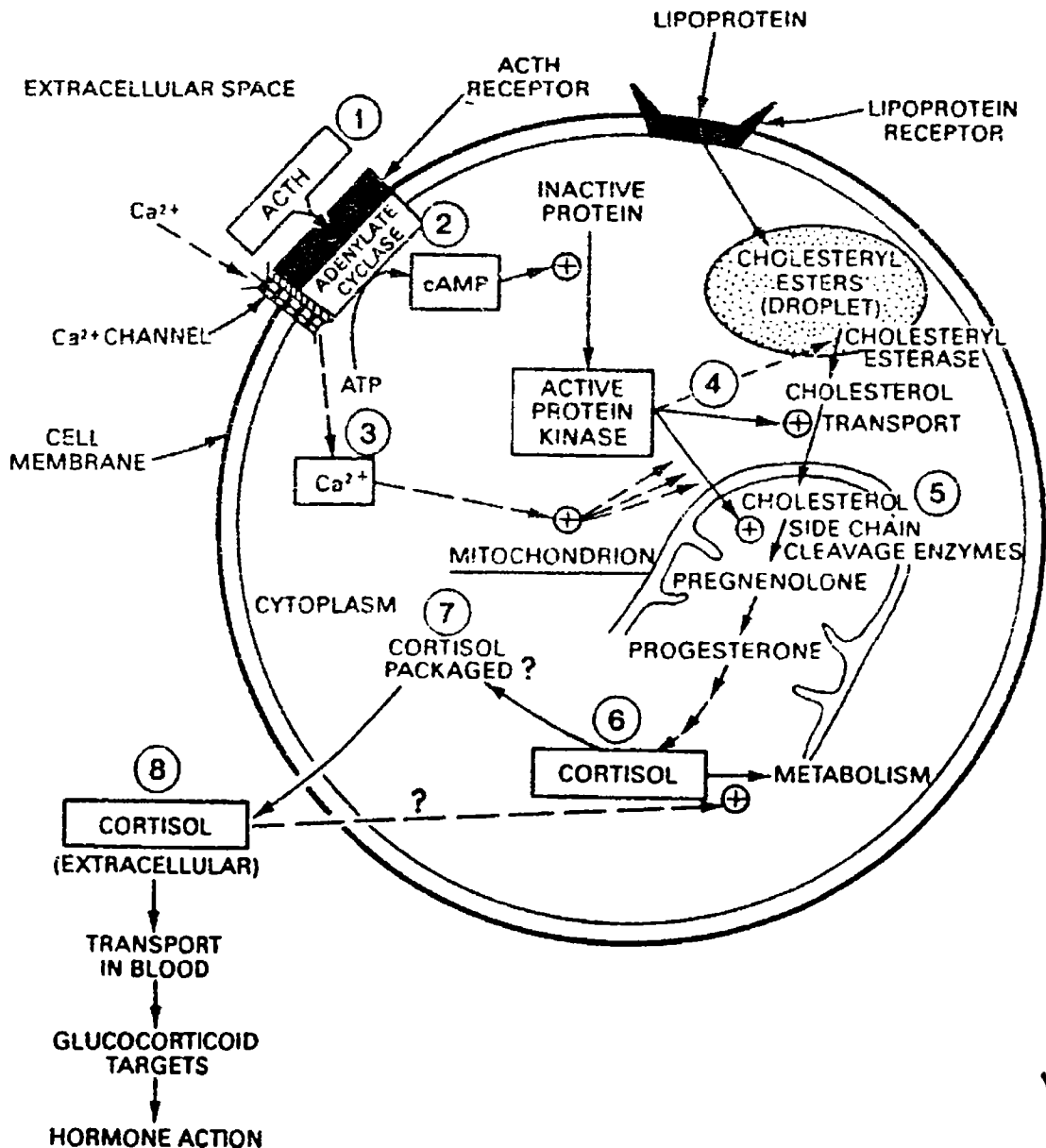
Corticotropin Releasing Hormone (CRH) :

يتكون هرمون ال (CRH) من سلسلة واحدة مستقيمة مكونة من ٤١ حمضا أمينيا سبق أن أوضحنا تتابع الأحماض الأمينية فيها . ويتم تخليق ال (CRH) في الهيبوثالاماس نتيجة لحدوث إشارات عصبية خاصة من الجهاز العصبي الطرفي (Limbic system) . ويتم إفراز ال (CRH) من خلايا خاصة في الهيبوثالاماس ليصل إلي الدورة البائية المغلقة التي تربط الهيبوثالاماس بالنخامية الغدية ليؤثر علي الأخيرة لإفراز هرمون ال (ACTH) . إلا أنه يبدو وجود نشاط خاص لهرمون ال (CRH) في أنسجة أخرى مثل قشرة المخ والكبد .

ميكانيكية فعل هرمون ال (ACTH) :

كما سبق أن ذكرنا فإن ال (ACTH) عبارة عن هرمون بيتيدي يفرز من النخامية الغدية كإستجابة لإفراز هرمون ال (CRH) من الهيبوثالاماس . ويتركب ال (ACTH) من بيتيد مستقيم السلسلة يحتوي علي ٣٩ حمضا أمينيا . ويتمثل تتابع الأحماض الأمينية من ١ : ١٣ في كل من ال (ACTH) وهرمون (α MSH) . كما يتشابه تتابع الأحماض الأمينية من ١١ : ١٧ لهرمون ال (β - MSH) مع تتابع الأحماض الأمينية من ٧ : ١٠ لهرمون ال (ACTH) ويؤدي هذا التشابه التركيبي بين ال (ACTH) وهرموني (α and β MSH) إلي الإعتقاد بوجود علاقة تكوينية في إنحدار كل من ال (ACTH) وال (β MSH) من مركب طبيعي مشترك (Common precursor) إلا أنه يبدو أن خلاياالنخامية الغدية المعروفة بإسم ال (Corticotrophic cells) في الإنسان تفرز ال (ACTH) والبيتا إندورفين فقط . ويحدث صبغات الجلد المميزة لتأثير هرمون ال (MSH) في حالات نقص إفراز هرمون ال (ACTH) . ولا يعرف علي وجه التحديد كيف يفرز هرمون ال (MSH) في هذه الحالة غير أنه من الممكن تكوين ال (α MSH) من تحلل ال (ACTH) . ونود هنا أن نعيد إلي الأنهان ما سبق ذكره

من تكون كل من الـ (ACTH) والـ (MSH) والـ (α - lipotropin) من تعبير جيني واحد حيث يكون هذا الجين حمض نووي ريبوسومي رسول (mRNA) يتزحم إلى مركب قبل بروتيني (Preprotein) يعرف بإسم (Opioicortin precursor) أو (Proopiomelanocortin) ويرتبط هرمون الـ (ACTH) - بعد إفرازه في تيار الدم من الخلايا المكونة له في النخامية (Corticotrophic cells) - بمستقبله الخاص الموجود علي خلايا الطبقة الخزمية والطبقة الشبكية في قشرة غدة فوق الكلية وذلك تحت تأثير الفعل المنبه لهرمون الـ (CRH) من الهيبوثالاماس. عندئذ تحدث في تلك الخلايا من قشرة غدة فوق الكلية إستجابات وتفاعلات تؤدي إلى تكوين وإفراز الكورتيزول علي النحو الذي يمكن إجماله تصويريا في الشكل التالي .



من هذا الشكل يتضح أنه عند تمام حدوث إرتباط بين الـ (ACTH) ومستقبله الموجود علي الغشاء الخلوي لخلايا المنطقتين الحزمية والشبكية من قشرة غدة فوق الكلية يحدث تفاعلات واستجابات خاصة في تتابع نوحزه في الثمانية خطوات التالية مرتبة رقميا كما في الشكل .

- (١) تنبيه إنزيم الـ (Adenylate cyclase) وتكوين الـ (cAMP) من الـ (ATP) .
- (٢) قد يحدث تنبيه قنوات الكالسيوم (Calcium channel) أيضا .
- (٣) يزداد معدل دخول أيونات الكالسيوم إلي داخل الخلية فيرتفع تركيزها في السيتوبلازم .
- (٤ و ٥) يؤدي إرتفاع مستويات الـ (cAMP) إلي تنشيط إنزيم الـ (Protein kinase) الذي يقوم بفسفرة بروتينات معينة مما يؤدي إلي التحلل المائي (hydrolysis) لإسترات الكولستيرول بواسطة إنزيم (Cholesterol estrase) إلي كولستيرول مما يزيد من إنتقال الكولستيرول إلي الميتوكوندريا فيزداد معدل تخليق إنزيمات إنشقاق السلسلة الجانبية للكولستيرول المسماه (CSCCE) Cholesterol side chain cleavage enzymes في الميتوكوندريا . ويعتبر معدل تكوين هذه الإنزيمات زيادة أو نقصا من العوامل المحددة لتخليق الكورتيزول .
- (٦) وقد يؤدي إرتفاع أيونات الكالسيوم الحرة في السيتوبلازم إلي تنبيه التفاعلات المؤدية إلي تكوين الكورتيزول: كولستيرول ← برجنانولون ← بروجسترون ← كورتيزول
- (٧) يفرز الكورتيزول المتكون إلي خارج الخلية إلي الفراغ البين خلوي Extracellular space
- (٨) وقد يكون لإرتفاع مستوي الكورتيزول في الفراغ البين خلوي تأثير إغثذائي عكسي سالب (Negative feedback effect) علي خلايا غدة فوق الكلية عن طريق زيادة معدل تمثيل الكورتيزول داخل تلك الخلايا حيث يتحول إلي صورة غير نشطة وقد يتم ذلك نتيجة لزيادة معدل نشاط أو تكوين إنزيم الـ (5 α -reductase) داخل تلك الخلايا
- (٩) ينتقل الهرمون بواسطة الدم حيث يصل إلي الخلايا المستهدفة والتي يحتوي غشاؤها علي مستقبلات خاصة بالكورتيزول . عندئذ يبدأ الكورتيزول في إظهار تأثيراته البيولوجية .

ميكانيكية إفراز الجلو كورتيكويدات Mechanism Of Glucocorticoids secretion

يتم إفراز الجلو كورتيكويدات علي مستويين هما : تكوين الهرمونات الإستيرويدية ثم إفراز تلك الهرمونات . ويشمل المستوي الأول إنتقال تلك الهرمونات من الميتوكوندريا إلي سيتوبلازم الخلية أما المستوي الثاني فيمثل خروج أو إفراز الهرمونات خارج الخلية المنتجة له . وتشمل عملية الإنتقال أو الإفراز إنتقال اليرحنانولون من الميتوكوندريا إلي السيتوبلازم لصبح تحت تأثير إنزيم الميكروسوم المعروف بإسم الـ 3β -hydroxy-steroid dehydrogenase الذي يحوله إلي بروجستيرون ويقع كل من : إنزيم الـ 21 hydroxylase وإنزيم الـ 17α hydroxylase أيضا في الميكروسومات وهي التي تقوم بتحويل البروجستيرون إلي 17α hydroxydeoxycorticosterone لتكوين الكورتيزول . ويتم خروج الكورتيزول المتكون خارج خلايا الميتوكوندريا ثم إلي خارج الخلية إلي الدورة الدموية غير أنه من غير المعروف طرق حدوث إنتقال الكورتيزول علي أي من المستويين السابقين الذكر حتي الآن . إلا أنه يعتقد أن لأيونات الكالسيوم دورا لا غني عنه في عملية إفراز الهرمون كما أنه يساعد علي إتصال الحبيبات الإفرازية بالسطح الداخلي للغشاء الخلوي للخلية المفرزة

إنتقال الجلو كورتيكويدات داخل الدم Transpot of glucocorticoids in the blood

يوجد بالدم جلوبيولين خاص يعرف بإسم الجلوبيولين القابل للإرتباط بإستيرويدات القشرة (CBG) Corticosteroid binding globulin والذي أحيانا ما يسمي بالترانس كورتين (Transcortin) ويتم تخليق هذا البروتين في الكبد ثم ينتقل إلي الدورة الدموية . ولهذا البروتين قدرة فائقة للإرتباط بالكورتيزول في تفاعل عكسي كالاتي :



وترتبط النسبة العظمي من الكورتيزول بالبروتين في الدورة الدموية وتبقي كمية بسيطة جدا من الهرمون حرة دون إرتباط والتي تدخل إلي الخلية المستهدفة عن طريق الإنتشار. وتناسب

كمية الهرمون الحر الداخلة إلى الخلية المستهدفة مع عدد المستقبلات الخاصة بالهرمون في سيتوبلازم تلك الخلية والتي تكون خالية من الارتباط بالهرمون . وتنفرد كمية من الهرمون من المركب CBG Cortisol مساوية للكمية من الهرمون الحر التي دخلت إلى الخلية المستهدفة .

الأفعال الإغذائية العكسية للجلو كورتيكويدات :

لهرمون الكورتيزول تأثيرات إغذائية عكسية علي التأثيرات الهرمونية المختلفة المرتبطة بالتغيرات الناتجة عن الإجهاد . وترداد هذه التأثيرات الإغذائية بزيادة كمية المفرز من الهرمون نتيجة للتنبيه الحادث من الـ (ACTH) وعليه فتشير المحور الإغذائي العكسي طويل المدى أو الـ (Long feedback loop) إلى تأثير زيادة إفراز الكورتيزول علي الجهاز الطرفي (Limbic system) وعلي كل من الهيبوثالاماس والنخامية الغدية . ويتميز التأثير الإغذائي العكسي للكورتيزول علي تنبيط (ACTH) . وعموما فتتوقف تلك التأثيرات علي كمية مستقبلات الكورتيزول الموجودة علي الجهاز الطرفي والهيبوثالاماس والنخامية الغدية .

التأثيرات البيولوجية للجلو كورتيكويدات :

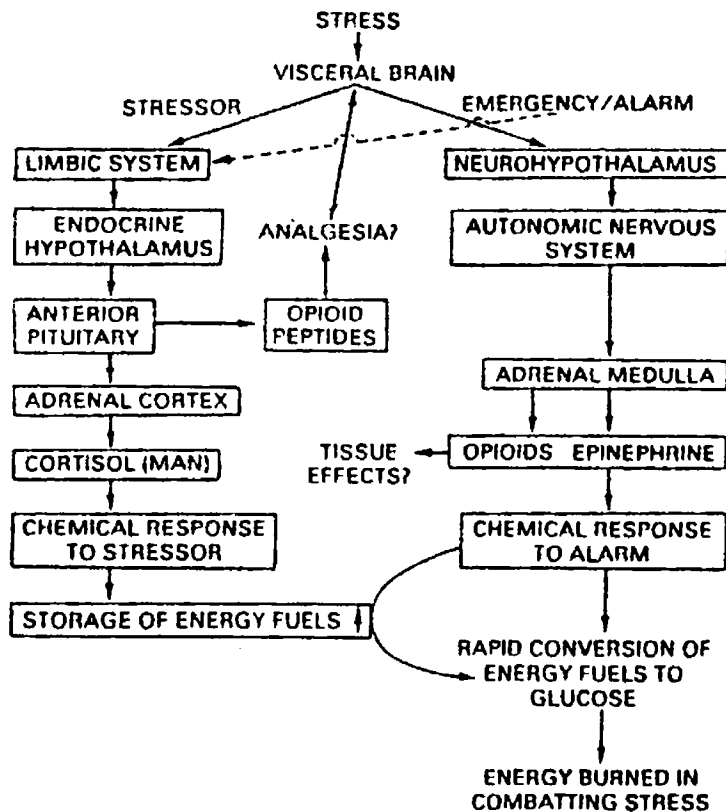
يلعب الكورتيزول دورا هاما في تمثيل كل من الكربوهيدرات والبروتينات والدهون في الجسم . فيؤدي نقصه إلى إخفاض واضح في تركيز جلوكوز الدم (Hypoglycaemia) كما يزيد من الحساسية للإنسولين مع إخفاض في كمية جليكوجين الكبد . وعلي العكس يؤدي زيادة إفراز الكورتيزول إلى زيادة جلوكوز الدم (Hyperglycaemia) مع زيادة كميته في البول (Hyperglycosuria) وزيادة جليكوجين الكبد مع زيادة الحساسية للإنسولين . وعليه يمكن القول أن للكورتيزول تأثير كبير في زيادة تكوين الجليكوجين من الأحماض الأمينية الناتجة من تحلل البروتينات. كما يقلل من مقدرة الأنسجة علي إمتصاص الجلوكوز. ويزيد إرتفاع البيروفات في الدم مقدرة الكبد علي تحويلها إلى جلوكوز. وعليه فقد تكون زيادة الجلوكوز الناتجة عن زيادة كمية الكورتيزول إما عن طريق مواد نرجينية أو مواد غير نرجينية .

ويشجع الكورتيزول هدم البروتينات مما يؤدي إلى ضعف نمو العضلات وقلة سمك الجلد .
ويؤدي الكورتيزول إلى إعادة توزيع الدهن بالجسم حيث يترسب الدهن في مناطق محددة بالجسم كمؤخرة الرأس والبطن . كما يزيد الكورتيزول من ليبيدات الدم عند مرضي السكر مع ارتفاع في الأحسام الكيتونية . ولكن لا تحدث التغيرات الأخيرة في الأشخاص العاديين وذلك لزيادة إفراز الإنسولين في هذه الحالة مما يمنع ظهور تلك الأعراض .
وللكورتيزول تأثير مضاد للهرمون المانع لإدرار البول (ADH) لما له من تأثير علي تقليل قدرة الأنبيبات الكلوية علي إعادة إمتصاص الماء من البول . كما يؤدي الكورتيزول إلى تقليل الفقد في الصوديوم والكلوريد مع إفراز البوتاسيوم من الكلي .
ويزيد الكورتيزول من حموضة العصارة الهضمية كما يزيد إلى حد ما من إنتاج إنزيم الببسين كما يشجع علي زيادة مقدرة الأمعاء علي إمتصاص الدهون الغذائية .
أما تأثير الكورتيزول علي الدم فينحصر في أنه يزيد العدد الكلي للكرات الدموية البيضاء وذلك بسبب زيادة معدل تكوينها بينما يقل عدد الكرات الليمفاوية .

علاقة الجلوكوكورتيكويدات بالإجهاد :

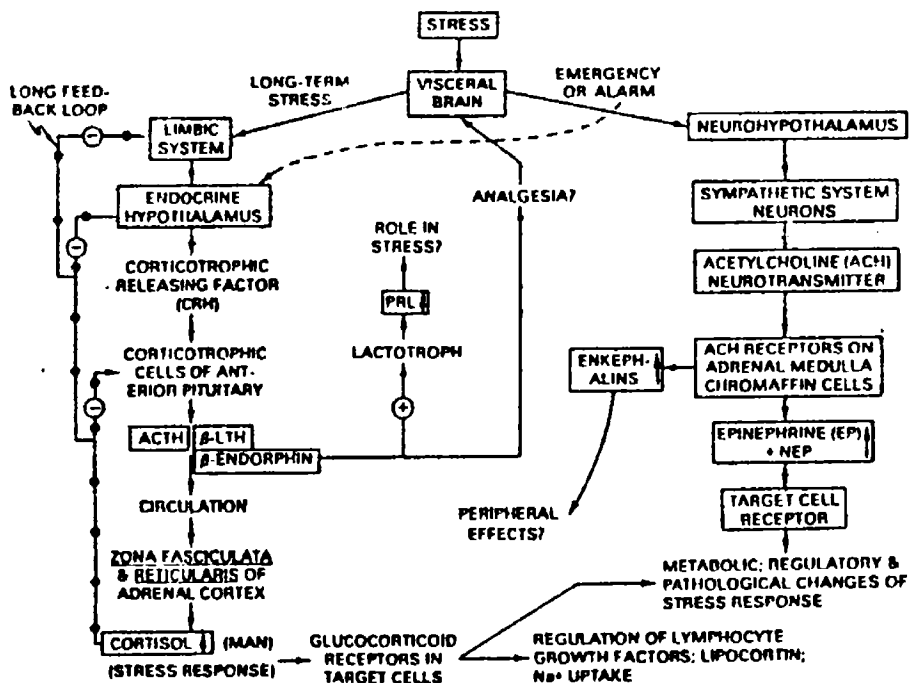
تفرز الجلوكوكورتيكويدات يوميا بكميات كبيرة نسبيا حيث يظهر إستجابات الجسم الكيميائية الرئيسية للإجهاد . ويحتوي تيار الدم للحيوان المعرض للإجهاد لفترة طويلة علي كميات عالية من الكورتيزول عند مقارنته بالحيوان الغير معرض للإجهاد . ويؤثر الكورتيزول علي العديد من خلايا الجسم بدرجة تتوافق إلى - حد لا يقبل الشك - مع عدد مستقبلات الجلوكوكورتيكويدات الموجودة في الخلايا . وتعتبر خلايا الكبد من أهم الخلايا المحتوية علي أعداد كبيرة من تلك المستقبلات . يليها الخلايا الليمفاوية وخلايا الغدد التيموسية والكلي . كما قد تبدي كثير من الأنسجة إحتوائها علي عدد كافي من مستقبلات الجلوكوكورتيكويدات يمكنها من الإستجابة لتأثيرات الإجهاد وعلي الأخص ما كان منه

لمدة طويلة . وفي الحقيقة يبدو أن معظم الأنسجة في الحيوانات تحتوي علي كميات معقولة من المستقبلات مما يجعل من الممكن من الناحية النظرية أن يكون لخلايا كل الأنسجة القابلية للتأثر بالإجهاد. ولقد أوضحت بعض الدراسات الحديثة علي إحتواء خلايا الحويصلة الصفراوية وخلايا كيفر Kupffer cells في الكبد علي كميات قليلة من المستقبلات كما تحتوي النخامية المتوسطة (Pars intermedia) علي أعداد قليلة بل يكاد يخلو من المستقبلات . وقد يختلف الإجهاد طويل المدى Long term stress عن الإجهاد قصير المدى Short term stress حيث يكون الإجهاد في الحالة الأخيرة ناتجا عن الفرع أو الخوف . حيث يقع تنظيم التغيرات الناتجة عن الفرع دقيقة بدقيقة تحت تأثير الهرمونات الكاتيكولامينية وعلي الأخص الأدرينالين الذي يفرز من نخاع غدة فوق الكلية . ويتم تنظيم إفراز الأدرينالين بواسطة الجهاز العصبي الذاتي (Autonomic nervous system) . ويؤدي كل من الإجهاد قصير المدى والإجهاد طويل المدى إلي إفراز الجلوكوكورتيكويدات . ويمثل الشكل التالي مسار تأثيرات الإجهاد طويل المدى والإجهاد قصير المدى علي إفراز كل من الكورتيزول والأدرينالين (الإينفرين) .



وسميت الجلو كوكورتيكويدات بهذا الاسم لما لها من تأثير علي عمليات تخزين الجزيئات الكربوهيدراتية الكبيرة علي صورة إمدادات للطاقة (جليكوجين) بحيث يمكن سحبه وتحويله إلي جلو كوز دقيقة بدقيقة بواسطة الإينفرين (الأدرينالين) للإستعمال اللحظي للطاقة لمواجهة الخوف أو الفزع أو الإنفعالات العصبية (Fight , Flight and Fright) ويشارك العديد من الهرمونات الأخرى في مواجهة الإجهاد والتي تشمل الجلو كاجون وهرمون النمو والبرولاكتين والبيتا إندورفين والفازوبرسين والأنجيوتنسين II والبروستاجلاندينات .

ويمكن تمييز نوعين من الإجهاد الأول الإجهاد ذو المدي الطويل Long -term stress والذي يسبب إفراز الجلو كوكورتيكويدات من قشرة غدة فوق الكلية مثل البرد الشديد وإستمرار الصوت العالي والجروح والحروق الخطيرة والتغيرات البيئية التي تتطلب التأقلم عليها وما يترتب علي ذلك من آثار خطيرة إذا لم يتمكن الكائن الحي من التأقلم عليها . أما الفزع أو الإجهاد الفجائي ذو المدي القصير Short - term stress - الذي قد يشمل نوع من المفاجآت الغير طبيعية مثل الخوف من حدوث حدث معين - فيسبب إفراز الإينفرين أو النورإينفرين من نخاع غدة فوق الكلية وهو ما صورناه في الشكل التخطيطي السابق . ويمكن تصوير الإستجابات والتفاعلات المختلفة التي تحدث نتيجة الإجهاد فيما يلي :



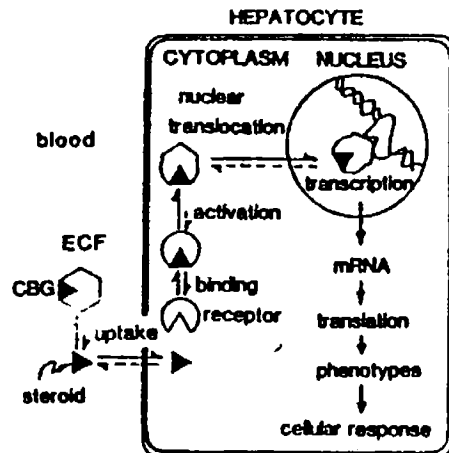
وسينم مناقشة دور الكاتيكولامينات (الإينفرين والنورإينفرين) تفصيلا عند الكلام عن نخاع غدة فوق الكلية . إلا أننا أشرنا إليها في هذا المقام لما لها من دور في تفاعلات الإجهاد الفجائي (أو قصير المدى) بجانب الدور الذي تقوم به الجلو كورتيكويدات . وتنظم التغيرات التمثيلية الناتجة من زيادة إفراز الجلو كورتيكويدات (مثل الكورتيزول) بالكمية المتاحة من المستقبلات البروتينية لتلك الهرمونات الموجودة في سيتوبلازم الخلايا المستهدفة لفعالها مثل خلايا الكبد والخلايا الليمفاوية للغدة التيموسية وخلايا النسيج الدهني وخلايا الكلي والنخامية الغدية ومختلف أجزاء المخ .

فقد المناعة بالجلو كورتيكويدات Immuno suppression by glucocorticoids :

تقع الخلايا المتخصصة في إنتاج الجلوبولين المناعي (Immunoglobulin) بين الأنواع العديدة من الخلايا التي تضمحل ثم تموت تحت تأثير إرتفاع مستويات الجلو كورتيكويدات. وبذا يتأثر إنتاج الأجسام المضادة — إلى حد كبير — بالجلو كورتيكويدات . ويؤدي إرتفاع مستوي الجلو كورتيكويدات في الدم إلى زيادة أعداد الخلايا المنتجة للجلوبولين المناعي . غير أنه تتناقص الإستجابات المناعية عند المعاملة بكميات كبيرة ولمدد طويلة بالجلو كورتيكويدات . وقد يرجع ذلك إلى فقد خلايا المناعة لقدرتها علي تكوين إنزيمات الـ (Lymphokine) والـ (Monokine) اللازمة لإنتاج الأجسام المضادة .

تأثيرات الجلو كورتيكويدات علي خلايا الكبد :

يوضح الشكل التالي التأثيرات البيولوجية للكورتيزول علي الخلية الكبدية :

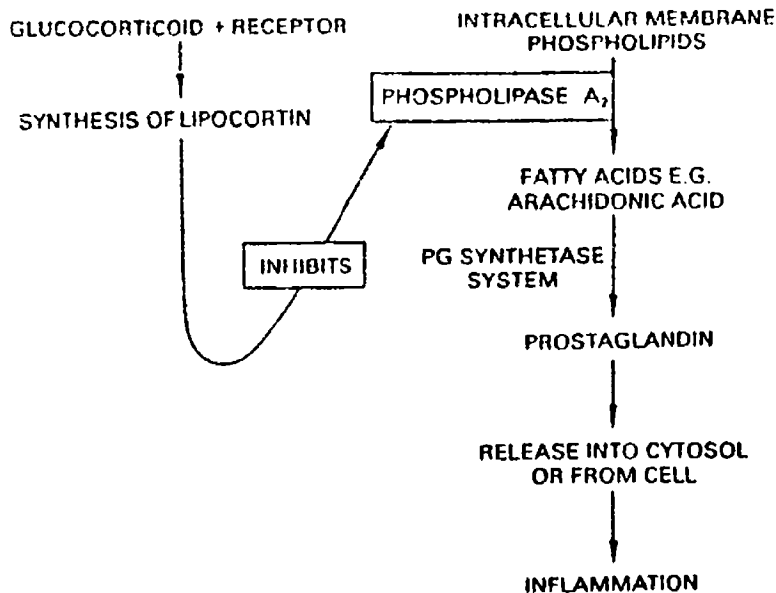


ويتضح من هذا الشكل أنه بعد دخول الكورتيزول داخل الخلية الكبدية عن طريق الانتشار وبعد إرتباطه بمستقبله الخاص الموجود في سيتوبلازم تلك الخلية - ينتقل الهرمون المرتبط بمستقبله داخل نواة الخلية حيث ينبه تكوين الـ (mRNA) الذي يقوم بتخليق بعض البروتينات (الإنزيمات) التي تكسب تلك الخلايا المقدرة علي إظهار إستجابات خلوية لفعل هرمون الكورتيزول . والتي يمكن تلخيصها فيما يلي :

- ١) زيادة تخليق البروتينات - بصفة عامة - في الخلية الكبدية .
- ٢) خفض معدل الإستفادة من الجلوكوز .
- ٣) زيادة معدل تكوين الجلوكوز من اللانثويات (Gluconeogenesis) .

تأثيرات الجلوكوكورتيكويدات المضادة للإلتهاب (Antiinflammatory actions) :

للجلوكوكورتيكويدات القدرة علي تثبيط تخليق البروستاجلاندينات. وينحصر هذا التأثير في كون أن هذه الهرمونات القدرة علي إنتاج بروتين خاص يسمى الماكروكورتين (Macrocortin) وهو ذو وزن جزيئي ٤٠.٠٠٠ ويعمل هذا البروتين علي تثبيط إنزيم الـ (Phospholipase A₂) الموجود علي حدار الخلية والمسئول عن إنفراذ الأحماض الدهنية الطبيعية لإنتاج البروستاجلاندينات مثل حمض الأراكيدونيك (Arachidonic acid) وهو ما يمكن تصويره في الشكل التالي الذي يوضح قدرة الكورتيزول علي منع الإلتهاب :



ولقد أمكن تحديد تتابع نيوكليوتيدات الـ(mRNA) وتتابع الأحماض الأمينية للـ (Lipocortin)

الآدمي نبيته في الشكل التالي :

B

```

Met Ala Met Val Ser Glu Phe Leu Lys Gln Ala Trp Phe Ile Glu Asn Glu
ATG GCA ATG GTA TCA GAA TTC CTC AAG CAG GCC TGG TTT ATT GAA AAT GAA
Glu Gln Glu Tyr Val Gln Thr Val Lys Ser Ser Lys Gly Gly Pro Gly Ser
GAG CAG GAA TAT GTT CAA ACT GTG AAG TCA TCC AAA GGT GGT CUC GGA TCA
Ala Val Ser Pro Tyr Pro Thr Phe Asn Pro Ser Ser Asp Val Ala Ala Leu
GCG GTG AGC CCC TAT CCT ACC TTC AAT CCA TCC TCG GAT GTC GCT GCC TTG
His Lys Ala Ile Met Val Lys Gly Val Asp Glu Ala Thr Ile Ile Asp Ile
CAT AAG GCC ATA ATG GTT AAA GGT GTG GAT GAA GCA ACC ATC ATT GAC ATT
Leu Thr Lys Arg Asn Asn Ala Gln Arg Gln Gln Ile Lys Ala Ala Tyr Leu
CTA ACT AAG CGA AAC AAT GCA CAG CGT CAA CAG ATC AAA GCA GCA TAT CTC
Gln Glu Thr Gly Lys Pro Leu Asp Glu Thr Leu Lys Lys Ala Leu Thr Gly
CAG GAA ACA GGA AAG CCC CTG GAT GAA ACA CTT AAG AAA GCC CTT ACA GGT
His Leu Glu Glu Val Val Leu Ala Leu Leu Lys Thr Pro Ala Gln Phe Asp
CAC CTT GAG GAG GTT GTT TTA GCT CTG CTA AAA ACT CCA GCG CAA TTT GAT
Ala Asp Glu Leu Arg Ala Ala Met Lys Gly Leu Gly Thr Asp Glu Asp Thr
GCT GAT GAA CTT CGT GCT GCC ATG AAG GGC CTT GGA ACT GAT GAA GAT ACT
Leu Ile Glu Ile Leu Ala Ser Arg Thr Asn Lys Glu Ile Arg Asp Ile Asn
CTA ATT GAG ATT TTG GCA TCA AGA ACT AAC AAA GAA ATC AGA GAC ATT AAC
Arg Val Tyr Arg Glu Glu Leu Lys Arg Asp Leu Ala Lys Asp Ile Thr Ser
AGG GTC TAC AGA GAG GAA CTG AAG AGA GAT CTG GCC AAA GAC ATA ACC TCA
Asp Thr Ser Gly Asp Phe Arg Asn Ala Leu Leu Ser Leu Ala Lys Gly Asp
GAC ACA TCT GGA GAT TTT CGG AAC GCT TTG CTT TCT CTT GCT AAG GGT GAC
Arg Ser Glu Asp Phe Gly Val Asn Glu Asp Leu Ala Asn Ser Asp Ala Arg
CGA TCT GAG GAC TTT GGT GTG AAT GAA GAC TTG GCT GAT TCA GAT GCC AGG
Ala Leu Tyr Glu Ala Gly Glu Arg Arg Lys Gly Thr Asp Val Asn Val Phe
GCC TTG TAT GAA GCA GGA CAA AGC AGA AAG GCG ACA GAC GTA AAC GTG TNC
Asn Thr Ile Leu Thr Thr Arg Ser Tyr Pro Gln Leu Arg Arg Val Phe Gln
AAT ACC ATC CTT ACC ACC AGA AGC TAT CCA CAA CTT CGC AGA GTG TTT CAG
Lys Tyr Thr Lys Tyr Ser Lys His Asp Met Asn Lys Val Leu Asp Leu Glu
AAA TAC ACC AAG TAC AGT AAG CAT GAC ATG AAC AAA GTT CTG GAC CTG GAG
Leu Lys Gly Asp Ile Glu Lys Cys Leu Thr Ala Ile Val Lys Cys Ala Thr
TTG AAA GGT GAC ATT GAG AAA TGC CTC ACA GCT ATC GTG AAG TCC GCC ACA
Ser Lys Pro Ala Phe Phe Ala Glu Lys Leu His Gln Ala Met Lys Gly Val
AGC AAA CCA GCT TTC TTT GCA GAG AAG CTT CAT CAA GCC ATG AAA GGT GTT
Gly Thr Arg His Lys Ala Leu Ile Arg Ile Met Val Ser Arg Ser Glu Ile
GCA ACT CGC CAT AAG GCA TTG ATC AGG ATT ATG GTT TCC CGT TCT GAA ATT
Asp Met Asn Asp Ile Lys Ala Phe Tyr Gln Lys Met Tyr Gly Ile Ser Leu
GAC ATG AAT GAT ATC AAA GCA TTC TAT CAG AAG ATG TAT GGT ATC TCC CTT
Cys Gln Ala Ile Leu Asp Glu Thr Lys Gly Asp Tyr Glu Lys Ile Leu Val
TGC CAA GCC ATC CTG GAT GAA ACC AAA GGA GAT TAT GAG AAA ATC CTG GTC
Ala Leu Cys Gly Gly Asn
GCT CTT TGT GGA GGA AAC.....

```

المنطقة الشبكية Zona Reticularis وإنتاج هرمون Dehydroepiandrosterone (DHEA)

تنتج المنطقة الشبكية Zona Reticularis وهي آخر طبقات قشرة غدة فوق الكلية إلى الداخل هرمون الـ Dehydroepiandrosterone (DHEA) والذي يعتبر إندروحين ضعيف يمكن أن يتحول إلى تستوستيرون وأندروستينديول Androstenediol كما يمكن أن يتحول إلى إستروحينات عند وجود نظام إنزيمي معين يعرف بـ Aromatase system enzymes . ويعد هذا الهرمون مادة لازمة لإنتاج الهرمونات الجنسية .

هرمونات المنيرالوكورتيكويدات Mineralocorticoids

يعتبر الألدوستيرون أهم هرمونات المنيرالوكورتيكويدات الذي يتم تخليقه وإفرازه من الطبقة الخارجية لقشرة غدة فوق الكلية المعروفة بإسم الطبقة الحزمية Zona glomerulosa إستجابة لمجموعة من الإشارات تختلف عن تلك المسببة لإفراز الكورتيزول . وللألدوستيرون تأثير علي حفظ الملح وخاصة أيونات الصوديوم . وعليه فهو يعتبر وسيلة من وسائل الجسم لحفظ الإتران الإلكتروليتي (Electrolyte balance) حيث يعمل علي الإحتفاظ (Retention) بالصوديوم والكالسيوم وخروج البوتاسيوم خارج الخلية .

ولللألدوستيرون تأثير بسيط علي تمثيل الكربوهيدرات والبروتينات حيث ينحصر تأثيره في المساعدة علي تكوين الإنزيمات المسئولة عن الأكسدة الفوسفورية . كما أنه ليس له أي تأثير مثير علي هرمون الـ (ACTH) المفرز من النخامية الغدية .

ولا يتوقف إفراز الألدوستيرون فقط علي أسباب داخلية مثل نقص البروتين أو الإضطراب الدموي الديناميكي بل يتوقف علي عوامل خارجية أخرى مثل العطش الشديد أو الإدرار الكثير للبول أو الإسهال أو العقاقير التي تنقص من حجم الدم الساري . بالإضافة إلى إمتصاص السوائل أو نقل الدم أو نقل محلول ملحي . كما يؤثر أيضا محتوى الطعام من الصوديوم والبوتاسيوم علي درجة إفراز الألدوستيرون . وسينم شرح دور الألدوستيرون في الإتران الملحي والمائي بالجسم عند الكلام عن هرمونات الكلية المشاركة في هذا المجال .

هرمونات نخاع غدة فوق الكلية

Hormones of Adrenal Medulla

يتم تخليق وإفراز الكاتيكولامينات Catecholamines من الخلايا العصبية الأدرينالينية الإثارة (Adrenergic) (السمبثاوية) للجهاز العصبي . وتكون تلك الخلايا مع الخلايا الكولينية (Cholinergic) (الجارسمبثاوية) الوسيلتين الرئيسيتين للإتصال العصبي الكيميائي . وتخلق الخلايا الأدرينالينية الإثارة وتفرز النورإبينفرين (Norepinephrin) النورأدرينالين (Noradrenalin) بينما تقوم الخلايا الكولينية بتكوين وإفراز الأسيتيل كولين (Acetylcholine) كما يتم تخليق وإفراز موصلات عصبية (Neurotransmitter) بواسطة العديد من الخلايا العصبية الأخرى مثل :

- ١) الخلايا العصبية المنتجة للسيراتونين Seratonergic neurons
- ٢) الخلايا العصبية المنتجة للدوبامين Dopaminergic neurons
- ٣) الخلايا العصبية المنتجة للميلاتونين Melatonergic neurons
- ٤) الخلايا العصبية المنتجة للإنكفالين Enkephalinergic neurones

كما أمكن إيجاد الإنسيولين في المخ بجانب وجوده في البنكرياس حتي أنه أمكن إعتباره من الموصلات العصبية . وعليه فلا توجد حدود فاصلة واضحة بين الموصلات العصبية التي يفرزها خلايا الجهاز العصبي والهرمونات التي تفرز من الجهاز الهرموني . ويمكن إعتبار الكاتيكولامينات - حتي لحظتنا هذه - هرمونات نخاع غدة فوق الكلية أكثر من كونها موصلات عصبية للجهاز العصبي المركزي . هذا - ويمكن إعتبار النورإبينفرين (النورأدرينالين) موصل عصبي أدريناليني بينما يعتبر الأدرينالين هرمون نخاع غدة فوق الكلية بالإضافة إلي قدرة النخاع علي إفراز القليل من النورأدرينالين . وفي هذه الحالة يتم إفراز الأدرينالين كنتيجة لحدوث الإجهاد البيئي الفجائي (مثل الخوف) .

ويتركب نخاع غدة فوق الكلية من خلايا عصبية متحورة لا تحتوي علي أية محاور أو نهايات عصبية بل هي في الأساس مكونة من أجسام الخلايا العصبية المتحورة لأداء وظائف إفرازية . وعليه فإنه من وجهة النظر الهرمونية - فإن النبضات العصبية الواصلة إلي نخاع غدة فوق الكلية تعمل في الأساس كإشارات تنبيهية - تنتقل بواسطة إشارات من خلايا عصبية كولينية من الجهاز العصبي السمبثاوي بحيث تنتهي عند إقتران عصبي خاص مع الخلايا الكرومافينية الموجودة في نخاع غدة فوق الكلية .

ويرتبط الهرمون الكاتيكولاميني بمستقبله علي الخلايا الكبدية (hepatocyte) وخلايا أخرى محدثة تحلل الجلوكاجون إلي جلوكوز الذي يمر إلي الدورة الدموية لإستعماله كمادة للطاقة جاهزة الإستعمال أثناء حدوث الإجهاد (stress) . وتعمل الكاتيكولامينات علي إحداث بعض التغيرات الفسيولوجية الأخرى ، والتي تشمل تغيرات في ضغط الدم ووظائف القلب والتي تحدث أيضا من خلال المستقبلان لأدرينالينية الإثارة .

ولا يعتبر النظام الإفرازي لنخاع غدة فوق الكلية أساسيا للحياة مثل هرمونات القشرة حيث يمكن إزالة أو إستئصال النخاع جراحيا (Sympathectomy) أو إكلينيكيًا (Clinical) وهو ما يتم إجراؤه في حالات زيادة إفراز الكاتيكولامينات . كما يمكن إستمرار الحياة في حالة إستئصال قشرة غدة فوق الكلية إذا وضع الحيوان في جو خالي من أي إجهاد مع تزويد الحيوان بالأملاح أو العلاج بالجلوكوكورتيكويدات .

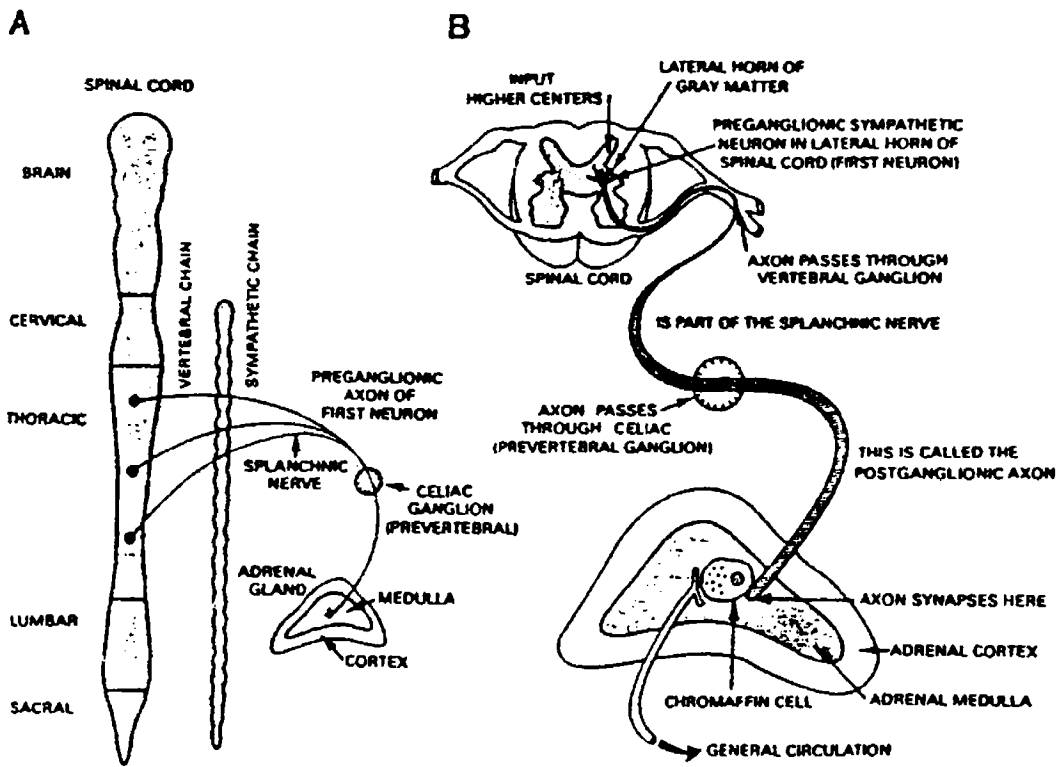
ويظهر الإرتباط بين إستيرويدات القشرة بنخاع الغدة . حيث تعمل الجلوكوكورتيكويدات علي تكوين إنزيم يحول النورأدرينالين إلي أدرينالين في الخلايا الكرومافينية في النخاع . كما يزداد معدل إفراز كل من الأدرينالين والجلوكوكورتيكويدات في حالات حدوث الإجهاد .

ويتكون نخاع الغدة من أصل إكتودرمي من الحافة العصبية (Neural crest)

حيث تنزل خلايا الحافة العصبية للخلايا العصبية السمبثاوية إلى أسفل حيث تهاجر إلى قشرة الغدة مكونة طبعة النخاع . ويحتوي النخاع بعد ذلك علي خلايا مفرزة للنورأدرينالين بالإضافة إلى خلايا أخرى مفرزة للأدرينالين . وتشير قدرة النخاع علي إفراز النورأدرينالين إلى وجود علاقة بين خلايا النخاع والخلايا العصبية السمبثاوية البعد عقدية .

ولقد أصبح من الثابت وجود تراكيب واحدة - علي مستوي الجهاز العصبي - مسؤولة عن إحداث الإثارة إلى كل من قشرة غدة فوق الكلية ونخاعها . وعليه فيعتبر الجهاز الحافي (Limbic system) في الجهاز العصبي المسئول عن إحداث التنبيه المبكر ثم يأتي بعد ذلك الهيوثالاماس . ويؤدي التنبيه الكهربائي للأتوية الظهرية المتوسطة (Dorsomedial nuclei) والمناطق الخلفية للهيوثالاماس - من الناحية التحريية - إلى زيادة إفراز كل من الأدرينالين والنورأدرينالين من نخاع غدة فوق الكلية . ويوجد احتمال لوجود مراكز منفصلة في الهيوثالاماس مسؤولة عن إفراز أي من الأدرينالين والنورأدرينالين . حيث توجد مواقف خاصة تؤدي إلى إفراز أي من هذين الهرمونين الكاتيكولامينيين . تنتقل الإشارات العصبية الصادرة من الهيوثالاماس إلى الجهاز العصبي السمبثاوي - وعلي الأخص إلى الخلايا العصبية الواقعة عند القرن الجانبي للطبقة الرمادية (Lateral horn grey matter) للحبل الشوكي في المنطقة الصدرية القطنية (Thoracolumbar) . ترسل هذه الخلايا محاورها الطويلة التي تنتقل في الأعصاب الحشوية (Splanchnic nerves) مارة بالعقدة البطنية (Celiac ganglion) مستمرة حتي نخاع غدة فوق الكلية . حيث تفرز هذه الخلايا العصبية الأولي الأسيتيل كولي (Acetylcholine) من نهاية العصب . يرتبط الأسيتيل كولين بمستقبله عند الإتصال الإقتراني (Synaptic junction) ويوجد هذا المستقبل علي جسم خلية عصبية ثانية في هذه السلسلة . وتعتبر الخلية الكرومافينية المتخصصة في نخاع الأدرينال هي الخلية العصبية الثانية في هذه الحالة ويمكن إعتبار الخلية الكرومافينية ذاتها خلية عصبية سمبثاوية بعد عقدية منحورة

(Modified postganglionic sympathetic neuron) وهي خلية مشابهة للخلية الثانية للجهاز العصبي السمبثاوي حيث تفرز الكاتيكولامينات مباشرة في تيار الدم . ولم يعرف بالضبط حتى الآن طبيعة الإشارات الصادرة عند بداية هذا التنبيه . وقد ينبه الجهاز الحافي للهيوثالاماس كهربيا عن طريق تغييره لقوة الإشارة الكهربائية . ويبدو أن طريقة إنتقال الإشارة من الهيوثالاماس إلى الجهاز العصبي السمبثاوي تكون عصبية . ويمثل الشكل التالي طريقة التنبيه العصبي للخلايا الكرومافينية في نخاع الأدرينال عبر الجهاز العصبي الذاتي .

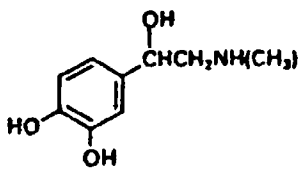


ويمثل الجزء (A) من الشكل طريقة الإتصال بين الجهاز العصبي المركزي ونخاع الأدرينال . حيث تنبعث الإشارات العصبية من الهيوثالاماس إلى أسفل الحبل الشوكي (Spinal cord) - في إتجاه هابط لإرادي - حتى تصل إلى مستوى مناسب في الحبل الشوكي (عادة ما تكون الفقرة السابعة الصدرية) . حيث تنتقل الإشارة بعد ذلك من الفقرة السابعة عبر المحور القبل عقدي الطويل الذي يمر خلال العقدة الحشوية (Celiac ganglion) حيث تنبه نخاع الأدرينال عن

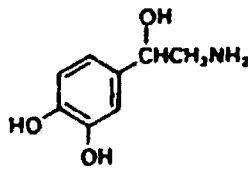
طريق إفراز الأستيل كولين عند مستوي الخلية الكرومافينية في نخاع الأدرينال . أما الجزء (B) من الشكل فيمثل تفاصيل طريقة إنتقال التنبيه العصبي الميين في الجزء (A) من الشكل .
التركيب الكيميائي هرمونات نخاع غدة فوق الكلية :

يمثل الشكل التالي (A) تركيب النورإبينفرين (النورأدرينالين) والإبينفرين (الأدرينالين) والعديد من المركبات الأخرى ذات النشاط المشابه لهما . لاحظ أن الرقم الموجود بين القوسين قرين كل مركب يمثل درجة النشاط النسبي للمركب الشبيه بالنسبة للإبينفرين الذي يمثل درجة نشاطه (1.0) .

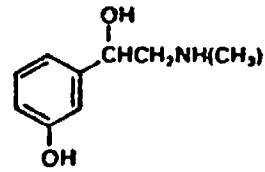
A



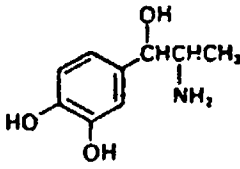
Epinephrine (1.0)



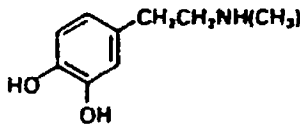
Norepinephrine (1.2)



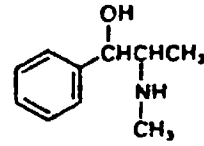
Phenylephrine (0.11)



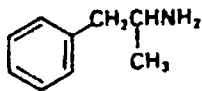
Nordephrine (0.08)



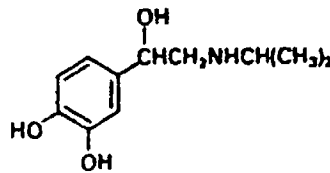
Epinine (0.017)



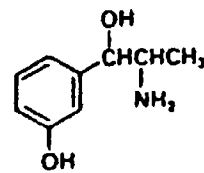
Ephedrine (0.01)



Amphetamine (0.0024)



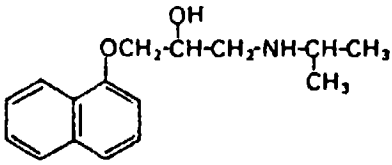
Isoproterenol (depressor)



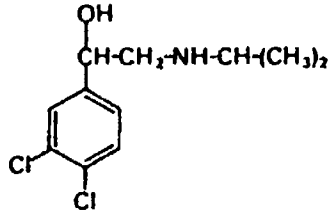
Deoxynordephrin (0.08)

وتمثل الشكل التالي (B) المركبات المتعارضة مع مستقبلات β - adrenergic receptors أما المركبات في الشكل (C) فتمثل المركبات المتعارضة مع مستقبلات α - adrenergic receptors

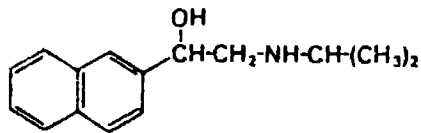
B



Propranolol

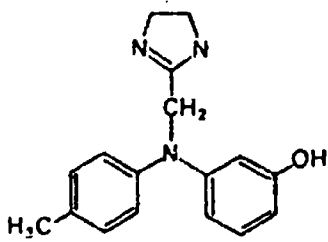


Dichlorisoproterenol

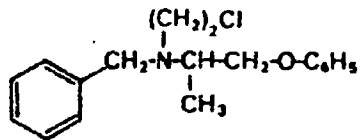


Pronethalol

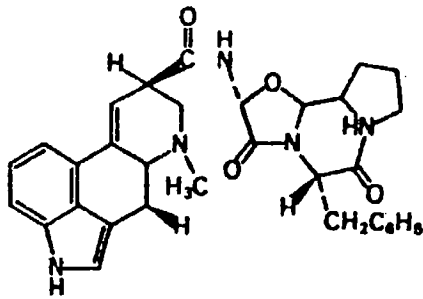
C



Phentolamine



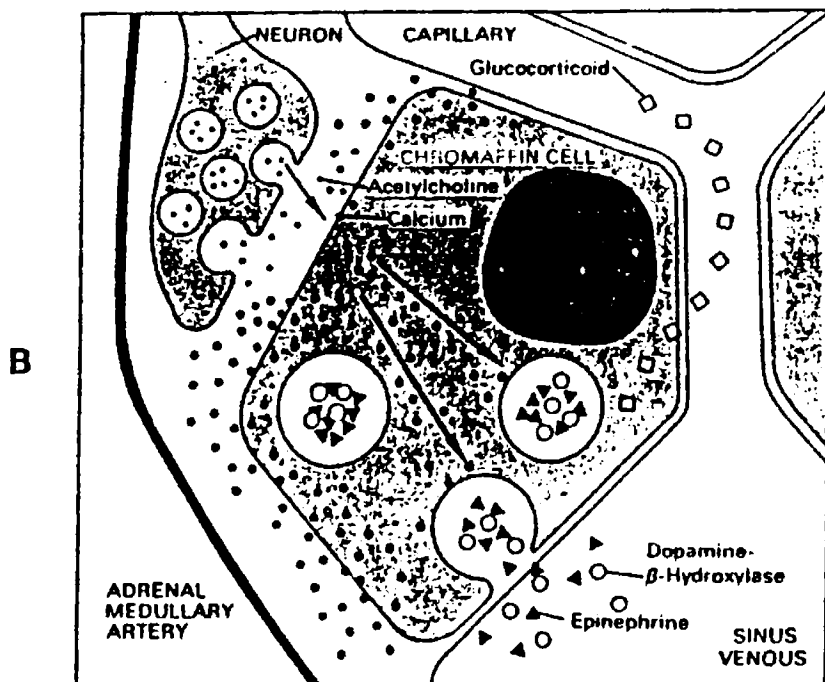
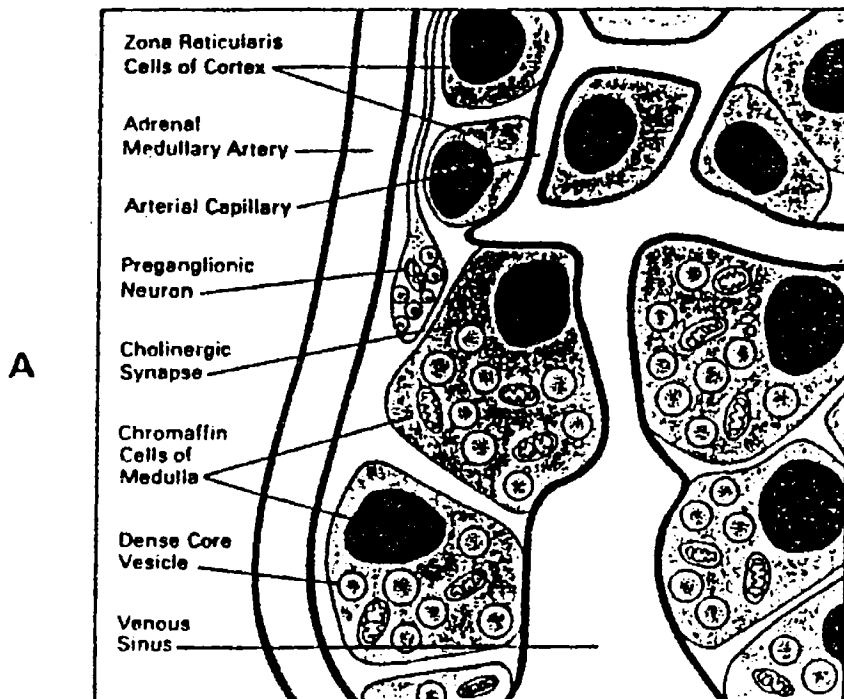
Phenoxybenzamine



Ergotamine

العلاقات التركيبية والوظيفية بين كل من الجهاز العصبي وقشرة غدة فوق الكلية بالخلايا الكرومافينية للنخاع :

توضح الأشكال التالية علاقة الخلايا الكرومافينية لنخاع غدة فوق الكلية بالإمداد العصبي من الخلايا العصبية العقدية (preganglionic neuron enervation) والمواد التركيبية الداخلة في تخليق الإبينفرين وخروج الكاتيكولامينات كإستجابة لإفراز الأسيتيل كولين :



ويوضح الشكل (A) العلاقة الوظيفية بين قشرة ونخاع غدة فوق الكلية في تنظيم تخليق كاتيكولامينات النخاع . وفيه يتبين لنا وصول جلو كورتيكويدات القشرة - التي تنبه الانزيمات المحفزة لتحويل النورإبينفرين إلى إبينفرين - إلى خلايا الكرومافين عن طريق الاوعية الدموية (Capillaries) الموضحة في الشكل (B) .

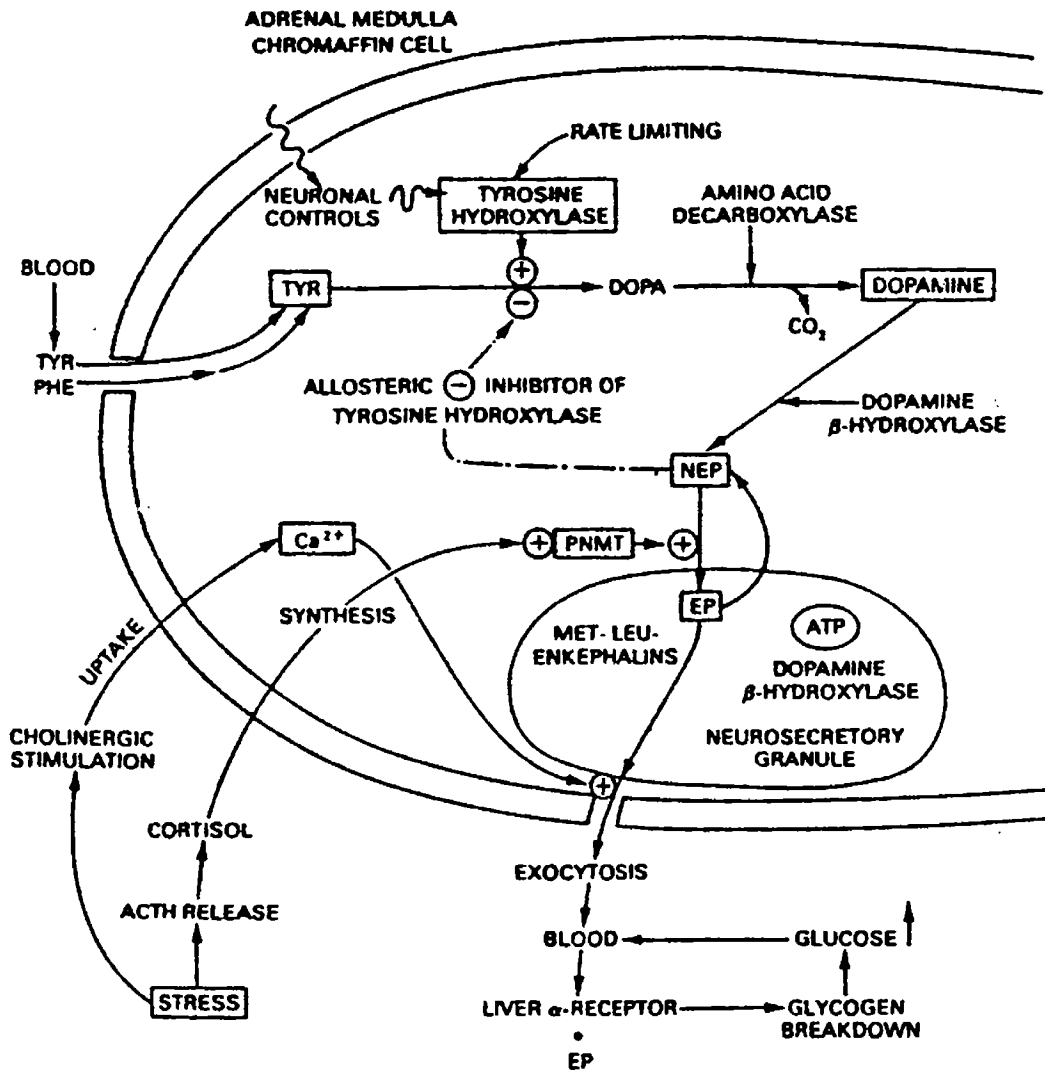
ويوضح الشكل (B) إنطلاق (discharge) أو إفراز الكاتيكولامينات من حبيبات التخزين في خلايا الكرومافين بعد التنبيه الحاد من الألياف العصبية والنتاج من إفراز الأسيتيل كولين . كما يلاحظ دخول الكالسيوم إلى تلك الخلايا مسببا إندماج (fusion) حدار الحويصلات الإفرازية بالغشاء البلازمي لخلية الكرومافين مما يسبب التخلاق الخلوي (exocytosis) وخروج محتويات تلك الحبيبات الإفرازية .

وتغمر إفرازات القشرة من جلو كورتيكويدات نخاع الغدة وهي في طريقها إلى الدورة الدموية الجهازية . ولما كانت الإشارات التنبيهية المسببة لإفراز الإبينفرين من النخاع هي ذاتها المسببة لإفراز جلو كورتيكويدات من القشرة لذا يكون هناك إمداد جاهز ومتاح من الكورتيزول للنخاع لتشجيع استمرار تحويل النورإبينفرين إلى إبينفرين .

إن الإشارات المسببة لتنبيه هرمون الـ (ACTH) لخلايا المنطقة الخزمية في القشرة تنبه أيضا إفراز حبيبات إفرازية عصبية عن طريق الجهاز الحافي (limbic system) والهيوثالاماس والجهاز العصبي الذاتي من الخلايا الكولينية (Cholinergic neurons) والتي تقوم بإفراز الأسيتيل كولين الذي يقترن بمستقبلاته على خلايا الكرومافين . ويتم ترتيب بعض الجزئيات الكبيرة في غشاء الخلية - والتي قد تشمل الفوسفوليبيدات - وإعادة تكوين ممرات الكالسيوم بما يسمح بدخول أيونات الكالسيوم في الفراغ خارج الخلية . وتسهل أيونات الكالسيوم بطريقة أو بأخرى إفراز الحبيبات الإفرازية العصبية . وربما يتم ذلك نتيجة إرتباط أيونات الكالسيوم بهذه الحبيبات الإفرازية أو بإرتباطها بالغشاء البلازمي للخلايا محدثة إفراز خارجي لتلك الحبيبات الإفرازية داخل الجيب الوريدي (Venous sinus) ثم إلى الشريانيات .

التخليق الحيوي للكاتيكولامينات :

تم عمليات التخليق الحيوي للكاتيكولامينات (هرمونات نخاع غدة فوق الكلية) داخل خلايا الكرومافين بالخطوات المبينة بالشكل التالي الذي وضعنا اسفله معني الإختصارات



TYR = Tyrosine , PHE = Phenylalanine , DOPA = Dihydroxyphenylalanine
 DOPAMINE = dihydroxyphenylacetylamine, PNMT = Phenylethanolamine N-methyltransferase, EP = epinephrine , NEP = norepinephrine

من الرسم يتبين لنا أن الإبينفرين (الأدرينالين) يتكون من الحمض الأميني التيروسين (Tyrosine) أو الفينيل ألانين (Phenylalanine) الذي يدخل من الدم إلى خلايا الكروما فين ثم يتحول الحمض الأميني الفينيل ألانين إلى الحمض الأميني التيروسين وذلك بإدخال مجموعة (OH) على ذرة الكربون رقم (٣). ثم يمر التيروسين بالتفاعلات التالية لتكوين الإبينفرين (أو الأدرينالين)

(١) يتحول التيروسين إلى مركب Dihydroxyphenylalanine والمعروف اختصاراً (DOPA) وذلك بتفاعل أكسدة بواسطة إنزيم (Tyrosine hydroxylase) وفيه يتم إدخال مجموعة (OH) على ذرة الكربون رقم (٤) .

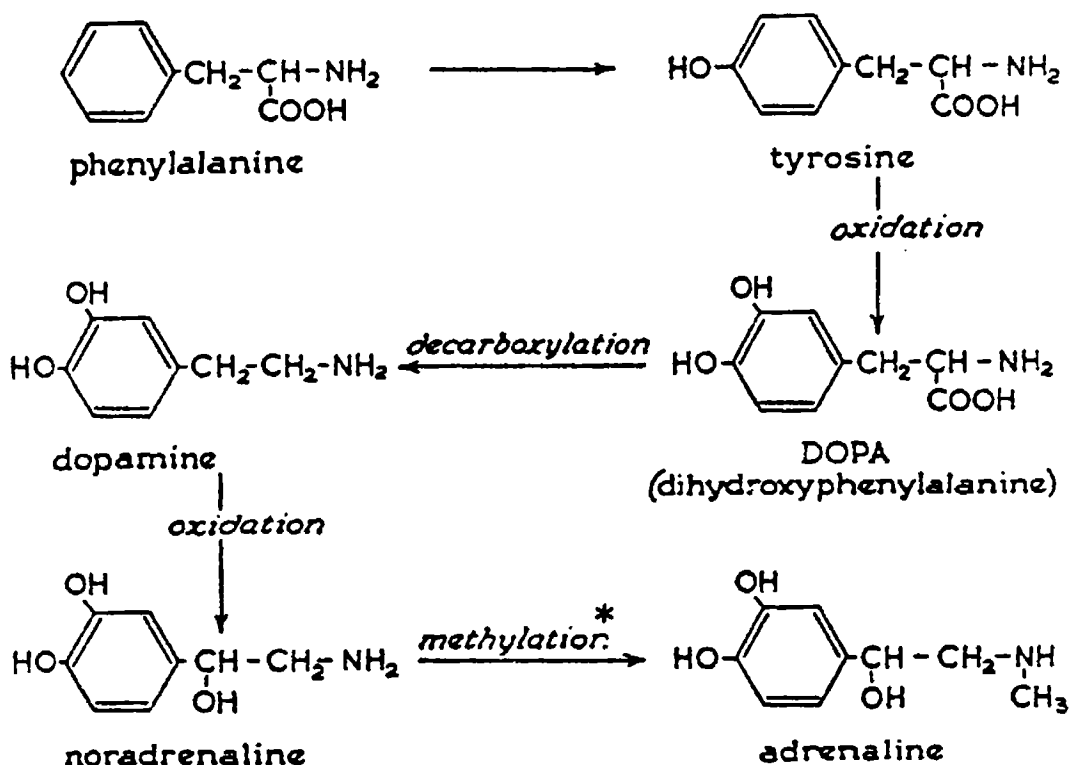
(٢) يتحول الـ (DOPA) إلى (DOPAMINE) 3,4 dihydroxyphenylacetylamine بواسطة إنزيم (L - amino acid decarboxylase) وذلك بنزع مجموعة الكربوكسيل وهو التفاعل المعروف بـ (Decarboxylation) .

(٣) يدخل الـ (DOPAMINE) داخل الحبيبات الإفرازية العصبية حيث يتحول إلى النورإبينفرين أو النورأدرينالين بتفاعل أكسدة (Oxidation) .

(٤) يخرج النورإبينفرين خارج الحبيبات الإفرازية ليتم مثلنتته (Methylation) أي إكتسابه مجموعة ميثايل عند نهاية السلسلة الجانبية وذلك بمساعدة إنزيم الـ (PNMT) اختصاراً للإسم (Phenylethanolamine N - Methyltransferase) والذي يوجد في السائل الخلوي لخلايا الكرومافين. وتأتي مجموعة الميثايل من الـ (S - adenosyl methionine)

(٥) يتم تحريك الإبينفرين المتكون مرة أخرى إلى الحبيبات الإفرازية العصبية ليتم تخزينه حتى وقت إفرازه . ويتم إعادة دخول الإبينفرين إلى داخل الحبيبات الإفرازية بواسطة إنزيم الـ (ATPase) الموجود على غشاء الحبيبة الإفرازية .

ويمكن تصوير تلك التفاعلات فيما يلي :



* The methyl group comes from S-adenosyl methionine.

مكونات الحبيبات الإفرازية العصبية وإفرازها :

تحتوي الحبيبات الإفرازية العصبية (Neurosecretory granules) علي ما يأتي :

- | | |
|----------------|-------------------------------------|
| 1) ATP | 2) Dopamine β - hydroxylase |
| 3) Enkephalins | 4) Enkephalin - containing peptides |

وتتميز محتويات الحبيبات الإفرازية بكونها حمضية وهي الظروف اللازمة لثبات الإبينفرين . ويعطي فقد خلايا الكرومافين لإنزيم الـ Dopamine β - hydroxylase عند إفراغ محتويات الحبيبات الإفرازية سببا منطقيا لوجوب مرور وقت كافي علي تلك الخلايا لتكوين وإنتاج الإبينفرين بمستويات عالية مرة أخرى . ويرتبط ذلك بالوقت اللازم لإعادة تخليق هذا الإنزيم (Dopamine β - hydroxylase) . ويسبب الإبينفرين المفرز إنقباض الجهاز الوعائي كما يؤدي إلي إنحلال الجليكوجين في الكبد . وتقع هاتين العمليتين تحت التأثير المنظم (α receptors) .

وتظهر الإنكفاليينات (Enkephalins) تأثير محدد علي الجهاز العصبي المركزي . ولم يعرف حتي الآن مصير تلك الهرمونات التي تفرز داخل تيار الدم من نخاع غدة فوق الكلية ويتناسب مقدار المفرز من الإنكفاليينات من الحبيبات الإفرازية لنخاع غدة فوق الكلية مع كمية المفرز من الإبينفرين حيث يتم تخزين الإنكفاليين في الحبيبات الإفرازية مع الإبينفرين .

وكما سبق أن بينا - فإنه يجب أن يدخل الإبينفرين إلي الحبيبات الإفرازية في خلايا الكرومافين بعد تحوله بواسطة إنزيم الـ (PNMT) ويتم تنيه هذا الدخول بواسطة أيونات الماغنسيوم والـ (ATP) المرتبط بأيونات الإيدروجين . ويوجد إنزيم الـ (Mag. ATPase) ومكان إنتقال الأنيونات كجزء من التركيب الجزئي في غشاء حبيبات الكرومافين. كما تتفق ظروف البيئة الداخلية الحمضية للحبيبات الإفرازية (pH 5.7) مع درجة الـ (pH) الملائمة لإنزيم الـ (Dopamine β - hydroxylase) وهو (pH5.5) وهو ما يشرح وجود حيز منفصل لعمل هذا الإنزيم وهو الحبيبات الإفرازية .

ويلعب البروستاجلاندين (PGE) دورا هاما في تنظيم نشاط نخاع غدة فوق الكلية عن طريق تأثيره علي معدل إفراز الإبينفرين من حبيبات الكرومافين .

تنظيم التخليق الطبيعي للكاتيكولامينات :

يعتبر إنزيم الـ (tyrosine hydroxylase) هو الإنزيم المحدد لمعدل حدوث تفاعلات التخليق الطبيعي للإبينفرين . ويمكن تثبيط هذا الإنزيم بواسطة النورإبينفرين . ويبدو أن لك (ACTH) - المنبه للتخليق الحيوي لإسترويدات القشرة - القدرة علي الإتحاد بغشاء خلية الكرومافين في النخاع فيزيد من الـ (cAMP) داخل تلك الخلايا ، وينشط إرتفاع مستوي الـ (cAMP) إنزيم البروتين كيناز (Protein kinase) الذي قد يعمل علي فسفرة بعض البروتينات في الخلية . وقد ينتقل البروتين كيناز المنشط داخل الخلية حيث يعمل علي تنشيط زيادة معدل تكوين إنزيم الـ (tyrosine hydroxylase) .

وتقع مستويات إنزيم الـ (tyrosine hydroxylase) أيضا تحت تأثير التنظيمات العصبية . ومن جهة أخرى لا يقع إنزيم الدوباميديكاربوكسيلاز (Dopa decarboxylase) تحت أي تنظيم هرموني أو عصبي . غير أن إنزيم (Dopamine β - hydroxylase) يقع تحت التنظيم العصبي كما يتأثر مستواه داخل الخلية وبالتالي داخل الحبيبات الإفرازية العصبية بهرمون الـ (ACTH) عن طريق تأثير الأخير علي الـ (cAMP) داخل خلايا الكرومافين . ويمكن دفع تكوين إنزيم الـ (PNMT) بواسطة الكورتيزول المنظم بواسطة مستقبل الجلوكوكورتيكويد الموجود في السيتوبلازم .

وتبلغ فترة نصف العمر (half - life) لإنزيم الـ (tyrosine hydroxylase) حوالي ثلاثة أيام . ويؤدي منع التنبه العصبي لغدة فوق الكلوية (بقطع العصب الحشوي) إلي منع زيادة معدلات تكوين إنزيم الـ (tyrosine hydroxylase) والـ (Dopamine β - hydroxylase) في الحيوانات المعرضة للإجهاد (Stress) بينما يظل إنزيم الـ (PNMT) كما هو في حالة إطالة فترة الإجهاد . وعليه يمكن إستنتاج أن التنبه العصبي لازم لتنبه تكوين إنزيم الـ (tyrosine hydroxylase) والـ (Dopamine β - hydroxylase) . ويلاحظ زيادة القدرة علي تكوين كميات إضافية من الكاتيكولامين عند تكرار الإجهاد أو حدوثه لفترة طويلة والمسببين لزيادة كمية المفرز من الإبينفرين بشكل كبير . ويؤدي ذلك أيضا إلي زيادة معدل تكوين الإنزيمات اللازمة للتخليق الحيوي للكاتيكولامينات .

العوامل المؤثرة علي إفراز هرمونات نخاع غدة فوق الكلوية :

تقع إفرازات النخاع تحت تأثير الأعصاب الحشوية (Splanchnic nerves) وهي أعصاب جارسمبثاوية (Cholinergic) تؤثر عن طريق إفرازها للأستيل كولين من نهاياتها الموجودة في النخاع . ويستعمل الأستيل كولين في تنبيه خلايا الكرومافين لإمتصاص الكالسسيوم مما يزيد من إفرازها للإبينفرين والنورإبينفرين .

ويؤدي إزالة أنسجة النخاع كلية أو قطع الأعصاب المغذية لغدة فوق الكلية - وكلها معاملات من شأنها تقليل كمية المفرز من الإبينفرين والنورإبينفرين - إلى حدوث معاناة شديدة للحيوان إذا تعرض لظروف بيئية غير عادية . أي أن أهمية النخاع تبرز فقط في حالات الطوارئ (Emergency) وتحت الظروف البيئية الغير عادية . لذا تسمى هرمونات النخاع بهرمونات المفاجأة أو هرمونات الكر والفر والشجار (Fight, Fright and Flight) حيث تفرز بكميات كبيرة في حالات الإجهاد (stress) سواء النفسي أو الجسمي. وهي تساعد الحيوان علي تحمل الإجهاد بعمل أفعال لا يستطيع عملها أو تحملها تحت الظروف العادية .

التمثيل الغذائي للكاتيكولامينات :

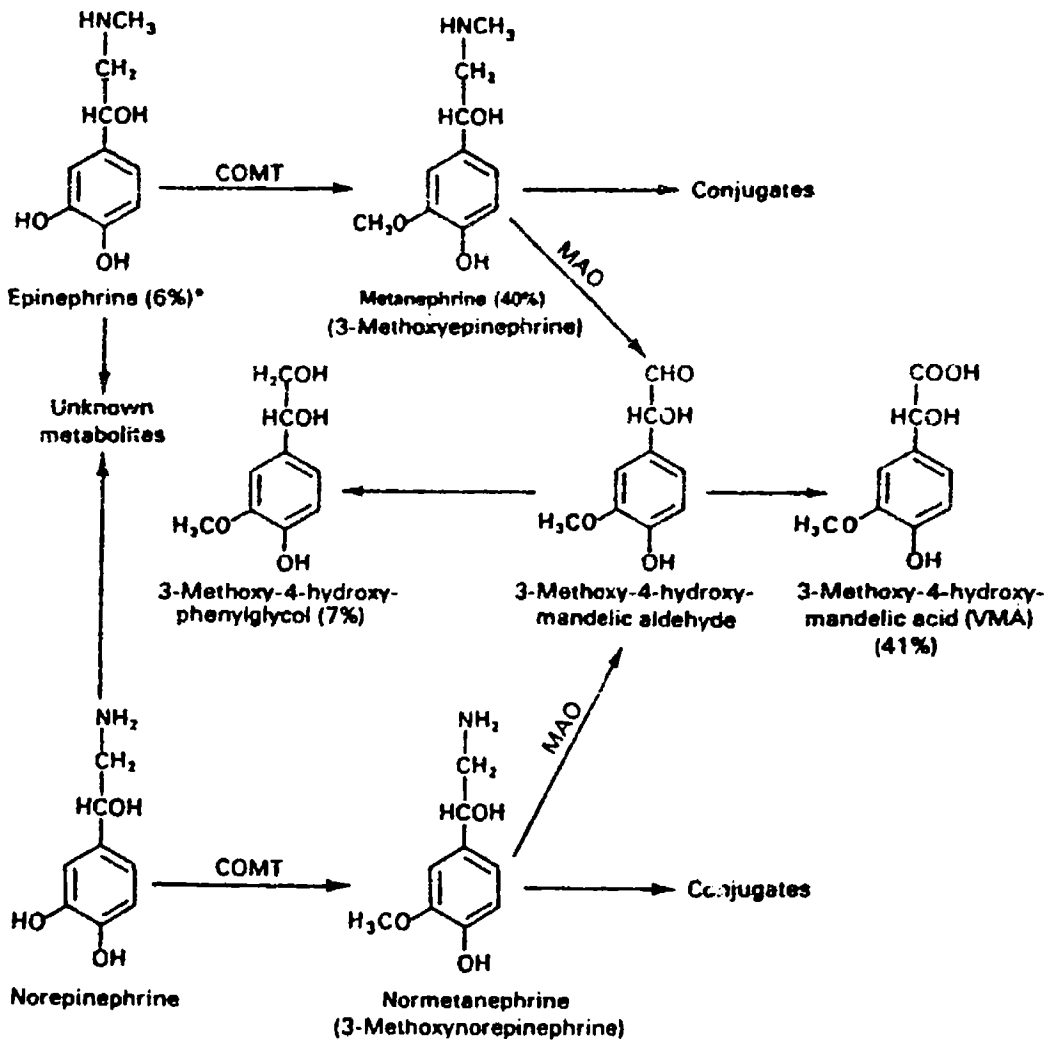
أولا : التمثيل الغذائي في الكبد : يعتبر الكبد المكان الرئيسي الذي يحدث فيه التمثيل الغذائي للإبينفرين والنورإبينفرين . وتم هذه العملية في الكبد بالطريقة التالية :

(١) تفاعل ميثلة (Methylation) : وفيه يتم إبدال ذرة الإيدروجين بمجموعة الإيدروكسيد الموجودة علي ذرة الكربون علي الموقع رقم (٣) في الحلقة أو علي مجموعة الإيدروكسيد المجاورة في أحيان قليلة ويتكون نتيجة لذلك Corresponding 3 - methoxy derivatives هي 3 - methoxyepinephrine في حالة الإبينفرين و 3 - methoxynorepinephrine في حالة النورإبينفرين ويقوم بهذا التفاعل إنزيم Catechol O-methyl transferase (COMT) وهو إنزيم واسع الانتشار وعلي الأخص في الكبد والكلي كما يوجد أيضا عند النهايات العصبية . ويوجد هذا الإنزيم في سيتوبلازم تلك الخلايا وقد يوجد علي غشائها الخلوي .

(٢) تفاعل أكسدة للمركبات الناتجة من التفاعل السابق : حيث يتم أكسدة المركبات الناتجة من التفاعل السابق بواسطة إنزيم الـ (MAO) Monoamine oxidase مكونة مركب ألدهيدي يعرف بإسم 3 - Methoxy - 4 - hydroxy - mandelic aldehyde ويوجد إنزيم الـ (MAO) في ميتوكوندريا خلايا الكبد والكلي غير أنه لا يوجد عند النهايات العصبية .

٣) ويتحول الألدهيد المتكون 3 - Methoxy - 4 - hydroxy - mandelic aldehyde إلى حمض 3 - Methoxy - 4 - hydroxy - mandelic acid بواسطة إنزيم Aldehyde dehydrogenase . وقد يختزل الألدهيد أيضا حيث يكون كحول 3 - Methoxy - 4 - hydroxy - phenylglycol

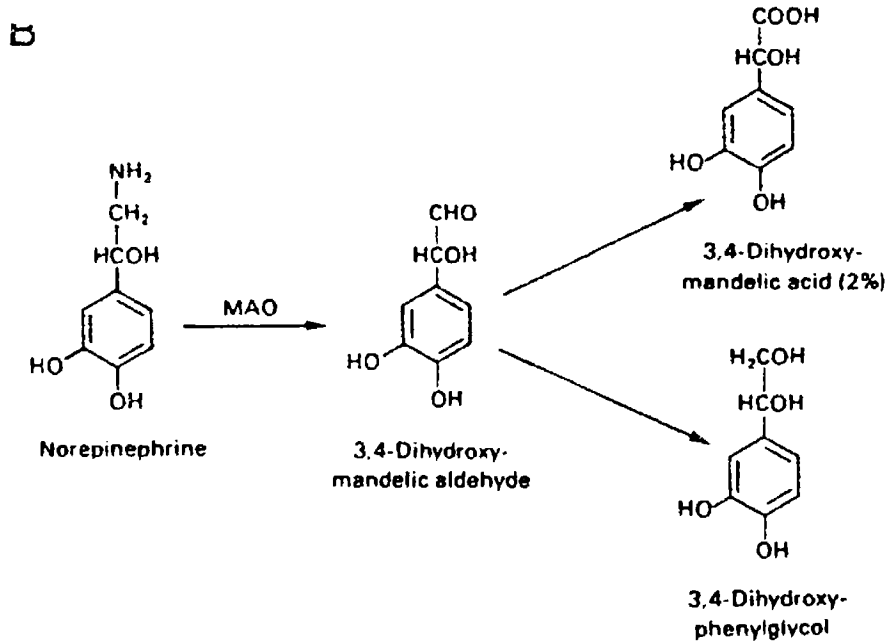
ويتم إفراز نواتج التمثيل الغذائي في البول علي صورة مرتبطة كمرکبات glucuronides أو sulfates إلا أن الصورة الأخيرة هي الأكثر شيوعا . ويمكن تصوير التفاعلات التمثيلية السابق الإشارة إليها كما يأتي :



ثانيا : التمثيل الغذائي للنورإبينفرين في النهايات العصبية الأدرينية :

يتم أكسدة النورإبينفرين بواسطة إنزيم الـ Monoamine oxidase (MAO) حيث يتحول إلى 3,4-Di hydroxy - mandelic aldehyde ، ثم قد يتحول المركب الأخير إلى حمض الـ 3,4-Di hydroxy - mandelic acid أو كحول الـ 3,4-Dihydroxy - phenylglycol

وهو ما تصوره التفاعلات الآتية :



التأثيرات البيولوجية العامة للكاتيكولامينات :

تلخص أهم التأثيرات البيولوجية لهرمونات نخاع غدة فوق الكلية فيما يلي :

- (١) تؤدي زيادة إفراز هرمونات النخاع إلى إرتفاع ضغط الدم الشرياني نتيجة لإنقباض الشرايين . ولا تتأثر جميع الشرايين بدرجة واحدة بل تتفاوت في مدى إستجابتها لفعل هذه الهرمونات . فأقوي الشرايين تتأثر هي الشرايين الحشوية . بينما تكون الشرايين الرئوية وشرايين الرأس أقلها إستجابة . كما توسع هرمونات النخاع شرايين عضلات الجسم والقلب . فتقل بذلك كمية الدم الواردة إلى الجلد والأحشاء مع زيادة الكمية

- المغذية للقلب والعضلات اللاإرادية والجهاز العصبي فيسهل القيام بالمجهودات الشاقة
- (٢) تساعد هرمونات النخاع علي إرخاء عضلات الشعب الهوائية فيوسعها ويسهل التنفس
- (٣) تزيد من سعة الأوكسوجين للدم عن طريق تأثيرها علي الطحال . حيث يدفع الطحال بمحتوياته من الدم الغني بالكرات الدموية الحمراء (الهيموجلوبين) .
- (٤) تزيد هذه الهرمونات سرعة التمثيل الغذائي القاعدي (BMR) بنسبة تصل إلي ٢٠٪. كما تساعد علي تحويل الجليكوجين إلي جلوكوز فيرتفع نسبته في الدم فتتنشط العضلات .
- (٥) تضعف من حركة عضلات المعدة والأمعاء والمثانة والرحم ولو أن تأثيرها علي الأخير يختلف باختلاف الحمل . فبينما تضعف عضلات الرحم في الإناث الغير حوامل نجدها تقبض عضلات الرحم في الحوامل . ويساعد هذه الهرمونات علي إنقباض عضلات البروستاتا والحويصلات المنوية والحالب والشرج والقولون والبواب .
- (٦) تزيد هذه الهرمونات من قابلية الدم للتجلط نتيجة لزيادة مقدرة الكبد علي تكوين الفيبرينوجين مما يساعد علي سرعة تكوين الجلطة الدموية ووقوف النزيف .
- (٧) يساعد علي زيادة مقدرة العضلات الهيكلية للمجهود الشاق .
- (٨) ترفع هذه الهرمونات من درجة حرارة الجسم .
- (٩) تؤدي إلي جحوظ العينين نتيجة لإنقباض عضلات الجفن إلي أعلي ويوسع إنسان العين نتيجة لإنقباض عضلاته الموسعة كما يؤدي إلي إنقباض عضلات الشعر فينتصب .
- وتؤثر الكاتيكولامينات من خلال زوج من المستقبلات الموجودة علي السطح الخارجي للغشاء الخلوي والتي تنتج تأثيرات عكسية . وهي نفس الظاهرة الموجودة في البروستاتاجلاندينات والتي سيأتي الكلام عنها فيما بعد . ونلخص في الجدول التالي التأثيرات العكسية للكاتيكولامينات في مختلف الأنسجة نقلا عن W.F. Ganong عام ١٩٧٧ في كتابه المعنون "الجهاز العصبي" والمنشور Lange Medical Publications , Los Altos , California

Effector organs	Cholinergic impulse response	Receptor type	Adrenergic impulse response
Eye			
Radial muscle of iris	—	α	Contraction (mydriasis)
Sphincter muscle of iris	Contraction (miosis)	—	—
Ciliary muscle	Contraction for near vision	β	Relaxation for far vision
Heart			
S-A node	Decrease in heart rate; vagal arrest	β^p	Increase in heart rate
Atria	Decrease in contractility, and (usually) increase in conduction velocity	β^p	Increase in contractility and con- duction velocity
A-V node and conduc- tion system	Decrease in conduction ve- locity A-V block	β^p	Increase in conduction velocity
Ventricles	—	β^p	Increase in contractility, conduc- tion velocity, automaticity, and rate of idiopathic pacemakers
Blood vessels			
Coronary	Dilatation	α	Constriction
Skin and mucosa	—	β	Dilatation
Skeletal muscle	Dilatation	α	Constriction
Cerebral	—	α	Constriction
Pulmonary	—	α	Constriction (slight)
Abdominal viscera	—	α	Constriction
Renal	—	β	Dilatation
Salivary glands	Dilatation	α	Constriction
Lung			
Bronchial muscle	Contraction	β	Relaxation
Bronchial glands	Stimulation	—	Inhibition (?)
Stomach			
Motility and tone	Increase	β	Decrease (usually)
Sphincters	Relaxation (usually)	α	Contraction (usually)
Secretion	Stimulation	—	Inhibition (?)
Intestine			
Motility and tone	Increase	α, β	Decrease
Sphincters	Relaxation (usually)	α	Contraction (usually)
Secretion	Stimulation	—	Inhibition (?)
Gallbladder and ducts	Contraction	—	Relaxation
Urinary bladder			
Detrusor	Contraction	β	Relaxation (usually)
Trigone and sphincter	Relaxation	α	Contraction
Ureter motility and tone	Increase (?)	—	Increase (usually)
Uterus	Variable	α, β	Variable
Male sex organs	Erection	—	Ejaculation
Skin			
Pilomotor muscles	—	α	Contraction
Sweat glands	Generalized secretion	α	Slight, localized secretion ^d
Spleen capsule	—	α	Contraction
Adrenal medulla	Secretion of epinephrine and norepinephrine	—	—
Liver	—	α	Glycogenolysis
Pancreas			
Acini	Secretion	—	—
Islets	Insulin secretion	α	Inhibition of insulin secretion
Salivary glands	Profuse, watery secretion	β	Insulin secretion
Lacrimal glands	Secretion	α	Thick, viscous secretion
Nasopharyngeal glands	Secretion	—	—
Adipose tissue	—	β	Lipolysis
Juxtaglomerular cells	—	β	Renin secretion

وتختلف تلك الإستجابات نتيجة لإختلاف المستقبل الموجود علي حدار الخلية الواحدة أو علي حدر الخلايا المختلفة والتي تعرف بإسم α and β adrenergic receptors وتنحصر الإستجابة لمستقبل (α) في أنه يوخر سمات التحرك الأيوني داخل الخلية (أيونات الكالسيوم بالذات) بينما تعمل مستقبلات (β) علي تنيبه إنزيم Adenylate cyclase ومستوي الـ (AMP) داخل الخلايا . ويصعب تمييز النوعين من المستقبلات وذلك لإمكانية كل منهما الإرتباط بالمواد التي يمكنها الإرتباط بالآخر . وينقسم كل قسم من هذه المستقبلات إلي تحت قسم والذي يختلف ميكانيكية فعله عن الآخر . ويبدو هذا واضحا بالنسبة لمستقبلات (α) حيث يوجد مستقبلات ($\alpha 1$) ومستقبلات ($\alpha 2$) . وتعمل مستقبلات ($\alpha 1$) علي تنظيم تحريك أيونات الكالسيوم بينما تعمل مستقبلات ($\alpha 2$) علي تثبيط إنزيم الـ Adenylate cyclase . ويمكن تمييز مستقبلات (α) و (β) عن طريق تحديد ترتيب درجة ميله النوعي للمركبات المختلفة وعلي الأخص عند إستعمال مثبطات نوعية لكل نوع من هذه المستقبلات فيرتبط مستقبلات (α adrenergic) بالمواد التالية والتي تتنافس فيما بينها علي الإرتباط به بدرجة ميل مختلفة يمكن ترتيبها بدأ من الأعلى ميلا كالاتي :

Epinephrine > Phenylephrine > Isoproterenol .

بينما يكون الترتيب بالنسبة لمستقبل (β adrenergic) كالاتي :

Isoproterenol > Epinephrine > Norepinephrine > Phenylephrine .

ولقد سبق أن أوضحنا التركيب البنائي لهذه المركبات . وعليه يمكن للإبينفرين الإرتباط بكلا النوعين من المستقبلات . ويتوقف التأثير الفسيولوجي الحقيقي المتحصل عليه علي الكمية المتاحة من الكاتيكولامين في الموقع المعين طالما كان ثابت الإرتباط لمختلف الأنواع من المستقبلات الأدرينالية مختلفا .

ويوجد العديد من المثبطات أو العوائق (Blockers) النوعية لكل من مستقبلات ألفا وبيتا الأدرينالية الإثارة . فهي بالنسبة لمستقبل ألفا : Phentolamine و Phenoxybenzamine و Ergot alkaloids أما بالنسبة لمستقبل بيتا فهي : Propanolol و Dichlorisoproterenol و Pronethalol .

وتمثل الكاتيكولامينات وعلي الأخص الإبينفرين منبه في حالات الطوارئ لتغيير مسار التمثيل الغذائي للكربوهيدرات لتوفير مصدر كافي للطاقة يمكن إحترافه بسرعة إستجابة لحالات الفزع أو الخوف . وعليه فتكون الإستجابات الأساسية في مختلف الأنسجة كالآتي:

(١) زيادة معدل إنحلال الجليكوجين (Glycogenolysis) وتكوين الجلوكوز من المواد الغير كربوهيدراتية (Gluconeogenesis) .

(٢) زيادة التكوين الجلوكوزيدي من اللانثوسويات (Gluconeogenesis) في العضلات الهيكلية .

(٣) زيادة التأثيرات العضلية الإنحياز (Inotropic effects) حيث يعمل خاصة علي زيادة قوة الإنقباض العضلي للقلب .

(٤) زيادة إفراز الأميلاز في اللعاب .

(٥) إسترخاء الجهاز العضلي للرحم .

(٦) تحويل ثلاثي الجلسريدات إلي أحماض دهنية وجليسرين في الأنسجة الدهنية .

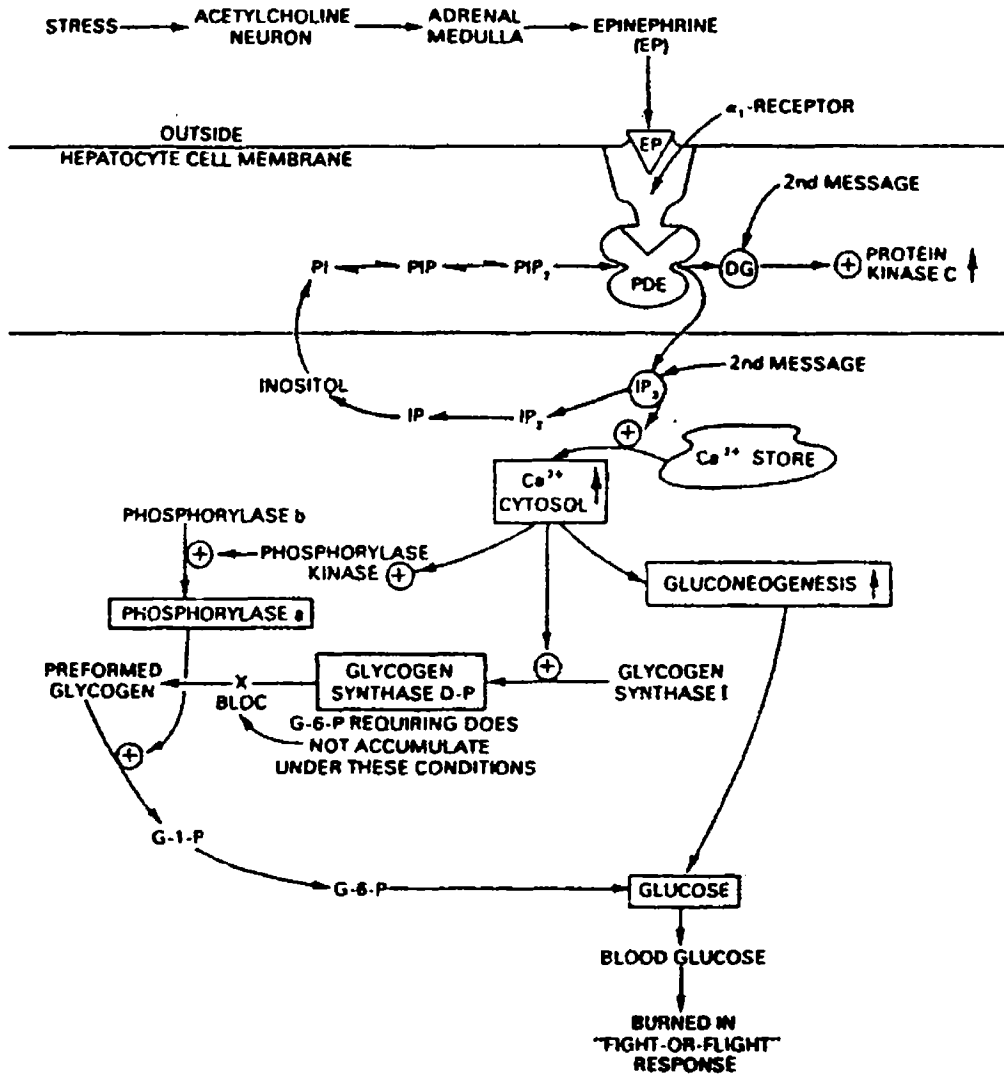
(٧) رفع ضغط الدم مع زيادة معدل ضربات القلب ورفع صادر القلب (ويتوقف ذلك علي كمية المفرز من الكاتيكولامينات)

(٨) انبساط عضلات الحويصلات الرئوية .

وعموما فيتميز نشاط النوراينفرين في هذا المجال بكونه أقل كثيرا من نشاط الإبينفرين .

تأثير الإبينفرين علي تحليل جليكوجين الكبد :

يعمل الإبينفرين علي تحلل الجليكوجين إلي جلوكوز خلال مستقبل ألفا الأدرينالي التأثير الموحود علي الغشاء الخلوي للخلايا الكبدية من خلال ميكانيكية خاصة تشمل إنتقال أيونات الكالسيوم إلي داخل الخلية . ويمثل الشكل التالي تخطيط مسارات التفاعلات في هذا المجال.



(PI) , Phosphatidylinositol - (PIP) , Phosphatidylinositol -P (PIP2), Phosphatidylinositol biphosphate - (IP3), inositol triphosphate - (IP2 , inositol diphosphate (IP) , inositol phosphate - (PDE) , Phosphodiesterase - (DG) , Diacylglycerol.

يرتبط الإبينفرين بمستقبل ألفا نتيجة لحدوث الإجهاد. فتتكون نتيجة لذلك رسالة ثانية (2nd messenger) غير محددة الطبيعة غير أنها تشمل تغيرات في دورة الفوسفوليبيدات . وتؤدي هذه التأثيرات إلى زيادة مستويات أيونات الكالسيوم في سيتوبلازم الخلية وذلك نتيجة تكوين الـ (IP3) (inositol triphosphate) وتحريك الكالسيوم من الشبكة الإندوبلازمية أو من الميتوكوندريا حيث يترسب فيها على هيئة فوسفات الكالسيوم. ينبه إرتفاع مستوى أيونات الكالسيوم إنزيم الـ (Phosphorylase kinase) الذي يحفز تحويل Phosphorylase (b) إلى (a) وهي الصورة النشطة وتحويل جلوكوز - ١ - فوسفات (G.1.P) إلى جلوكوز - ٦ - فوسفات (G.6.P) ثم إلى جلوكوز يتم إفرازه في الدم ليرتفع مستواه تحت هذه الظروف. وقد يكون لمستقبل بيتا (٢) الأدرينالي الإثارة أهمية لتأثيرات الإبينفرين على خلايا الكبد في بعض الحيوانات والإنسان . وعليه فقد يتم تنظيم فعل الإبينفرين على تحليل الجليكوجين بواسطة النوعين من المستقبلات ألفا (١) وبيتا (٢) .

ولهرمونات الدرقية والجلوكوكورتيكويدات تأثيرات منظمة على المستقبلات الأدرينالية الإثارة (Adrenergic receptors) . فترتفع تركيز مستقبلات بيتا (١) الأدرينالية الإثارة في القلب في حالات فرط نشاط الغدة الدرقية (hyperthyroid state) . كما يزداد عدد مستقبلات بيتا عند حدوث أي تغير في عدد مستقبلات ألفا في حالة غياب الجلوكوكورتيكويدات .

الإنكفالينات Enkephalins :

لقد إرتفعت أهمية الببتيدات الأفيونية (Opioid peptids) خلال السنوات القليلة الماضية . فلقد أصبح ثابتا الآن إفراز البيتا لبيوتروين (β - lipotropin) والبيتا إندورفين (β -endorphin) جنبا إلى جنب مع هرمون الـ (ACTH) من خلايا الكورتيكوتروف (corticotroph) في النخامية الغدية كإستجابة لحدوث الإجهاد . وتعتبر الإنكفالينات

مكونات صغيرة مشاركة في تركيب الإندورفين حيث يبدو أنها نواتج تركيبات عاملية (genes) منفصلة عن تلك المتكونة نتيجة تأثير الـ (POMC) (Proopiomelanocortin) في خلايا الـ (corticotroph). ولقد ثبت أن نخاع غدة فوق الكلية هو المكان الرئيسي لتكوين الإنكيفا لبنات الموجودة في الدورة الدموية. ويتم إفرازها من خلايا النخاع عن طريق التحلاق الخلوي (Exocytosis) من الحبيبات الإفرازية عقب التنبيه الكوليغيني (Cholinergic stimulation) وسيلان الكالسيوم داخليا .

أعراض إستئصال غدة فوق الكلية :

لا يظهر أي أثر واضح عند إستئصال غدة واحدة من غدد فوق الكلية إذ تنشيط الغدة الأخرى لتعوض فقد الأخرى . ولكن يؤدي إستئصال الغدتين معا إلى نفوق الحيوان خلال أيام . تظهر أتناؤها أعراض مميزة منها ما يأتي :

- ١) فقد الشهية مع حدوث قيئ وإسهال ونقص سريع في الوزن مع ضعف عام .
- ٢) فقد كميات كبيرة من سوائل الدم لخروج بعضها في البول ودخول بعضها إلى الأنسجة
- ٣) حدوث بعض التغيرات الكيميائية في الدم نذكر منها ما يأتي :
- ١) نقص كمية الصوديوم مع زيادة كمية البوتاسيوم نتيجة لخروج الصوديوم بكثرة في البول . ويتسرب البوتاسيوم من الأنسجة إلى الدم مع قلة إخراجها في البول.
- ٢) زيادة كمية الكالسيوم وأملاح الأمونيا والفوسفات.
- ٣) زيادة حموضة الدم نتيجة لخروج كثير من الأملاح القاعدية في البول .
- ٤) نقص كمية السكر في الدم .

ويمكن تجنب هذه الأعراض وإطالة عمر الحيوان بالطرق الآتية :

- ١) منع إعطاء الحيوان أملاح البوتاسيوم .
- ٢) حقن مقادير كبيرة من محلول كلوريد الصوديوم ٩ر٪ .

٣) رفع نسبة الجلوكوز في الدم بالحقن .

٤) علاج إرتفاع حموضة الدم بالحقن ببيكربونات الصوديوم .

وتنمى كل هذه المعاملات أو تعطل ظهور الأعراض الشديدة للإستئصال . ولكن إذا أريد عودة الحيوان إلى حالته الفسيولوجية العادية فيجب إعطاؤه مقادير كافية من مستخلص الغدة وبصفة مستمرة .

مرض أديسون Adeson's disease :

قد يصيب الغدة التلّف - في بعض الأحيان - نتيجة الإصابة بميكروب السل . فتظهر علي الحيوان في هذه الحالة نفس أعراض إستئصال الغدة السابق ذكرها ولكن بصورة تدريجية نتيجة لبطء حدوث المرض . ويسمى هذا المرض بمرض أديسون Adeson's disease .

وأهم أعراضه :

١) ضعف الشهية واختلال الهضم مع نقص حمض الإيدروكلوريك المعدي .

٢) الضعف العام .

٣) إنخفاض ضغط الدم .

٤) نقص سرعة التمثيل الغذائي القاعدي مع إنخفاض درجة حرارة الجسم .

٥) تلون الجلد والأغشية المخاطية بلون قرمزي أو أسمر في مناطق الصدر والبطن والوجه

نتيجة زيادة ترسيب صبغة الميلانين .

٦) ضعف لوظائف التناسلية .

٧) حدوث تغيرات في التركيب الكيميائي للدم مشابهة لحالات إستئصال الغدة .

وينتهي هذا المرض بالموت في مدي سنة أو سنتين . ويمكن علاج هذا المرض بنفس

طريقة علاج إستئصال الغدة السابق ذكرها .

هرمونات الخصية - الأندروجينات

مقدمة :

تعتبر فسيولوجيا الغدد الصماء في الذكر والتأثير المتبادل للعديد من الهرمونات المتصلة والمرتبطة بتحديد الجنس والتطور الجنيني والنمو والنضج الجنسي من أوضح الأمثلة على التمييز أو التخصص الهرموني المؤثر على هذه النواحي . ويرتبط التكامل بين تأثيرات هذه الهرمونات المختلفة بالتداخل التآثري للعديد من الإشارات سواء أكانت هذه الإشارات هرمونية أو عصبية ، والصادرة إما من الجهاز العصبي المركزي أو الهيونثالاماس أو النخامية الغدية أو الخصية وللخصية وظيفتان أساسيتان هما إنتاج هرمونات إسترويدية منظمة للنشاط الجنسي في الذكر بالإضافة إلى وظيفتها في التكوين الجاميطي .

وتشمل هرمونات الذكورة هرموني الـ (FSH) والـ (LH) من النخامية الغدية والهرمونات الأندروجينية الإسترويدية والتي تفرز من الغدد الجنسية (الخصية) وهي :

Androstenendione (٢)

Testosterone (١)

5 - α - dihydrotestosterone (٤)

Dehydroepiandrosterone (٣)

كما تلعب الهرمونات الإسترويدية الأنثوية مثل الإسترون (estrone) الإستراديول (estradiol) دورا هاما في الذكر عند ظروف معينة .

وستتناول فيما يلي بيولوجية وبيوكيميائية الأندروجينات والهرمونات المنبهة للغدد الجنسية في الذكر بينما سنتناول فيما بعد النواحي الهرمونية للإخصاب وتحديد الجنس .

صفات الذكر Characteristics of a male :

يتماثل كل من الذكر والأنثى مورفولوجيا خلال المراحل الجنينية المبكرة إلا أنه - بعد مدة معينة من التطور الجنيني - يظهر التأثير الحتمي للمعلومات الوراثية الموجودة على كروموسومات كل من الذكر (XY) والأنثى (XX) لتحويل الغدد الجنسية الغير مميزة إلى

خصي في الذكر ومبايض في الأنثى .

وكما سبق ذكره - فللخصية بالإضافة إلى وظيفتها في التكوين الجاميطي للجاميطات الذكرية (الإسرمتات) تختص بوظيفة أساسية أخرى وهي تكوين وإفراز الهرمونات الإسترويدية الأندروجينية (تستوستيرون) حيث تلعب هذه الهرمونات دورا سائدا من التمييز الجنسي والنمو وإستمرار الأنسجة التناسلية الضرورية لإستمرار النوع والصفات الجنسية الثانوية بالإضافة إلى تأثيراتها البنائية علي نمو الجهاز الهيكلي والعضلات الهيكلية .

ويتميز الذكر بستة صفات هي :

(١) التركيب أو التكوين الكروموزومي (XY) .

(٢) وجود غدد جنسية - من الناحية التركيبية والوظيفية - هي الخصي .

(٣) القدرة علي إنتاج الأندروجينات بكمية كافية .

(٤) وجود الأعضاء الجنسية الداخلية والخارجية المميزة للذكورة .

(٥) السلوك الجنسي للذكر .

(٦) الرضاء النفسي بدور الذكر .

من ذلك نري إن النطاق الذكري للفرد يشمل أربعة صفات فسيولوجية ذات أساس وراثي وصفتان سيكولوجيتان هما السلوك الذكري الفطري والقناعة بدور الذكر . ولقد أظهرت نتائج الدراسات الحديثة الدور الأساسي لكل من الأندروجينات في التطور الجنسي الجنيني ودور المخ - فيما بعد الولادة - في التطور الجنسي بصفة خاصة . كما أوضحت الدراسات دور الأندروجينات في إظهار السلوك الجنسي الذكري عند الجماع في بعض الأجناس الحيوانية .

العلاقة المورفولوجية والتشريحية للجهاز الذكري :

يتكون الجهاز التناسلي الذكري من الغدد الجنسية (خصيتان) قنوات إخراجية أو إفرازية (البربخ - الأوعية الناقلة - القناة القاذفة) والعديد من التراكيب الإضافية (البروستاتا - الحويصلات المنوية - الغدد البصلية المبالية bulbourethral - القضيب)

الخصي The testes :

قد تقع الخصي داخل تجويف الجسم أو خارجه داخل كيس خاص يسمى بكيس الصفن (scrotum) والذي يكون معلقا خارج التجويف البطني بين الطرفين الخلفيين . ويلعب كيس الصفن بجانب وظيفته في إحتواء الخصيتين دورا هاما في تنظيم درجة الحرارة المناسبة لوظيفة الخصية حيث يلزم درجة حرارة خاصة مناسبة لكي يقوم الخصية بدورها في التكوين الجاميطي . وتخرج الخصيتين من داخل التجويف البطني أثناء التطور الجنيني لتستقر خارج هذا التجويف داخل كيس الصفن . ويؤدي فشل الخصيتين في الخروج من التجويف البطني إلي ما يعرف بخفاء الخصيتين (cryptorchidism) وهو ما يؤدي إلي العقم .

وتتكون كل خصية تركيبيا من نسيج لبني (Parenchyma) مكون من أنبيبات

منوية محاطة بكبسولة مكونة من ثلاثة طبقات هي :

(١) الغلالة الغمدية Tunica vaginalis

(٢) الغلالة البيضاء Tunica albuginea

(٣) الغلالة الوعائية Tunica vasculosa

وتقسم الغلالة البيضاء Tunica albuginea الأنبيبات المنوية - في لب الخصية - إلي

فصيصات (lobules) . وتمثل الأنبيبات المنوية مكان تكوين الجاميطات الجنسية الذكرية

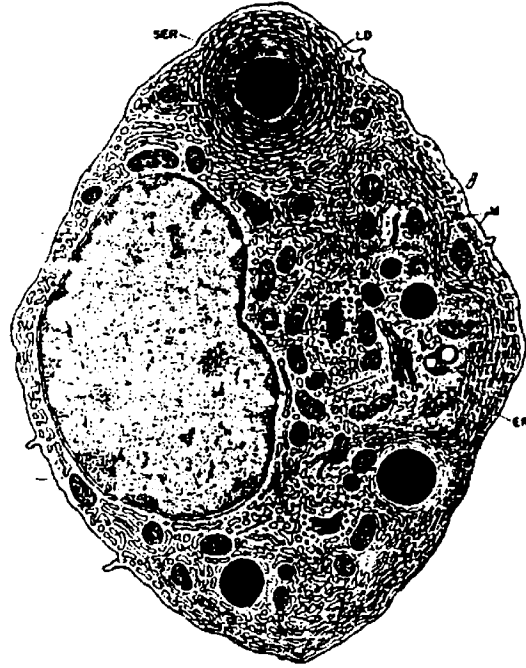
(الإسرمات) . ويبلغ مجموع أطوالها إلي ما يقرب من النصف ميل (٨٠٠ مترا) . وترتب

الأنبيبات المنوية في إطار شديد الإلتفاف غير منتظم. ذات جيوب مقفلة تفتح في الأنبيبات

المستقيمة (tubulus recti) والتي تفتح بدورها في شبكة الخصية rete testis ثم في أنابيب الربيخ (epididymal duct). ويتكون حدار الأنبيبات المنوية من خلايا طلائية جرثومية (Germinal epithelium cells) والتي تعتبر مكان حدوث عمليات التكوين الإسرمي . وتنتقل الإسرمات حديثة التكوين خلال فراغ الأنبيبة المنوية إلى الربيخ حيث يتم تخزينها . وتحتوي حدر الأنبيبات المنوية علي تراكيب معقدة عبارة عن مجموعة من طبقات عديدة من الخلايا الطلائية الجرثومية يتخللها خلايا خاصة تعرف بخلايا سيرتولي (Sertoli cells) تقع قواعدها علي الغشاء القاعدي للأنبيبات المنوية ويمتد أطرافها لتصبح محاطة بالعديد من الخلايا الجرثومية حيث يجري عندها عمليات إنضاج تلك الخلايا . ولا يعرف علي وجه اليقين وظائف خلايا سيرتولي في الذكر التام النضج . إلا أنه يعتقد أن لها دور غذائي والنهامسي (Phagocytic) حيث تكون مسئولة عن التخلص من الخلايا الجرثومية المحطمة في الطلائية الجرثومية للأنبيبات المنوية . ولقد أثبتت نتائج الدراسات الحديثة إمكان تنبيه خلايا سيرتولي بواسطة هرمون الـ (FSH) لإفراز نوع من البروتين القابل للإتحاد بالإندروجين Androgen Binding Protein (ABP) داخل فراغ الأنبيبة المنوية . وتفرز خلايا سيرتولي - في جنين الذكر - مادة تعرف بعامل تثبيط قناة مولاري Mullerian Duct Inhibitory Factor (MDIF) والذي يعمل علي إضمحلال قنوات مولاري ويوقف تطور الرحم وقنوات فالوب . وعليه فلخلايا سيرتولي بمجموعتين من التأثيرات البيولوجية الرئيسية تختلف فيما إن كانت داخل الخصية الجنينية أو الخصية التامة النضج .

وتحتوي الخلايا البينية في الخصية (Interstitial cells) - وهي الخلايا الموجودة بين الأنبيبات المنوية والتي تكون حوالي ٥٪ من وزن الخصية الكلي - علي خلايا الخصية الصماء المعروفة بخلايا ليدج (Leydig cells) والتي توجد علي هيئة عناقيد تقع في النسيج الأساسي المكون من نسيج ضام بين الأنبيبات المنوية .

ويبين الشكل التالي رسماً تخطيطياً لخلايا ليدج والتي تشبه إلى حد كبير باقي الخلايا المفرزة للهرمونات الإستيرويدية وعلي الأخص خلايا الجسم الأصفر . وتمثل أغشية الشبكة الإندوبلازمية الناعمة مكان تحويل اليرجنانولون إلى تستوسترون .



وفي الرسم ترمز الـ (LD) إلى الليبيدات والـ (M) إلى الميتوكوندريا والـ (ER) إلى الشبكة الإندوبلازمية والـ (SER) إلى الشبكة الإندوبلازمية ناعمة السطح .

النظام القنوي Duct system :

يصل النظام القنوي كل خصية بالإحليل أو المبال أو قناة مجري البول (Urethra) الخاص بها . ويعمل هذا النظام علي نقل الحيوانات المنوية الناضجة أثناء القذف . ويتكون من اليربخ (Epididymus) والرعاء الناقل (Ductus deferens) والقناة القاذفة (Ejaculatory duct)

والبريخ تركيب قصير ضيق يتصل بنسيج الخصية . وتم عمليات إنضاج الحيوانات المنوية أثناء مرورها من البرزخ إلى الوعام الناقل . ويصل الوعاء الناقل ما بين البريخ والقناة القاذفة . ويتم إنتقال الحيوانات المنوية خلاله بمساعدة الإنقباضات الدودية للعضلات الناعمة الموجودة في جداره . وتوجد القناة القاذفة عند إندماج الوعاء الناقل بالحويصلات المنوية . ويمتد خلال البروستاتا إلى المبال أو الإحليل (Urethra) .

التركيب الإضافية :

تشمل التركيب الإضافية أو الثانوية : الحويصلات المنوية Seminal vesicles وغدة البروستاتا Prostate gland والغدد البصيلية المبالية bulbourethral glands والقضيب Penis . وتفرز الحويصلات المنوية تحت تأثير الأندروجينات إفرازات مخاطية تكون الجزء الأكبر من حجم القذفة . أما البروستاتا فهي عضو عضلي يتكون من غدد حويصلية أنبوية . وتميز إفرازاتها بشدة إستحابتها للأندروجينات وهي غنية بإنزيم الفوسفاتيز الحامضي . والذي يعتبر أحد مكونات القذفة. أما الغدد البصيلية المبالية فتسمى أحيانا بغدد كوبر Cowper's gland وتفرز إفرازات مخاطية قاعدية في الإحليل أو المبال أو قناة مجري البول لمعادلة الحموضة .

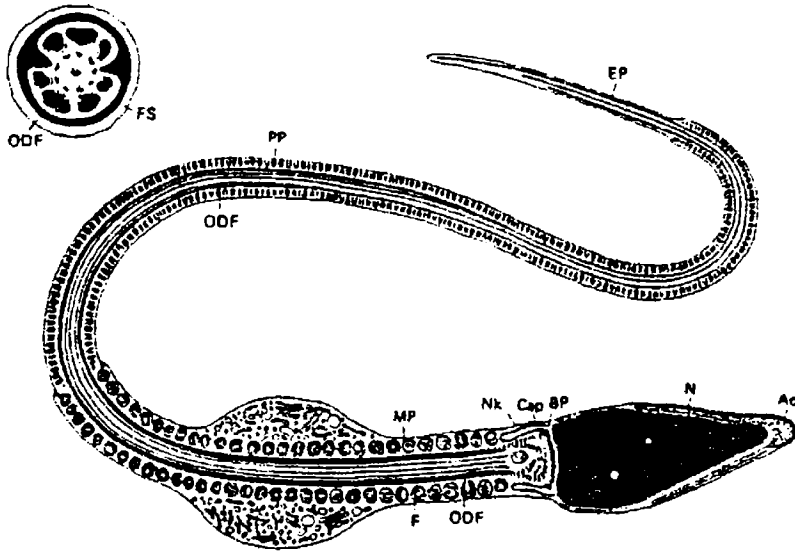
ويعتبر القضيب العضو التناسلي الخارجي . وهو يحمل المبال أو قناة مجري البول إلى خارج الجسم . وتميز أنسجته الإنتصابية بشدة إحتوائها على الأوعية الدموية حتى إذا إمتلأت بالدم ينتصب القضيب ويصبح في حالة صلبة ليسهل دخوله وإفراغ المني في القناة التناسلية للأنثى

الحيوانات المنوية :

يحتوي الحيوان المنوي ذو التركيب الكروموزومي الأحادي Haploid علي أي من كروموزومي الجنس المذكر (Y) أو المؤنث (X) . ويوضح الشكل التالي تركيب الحيوان المنوي الذي يتكون تشريحيًا من الرأس (Head) والذيل (Tail) . ويقسم الذيل إلى أربعة أجزاء هي الرقبة Neck والتي أشير إليها في الرسم بال (NK) والقطعة المتوسطة Middle piece رمز

لها بالرمز (MP) والقطعة الأساسية Principal piece رمز لها بالرمز (PP) والقطعة النهائية End piece رمز لها بالحروف (EP) .

ويغطي رأس الإسبرم بقلنسوة أو أكروسوم (AC) Acrosomal cap وتحتوي القطعة الوسطية علي ميتوكوندريا مستطيلة تلتف حلزونيا حول ألياف سوطية (F) . ويتكون الخيط المحوري لسوط الإسبرم من خطين مفردين محاطة بتسعة خيوط صغيرة مزدوجة (ODF)



المنسي أو السائل المنوي :

السائل المنوي عبارة عن خليط من إفرازات مختلف الغدد الإضافية للقناة التناسلية .

وهو غني بالفراكتوز وحمض الأسكوربيك والبروستاجلاندينات والكارنتين (Carnitine)

والعديد من الإنزيمات مثل الفوسفاتيز الحامضي والديهيدروجيناز والـ Muramidase

والـ Aminotransferase .

التركيب الكيميائي - التخليق الحيوي - التأثيرات البيولوجية لهرمونات الخصية :

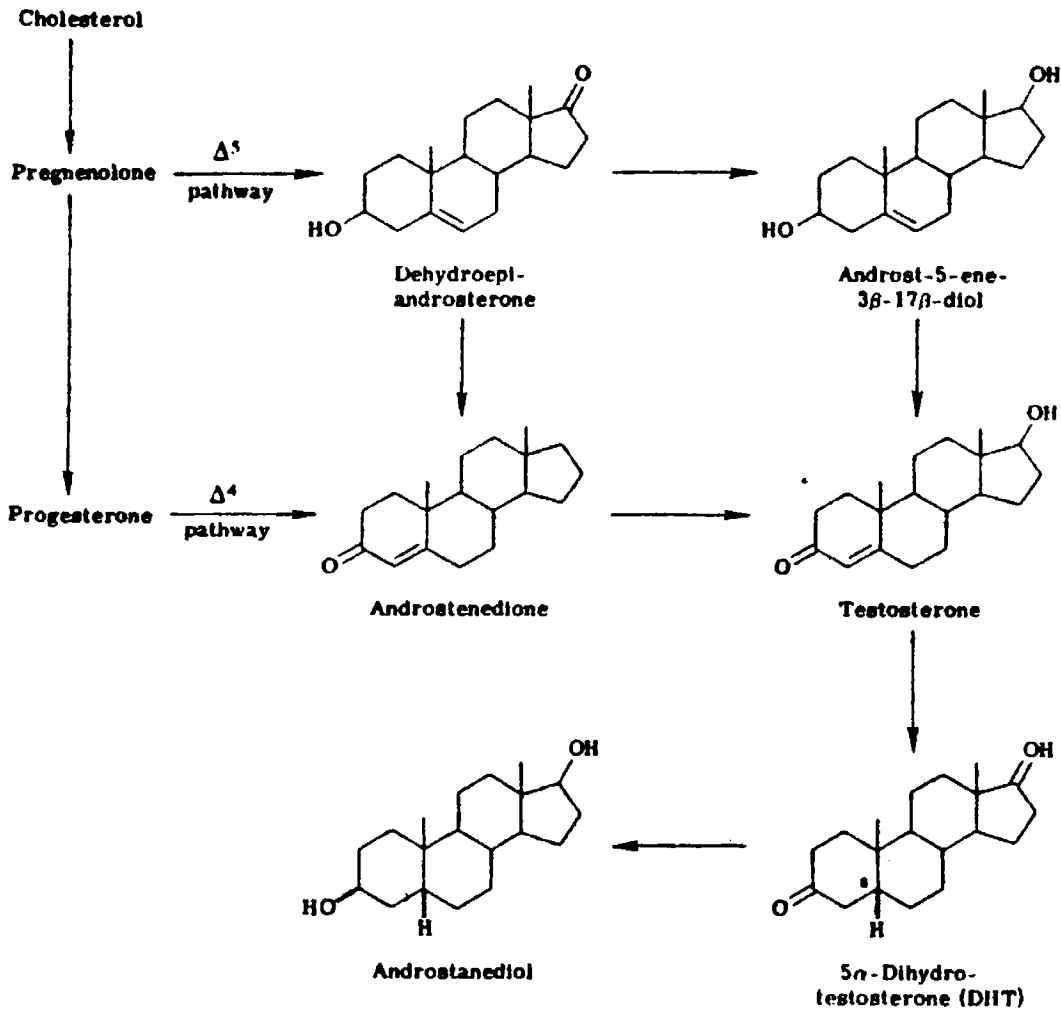
يمكن تلخيص التأثيرات البيولوجية للعشرة هرمونات المرتبطة أو المؤثرة على التطور والنشاط الجنسي والتناسل في الذكر في الجدول التالي . وفيه أوضحنا إسم الهرمون ومكان إنتاجه أو تكوينه (Site of production) والنسج الرئيسي المستهدف لفعله (Principal target tissue) ووظيفته البيولوجية الأساسية (Principal biological function)

Hormone	Site of production	Principal target tissue	Principal biological function
steroid hormones			
Testosterone	Leydig cells of testes	Many	Maintenance of functional male reproductive system and secondary male sex characteristics
5 α -Dihydrotestosterone (DHT)	Prostate	Prostate	See Table 12-3
Androstenediol	Testes	Many	Not known with certainty
Dehydroepiandrosterone	Testes		
Estradiol	Testes		Not known with certainty
peptide hormones			
Lh	Adenohypophysis	Leydig cells	Stimulate steroidogenesis & production of testosterone
FSH	Adenohypophysis	Sertoli cells	Secretion of androgen binding protein
Gonadotropin releasing hormone (GnRH)	Hypothalamus		
Inhibin	Sertoli cells	Hypothalamus-pituitary	Feedback inhibition of FSH secretion
Prolactin	Adenohypophysis	Leydig cells	Potentates the actions of LH

أولا : الهرمونات الإسترويدية Steroid hormones :

(١) الأندروجينات Androgens :

الأندروجينات عبارة عن هرمونات إسترويدية تسبب تميز ونضج الأعضاء الجنسية وتطور الصفات الجنسية الثانوية للذكر . كما أنها تظهر السمات السلوكية له لتمكنه من أداء دوره في التناسل . ويعتبر التستوستيرون (Testosterone) والـ $5\text{-}\alpha\text{-dihydrotestosterone}$ أهم الأندروجينات في الذكر البالغ . ويبين الشكل التالي الطرق التمثيلية لإنتاج الإسترويدات الأندروجينية الرئيسية في الإنسان (الرجل) .



وكما سبق أن ذكرنا فالأندروجينات المتكونة طبيعياً هي في حقيقة أمرها عبارة عن إستيرويدات ذات ١٩ ذرة كربون . ويعتبر التستوستيرون الأندروجين الرئيسي في الذكر والذي تكونه وتفرزه الخصية . كما يتم إفراز وتكوين عدد آخر من الأندروجينات ولكن بتركيزات منخفضة والتي أهمها β - diol - 3 - ene - 5 - Androstenedione and Androst . ويلخص الجدول التالي مستويات البلازما (plasma concentration) ومعدل إفراز الخصي (Testes secretion rate) ومعدل التمثيل الغذائي (Metabolic clearance rate) من الستة إستيرويدات الذكرية الرئيسية في الرجل (ذكر الإنسان) .

Steroid	Plasma concentration (ng/100 ml)	Testes secretion rate (μ g/day)	Metabolic clearance rate ^a (liter/day)
Testosterone	700	5000	980
Androsterone-5O ₄	43	—	—
Androstenedione	100	2500	2300
Androstane-3 α ,17 β -diol	130	200	>1200
Dehydroepiandrosterone	504	—	—
Dihydrotestosterone (DHT)	30	50 - 100 ^b	500
Estradiol	2-3 ^c	10-15 ^c	1700

ولقد سبق أن بينا طريقة التخليق الطبيعي للأندروجينات ونود هنا أن نعيد للأذهان ما سبق أن ذكرناه بأنه يتم إنشقاق السلسلة الجانبية للكولستيرول في ميتوكوندريا خلايا ليدج في الخصية وتكوين البيرجينولون. ويتطلب تحول البيرجينولون إلى تستوستيرون خمسة تفاعلات إنزيمية والتي تنقسم إلى طريقتين الأول من خلال تكوين الـ 17- hydroxypregnanolone والثاني من خلال تكوين الـ 17- hydroxyprogesterone وهو ما بيناه في الشكل السابق . وتحدث كل هذه التفاعلات في الجزء الميكروسومي (microsomal fraction) من خلية ليدج بالخصية . ويختلف درجة حدوث أي من الطريقتين باختلاف أجناس الحيوانات الثديية فطريق

تكوين التستوستيرون من تحويل البرجنانولون إلى بروجستيرون هو السائد في الجنس الآدمي .
ويعتبر الـ 5α - Dihydrotestosterone (DHT) الصورة الهرمونية النشطة من
التستوستيرون حيث يتم تكوينه أساسا في غدة البروستاتا . إلا أنه يوجد من الدلائل ما يشير
إلى أنه يتكون أيضا في الخصية والجلد والغدد تحت الفك (Submaxillary glands) . ويتم
إحتزال التستوستيرون إلى (DHT) بواسطة إنزيم 5α - Oxidoreductase - 3 - Kitosteroid
والذي يتطلب الـ (NADPH) . ويرتبط هذا الإنزيم بالميتوكوندريا والأغشية النووية في غدة
البروستاتا . وعليه فلا يتم إنتقال الـ (DHT) إلى الأنسجة المستهدفة أو التي يؤثر عليها - مثل
معظم الهرمونات الإسترويدية - بل أنه يتكون داخل الخلية التي يؤثر عليها .

ويتم إنحلال التستوستيرون بطريقتين الأولى في الكبد وينتج عنه مركبات تحتوي علي
مجموعة كيتونية علي ذرة الكربون رقم (١٧) (17 - ketosteroids) والثاني في الخلايا التي يؤثر
عليها مكونا Androstanediols and Androstanetriols .

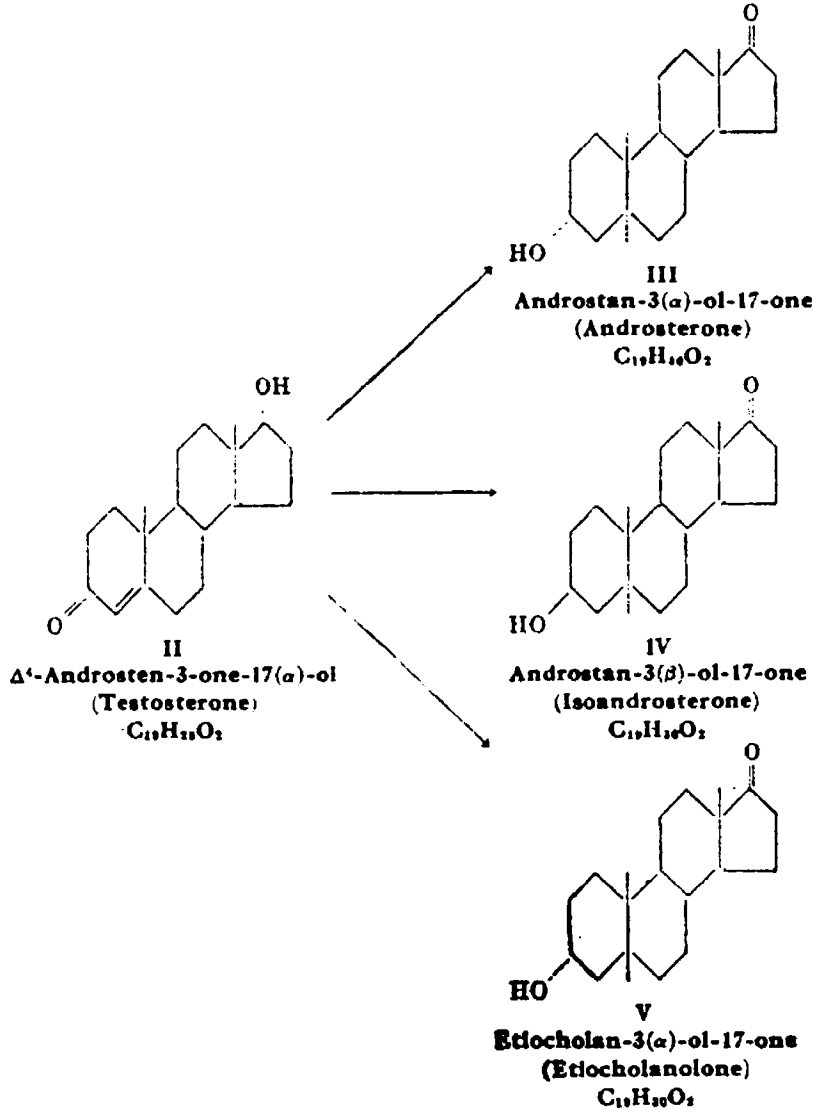
وفي الكبد يتحول التستوستيرون إلى مركبين يحتويان علي مجموعة كيتونية علي ذرة
الكربون رقم (١٧) (17 - Keto compounds) هما :

1) Androstan - 3 (α) - ol - 17 - one (Androsterone)

2) Etiocholan - 3 (α) - ol - 17 - one (Etiocholanolon)

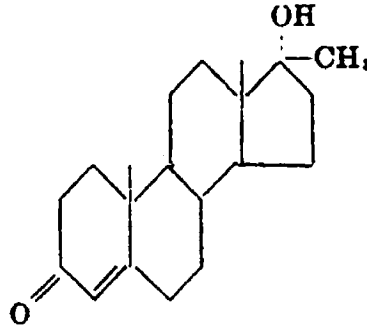
ويتحد كلا المركبين السابقين مع حمض الجلوكويورونيك (Glucuronic acid) أو الكيرينات
لتكون مركبات ذائبة في الماء تفرز مع البول .

والشكل التالي يوضح تفاعلات إنحلال التستوستيرون في الكبد



أما في الخلايا المتأثرة بالتستوستيرون أو المستجيبة للأندروجين مثل خلايا البروستاتا فيمكن تحول الـ (DHT) إلى (Androstane diols) بإختزال الرابطة الزوجية علي ذرة الكربون رقم (3) علي الحلقة (A) من (3 - keto) إلى (3 - hydroxyl) ويرجع عدم فاعلية التستوستيرون عند إعطائه عن طريق الفم إلى تحوله في الكبد إلى الصورة الأقل نشاطا ثم إلى الصورة الخاملة السابق الإشارة إليها . وعليه - وتفاديا لحدوث ذلك - يعطي التستوستيرون علي صورة ميثايل تستوستيرون (Methyltestosterone) - المين

تركيبه فيما يلي . والذي لا يفقد فعله البيولوجي عند مروره بالكبد .



VII
17(β)-Methyl-Δ⁴-androst-3-one-17(α)-ol
(Methyltestosterone)
C₂₀H₃₀O₂

ويمكن للكبد أن يحول بعض المركبات الإسترويدية الغير أندروجينية إلى أندروجينات نشطة مما يؤدي إلى ظهور بعض الإضطرابات في دورة الحيض أو الشبق وظهور حب الشباب . ويظهر ذلك في حالات العلاج بالكورتيزول أو نتيجة لزيادة إفراز الكورتيزول في حالة الإصابة بمرض (الإستعدادية) Cushing disease .

وللتستوسترون بصفة خاصة والأندروجينات بصفة عامة تأثيرات بيولوجية نوجزها فيما يلي
(١) يعتبر المستول عن نمو وتطور الأعضاء الجنسية الثانوية وظهور الصفات الجنسية الثانوية في الذكر وإستمرار بعض هذه الصفات بعد البلوغ . فسيب الحقن بالتستوسترون في الذكر قبل البلوغ بالتبكير في ظهور وتطور الصفات الجنسية .

(٢) يمنع الحقن بالأندروجينات التغيرات الإنحلالية للأعضاء الجنسية الثانوية التي تصحب عملية الخصي . فيسبب الخصي مثلا إضمحلال النسيج الطلاهي الغدي للبروستاتا والحويصلان المنوية ولكن يمكن الإبقاء علي هذا النسيج بحالة طبيعية بعد الخصي بالحقن بالأندروجينات . وعلي العموم فيرتبط إرتفاع الخلايا الطلاية لتلك الأعضاء إلى حد كبير بالتنبيه الأندروجيني .
(٣) يعتمد تطور كل من القضيب وكيس الصفن علي درجة نشاط الأندروجينات أما إستمرار وظائفها خلال الحياة الجنسية فيتأثر بدرجة أقل من ذلك بكثير بالأندروجينات .

(٤) يزيد التستوسترون ويحفظ حيوية وخصوبة الحيوانات المنوية المخزنة في البربخ .

٥) يؤدي الحقن بكميات كبيرة من التستوستيرون في الحيوانات المستأصل غددها النخامية إلى الإحتفاظ بقدرتها علي تكوين الحيوانات المنوية في الخصية .

٦) ينبه التستوستيرون إفراز الغدد الدهنية بالجلد وإعطاء المظهر الدهني له عند البلوغ الجنسي مما يؤدي إلى ظهور حب الشباب .

٧) يمكن إعتبار التستوستيرون هرمونا متخصصا حيث يؤثر بصفة رئيسية علي الأعضاء التناسلية الثانوية . ويشترك مع هرمون النمو في العمل علي الإحتفاظ بالنيتروجين بالجسم مما يؤدي إلى زيادة تكوين وترسيب البروتين في الأنسجة وخاصة في العضلات الهيكلية فيعطي مظهر القوة العضلية في الذكر .

٨) يعمل التستوستيرون علي حجز الكالسيوم والفسفور والصوديوم والكلوريد والماء بالجسم وفي النهاية يمكن إعتبار التستوستيرون المسئول عن العواطف الإنفعالية والجنسية في الذكر ويمكن تقسيم الإستجابة البيولوجية للأندروجينات إلى أربعة أقسام :

١) تنبيه نمو القناة التناسلية الذكرية .

٢) تنبيه أو ظهور تأثيرات بنائية علي وزن الجسم (العضلات الهيكلية) والإتزان النيتروجيني

٣) تطور الصفات الجنسية الثانوية .

٤) تأثيرات علي الجهاز العصبي المركزي والمخ .

وهو ما سنوضحه في الجدول التالي الذي يبين الإستجابات البيولوجية لمختلف الأندروجينات . ولقد أشرنا لأسماء مختلف الهرمونات الإندروجينية في الجدول برموز مشتقة من أول حرف أو أحرف في أسم كل منها كما هو مبين فيما يلي :

T = Testosterone

DHT = Dihydrotestosterone

E = estradiol

الإستجابات البيولوجية للأندروجينات

الإستجابة البيولوجية	المهرمون
<p>(١) <u>تأثيرات أندروجينية علي القناة التناسلية للذكر :</u> تميز ونمو القناة التناسلية الذكرية والتي تشمل: الربيخ - البروستاتا - الحويصلات المنوية - الوعاء الناقل - غدد قناة مجري البول .</p>	DHT
<p>(٢) <u>تنبيه أندروجيني للصفات الجنسية الثانوية :</u> نمو الأعضاء الجنسية الثانوية (القضيب - كيس الصفن) - خشونة الصوت بإستطالة الخنجرة وسمك الأحبال الصوتية - نمو وتوزيع الشعر علي مختلف أجزاء الجسم .</p>	T
<p>(٣) <u>تأثيرات بنائية :</u> نمو الجهاز الهيكلي . نمو العضلات الهيكلية توزيع الدهن تحت الجلد نمو الأعضاء الجنسية المساعدة : البروستاتا الحويصلات المنوية</p>	T DHT T , DHT
<p>(٤) <u>تأثيرات علي الجهاز العصبي المركزي :</u> تمييز بعض أعضاء الجهاز العصبي (الهيوثالاماس - المنطقة القبل بصرية - قشرة المخ) . تطور الرغبة الجنسية .</p>	تمثيل الـ T إلي E T

٢) الإستروجينات :

يقوم الذكر بتخليق كمية محدودة من الإستراديول والإسترون . ويتم تخليق ١٠ : ٢٠ ٪ من هذه الهرمونات بواسطة الخصية . أما الكمية الباقية منها فيتم تخليقها في أنسجة غير صماء عديدة مثل المخ والكبد والأنسجة الدهنية والجلد وجميعها تحتوي على إنزيم الـ Cytochrome - P - 450 aromatase الآزم لتحويل الأندروجينات إلى إستروجينات ما عدا تكوين الإستراديول من التستوستيرون في المخ . ولا يعرف حتى الآن دور الإستروجينات في الذكر .

ثانيا : الهرمونات الببتيدية Peptide hormones :

١) الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية Gonadotropins :

وتشمل هرموني الـ (LH) الذي كان يسمى بالهرمون المنبه للخلايا البينية في الذكر (Interstitial cell - stimulating hormone ICSH) وهرمون الـ (FSH) إختصارا لـ (Follicle stimulating hormone) وهما الهرمونات اللذان يتم إفرازهما من النخامية الغدية تحت التأثير المنبه لهرمون الهيونثالاماس المسمى بالهرمون المفرز للهرمون المنبه للغدد الجنسية (Gonadotropin Releasing Hormone GnRH) .

أ) هرمون الـ (LH) Luteinizing Hormone :

يتم تنظيم تخليق وإفراز التستوستيرون في الطور البالغ بواسطة الـ (LH) وبواسطة هرمون اجونادوتروفين الكريوني (Chorionic gonadotropin hCG) في أطوار النمو الجنيني ويتم إفراز الـ (LH) تبادليا بالإرتباط بمستوي التستوستيرون والإستراديول في الدم . وتظهر تأثيرات الـ (LH) على خلايا ليدج لتنبيه التستوستيرون نتيجة حدوث تفاعل بين هذا الهرمون ومستقبله على حدار الخلية والذي يؤدي إلى تنبيه تكوين (cAMP) الذي ينشط عملية إنشقاق السلسلة الجانبية للكولستيرول . وتشابه ميكانيكية هذا التأثير مع تلك الحادثة على خلايا الجسم الأصفر في الإناث .

(ب) هرمون الـ (FSH) Follicle Stimulating Hormone :

وهو الهرمون الذي يؤثر على خلايا سيرتولي في الأنبيبات المنوية وبالتعاون مع التستوستيرون لبدء إنتاج الإسرمات بعد البلوغ . وبعد تمام حدوث عملية التميز الوظيفي للخلايا الطلائية الجرثومية في الفتران فإنه يصبح للتستوستيرون وحده القدرة على الاحتفاظ بعملية التكوين الإسرمي في الذكر . ويتفاعل الـ (FSH) مع مستقبلات موجودة على غشاء خلايا سيرتولي ليحدث زيادة فجائية في الـ (cAMP) مما يؤدي إلى تنبيه عمليات تمثيلية إضافية لها علاقة بالتكوين الإسرمي .

(ج) هرمون الـ (GRH) Gonadotrophic Releasing Hormone :

وهو هرمون الهيوثالاماس المنظم لإفراز هرمونات النخامية المنبهة للغدد الجنسية (FSH , LH) وهو هرمون بيتيدي مكون من عشرة أحماض أمينية ينتهي طرفه الكربوكسيلي بالـ Glycinamide أما طرفه الأميني فينتهي بالـ Pyroglutamyl .

(٢) هرمون الـ Inhibin :

يفرز من خلايا سيرتولي في الذكر ومن خلايا الحويصلات المبيضية في الأنثى . ويؤثر هذا الهرمون على مستوى الهيوثالاماس والنخامية لتقليل إفراز الـ (FSH) بالإضافة للهرمونات الإستيرويدية للغدد الجنسية .

ويتكون هذا الهرمون من وحدتين بيتيديتين متماثلتين : الأولى الوحدة البنائية الفا ووزنها الجزيئي ١٨٠٠٠ والثانية الوحدة البنائية بيتا بوزن جزيئي ١٤٠٠٠ وترتبط الـ وحدتين معا برابطة أو أكثر من كويري ثنائي الكبريتيد . وسيتم إعطاء المزيد من المعلومات عن هذا الهرمون عند الكلام عن الهرمونات الأنثوية .

٣) البرولاكتين (PRL) :

يتميز مستوي سIRM دم الذكر من البرولاكتين بكونه أقل قليلا عن مستواه في سIRM دم الأنثى . ولقد سبق لنا وصف التركيب البنائي للبرولاكتين . ولا يعرف حتى الآن الدور الحقيقي للبرولاكتين في الذكر . إلا أنه يحدث إنخفاض ملحوظ في الكمية المفرزة من البرولاكتين في بعض الظروف التي يحدث فيها نقص إفراز الأندروجينات . وتوجد مستقبلات البرولاكتين علي الغشاء البلازمي لخلايا سIRMتولي . ويساعد البرولاكتين علي زيادة التأثيرات التنبيهية لك (LH) علي عمليات التكوينات الإسترويدية . وتوجد من الدلالات ما يؤكد وجود تأثيرات للبرولاكتين علي القناة التناسلية في الذكر وخاصة علي البروستاتا والحويصلات المنوية حيث يزيد من مستقبلات الأندروجين .

ولقد أظهرت نتائج البحوث الحديثة وأن زيادة البرولاكتين في الدم (hyperprolactinemia) الذي يصحب الإصابة بأورام النخامية Pituitary tumor يكون مقرونا عادة بإضمحلال الخصية وإنخفاض مستوي التستوستيرون في البلازما والتي يمكن إزالتها بإزالة الورم .

البلوغ والتطور الجنسي

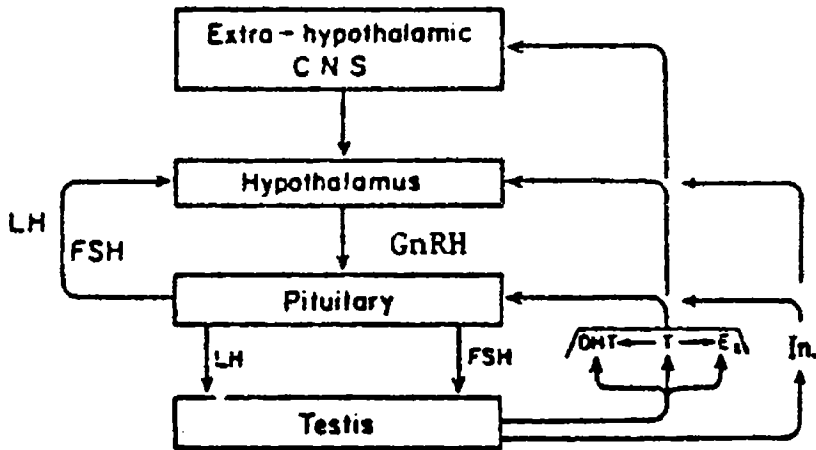
Puberty and Sexual Development

يعرف البلوغ بأنه حدوث تكامل بين مجموعة التغيرات التشريحية والفسيوولوجية والهرمونية التي تجعل الذكر قادرا علي التناسل . ويحدث البلوغ في الغالب نتيجة حدوث تغيرات متتابعة في النظام الهرموني للغدة النخامية والغدد الجنسية . ويعتقد حدوث إنخفاض في حساسية التأثير الإغذاتي العكسي علي محور الجهاز العصبي المركزي - النخامية الناتج من زيادة إفراز الهيبوثالاماس هرمون الـ (GnRH) والذي يؤدي بدوره إلي بدء إفراز هرموني الـ (FSH) والـ (LH) إلي معدلات أعلى مما هو حادث في أثناء الفترة ما قبل البلوغ الجنسي ولقد لوحظ - بالإضافة إلي ذلك - زيادة متقطعة في معدل إفراز كل من الـ (FSH) والـ (LH) - في كل من الإناث والذكور - أثناء النوم . إلا أن أسباب ذلك غير معروفة حتي الآن

محور الهيبوثالاماس - النخامية - خلايا ليدج :

Hypothalamus - Pituitary - Ledge cell Axis :

يمثل الشكل التخطيطي التالي ذلك المحور :



ينظم إنتاج وإفراز الـ (LH) بواسطة المنطقة القاعدية الواسطة للهيپوثالاماس (Hypothalamic Medial - basal region) ويؤدي إتلاف النسوة المنحنية للمخ Arcuate nucleus of the brain إلى خفض إفراز كل من الـ (LH) والتستوستيرون . وتقوم الخلايا العصبية - التي تنشأ في الجهاز العصبي المركزي ويمتد إلى الهيپوثالاماس - بإفراز الكاتييكولامينات والإندورفينات و / أو الدوبامين وكلها تساعد عرضيا علي إنتاج وإفراز الـ GnRH داخل الدورة البائية النخامية الهيپوثالامية . ويرتبط الـ GnRH بمستقبلاته علي أغشية خلايا النخامية الغدية فيؤدي ذلك إلى إفراز الـ (LH) . يتم نقل الـ (LH) عن طريق الدورة الجهازية داخل إلى خلايا ليدج في الخصية .

يؤثر الـ (LH) علي تنبيه تكوين وإفراز التستوستيرون نتيجة لإرتباطه بمستقبلاته الموجودة علي السطح الخارجي لخلايا ليدج مما يؤدي إلى زيادة فحائية في الـ (cAMP) داخل الخلية . كما يساعد إرتباط البرولاكتين بمستقبلاته الموجودة علي حدر خلايا ليدج إلى زيادة فاعلية تأثير الـ (LH) لزيادة معدل إنتاج هرمون التستوستيرون .

ويرتبط معدل التخليق الحيوي للتستوستيرون ثم إفرازه إرتباطا موجبا بمستوي الدم من الـ (LH) . ويمكن تقليل معدل إفراز الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية بزيادة تركيزات الهرمونات الجنسية الإستيرويدية (الأندروجينات والإستروجينات) في الدم مما يؤدي إلى تسهيل إرتباطهم بمستقبلات الإستيرويد في الهيپوثالاماس والنخامية . وهو ما يطلق عليه بالفعل الإغذائي العكسي السالب (Negative feedback) وعند إنخفاض مستويات الإستيرويدات الجنسية في الدم يرتفع مستوي الـ (LH) وهو ما يسمى بطور إستعادة التأثير الإغذائي العكسي السالب (Recovery phase of negative feedback) . ولا يعرف حتي الآن التفاصيل الدقيقة لميكانيكية الأفعال الإغذائية العكسية إلا أنه طالما كان كل من الأندروجينات والإستروجينات عوامل فعالة في إحداث تأثيرات تمثيلية في بعض مناطق

الهيپوثالاماس .لذا فإنه من الممكن إعتبار الـ (LH) ناتج تمثيلي للإسترويدات الجنسية أكثر من كونه أسترويد محدث لإشارة الفعل الإغذائي العكسي السالب . ويعتقد أن تنظيم تأثيرات الأفعال الإغذائية العكسية علي إفراز الـ (LH) يتج عن تأثير كل من كمية الـ GnRH المفرزة من الهيپوثالاماس بالإضافة إلي حدوث تغيرات في درجة حساسية خلايا النخامية الغدية المفرزة للـ LH لفعل هرمون الـ GnRH .

محور الهيپوثالاماس - النخامية - خلايا سيرتولي :

Hypothalamus - Pituitary - Sertoli Axis :

والشكل السابق يمثل أيضا مسار هذا المحور. ففي أثناء مرحلة البلوغ الجنسي يتم نضج خلايا سيرتولي من ناحيتي قدرتها البيوكيميائية وتطورها التشريحي . وذلك تحت تأثير زيادة إفراز هرمون الـ GnRH من الهيپوثالاماس وهرمون الـ FSH من النخامية . عندئذ تبدأ خلايا سيرتولي في القيام بوظائف هامة تشمل :

- (١) البدء في تكوين بروتينات خاصة تشمل البروتين المرتبط بالإندروجين المسمى بالـ (ABP) إختصارا لـ Androgen Binding Protein .
- (٢) تغذية وتطور الخلايا المنوية (الحيوانات المنوية)
- (٣) إنتاج الإسرمات النالفة .
- (٤) إنتاج سائل غني بالبيكربونات والبوتاسيوم لنقل الحيوانات المنوية الناضجة .
- (٥) إنتاج الإسترايول من التستوستيرون .

ويبدأ تأثيرات هرمون الـ FSH علي الأنبيبات المنوية إثر إرتباط هذا الهرمون بمستقبلاته الموجودة علي سطح الغشاء البلازمي الخارجي لخلايا سرتولي والذي يؤدي إلي زيادة إنتاج الـ (cAMP) داخل تلك الخلايا ويتم التأثير الإغذائي العكسي السالب من خلايا سرتولي إلي الهيبوثالاماس والنخامية الغدية عن طريق هرمون بروتيبي يعرف بهرمون الـ (Inhibin) والذي يفترض إنتاجه بواسطة خلايا سرتولي . ومما يؤيد ذلك ما يلاحظ من زيادة إفراز الـ FSH عند إزالة الخصي والذي لا يمكن إيقافه بأي أندروجين آخر . إلا أنه لم يمكن حتي الآن عزل وتنقية هرمون الـ (Inhibin) أو معرفة صفاته البيوكيميائية وعليه فأبي تفاصيل أخرى عن تأثيراته المنظمة لهرمونات النخامية غير معروفة حتي الآن .

الجلوبيولين المرتبط بالهرمون الإسترويدي :

Steroid Hormone Binding Globin (SHBG) :

ترتبط كل الهرمونات الإسترويدية - فور إتمام إفرازها من الأنسجة المفرزة لها - بواحد أو أكثر من بروتينات البلازما . ويوجد بروتين واحد فقط يسمي بيتا جلوبيولين يعمل علي نقل كل من الأندروجينات والإستروجينات يعرف Steroid Hormone Binding Globin (SHBG) الذي أمكن عزله وتنقيته . وهو حليكوبروتين وزنه الجزيئي ٩٤٠٠٠ . ويستطيع هذا الجلوبيولين أن يميز أي إسترويد به مجموعة أيدروكسيد علي ذرة الكربون رقم ١٧ في الوضع الفا (17α hydroxyl) وعليه فيمكن لهذا البروتين الإرتباط بالنستوستيرون والـ DHT والإستراديول ولكن لا يمكنه الإرتباط بالبروجستيرون أو الكورتيزول . ويتم تخليق هذا الجلوبيولين في الكبد ويزداد تركيزه في الدم أثناء الحمل وفي حالات فرط إفراز الدرقية (hyperthyroidism) كما يتميز بإرتفاع تركيزه في الأنثي بمقدار مرتين عن تركيزه في الذكر . ولا يعتقد أن يساهم هذا الجلوبيولين في طريقة تأثير أي من الأندروجينات أو الإستروجينات مباشرة . غير أنه يعتقد أن من أهم وظائف هذا الجلوبيولين هو توفير مستودع من الهرمون المرتبط يستطيع الإمداد الحر من الهرمون بصفة فعالة من أن إلي آخر .

دور كل من الـ (FSH) والـ (LH) التخليق الحيوي للأندروجينات:

ينحصر دور الـ (LH) في تنبيه التخليق الحيوي للإسترويدات أو التكوين الإسترويدي بصفة عامة (Steroidogenesis) في أنه ينبه تكوين الـ (cAMP) كنتيجة لإرتباطه بالغشاء البلازمي لخلايا ليدج . ينشط الـ (cAMP) المتكون إنزيمات البروتين كيناز (Protein kinases) والتي تقوم بفسفرة بروتينات معينة محدثة زيادة في معدل الإنحلال المائي (hydrolysis) لإسترات الكولستيرول لتكوين الكولستيرول . ينتقل الكولستيرول المتكون إلى الميتوكوندريا حيث ينشق سلسلته الجانبية ويتكون البرحنانولون Pregnenolone . وتعتبر هذه الخطوة التفاعل المحدد لعمنية التخليق الطبيعي للأندروجينات . أما عن دور الـ (FSH) في هذا المجال فلزالت المعلومات الشارحة لهذا الدور قليلة بل شديدة الندرة .

التكوين الإسرمي Spermatogenesis :

يطلق علي عملية التكوين الجامطي gametogenesis إصطلاح التكوين الإسرمي (Spermatogenesis) ويبدأ القدرة علي التكوين الإسرمي في الذكر من البلوغ وطوال معظم حياة الطور البالغ . وتعتمد عملية التكوين الإسرمي في الذكر علي العلاقات الخلوية المتخصصة بين الخلايا الجرثومية والخلايا المحيطة بها بالإضافة إلي ضرورة وجود الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية وهي هرموني الـ (FSH) والـ (LH) . وتشارك خمسة أنواع من الخلايا علي الأقل في عملية التكوين الإسرمي وهي :

(١) خلايا سيرتولي (٢) خلايا ليدج (٣) الخلية الجرثومية

(٤) الخلايا الطلائية العضلية (myoepithelial) (٥) الخلايا الطلائية للجهاز القنوي

وتتميز خلايا سيرتولي بإحتوائها علي مستقبلات لكل من الهرمون البيتيدي الـ (FSH) والهرمون الإسترويدي التستوستيرون. وبينما يكون لكلا الهرمونين دورا هاما في عملية التكوين الإسرمي فإن هرمون الـ (FSH) بالذات يلزم لتطور ونضج خلايا سيرتولي بالإضافة إلي عملية

التخليق الحيوي لهرمون التستوستيرون أثناء البلوغ الجنسي . فيؤدي إزالة هرمون الـ (FSH) بعد البلوغ بإستئصال النخامية - مثلاً - إلى إيقاف عملية التكوين الإسرمني والتي يمكن إعادتها مرة ثانية بالحقن بجرعات عالية من التستوستيرون . وفي الإنسان يوجد إحتياج مستمر لهرمون الـ (FSH) بالإضافة إلى هرموني الـ (LH) والتستوستيرون .

ولهرمون الـ (FSH) ثلاثة تأثيرات مميزة علي خلايا سيرتولي هي :

(١) تنبيه تكوين الإلتصاق الوثيق بينها .

(٢) تنبيط إنحلال الإسريمات .

(٣) تنبيط إنتاج وإفراز الـ (ABP) داخل الأنبيبات المنوية .

ويقوم التستوستيرون بتنبيه تكوين الـ (ABP) . والـ (ABP) عبارة عن بروتين ذو وزن جزيئي ٩٠.٠٠٠ وقدرة عالية علي الإرتباط بالتستوستيرون والـ (DHT) . ويؤكد وجود الـ (ABP) علي إرتفاع تركيز التستوستيرون داخل تجويف الأنبيبات المنوية . ولا يعرف دور هذا البروتين علي وجه الدقة . إلا أنه قد يلعب دوراً ما في عملية نقل التستوستيرون إلى داخل الأنبيبات المنوية والبربخ . ولا ينتقل هذا البروتين عن طريق الدم .

وتتم عملية التكوين الإسرمني كلها داخل الأنبيبات المنوية . وتشمل هذه العملية

علي العديد من الخطوات المميزة في تتابع خاص ينشأ عنها تكوين خلايا في التتابع الآتي :

(١) الخلية الأولية التناسلية ثنائية المجموعة الكروموزومية Gonocyte - XY diploid .

(٢) سلف الخلية النطفية ثنائية المجموعة الكروموزومية Spermatogonium - XY diploid .

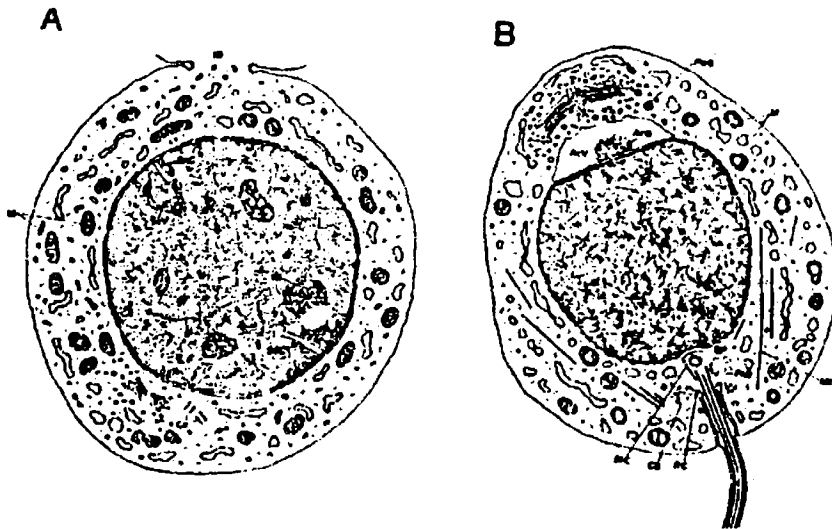
(٣) الحويصلة المنوية الأولية رباعية المجموعة الكروموزومية Primary spermatocyte XX - XY

(٤) الحويصلة المنوية الثانوية ثنائية المجموعة الكروموزومية Secondary spermatocyte XX, XY

(٥) سلف النطفة وحيدة المجموعة الكروموزومية Spermatid haploid X or Y .

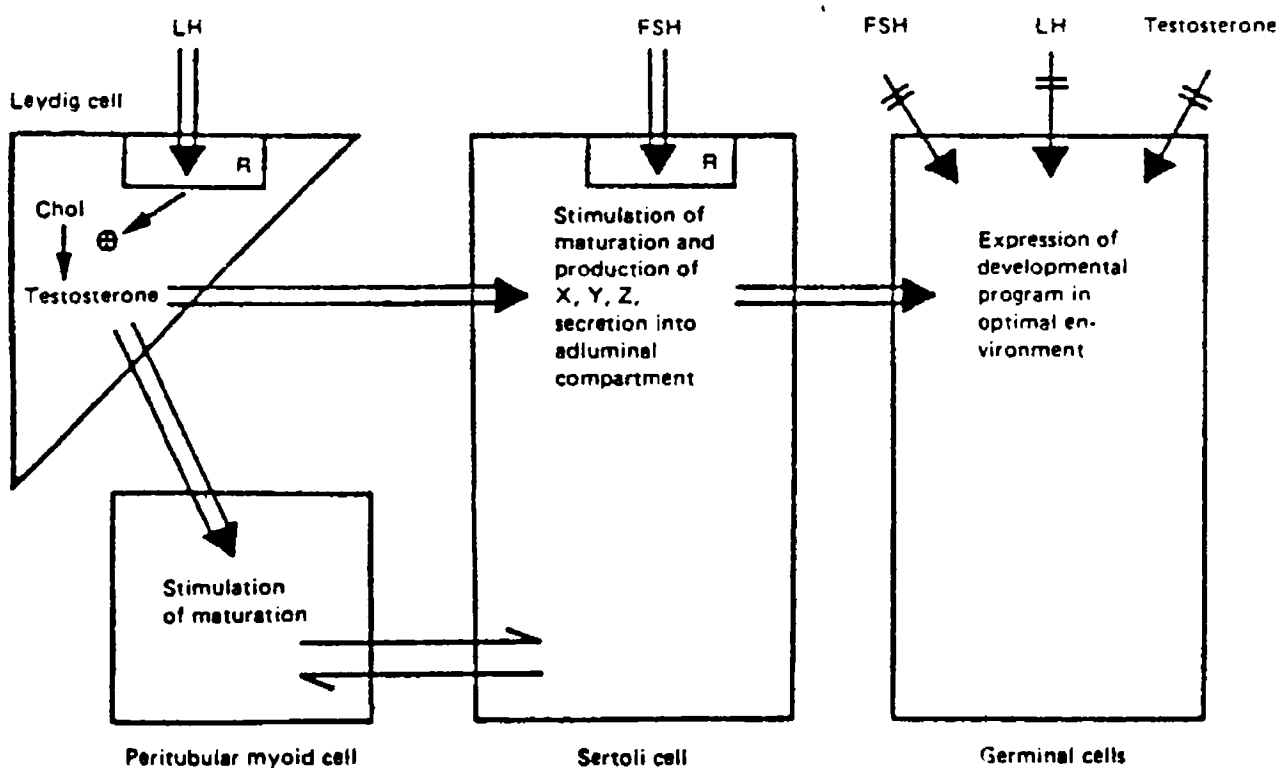
وتستغرق عملية التكوين الإسرمني في الإنسان حوالي ٦٤ يوما . وتعرف الخلايا التناسلية الأولية المتكونة أثناء التطور الجنيني (Embryonic gonocytes) بسلف الخلايا النطفية أو الإسرمتوجونيوم (Spermatogonium) وذلك عند بدء التكوين الإسرمني وتظل كذلك حتي سن البلوغ . ثم تتحول بعد ذلك إلى خلية حويصلية منوية أولية (Primary spermatocyte) والتي تتحول - بعد الإنقسام الإختزالي الأول - إلى خلتين منوية حويصلية ثانوية (secondary spermatocyte) . تنقسم الخلتين الحويصلية الثانوية بعد ذلك لتكون خلتين سلفية وحيدة المجموعة الكروموزومية (إسرمتايد) . يتحول الإسرمتايد بعد ذلك إلى خلية نطفية (حيوان منوي أو إسرمني) بواسطة عملية التكوين المنوي (Spermatogenesis) .

والشكل التالي يوضح الخلية الحويصلية (A) والإسرمتايد (B)



(IB) Intercellular bridges, (M) Mitochondria, (SxV) Sex vesicle, (Ce) Centriole, (PaG) Proacrosomal granules, (AcG) Acrosomal granules, (AcV) Acrosomal vesicle, (StC) Striated columns, (Rc) Ring centriole, (CB) Chromatoid body, (PcB) Paracentriolar body .

ولا يوجد أي دليل علي وجود أي دور مباشر لأي من الـ (FSH) والتستوستيرون في عملية نضج الخلية الإسرمية . وتنحصر الإحتياجات الأندروجينية لتمييز الخلايا الجرثومية وتطورها في إعتقاد تلك الخلايا علي التفاعلات بينها وبين الخلايا الجسمية - في الخصية - المجاورة لها وهي خلايا ليدج وسيرتولي والتي تتأثر بالـ (FSH) والأندروجين وهو ما يوضحه الشكل التالي والذي يوضح النموذج الذي إقترحه (I.B. Fritz) عام ١٩٧٤ لبيان أماكن التأثيرات الهرمونية أثناء عمليات التكوين الإسرمي ويوضح هذا النموذج التفاعل بين خلايا ليدج وخلايا سيرتولي . وفي هذا النموذج يفترض أن إنتاج خلايا سيرتولي الناضجة الضئيل من الإسترايول يسمح بزيادة تكوين التستوستيرون كإستجابة لفعل الـ (LH) . ويشير إنتاج X, Y and Z يشير إلى مواد خاصة تنتجها خلايا سيرتولي في سائل الحويصلات المنوية مثل البروتين القابل للإرتباط بالأندروجين (ABP) . لاحظ أن (chol) تشير للكولسترول وتشير الـ R إلى المستقبل (Receptor) :



هذا وتوجد مستقبلات الأندروجين في الأعضاء والأنسجة التالية :

(١) في الأنسجة التي يظهر فيها تأثيرات أندروجينية وتشمل :

- أ) القناة التناسلية في الذكر : الخصي - البروستاتا - الحويصلات المنوية - البربخ .
ب) الأعضاء المظهرة للصفات الجنسية الثانوية للذكر : الجلد - حويصلات الشعر العرف - الدالتان .

ج) المخ - الهيوثالاماس - النخامية - المنطقة القبل بصرية - قشرة المخ .

(٢) في الأنسجة التي يظهر بها تأثيرات بنائية مثل عضلات الإلية والفخذ .

(٣) أنسجة أخرى : الكلي - الرحم - الغدد تحت فكية - نخاع العظام - الغدة الصنوبرية -

غدد تحت الجلد - الغدد القلفية Preputial glands

المركبات المضادة للأندروجين Antiandrogen Compounds :

يوجد من المركبات الإستيرويدية المضادة للأندروجين ما يتلخص فعلها في منع

الأندروجينات الفعالة من الإتصال أو الارتباط بمستقبلاتها علي الخلايا المستهدفة . ومن أهم هذه المركبات ما يلي :

1) Cyproterone acetate .

2) α, α, α - trifluoro - 2 - methyl - 4 - nitro - m - propionotoluide (flutamide).

3) 6α -bromo- 17α -methyl- 17β -OH-4-oxa- 5α -androstane-3-one . (BOMT).

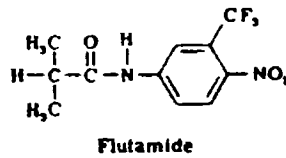
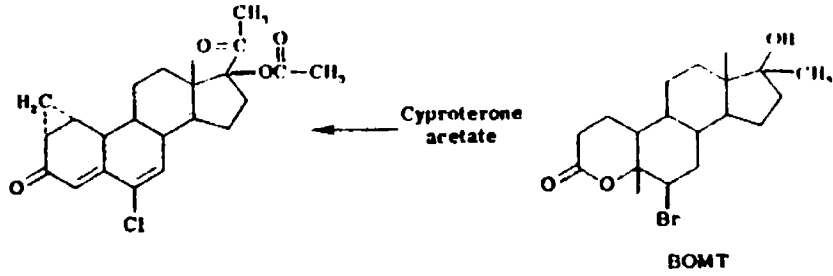
هذا وللإستروجين القدرة علي إظهار تأثيرات مضادة للأندروجين أما عن طريق :

(١) تثبيط إفراز الأندروجين من الخصية عن طريق وقف إفراز هرمون ال (LH) .

(٢) التأثير المباشر له في تثبيط التخليق الحيوي للأندروجين في خلايا ليدج .

وفيما يلي نبين التركيب البنائي لأهم المركبات ذات التأثير المضاد للأندروجين

Antiandrogens



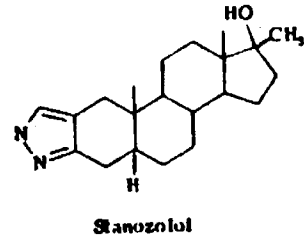
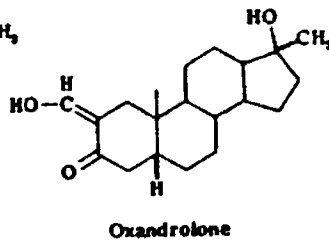
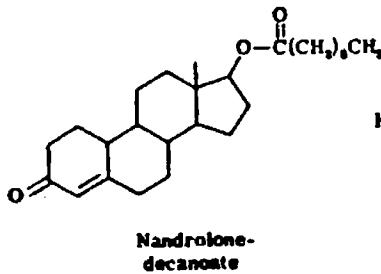
الإسترويدات البنائية Anabolic Steroids :

تعتبر الإسترويدات البنائية مشابهات للستوستيرون . وهي تنظم مجموعة من الإستجابات في الجلد والجهاز الهيكلي والعضلات تشمل الإحتفاظ بالنيتروجين والبوتاسيوم والفوسفور الغير عضوي . بالإضافة إلى تأثيراتها علي زيادة الكتلة العضلية . ومن الممكن كيميائيا إنتاج مركبات تزيد من النشاط البنائي ويقلل صفات الذكورة (Androgenicity) .
ومن أهم تلك المركبات :

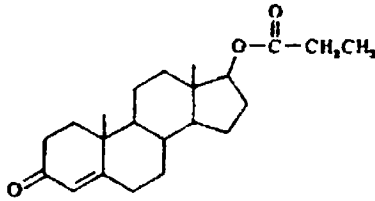
Nandrolone decanoate - Oxandrolone - Stanozolol

وفيما يلي تركيبها البنائي :

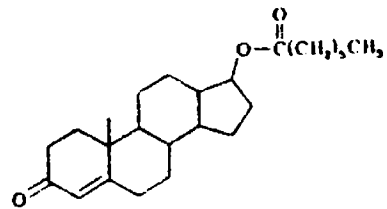
Anabolic steroids



ولا يعرف بالضبط الأساس البيوكيميائي لتأثيرات تلك المركبات علي الجهازين العضلي أو الهيكلي . إلا أنه بما أن أنسجة تلك الأجهزة تحتوي علي مستقبلات الأندروجينات التي تتكون داخل الجسم فإنه يعتقد إمكانية أن تنافس الإستيرويدات البنائية الجلوكوكورتيكويدات المتكونه داخل الجسم في مستقبلاتها علي تلك الأنسجة .
وفيما يلي التركيب البنائي للأستيرويدات ذات تأثير التستوسترون والمخلقة صناعيا .



Testosterone propionate



Testosterone enanthate

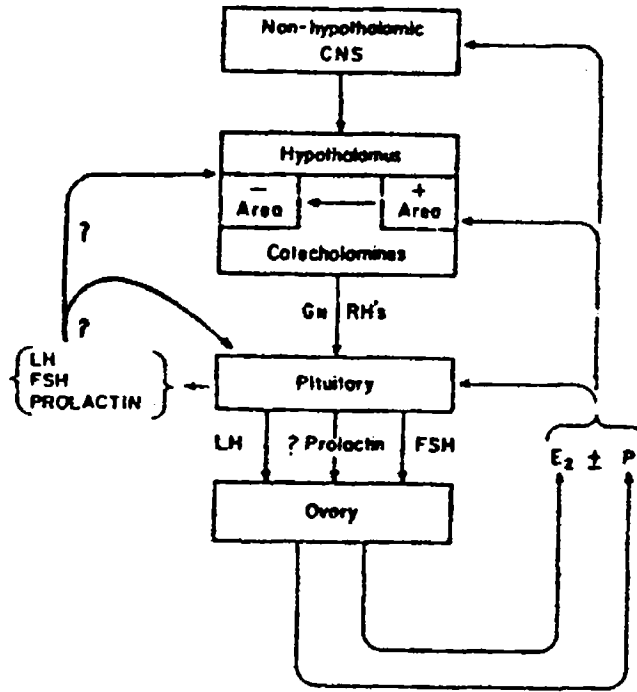
Synthetic testosterone steroid

هرمونات المبيض - الإستروجينات والبروجستينات

Estrogens and Progestins

تمهيد :

تعطي فسيولوجيا الغدد الصماء في الإناث ، وتداخل تأثيرات العديد من الهرمونات المرتبطة بتحديد الجنس والبلوغ الجنسي والحمل وعدد مرات حدوثه وتطور الجنين والولادة وأخيرا توقف الدورة الجنسية (أو إنقطاع الطمث في الإنسان) - مثالا رائعا علي تعقد ومستولية هذا الجهاز الهرموني العالي التميز . ويتوقف التكامل الوظيفي للجهاز الهرموني علي التفاعل والتكامل بين الإشارات العصبية والهرمونية الصادرة من الجهاز العصبي المركزي والنخامية والمبيض . وهو ما يوضحه الشكل التالي :



ولا يعتقد أن لأي من الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية من النخامية الغدية مثل الهرمون المنبه لنمو الحويصلة المبيضية (FSH) Follicle Stimulating Hormone أو الهرمون المنبه لتكوين الجسم الأصفر (LH) Luteinizing Hormone أو هرمون الهيبوثالاماس المسبب لإفراز هرمونات النخامية المنبهة للغددالجنسية Gonadotropin Releasing Hormones GnRH أي تأثيرات مباشرة علي وظائف الجسم في الأنثى عدا تأثيراتهم علي الغدة النخامية والمبايض . ويرتبط بتلك الهرمونات - علي الناحية الأخرى - دائرة من التأثيرات التي تظهرها الهرمونات الجنسية . فللهرمونات الإسترويدية الأنثوية المعروفة بإسم الإستروجينات (Estrogens) والبروجستينات (Progestins) تأثيرات واسعة المدى علي كثير من أنسجة الجسم في الأنثى . وفي النهاية فإن تفرز بعض الهرمونات المتخصصة الأخرى مثل الريلاكسين (Relaxin) وهرمون لاكتوجين المشيمة (Placental Lactogen) وهرمون المشيمة الآدمي المنبه للغدد الجنسية (human Chorionic Gonadotropin (hCG) في أوقات خاصة (عند الحمل وأثناء إدرار اللبن) لتحقيق إستجابات هرمونية أساسية في تلك الأوقات .

وعليه — فسنتناول في هذا الباب بيولوجية وبيوكيميائية الإستروجينات والبروجستينات في الإناث الغير حوامل ثم نتناول العلاقات الهرمونية للحمل والرضاعة (إدرار اللبن) والتطور بالإضافة للدور الهرموني في الإخصاب وتحديد الجنس .

المميزات العامة للأنثى Characteristics of a female :

تشابه الغددالجنسية من الناحية المورفولوجية في كل من الذكر والأنثى في أثناء الأطوار الجنينية المبكرة . ثم تبدأ في التميز بعد فترة من عمر الجنين تختلف باختلاف جنس الحيوان (بعد ٥ : ٦ أسابيع من عمر جنين الإنسان) . ويكون ذلك كنتيجة لإختلاف التعبير الجيني الموجود علي الكروموزومات الجنسية (XX في الأنثى ، XY في الذكر) . وعندئذ يبدأ تمييز الغدد الجنسية إلي مبايض في الأنثى أو إلي خصي في الذكر. وللمبايض وظيفتين هي

التكوين الجاميطي وإفراز الخلية الجرثومية أو البويضة بالإضافة إلى التخليق الحيوي وإفراز الهرمونات الإستيرويدية الأساسية وهي الإستروجينات والبروجستينات . وتلعب تلك الهرمونات دوراً أساسياً في تطور وتمييز ونمو واستمرار عمل الأنسجة التناسلية الضرورية لتحقيق عملية التناسل واستمرار النوع . وتميز الأنثى جنسياً بستة صفات هي :

- ١) الغدد الجنسية وهي المبايض ذات المميزات التركيبية والوظيفية الخاصة .
- ٢) إنتاج الهرمونات الجنسية الأنثوية والتي تفرز دورياً في الإناث الناضجة .
- ٣) وجود الأعضاء الجنسية الخارجية والداخلية المناسبة للأنثى .
- ٥) السلوك الإجتماعي والتناسلي كأنثى .
- ٦) الرضاء النفسي بدورها كأنثى .

وتعطي الأربعة صفات الأولى التميز الأنثوي من الناحية العضوية بينما تعطي الصفتين الأخرتين الصفات النفسية والسيكولوجية لها .

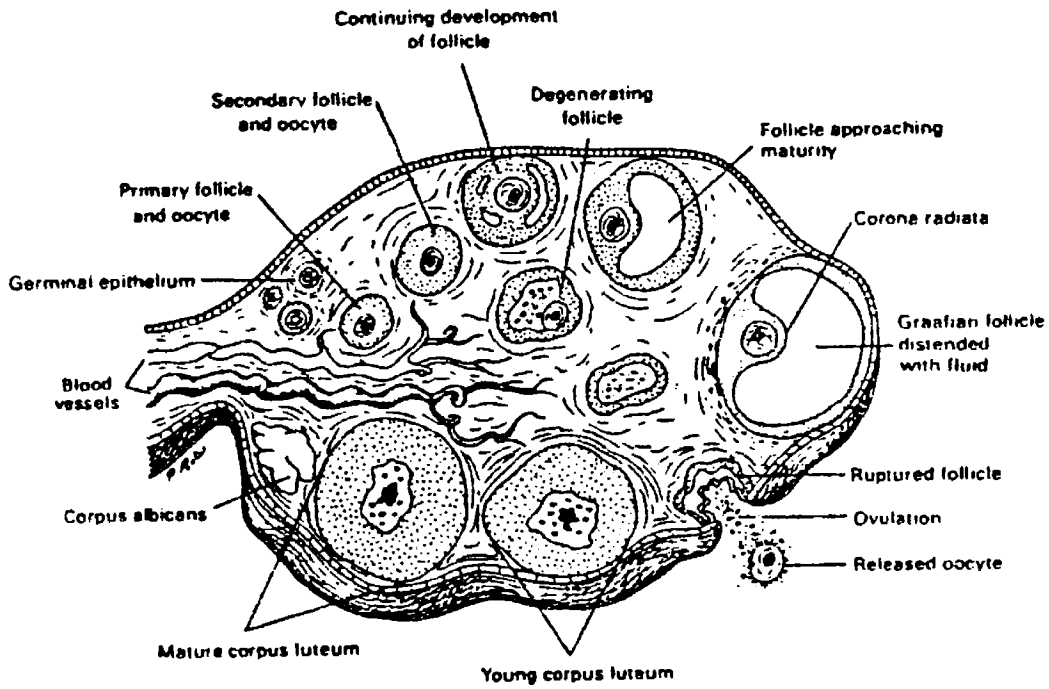
العلاقات المورفولوجية والتشريحية للجهاز التناسلي في الأنثى :

يتكون الجهاز التناسلي في أنثى الثدييات من : الغدد الجنسية (مبيضان) - أنبوتان رحميتان - رحم واحد - مهبل - أعضاء جنسية خارجية - والغدد اللبنية (الثديين) .

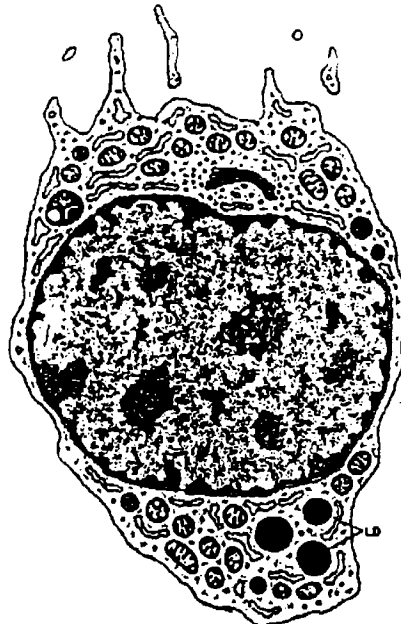
المبايض Ovaries :

يتكون كل مبيض من الناحية التركيبية من القشرة (Cortex) للخارج والنخاع (medulla) للداخل . ويقع مكان تكوين الحويصلات المبيضية تحت الطبقة السطحية من النسيج الطلاحي . وتحتوي كل حويصلة أولية على خلية جرثومية (germ cell) أو خلية بيضية (Oogonium) محاطة بطبقة من الخلايا الطلاحيّة . وتحاط الخلايا الحويصلية بخلايا الغلاف الخارجي (Theca externa cells) يفصل بينهما الغشاء القاعدي للنسيج الطلاحي . ويكون نخاع المبيض المنطقة المركزية الوسطية للمبيض وهي خالية من الحويصلات . ويمر المبيض أثناء

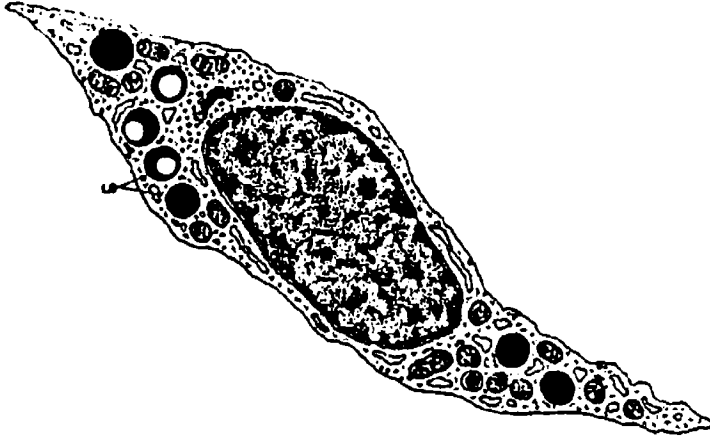
مراحل وظيفته بالعديد من التغيرات التي تعتبر أساسية لتطور الأنثى وبلوغها الجنسي ونشاطها التناسلي . وفيما يلي شكلا تخطيطيا للمبيض مبينا عليه المراحل المختلفة لتكوين الحويصلات المبيضية ثم تبويضها فتكوين الجسم الأصفر ثم الأبيض .



وتتكون الحويصلة المبيضية (Ovarian follicle) من خلية بيضية (oocyte) كبيرة مستديرة محاطة بخلايا حويصلية (Follicular cells) نوضح شكلها في الرسم التالي :

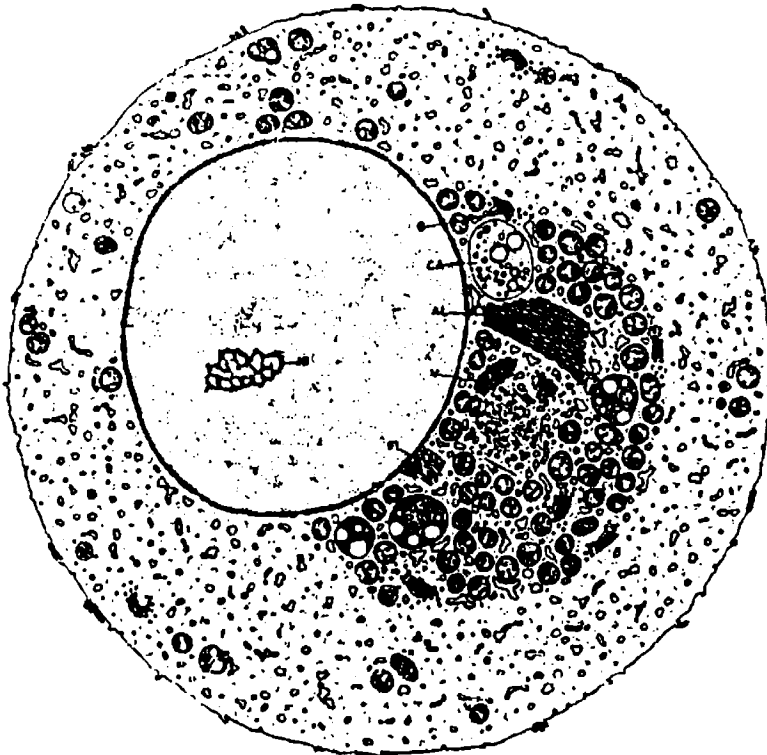


وتحاط خلايا الحويصلة بغلاف يسمى الغلاف الخارجي (Theca externa) يتكون من خلايا نوضح تركيبها في الشكل التالي :

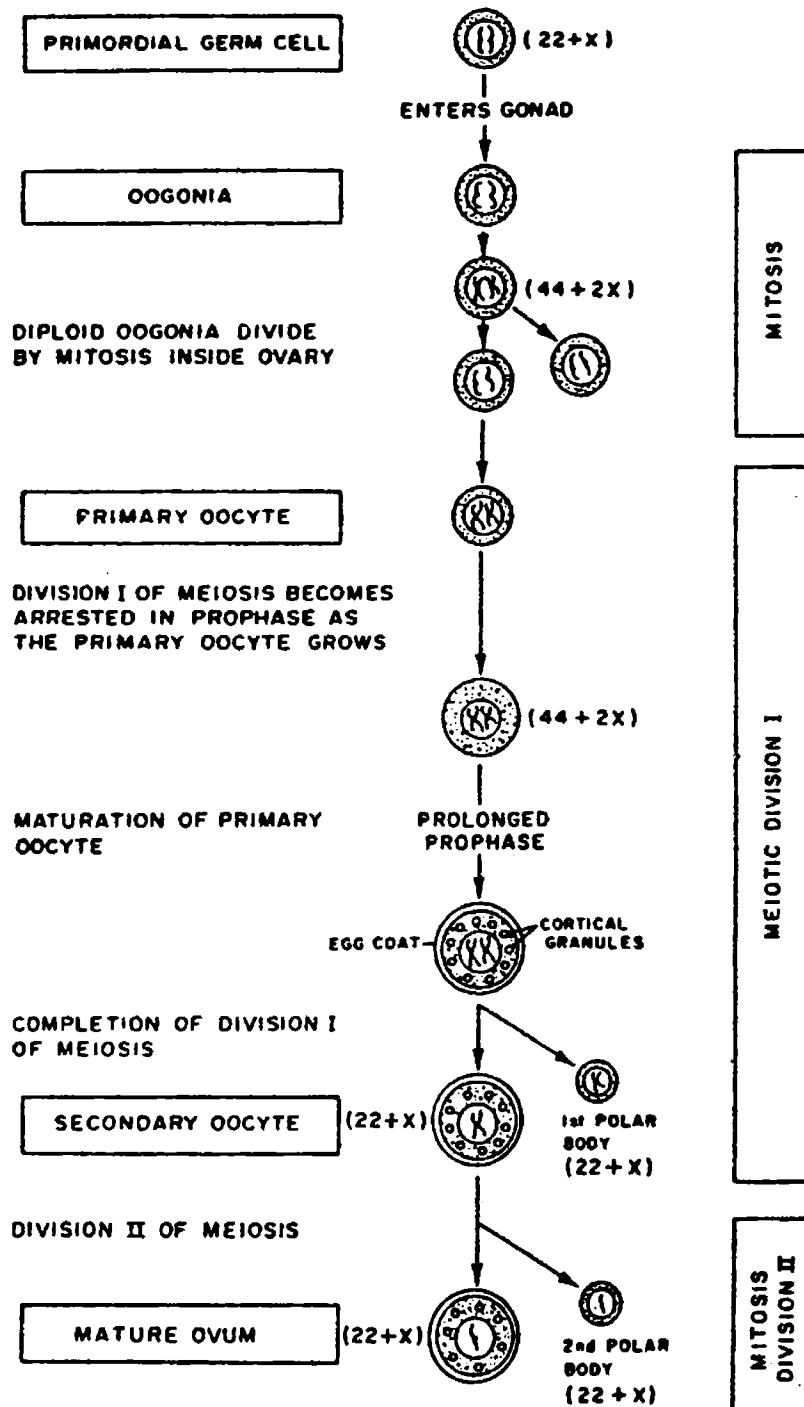


وتتعاون كل من خلايا الحويصلة وخلايا الغلاف الخارجي في عمليات التخليق الحيوي للإستروجينات أثناء تطور الحويصلة المبيضية وقبل عملية التبويض . ويصطلح علي عملية التكوين الجاميطي في الأنثى (Gametogenesis) بالتكوين البيضي (oogenesis) . وعلي النقيض لعملية التكوين الإسبرمي (Spermatogenesis) في الذكر والتي تبدأ عند البلوغ وتستمر طوال حياة الذكر فإن عمليات تكوين الخلية الجرثومية في الأنثى تحدث أثناء الحياة الجنينية . فإثناء فترة التكوين الجنيني (Embryogenesis) للأنثى تتكون أعداد من الخلايا الجرثومية الأولية (Primordial germ cells) أو ما يطلق عليها الخلايا البيضية الأولية (oogonia) تكفي طوال حياتها الجنسية . وتحتوي الأجسام القطبية علي نفس العدد من الكروموسومات الموجود في الخلايا البيضية الأولية أو الثانوية Primary or Secondary oocyte إلا أنها لا تحتوي علي سيتوبلازم . ففي خلال الإنقسام الإختزالي والذي ينتج عنه تكوين

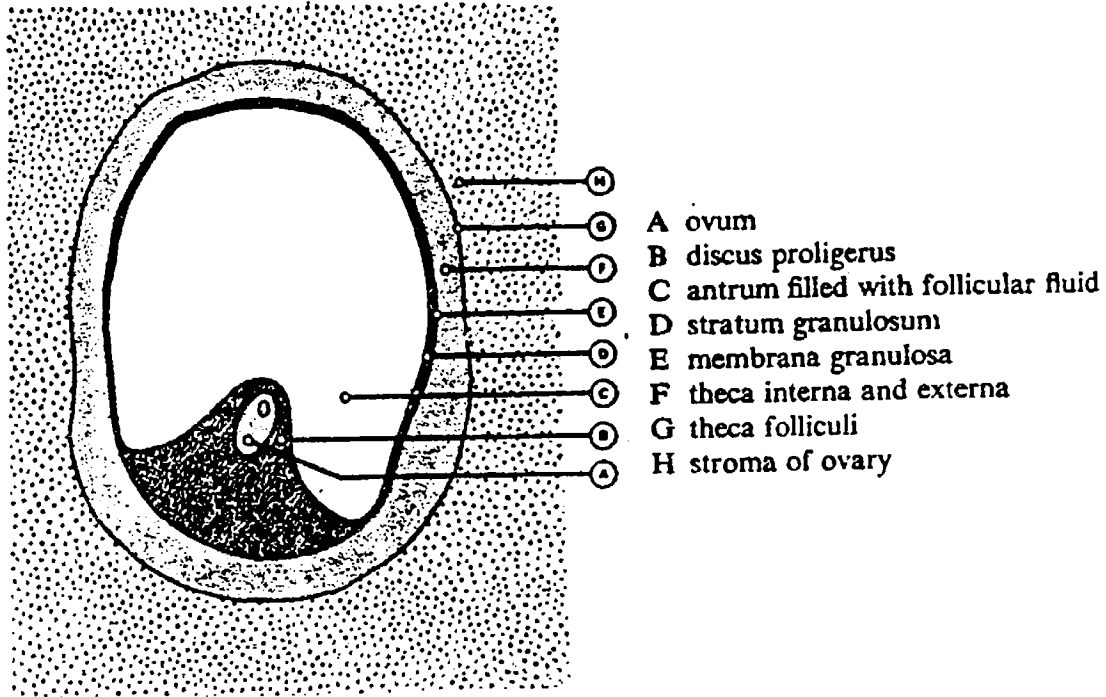
الجسم القطبي ينحدر من معظم السيتوبلازم إلى الخلية البيضية . وعند الأسبوع العشرين من الحمل (في الإنسان) فإنه يوجد علي المبيض قرابة السبعة ملايين من الخلايا الجرثومية (Germ cells) الناتجة من الانقسام العادي . بعد ذلك - تتوقف الخلايا الجرثومية عن الانقسام العادي ويبقى بعض منها حاملا بينما يتحول البعض الآخر إلى مرحلة الخلايا البيضية الأولية (oogonia) حيث تنقسم - إنقسامًا اختزاليا - حتى مرحلة اللبتوتين (Liptotene) أو دور الراحة (arrestes prophase) . تصبح تلك الخلايا البيضية الأولية (oogonia) محاطة بخلايا الطبقة المتوسطة (mesenchymal cells) لتكون الحويصلة البيضية الأولية (Primary follicles) . وفي الإنسان - يبلغ عدد الحويصلات الأولية عند الميلاد ١ : ٢ مليون حوصلة ينخفض إلى ١٠٠ : ٣٠٠ ألف بويضة عند البلوغ نتيجة لإضمحلال أو موت أعداد منها . ويكفي العدد المتبقي لإمداد الأنثى ببويضة كل شهر وعلى طول ٣٥ : ٤٠ سنة . تظل الخلايا البيضية الأولية (oogonia) علي هذا النحو (Liptotene) أو (arrestes prophase) لئتم اختيار عدد محدود منها ليستمر في النضج حتى مرحلة التبويض وخروج البويضة الناضجة كل دورة جنسية . ويتم هذا الاختيار تحت تأثيرات هرمونية لم يتم الوقوف علي حقيقتها حتى الآن . ويوضح الشكل التالي تركيب الخلية البيضية :



وكمثال لطريقة التكوين البيضي نورد في الشكل التالي عملية
 لية الجرثومية في أنثى الإنسان (المرأة) وعلاقته بالعمر والتطور الجا



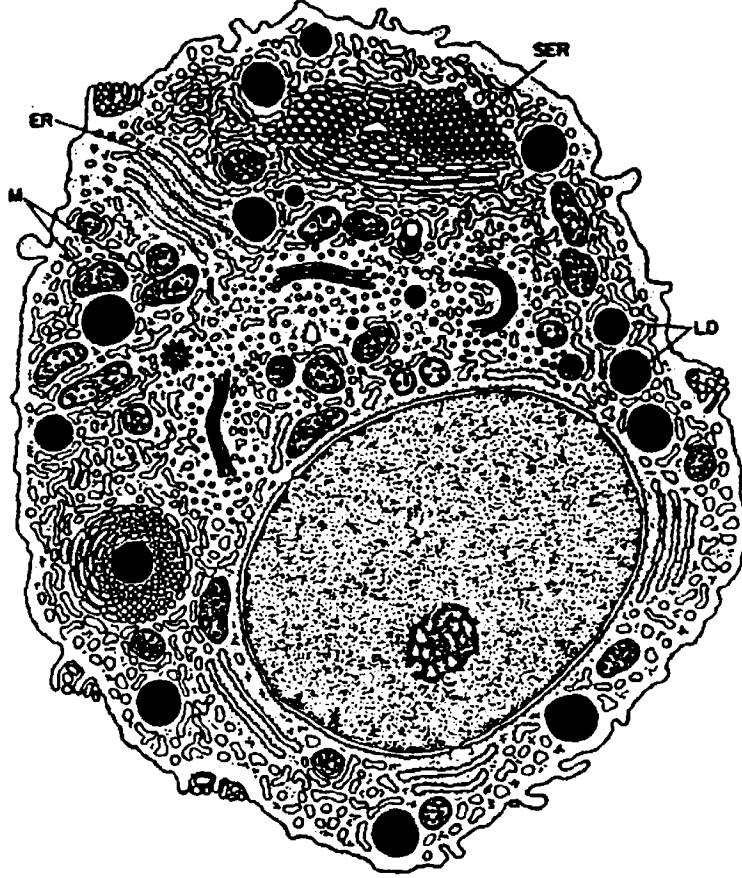
وقبل التبويض وأثناء تطور الحويصلة المبيضية - تمر الحويصلة المبيضية الأولية (Primary oocyte) بانقسام إختزالي يتم خلاله إختزال العدد الأصلي من الكروموزومات إلى النصف . وبذا تتكون الحويصلة المبيضية الثانوية (Secondary oocyte) التي تحتوي علي أغلب السيتوبلازم . وفيما يلي رسماً تخطيطياً لحويصلة جراف أو الحويصلة المبيضية :



الجسم الأصفر Corpus luteum :

تكثر الخلايا الحويصلة المبيضية وتتحول إلى خلايا الجسم الأصفر (Lutein cells) تحت تأثير هرمون الـ (LH) في نفس المكان الذي حدث فيه تبويض الحويصلة المبيضية الناضجة وخروج البويضة إلى قناة المبيض (قناة فالوب) ويتم تكوين تلك الخلايا نتيجة تراكم مادة صفراء (Lutein) في سيتوبلازمها . وتتكون تلك الخلايا نتيجة لنضج خلايا الغلاف الداخلي (theca interna) والخلايا الحويصلية (follicular cells) وهي المكان الأساسي لتكوين وإفراز هرمون البروجسترون والإستروجين بعد التبويض . بعد ذلك تنمو شعيرات

دموية بين تلك الخلايا مكونة تركيب غددي (صماء) يعرف بالجسم الأصفر.
وفيما يلي شكلا يوضح تركيب خلية الجسم الأصفر .



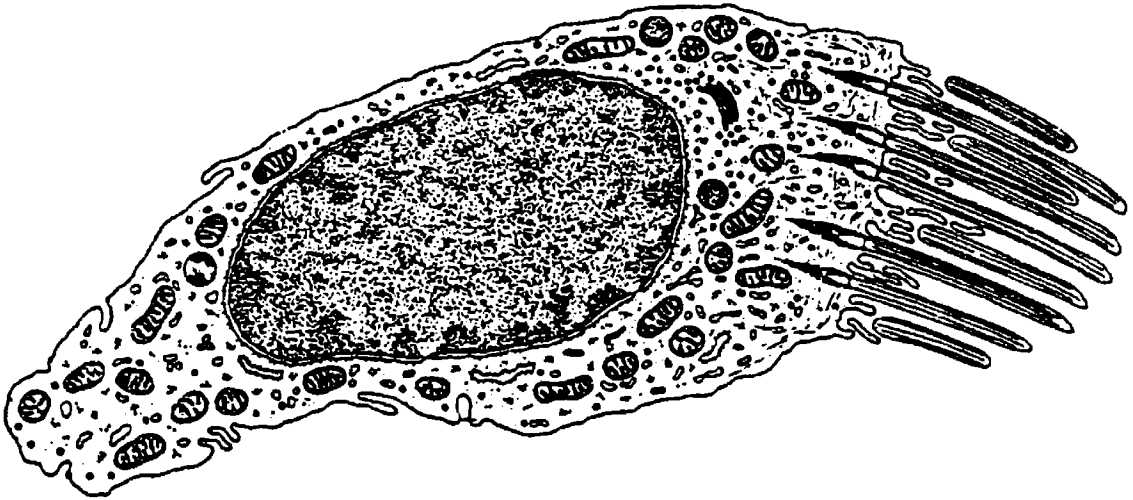
فإذا لم يتم إخصاب البويضة بعد تبويضها بوقت معين (١ : ٢ يوم في الإنسان) -
يبدأ الجسم الأصفر بالزيادة في الحجم لمدة معينة (١٠ : ١٢ يوم في الإنسان) يبدأ بعدها في
الإضمحلال ليكون ندبة صغيرة بيضاء تعرف بالجسم الأبيض (Corpus albicans) ويتوقف
إنتاج كل من الروجسترون والإستروجين .

أما إذا حدث وتم إخصاب البويضة - فإن الجسم الأصفر يستمر في النمو وأداء
وظيفته الإفرازية للهرمونات لمدة معينة (ثلاثة أشهر في الإنسان) من الحمل يبدأ بعدها في
الإضمحلال تدريجيا مكونا ندبة بيضاء علي المبيض . ويعتبر الروجسترون المفرز من الجسم
الأصفر لازما لإستمرار الحمل لمدة الشهرين الأولين من الحمل (في الإنسان) يبدأ بعدها
البلاستا في تكوينه بكميات كافية للمحافظة علي إستمرار الحمل خلال المدة الباقية .

قناة فالوب Follabian tube :

تسمى القنوات الرحمية Uterine tubes بقنوات فالوب Follapian tubes أو قنوات المبيض oviducts وهي تبدأ من أحد أطرافها البوقية الشكل Trumpet shaped end الملتصق بالمبيض وتمتد إلى أسفل حتى نهايتها القريبة التي تخترق جدار الرحم . وتمتد زوائد إصبعية الشكل من خلايا هدية علي السطح الداخلي لقنوات فالوب وذلك أثناء التبويض تساعد بحركتها الإهتزازية علي نقل البويضة إلى أسفل حتى الرحم . فلماذا لم يتم الإخصاب فإنها تتحطم نهائيا أو تختفي . ولا يعرف حتى الآن الأساس الهرموني أو البيوكيميائي لهذا الإختفاء . أما إذا حدث وتم الإخصاب فإنها تنقسم وتستمر في الإلتقسام حتى تكون الزيجوت ويصل الزيجوت إلي الرحم خلال عدة أيام تختلف بإختلاف أجناس الحيوانات (٤ : ٥ أيام في الإنسان) حيث يتم غرس الزيجوت في جدار الرحم . ويستمر في التطور أثناء الحمل . أما إذا فشل الزيجوت في الوصول إلي الرحم فإنه يقال أن اللأثني تعرضت إلي حمل خارج الرحم أي . an ectopic pregnancy

وفيما يلي شكلا يوضح تركيب الخلايا الهدية الموجودة علي الجدار الداخلي لقنوات فالوب



الرحم Uterus :

الرحم عضو عضلي سميك يتصل فراغه من أسفل بالمهبل ومن أعلى بقنوات فالوب .

ويتكون جدار الرحم من ثلاثة طبقات رئيسية :

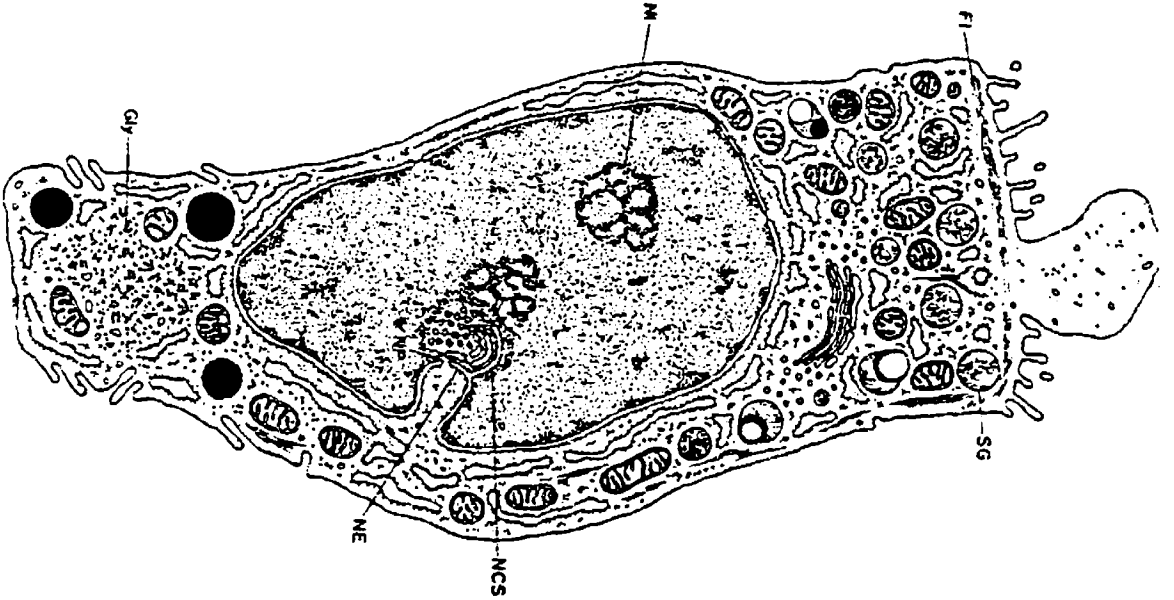
- (١) الطبقة الخارجية وتسمى ظهارة الرحم أو بريتون الرحم Perimetrium
- (٢) الطبقة الوسطى وتسمى عضلة الرحم Myometrium
- (٣) الطبقة الداخلية وتسمى بطانة الرحم Endometrium

وبطانة الرحم عبارة عن غشاء مخاطي يتكون من طبقتين الطبقة القاعدية الرقيقة

Thin basal والطبقة الخارجية الوظيفية Outer functional . وتتغير الطبقة الخارجية بشكل

كبير وهائل أثناء فترة الشباع أو الحيض . وتميز تلك الخلايا بكونها خلايا طويلة عمادية

تحتوي على العديد من الشعيرات الدقيقة ويوضح الشكل التالي تركيب خلية بطانة الرحم .



وتعني الإختصارات في الشكل: (Gly)حبيبات جليكوجين - (NE) الغلاف النووي - (NCS)

النظام القنوي للنواة - (NP) الثقب النووي - (SG) الحبيبة الإفرازية - (FI)الإلياف المتموجة .

ويختلف حجم الفراغ الرحمي فيتراوح في الإنسان ما بين ٢ : ٥ مليلتر قبل الحمل إلى ٥٠٠٠ : ٧٠٠٠ مليلتر عند نهاية مدة الحمل . كما يزيد وزنه من ٦٠ جم قبل الحمل إلى ١٠٠٠ جم عند نهاية الحمل . ويسبب الإستروجين لفرز من المشيمة تنبيه نمو بطانة الرحم

المهبل Vagina :

المهبل عبارة عن قناة غشائية تمتد من أسفل عنق الرحم (Cervix) إلى أسفل ثم إلى الأمام حتى الفتحة الخارجية للدهليز المهبل (Vestibule) ويتكون جدار المهبل من نسيج ليفي مرن وعضلي أملس مغطى بغشاء مخاطي من خلايا طلائية بلاطية . وتتميز تلك الخلايا بأنها شديدة الإستجابة لفعل الإستروجين . وتختلف مظهر تلك الخلايا تحت الميكروسكوب الضوئي ويعتبر الإختبار الميكروسكوبي لخلايا المهبل وعنق الرحم - والتي يمكن الحصول علي عينة أو مسحة منها بدون ألم - من الإختبارات الهامة لتشخيص الإصابة بسرطان الرحم مبكرا حيث يمكن تمييز خلايا سرطانية غريبة عن الخلايا الطلائية العادية .

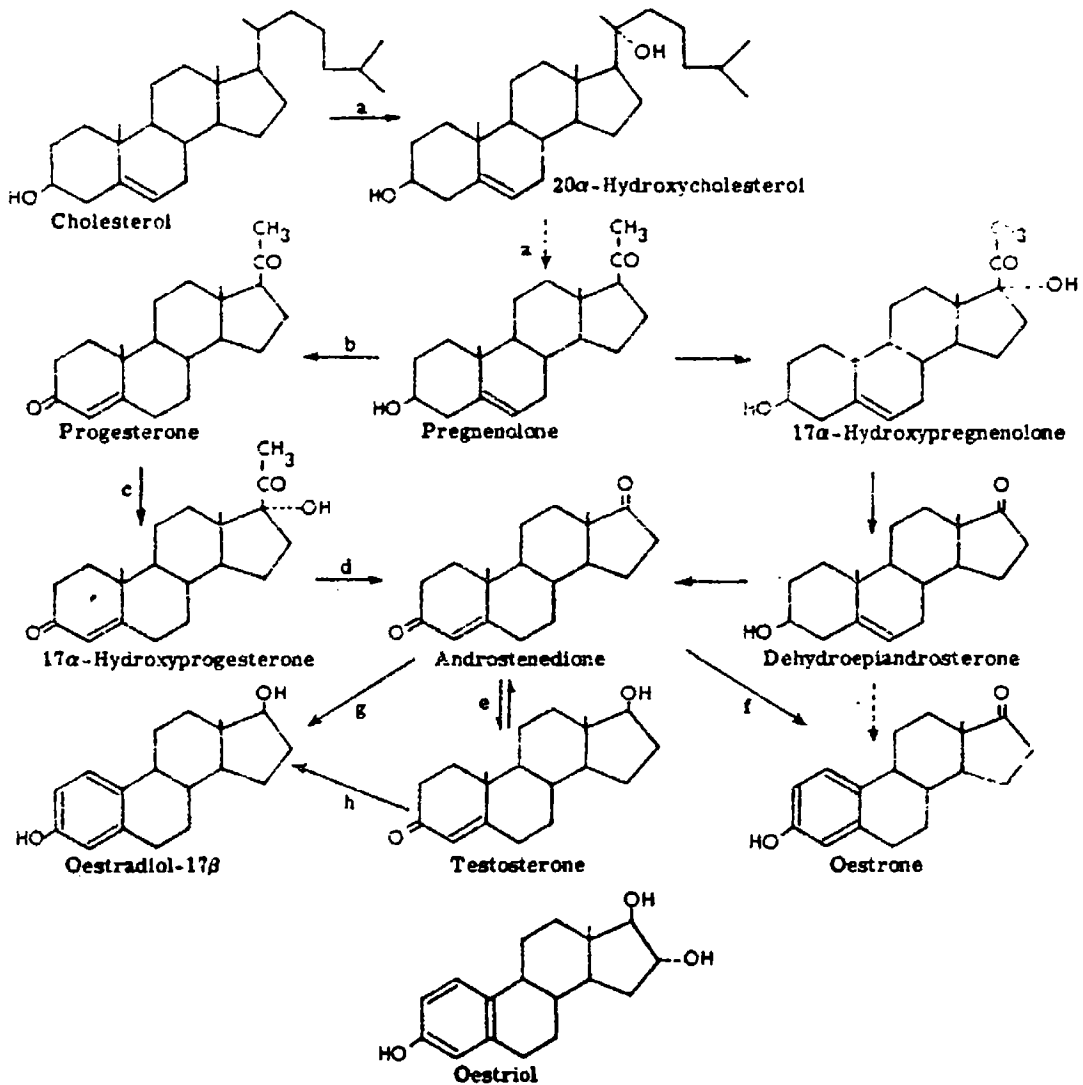
هرمونات التطور والتناسل والإدرار في الإناث :

يلخص الجدول التالي هرمونات الإناث المرتبطة بالتناسل وإدرار اللبن :

Steroid hormones				
Estradiol-17 β	Ovary and follicle	Uterine endometrium	Cell proliferation	
Estrone	Placenta	—	—	
Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA)	Fetal adrenal	—	—	
Estriol (from DHEA sulfate)	Placenta	—	—	
Progesterone	Corpus luteum	Uterine endometrium, mammary gland	Prepare for implantation of the blastocysts and development of mammary alveolar system	
Peptide hormones (of both the nonpregnant and pregnant/lactating states)				
FSH	Adenohypophysis	Ovarian granulosa and thecal cells	Maturation of ovarian follicle and stimulation of estrogen production	
LH	Adenohypophysis	Corpus luteum	Stimulate progesterone production	
Inhibin	Follicle granulosa cell	Hypothalamus/pituitary	To participate in feedback inhibition of FSH secretion	
Prolactin (of the pregnant/lactating states)	Adenohypophysis	Mammary tissue	Stimulate milk production	
Human chorionic gonadotropin	Trophoblast and placenta	Maternal corpus luteum	Stimulate progesterone production	
Human placental lactogen (HPL) [also known as human chorionic somatomammotropin (HCS)]	Trophoblast and placenta	Maternal tissue	To produce peripheral insulin resistance in the mother	
Relaxin	Ovary	Uterine cervix	Softening of uterine cervix	
Oxytocin	Neurohypophysis	Uterus and mammary tissue	Milk release	
Gonadotropin releasing hormone (GnRH)	Hypothalamus	Adenohypophysis	Stimulation of release of FSH and LH	
Other				
Prostaglandins	Fetus	Uterus		

الهرمونات الإسترويدية للمبيض :

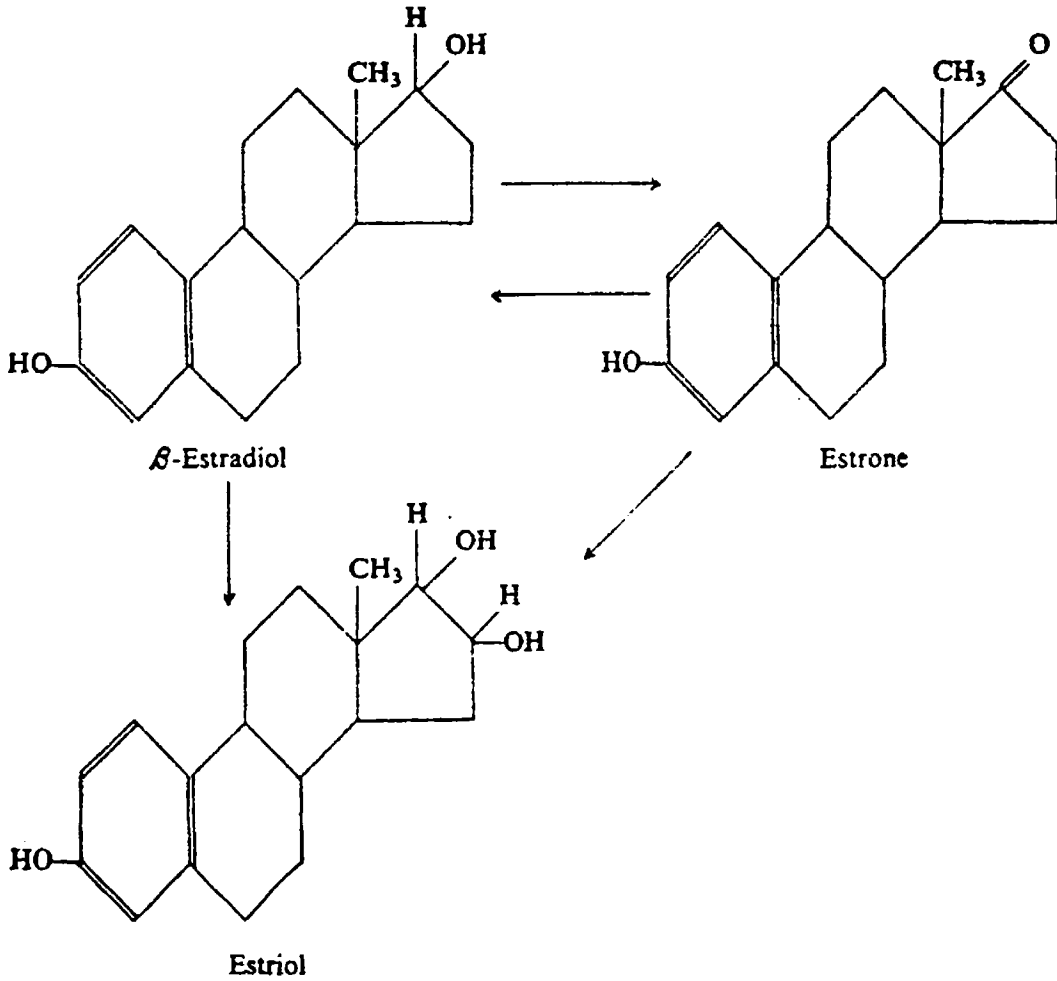
تشمل هرمونات المبيض علي ثلاثة مجاميع من الهرمونات الإسترويدية هي الإستروجينات والبروجستيرون والأندروجينات ويتم تخليقها جميعا في المبيض حيث يتوقف معدل هذا التخليق علي هرمونات النخامية المنبهة للغدد الجنسية Gonadotrophic hormones وفيما يلي نبين تفاعلات التخليق الطبيعي لتلك اهرمونات في المبيض .



Steroid biosynthesis in the mammalian ovary.

أولا : الإستروجينات Oestrogens :

تشمل الإستروجينات كل من الإستراديول (Estradiol) والإسترون (estrone) والإستريول (estriol) والDehydroepiandrosterone. ويعتبر كل من الإسترون (estrone) والإستريول (estriol) ومركباتها المرتبطة بالكبريتات وحمض الجلوكورنيك Glucuronic acid من نواتج التمثيل الغذائي للإستراديول (Estradiol) الذي يعتبر أكثر الإستروجينات فعالية . وقد يتحول الإستراديول إلى إسترون أو العكس بفعل إنزيمات خاصة توجد في الكثير من الأنسجة أما الإستريول فهو غير قابل للتحويل إلى أي صورة أخرى كما يتضح مما يأتي :



والإستروجينات المتكونة طبيعيا عبارة عن إستيرويدات مكونة من ١٨ ذرة وتتميز باحتوائها علي حلقة بنزين (أروماتية) وهي الحلقة (A) تحتوي علي ثلاثة روابط زوجية ومجموعة هيدروكسيل فينولية (Phenolic hydroxyl group) علي ذرة الكربون رقم (٣) ومجموعة ميثايل علي ذرة الكربون رقم (١٣)

ويتكون الإستراديول من منطقة الغلاف الداخلي (Theca interna) للحوصلة المبيضة المعروفة بإسم الطبقة الحبيبية (Stratum granulosum) في الإناث الغير حوامل . كما تفرز كميات لا يستهان بها من الإسترون بالإضافة إلي كميات أقل من الإستراديول ١٧ بيتا ، ١٦ ألفا إستريول ، ٦ ألفا هيدروكسي إستراديول ١٧ بيتا .

أما في الإناث الحوامل فإن الإستراديول هو الإستروجين الأساسي حيث يكون له نشاط بيولوجي مساوي تقريبا للإستراديول ١٧ بيتا . ويتم التخليق الخيوي للإستراديول في المشيمة من الـ (hydroepiandrosterone sulfate) والذي يتكون في قشرة فوق الكلية للجنين .

وتوجد الثلاثة صور من الإستروجينات السابق ذكرها في الدورة الدموية وتفرز في الصفراء والبول علي صورة متحدة مع حمض الكيريتيك أو حمض الجلوكورونيك ويتم هذا الإتحاد في الكبد . وتختلف كمية الإستروجينات في البول باختلاف وقت التقدير من مراحل دورة الشبق في الحيوانات ودورة الحيض في الإنسان . ولذا فإن تقدير كمية الإستروجينات في بول الـ ٢٤ ساعة لا تكون بالدقة الكافية حيث أن هذه الكمية في البول لا تختلف باختلاف ساعات اليوم فحسب بل تختلف أيضا باختلاف الوقت من دورة الحيض كما سبق ذكره . والجدول التالي يؤكد ذلك حيث يبين الجدول (وهو مأخوذ عن براون عام ١٩٥٥) الكمية المفرزة من الإستروجينات (مقدرة علي أساس ملليجرام / ٢٤ ساعة) في أوقات مختلفة من دورة الحيض في السيدات . مع ملاحظة أن الأرقام بين الأقواس تمثل المتوسطات :

وقت الدورة	إستريول Estriol	إسترون Estrone	إستراديول Estradiol
بداية الدورة	صفر : ١٠ (٦)	٤ : ٧ (٥)	صفر : ٣ (٢)
عند التبويض	١٣ : ٥٤ (٢٧)	١١ : ٣١ (٣١)	٤ : ١٤ (٩)
الجسم الأصفر	٨ : ٧٢ (٢٢)	١٠ : ٢٣ (١٤)	٤ : ١٠ (٧)
نهاية الدورة	٦ : ٨٦ (٣٣)	٨ : ٧١ (٢٥)	صفر : ١٣ (٦)

من الجدول السابق يتضح لنا أن الإستروجينات تفرز طوال دورة الحيض وتصل إلى أعلى مستوي لها عند التبويض تقريبا ولذا يعتقد أن هذه الهرمونات تتكون وتفرز بواسطة حويصلة جراف التي يزداد نشاطها الإفرازي بزيادة نموها وتكوينها ونضحها . كما يتضح لنا أيضا أن الإستروجينات تفرز أيضا خلال الفترة الثانية من الدورة (أي بعد تكوين الجسم الأصفر) . بل لقد لوحظ زيادة معدل إفرازها في البول خلال هذه الفترة مما يدعو إلى الاعتقاد بأن الجسم الأصفر هو عبارة عن غدة ذات إفرازين حيث تفرز كل من الإستروجينات والبروجستينات . وينخفض معدل إفراز الإستروجينات في البول قرب إنقطاع الدورة (سن اليأس) . ولا يوجد في بول الصغار من الإناث أي إستروجينات قبل سن البلوغ الجنسي .

ويمكن عمل تقدير غير مباشر لكمية الإستروجينات المفرزة عن طريقة - حس إفرازات المهبل . حيث يدل غياب التقرن في الخلايا الطلائية للمهبل علي إنخفاض واضح في كمية الإستروجينات المفرزة . كما يستعمل إختبار (Fern test) أيضا للكشف عن كمية الإستروجينات المفرزة . وفي هذا الإختبار تؤخذ عينة من إفرازات عنق الرحم وتنشر علي شريحة زجاجية وتجفف وتفحص . فإذا وجد علي الشريحة تركيب خاص يشبه السرخس دل ذلك علي وجود تركيزات كافية من الإستروجينات .

وفي السيدات يزداد معدل إفراز الإستروجينات في البول خلال الستة أشهر الأخيرة من الحمل حتي يصبح معدل إفرازها ١٥ : ٤٥ ملليجيم / ٢٤ ساعة (معظمها علي صورة إستريول والقليل منها علي صورة إسترون) . ويدعو ذلك إلي الاعتقاد بأن البلاستا تفرز الإستروجينات . ومما يويد ذلك ما لوحظ من زيادة كمية المفرز من الإستروجينات بزيادة حجم البلاستا وانخفاض إفرازها سريعا بخروج المشيمة .

ويتم تمثيل الإسترايول في الكبد حيث يتم أكسدته جزئيا ليتحول إلي مركب أقل نشاطا من الوجة الهرمونية مثل الإسترون والإستريول حيث تتحد هذه المركبات مع حمض الجلوكوريونيك وحمض الكيريتيك لتكون مركبات ذائبة في الماء هي التي تفرز في البول .

تساعد الإستروجينات الطبيعية علي نمو كل من الرحم والمهبل والأعضاء الجنسية الخارجية . كما تعمل علي نمو عظام الحوض والعانة والشعر عند البلوغ الجنسي . ويكون الرحم صغيرا في الإناث الغير ناضجة جنسيا أو المستأصل مبايضها كما تصبح كل من عضلات الرحم (Myometrium) وبطانة الرحم (Endometrium) غير تامة التطور .

وتنبه الإستروجينات نمو الخلايا الطلائية الغدية لبطانة الرحم كما تزيد من توارد الدم لها . وقد يكون ذلك نتيجة إفراز الهستامين . كما تزيد المحتوي المائي والإلكتروليتي والبروتيني والإنزيمي لبطانة الرحم . كما تصبح إفرازات عنق الرحم المخاطية غزيرة وأكثر مائية . وتزيد الإستروجينات أيضا من النشاط الإفرازي للخلايا البطنة لقناة فالوب

والنشاط الحركي للطبقة العضلية لها . كما تزيد من طول أهداب الطبقة الطلائية الهدية . ويعتبر النسيج الطلائي للمهبل حساس لفعل الإستروجينات ويمكن إستخدام هذه الظاهرة في التقديرات البيولوجية لمعرفة التأثير المتوقع لأي من المركبات ذات التأثير الإستروجيني ويزيد الإستروجين من إفرازات المهبل ويجعلها حمضية التأثير لتحلل الجليكوجين إلي حمض اللاكتيك . وتؤدي هذه التغيرات إلي حماية المهبل من أي إصابة بكتيرية . كما يساعد الإستروجين علي تزييت المهبل وهي عملية ضرورية لحمايته أثناء الجماع .

ويزيد الإستروجين من المحتوى المائي للجلد كما يزيد من سمكه نتيجة لتضاد تأثيره مع تأثير الأندروجينات. كما يزيد من إفرازات الغدد الدهنية لذا فقد يكون له أثر في منع ظهور حب الشباب .

ويؤثر الإستروجين علي إعادة توزيع الدهن المخزن في مناطق الجسم حيث يعمل علي ترسيبه في النسيج الدهني تحت الجلد. وتستعمل هذه الظاهرة للعمل علي ترسيب الدهن في الأحشاء وإنتاج اللحم المرمرى في حيوانات التسمين وذلك بإضافة الإستروجين إلي علاقتها . ويثبط الإستروجين إفراز هرمون الـ (FSH) كما تؤثر الجرعات الكبيرة منه علي الإحتفاظ بالصوديوم والماء مما يؤدي بالتالي إلي الإستسقاء (Oedema) أو إضطرابات القلب في الأفراد الذين لديهم إستعداد لذلك .

ويزيد الإستروجين من مستوي كل من الثيروكسين والكورتيزول في بلازما الدم كما يخفض من نسبة الكولستيرول فيه . لذا فإنه قد يساعد علي منع تصلب الشرايين . غير أنه غير معروف ما إذا كان للإستروجين أي تأثيرات معدلة أو منظمة لتأثيرات البروجسترون .

وإجمالاً يمكن القول بأن للإستروجينات تأثيرات بيولوجية في القناة التناسلية للأنثى . كما قد تظهر بعض التأثيرات البيولوجية النوعية علي الهيوثالاماس والمخ ومختلف الأعضاء الحشوية الأخرى . ويمكن بيان الأنسجة المحتوية علي مستقبلات الإستروجينات فيما يلي :

الجهاز التناسلي الأنثوي : الرحم والمهبل والمشيمة وأنسجة الثدي وقناة المبيض في الدجاج والمبيض والجسم الأصفر.

الجهاز التناسلي الذكري : في الخصية والبربخ والبروستاتا والحويصلات المنوية وقناة مولاري في جنين الدجاج .

الجهاز العصبي الهرموني : النخامية والهيوثالاماس والمخ (المنطقة القبل بصرية وقشرة المخ) .
الأعضاء الحشوية : الكبد والكلي والرئة .

ويعتبر وجود مستقبل للإستروجين علي جدر خلايا أي نسيج فرضا تخمينيا لوجود تأثيرات بيولوجية له علي هذا النسيج. ويعتبر تأثير الإستروجين علي كبد الدجاج البياض لإحداث التخليق الحيوي لنوع من الفوسفوبروتين يعرف بإسم الـ (Vitellogenin) من أهم التأثيرات التي درست بإستفاضة في الآونة الأخيرة. حيث أوضح (Tata) ومعاونيه تكوين هذا النوع من الفوسفوبروتين نتيجة لتنشيط جين خاص. وينتقل الـ (Vitellogenin) بعدتكونه إلي المبيض حيث ينشق هناك مكونا بروتينات الصفار النهائية المعروفة Lipovitellin و Phosvitin ولقد أثبتت نتائج البحوث الحديثة علي أن مستقبل الإستروجين عبارة عن عديد بيتيد مكون من سلسلة واحدة تحتوي علي ٥٩٥ حمضا أمينيا وزنه الجزيئي ٦٦٢٠٠ .

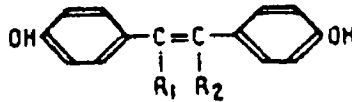
ويخلص الجدول التالي التأثيرات الزمنية للإستروجين الحادثة نتيجة حقن الإستراديول في إناث الفئران الغير ناضجة جنسيا أو المنزوع مبايضها :

الوقت بعد الحقن بالإستراديول	تتابع الإستجابات
٣٠ دقيقة	تنبيه إنزيم الـ RNA Polymerase II
٦٠ دقيقة	تنبيه تمثيل الجلوكوز والفوسفولبيدات
٩٠ دقيقة	تنبيه إنزيم الـ RNA Polymerase I
٢ : ٥ ساعات	تنبيه التخليق العام للبروتينات
٥ : ٧ ساعات	إسراع إمتصاص (inhibition) الماء
١٠ : ٢٠ ساعة	تنبيه تخليق البروتين الكلي وكل من الـ DNA والـ RNA
٢٠ : ٣٠ ساعة	إسراع الإنقسام الخلوي .

الإستروجينات الصناعية :

لقد أمكن في الآونة الأخيرة تخليق بعض المركبات الكيميائية ذات تأثيرات إستروجينية عالية النشاط البيولوجي . وهي تختلف في تركيبها الكيميائي كثيرا عن الإستروجين الطبيعي . كما أمكن تخليق الإسترون الطبيعي صناعيا . ولقد أُصطلح علي تسمية المركبات الأولى بالمركبات الإستروجينية الأثر الصناعية . ومن أكثر هذه المركبات إنتشارا :

(١) مركبات الديهيدروكسي إستلين : وكلها تشترك في تركيب بنائي واحد هو كالاتي :

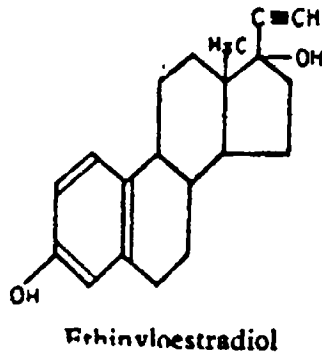


وأكثر هذه المركبات شيوعا هو مركب الـ (Diethylstilboesterol) أو الـ (Stilbosterol) وفيه تكون كل من (R1) و (R2) عبارة عن مجموعة (C2H5) كما توجد مركبات أخرى شديدة الشبه به مثل الـ (Dienoestrol , Benzoestrol and Hexoestrol) .

(٢) مركب الإيثينايل إستراديول Ethinyloestradiol :

ويختلف هذا المركب عن المركبات السابقة في كونه تحويل للهرمون الطبيعي (الإستراديول)

وهو أكثر فعالية من الهرمون الطبيعي عند إعطائه عن طريق الفم لمقاومته للتأثيرات التمثيلية التي تحدث في الكبد . كما يمتاز بانخفاض تكاليف تحضيره . وتركيبه البنائي هو كالاتي :



ويستعمل هذا المركب (في الإنسان) بتركيز ٠.١ ر مليجم مرة أو مرتين يوميا لإيقاف النزيف أو تنظيم مظاهر الحيض . وغالبا ما يعطي العلاج لمدة ثلاثة أسابيع متتالية يعقبها أسبوع راحة . وتستعمل جرعات أعلي نسبيا في حالات غزارة الحيض (Mororrhagia) حيث يعطي بمعدل ٠.٥ ر مليجم أربعة مرات يوميا ولمدة ٢ : ٣ أيام حتي وقف النزيف ثم تخفض الجرعة بعد ذلك وعلى مدى أسبوع .

٣) مستحضرات الـ Equine oestrogens : وهي ذات فعالية كبيرة أيضا في تنظيم مظاهر

الحيض . ولعل أكثرها إنتشارا هو البريمارين (Premarin) .

الإستعمالات العلاجية للإستروجينات الصناعية :

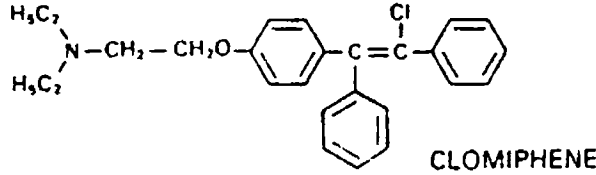
يعتبر الإستلبيوستيرول (Stelboesterol) أكثر الإستروجينات الصناعية إستعمالا بدلا من الإستروجين الطبيعي لرخص ثمنه وإرتفاع فعاليته البيولوجية عند إعطائه عن طريق الفم . وعموما تستعمل المركبات الإستروجينية الصناعية في الحالات الآتية :

- ١) تأخير البلوغ الجنسي وتشجيع نمو الرحم والغدد اللبنية .
- ٢) لعلاج آكلان الفرج (Itching) وخاصة ذلك الناتج عن تقرنه (Kraurosis) وذلك لما للإستروجين من تأثير علي زيادة سمك وعدد الخلايا المبطنه لكل من الفرج والمهبل .
- ٣) في حالات ضمور المهبل (Senile Vaginitis) .
- ٤) يستعمل مخلوط من البنسلين والإستروجين لعلاج السيلان الفرجي المهلبي (Genorrhoea vulvuo - vaginitis) .
- ٥) يستعمل الإستلبيوستيرول وليس الإستروجين الطبيعي لإحداث الإجهاض صناعيا . لما له من خاصية تعطيل عملية غرس الجنين في جدار الرحم .
- ٦) لعلاج بعض حالات سرطان البروستاتا. ويتلخص فعل الإستروجين في هذه الحالة في تثبيط إفراز الهرمونات المنشطة للجنس فينخفض تبعا لذلك معدل إفراز التستوستيرون والذي يعتبر زيادة إفرازه من أهم عوامل ظهور هذا المرض .

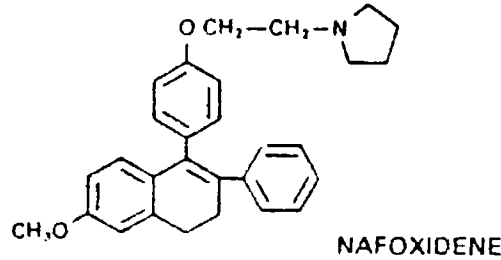
المركبات المضادة للإستروجين الرئيسية Principal Antiestrogen Compounds :

تشمل المركبات المضادة للإستروجين المتاحة علي الساحة الثلاثة مركبات التالية :

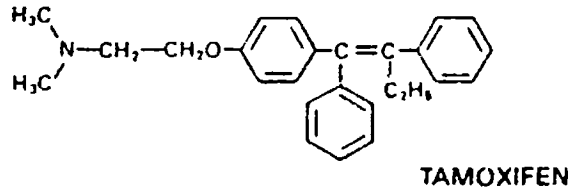
(١) الكلوميفين Clomiphene وتركيبه البنائي :



(٢) المافوكسيدين Mafoxidene وتركيبه البنائي :



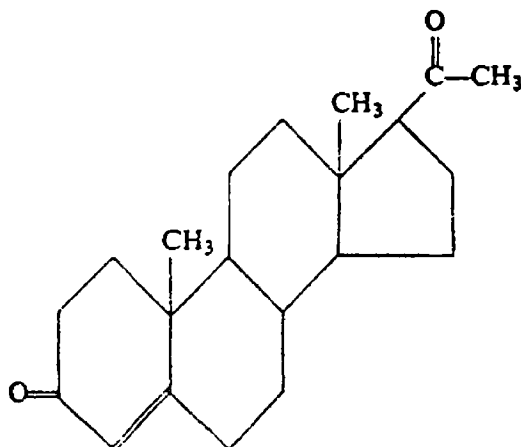
(٣) التاموكسيفين Tamoxifen وتركيبه البنائي :



وكل هذه المركبات عبارة عن مشتقات من الإثيلين ثلاثي الفينيل Triphenylethylene . ولا يعرف حتي الآن الأساس البيوكيميائي لتأثيرات تلك المركبات حيث لا يمكنها الإرتباط بمستقبلات الإستروجين .

ثانيا : البروجستينات Progesterons :

البروجستينات عبارة عن إستيرويدات مكونة من ٢١ ذرة كربون تحتوي علي مجموعتين كيتونية علي ذرتي الكربون أرقام (٣) ، (٢٠) . والبروجستيرون هو البروجستين الأساسي الذي ينتجه الجسم الأصفر . وفيما يلي تركيبه البنائي :



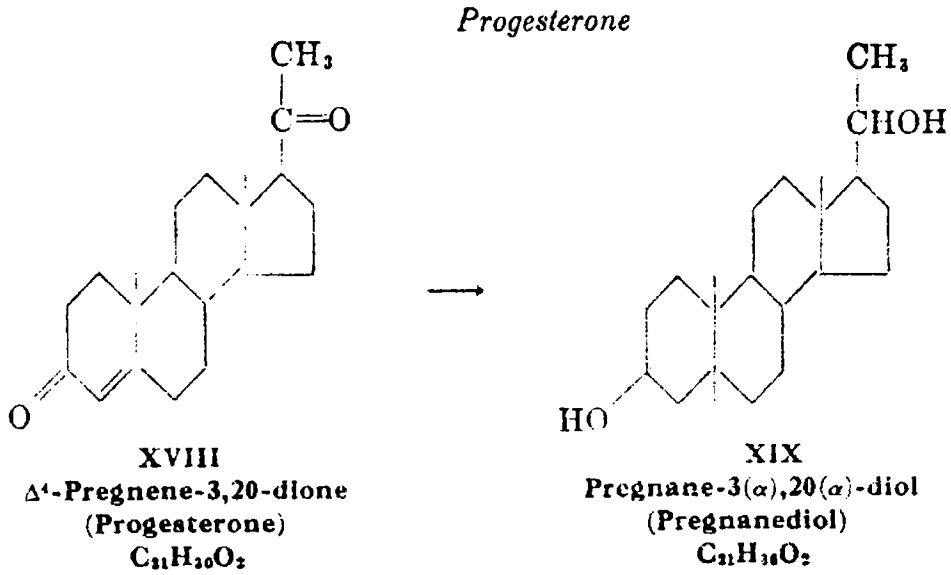
Progesterone

كما يفرز كميات قليلة من البروجستينات الآتية :

- ٢٠ (بيتا) هيدروكسي بروجستيرون $20 - \beta$ hydroxyprogesterone
- ١٠ (ألفا) هيدروكسي بروجستيرون $10 - \alpha$ hydroxyprogesterone
- ١٧ (ألفا) هيدروكسي بروجستيرون $17 - \alpha$ hydroxyprogesterone

وتتكون البروجستينات وتفرز بواسطة الجسم الأصفر والمشيمة . ويعتبر البروجستيرون مركبا وسطيا عند تكوين الكورتيزول والتستوستيرون والإستراديول من الكولستيرول . ويزداد إفرازه البروجستيرون عند أو بعد التبويض عندما يبدأ تكوين خلايا الجسم الأصفر . ويستمر إفرازه حتي بعد يومين من إنتهاء دورة الشبق أو الحيض . ويبلغ معدل إفرازه في طور تكوين حويصلة حراف ٥ ملليجم يوميا يزداد إلي حوالي ٣٠ ملليجم يوميا عند منتصف تكوين الجسم الأصفر

وينتقل البروجستيرون في الدم متحدا مع البروتين ويتحول في الكبد إلى برجنانديول
 Pregnanediol ويفرز في البول علي صورة برجنانديول متحد مع حمض الجلوكورونيك
 Pregnanediol glucuronic كما يتضح مما يأتي :



ويرتبط البروجستيرون إلى حد كبير بتأثير الإستروجين . فمثلا لا يمكن أن يكون
 للبروجستيرون أي تأثير علي بطانة الرحم إلا بعد حدوث التغيرات المختلفة التي يحدثها
 الإستروجين . كما أن تأثيرات البروجستيرون علي الخويصلات الثديية للغدد اللبنية تتم فقط
 بعد تطور الأنابيب اللبنية التي تتم تحت تأثير الإستروجين .

ويتعارض تأثير البروجستيرون مع تأثير الإستروجين في بعض النواحي . فيقلل
 البروجستيرون - في بعض أجناس الحيوان - من حساسية بطانة الرحم لهرمون الأوكسيتوزين .
 كما يمنع البروجستيرون التبويض عن طريق تقليل نشاط مراكز الهيبوثالاماس التي تنظم إفراز
 الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية . وهذا ما يعلل عدم حدوث أي تبويض بالمرّة أثناء الحمل .
 ويزيد البروجستيرون من درجة حرارة الجسم أثناء فترة تكوين الجسم الأصفر من دورة الحيض

أو الشبق . ويعتقد أن زيادة حرارة الجسم تكون نتيجة لتكوين مشتقات البروجستيرون التمثيلية مثل البرجنانديول (Pregnandiol) .

ويستعمل البروجستيرون في بعض الأحيان لعلاج حالات تكرار الإجهاض . ويتلخص فعله في هذا المجال في أنه يساعد علي تكوين المشيمة .

وعموما يمكن القول بأن تأثيرات البروجستيرون البيولوجية تنحصر بشكل كبير وواضح علي قناة المبيض في الإناث وأنسجة الثدي . ويمكن تلخيص تلك التأثيرات فيما يلي :

- (١) الإنتاج الحراري في النساء .
 - (٢) تنظيم حركة البويضة في قناة المبيض .
 - (٣) إعداد الرحم لإستقبال البلاستوسيست (Blastocyst) .
 - (٤) إبطاء النشاط الكهربائي في المخ .
 - (٥) تنظيم الانقباضات الرحمية أثناء الولادة .
 - (٦) تكوين النظام الإفرازي للثدي أثناء الحمل .
- وتوجد مستقبلات البروجستيرون علي خلايا الرحم والمشيمة والنخامية الغدية .

الهرمونات الببتيدية :

يرتبط العديد من الهرمونات الببتيدية بالتناسل في الإناث . وتكون تلك الهرمونات أكثر ارتباطا بالحمل وإدرار اللبن مثل الهرمون الآدمي المنبه للغدد الجنسية المشيمي أو الكريوني human Chorionic Gonadotropin (hCG) والبرولاكتين واللاكتوجين المفرز من مشيمة الإنسان وهرمون الأكسيتوزين وهرمون الريلاكسين . وسوف نناقش الدور البيولوجي لهذه الهرمونات عند الكلام عن الحمل وإدرار اللبن .

أولا : الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية (FSH) and (LH) Gonadotropins :

ولقد سبق مناقشة تركيب هذه الهرمونات عند الكلام عن الغدة النخامية . ويفرز كل من هرموني الـ (FSH) والـ (LH) من النخامية الغدية (Adenohypophysis) حيث ينظم إفرازها كل من هرمون الهيوثالاماس المسمى (GnRH) Gonadotropin releasing hormone ومستوي الهرمونات الإسترويدية في الدم بالإضافة إلي عوامل أخرى غير معروفة حتي الآن. إن التأثيرات البيوكيميائية الأساسية لكـ (FSH) والـ (LH) هي علي التوالي إنتاج الإستروجين (بواسطة خلايا الغلاف المبيضي) والبروجسترون (بواسطة خلايا الجسم الأصفر) . وتختلف ميكانيكية تأثيراتهما عن تأثيرات الهرمون البتيدي الـ (ACTH) المنبه للتكوين الإسترويدي لقشرة فوق الكلية .

وتوجد مستقبلات كل من الـ (FSH) والـ (LH) علي سطح الخلايا التي تؤثر عليها ويقوم كل من هذه الخلايا بتنبية إنتاج الـ (cAMP) داخل الخلية بواسطة إنزيم الـ (Adenyl cyclase). وتحتوي خلايا المبيض أيضا علي مستقبلات البروستاجلاندينات وكلاهما يمكنه خفض بعض تأثيرات الـ (LH) والـ (cAMP) . وينشط الـ (cAMP) إنزيم الـ (Protein kinase) الذي ينشط إنشقاق السلسلة الجانبية للكولستيرول فيزيد إنتاج الإسترايول والبروجسترون. ويوجد ارتباط قوي بين كمية المستقبلات المشغولة بالـ (LH) ودرجة تنبيه الـ (cAMP) وتنشيط تنبيه إنزيم الـ (Protein kinase) وبين كمية الناتج من البروجسترون .

غير أنه يلزم العديد من البحوث علي المستوي البيوكيميائي لوصف السلسلة المعقدة من الخطوات المرتبطة بتطور ونضج الحويصلة المبيضية وتحول الخلايا المحببة إلي خلايا صفراء ثم تكوين الجسم الأصفر . ولقد افترض Channing ومساعدوه تأثير الطبيعة الدورية للدورة الجنسية (دورة الشبق أو الحيض) بالتغيرات الزمنية الحادثة في مستقبلات الـ (FSH) والـ (LH) الموجودة علي سطح خلايا الحويصلة المبيضية . وتؤدي هذه التغيرات بالتالي إلي تغيرات

دورية في التخليقات الحيوية للهرمونات الإسترويدية وإلى تغيرات في النشاط الميتوزي للخلايا المحببة في الحويصلات المبيضية وخلايا الغلاف المنتجة لتلك الإستيرويدات .

وتعتمد الخلايا المحببة في تطورها على هرمون الـ (FSH) خلال المدة الأولى من الدورة حيث تحتوي تلك الخلايا في هذا الوقت على أعداد كبيرة من مستقبلات الـ (FSH) وأعداد قليلة من مستقبلات الـ (LH) . لذا تنقسم هذه الخلايا سريعا في هذه الفترة وتنمو وتكتسب المقدرة الإنزيمية على تحويل الأندروجينات إلى إسترايول عن طريق التحول الأروماتي (Aromatize) . ويتكون الإسترايول نتيجة تعاون خلايا الغلاف الخيطة والتي تحول الأندروجينات إلى أندروجينات والخلايا المحببة والتي تحول الأندروجينات إلى إسترايول . كما تتفاعل الخلايا المحببة المنتجة للإسترايول مع الـ (FSH) لإسراع معدل تضاعف الخلايا المحببة . وتزداد القدرة على الإستجابة لهرمون الـ (FSH) عند منتصف الدورة الجنسية رغم قلة مستواه في بلازما الدم وذلك نتيجة زيادة عدد مستقبلاته الموجودة على سطح الخلايا المحببة ولزيادة تركيز الإسترايول الناتج . ويستتبع ذلك زيادة في تركيز مستقبلات الـ (LH) على سطح الغلاف والخلايا المحببة إستعدادا للتبويض وبدء مرحلة الجسم الأصفر (Luteal phase) من الدورة الجنسية . ولقد تمكن Channing ومساعدوه من إثبات وجود بيتيدات منخفضة الوزن الجزيئي (١٠٠٠ : ٢٠٠٠) ناتجة من السائل الحويصلي للحويصلة المبيضية لها القدرة على تثبيط نضج البويضة (Oocyte) . كما يوجد أيضا أدلة على وجود هرمون الـ inhibin الذي يفرز من الخلايا المحببة والذي يقوم بتثبيط إفراز هرمون الـ (FSH) من النخامية الغدية . وتصل قدرة الخلايا المحببة على تحويل الأندروجينات إلى إستروجين إلى ذروتها قرب وقت التبويض مما يؤدي إلى إرتفاع هائل في تركيز الإستروجين في الدم الأمر الذي يؤدي إلى تأثير إغذائي عكسي موجب على محور الهيوثالاماس - النخامية الغدية . مما يؤدي إلى إنطلاق الـ (LH) . ويعمل الـ (LH) على :

(١) بدء تكوين البروجسترون بواسطة كل من خلايا الغلاف والخلايا الحويصلية المحببة .

(٢) تثبيط الإنقسام الميتوزي للخلايا المحببة .

(٣) تنبيه إنتاج البروستاجلاندين من النوع (PGF2α) والإنزيمات المحللة من الخلايا المحببة .

ويؤدي ذلك إلى انفجار الحويصلة المبيضية و حدوث التبويض . وبعد التبويض وتحت

التأثير المستمر لـ (LH) تتحول الخلايا المحببة وخلايا الغلاف إلى خلايا الجسم الأصفر التي

تصبح مصدر تخليق وإفراز كميات كبيرة من البروجسترون وكميات متوسطة من الإستراديول

ثانيا : هرمون الهيبوثالاماس المسبب لإفراز الهرمونات المنبهة للغدة الجنسية (GnRH) :

يتحكم هرمون الجهاز العصبي المركزي والهيبوثالاماس (GnRH) المنظم لإفراز

الهرمونات المنبهة للغدة الجنسية في إفراز هرمونات النخامية الغدية المنبهة للغدة الجنسية .

وهو هرمون بيتيدي مكون من (١٠) أحماض أمينية يحتوي علي (Pyroglutamyl) عند نهايته

الأمينية (N - terminal) وعلي (glycin amid) عند النهاية الكربوكسيلية (C - terminal) .

ويسبب هذا الهرمون زيادة في إفراز كل من الـ (FSH) والـ (LH) بواسطة خلايا خاصة في

النخامية الغدية . وينظم إفراز هرمون الـ (GnRH) نوع من التفاعل بين الإشارات الكهربائية

من الجهاز العصبي المركزي ومستوي تركيز الإستروجين والبروجسترون في الدم . ولقد أمكن

تخليق العديد من مشابهاة الـ (GnRH) كيميائيا لعلاج بعض المشاكل الإكلينيكية (العلاجية)

الخاصة بالعقم في الإناث ومنع الحمل (Contraception) في كل من الذكور والإناث .

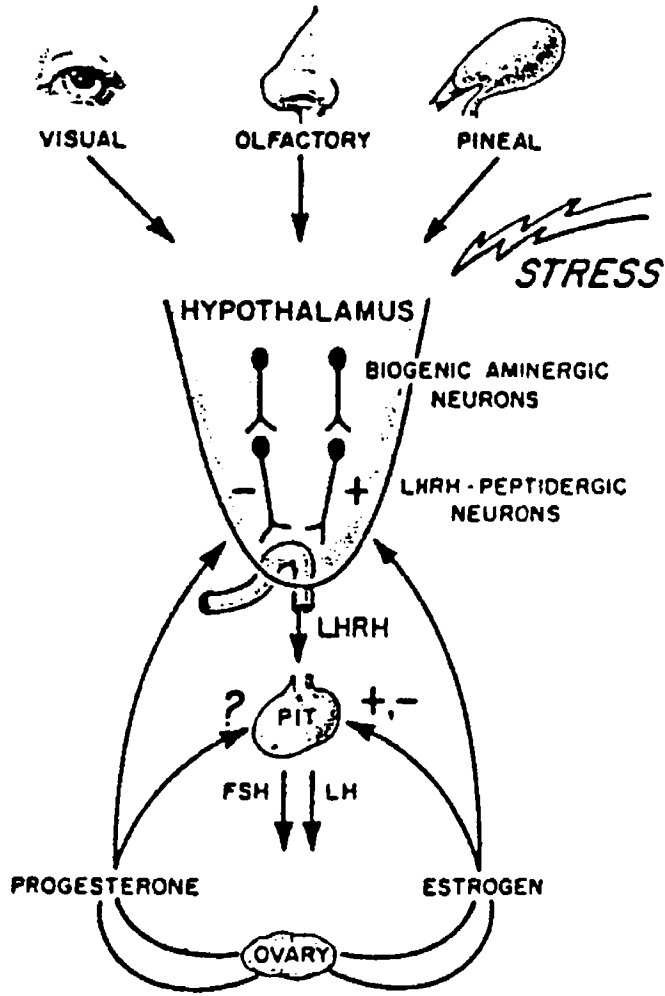
وتحدد إفرازات الـ (GnRH) من الهيبوثالاماس بتكامل المؤثرات البصرية والشمية

وتأثيرات الغدة الصنوبرية . بالإضافة إلي بعض العوامل الهرمونية حيث تعمل الهيبوثالاماس

علي تحديد ما إذا كان من الضروري - نتيجة لهذه المؤثرات - إفراز الـ (GnRH) من عدمه .

ويبين الشكل التالي نموذجا لشرح العوامل المنظمة والتي تتحكم في إفراز الـ (FSH) والـ (LH)

من النخامية الغدية في الإناث :



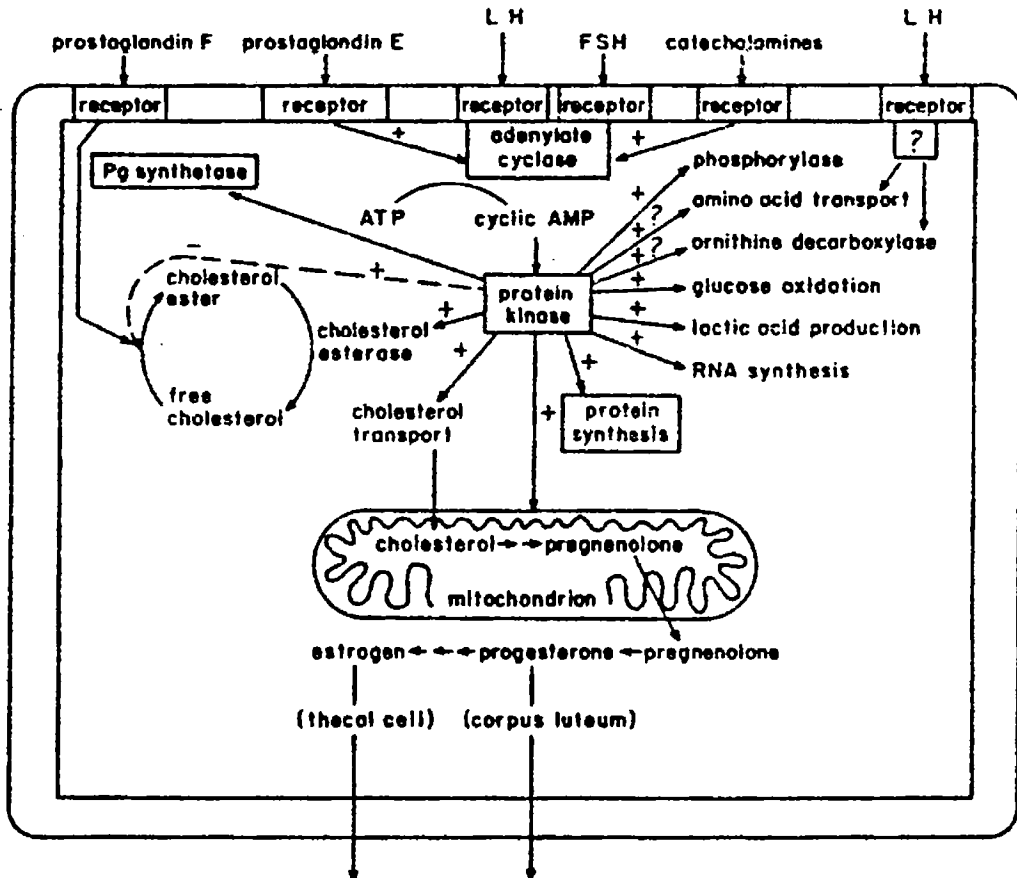
ويعتبر إفراز هذه الهرمونات (FSH and LH) من العمليات شديدة التنظيم والتي

تحدد بواسطة التأثيرات التالية :

- (١) الفعل الإغذائي العكسي السالب Negative feedback
- (٢) الفعل الإغذائي العكسي الموجب Positive feedback
- (٣) المكونات العصبية Neural components

ويجب أن يقدم أي شرح لهذا النظام شرحا للتكامل بين النبضات العصبية للجهاز العصبي المركزي مع الأفعال الإغذائية العكسية لكل من البروجسترون والإستروجين في تأثيرها علي الهيوثالاماس . وتؤدي نتائج الملاحظات عن دورة الكاتيكلولامينات الهيوثالامية نتيجة للإستجابة للتغيرات في مستويات هرمونات الغدد الجنسية إلى إقتراح بوجود دور للتمثيل الغذائي للكاتيكلولامينات في إفراز الـ (GnRH) . وعندئذ تبرز مشكلة أخرى وهي وضع تصور لميكانيكية خاصة لشرح إختلاف الكميات المفرزة من أي من الـ (FSH) والـ (LH) من النخامية الغدية في المراحل المختلفة من الدورة الجنسية بواسطة الـ (GnRH) . والذي قد يكون وصول الـ (LH) إلى أقصى إفراز له نتيجة لزيادة إفراز حبيبات إفرازية سابقة التكوين تحتوي علي الهرمونات البيثيدية المخزنة .

والشكل التالي يعطي تصورا لشرح التأثيرات الإستيرويدية (Steroidogenic actions) لكل من الـ (FSH) والـ (LH) علي المبيض :



ثالثا : هرمون الـ Inhibin :

لقد تجمعت من الدلائل ما يؤكد أن تنظيم إفراز هرمون الـ (FSH) لا يكون عن طريق الإستيرويدات الجنسية فحسب بل يكون أيضا عن طريق هرمون بروتيني إصطلح علي تسميته هرمون الـ (Inhibin) . وهو عبارة عن بروتين يفرز من الخويصلة المبيضية في الإناث ومن خلايا سيرتولي في الخصية في الذكور . ويتميز بأن له فعل إغذائي عكسي علي الهيبوثالاماس أو النخامية لتقليل إفراز هرمون الـ (FSH) . ولقد توصل Guillemin and Niall ومساعدتهم إلي أن هرمون الـ (Inhibin) يتكون من وحدتين بنائيتين غير متساوية حيث تتكون الوحدة البنائية الأولى (ألفا) من ١٣٤ حمضا أمينيا ووزنها الجزيئي ١٨٠٠٠ أما الوحدة البنائية الثانية (بيتا) فتتكون من ١١٦ حمضا أمينيا ووزنها الجزيئي ١٤٠٠٠ . ويوجد تشابه تركيبى كبير بين تنابع الأحماض الأمينية في هرمون الـ (Inhibin) وعامل (TGF - β) human transforming growth factor في الإنسان . حيث يتطابق الإثنان في حجم الببتيد في كل منهما بالإضافة إلي تشابههما في توزيع محتواهم من التسعة أحماض السيتينية Cysteine . كما يتشابه ٣٣ حمضا أمينيا الوحدة البنائية (β) لهرمون الـ (Inhibin) مع مثيلتها في الـ (TGF - β) . ولم يعرف حتي الآن سبب وجود هذا التشابه مع عدم وجود أي إرتباط بين نشاطيهما البيولوجي . إلا أنه يعتقد أن لك (Inhibin) وظيفة تنظيمية لنمو الأنسجة داخل الغدد الجنسية إلي جانب تنظيمه لإفراز الـ (FSH) .

البلوغ والتطور الجنسي

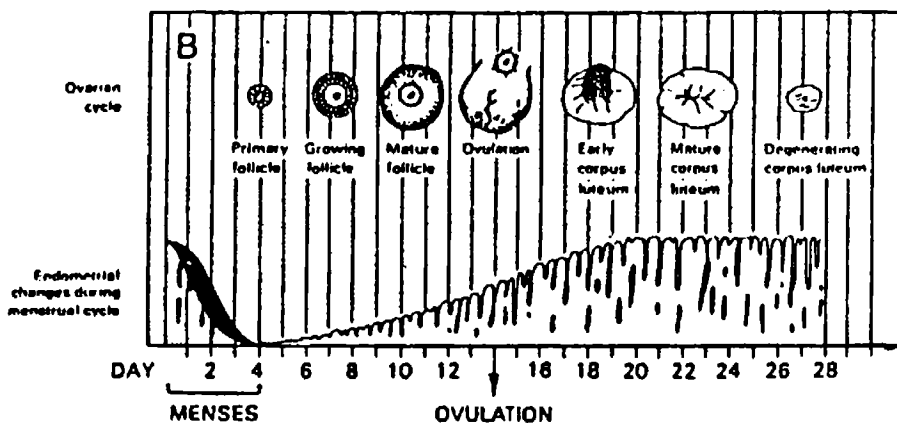
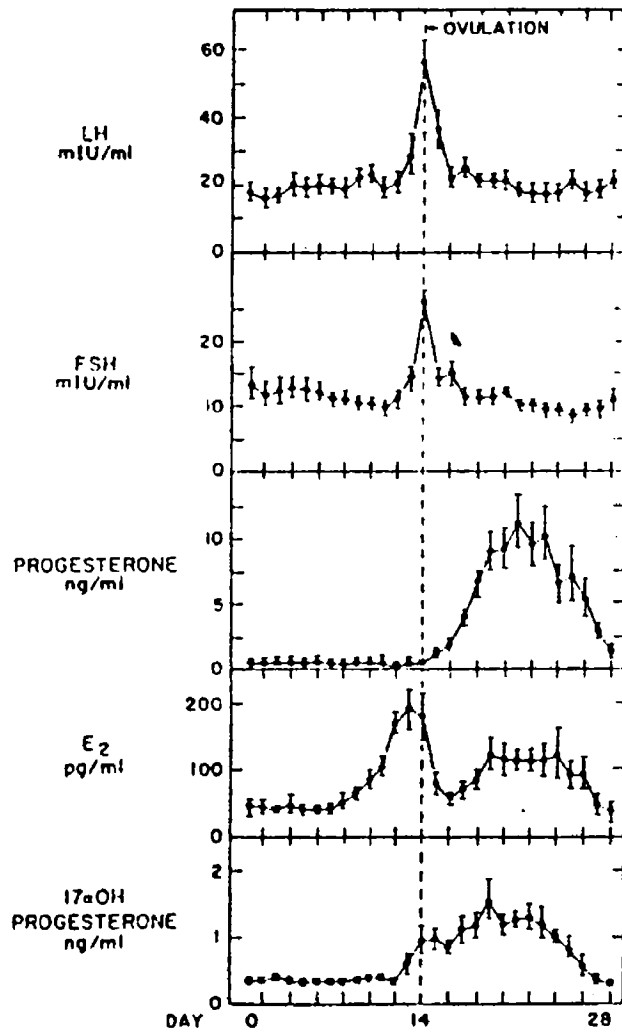
Puberty and sexual development

يبدأ البلوغ بزيادة صادرة النخامية من الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية Gonadotropins وهي هرمونات الـ (FSH) والـ (LH). غير أنه من غير المعروف علي وجه التحديد أي العوامل تسبب بدء هذه التغيرات الهرمونية. وقد يكون لمستويات الإستروجين التي تنتج من المبايض قبل بلوغ الأنثى تأثير كافي علي مستوي الجهاز العصبي المركزي والهيپوثالاماس لإبطال إفراز هرمون الـ (GnRH) من الهيپوثالاماس. إلا أنه نتيجة لحدوث تغيير في حساسية الجهاز العصبي المركزي والهيپوثالاماس نتيجة لسيادة مستويات الإستروجين يبدأ الـ (GnRH) في الإفراز مما يستتبع زيادة إفراز كل من الـ (FSH) والـ (LH) ويحدث عند بلوغ كل من الذكر والأنثى زيادة في كمية المتدفق من الـ (FSH) والـ (LH) أثناء النوم. ولا يعرف سبب لهذه الظاهرة. ويرتبط بهذه التغيرات الهرمونية حدوث زيادة تدريجية في درجة حساسية المبايض لكل من الـ (FSH) والـ (LH) مما يؤدي إلي زيادة تدريجية في تكوين كل من الإستروجينات والأندروجينات. وتؤدي هذه الزيادة في الإستروجينات الجنسية إلي نمو الرحم والمهبل والغدد المساعدة والأعضاء الجنسية والحوض والشدي وشعر الإبطن والعانة. وتصل هذه التغيرات إلي ذروتها بعد بدء الطمث أو دورة الشبق واستمرار حدوثه في دورات شهرية متتابعة وما يصحبه من تبويض في كل دورة وتكرارة مع عدم حدوث إخصاب.

الدورة التناسلية في الأنثى

The Female Reproductive Cycle

نبين فيما يلي تفاصيل التغيرات الهرمونية والرحمية التي تحدث أثناء دورة الحيض في الإنسان :



من ذلك نستطيع أن نقسم الدورة الجنسية إلى مرحلتين رئيسيتين هما :

- (١) مرحلة ما قبل التبويض (Preovulatory phase) وفيها تنمو وتنضج الحويصلة المبيضية كما تنضج بطانة الرحم الداخلية (Endometrium) .
- (٢) مرحلة ما بعد التبويض (Postovulatory phase) وفيها ينمو ويتطور وينضج الجسم الأصفر . ثم إضمحلاله في حالة عدم حدوث الحمل . ثم حدوث إدماء (Shedding) في بطانة الرحم .

وتقع تغيرات كلا المرحلتين تحت التأثير التنظيمي للجهاز العصبي المركزي والهيپوثالاماس لإفراز كل من الـ (FSH) والـ (LH)

وتختلف طول فترة الدورة الجنسية باختلاف أجناس الثدييات فهي في الإنسان ٢٨ يوماً في المتوسط غير أن طولها يتراوح ما بين ٢٥ : ٣٥ يوماً تبعاً للاختلاف الذي قد يحدث في مرحلة ما قبل التبويض حيث لا يختلف طول مرحلة ما بعد التبويض أو مرحلة الجسم الأصفر كثيراً حيث يبلغ طولها 13 ± 1 يوم

ويمكن تلخيص التغيرات المبيضية والرحمية والهرمونية الحادثة أثناء الدورة الجنسية في الإنسان وعلاقتها بالتغيرات المورفولوجية التي تحدث في المبايض وبطانة الرحم في الجدول التالي

Summary of Ovarian and Uterine Morphological Changes with Hormonal Activities in the Human Menstrual Cycle

Menstrual cycle		Uterine endometrium	Ovaries	Estrogen	Production of progesterone	FSH	LH
Days	Phase						
1-4	Menstrual	Shedding of outer layers	Initiation of follicular development	Low	Very low	Increasing	Low
5-12	Follicular	Reorganization and proliferation	Maturation of follicle	Increasing	Very low	High	Low
13-15	Ovulation	Further growth	Ovulation	High	Low	Low	High
16-25	Luteal	Highly vascularized and active secretion	Functional corpus luteum	First declining, then a secondary rise	Increasing	Low	High
26-28	Premenstrual	Initiation of degeneration	Regression of corpus luteum	Decreasing	Decreasing	Increasing	Decreasing

تنظيم إفراز كل من الـ (FSH) والـ (LH) أثناء مراحل الدورة الجنسية :

لا يزال فهمنا للعوامل المنظمة لإفراز هرمون الـ (GnRH) من الهيبوثالاماس وبالتالي للعوامل المحدثة للتغيرات الملاحظة في معدلات إفراز كل من الـ (FSH) والـ (LH) خلال المراحل المختلفة من دورة الحيض في الإنسان والشبق في الحيوانات الثديية غير واضحة حتى الآن . فيلاحظ حدوث تغيرات واضحة في النسبة بين معدل إفراز كل من الـ (FSH) والـ (LH) . فيفوق مستويات الـ (FSH) مستويات الـ (LH) خلال الأيام العشرة الأولى من دورة الحيض - في الإنسان مثلا - ويستمر هذا التفوق حتى يصل الـ (FSH) إلى أعلي مستوي له عند التبويض . وينخفض معدل الزيادة في مستوي الـ (FSH) عن معدل الزيادة في مستوي الـ (LH) بعد حدوث التبويض . ثم تنخفض مستويات الـ (FSH) طوال مرحلة الجسم الأصفر (أي ما بعد التبويض) بينما يرتفع مستويات الـ (LH) نسبيا عند اليوم ١٤ : ١٨ . ينخفض بعدها - وفي حالة عدم حدوث إخصاب أو غرس للجنين - ليصل إلى أقل مستوي له عند اليوم الـ ٢٨ من الدورة .

ويقع تنظيم إفرازات كل من الـ (FSH) والـ (LH) تحت التأثير التنظيمي لعامل إفراز واحد من الهيبوثالاماس هو الـ (GnRH) مما يصعب إمكانية وضع تصور أو أي ميكانيكية كيميائية خاصة لتفسير التغيرات الحادثة في مستويات إفراز كل من الـ (FSH) والـ (LH) طوال مراحل الدورة الجنسية . غير أنه يفترض أن تتحدد درجة إستجابة خلايا الـ (Pituitary) في النخامية الغدية - والتي تقوم بإفراز الـ (FSH) والـ (LH) - لفعل هرمون الـ (GnRH) من الهيبوثالاماس بدرجات تركيز كل من الإستراديول والبروجستيرون . هذا ويوجد دليل علي وجود مستقبلات لكل من الإستروجين والبروجستيرون علي النخامية الغدية والهيبوثالاماس بالإضافة إلي مراكز المخ العليا. فإذا أمكن شغل كل هذه المستقبلات بواسطة الإستروجين والبروجستيرون تغير خليط الإشارات العصبية الهيبوثالامية بالإضافة إلي تغير

المستقبلات الموجودة علي خلايا الـ (Pituitary) للـ (GnRH) فقد يستتبع ذلك تأثير علي تعديل النسبة التي يتم بها إفراز كل من الـ (FSH) والـ (LH)

ولقد افترض (Odell) وجود نوعين من المستقبلات للإستروجين والبروجسترون علي الهيونثالاماس . سمي النوع الأول منها بالمستقبلات الدورية Cyclic receptors وسمي الأخرى بالمستقبلات المقوية Tonic receptors . وعليه يفرض أن يفرز الإستروجين من الحويصلة المبيضية بطريقة منظمة بواسطة البروجسترون الذي يفرز أيضا من الحويصلة المبيضية فإن الإستروجين يعمل من خلال المستقبلات الدورية - الموجودة في الهيونثالاماس - لتنبه تدفق الـ LH - FSH . ويفترض في ذلك أن يكون للإستروجين تأثير إغثدائي عكسي موجب Positive feedback effect عند هذه النقطة من الدورة . وبعد تنشيط المنطقة المحتوية علي المستقبلات الدورية والتي تستمر لمدة ٢ : ٤ ساعات فقط فإن مزيج الإستروجين والبروجسترون الذي يفرز بواسطة الجسم الأصفر الحديث التكوين يؤثر علي المنطقة المحتوية علي المستقبلات المقوية في الهيونثالاماس خفض مستويات الـ LH والـ FSH إلي مستويات منخفضة . وقد يحدث نتيجة لذلك تغير في الإشارات الكهربائية للجهاز العصبي المركزي والهيونثالاماس المنظمة لإفراز الـ (GnRH) .

ولقد أمكن الحصول علي ما يؤكد علي أهمية الدور الذي يلعبه الجهاز العصبي المركزي والهيونثالاماس في تنظيم نسبة إفراز كل من الـ LH والـ FSH من خلايا الـ (Pituitary) وذلك عند دراسة الحيوانات في فترة الخمود الجنسي (Anestrus) أو الحيوانات التي لا يتم فيها التبويض إلا بعد الجماع مثل الأرانب . فتولد في هذه الحيوانات إشارات كهربية من الجهاز العصبي المركزي نتيجة التنبه الميكانيكي للمهبل أثناء الجماع والتي تسبب إفراز خلايا النخامية الغدية لهرمونات الـ LH والـ FSH . ويمكن مضاعفة هذه الإستجابات بإستعمال نوع خاص من التنبه الكهربائي لمناطق معينة في المنطقة من الهيونثالاماس المعروفة بإسم

(Preoptic - superchiasmatic area) كما يمكن تثبيطها بإستعمال بعض العقاقير المؤثرة علي الجهاز العصبي المركزي مثل الأتروبين (atropin) والبنتبوباربيتال (Pentobarbital) وهناك احتمال ثالث وهو وجود مثبط إغندائي عكسي معين Feedback inhibitor لهرمون الـ (FSH) - والذي لم يمكن حتي الآن فصله أو معرفة صفاته الكيميائية - يعمل علي مستوى الغدة النخامية فيسمح بزيادة إختيارية لإفراز الـ (LH) اللازم لإحداث التبويض .

المجريات الهرمونية في المبيض والجسم الأصفر أثناء مراحل الدورة الجنسية :

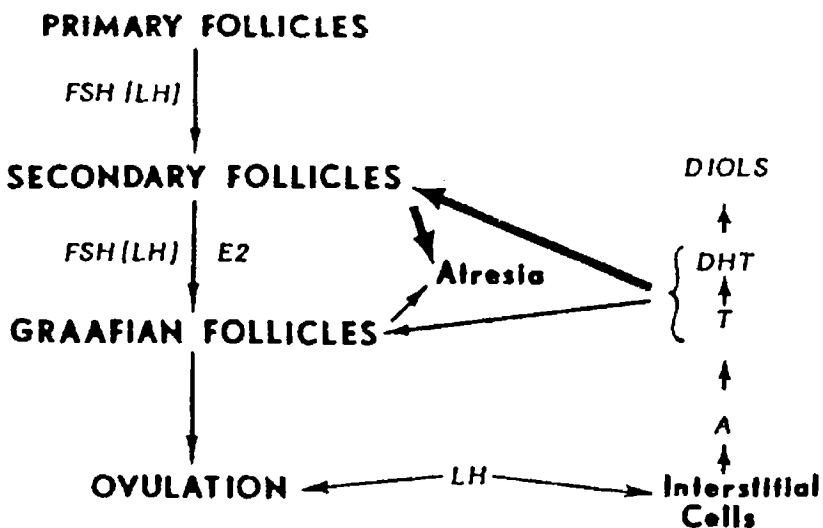
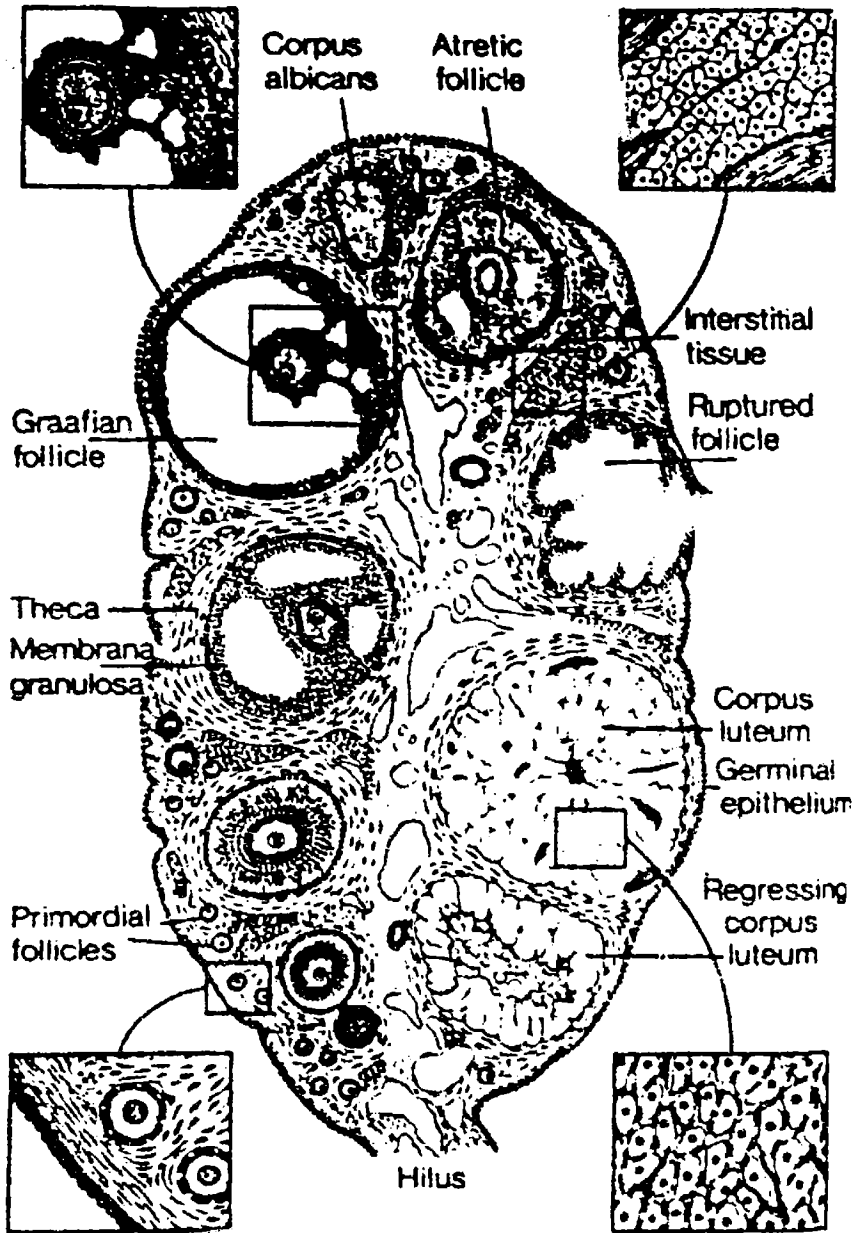
Hormonal events in the ovary and corpus luteum :

يتم تنظيم التغيرات الهرمونية الشائعة أثناء دورة الشبق أو الحيض - وعلي الأخص تلك التغيرات الحادثة في بطانة الرحم الداخلية - بواسطة الهرمونات الإستيرويدية التي يفرزها المبيض والجسم الأصفر . وترتبط بالتغيرات الدورية الحادثة في الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية تغيرات في مستوى الدم من الإستروجين والبروجسترون . ويظل مستوى الإستراديول منخفضا أثناء الوقت المبكر من مرحلة ما قبل التبويض وحتى اليوم ٧ : ٨ (في الإنسان) من بداية تدفق هرمون الـ (LH) . بعدها يزداد معدل إفراز الإستراديول ليصل إلي أعلي مستوى له عند اليوم الأول قبل بداية تدفق الـ (LH) . ثم يبدأ الإستراديول في الإخفاض ليصل إلي أقل مستوى له عند اليوم ١٤ : ١٦ يرتفع بعدها ليصل إلي أعلي مستوى له عند اليوم ٢٢ : ٢٣ . ويكون مستوى البروجسترون منخفضا جدا في فترة ما قبل التبويض وبالتالي ينخفض تركيزه في الدم حيث تقوم غدة فوق الكلية بإفراز الجزء الأكبر منه في الدم . يزداد مستوى البروجسترون بشكل كبير بعد إفراز هرمون الـ (LH) وحدث التبويض ليصل إلي أعلي مستوى له خلال الأيام من ١٨ : ٢٤ من الدورة ويتوافق هذا مع ذروة النشاط التمثيلي لهذا الإسترويد في الجسم الأصفر . . وينخفض مستوى كل من الإستراديول والبروجسترون بعد اليوم الـ ٢٤ وحتى بداية الدورة التالية . فإذا حدث إخصاب وانغرس الجنين داخل بطانة

الرحم فإن ذلك يؤدي إلى استمرار بقاء الجسم الأصفر وتنبية استمرار إنتاجه للبروجسترون حتى تبدأ المشيمة في إفرازه أثناء النصف الثاني من الحمل . وهو ما سيأتي الكلام عنه تفصيلا عند مناقشة هرمونات الحمل والولادة وإدرار اللبن .

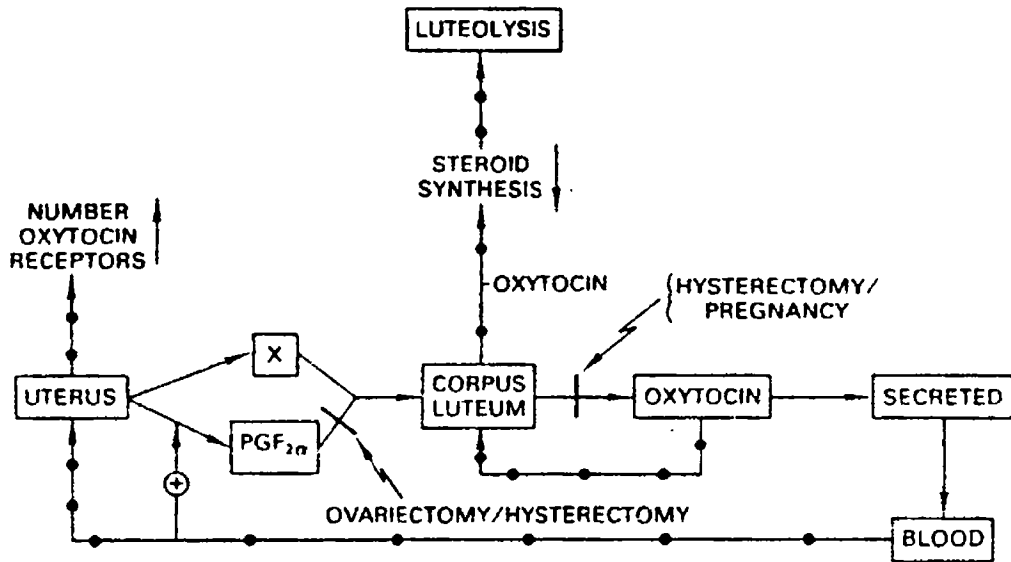
وقد تكون الكمية المفرزة من الـ (FSH) والنسبة FSH / LH من أهم العوامل المحددة لنمو وتطور الحويصلات المبيضية كما تمثل الكمية المفرزة من الإستروجين وكذا الكمية المحتملة من الأندروجين من العوامل الهامة المؤثرة في هذا الصدد . وتدفع الإستروجينات النمو المبيضي وكذا تقليل إضمحلال الحويصلات المبيضية في إناث الفئران المستأصل غددها النخامية . كما يؤدي الحقن بالإستروجين إلى تضاعف الخلايا المحيية (Granulosa cells) للحويصلات المبيضية وزيادة الإستجابة المبيضية لهرمون الـ (FSH) . وعلي العكس تؤدي الأندروجينات إلى زيادة معدل إضمحلال الحويصلات المبيضية في تلك الفئران . وعلي هذا الأساس إذا افترض أن يحدث الـ (LH) إنتاج الأندروجينات (أو الـ Androstenedione) في بعض الحويصلات المبيضية أو إذا حدث وكان هناك فرق - في بعض الحويصلات المبيضية الثانوية - بين نسبة الإسترايديول : الأندروجين المرتبط بمستقبلات الـ (FSH) فإن ذلك يؤدي إلى تنبيه حويصلة مبيضية واحدة تختار لتبدأ في النمو والتطور إلى حويصلة جراف . وتصبح حويصلة جراف عندئذ معرضة لتأثير الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية (Gonadotrophins) وبالتالي يحدث لها تبويض .

ولم تصبح الميكانيكيات التي تحكم بدء نمو الحويصلة المبيضية وكذا الطريقة التي يتم بها إختيار الحويصلة الابتدائية التي ستدخل أدوار النمو والتطور ثم التبويض واضحة الفهم حتى الآن . وتشمل هذه الميكانيكيات تتابع نمو ونضج الحويصلات المبيضية والتي يمكن تصويرها في الرسم التخطيطي التالي الذي يعطي تصورا خاصا لمراحل نمو وتطور الحويصلة المبيضية والجسم الأصفر علي المبيض :



تكر الخلية البيضية (Oocyte) في الحويصلة النامية بشكل مكثف وتصبح محاطة بخلايا محبية (Granulosa cells) التي تنقسم لتتكاثر عدديا . تستطيل الخلايا الملائمة للحويصلة وترتب في دوائر متحدة المركز (Concentric circles) مكونة غلاف (Theca) . تنشط خلايا هذا الغلاف في تمثيل الإستيرويدات حيث تكون الإسترايول والأندروستينديون (Androstenedione) . وتقدم تطور الحويصلة المبيضية (في الأيام ما بين ٦ : ١٠ من الدورة) تفرز الخلايا المحبية كميات متزايدة من الإسترايول نتيجة لتنبيه هرمون الـ (FSH) . وتزيد مستويات الإسترايول ببطء (ما بين اليوم ٣ : ٧ من الدورة) بمعدلات متزايدة لتصل إلي ذروتها قبل بدء إنطلاق إفراز الـ (LH) مباشرة (فيما بين اليوم ١١ : ١٣ من الدورة) . وتؤدي تلك الزيادة إلي توفير المستويات العالية من الإسترايول اللازمة لإحداث التأثير الإغذائي العكسي الموجب علي مستويات الجهاز العصبي المركزي والهيوثالاماس والغدة النخامية . يزداد نتيجة لذلك تركيز مستقبلات الـ (LH) الموجودة علي الخلايا المحبية وخلايا الغلاف إستعدادا لعملية التبويض . وبعد تحقيق تفوق مستوي الـ (LH) علي مستوي الـ (FSH) عند نهاية مرحلة نمو الحويصلة المبيضية (ما بين اليوم ١١ : ١٣ من الدورة) يقوم الـ (LH) بتنبيه خلايا الغلاف لإنتاج وإفراز البروجسترون . ويتم النضج العام للحويصلة الثانوية عند اليوم الـ ١١ : ١٢ من الدورة ويطلق عليها حينئذ حويصلة جراف Graafian follicle . ويزيد حجم الحويصلة المبيضية الإبتدائية خلال هذه المدة إلي حوالي ٤٠٠ ضعف حجمها الأصلي بينما يزداد حجم البويضة إلي ١٠ مرات حجمها الأصلي . ولقد تجمعت - في الآونة الأخيرة - العديد من الأدلة علي تخليق هرمون الأوكستوزين (Oxytocin) في الجسم الأصفر . أو إمكانية الجسم الأصفر لتكوين بيتيد شبيه بالأوكستوزين تحت التأثير المنظم لمادة ما تفرز من الرحم أعطي لها الإسم (X) . كما قد يكون للبروستاجلاندين (PGF2α) تأثير منه لإفراز الأوكستوزين من الجسم الأصفر .

يرتبط الأوكسيتوزين المفرز - علي ما يبدو - بالمستقبلات علي أغشية خلايا الجسم الأصفر محدثا بعض التغيرات في تلك الخلايا تؤدي إلي خفض قدرتها علي إنتاج البروستيرون وبالتالي تساعد علي تحلل الجسم الأصفر . ولما كان إبطال هذا الفعل للأوكسيتوزين يتم عند حدوث الحمل أو عند إستئصال الرحم (Hysterectomy) لذا ساد الاعتقاد إلي إحتمال قدرة الرحم علي إفراز عامل تكوين الجسم الأصفر (والذي يحتمل أن يكون $PGG_{2\alpha}$ أو حمض الأراكيدونيك أو أي مادة أخرى) . ويساعد الأوكسيتوزين المفرز من الجسم الأصفر علي تكوين مستقبلات الأوكسيتوزين علي خلايا عضل الرحم (Myometrium) . وقد يكون للأوكسيتوزين دور في خفض معدل إفراز الـ (LH) أثناء دورة المبيض . وبنين فيما يلي الدور المقترح للأوكسيتوزين المفرز من خارج النخامية في عملية تحلل الجسم الأصفر (Luteolysis)



تدخل كل من الخلايا المحببة وخلايا الغلاف في الحويصلة المبيضية - بعد التبويض - في إنقسام ميتوزي سريع ينشأ عنه تكوين أوعية من غلاف الحويصلة تتخلل الخلايا المحببة ليتكون نتيجة لذلك عضو غدي أصم (Endocrine organ) يسمى الجسم الأصفر الذي يكون

البروجستيرون تحت تأثير هرمون الـ (LH). ويصل إلى أقصى حجم له خلال ٢ : ٨ أيام بعد التبويض وعند حدوث الإخصاب وغرس للزيجوت أو خلال ٨ : ٩ يوم إذا لم يحدث إخصاب حيث يضمحل الجسم الأصفر في الحالة الأخيرة ويتحول إلى الجسم الأبيض Corpus albicans

التغيرات الحادثة في بطانة الرحم (Endometrium) أثناء الدورة الجنسية :

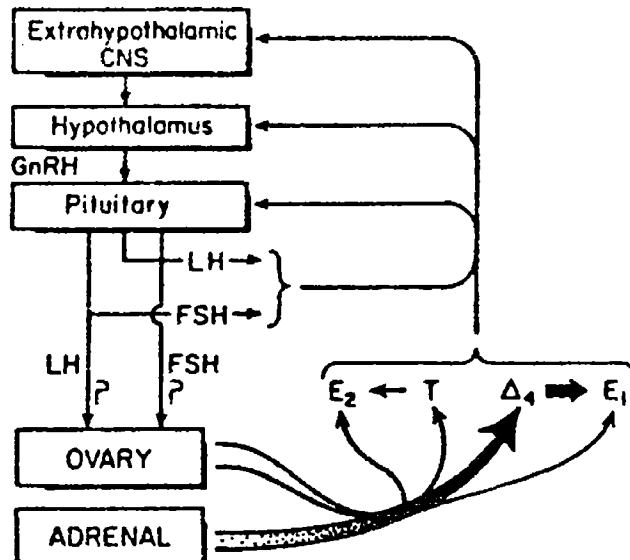
تمر الخلايا الطلائية لبطانة الرحم والمهبل بتغيرات شكلية (مورفولوجية) واضحة خلال مراحل الدورة الجنسية (دورة الحيض أو دورة الشبق) . فيزداد تركيز الإستروجين تدريجيا - أثناء مرحلة ما قبل التبويض - إلى أن يصل إلى أعلي معدل له قبل ٢٤ ساعة من التبويض بينما يكون مستوي البروجستيرون منخفضا نسبيا . ويؤدي ذلك إلى تنبيه بطانة الرحم فتزداد في السمك من ملليمتر واحد إلى ٣ : ٥ ملليمتر . يزداد بعد ذلك معدل إفراز البروجستيرون - أثناء مرحلة ما بعد التبويض - زيادة حادة نتيجة لزيادة معدل تكوينه من الجسم الأصفر بينما يظل مستوي الإستروجين عند حوالي ثلثي مستواه قبل التبويض . ويؤدي ذلك إلى زيادة حدوث تغيرات مورفولوجية لبطانة الرحم . وتظهر في خلايا غدد الرحم حبيبات تحتوي علي جليكوجين بالإضافة إلى زيادة تعرج والتواء غدد البطانة الرحمية . ويطلق علي هذه المرحلة من الدورة بالمرحلة الإفرازية لإمتلاء فراغ الغدد الرحمية بالإفرازات . وتصبح بطانة الرحم أكثر إحتواء علي الشعيرات الدموية نتيجة حدوث نموات داخلية لشريانيات حلزونية من الأوعية المنحنية (arcuate) لبطانة الرحم تحت تأثير الإستروجين . وعند عدم حدوث إخصاب أو غرس للجنين - تنخفض أوديمما النسيج الأساسي (Stromal edema) وتقل الإفرازات الغدية وتفزر خلايا الليمفاوية بطانة الرحم وينخفض مستوي كل من الإستروجين والبروجستيرون عند اليوم الـ ٢٧ : ٢٨ من الدورة نتيجة لنكوص (Involution) الجسم الأصفر. وتنقبض الشرايين الملتفة في الوقت الذي يحدث فيه إنخفاض سريع في مستوي الإستروجين والبروجستيرون عند نهاية الدورة مما يؤدي إلى ركود أو توقف دموي (Blood stasis) وإضمحلال بطانة الرحم .

إنقطاع الطمث (Menopause) :

وهو - في أبسط تعريف له - توقف المبايض عن التبويض . ويحدث عند سن ما بين ٤٠ : ٥٠ سنة تبعا لمعدل إستخدام العدد المحدود من الحويصلات المبيضية التي تكونت علي المبيض أثناء المرحلة الجنينية . ويصحب إنقطاع الطمث العديد من التغيرات الهرمونية التي تختلف في طبيعتها باختلاف الأفراد . كما قد تظهر بعض المشاكل الطبية التي تكون نتيجة لطبيعة التوازن الحادث في هرمونات التناسل .

ويستمر متوسط تركيز كل من الـ (FSH) والـ (LH) مرتفعا ما بعد مرحلة إنقطاع الطمث . ويبلغ معدل إفراز الـ (Immunoreactive LH) سبعة مرات والـ (FSH) ثلاثة مرات معدلاتهما قبل إنقطاع الطمث . ولا تفقد المبايض كلية قدرتها علي تكوين وإفراز الإستيرويدات (الهرمونات الجنسية) بل تنخفض هذه القدرة عما كانت عليها أثناء مرحلة الشباب القادر علي التبويض . ويصبح هرمون الإسترون (estrone) هو الإستروجين الرئيسي في الدورة الدموية والذي يتكون أساسا نتيجة تحول الـ Androstenedion بواسطة غدة فوق الكلية والنسيج الدهني والعضلات .

ويتم تنظيم إفراز كل من الـ (FSH) والـ (LH) - في منقطعات الطمث - عن طريق المحور الإغندائي العكسي القصير Short feedback loop بينما تؤثر هذه الهرمونات بالتعاون مع إستيرويدات غدة فوق الكلية علي الهيوثالاماس كما يتضح من الشكل التالي :



التطبيقات والإختلالات الهرمونية في الإناث

(١) منع الحمل في الإناث Female Contraception :

تعتبر إتباع كل من الطريقة الإيقاعية أو المنتظمة (Rhythm method) أو تناول حبوب منع الحمل (Steroid contraceptive pills) من أكثر الطرق إتباعا في تنظيم حدوث الحمل بين النساء .

وتؤسس إتباع الطريقة الإيقاعية أو المنتظمة (Rhythm method) علي الحقائق الآتية:

- (١) يمكن أن تحصّب البويضة الأدمية خلال ٢٤ ساعة من التبويض .
 - (٢) يكون للحيوان المنوي الأدمي القدرة علي إحصاب البويضة خلال ٤٨ ساعة بعد الجماع .
 - (٣) يحدث تبويض للبويضة الأدمية في خلال ١٢ : ١٦ يوم من بدء دورة الحيض الشهرية .
- فإذا حسبت المرأة طول دورة الحيض لها فإنها يمكن أن تحسب الفترة الخصبة في الدورة بطرح ١٨ يوم من أقصر دورة شهرية لها و ١١ يوم من أطول دورة شهرية والإمتناع عن الجماع في الدورات الشهرية التالية خلال تلك الفترة . وتقدر نسبة حدوث الحمل بإتباع هذه الطريقة بنسبة ٣٠ امرأة من بين كل ١٠٠ امرأة سنويا . ويرجع سبب حدوث الحمل نتيجة إتباع هذه الطريقة إلي عدم إنتظام دورات الحيض في هولاء النساء . ويمكن زيادة فاعلية إتباع هذه الطريقة لمنع الحمل بالإمتناع عن الجماع خلال الـ ٤٨ ساعة بعد ملاحظة إرتفاع درجة حرارة الجسم . حيث يعمل البروجسترون علي رفع درجة حرارة الجسم .

أما الطريقة الثانية وهي تناول حبوب منع الحمل (Steroid contraceptive pills)

فهي من الطرق الواسعة الإنتشار . وتحتوي هذه الحبوب علي البروجستين Progestin والإستروجين Estrogen . وتعطي الحبوب (عن طريق الفم) يوميا ولمدة ثلاثة أسابيع . أما خلال الأسبوع الرابع فعادة ما تعطي حبوبا خالية من الهرمونات (blank bills) للسماح بحدوث التبويض ولتكوين عادة تناول الحبوب يوميا . وتمنع الحبوب عملية التبويض بتداخلها

مع هرمون الـ (GnRH) من الهيبوثالاماس . وبالتالي منع إفراز كل من الـ (FSH) والـ (LH) من النخامية . وعليه فتمنع الحبوب إفراز تلك الهرمونات التي تنظم عملية التبويض خلال منتصف دورة الحيض .

وهناك طريقة أخرى لمنع الحمل تعرف بطريقة إعتراض الحمل (Interception) وفيها يتم تناول جرعات عالية من الإستروجين أو الـ (Diethylstilbesterol) في الفترة الأولى بعد التبويض ولمدة ٥ أيام لمنع غرس (Implantation) الموريولا أو الزيجوت في بطانة الرحم . ولا يجب إتباع هذه الطريقة إلا في حالات الضرورة القصوي نظرا لما تحدثه هذه الحبوب من ميل للقيء (Nausea) وحدوث فرحات أو التهابات في الثدي (Breast soreness) وعدم إنتظام دورة الحيض .

الشعرانية أو فرط نمو الشعر Hersutism :

تمثل الشعرانية أو النمو الغير طبيعي للشعر في الإناث مشكلة طبية للأعضاء الصماء .

يمكن تقسيم الشعر إلي نوعين :

(١) الشعر الطرفي Terminal hair وهو شعر خشن وملون .

(٢) الشعر الزغبي Vellus hair وهو شعر دقيق ناعم غير ملون .

ويمكن تحويل الشعر إلى الشعر الطرفي أو الشعر الزغبي طبقا لتبنيه خاص . ويعتبر فرط نمو الشعر (الشعرانية) إحدى التأثيرات التنبهية للأندروجين لتكوين الشعر الطرفي . ولا يؤثر الأندروجين علي زيادة عدد الحويصلات الشعرية أو علي معدلات إنقسام الخلايا الطلائية للنسيج الطلائي لحلمات الشعر (papilla) . بل علي العكس تنظم الأندروجينات عدد وحجم خلايا حلمات الشعر والتي تؤدي إلي زيادة معدل نمو الشعر وقطر الشعيرات وتسبب أكثر حالات فرط نمو الشعر نتيجة لإرتفاع مستويات التستوستيرون Testosterone وطلائعه مثل Dehydroepiandrosterone , 3- α endrostanediol or Androst - 4 ene - 3,17 -dione

وقد يؤدي استمرار إرتفاع مستويات التستوستيرون مدة طويلة (تزيد عن العام) إلى الإصابة بالإسترجال Virilization أو الذكورة Masculization وتعتبر الأسباب التالية من أكثر الأسباب شيوعا لزيادة مستوي التستوستيرون في الإناث :

- ١) فرط النمو الخلوي الخلقي لغدة فوق الكلية Congenital adrenal hyperplasia .
 - ٢) وجود أورام في قشرة غدة فوق الكلية Tumer in adrenal cortex .
 - ٣) فرط نمو الخلايا المنتجة للأندروجين Hyperplasia of androgen producing cells في المبايض سواء أكانت خلايا سدي المبيض (Stromal) أو الغلاف (Thecal).
- ٣) عدم الإباضة Anovulation :

قد يرجع عدم قدرة المرأة علي الإنجاب إلى قصور في عملية التبويض (Anovulation) ويمكن إحداث التبويض بأربعة طرق رئيسية :

- ١) تناول عقار الكلومفين (Clomiphese) وهو مركب غير إستيرويدي ذو تأثير إستروجيني ضعيف يقوم بتعطيل إرتباط الإستروجين بمستقبلاته مما يسمح بإفراز الـ (GnRH) وبالتالي إفراز كل من الـ (FSH) والـ (LH) .
- ٢) تناول الإرجولينات (Ergolins) مثل البروموارجوكربتين (Promoergocriptine) .
- ٣) إستئصال الحويصلات المتكيسة جراحيا Ovarian wedge resection .

هرمونات الحمل وإدرار اللبن

Hormones of Pregnancy and Lactation

تمهيد :

إن الهدف الأساسي المرتبط بالتناسل هو إنتاج - تر أو أنثي جديدين لإستمرار بقاء وحفظ النوع . إن لكل من الذكر والأنثي نوع خاص من التمييز أو التخصص التشريحي والتكويني والهرموني يمكن كل منهما من التأكيد علي وظيفته التي تتكامل مع وظيفة الآخر في عملية التناسل . ويشمل هذا التكامل الوظيفي من الوجهة التشريحية والهرمونية نجاح اندماج الأمشاج أي إندماج الجامطة المذكرة (الإسرِم) بالجامطة المؤنثة (البويضة) . ولا يعتبر الفرد الوحدة الأساسية في التناسل بل يشمل التناسل تكامل الأدوار بين ثلاثة أطراف هي الأب والأم والجنين . وسوف نتناول في هذا الباب النواحي الهرمونية للإخصاب والتميز الجنسي والحمل والولادة ثم إدرار اللبن . بالإضافة إلي تناول بيولوجية الخلية والعوامل الهرمونية المؤثرة عليها والتي تشمل عوامل النمو والإفرازات الجانبية (Paracrine secretion) لمواد خاصة لها تأثيرات محددة علي نمو الجنين والمشيمة .

النواحي الهرمونية للإخصاب والتميز الجنسي :

Hormonal Aspects of Fertilization and Sex Differentiation :

إكتساب القدرة الإخصائية Capacitation :

تنتقل الحيوانات المنوية المتحركة إلي قناة فالوب أو قناة المبيض بعد مدة معينة من وضعه داخل المهبل. وينبه الإستروجين - الذي يفرز في أواخر المرحلة الحويصلية Follicular phase من الدورة الجنسية - الغدد داخل عنق الرحم لإفراز مخاط يساعد علي حركة ونقل الإسرِم داخل قناة المبيض . وتبدأ عملية الإخصاب بإتحاد محتويات الإسرِم بالبويضة من نفس الجنس

الحيواني . ويجب أن يكتسب الإسيرم القدرة الإخصابية (Capacitation) قبل حدوث الإتحاد الناجح بالبويضة . وتشمل عملية إكتساب القدرة الإخصابية إزالة الغلاف الخارجي من علي سطح الإسيرم يستتبعه إزالة القلنسوة (Acrosome) أو قمة الإسيرم . وتسمح العملية الأخيرة (إزالة القلنسوة) - والتي يطلق عليها تفاعل القلنسوة (Acrosome reaction) - لإنزيمات الـ (hyaluronidase) للقلنسوة من أن تصبح ملاصقة للمواد المحيطة بالبويضة لتمكن الإسيرم من إختراق البويضة وإفراغ محتوياته التي تتحد مع البويضة . وبينما لا يوجد أي تأثير للإستروجين علي عملية إكتساب القدرة علي الإخصاب يكون للديروجسترون القدرة علي تثبيط القدرة الإخصابية في الرحم . ويوضح الشكل التالي خطوات حدوث إكتساب القدرة الإخصابية قبل (A) وأثناء (B) وبعد (C) التفاعل الأكروسومي مع ملاحظة معاني الاختصارات بالرسم.

منطقة غطاء الأكروسوم (acp = acrosomal cap region)

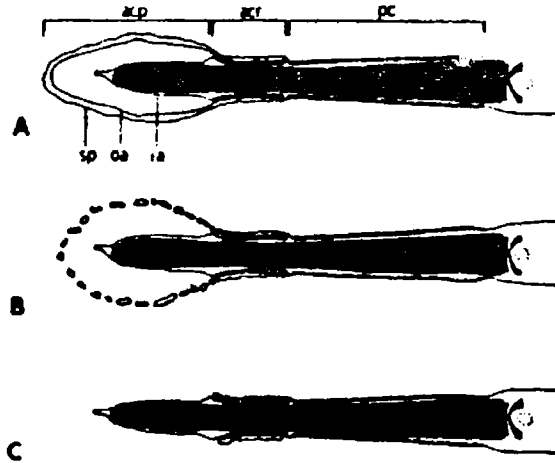
منطقة طوق الأكروسوم (scr = acrosomal collar region)

غشاء الأكروسوم الداخلي (ia = inner acrosomal membrane)

غشاء الأكروسوم الخارجي (oa = outer acrosomal membrane)

منطقة الغطاء البعد نووي (PC = Postnuclear cap region)

الغشاء البلازمي للإسيرم (sp = Plasma membrane)



الإخصاب Conception :

يحدث الإخصاب عادة في الثلث القاعدي لقناة فالوب . ويتحدد التخصص النوعي في الإخصاب بميكانيكية تشابه ميكانيكية المستقبل والذي يوجد علي غشاء المح في البيضة ولقد تمكن (Lennarz) ومساعدوه من عزل حليكوحين معين من أغلفة بيض شيطان البحر (sea urchin) والذي يتفاعل مع بروتين خاص بهذا الجنس من الحيوان يسمى الـ (Bindin) يوجد علي سطح إسرم ذلك الحيوان .

ويعتبر إنصاق الإسرم بأي مكان في المنطقة الراقفة (Zona pelucida) للبيضة العملية الأساسية الجوهرية للإخصاب بعدها يدخل كل الإسرم إلي البيضة بحيث تساهم كل من النواة والسينوبلازم للإسرم في تكوين الزيجوت . وتكوّن البيضة المخصبة الجسم القطبي الثاني بعد تمام إحتراق الإسرم إلي البيضة . ويستتبع ذلك تكوين النواتين الأوليتين الذكورية والأنثوية ثم تندمج هاتين النواتين الأحادية الكروموزومات مكونه النواة ثنائية الكروموزومات الأولى للفرد الجديد. يبدأ بعد ذلك الإنقسام الميتوزي الأول. مكونا الزيجوت ذو الخليتين . ثم يحدث الإنقسام الميتوزي مكونا أربعة خلايا . وبعد فترة تختلف باختلاف أجناس الحيوانات (٥٠ : ٦٠ ساعة من الإخصاب في الإنسان) تظهر الموريولا (Morula) ثم البلاستوسيست .

تتابع الأحداث التكوينية في التناسل :

ينبه تمام عملية الإخصاب للبيضة أو الحمل (Conception) بدء حدوث سلسلة معقدة من عمليات التطور والتمثيل الغذائي في كل من الجنين والأم ترتبط جميعها - إلي حد كبير - بمجموعة من العوامل الهرمونية . وبعد إندماج الإسرم بالبيضة وتكوين الزيجوت (اللاحقة) - يحدث سلسلة من العمليات الموقوتة تختلف باختلاف جنس الجنين المتكون تؤدي إلي تكوين تركيب خاص يعرف بالمشيمة (Placenta) والتي تعتبر وسيلة توصيل المواد الغذائية من الأم إلي الجنين النامي . ويحدث الحمل نتيجة لتمام نمو وتطور الجنين المتكون ومايستتبعه

ذلك من تأثيرات هرمونية لازمة لبدء عملية إدرار اللبن .

ويبدأ الزيجوت في الانقسام الخلوي الميتوزي بعد الإخصاب مباشرة مارا بمرحلة الخليتين ثم الأربعة ثم الثمانية حتي يتكون عنقود أو صغير (Tinny cluster) أو مجموعة من الخلايا تعرف بالموريولا (Morula) . تصل الموريولا - بعد فترة من الوقت (٣ : ٤ أيام في الإنسان) - إلي الرحم حيث تستمر في النمو ثم حدوث تميز في خلاياها فتكون قشرة من الخلايا الخارجية تعرف بالخلايا الإغذائية (Trophoblast) وكتلة من الخلايا الداخلية تكون الجنين . وحينئذ يطلق علي هذا التركيب اسم الحويصلة أو كيس الجرثومة (Blastocyte) وهو عبارة عن كرة من الخلايا مملوءة بسائل . يقترب كيس الجرثومة المتكون من سطح بطانة الرحم الداخلية (Endometrium) حيث تبدأ عملية الغرس (Implantation) بالبدء في إفراز الإنزيمات المحللة للبروتينات (Proteolytic enzymes) والتي تقوم بهضم الخلايا المقابلة له مكونة تجويف في بطانة الرحم . ويطلق علي الجزء من بطانة الرحم التي يلتصق فيه الكيس الجرثومي ثم ينغرس فيه إسم الغشاء الساقط القاعدي *Decidua basalis* . وسرعان ما تكون الخلايا الإغذائية (التروفوبلاست) لكيس الجرثومة (البلاستوسيست) - بعد الغرس مباشرة - هائل (villi) جديدة تتخلل الغشاء الساقط القاعدي *Decidua basalis* لتقوم بربط الأوعية الدموية مع تكوين شبكة معقدة من الأوعية الدموية تعرف بتيه الشبكة الدورانية (Labyrinth circulatory network) . ويتكون في الوقت نفسه أوعية دموية جنينية في خلايا التروفوبلاست التي تتحول إلي الغشاء الخارجي للحميل أو الكريون (Chorion) بعد تمام تكوين الأوعية الدموية فيها . ثم يتكون غشاء جنيني آخر يسمى السلي أو الرهل أو الأمنيون (Amnion) حول الجنين النامي . ويربط الأمنيون بالكريون بواسطة ساق الجسم (Body stalk) . تستطيل الخمائل بعد ذلك مكونة ما يسمى بالمشيمة الوبرية (أو الكريون الوبري *Chorion frondosum*) حيث يكون الجزء الجنيني من المشيمة . ويسمى الجزء الخارجي

الناعم من الكريون المشيمة الجرداء *Chorion laeve* ثم يتطور جسم الساق بعد ذلك إلى الحبل السري *Umbilical cord* وعليه فتكون المشيمة التامة التكوين من جزئين هما :

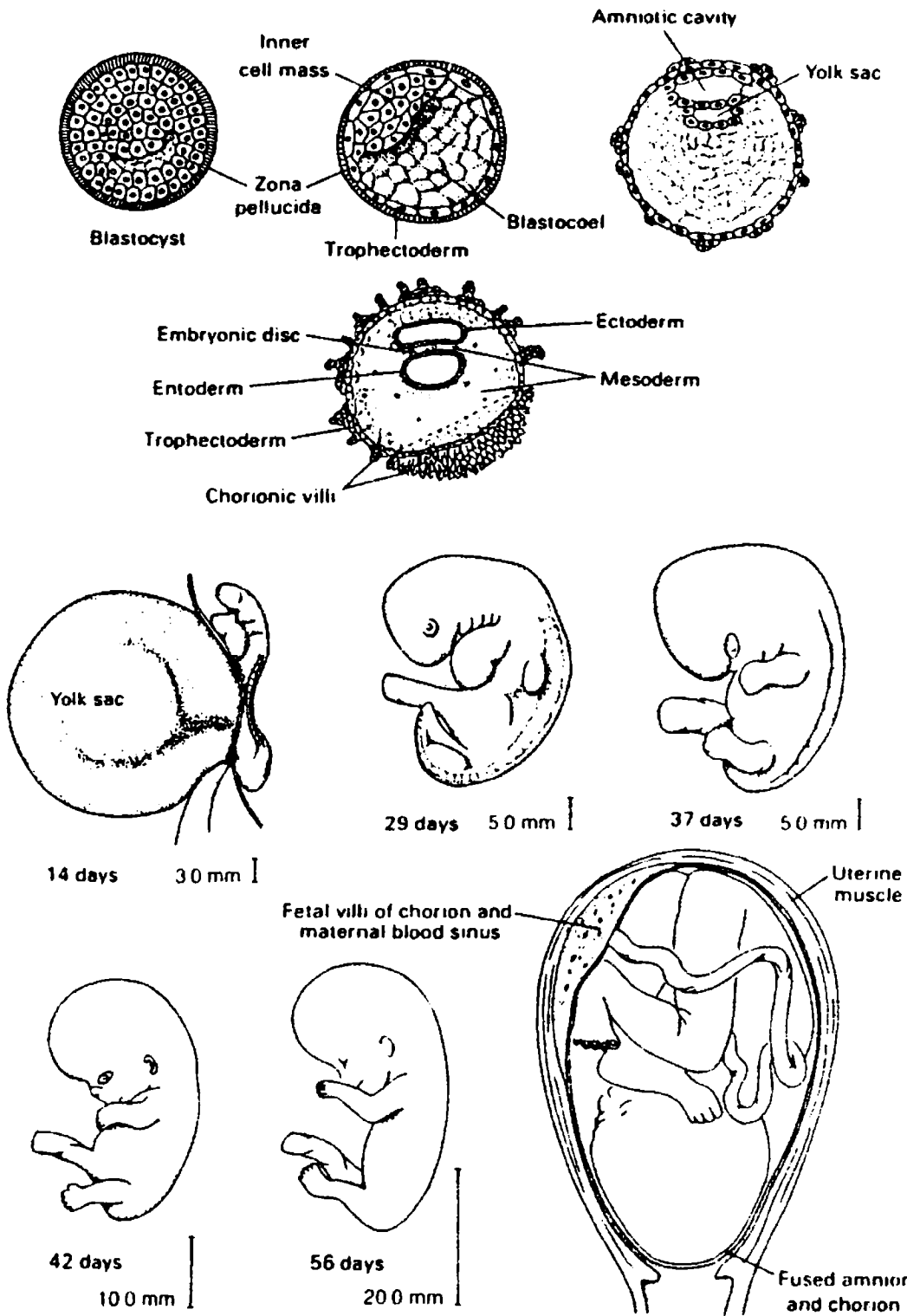
(١) الجزء الأموي المعروف بالفشاء الساقط القاعدي *Decidua basalis* .

(٢) الجزء الجنيني المعروف بإسم المشيمة الوبرية أو الكريون الوبري *Chorion frondosum* . ويكون لكل من الجزء الأموي والجنيني للبلاستا دورة دموية مستقلة . كما لا يوجد أي نوع من الإتصال بين هذين النسيجين .

ويعتبر إمداد الجنين بالأكسوجين والمواد الغذائية وتخلصه من المواد الإخراجية من أحدي الوظائف الأساسية الواضحة للمشيمة . كما تعمل المشيمة كغدة صماء تفرز من الهرمونات ما يساعد علي إستمرار الحمل . وتقوم المشيمة في هذا المجال بالمهام الهرمونية لكل من المبيض والنخامية الغدنة .

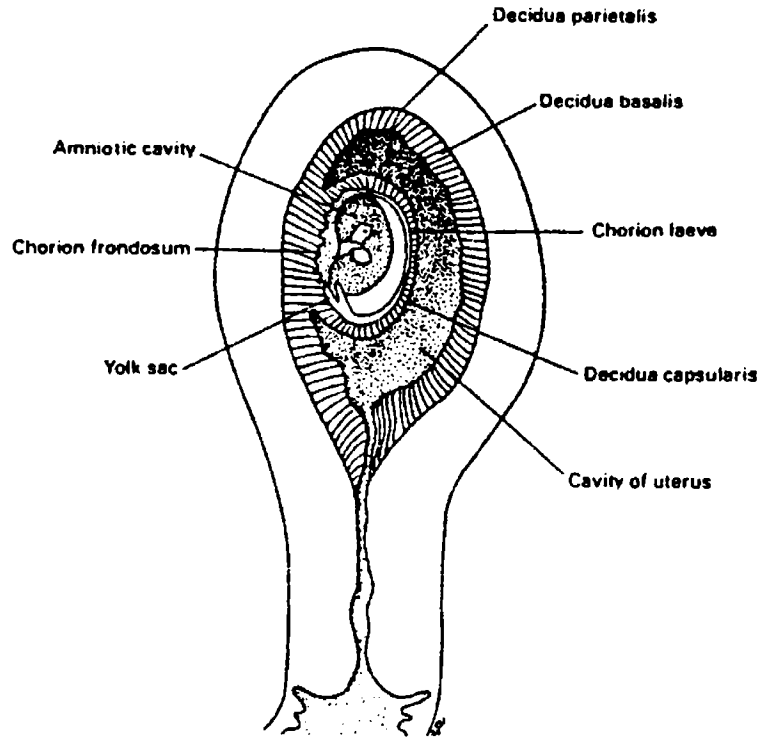
ويتم التمثيل الغذائي للكولستيرول الآتي من الأم إلي بروجستيرون . وأثناء الوقت الذي تصبح فيه المشيمة قادرة علي إنتاج البروجستيرون تقوم خلايا التروفوبلاست بإفراز هرمون الجونادوتروين الكريوني (hCG) الذي يعمل علي إستمرار تكوين البروجستيرون من الجسم الأصفر للأم . ويتقل البروجستيرون المتكون في المشيمة إلي كبد الجنين وغدة فوق الكلية ليعود مرة أخرى إلي المشيمة ليتحول إلي إستروجينات ومجموعة من الأندروجينات التي تشمل التستوستيرون .

وفيما يلي نسوق من الرسومات التخطيطية ما يوضح ما سبق أن ذكرناه :

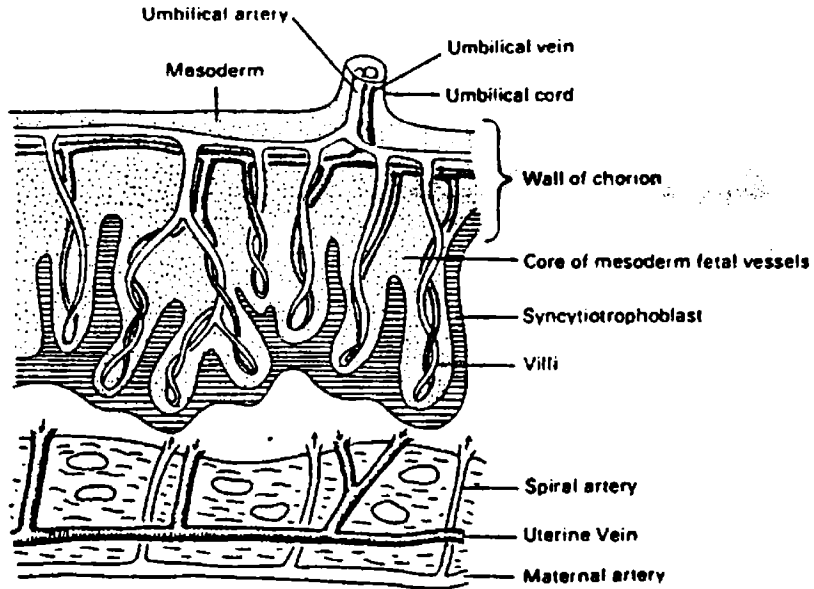


شكل توضيحي يبين

المراحل المختلفة لتطور الكيس الجرثومي (blastocyst) إلى الجنين المبكر (Early fetus)



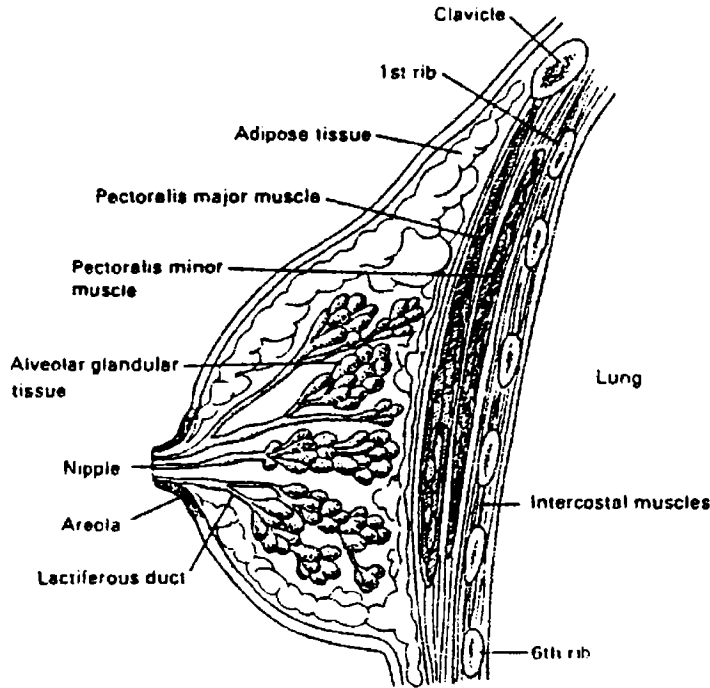
قطاع في الرحم المحتوي علي جنين متطور عمره ما يقرب من الشهر



شكل تخطيطي يوضح الدورة الدموية الأمية والجنينية والذي يؤكد الانفصال التام لهما

الثدي أو الغدد اللبنية The Breast or the Mammary glands :

يرتبط الثدي تشريحيا بالجلد ووظيفيا بالجهاز التناسلي للأنتسي لكونه يقوم بتكوين وإفراز اللبن الازم لتغذية المولود الجديد .
والشكل التالي يبين قنوات والنسيج الغدي للثدي في المرأة .

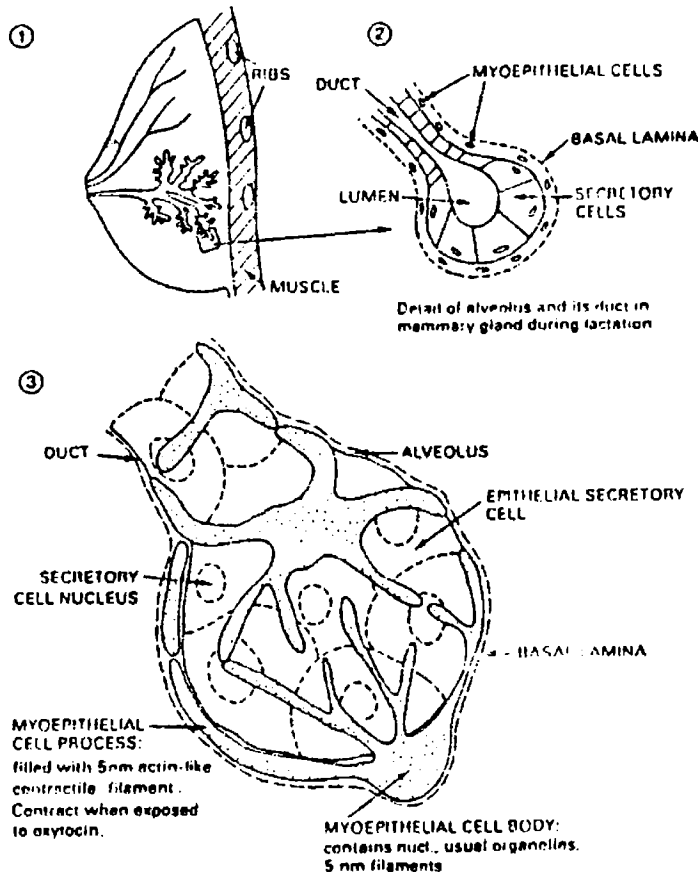


ويتكون كل ثدي من العديد من الفصوص التي تقع علي معظم عضلة الصدر الكبرى Pectoralis major muscle حيث تقع بين الضلع الثاني إلي السادس (2 : 6 ribs) ويتكون كل فص من نسيج غدي للفص Glandular lobular tissue له قنوات خاصة داخل الفص Intralobular ducts تصب في القنوات اللبنية الرئيسية Lactiferous ducts .

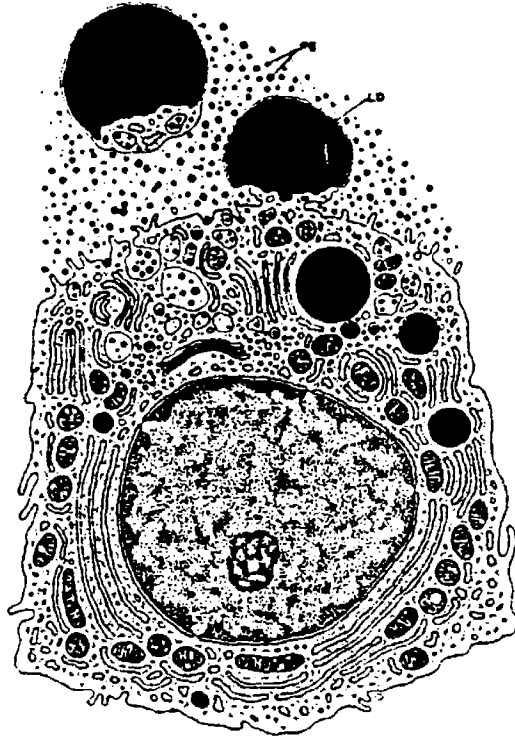
ويستجيب الثدي - أثناء الحمل - لفعل التأثيرات البيولوجية لهرمونات : الإستروجين والبروجستيرون والبرولاكتين والأوكستوزين . ويعتبر إدرار اللبن أحدي العمليات بالجسم التي ترتبط بالتنظيمات الهرمونية الدقيقة . ويبدأ نضج الغدد الثديية عند بدء غرس الجنين النامي داخل الرحم . وتعتبر الإستروجينات الهرمونات المسؤولة عن نمو النظام القنوي للثدي بينما يؤثر البروجستيرون علي الجهاز الإفرازي له أما البرولاكتين فينظم عمليات إنتاج اللبن .

ويحدث - في الثلث الأول من مدة الحمل - نمو سريع وتفرع في الأجزاء القمية للغدد اللبنية يستتبعه ظهور الجيوب الغدية الحقيقية Glandular acini . وتصبح الغدد الحويصلية المحفوفة محاطة بطبقة من الخلايا الطلائية العضلية Myoepithelial cells التي تحصر الحويصلات الغدية في شبكة مفككة محاطة بالأوعية الدموية بحيث تتصل بفراغ الحويصلة بالقنوات بين الفصوص . أما أثناء الثلث الثاني من الحمل - فيبدأ إفراز الفصوص . أما أثناء الثلث الأخير من الحمل - فيتمدد الثدي نتيجة لتكاثر الخلايا البرانشيمية وإمتلاء الحويصلات الغدية بالسرسوب (Colostrum) .

والشكل التالي يمثل شكلا تخطيطيا للغدة الحويصلية في الثدي وقناتها :



كما يمثل الشكل التالي رسماً تخطيطياً للخلية الطلائية الغدية في الثدي وهي عبارة عن خلايا طلائية مكعبة تحتوي - على سطحها الخارجي المواجه للقناة - على هياكل ميكروسكوبية دقيقة microvilli . وتقع نواة تلك الخلايا - التي تحتوي على نوية - جهة قاعدة الخلية. ويوجد نوعين من المكونات في تلك الخلايا الأولي عبارة عن حبيبات بروتين صغيرة كثيفة رمز لها في الشكل بالحرفين (PG) إختصاراً لـ (Protein Granule) أما الثانية فهي حبيبات دهنية كبيرة رمز لها بالحرفين (LD) إختصاراً لـ (Lipid droplets) .



ويبلغ كمية اللبن الناتجة في الإنسان ٥٠٠ مليلتر / اليوم في الأسبوع الأول تزداد إلى ٨٠٠ : ١٠٠٠ مليلتر / اليوم من الأسبوع الثالث . ويختلف تركيب السرسوب أو المسار - وهو اللبن المتحصل عليه بعد الولادة مباشرة - عن تركيب اللبن العادي في بعض النواحي التركيبية والبيولوجية والطبيعية . غير أنه تنحصر أهم الاختلافات في إرتفاع نسبة المحتوي البروتيني للسرسوب بمقدار ٥٪ في الإنسان و ٢٠٪ في الأبقار وتكون معظم هذه الزيادة عبارة عن جلوبيولينات مناعية تشمل كل الأجسام المضادة في دم الأم .

التأثيرات الهرمونية أثناء الحمل :

يمكن تقسيم الهرمونات ذات التأثيرات البيولوجية أثناء الحمل إلى مجموعتين هما :

(١) الهرمونات الإستيرويدية :

تفرز المرأة - مثلا - في المراحل الأخيرة من الحمل الهرمونات الآتية يوميا :

<u>الهرمونات</u>	<u>الكمية بالملليجرام / يوم</u>
البروجسترون	٢٥٠ : ٣٠٠
استراديول ١٧ بيتا	١٢ : ٢٠
إستريول	٥٠ : ١٠٠
كورتيزول	٧٥ : ١٠٠
ديزوكسيكوريكوستيرون	٣ : ٨
الدوستيرون	١ : ٢

(٢) الهرمونات الببتيدية : وتشمل الهرمونات الآتية :

- (١) الهرمون الكريوني المنبه للغدد الجنسية (human chorionic gonadotropin)
- (٢) الهرمون الكريوني المنبه للغدة الدرقية (human chorionic thyrotropin)
- (٣) الهرمون الكريوني المنبه لقشرة الأدرينال (chorionic ACTH)

٤) هرمون الاكتوجين من البلاستا (human placental lactogen)

٥) هرمون الريلاكسين (Relaxin (RLX)

٦) هرمون الأوكسيتوزين (Oxytocin)

٧) هرمونات بيتيدية أخرى من النخامية الغدية مثل الـ ACTH والـ TSH ومن

الهيوثالاماس مثل الـ GnRH والـ TRH

هذا بالإضافة إلى إرتفاع مستوي الـ Angiotensins والـ Renin في بلازما الدم . وستتناول فيما يلي تلك الهرمونات من حيث تكوينها الكيميائي وتأثيراتها البيولوجية أثناء فترة الحمل .

أولا : الهرمونات الببتيدية Polypeptide Hormones

١) الهرمون الكريوني المنبه للغدد الجنسية (hCG) Human Chorionic Gonadotropin

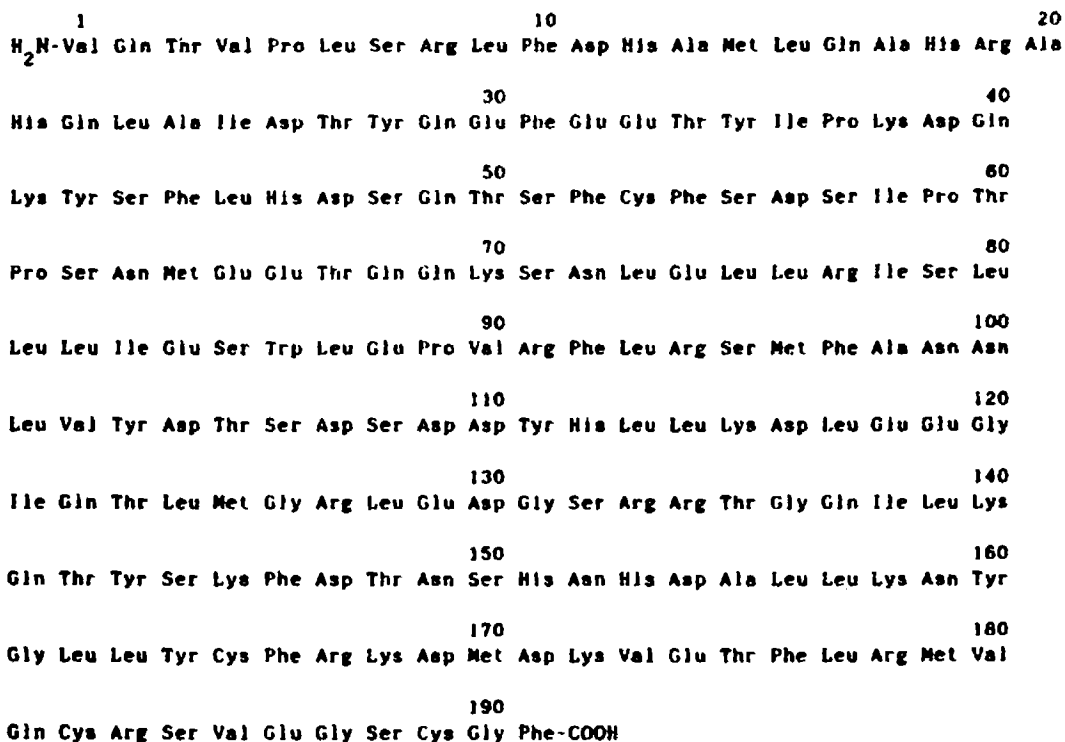
وهو هرمون جليكوبروتيني وزنه الجزيئي ٥٧,٠٠٠ يتكون من وحدتين تركيبيتين الوحدة (ألفا) تحتوي علي ٩٢ حمضا أمينيا والوحدة (بيتا) وتحتوي علي ١٤٧ حمضا أمينيا . ولقد سبق توضيح التركيب البنائي لهذا الهرمون . ونود هنا أن نؤكد علي وجود تشابه تركيبتي قوي - خاصة في الوحدة التركيبية (ألفا) - بين الـ (hCG) وكل من الـ (LH) والـ (TSH) كما يوجد تشابه تركيبتي بين الوحدة التركيبية (بيتا) التي تحدد النشاط البيولوجي والمناعي لكل من الـ (hCG) والـ (LH) . ويلخص الجدول التالي التشابه التركيبتي بين هرمونات النخامية الغدية وهرمونات المشيمة ذات الأهمية البيولوجية أثناء الحمل .

Hormone	Molecular weight	Number of amino acids in the chains		Carbohydrate containing
		α	β	
Glycoproteins				
FSH (follicle-stimulating hormone)	32,000	(236)		+
LH (lutinizing hormone)	30,000	98	119	+
hCG (human chorionic gonadotropin)	57,000	92	139	+
TSH (thyroid-stimulating hormone)	28,000	96	113	+
Somatotransmotropins				
PRL (prolactin)	23,000	(198)		-
GH (growth hormone)	22,000	(191)		-
hPL (human placental lactogen)	22,000	(191)		-

ويفرز هرمون الـ (hCG) بواسطة خلايا الـ Syncytio trophoplast التي تقوم بربط الجنين بمشيمة الأم . وعليه يفرز هذا الهرمون - من الناحية التكنيكية - بواسطة الجنين . ويصل إفراز هذا الهرمون إلي أقصى معدل له عند الأسبوع العاشر من الحمل بعده ينخفض ببطء إلي أن يصل إلي أقل معدل له عند الأسبوع السابع عشر ويبقى علي هذا المستوى بقية الحمل ولا يعرف علي وجه اليقين طبيعة التأثيرات البيولوجية لهرمون الـ (hCG) أثناء الحمل إلا أنه يعمل أساسا علي تنبيه الجسم الأصفر وبالتالي تنبيه إنتاج وإفراز البروجسترون بواسطة الجسم الأصفر . وبذا يضمن الـ (hCG) إستمرار الإمداد بالبروجسترون من المبيض إلي أن تستطيع المشيمة إنتاج كمية كافية منه عندما يبدأ الجسم الأصفر في الإنحلال أو الإضمحلال. ويعتقد أن للوحدة التركيبية (بيتا) لـ (hCG) القدرة علي التفاعل مع مستقبلات خاصة علي جدر خلايا الجسم الأصفر لتنبيه إنتاج البروجسترون من الكولستيرول .

٢) هرمون اللاكتوجين المشيمي (hPL) human Placental Lactogen :

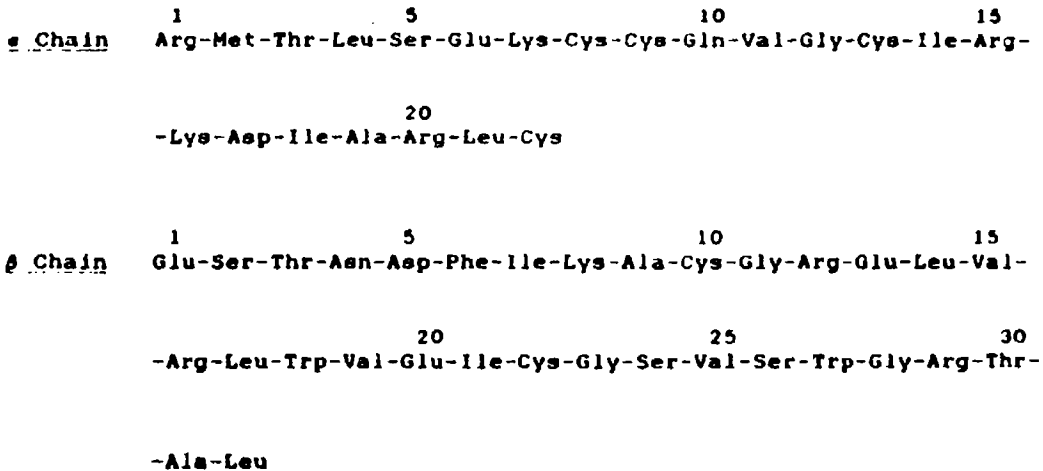
ويطلق عليه أحيانا الهرمون الكريسوني الآدمي المنبه للخلايا الجسمية للنسدي human chorionic somatomammotropin (HCS) وهو هرمون عديد الببتيد وزنه الجزيئي ٢١٥٠٠ يتكون من سلسلة واحدة تحتوي علي ١٩٠ حمضا أمينيا في تتابع نوضحه كما يلي



وحدير بالذكر أن هناك تشابه جزئي بين تركيب كل من هرمون النمو وهرمون البرولاكتين . ولا زالت المعلومات الخاصة بتكوين وإفراز هرمون البرولاكتين المشيمي (hPL) من خلايا التروفوبلاست والمشيمة قليلة . كما لم يعرف علي وجه التحديد التأثيرات البيولوجية الأساسية لهذا الهرمون إلا أنه يعتقد أن له تأثيرات علي تحريك وتمثيل الدهون المخزنة في الأم لإستخدامها في تكوين دهون اللبن . كما أن هرمون اللاكتوجين المشيمي تأثيرات مضادة للإستيولين . لذا فيعتقد أن له - من هذه الوجهة - دور في تنظيم حلوكوز الدم في الأم الحامل لضمان أقصى إتاحة لجلوكوز الدم لمواجهة إحتياجات الجنين من الطاقة . كما يعد هذا الهرمون أحد العوامل المسببة لتكوين الحموضة الكيتونية السكري Diabetic ketoacidosis في النساء الحوامل اللاتي ليس هن أي تاريخ مرضي سكري قبل الحمل .

(٣) الريلاكسين (RLX) : Relaxin

وهو الإسم الذي يطلق علي البروتين النشط بيولوجيا والذي أمكن عزله وتنقيته من الجسم الأصفر لمبايض الخنازير الحوامل . ويعتقد أن تأثيراته البيولوجية هي تشجيع إرتخاء (Relaxation) قناة الولادة (Birth canal) وتلين عنق الرحم (Cervix) وأربطة الحوض (Symphysis pubis) إستعدادا للولادة . ويمثل الشكل التالي تركيب ريلاكسين الخنازير :



كما تقدم يتضح أن الريلاكسين يتكون تركيبيا من وحدتين بيتا (ألفا وبيتا) تتكونان من ٢٢ و ٣١ حمضا أمينيا علي التوالي. وتتدا اليه اثنين معا إسهاميا (Covalently) برابطتين ثنائية الكبريتيد (disulfide) مع وجود رابطة ثنائية الكبريتيد داخل الوحدة (ألفا). وعليه فيتشابه الريلاكسين والإنسولين تشابها كبيرا مما يجعل له صلة بعامل النمو المشابه للإنسولين (Insuline - like growth factor IGF). ولقد أمكن تحديد التركيب البنائي لهرمون الريلاكسين في الخنازير والفئران وسمك القرش. ولم يمكن إيجاد أي نوع من التشابه بينها. غير أنه يوجد تشابه بين تركيب الريلاكسين والإنسولين المفرزان من كل حيوان.

ويفرز الريلاكسين أساسا من الجسم الأصفر. إلا أنه يوجد بعض الأدلة علي وجوده أيضا في الحويصلات المبيضية كما يوجد في مشيمة الإنسان. ومما يلفت النظر وجود هذا الهرمون في السائل المنوي للديك (Rooster) كما يوجد في البروستاتا. ويتم تخليق الريلاكسين علي هيئة طليع هرمون Prohormone مثل الإنسولين وال IGF.

وتكون تأثيرات الريلاكسين واضحة علي الأربطة الكولاجينية الموجودة بين عظام العانة (حيث يحدث إرتخاء وانفصال عظام العانة عند الولادة) وعلي الرحم (لتعظيم إنقباض الرحم ولزيادة إنزيم الكولاجيناز Collagenase الرحمي) وعلي عنق الرحم (ليتناغم مع تأثيرات الإستروجين والبروجستيرون والبروستاجلاندينات لتثيين النسيج الضام الليفي وقت الولادة). ولا زالت المعلومات المتاحة حول طريقة عمل هذا الهرمون قليلة علي الرغم من أنه يعتقد أنه يؤثر عن طريق تفاعله مع مستقبل خاص موجود علي غشاء الخلايا المستهدفة لفعله.

٤) الأوكسيتوزين Oxytocin :

وهو هرمون غير بيتيدي سبق تناوله عند الكلام عن النخامية العصبية حيث يفرز منها ويعتبر نزول اللبن وخرجه من أنسجة الغدد اللبنية من التأثيرات البيولوجية الرئيسية لهذا الهرمون كما يوجد بعض القرائن علي وجود تأثير لهذا الهرمون علي عضلات بطانة الرحم عند الولادة

حيث يساعد علي إنقباضها . ولقد أمكن تعيين كميات كبيرة من هذا الهرمون في دم الجنين .

٥) هرمونات بتيديية أخري :

لقد أظهرت نتائج البحوث علي إفراز مشيمة الإنسان هرمون المشيمة المنبه للغدة الدرقية (hCG) human chorionic thyrotropin وهرمون الـ (ACTH) أنكريوني المشابهان لهرموني الـ (TSH) والـ (ACTH) المفرزان من انتخامية الغدية بالإضافة إلي هرمونات الـ (GnRH) والـ (TRH) والتي قد تلعب دوراً هاماً في إفراز المشيمة لهرمونات (hCG) والـ (TSH) أنا : أهرمونات الإستيرويديية :

نتيجة لحدوث الحمل - تتكون الهرمونات الإستيرويديية من العديد من الأنسجة التي تشمل المشيمة و غدد الأدرينال الجنينية والأمية وكبد الأم . ويلخص الجدول التالي أماكن تكوين وإفراز الهرمونات الإستيرويديية أثناء فترة الحمل :

Mother	Placenta	Fetus
		Estriol Estradiol, estetrol Δ^5 -Pregnenolone Progesterone Progesterone, 16-OH- progesterone 17-OH-Progesterone Pregnenolone sulfate 17 α -OH-Pregnenolone sulfate Dehydroepiandrosterone sulfate 16 α -Dehydroepiandrosterone sulfate Δ^5 -Pregnenolone sulfate
Adrenal cortex	Dehydroepiandrosterone sulfate Cortisol	
Ovaries (corpus luteum)	Progesterone 17-OH-Progesterone Estrone Estradiol	— — —
Liver	Cholesterol (maternal source)	Cholesterol (fetal source) Estriol

وتتغير سمات إنتاج الهرمونات الإسترويدية علي طول مدة الحمل . فزيادة إستجابة كل من غدة الأدرينال والكبد لتمثيل الإستيرويدات بزيادة تميز الجنين وتطوره . فبعد نجاح الحمل مباشرة وحتزل المدة من ١٢ : ١٣ أسبوع - يكون الجسم الأصفر هو المصدر الأساسي لإنتاج كل من الإستروجين والبروجسترون . وتبدأ المشيمة في تكوين كميات معقولة من كل من الإستروجينات (علي صورة أسترايول - ١٧ بيتا - أستريول - إسترون - إستيرول) والبروجسترون . ويقع إنتاج المشيمة والجسم الأصفر من البروجسترون تحت التأثير المنظم لهرمون المشيمة المنبه للغدد الجنسية (hCG) .

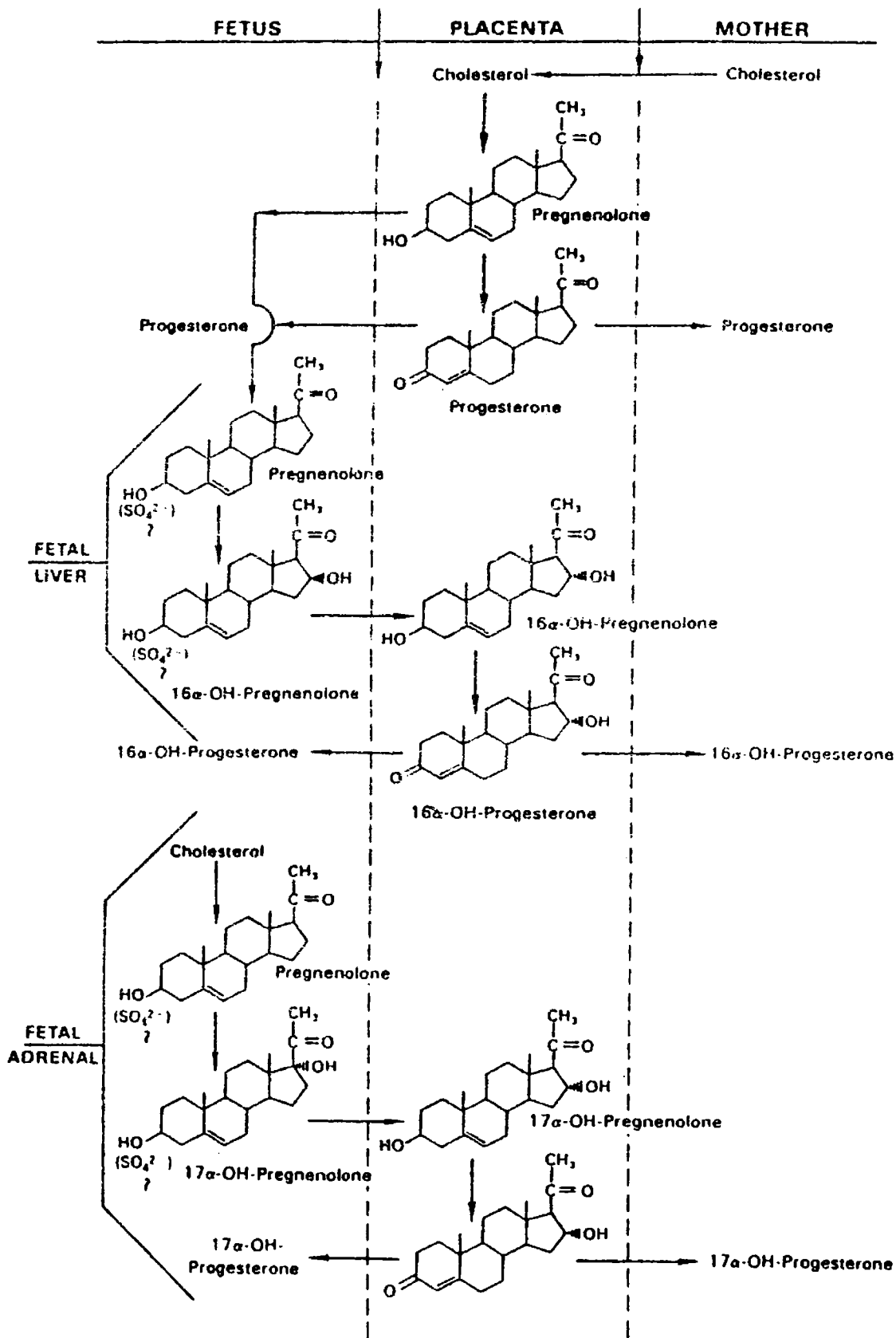
وحيث لا يوجد بالمشيمة النظام الإنزيمي الكامل لتمثيل الإستيرويدات والذي يمكنه من تحويل الكولستيرول إلي إسترايول أو بروجسترون أو أي إستيرويدات أخرى أثناء الثلثين الثاني والثالث من الحمل فإن قشرة الأدرينال لكل من الأم والجنين تكون هي المصادر الرئيسية لتخليق الإستيرويدات في المشيمة . وعليه فيتحول الـ Dehydroepiandrosterone sulfate المتكون في قشرة الأدرينال للأم إلي إستروجينات بواسطة المشيمة . وتصبح قشرة الأدرينال للجنين قادرة من الناحية الإنزيمية علي إنتاج الإستيرويدات مثل الأندروجينات والبرجسترون سلفات (Pregnenolone sulfate) عند اليوم الخمسين من الحمل ثم يتعاضم تكوينهم أثناء الثلثين الثاني والثالث من الحمل .

(١) البروجسترون Progesterone :

يوجد ثلاثة صور رئيسية من البروجسترون (C-21) علي طول مدة الحمل هي :

1) Progesterone 2) 16- α -OH- progesterone 3) 17- α -OH- progesterone

ونصور فيما يلي طريقة تكوين كل منهم وأماكن حدوث خطوات ذلك التكوين:



وينتج الجسم الأصفر البروجسترون بكمية كبيرة حتى الأسبوع ٥ : ٦ من الحمل .
بعدها وعند الأسبوع الثاني عشر تصبح المشيمة المكان الأساسي للتخليق الطبيعي
للبروجسترون . وعليه يرتفع مستوى بروجسترون البلازما من ١ : ٣ نانوجرام / مليلتر عند
بدء الحمل إلى أعلى من ١٠٠ نانوجرام / مليلتر قرب الولادة . وتحتوي المشيمة على جميع
الإنزيمات اللازمة لتحويل الكولستيرول المنقول إليها من الأم إلى بروجسترون . ويرتفع
مستوي الـ $17\text{-}\alpha\text{-hydroxyprogesterone}$ في البلازما من ٥ ر . نانوجرام / مليلتر عند بدء
الحمل إلى ٥٠ : ٦٠ نانوجرام / مليلتر عند الأسبوع ٦ : ٣٦ من الحمل . ويعتبر مبيض الأم
الحامل المكان الرئيسي لتكوين الـ $17\text{-}\alpha\text{-hydroxyprogesterone}$ حتى الأسبوع ٨ : ١٢ من
الحمل . وتستخدم المشيمة المركب الطبيعي $\Delta\text{-pregnenolone - OH - 17}$ في قشرة غدة
الأدرينال للجنين في إنتاج الـ $17\text{-}\alpha\text{-hydroxyprogesterone}$. كما يرتفع مستوى
 $16\text{-}\alpha\text{-hydroxyprogesterone}$ في بلازما الدم من ٥ ر . نانوجرام / مليلتر عند بدء الحمل إلى
١٢٠ : ١٤٠ نانوجرام / مليلتر عند الأسبوع ٣٢ من الحمل . ولا يعلم حتى الآن طريقة
التخليق الحيوي لهرمون الـ $16\text{-}\alpha\text{-hydroxyprogesterone}$ ويعتقد أن كبد الجنين ينتج
 $\Delta\text{-pregnenolone - 16 - OH - sulfate}$ والذي يتحول في مشيمة الجنين إلى الـ
 $16\text{-}\alpha\text{-hydroxyprogesterone}$. ويصبح متاحا لكل من الأم والجنين . ولا يعرف حتى الآن
وجود أي إستجابة بيولوجية خاصة يمكن أن تعزي إلى الـ $16\text{-}\alpha\text{-hydroxyprogesterone}$.

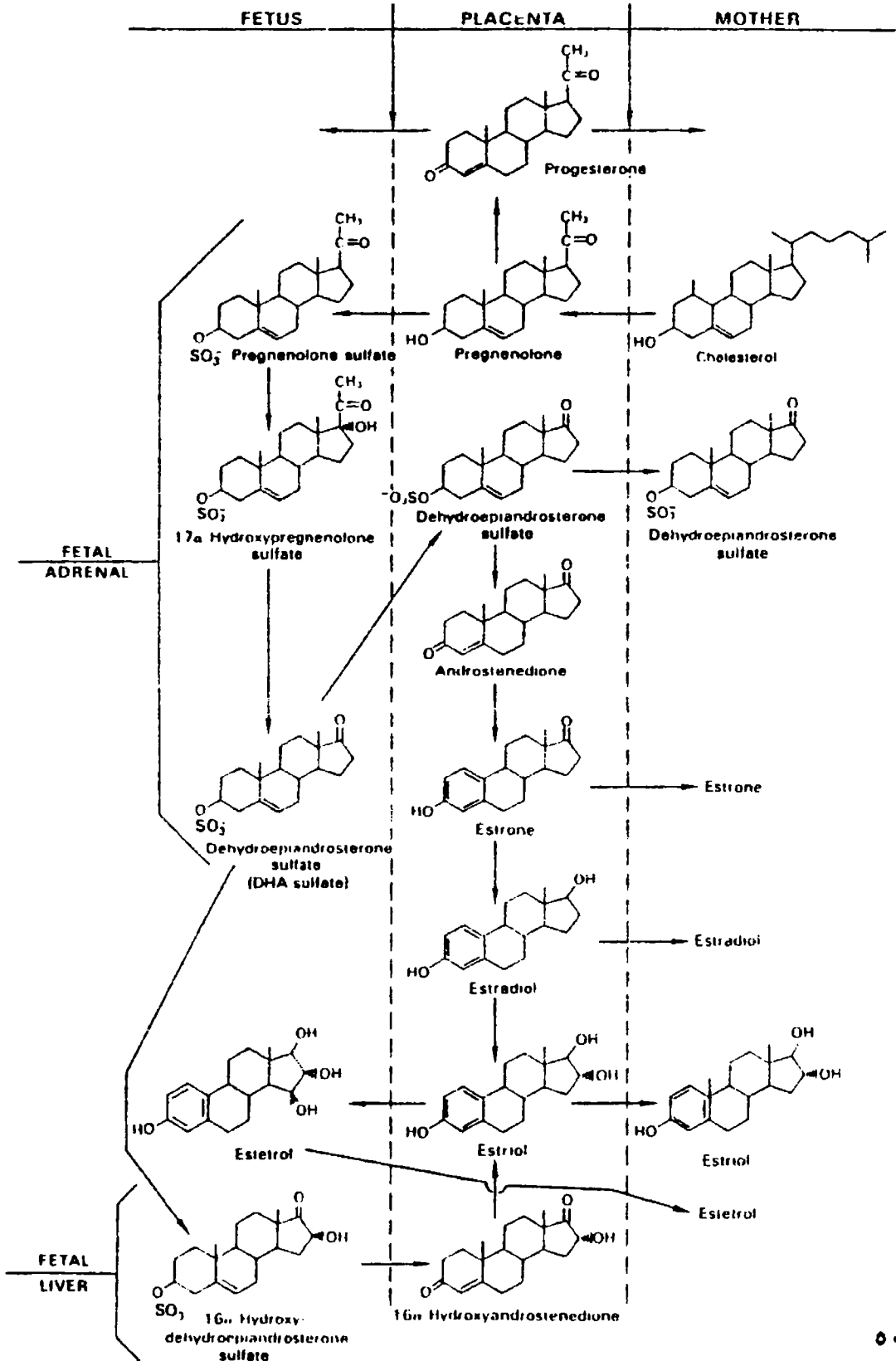
(٢) الإستروجينات Estrogens :

يوجد أربعة صور من الإستروجينات (18 - C) على طول مدة الحمل هي :

- (١) إستراديول (١٠ : ٣٠ نانوجرام / مليلتر) (٣) إسترون (٥ : ٨ نانوجرام / مليلتر)
- (٢) إستريول (٥ : ١٠ نانوجرام / مليلتر) (٤) إسترون (٢ : ٤ نانوجرام / مليلتر)

والأخير عبارة عن $15, 16\text{-}\text{OH}_2\text{-estradiol}$.

وفيما يلي تصوير لطرق التخليق الطبيعي لهذه الإستروجينات وأماكن حدوثه

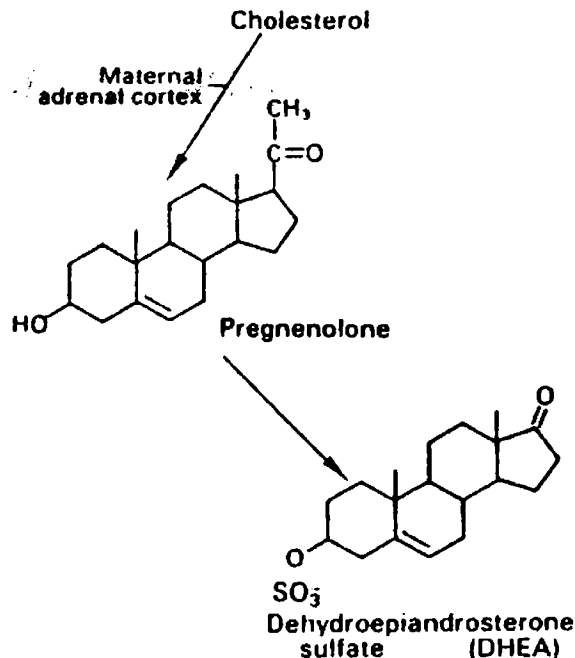


وعند نهاية الثلث الأول من فترة الحمل - تصبح المشيمة المكان الأساسي لتخليق الإستراديول (Estradiol) والإسترون (Estrone). ويتيح الإستريول (Estriol) بكميات كبيرة من المشيمة نتيجة تحويل الـ (16 - OH - dehydroepiandrosterone sulfate) الذي ينتج من كبد وغدد الأدرينال للجنين. ويتيح الإستريول (Estriol) - بكمية كبيرة علي ما يبدو - في الجنين من الإستراديول (Estradiol) الناتج من المشيمة .

ولما كان للجنين دورا هاما وأساسيا في إنتاج الإستترول (Estetrol) والإستريول (Estriol) فقد يعطي قياس مستواهما في الدم فكرة واضحة عن صحة وحيوية الجنين . ويكون حدوث تدهور في صحة أو مشيمة الجنين - خلال الثلث الأخير من الحمل - مصحوبا عادة بانخفاض في مستوى تركيز الإستترول (Estetrol) والإستريول (Estriol) في دم الأم .

٣) الأندروجينات Androgens :

يعتبر الـ dehydroepiandrosterone sulfate الأندروجين (C - 19) الأساسي في السيدات الحوامل . ويبلغ مستواه ١٦٠٠ نانوجرام / مليلتر قبل الحمل ينخفض أثناءه إلى ٨٠٠ نانوجرام / مليلتر عند الولادة . ونوضح فيما يلي تكوين الأندروجينات أثناء الحمل.



ويتحول الكولستيرول إلى برجنانولون ثم إلى (DHEA) dehydroepiandrosterone sulfate كما هو موضح في التفاعلات السابقة . ويعطي إنخفاض مستوى الدم من هذا الهرمون دلالة علي زيادة معدل التفريغ التمثيلي (metabolic clearance) له نتيجة لإستخدام هذا الهرمون لتحوله المشيمة إلى إستروجينات .

(٤) إسترويدات فيتامين (D) :

يرتبط نمو وتطور الجنين أثناء الثلث الأخير من الحمل بزيادة احتياجاته لكمية متزايدة من الكالسيوم لتكوين هيكله العظمي. ويحصل الجنين علي هذا الكالسيوم أساسا من الغذاء أو من كالسيوم الهيكل العظمي للأم. حيث ينتقل عبر المشيمة .وعليه فتملك المشيمة وكلية الجنين القدرة الإنزيمية لتحويل الـ $Vit D_3 - OH - 25$ إلى $Vit D_3 (OH)_2 - 25$ وهي الصورة النشطة هرمونيا من $Vit D_3$ اللازمة للعمليات المرتبطة بالكالسيوم في الأمعاء والعظام .

(٥) البروستاجلاندينات Prostaglandins :

يرتبط إنتاج البروستاجلاندينات ($PGE_2 - PGF_{2\alpha}$) في المشيمة ببدء عملية الولادة . وتوجد القدرة علي تكوين البروستاجلاندينات في الغشاء الساقط القاعدي *Decidua basalis* ويؤثر البروستاجلاندين علي الطبقة العضلية للرحم لتنبه إنزيم الأدينايل سيكلاز .

الانتقال المشيمي للهرمونات :

بينما تمد المشيمة الأموية الجنين بكل المواد الغذائية والإلكتروليتات والماء والفيتامينات وكافة وظائف الإنتاج الحراري والوظائف التنفسية والإخراجية الآزمة لنموه فإنه يظهر - في الوقت نفسه - أهمية المشكلة الهرمونية في توضيح مدى اعتماد الجنين أو إستقلانه عن الأم من جهة العديد من الهرمونات البيبتيدية أو الإستيرويدية. ولما لم يكن هناك إتصال مباشر - عن طريق الدورة الدموية - بين المشيمة الجنينية والمشيمة الأموية فإنه لا يمكن أن تنتقل الهرمونات من إحدهما إلى الأخرى مباشرة. ولقد ثبت عدم نفاذية المشيمة لكل الهرمونات البيبتيدية

وكذا هرمونات الدرقية غير أن للهرمونات الإستيرويدية والكاتيكولامينات (الإبينفرين والنورإبينفرين) القدرة علي الانتقال عبر المشيمة . وعليه فتعمل كل من المشيمة الأموية والجنينية بالتعاون علي إنتاج ونقل الكميات الآزمة من اليروجسترون والإستروجين إلي المشيمة الأموية للحفاظ علي إستمرار الحمل . ويتم الانتقال الهرموني للإستيرويدات بواسطة الإنتشار .

وتبرز - نتيجة النقص العام في إنتقال الهرمونات من الأم إلي الجنين - ضرورة أن يطور الجنين النامي جهازه الهرموني بطريقة متوافقة مع نموه وتطوره . فيجب أن يكون الجهاز الهرموني للجنين عاملا وقادرا علي أن يتولي مسئولياته الخاصة بالبحالات العديدة لوظائفه وذلك قرب حلول موعد ميلاده . غير أنه يبدو وقوع الجنين تحت التنظيم الأساسي للعوامل الفطرية والوراثية أكثر من تأثره بهرمونات المشيمة .

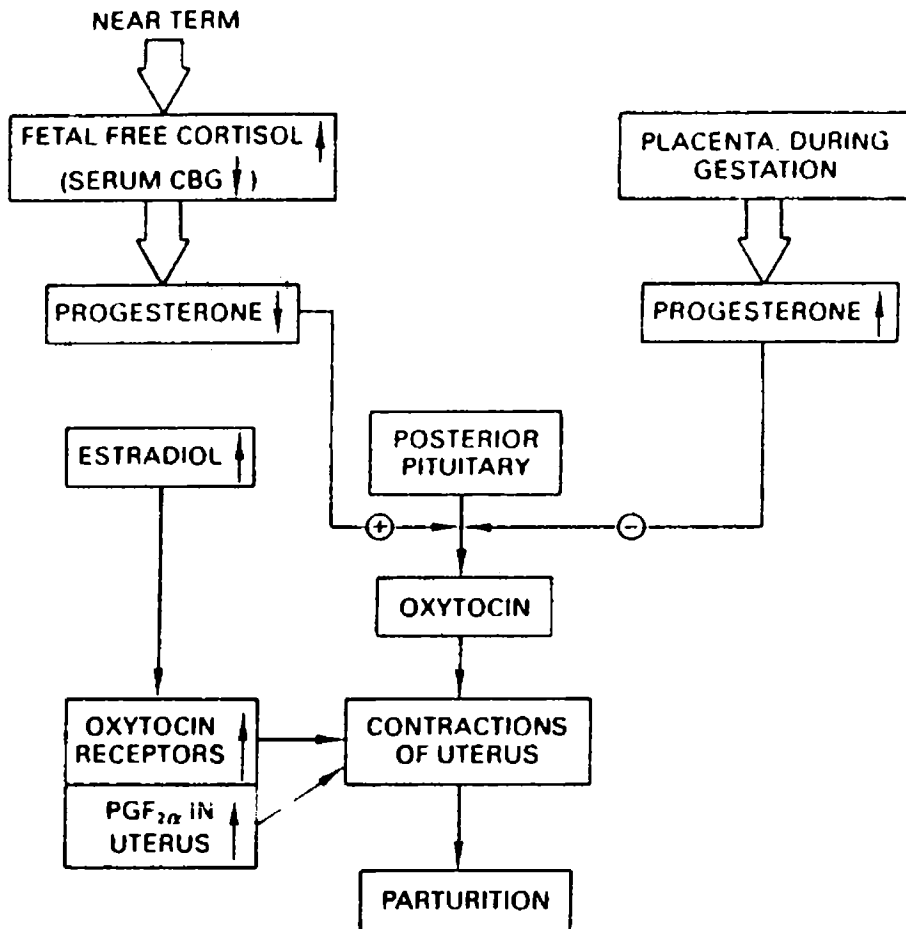
ويلخص الجدول التالي الوظائف الهرمونية في الجنين . حيث يشير السهم المتجه إلي أعلي أو إلي أسفل إلي الزيادة أو النقصان علي التوالي أما (Prob) فتعني إحتمال وال (N) كلمة (Normal)

Hormone	Neuroendocrine transducer			
	Basal secretion	Feedback control	Gland function	Tissue response
GH	↑	—	—	Prob. ↓
PRL	↑	—	—	Prob. N
ACTH	Prob. ↑	Yes	—	N
FSH-LH	Prob. ↑	Yes	—	N
TSH	Prob. ↑	Yes	—	N
AVP	N	—	—	N
Cortisol	—	—	↑	N
Thyroid hormones	—	—	↑	N
Catecholamines	Prob. ↓	—	Prob. ↓	N
Insulin	—	—	↓	Prob. N
Glucagon	—	—	↓	Prob. ↓
PTH	—	—	↓	↓
Calcitonin	—	—	↑	Prob. N

وعند نهاية الثلث الثاني من فترة الحمل – يصبح معدل الإفراز القاعدي لكل هرمونات النخامية مرتفعا ثم ينخفض هذا المعدل بعض الشيء خلال الثلث الثالث من فترة الحمل نتيجة لحدوث تأثير إغذائي عكسي سالب . ويبدأ إنتاج الكورتيزول في جنين الإنسان عند الأسبوع العاشر من الحمل حيث يسزداد إنتاج الكورتيزول والـ Dehydroepiandrosterone عند حدوث التنبيه بواسطة الـ (ACTH) . وينخفض إنتاج كل من الجلوكاجون والإنسولين في الجنين . وقد يكون ذلك انعكاسا للثبات النسبي لسكر الدم في الجنين . ويؤدي الإرتفاع النسبي لكالسيوم سريم الجنين إلى خفض إفراز هرمون الباراثيرويد وتشجيع إفراز هرمون الكالسيتونين . ويعتقد أيضا قدرة كلية الجنين علي إنتاج النواتج التمثيلية الثنائية الهيدروكسيل لفيتامين (D₃) (Dihydroxylated metabolites of Vit D₃) .

الولادة

تختلف موعد الولادة باختلاف أجناس الحيوانات وطول مدة الحمل في كل جنس منها . ففي الإنسان تحدث الولادة بعد الأسبوع ٣٤ : ٣٦ من الحمل . وتمثل بدء عملية الولادة ذروة أو أوج سلسلة معقدة من المظاهر الهرمونية في الأم والجنين . فعند ما يقترب موعد الولادة يصبح الجنين معرضا لإرتفاع كبير جدا في مستويات الجلوكوكورتيكويدات وخاصة الكورتيزول . ويساهم في هذا الإرتفاع في مستوي الكورتيزول الإخفاض الشديد جدا في الجلوبيولين المتحد بالكورتيكوستيرويد (CBG) Corticosteroid binding globulin والذي يعرف بالترانسكورتين Transcortin وذلك في سيرم الجنين ويتحد الجزء الأكبر من الكورتيزول بهذا البروتين . وتسبب الزيادة الكبيرة في الكورتيزول الحر الكثير من التغيرات في المشيمة . كما هو موضح بالشكل التخطيطي التالي الذي يناقش الأدوار المحتملة لهرمون الجلوكوكورتيكويد في الإنهاء الطبيعي للحمل .



ويتم إفراز كمية كبيرة من البروجستيرون طوال مدة الحمل والتي يكون لها تأثيرات عميقة في تطوير غدد الثدي مع إعاقة تأثير هرمون البرولاكتين في تمييز خلايا هـ مما يجعلها غير قادرة علي تكوين بروتينات اللبن . ولا يزال الفرض بإتحاد البروجستيرون المفرز بمستقبلات الجلو كوكورتيكويد الموجودة علي خلايا غدد الثدي بدلا من إتحادها بالكورتيزول ومنع نشاط مستقبلات الجلو كوكورتيكويد والتي تلزم بالإضافة إلي البرولاكتين لتكوين بروتينات اللبن موضع جدل حتي الآن . ويمنع البروجستيرون أيضا إفراز الأوكسيتوزين من النخامية العصبية . ويعتبر ذلك منظم هام حيث يظهر الأوكسيتوزين تأثير قوي علي الإنقباضات الرحمية .

ويرتفع مستوى الكورتيزول الحر قبل الولادة نتيجة لقلة معدل إفراز البروجستيرون من المشيمة لإنخفاض معدل إفراز الـ (hCG) . ويسبب الإنخفاض الحاد الحادث في مستوى البروجستيرون إلي زيادة إفراز الأوكسيتوزين من النخامية العصبية . ويؤثر الكورتيزول علي المشيمة لتنبية تكوين الإستروجين ويتلازم ذلك مع زيادة كمية البروستاجلاندين ($PGF_{2\alpha}$) من الرحم . ويزيد كل من البروستاجلاندين والإستروجين حساسية الرحم لفعل الأوكسيتوزين حيث يحدث الأوكسيتوزين المفرز من النخامية العصبية إنقباض العضلات الناعمة للرحم فيساعد علي خروج الجنين عند الولادة . لذا يعتبر الكورتيزول العامل الرئيسي لبدء الولادة . وقد يلعب الكورتيزول أيضا دورا هاما في توليد الـ Pulmonary surfactant وهي المادة اللازمة لثبات الحويصلات الرئوية ولتخزين الجليكوجين في العضلات الهيكلية والقلبية للجنين وفي الكبد . وقد تساعد هذه العملية الجنين علي تجنب الإجهاد الناتج عن قلة الأكسوجين (hypoxia) أثناء الولادة .

وعلي العموم فإنه علي الرغم من أنه لم يعرف حتي الآن وعلي وجه اليقين حقيقة التغيرات البيوكيميائية والهرمونية المرتبطة بالولادة إلا أنه قد تلعب البروستاجلاندينات التي تنتج علي سطح أغشية خلايا الغشاء الساقط القاعدي (deciduum) وإسترويدات وأوكسيتوزين الجنين بالإضافة إلي الكاتيكولامينات والأوكسيتوزين من الأم دورا رئيسيا في هذا المجال .

إدرار اللبن

LACTATION

إنه من غير الواقع فصل عملية الإدرار عن الحمل . فكل منهما مرتبط بالآخر . حيث تحدث الكثير من التغيرات الهرمونية المرتبطة بإدرار اللبن أثناء الأذوار المبكرة من الحمل . فمن الضروري - مثلا- حدوث نمو في قنوات وفصوص والحويصلات الغدية للثدي أثناء الحمل لتحقيق المقدرة علي إدرار اللبن بعد الولادة . ولقد أوضحت نتائج البحوث علي مشاركة ستة من هرمونات النخامية علي الأقل بالإضافة إلي لاكتوجين المشيمة والإستروجين والبروجسترون والجلوكوكورتيكويدات والثيروكسين والإنسيولين في بعض نواحي النمو والتطور في غدد الثدي . وسوف نتناول فيما يلي بالتفصيل تلك التغيرات التطورية وحصر التأثيرات الهرمونية الضرورية لإدرار اللبن .

يعتبر هرمون البرولاكتين الهرمون البيتيدي الأساسي للإدرار الذي يفرز من النخامية الغدية . وهو عبارة عن بروتين ذو وزن جزيئي ٢٢٥٥٠ يتكون من سلسلة واحدة من عديد البيتيدي مكونة من ١٩٨ حمضا أمينيا . ولقد سبق بيان تركيبه البنائي عند الكلام عن هرمونات النخامية الغدية . ونؤكد هنا ما سبق ذكره من وجود الكثير من التشابه التركيبي بين هرمون البرولاكتين وهرمون النمو . وتنحصر التأثيرات البيولوجية للبرولاكتين في الإناث في تضاعف وتطور ونمو التركيب الخلوي في الثدي وبالتالي فإنه يمكن غدد الثدي - بعد حدوث تنبيه مناسب - من إدرار اللبن . أما دوره في الذكر فغير معروف . وعلي العموم فيحتوي بلازما الفرد الحديث الولادة علي مستويات من البرولاكتين تفوق كثيرا أعلي مستوياته في دم الأم أثناء الحمل أو إدرار اللبن .

ولقد أظهر الإنسيولين أنه ضروري لتكامل وظيفة الضرع أثناء إدرار اللبن حيث

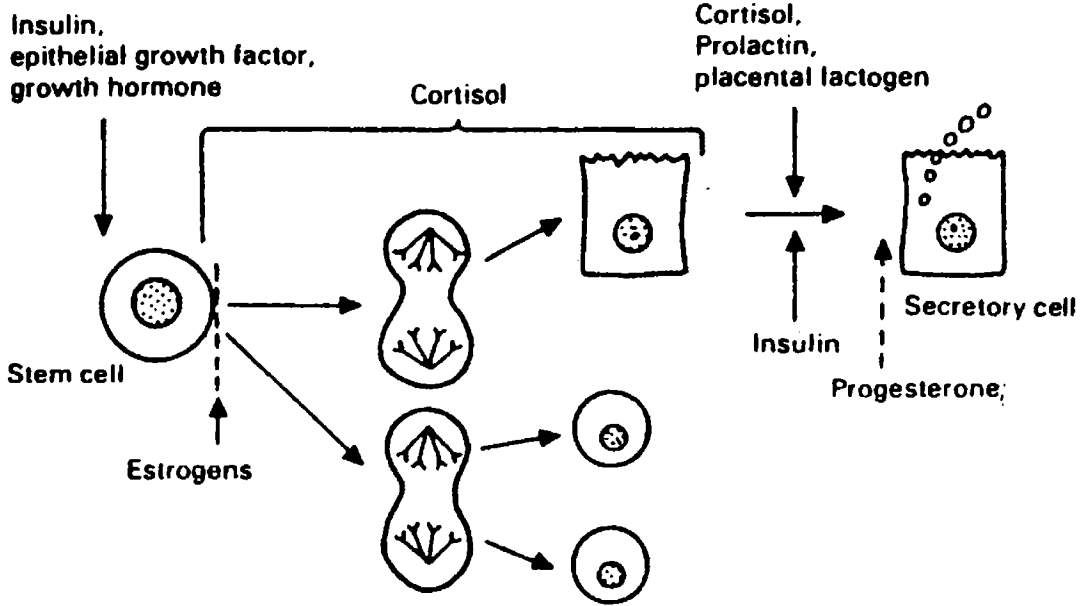
ينبه إستفادة الثدي من الجلوكوز مما يسهل عملية التكوين الليبيدي Lipogenesis . كما يعتبر هرمون الجاردرقية (PTH) ضروري أيضا للوصول إلى إدرار أمثل لللبن . حيث يؤدي نزع الجاردرقية إلى هبوط إدرار اللبن . وقد يكون هذا الهبوط نتيجة لأي من الإحتمالات الآتية أو منها مجتمعة :

- ١) لحدوث تأثيرات مباشرة علي أنسجة الضرع .
 - ٢) لحدوث تأثير خاص علي عملية تحريك الكالسيوم من العظام لإستخدامه في تكوين اللبن.
 - ٣) لحدوث تأثيرات غير مرغوب فيها علي إنتاج الـ (1,25, dihydrovitamin D₃) الذي ينظم إمتصاص الكالسيوم من الأمعاء بكميات كافية لتكوين اللبن . وبالتالي تفادي شدة فقد العظام للكالسيوم نتيجة لإستخدامه في تكوين اللبن .
- ويعتقد أن هرمون الدرقيه هام للإفراز الطبيعي لللبن . فترتبط ظاهرة سيلان اللبن (galactorrhea) بالحيوانات ذات الدرقيه المنخفضة النشاط (hypothyroided) .
- ولا يعتبر أي من الإستروجين أو البروجستيرون ضروريا لتكوين أو إدرار اللبن فلا يؤدي نزع البويضات إلى تقليل أو إيقاف إدرار اللبن .
- وتظهر الهرمونات الإستيرويدية لغدة فوق الكلية أهمية خاصة لبدء تكوين وإفراز اللبن وإستمرار عملية الإدرار.

التنظيم الهرموني لتطور الثدي :

Hormonal regulation of the mammary gland development:

لقد أجريت العديد من الدراسات المكثفة لدراسة التنظيم الهرموني لنمو وتطور الضرع . وتشمل الهرمونات اللازمة لنمو ونضج الغدد اللبنية ثلاثة هرمونات هي البرولاكتين والإنسيولين والكورتيزول . وفيما يلي نوضح تأثيرات البرولاكتين علي تطور وتنظيم الخلايا الإفرازية للثدي :



ويوضح الشكل السابق خطوات تطور الخلايا المفترزة لللبن من الخلايا الطبيعية الأساسية Stem precursors ويمكن تقسيم تلك الخطوات إلى مرحلتين هما مرحلة التضاعف أو الإنقسام (Proliferation phase) ثم مرحلة التميز أو التطور (differentiative phase).

أولاً : طور التضاعف أو الإنقسام Proliferation phase :

تنقسم الخلية الأساسية (الجزعية) Stem cells إلى خلايا طبيعية Precursors أو أي نوع آخر من الخلايا. وتقع هذه المرحلة تحت التأثير المنظم للإنسولين وعامل النمو للبشرة المسمى (Epidermal Growth Factor EGF) وهرمون النمو حيث تعمل كل هذه الهرمونات على تشجيع عملية الإنقسام. وقد يساعد البرولاكتين على زيادة حساسية الخلايا الأساسية لفعل هرمون الإنسولين. كما قد يعمل كعامل مساعد لعملية الإنقسام الخلوي. ويعمل البرولاكتين كذلك على زيادة تكوين مستقبلاته على الخلايا كما قد يزيد من مستوي البروتينات المرتبطة بالـ (cAMP) في السائل سيتوبلازمي للخلايا. وينظم الثيروكسين كمية

البرولاكتين المتاحة لخلايا الثدي . ولما كان كل من الـ (TSH) والبرولاكتين يقعان تحت التأثير المنظم لهرمون الـ (TRH) المفرز من الهيبوثالاماس والذي يتأثر عكسيا بمستوي هرمون الدرقية في الدم فإنه تنخفض الإشارة المنبهة لإفراز كل من البرولاكتين والـ (TSH) بزيادة إفراز الثيروكسين . وعليه فلمستوي هرمونات الدرقية في الأنثى أهمية كبيرة في تحديد كمية البرولاكتين المفرزة .

ثانيا : طور التميز الخلوي Differentiative Phase :

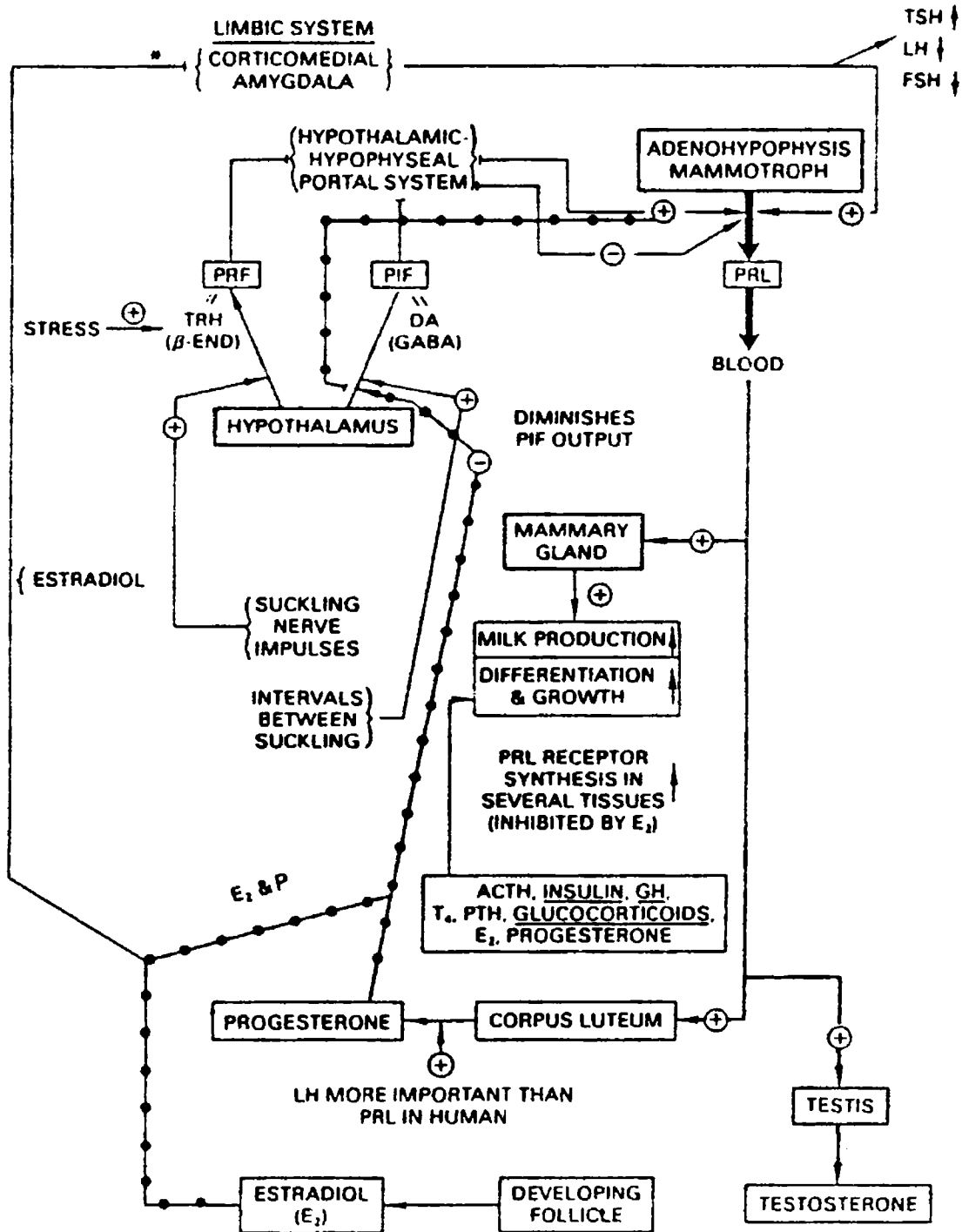
تلعب العديد من الهرمونات مثل البرولاكتين والإنسيولين والجلوكوكورتيكويدات (Hydrocortisone = Cortisol) دورا في هذا الظور . ولقد أمكن ظهور الخلايا الإفرازية في الثدي حتي في غياب البرولاكتين غير أنه لا تكون هذه الخلايا غير قادرة علي إنتاج مكونات اللبن . وقد تقع الأحماض النووية (mRNAs) الخاصة بالتخليق الحيوي لبروتينات اللبن تحت التأثير المنظم للبرولاكتين . غير أنه قد يكون للكورتيزون دورا في هذا الشأن . فقد يكون لازما لعمل البرولاكتين في المساعدة علي تكوين تلك الأحماض النووية (mRNAs) المكونة لبروتينات اللبن. فإذا كانت الجلوكوكورتيكويدات لازمة لتكوين بروتينات اللبن علي هذا النحو فإن المرء لا يمكن أن يصل إلي تفسير مقنع لطبيعة تأثير المستوي العالي من هرمون البروجستيرون أثناء الحمل في منع تكوين اللبن أثناء الحمل . ولما كان البروجستيرون منافس قوي للجلوكوكورتيكويدات في مستقبلاتها علي حدر الخلايا المستهدفة . فإن المستوي العالي من البروجستيرون أثناء الحمل يعمل علي زيادة شدة هذه المنافسة حيث يشغل البروجستيرون معظم مستقبلات الجلوكوكورتيكويدات. غير أنه ينخفض مستوي البروجستيرون المفرز من المشيمة إنخفاضاً شديداً عند نهاية الحمل وبذا تصبح مستقبلات الجلوكوكورتيكويدات شاغرة بدرجة تسمح للكورتيزول من الارتباط بها مما يؤدي إلي تنبيه إفراز البرولاكتين الذي يعمل علي تكوين الأحماض النووية (mRNAs) الخاصة

بتكوين بروتينات اللبن .

ونود أن نؤكد أهمية التأثيرات الخاصة بالإستروجين والبروجستينات في تنبيه تطور الغدد اللبنية . فيعمل الإستراديول علي تنبيه تطور القنوات اللبنية كما يعمل علي خفض الدوبامين والذي يعتقد أنه عامل تثبيط البرولاكتين (PIF) بينما يعمل البروجستيرون علي تنبيه تطور الحويصلات الغدية في الثدي بالإضافة إلي خفضة لمستوي الـ (PIF) . وعليه فعلي الرغم من إفراز البرولاكتين أثناء الحمل وتطور الغدد اللبنية إلا أنها تصبح غير قادرة علي تكوين اللبن نظرا لإرتفاع مستوي البروجستيرون الذي يمنع إرتباط الجلو كورتيكويدات بمستقبلاتها الموجودة علي حدر الخلايا اللبنية الإفرازية .

ويوضح الشكل التالي تنظيم إفراز البرولاكتين من النخامية الغدية مع ملخص

لتأثيراته البيولوجية . ولقد أوضحنا الفعل المنبه بالرمز (+) والفعل المثبط بالرمز (-)



التنظيم الهرموني لإفراز اللبن

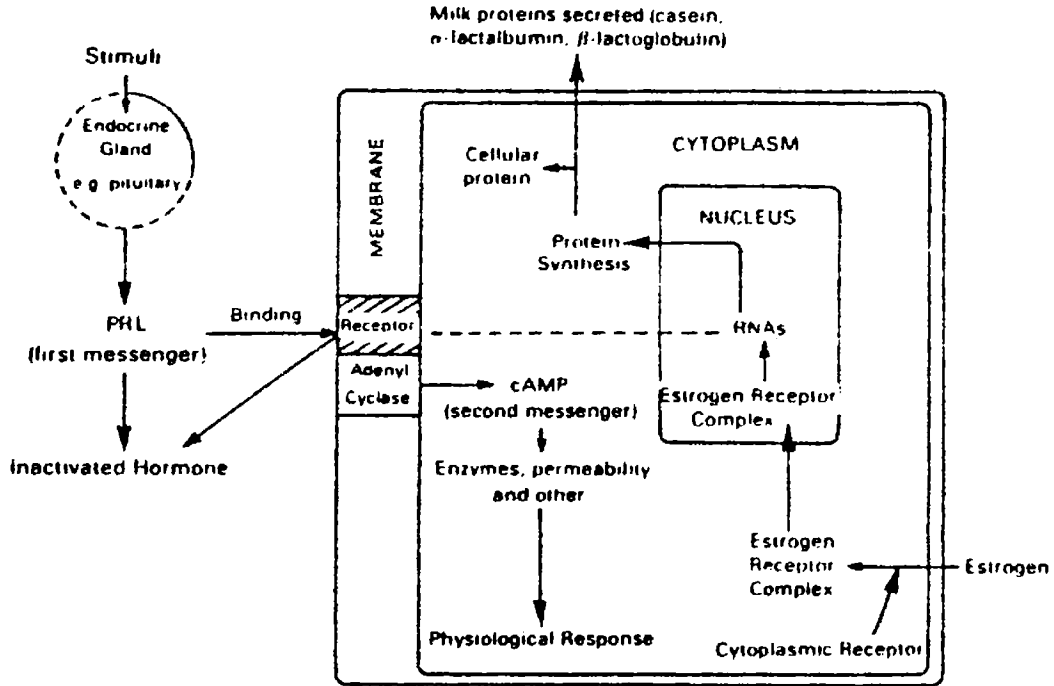
Hormonal Regulation of Lactation

التأثيرات على بروتينات اللبن : Effects on Milk Proteins

يسود الاعتقاد - بصفة عامة - علي إحتواء جدر خلايا الثدي المكونة لبروتينات اللبن علي مستقبلات خاصة هرمون اللبولاكتين . إلا أنه لم يمكن حتي الآن إثبات وجود تأثير تنبيهي للربولاكتين علي إنزيم الأدينيل سيكلاز (Adenyl cyclases) . إلا أنه ثبت حدوث تنشيط لنواة الخلية الثديية الإفرازية يؤدي إلي زيادة معدل تكوين الأحماض النووية (mRNAs) الخاصة بتكوين بروتينات اللبن والتي تشمل الكازين وألفا لاكت ألبومين - α (Lactalbumin) والبيتا لاكتوجلوبولين (β - Lactoglobulin)

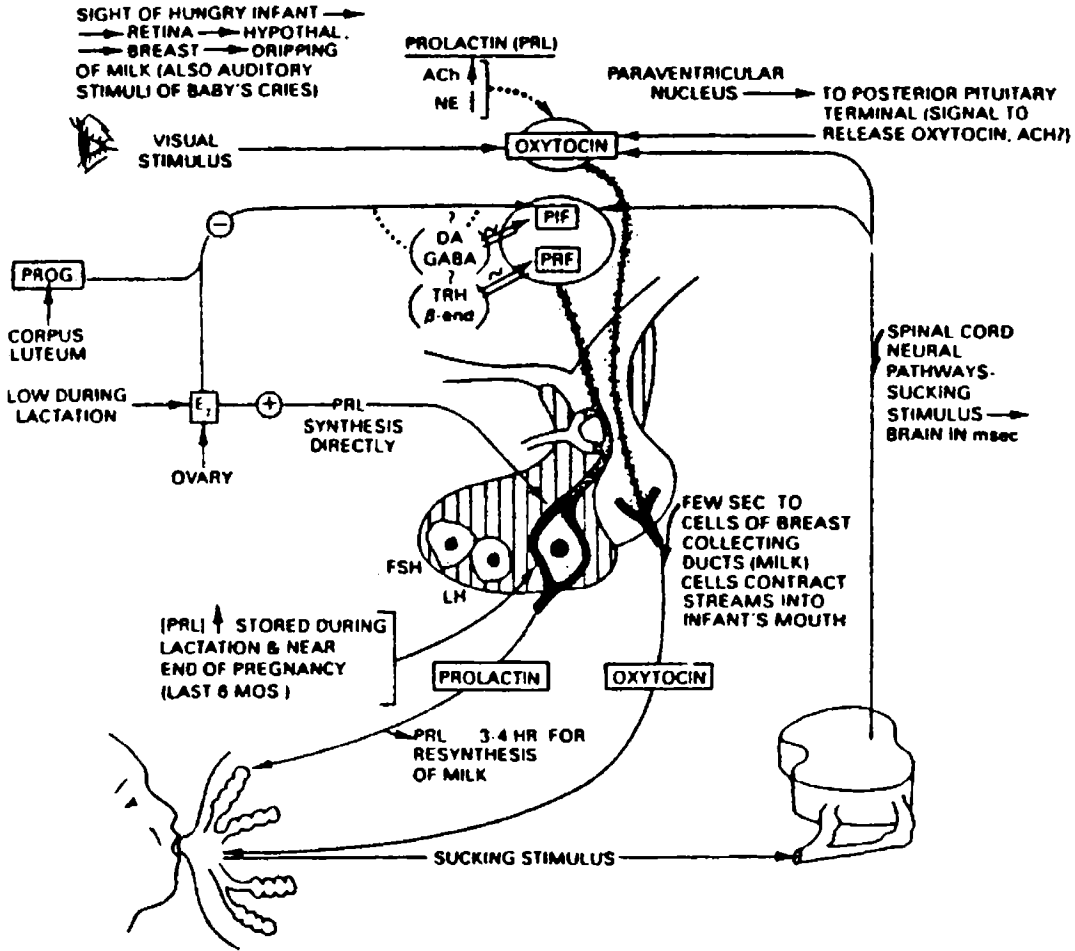
والشكل التالي يمثل النموذج المقترح لتأثيرات اللبولاكتين والإستروجين علي

تكوينات بروتينات اللبن في الخلايا الثديية الإفرازية .



تأثير الرضاعة علي معدل إفراز البرولاكتين :

يمكن تلخيص التنظيم الهرموني العصبي للرضاعة وإدارة اللبن بالرسم التالي :



وفي هذا الشكل يتبين إفراز البرولاكتين من خلايا الـ (Mammotrope) الموجودة

في النخامية الغدية نتيجة لإفتراس إفراز زوج من العوامل من الهيبوثالاماس :

الأول عامل إفراز البرولاكتين (PRL) والثاني عامل إفراز البرولاكتين (PRF) والذي قد

يكون مشابها هرمون إفراز الهرمون المنبه للدرقية (TRH) حيث يسبب الـ (TRH) إفراز

البرولاكتين من خلايا الـ (Mammotrope) الموجودة في النخامية الغدية .

والثاني عامل تثبيط البرولاكتين (PIF) والذي يرتبط بالدوبامين (Dopamin (DA) أو قد يكون مطابقا له حيث يقوم بتثبيط إفراز البرولاكتين .

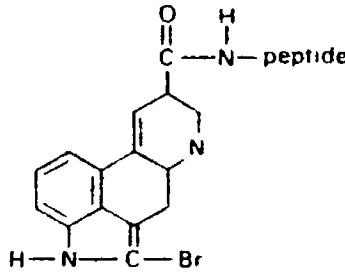
بالإضافة إلى وجود بعض الهرمونات الأخرى التي تؤثر أو تحور من معدل إفراز البرولاكتين إما عن طريق تحوير تأثير عامل إفرازه من الهيبوثالاماس أو عن طريق تأثيرها المباشر على النخامية الغدية . فيعمل البروجسترون والإستروجين على تثبيط الدوبامين (عامل تثبيط البرولاكتين) وبالتالي يزيد معدل إفراز البرولاكتين . ويؤثر الإستراديول مباشرة على خلايا الـ Mammothrope لإحداث إفراز البرولاكتين . ويفرز البيتا إندورفين (β - endorphin) في حالات الإجهاد عن طريق هرمون الـ (β - LPH) في خلايا الـ Corticotrope في النخامية الغدية والذي يعمل على إفراز البرولاكتين من الـ Mammothrope . أما الكورتيزول (هرمون الإجهاد) فيؤثر عكسيا على الـ Mammothrope لتثبيط إفراز البرولاكتين .

وتسيطر الإشارات الصادرة من النبضات العصبية الناتجة من الرضاعة حيث تنتقل عن طريق العمود الفقري لتصل إلى المخ في فترة من الزمن مثل المللي دقيقة (millisecond) إذا حاز التعبير حيث يسبب إفراز سريع لعامل إفراز البرولاكتين (PRF) أو الـ (TRH) والذي يؤثر بدوره على خلايا الـ Mammothrope لإفراز البرولاكتين . ويمكن إحداث ذلك عن طريق الخلايا العصبية المفرزة للسيراتونين (Seratonegic neurons) أو تنبيه الخلايا العصبية المفرزة للبيتا إندورفين (β -Endorphinergic neurons) والتي يمكن لها أيضا من إحداث إفراز للبرولاكتين .

كما يمثل الشكل السابق أهم التأثيرات التنبيهية للرضاعة . حيث تعمل الرضاعة على زيادة معدل إفراز البرولاكتين في الدورة الدموية في أقل من دقائق معدودة ويسمى هذه الفترة بمرحلة الإفراغ النخامي للبرولاكتين (Pituitary depletion stage) وتتوقف كمية المفراز من البرولاكتين في هذه الفترة على طول مدة الرضاعة السابقة . يفرز البرولاكتين في الدورة

الدموية بعد فترة التحضير بمعدل ثابت دقيقة بدقيقة غير متأثرة بطول فترة الرضاعة السابقة ويستمر هذا المعدل الإفرازي ثابتا حتي تنتهي كمية البرولاكتين في النخامية الغدية . ويعمل عامل تثبيط البرولاكتين (PIF) - والذي يزداد إفرازه ما بين الرضعات - علي تثبيط إفراز البرولاكتين في أثناء فترات توقف الرضاعة .

هذا ويعمل البروموكريبتين Bromocriptin أو الـ 2 brome - α - ergocryptine (وهو مركب دوائي) كعامل مثبط للبرولاكتين يستخدم في الأوساط الطبية العلاجية والبحثية ويقلل هذا المستحضر من معدل تخليق هرمون البرولاكتين بالإضافة إلي زيادة معدل تحلله . وفيما يلي التركيب الكيميائي البنائي للبروموكريبتين :



ويستعمل هذا المستحضر أيضا لإيقاف إنتاج اللبن أثناء الفطام . كما يمنع هذا المستحضر تطور مرض التهاب الضرع والالتهابات الناتجة عن الإصابات الميكروبية للضرع . كما يستخدم هذا المستحضر تجريبيا لمعرفة إمكانية إيقاف النمو السرطانية في الضرع والتي تسبب من زيادة معدل إفراز البرولاكتين . ولقد قام المؤلف بإجراء تجارب علي إمكانية استخدام هذا العقار لكسر فترات الراحة بين دورات الشبق وعلاج التفويت في الأغنام وثبت نجاح هذا العقار في هذا الصدد .

هرمونات الكلية Hormones of the Kidney

مقدمة :

تلعب الكلي دورا ضروريا لحفظ حياة الكائنات الراقية ليس من حيث أهميتها في حفظ درجة ثبات العديد من مكونات السائل البين الخلوي والتخلص من نواتج التمثيل الغذائي النيتروجينية الضارة فحسب بل من حيث كونها عضو أو غدة صماء أيضا . فالكلي من الوجهة الهرمونية مصدرا لتكوين الرنين (renin) - وهو إنزيم ذو نشاط محلل للبروتين (Proteolytic enzyme) يؤثر علي بروتين البلازما (α_2 - globulin) لإنتاج موسعات شريانية هرمونية (Hormonal angiotensins) والتي تؤثر بدورها علي قشرة غدة فوق الكلية لتنبية تخليق وإفراز الألدوستيرون - بالإضافة إلي الهرمونات التالية :

- (١) Erythropoietin وهو هرمون بيتيدي لازم لتكوين كرات الدم الحمراء (Erythropoiesis) في نخاع العظام .
- (٢) 1,25, dihydroxy - vitamin D₃ وهي الصورة الهرمونية النشطة لفيتامين (D) اللازمة لحفظ الثبات الذاتي للكالسيوم في الجسم .
- (٣) Kallikreins وهي مجموعة من إنزيمات البروتياز سيرين (Serine proteases) ذات التركيب الكيميائي (CH₂OHCHNH₂COOH) والتي تعمل علي بروتينات الدم لتكون الـ (Bradykinin) وهو موسع فعال للأوعية الدموية (Potent Vasodilator) .
وتعمل الكلي - بالإضافة إلي ذلك - كعضو مستهدف للعديد من التأثيرات الهرمونية . والجدول التالي يلخص النواحي الهرمونية للكلي سواء كغدة صماء مفرزة لبعض الهرمونات أو كعضو مستهدف لبعض الهرمونات الأخرى .

تأثيراتها	الأعضاء الأساسية المستهدفة	هرمون الكلي
تنبيه تكوين الكرات الحمراء حفظ الثبات الذاتي للكالسيوم تنظيم إنتاج الألدوستيرون من قشرة غدة فوق الكلية . إنتاج الكينينات (Kinins) مثل Pradykinin وهي موسعات فعالة للشرايين. جهاز مجاورات للكيينات الكلوية Juxtaglomerular	نخاع العظام الأمعاء - العظام - الكلي الدم لتنظيم تكوين الموسعات الشريانية الهرمونية Angiotensin بروتين α_2 globulin في السرم الكلي	Erythropoietin 1,25-dihydroxyvitaminD ₃ إنزيم الرينين (Renin) Prekallikreins البروستا-لاندينات

* الرينين يعتبر إنزيم من الناحية التكنيكية ولا يعتبر هرمون من الوجهة الكلاسيكية أو من حيث التعريف الحديث للهرمون .

أما الهرمونات التي تؤثر علي الكلي فهي :

(١) الألدوستيرون (Aldosterone) (٢) 1,25,dihydroxy - vitamin D₃

(٣) عامل الـ Atrial natriuretic factor (ANF) or Atriopeptin

(٤) الفازوبرسين (Vasopressin) (٥) البروستاجلاندينات (Prostaglandins)

(٦) الكورتيزول (Cortisol) (٧) الثيروكسين (Thyroxin)

٨) الإنسولين (Insulin) ٩) الجلوكاجون (Glucagon)

١٠) الكاتيكولامينات (Catecholamins) وتشمل الإبينفرين والنورإبينفرين

ولقد عرف J. Peters عام ١٨٣٥ الوظيفة الفسيولوجية للكليباتها تعمل كأحد الحراس النهائيين (ultimate guardians) لمكونات البيئة الداخلية . ومن هذه الوجهة تشغل الكلي مكانا فريدا في سلسلة العمليات الفسيولوجية بجسم الكائن الحي في كونها تعمل كعضو نهائي أو أخير للتعريف بمستوي الماء والمكونات الإلكتروليتية بالإضافة إلى العديد من المركبات العضوية ذات الأوزان الجزيئية الصغيرة في الجسم وحفظ تلك المستويات ثابتة . كما تلعب الكلي - بالإضافة إلى ذلك - دورا فسيولوجيا هاما للحفاظ علي الإتزان الحامضي القلوي (Acid-base balance) الملائم . لذا فإنه ليس بمستغرب أن تكون الكلي مصدرا لإنتاج العديد من الهرمونات بالإضافة إلى كونها هدفا للعديد من التأثيرات الهرمونية الأخرى . ولعل التكوين التشريحي والخلوي للكلي هو الذي يعطي لها القدرة التنظيمية في الجسم علي إنتاج هرموناتها بالإضافة إلى تنظيم الإستجابات البيولوجية للعديد من الهرمونات المؤثرة علي درجة الثبات الذاتي لإلكتروليتات في الجسم .

العلاقات المورفولوجية - التشريحية - الخلوية - الفسيولوجية للكلي :

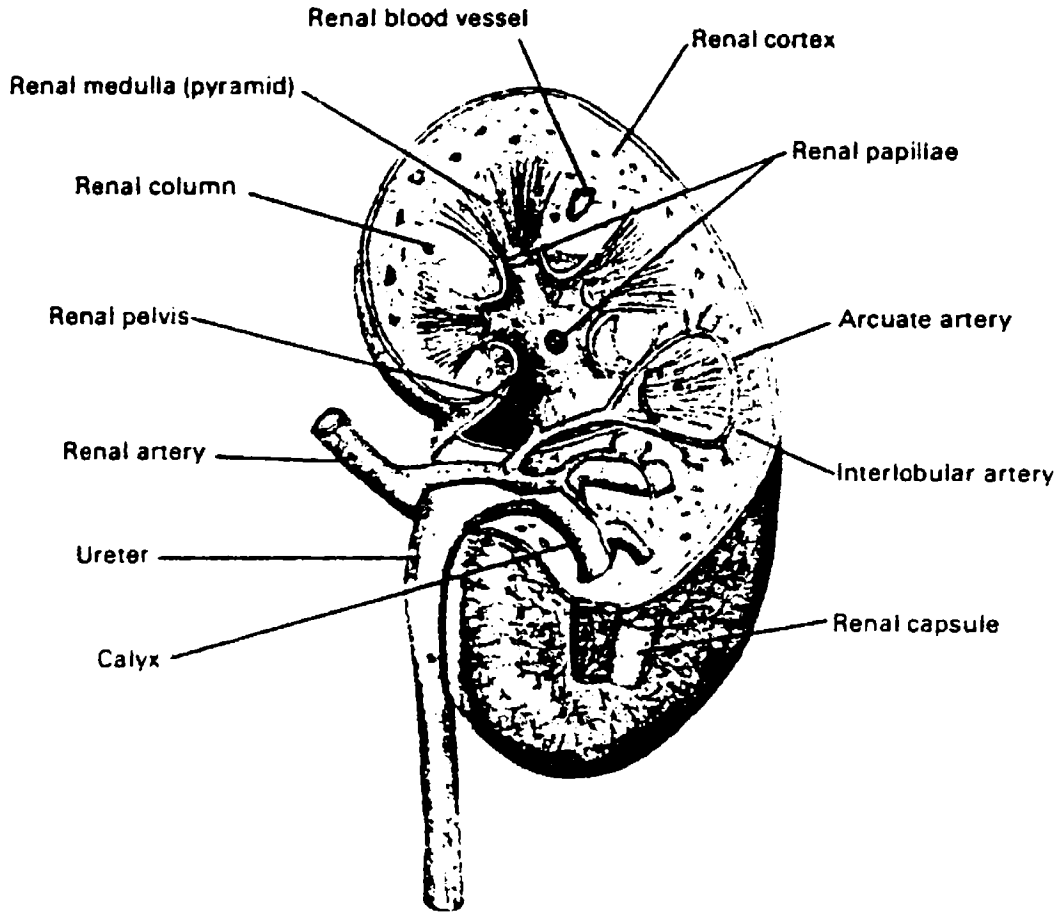
١) التركيب العام Gross structure :

تقع الكليتان - داخل غلاف ليفي - داخل التجويف البطني متخذة شكل حبة الفاصوليا . وتوحد تجويف أو نقرة (hilus) عند الجزء الوسطي من الحافة المحدبة للكلي تحتوي علي كل الأوعية الدموية والأعصاب الخاصة بالكلي بالإضافة إلى الحالب .

ويوضح الشكل التالي قطاعا عرضيا في كلية الإنسان حيث يوجد ثلاثة مناطق هي :

١) حوض الكلية (Renal Pelvis) ٢) قشرة الكلية (Renal Cortex)

٣) نخاع الكلية (Renal Medulla)



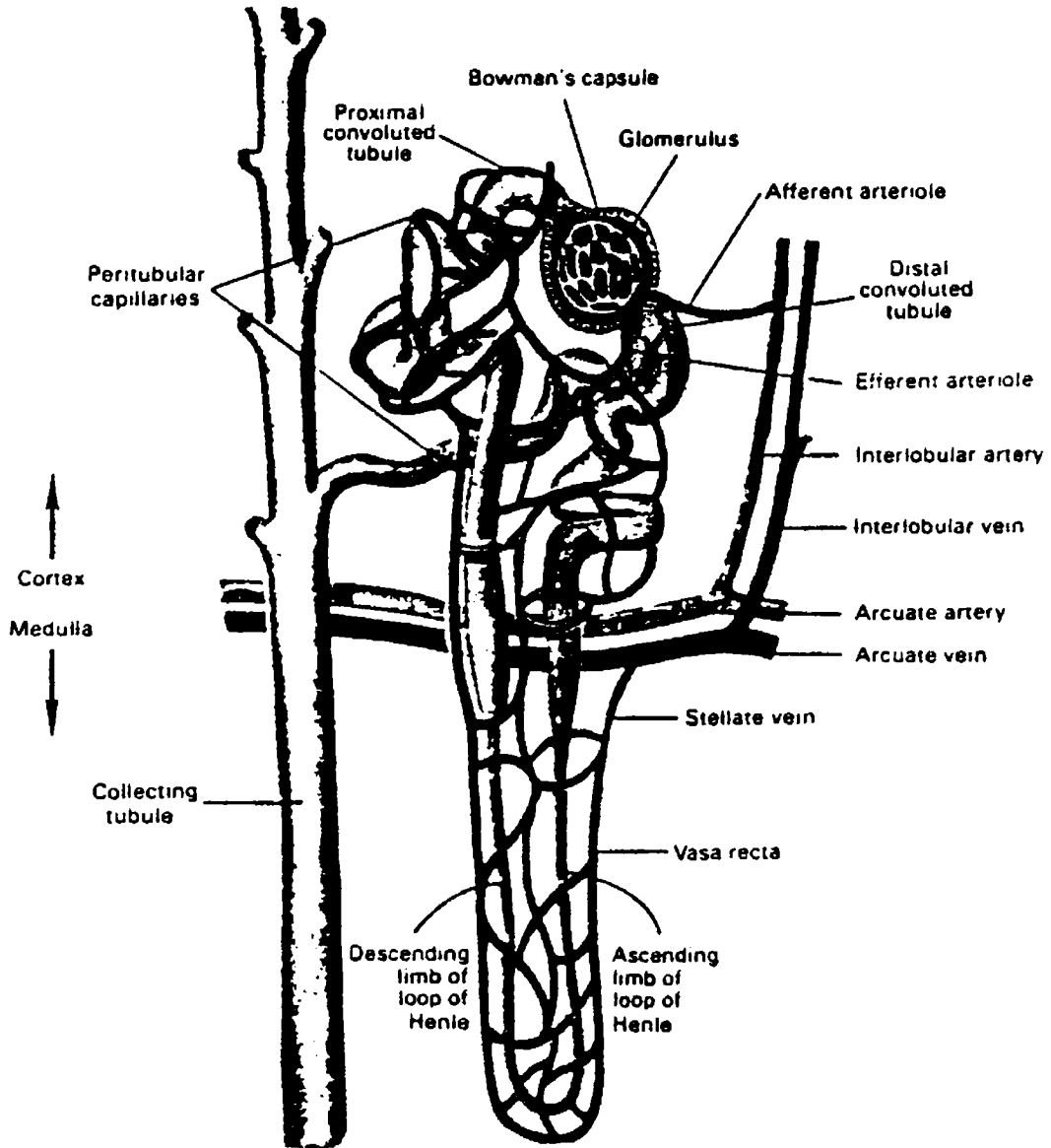
ويتجمع البول من جميع مناطق الكلية في حوض الكلية الذي يتصل بالنهاية العلوية للحالب . أما نخاع الكلية فيكون الجزء الداخلي من الكلية ويتكون من كتل كلوية هرمية تسمى (بالـ pyramids) . أما قشرة الكلية فهي الجزء الخارجي منها .

التركيب الميكروسكوبي Microscopic structure :

يعتبر النفرون (Nephron) الوحدة الوظيفية الأساسية في الكلية . وهي الوحدة التشريحية المسئولة عن تكوين البول كنتيجة لترشيحه من الدم وما يستتبع ذلك من إعادة الامتصاص والإفراز الاختياري لمكونات البول الراشح وتكوين البول علي صورته النهائية .

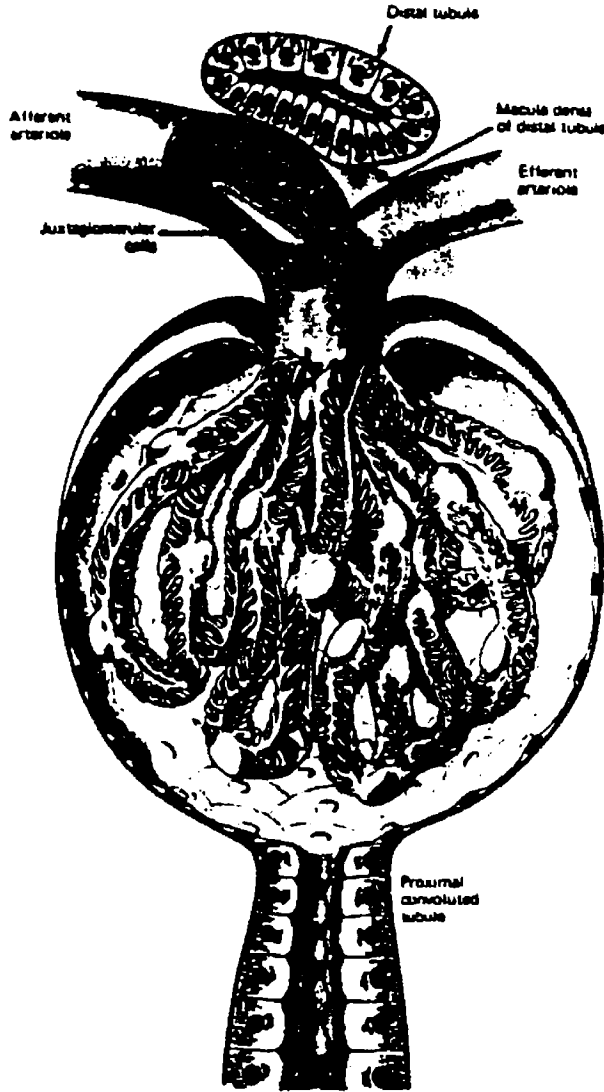
ويصور الشكل التالي رسماً تخطيطياً للوحدة البولية (النفرون Nephron) والجهاز

الوعائي الدموي المتصل بها :



وتتكون كل وحدة بولية من أنبيبات كلوية (Renal tubule) توجد أساسا في نخاع الكلية والكروية الكلوية (Renal corpuscle) والتي تقع في قشرة الكلية وتتكون من الكبيبة (glomerulus) محاطة بمحفظة (capsule) تعرف بمحفظة بومان (Bowman's capsule) . والشكل التالي يمثل قطاعا عرضيا في الكروية الكلوية . ويبين الجزء العلوي منها الوعائين الوارد (afferent) والصادر (efferent) والبقعة الكثيفة (macula densa) . ويلاحظ في الشكل

خلايا مجاورات الكريات الكلوية (Juxtaglomerular cells) الموجودة علي حدار الوعاء الوارد
ويعطي الخلايا القدمية (Podocytes) الأوعية الدموية في الكرية الكلوية والتي تقع أنويتها علي
سطح الخلية . ويمكن مشاهدة زوائد هذه الخلايا . لاحظ خلايا الطبقة الجدارية لمحفظة بومان .
ويبين الجزء السفلي من الرسم الأنبيبة الملتفة القريبة (Proximal convoluted tubule) .



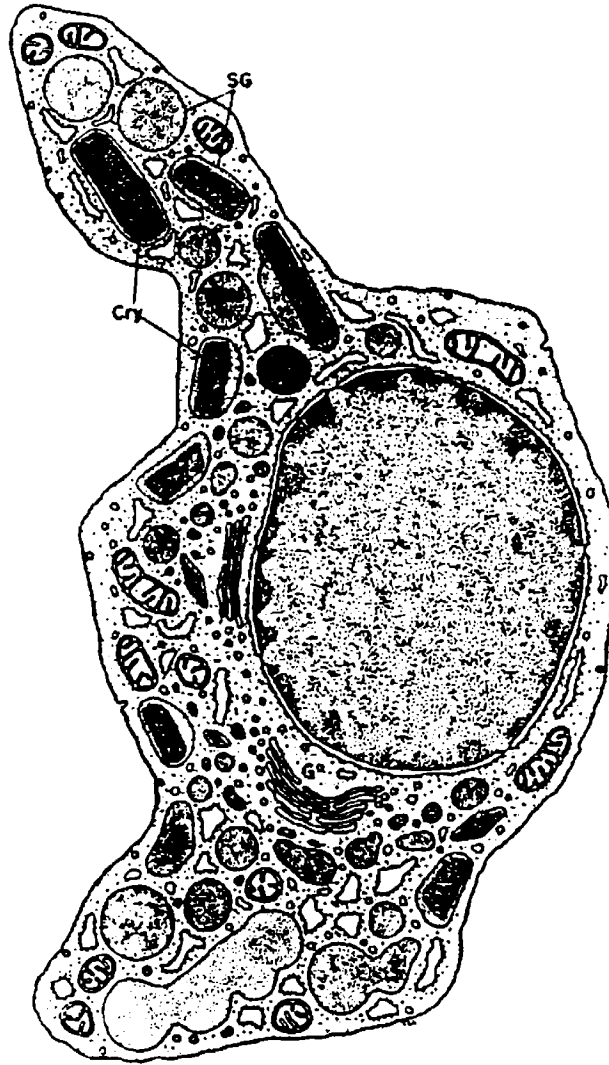
والكلىة الكلوىة تركىب عالى الكفاءة ىحتوى على مجموعة من الأوعىة الدموىة تقع بىن شرىانىن وىسمى الوعاء الدموى الذى ىنقل الدم إلى الكلىة بالوعاء الوارد (afferent arteriole) وىنقسم إلى ٤٠:٦٠ عروة أو أنشوطة (Loop) وعائىة تتحد بدورها مرة أخرى مكونة طرىق خارج للدم ىعرف بالوعاء الصادر (efferent arteriole) . ىتفرع الوعاء الصادر مكونا شبكة من الأوعىة تحىط بالأنىبىة الكلوىة . وىرتبط بىخلایا الوعاء الصادر عنقود من الخلایا ىعرف بىاسم خلایا مجاورات الكلىات الكلوىة (Juxtaglomerular cells) وىرمز لها إىختصارا بىاسم (JG cells) وتعتبر تلك الخلایا مصدر إنتاج إنزىم الرىنىن .

وتكون محفظة بومان (Bowman's capsule) بداة الأنىبىة الكلوىة . وىوجد فى هذه المحفظة خلایا متخصصة تعرف بالخلایا القدمة (Podocytes) تكون ثقوب بأبعاد حزبىة تمكنها من تحجىم أو منع مرور المركبات ذات الجزىئات الكبىرة من الدم إلى الكلىة الكلوىة وبالتالى لا تفتذ إلا المركبات ذات الجزىئات الصغىرة أثناء عملىة الترشىح .

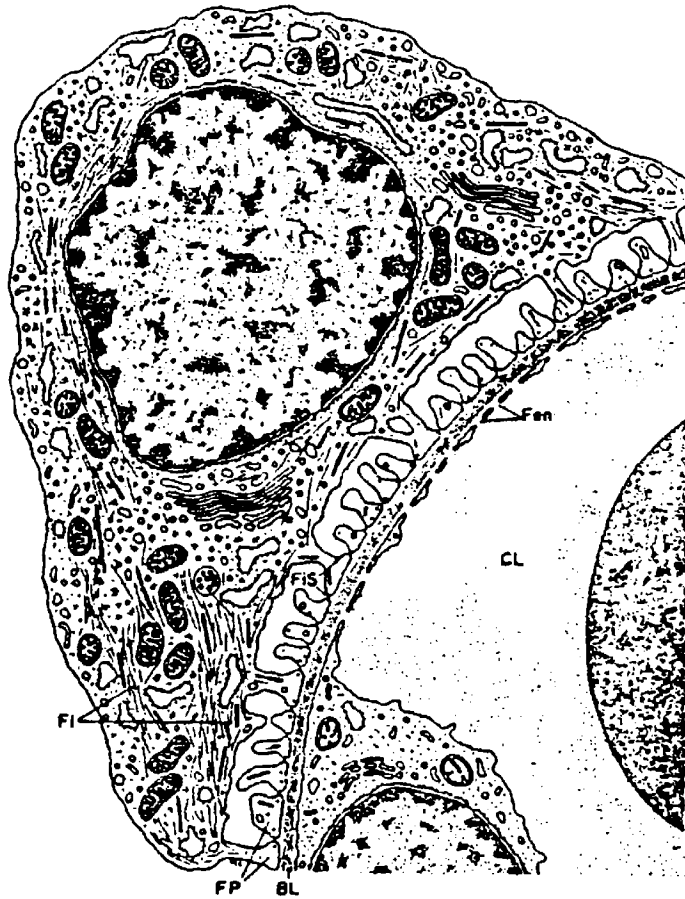
وتكون الأنىبىة الكلوىة من الجزء الملتف القرىب Proximal convoluted tubule والجزء القاعدى distal tubule وإىخشاء هنلى Loop of henle . بالإضافة إلى التفرغات الوعائىة التى تلتف حولها . وىتصل الجزء القاعدى لكل أنىبىة كلوىة بالوعاء الوارد لكلىتها وتسمى نقطة الإىصال بىنها وىبن كلىتها بالبقعة الكثىفة Macula densa والسى تتداخل مع خلایا مجاورات الكلىات الكلوىة (Juxtaglomerular cells) . وعلىه فىسمح هذا التخصص التشرىحى بحدوث الإىصال الفسىولوجى التمشلى الهرمونى بىن الأنىبىة البعىدة المحتوىة على البول الخارج والشرىان الوارد المحتوى على الدم الداىل إلى الكلىة الكلوىة لترشىحه .

وتصب الأنىبىة الملتفة البعىدة فى فرع من القنوات المجمعة Collecting ducts والسى تصب بدورها فى القناة المجمعة الرئىسبة المتصلة بشبكة الخلمات الكلوىة Renal papillae السى تمر خلال الأهرامات الكلوىة إلى حوض الكلى .

ويعمل الشكل التالي خلية مجاورات الكريات الكلوية (Juxtaglomerular cells) التي تقع عند مصب الوعاء الوارد قبل دخوله إلى الكرية الكلوية مباشرة . وتعتبر هذه الخلايا مصدر إفراز إنزيم الرينين . لاحظ أن الخلية غير منتظمة الشكل إلى حد كبير وتحتوي على كريات إفرازية (SG) وتركيبات بللورية داخلية (cry) .



أما الشكل التالي فيمثل الخلية الطلائية للكرية الكلوية (Glomerular epithelial cell) والأوعية الشعرية (capillary). (BL) الصفيحة القاعدية - (CI) التحوييف الشعري - (Fen) الثغور أو الفتحات - (FP) الزوائد القدمية الثانوية أو الـ Pedicals - (FL) الأسواط. ويرشح السائل القادم من أوعية الكرية الكلوية خلال المسافة المحيطة بمحفظة بومان لذا يجب أن يمر هذا السائل خلال فتحات الترشيح المحصورة بين الزوائد القدمية لخلايا الـ Podocytes.



وفيما يلي نورد أشكالاً توضح مقارنة بين تركيب خلايا الأجزاء المختلفة من الأنبيبة الكلوية وخلية القناة الجامعة .

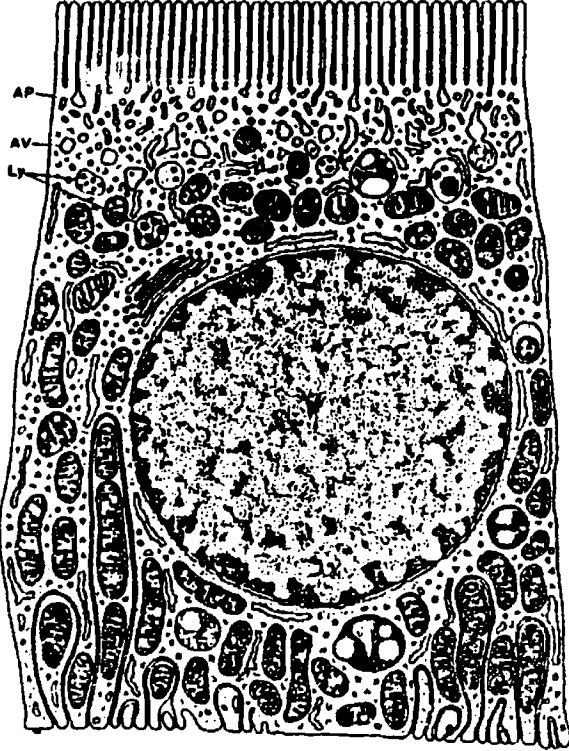
(A) خلية طلائية للأنبيبة الملتفة القريبة (proximal tubule epithelial cell) والتي تحتوي سطحها القمي علي حلقات دقيقة (microvilli) ويمتلئ سيتوبلازمها بالميتوكوندريا المستطيلة . وتحتوي الخلية علي ثقب قمية (AP) (Apical Pits) وفراغات قمية (AV) أي Apical Vesicles وليزوسومات (Ly) .

(B) خلية طلائية لإنحاء هنلي (Epithelial cell of loop of Henle) لاحظ العدد الغير كثيف من الحلقات الدقيقة التي تختلف في الطول والواقعة علي حافة سطح الخلية .

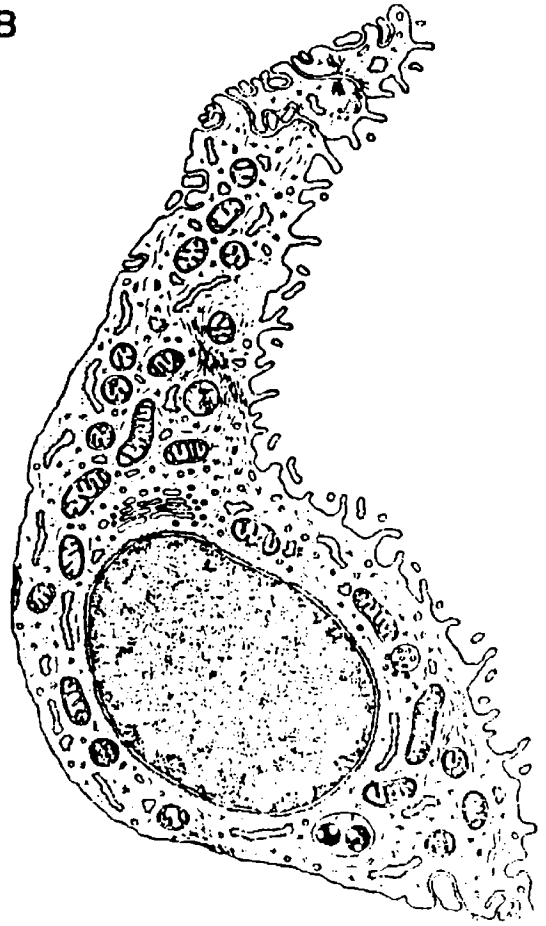
(C) خلية طلائية للأنبيبة الملتفة البعيدة (Distal tubule epithelial cell) لاحظ تعدد الحواف والأعداد الكبيرة من الميتوكوندريا المستطيلة (M) ووجود فراغات (V) . وقد يكون ذلك ضروريا للخلية لإنتاج الطاقة اللازمة للإنتقال الأيوني .

(D) خلية طلائية للقناة الجامعة (Collecting duct epithelial cell) والتي يختلف شكلها بين المكعبي والعمادي .

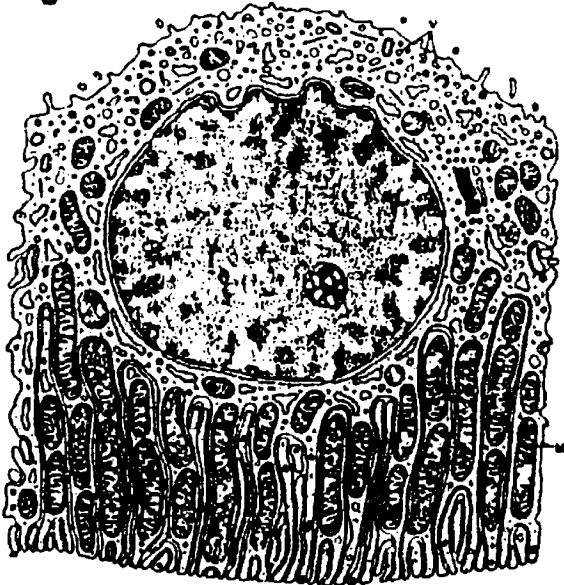
A



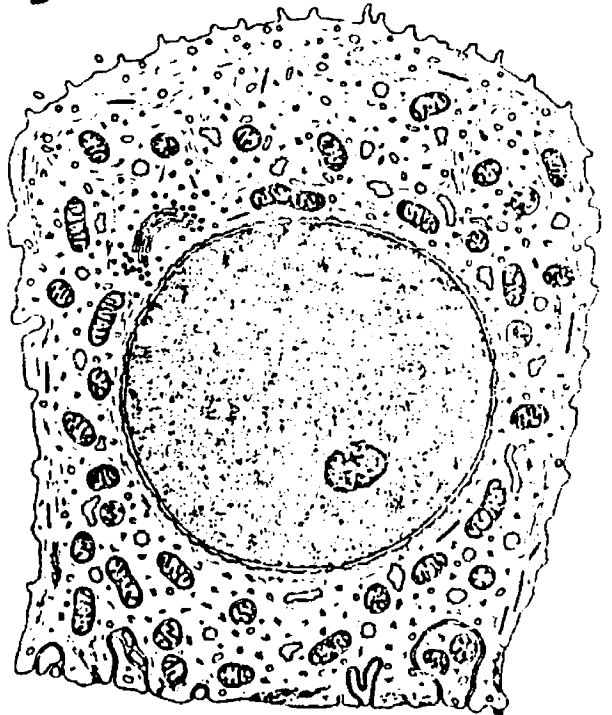
B



C



D



العمليات الفسيولوجية في الكلية :

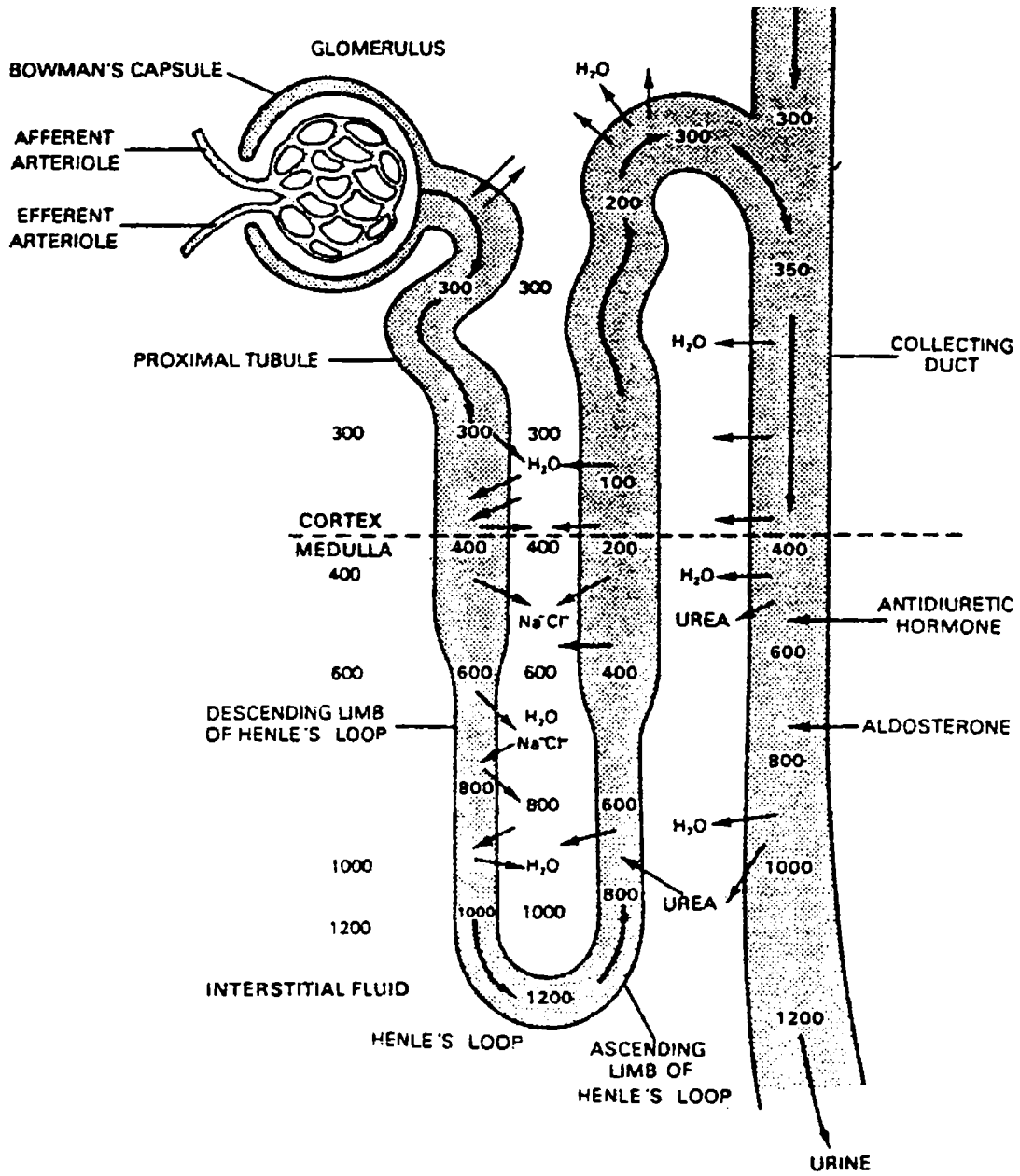
تعتبر الكلية العضو الأساسي المسئول عن تحقيق الثبات الذاتي للعديد من الإلكتروليتات بالإضافة إلى حفظ ماء الجسم . وتؤدي الكلية وظيفتها في إحداث الثبات الذاتي عن طريق :

- ١) الترشيح الاختياري من الكريات الكلوية والذي ينظمه إرتفاع ضغط الدم فيها .
- ٢) الإفراز من خلال الأنبيبات الكلوية القريبة .
- ٣) إعادة الامتصاص من خلال الأنبيبات الكلوية البعيدة .

وتعمل كل هذه العمليات مجتمعة علي تنظيم تركيز نواتج التمثيل الغذائي - الضغط الأسموزي - والتركيب الأيوني - وحجم سوائل الجسم المختلفة والتي يطلق عليها البيئة الداخلية (internal environment) للكائن الحي .

يمثل الشكل التالي رسماً تخطيطياً للتركيب الحقيقي للوحدة البولية المعروفة بالنيفرون (nephron) موضحاً علي أجزائها المختلفة أماكن إعادة امتصاص مختلف الأيونات.

ويعتبر ما يسمى بالتوزيع عكس الإتجاه أو الـ Countercurrent distribution الوسيلة لتحقيق الثبات الذاتي الداخلي . وتحدث هذه العملية نتيجة التكوين التشريحي المميز للوحدات الكلوية والذي يدعمه عمليات الإنتشار السلبي (passive diffusion) وإعادة الإمتصاص من الأنبيبات الكلوية ثم الإفراز من خلال تلك الأنبيبات . وتتم عمليتي إعادة الإمتصاص والإفراز عن طريق الإعتماد علي الطاقة المتاحة في الكلي والتي تساعد علي حدوث الإنتقال النشط أو الفعال (active transport) لمختلف المواد في الإتجاهات المطلوبة. ويتكون البول - نتيجة لفعل كل هذه العوامل مجتمعة - محتوي علي مختلف المواد الغير مرغوب فيها سواء أكانت أيونية أو عضوية أو نيتروجينية. وتعيد الأنبيبات الكلوية إمتصاص بعض المواد المرغوبة من البول المترشح من الكريات الكلوية إلى تيار الدم .



شكل تخطيطي للوحدة البولية (النفران) مبينا عليه عمليات إنتقال الأيونات بين البول المترشح داخل الأجزاء المختلفة للنفران والدم . وتبين الأرقام التدرج في الضغط الأسموزي .

الثبات الذاتي لسوائل الجسم والإلكتروليتات وضغط الدم :

Homeostasis of fluid, electrolytes and blood pressure :

يتطلب الثبات الذاتي لحجم وضغط الدم ومختلف الإلكتروليتات تكامل التأثير بين كل من :

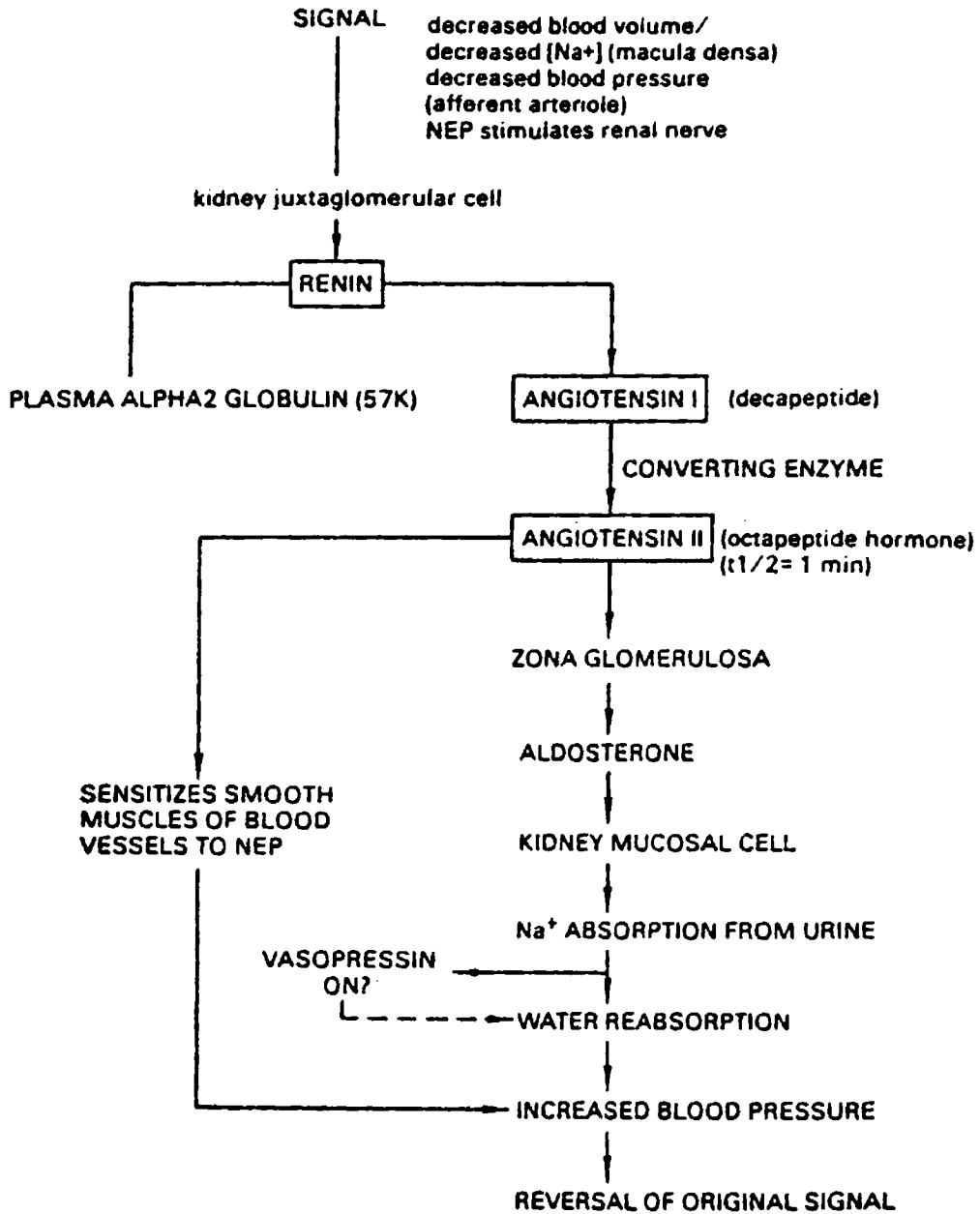
(١) نظام الرينين - انجيوتنسين - الألدوستيرون Renin - angiotensin - aldosterone system

(٢) الجهاز السمبثاوي Adrenergic nervous system .

(٣) Vasopressin and atrial natriuretic factor (ANF) or atriopeptin .

ولتلك العوامل الهرمونية القدرة علي تنظيم وحفظ التأثيرات الفسيولوجية الهامة للكلي . وتنظم حجم سوائل الجسم الخارجية Extracellular fluid (ECF) بواسطة تنظيم تركيز الصوديوم في السوائل خارج الخلايا . ويتم تحديد تركيز أيونات الصوديوم عن طريق تنظيم مقدار المفرز من تلك الأيونات في البول . ويعتبر الألدوستيرون العامل الأساسي الذي لا غني عنه الذي ينظم إفراز الصوديوم في البول . بالإضافة إلي معدل الترشيح من الكريات الكلوية . ويزيد معدل ترشيح أيونات الصوديوم في الكريات البولية بطريقة ملحوظة بواسطة تأثيرات الـ atriopeptin فيزيد إستخلاص صوديوم الدم . ويؤثر الـ atriopeptin علي العضلات الملساء الموجودة علي جدار الشرايين الكبيرة فيعمل علي إرتخائها (relaxation) وبالتالي خفض ضغط الدم . ويؤثر الألدوستيرون علي تنبيه إمتصاص أيونات الصوديوم مباشرة من الأنبيبات الكلوية وبالتالي يؤدي إلي زيادة حجم السائل خارج الخلايا . ويتم تنظيم معدل إفراز الألدوستيرون من قشرة غدة فوق الكلية بواسطة تأثير نظام الرينين - انجيوتنسين (renin-angiotensin system) . ويعتبر إستئصال غدة فوق الكلية من الجانبين (كلية) مميتا نتيجة لغياب الألدوستيرون مما يؤدي إلي زيادة الفقد الصوديوم في البول وبالتالي زيادة تركيز البوتاسيوم في السوائل خارج الخلية مع زيادة فقد الماء من كل سوائل الجسم خارج أو داخل الخلية . وتؤدي زيادة كل هذه العمليات إلي الموت .

ويُلخَص الشكل التالي دور نظام الرينين - أنجيوتنسين (renin-angiotensin system) في تحديد معدلات تخليق وإفراز الألدوستيرون من قشرة غدة فوق الكلية وتأثيره على الكلية لتتبع إعادة إمتصاص الصوديوم وزيادة ضغط الدم .



ويزيد معدل إفراز إنزيم الرينين من خلايا مجاورات الكريات الكلوية (Juxtaglomerular cells) كنتيجة لنقص حجم الأوعية الدموية الداخلية والذي يتم التعرف عليه بواسطة مستقبلان الضغط (baroreceptors) الموجودة علي الأذين الأيمن للقلب والأوردة الكبيرة بالقرب من القلب . ترسل مستقبلات الضغط إشارات أو نبضات عصبية إلي المخ تتكامل مع النبضات الواصلة من مستقبلات الإسموزية (osmoreceptors) الموجودة في الهيبوثالاماس . ويؤدي ذلك إلي تنبيه إشارات عصبية ترسل إلي النخامية العصبية فتفرز هرمون الفازوبرسين وإلي الكلية لتفرز إنزيم الرينين . يحول الرينين بروتين البلازما (α_2 - globulin) إلي أنجيوتنسين II (angiotensin II) . يعتبر الـ (angiotensin II) عامل منه أساسي للمنطقة التكويرية (zona glomerulose) في قشرة غدة فوق الكلية لتنبيه إفراز الألدوستيرون والذي يعمل علي إنتاج الإنزيمات الضرورية لإعادة إمتصاص الصوديوم من الأنبيبات الكلوية .

هرمونات وإنزيمات الكلية : تركيبها الكيميائي وتأثيراتها البيولوجية :

١) الرينين Renin :

الرينين عبارته عن إنزيم جليكوبروتيني وزنه الجزيئي ٤٢٠٠٠ يمكن عزله من كلية الفأر وغده تحت فكية . ويمكن تخليق الرينين في صورته القبل طليعية (prepro form) والذي يحتوي علي ٤٠٦ حمضا أمينيا منها ٢٠ حمضا أمينيا في التابع الـ pre و ٤٦ حمضا في التابع الـ pro و ٣٤٧ حمضا أمينيا في الصورة المفترزة للرينين .

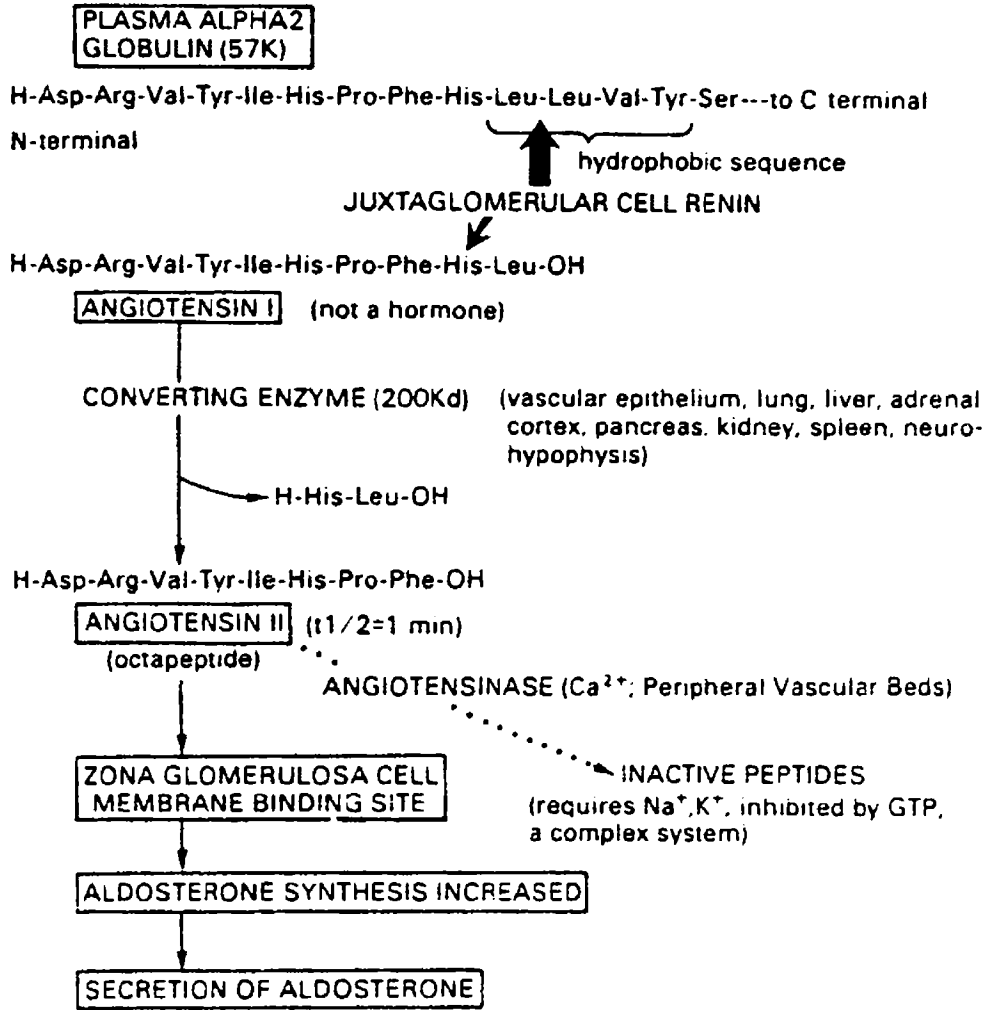
ويلخص الجدول التالي العوامل المؤثرة علي تنبيه أو تثبيط معدلات إفراز إنزيم الرينين

عوامل التثبيط	عوامل التنبيه
زيادة ضغط الدم الأذيني الكلوي	إنخفاض ضغط الدم الأذيني الكلوي
زيادة حجم السوائل خارج الخلايا	إنخفاض حجم السوائل خارج الخلايا
الكاتيكولامينات التي تشغل مستقبلات α_2 adrenergic receptors .	الكاتيكولامينات التي تشغل مستقبلات β adrenergic receptors .
زيادة تركيز أيونات الصوديوم .	إنخفاض تركيز أيونات الصوديوم
زيادة تركيز أيونات البوتاسيوم .	إنخفاض تركيز أيونات البوتاسيوم

(٢) الأنجيوتنسين I و II : Angiotensins (I) and (II)

يعتبر بروتين البلازما المعروف بإسم الـ (α_2 - globulin) المادة التي يعمل عليها إنزيم الرينين والتي يطلق عليها إسم الأنجوتنسينوجين Angiotensinogen . والأنجوتنسينوجين عبارة عن جليكوبروتين ذو وزن جزيئي ٧٥٠.٠٠٠ يتم تخليقه وإفرازه في تيار الدم بواسطة الكبد . ويزيد معدل تخليق الأنجيوتنسين بواسطة الجلوكوكورتيكويدات والإستروجينات وبعض الحبوب المانعة للحمل .

و يلخص الشكل التالي خطوات تحويل الأنجيوتنسينوجين إلى أنجيوتنسين I وهو عبارة عن بيتيد مكون من ١٠ أحماض أمينية (decapeptide) والأنجيوتنسين II وهو عبارة عن بيتيد مكون من ١٨ حمضا أمينيا (Odeapeptide) .



ويحلل الرينين الرابطة (- leu - leu -) الموجودة في الأنجيوتنسينوجين بين الموقعين ١٠ و ١١ مكونا بيتيد من عشرة أحماض أمينية يعرف بالأنجيوتنسين I وهو بيتيد ذو نشاط بيولوجي محدود يتحول بعد ذلك إلى أنجيوتنسين II بواسطة الإنزيم المحول (converting enzyme) المعروف بإسم الـ (dipeptide - I - carboxypeptidase) الذي يقوم بإزالة الببتيد الثنائي (His - leu) ليكون الهرمون الببتيدي (angiotensin II) المكون من ثمانية أحماض أمينية . وإنزيم تحويل الأنجيوتنسين (converting enzyme) عبارة عن بروتين يحتوي علي الزنك وتنحصر تأثيراته البيولوجية في :

(١) تحويل الأنجيوتنسين I إلى II

(٢) إيقاف نشاط الـ bradykinin وهو موسع شرياني فعال .

والطلائمة الوعائية في الرئة هي المكان الرئيسي الذي يتم فيه تحويل الأنجيوتنسين I

إلى الأنجيوتنسين II والعقار (Captopril) 2-(D-3-mercapto-3-methylpropanoyl)-1-

proline مثبت فعال لفعل إنزيم التحويل . وقد يسمى إنزيم التحويل أيضا بإنزيم الـ

Kininase II لكون تأثيره يتم علي الـ bradykinin . والأنجيوتنسين III هو مركب غير

بيتيدي يتكون نتيجة لتأثير إنزيم N-terminal peptidase علي الأنجيوتنسين I .

ويخلص الجدول التالي التأثيرات البيولوجية للأنجيوتنسينات angiotensins

الأنجيوتنسين	تأثيراته
(١) I >>> II = III	تنبيه تخليق وإفراز الألدوستيرون من قشره غدة فوق الكلوية .
(٢) II > III	رفع ضغط الدم عن طريق إنقباض الأوعية الدموية .
(٣) II	تنبيه إفراز الكاتيكولامينات من نخاع غدة فوق الكلوية
(٤) II > III	تنبيه الشعور بالعطش عن طريق الجهاز العصبي المركزي

تأثيرات الألدوستيرون علي إعادة امتصاص الصوديوم خلال الأنبيبات الكلوية :

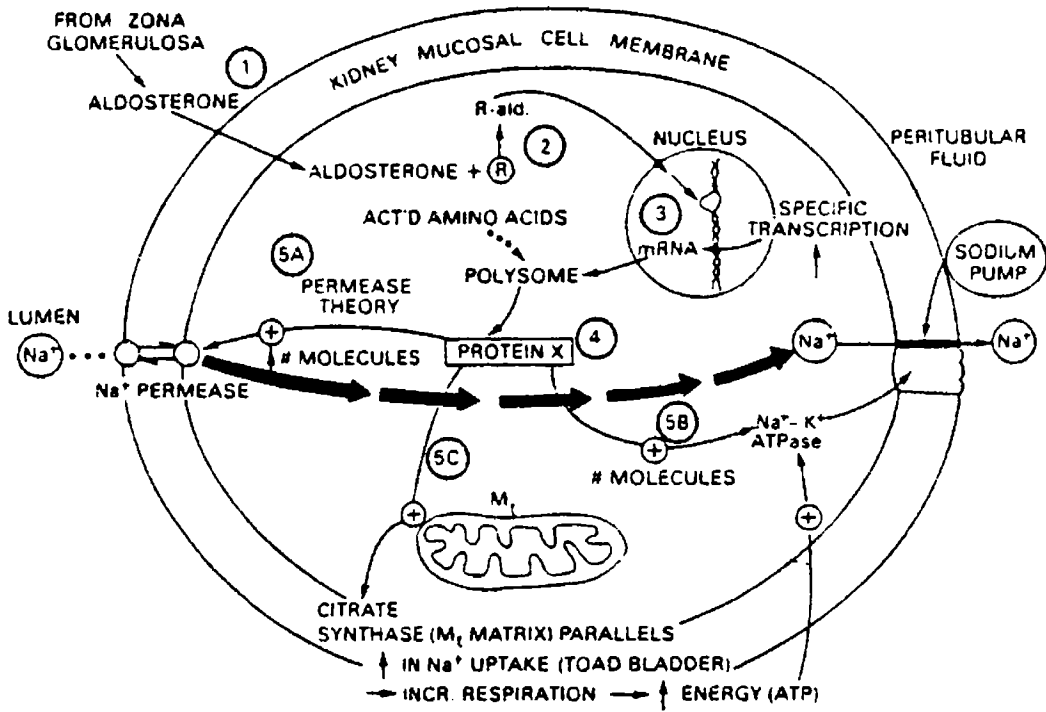
ينصب تأثير المنرالوكورتيكويدات بصفة عامة والألدوستيرون بصفة خاصة علي

تحقيق الإلتزان الإلكتروليتي بصفة أساسية وفي الغدد اللعابية والعرقية والقناة الهضمية أيضا .

ويعمل الألدوستيرون علي إعادة امتصاص جزء من الصوديوم الراشح في البول من خلال

الأنبيبات الكلوية المجمعة الموجودة في قشرة الكلية ويستتبع ذلك زيادة إفراز البوتاسيوم

والإيدروجين (علي صوري أمونيا) ويؤثر الجزء من الصوديوم المعاد إمتصاصه تحت تأثير الألدوستيرون بطريقة فعالة علي إحداث الإلتزان الإلكتروليتي . ولا تزال ميكانيكية تأثيرات الألدوستيرون علي تنبيه إعادة إمتصاص أيونات الصوديوم من البول غير معروفة حتي الآن. غير أن نتائج الأبحاث الحديثة وضعت تصورا محتملا لميكانيكيات تأثير الألدوستيرون في هذا المجال وهو ما يمكن تلخيصه في الشكل التالي :



وفيه يفترض دخول الألدوستيرون إلى الدورة الدموية بعد إفرازه من المنطقة التكويرية (Zona glomerulosa) في قشرة غدة فوق الكلية حيث يصل إلى الخلايا المخاطية في الكلية والتي يتم فيها تركيز الألدوستيرون لإحتوائها علي مستقبلات الألدوستيرون الذائبة في السيتوبلازم حيث يجري في تلك الخلايا التفاعلات التالية :

- (١) يرتبط الألدوستيرون بدرجة ميل عالية (High affinity). بمستقبلاته السيتوبلازمية السائلة
- (٢) يتم تنشيط الألدوستيرون المرتبط. بمستقبله بتفاعل مشابه للتفاعل الحادث للكورتيزول في خلايا الكبد. ينتقل الألدوستيرون إلى نواة الخلية المخاطية حيث ينبه معدل نسخ أحماض نووية ريوسومية رسولة (mRNAs) معينة .
- (٣) ويكون من نتيجة ذلك تخليق بعض الإنزيمات الغير معروفة حتي الآن .
- (٤) عندئذ قد يتم تخليق واحد أو أكثر من الإنزيمات والتي قد تكون من ضمنها البروتين (X)
- (٥) وتشير الخطوة (5A) (في الرسم) إلى احتمال زيادة تكوين إنزيم خاص يسمى (Sodium ion permease enzyme) الذي يعمل علي زيادة عدد ذرات الصوديوم الداخلة إلى الخلية المخاطية من البول . ويفترض في هذه الحالة مدى سهولة زيادة دخول ذرات الصوديوم من الخطوات المحددة لإعادة إمتصاص أيونات الصوديوم .
- (٦) أما الافتراض الثاني (الخطوة 5B) فتتلخص في إعتبار أن زيادة عدد جزئيات $Na^+,K^+ - ATPase$ هي المسئولة عن ضخ أيونات الصوديوم من سيتوبلازم الخلية إلى السائل حول الأنبيبة الكلوية . ويؤدي ذلك إلى زيادة معدل إزالة أيونات الصوديوم من الخلية في طريقها إلى الدورة الدموية مما يؤثر إيجابيا علي تفاعلات أيونات الصوديوم المؤدية إلى تلك الخطوة .
- (٧) أما الافتراض الثالث (الخطوة 5C) فتشمل زيادة كمية السترات المتخلفة في الميتوكوندريا من الأكسالات وقرين الإنزيم $CoA A$ والتي تعمل علي رفع مستوي الـ ATP في الخلية ، وبالتالي $Na^+,K^+ - ATPase$ الذي يعمل علي ضخ الصوديوم إلى المسافات الواقعة حول الأنبيبة الكلوية .

٣) عامل البطين المفرز للصوديوم (ANF), Atriopeptin

لقد أصبح من المعروف منذ ما يقرب من الثلاثين عاما أن الخلايا العضلية القلبية للبطين تحتوي علي حبيبات كثيفة تشبه تلك الموجودة في الخلايا المكونة للهرمونات الببتيدية ولقد لوحظ أن التغيرات الغذائية الحادثة في كل من الصوديوم والماء تقلل من درجة كثافة تلك الحبيبات في الخلايا العضلية لبطين الفأر وعليه أقترح وجود إرتباط بين درجة كثافة تلك الحبيبات وإتزان الإلكتروليتات وسوائل الجسم . وفي عام ١٩٨٥ أمكن عزل ووصف بيتيد جديد اعطي إسم Atrial Natriuretic Factor (ANF) أو ال Atriopeptin .

ويتم إفراز ال (ANF) إستجابة لأي من العوامل الآتية :

- ١) تمدد البطين نتيجة لتمدد حجمه .
- ٢) العوامل الإنقباضية (constrictor agents) المسببه لرفع ضغط الدم .
- ٣) الغذاء عالي المحتوى الملحي .
- ٤) الإسراع القلبي الأذيني atrial tachycardia .

التأثيرات البيولوجية للـ (ANF) :

يلخص الجدول التالي التأثيرات الأساسية للـ (ANF) :

التأثيرات الحادثة	مكان التأثير
يزيد من معدل الترشيح في انكريات الكلوية Glomerular filtration rate (GFR) والذي يؤدي إلي زيادة إفراز أيونات الصوديوم .	الكلية
إرتخاء عضلات البطين وإنقباض الأوعية الدموية الكلوية .	العضلات الناعمة
إنخفاض ضغط الدم .	الدورة الجهازية وضغط الدم
إيقاف إفراز الرينين من الكلوي .	نظام الرنين - أنجيوتنسين - ألدوستيرون

ولعل من أكثر تأثيرات الـ (ANF) الكلوية أهمية هو الإرتفاع السريع والمستمر لمعدل ترشيح البول من الكريات الكلوية (GFR) دون زيادة في معدل تدفق الدم إلى الكلية . ويحدث هذا التأثير عادة مصحوبا بإنخفاض الضغط البطيني . وعليه فيبدو أن الـ (GFR) يتم إلي حد ما نتيجة لإنقباض الأوعية الدموية الواردة وبالتالي تؤدي إلي زيادة حجم البول وكمية الراشح من الصوديوم .

ويعمل الـ (ANF) علي خفض إفراز الرينين من الكلية وبالتالي يخفض من وصول الألدوستيرون إلي الأنبيبات الكلوية وينخفض نتيجة لذلك تأثير الألدوستيرون علي معدل إمتصاص الصوديوم من الأنبيبات الكلوية مما يدعم تأثير الـ (ANF) المفرز للصوديوم . وهناك من الأدلة ما يشير إلي أن لك (ANF) القدرة علي وقف إفراز الألدوستيرون من قشرة غدة فوق الكلية وكذا إبطال تأثيرات الـ Angiotensin II علي إنقباض الأوعية الدموية .

ولك (ANF) قدرة عالية علي إحداث إرتخاء الأوعية الدموية الكلوية والشرايين الكبيرة . ويرتبط هذا التأثير بزيادة الـ Cyclic guanosine monophosphate (cGMP) في العضلات الملساء للأوعية الدموية . ويرجع ذلك لتأثير (ANF) المباشر علي إنزيم الـ guanylate cyclase أكثر من تأثيره علي إنزيم الـ phosphodiesterase ويسبب حقن الكلاب بالـ (ANF) إنخفاض سريع في ضغط الدم . ويعزي ذلك إلي تأثيره علي خفض صادر القلب أو خفض رجوع الدم إلي القلب . غير أن ميكانيكية هذا التأثير غير معروفة حتي الآن .

٤) الكالكريينات Kallikrens والكينينات Kinins :

الكالكريينات Kallikrens هي مجموعة من إنزيمات الـ serine proteases والتي تؤثر علي الـ α_2 - globulins المعروفة بإسم الـ Kinogens لإنتاج الكينينات Kinins مثل الـ bradykinin . ويعتبر البراديكينين أكثر المواد الموسعة للأوعية الدموية فاعلية . ويوجد أدلة

متزايدة علي تكامل التأثيرات المشتركة بين نظام كاليكرين - كينين والبروستاجلاندينات مع نظام الرينين - أنجيوتنسين لتنظيم ضغط الدم في الشرايين الجهازية وتوارد الدم إلى الكلية .
ولقد أمكن تعيين قسمين من الكاليكريينات (Kallikreins) هما :

(١) تلك الموجودة في الأعضاء وعلي الأخص في الكلي والغدد اللعابية والبنكرياس أيضا وتتراوح أوزانها الجزئية ما بين ٢٧٠٠٠ : ٤٣٠٠٠ . وتوجد كاليكريينات الكلي في الأنبيبات المتلفة البعيدة (Distal convoluted tubule) . ويعتقد أنها تلعب دورا هاما في زيادة تدفق الدم الكلوي . وربما تعمل علي تنظيم تحويل البرورينين prorenin إلى رينين renin (٢) وتلك الموجودة في البلازما ويبلغ وزنها الجزئي ١٠٧٠٠٠ . وتوجد كاليكريينات البلازما علي صورة Prekallikrein (Proenzyme) الذي يتم تنشيطه إلى كاليكرين بواسطة أي من عوامل التجلط في الدم والمسمى عامل (XII) أو عامل هاجيمان (Hageman factor) ويتم تنشيط عامل هاجيمان - من ناحية أخرى - بواسطة كاليكرين البلازما .

وتنقسم المواد التي تؤثر عليها الكاليكريينات فتحولها إلى كينينات إلى قسمين :

(١) تلك المواد ذات الأوزان الجزئية العالية والموجودة في البلازما والتي تكون الـ Paradykinin الغير بيتيدي .
(٢) وتلك ذات الأوزان الجزئية المنخفضة الموجودة في الأنسجة والتي يتكون منها بيتيدي مكون من عشرة أحماض أمينية (decapeptide) يعرف باسم الكاليدين (Kallidin) أو الـ (lysyl - bradykinin) والذي يحتوي علي ليسين إضافي عند النهاية الأمينية للبراديكينين.
ويوجد علي الأقل ثلاثة علاقات بين كل من نظام الـ (Kallikrin - Kinin system) ونظام الـ (renin - angiotensin - aldosterone system) والبروستاجلاندينات الكلوية هي :

- (١) قد يشارك الكاليكرين في تحويل البرورينين إلى رينين (Prorenin → Renin)
- (٢) يتشابه النشاط الإنزيمي لكل من إنزيم الـ (angiotensin I - converting enzyme) وإنزيم الـ (Kininase II)

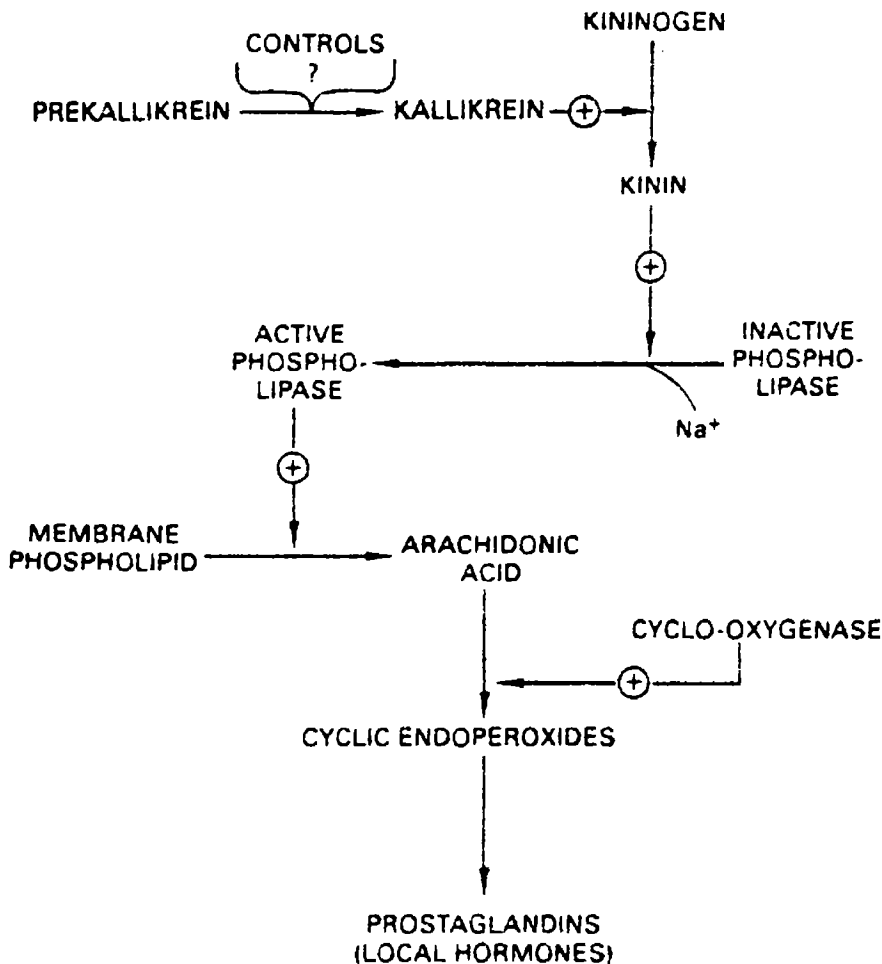
٣) يزيد إنتاج البروستاجلاندينات في الكلية بزيادة إنتاج الكينينات الكلوية بينما ينخفض الكاليكرين بإنتاج البروستاجلاندينات .

ولكل الكينينات تأثيرات بيولوجية واحدة حيث أنها جميعاً ذات فعالية كبيرة في تنبيه تدفق الدم الكلوي وتنظيم إنخفاض الضغط وزيادة كل من كمية البول وإفراز الصوديوم . ولقد أظهرت البراديكينين (Bradykinin) قدرتها علي تنبيه تخليق البروستاجلاندين من النوع (PGA₂) ويحتمل أن يتم ذلك عن طريق تحويل إنزيم الفوسفوليباز (Phospholipase) من الصورة الغير نشطة إلى الصورة النشطة . ويقوم هذا الإنزيم بإفراز حمض الأراكيدونيك من فوسفوليبيدات الغشاء الخلوي واللازم لتخليق البروستاجلاندين .

٥) البروستاجلاندينات Prostaglandins :

يوضح الشكل التالي الخطوط العريضة لتأثيرات نظام الكاليكرين - كينين

The Kallikrin - Kinin system في الكلى



وتعمل بعض الإشارات العصبية الصادرة من الجهاز العصبي الذاتي نتيجة بعض العوامل مثل زيادة النشاط الذهني أو الخوف المؤدي إلى إرتفاع ضغط الدم علي تنبيه تأثيرات نظام الكالكريكين - كينين السابق الإشارة إليه . وتؤدي هذه الإشارات إلى زيادة إفراز النورإبينفرين يستتبعه تنبيه إفراز الرينين من جهاز مجاورات الكريات الكلوية (Juglglomerular) . ويؤدي ذلك إلى إرتفاع ضغط الدم نتيجة تأثير نظام الأنجيوتنسين (angiotensin) وإفراز الألدوستيرون . ويتبع إرتفاع ضغط الدم نتيجة لإرتفاع معدل إعادة إمتصاص أيونات الصوديوم وزيادة حجم السائل في الدورة الدموية . ويشعر نخاع الكلية بإرتفاع ضغط الدم مما يؤدي إلى زيادة تدفق الدم إلى الكلية وتتابع الأحداث الواردة في الشكل السابق . والمؤدية إلى إفراز البروستاجلاندين من النوع (PGA₂) وقد يفرز البروستاجلاندين من النوع (PGE₂) أيضا من الخلايا البينية . ينتقل البروستاجلاندين إلى قشرة الكلية حيث يعمل علي تضاد إرتفاع ضغط الدم الناشئ عن زيادة معدل إمتصاص أيونات الصوديوم . ويعمل البروستاجلاندين من النوع (PGA₂) علي خفض حجم الدم عن طريق تأثيره المباشر علي خفض كمية أيونات الصوديوم المعاد إمتصاصها بواسطة الخلايا المخاطية لقشرة الكلية وبذا يحدث إنخفاض في ضغط الدم .

٦) الإرثروبويتين Erythropoietin :

تعتبر الكلية العضو المسئول أساسا علي تنظيم إنتاج الإرثروبويتين كإستجابة لأي تغيرات تحدث في كمية الأكسوجين المتاحة . ويظهر الهرمون البروتيني الإرثروبويتين - والناتج من الكلية - تأثيراته التنبيهية الرئيسية في تخليق الهيموجلوبين عن طريق زيادة عدد الكرات الدموية الحمراء المكونة للهيموجلوبين . والهيموجلوبين عبارة عن بروتين رباعي الأقسام أي (Tetrameric protein) ذو وزن جزيئي ٦٤٠٠٠٠ حيث تحتوي كل تحت وحدة منه (ذات وزن جزيئي ١٦٠٠٠٠) علي مجموعة هيم يمكنها الإرتباط بجزيئ أكسوجين أو ثاني أكسيد

الكربون . ويتم التخليق الحيوي للهيموجلوبين في الكرات الدموية الحمراء (erythrocytes) وعليه فتعتمد كمية الهيموجلوبين في الدم على عدد الكرات الدموية الحمراء فيه . وتكون الكرات الدموية الحمراء - مثلها في ذلك مثل طلاعمها من الخلايا المكونة للكرات الدموية الحمراء (erythropoietic cells) والموجودة في نخاع العظام - الإرترون (erythron) . والذي يمكن إعتباره أعضاء مشتتة وظيفتها الأساسية هي نقل الأكسوجين وثنائي أكسيد الكربون بالإضافة إلى حفظ درجة (pH) الدم . وكرات الدم الحمراء الناضجة في الثدييات عديمة النواة خالية نسبيا من أي حبيبات خلوية. ويتم التخليق الحيوي للكرات الحمراء بمعدل ما يقرب من ٢ مليون كرة في الدقيقة . وتبلغ فترة نصف العمر للكرة الحمراء ما يقرب من ١٢٠ يوم وبذا فالجسم في حاجة إلى إستمرار تكوين كرات دموية حمراء جديدة. وعليه فإستمرار تكوين وإفراز الإرتروبويتين يضمن ثبات مستوي الدم من الهيموجلوبين .

وترتبط الإصابة بالأنيميا أو نقص الهيموجلوبين بعدم كفاءة إنتاج الإرتروبويتين في الكلي ولقد أثبتت نتائج التجارب الحديثة ما يأتي :

- ١) يؤدي إستئصال الكلي (Renal ablation) في الفئران إلى إنخفاض حاد في الإرتروبويتين.
 - ٢) يظهر الإرتروبويتين في السوائل التي تدور في الكلي المفصولة والمعرضة لنقص اللاكسوجين
 - ٣) يمكن إستخلاص الإرتروبويتين النشط من ميتوكوندريا خلايا الكلي .
- من ذلك نرى أن الكلي هي العضو الأساسي المكون للإرتروبويتين إلا أنه لم يعرف حتى الآن أي التراكيب الكثوية هي المسئولة عن تكوين هذا الهرمون الببتيدي . وتعتبر الإرترون (Erythron) وهي طلاعم كرات الدم الحمراء هي المكان الأساسي لتأثير الإرتروبويتين .
- وفيما يلي نورد شكلا يبين تتابع الأحماض الأمينية في جزئ الإرتروبويتين الأدمي الذي يتكون من ١٦٦ حمضا أمينيا بوزن جزئي ١٨٣٩٩ .

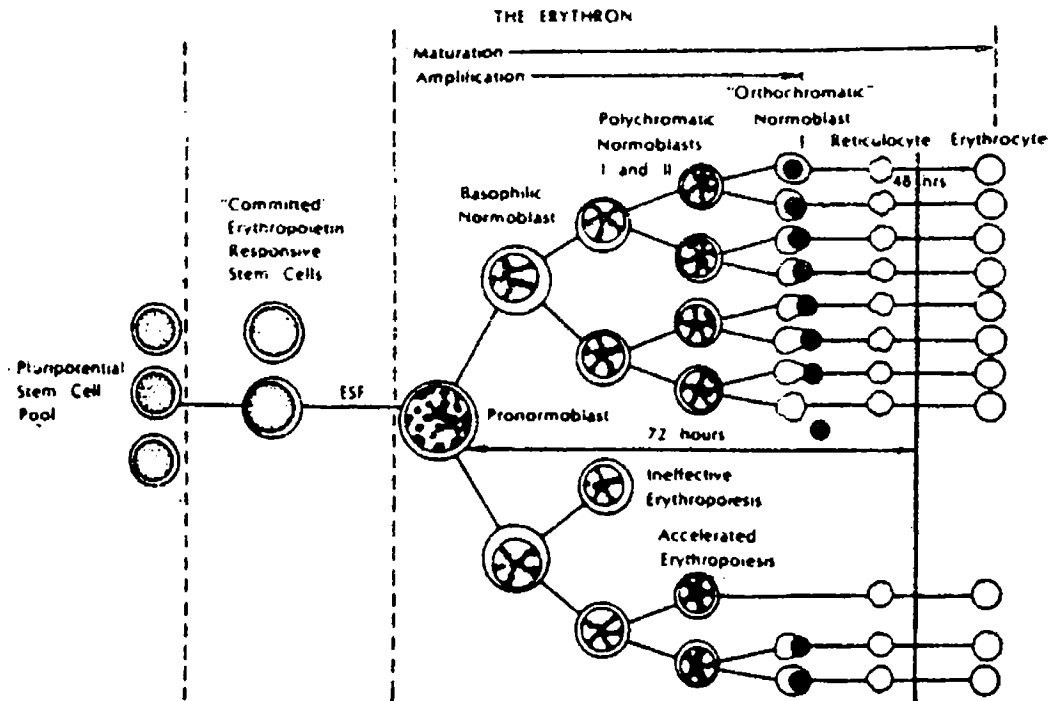
1 10 20
 Ala-Pro-Pro-Arg-Leu-Ile-Cys-Asp-Ser-Arg-Val-Leu-Glu-Arg-Tyr-Leu-Leu-Glu-Ala-Lys-
 30 40
 -Glu-Ala-Glu-Asn-Ile-Thr-Thr-Gly-Cys-Ala-Glu-His-Cys-Ser-Leu-Asn-Glu-Asn-Ile-Thr-
 50 60
 -Val-Pro-Asp-Thr-Lys-Val-Asn-Phe-Tyr-Ala-Trp-Lys-Arg-Met-Glu-Val-Gly-Gln-Gln-Ala-
 70 80
 -Val-Glu-Val-Trp-Gln-Gly-Leu-Ala-Leu-Leu-Ser-Glu-Ala-Val-Leu-Arg-Gly-Gln-Ala-Leu-
 90 100
 -Leu-Val-Asn-Ser-Ser-Gln-Pro-Trp-Glu-Pro-Leu-Gln-Leu-His-Val-Asp-Lys-Ala-Val-Ser-
 110 120
 -Gly-Leu-Arg-Ser-Leu-Thr-Thr-Leu-Leu-Arg-Ala-Leu-Gly-Ala-Gln-Lys-Glu-Ala-Ile-Ser-
 130 140
 -Pro-Pro-Asp-Ala-Ala-Ser-Ala-Ala-Pro-Leu-Arg-Thr-Ile-Thr-Ala-Asp-Thr-Phe-Arg-Lys-
 150 160
 -Leu-Phe-Arg-Val-Tyr-Ser-Asn-Phe-Leu-Arg-Gly-Lys-Leu-Lys-Leu-Tyr-Thr-Gly-Glu-Ala-
 -Cys-Arg-Thr-Gly-Asp-Arg

ويعتبر الإارثروبويتين الهرمون الأساسي في تمييز وتطور الخلايا الجذعية المكونة
 للكرات الدموية الحمراء ويبدو أن هناك ثلاثة أقسام هامة من الخلايا والتي تمثل طريقة تكوين
 الكرات الدموية الحمراء .

- (١) الخلايا الجذعية الوافرة الجهد Pluripotent stem cells .
- (٢) عشيرة الخلايا الطبيعية المائلة للإحمرار
- Population of erythroid committed precucor cells .
- (٣) الخلايا الدموية الحمراء الناضجة Maturing erythron .

وللخلايا الجزعية وافرة الجهد Pluripotent stem cells المقدرة - عند نموها خارج الجسم - أن تنقسم مكونة الخلايا الليمفاوية (lymphoid) أو خلية نقيية كبيرة (megakaryocytic cell) بجانب مقدرتها علي تكوين الخلايا الطليعية الحمراء (erythroid) .
وتصبح الخلية الجزعية - عند نقطة معينة من التطور غير معروفة حتي الآن - تحت تأثير الإريثروبويتين (erythropoietin) وتتحول إلي طلائع النورموبلاست (pronormoblasts) أو بدائية الخلايا الحمراء. تنقسم تلك الخلايا أربعة إنقسامات في بحر ٧٢ ساعة لتتحول إلي خلايا نورموبلاست ناضجة . ويتم تخليق معظم محتوي تلك الخلايا من الهيموجلوبين خلال هذه المدة وتكون عندئذ خلايا النورموبلاست ذات الألوان الطبيعية (Orthochromatic normoblast) . تفقد تلك الخلايا أنويتها لتكون الخلايا الشبكية عديمة النواة (enucleated reticulocytes) تدخل إلي الدورة الدموية حيث يتم نضجها إلي الكرات الحمراء في خلال ٤٨ ساعة من دخولها إلي الدورة الدموية .

ويمثل الشكل التخطيطي التالي طريقة تطور ونضج طلائع الخلايا الدموية الحمراء (erythron) أثناء عملية تكوين كرات الدم الحمراء .



ويبين من هذا الرسم أن الإرتروبيوتين (erythropoietin) ينبه الخلايا الجزعية لتكوين البرونورموبلاست (pronormoblasts) والتي تكون بدورها الخلايا الشبكية عديمة النواة (enucleated reticulocytes) ثم تتكون في النهاية الكرات الدموية الحمراء (erythrocytes) وتنقسم الخلية الواحدة من البرونورموبلاست أربعة مرات مكونة أربعة أنواع من خلايا النورموبلاست لكل نوع منها مظهر خاص بها وهي :

- (١) خلايا النورموبلاست القاعدية Basophilic normoblast .
- (٢) خلايا النورموبلاست متعددة الألوان من نوع (I) Polychromatic normoblast I .
- (٣) خلايا النورموبلاست متعددة الألوان من نوع (II) Polychromatic normoblast II .
- (٤) خلايا النورموبلاست طبيعية اللون Orthochromatic normoblast .

ويمكن تلخيص خطوات تطور كرات الدم الحمراء كما يلي :

Pluripotential stem cell → Committed precursor cells → Basophilic normoblast → Polychromatic normoblast I

Polychromatic normoblast II → Orthochromatic normoblast → Reticulocyte → Erythrocyte

ولا يؤثر الإرتروبيوتين علي زيادة الهيموجلوبين أو تكوين الجلوبيين بطريقة مباشرة ولكنه يؤثر علي عدد الخلايا الكلي القادرة علي إنتاج الهيموجلوبين . وهو ما يؤكد تأثيره كعامل نمو وتكاثر لكرات الدم الحمراء (mitogenic or growth factor -like) . حيث يعمل علي دفع الخلايا الجزعية للإنقسام والتطور والنضج إلي كرات دموية حمراء .
وتحتوي الخلايا الجزعية علي مستقبلات الإرتروبيوتين التي قد تستجيب له عن طريق العديد من الطرق نذكر منها :

- (١) تزيد من التعبير الجيني (العالمي) لعامل تكوين الجلوتين بطريقة موازية لبقية الجينات المرتبطة بتطور الخلايا الجذعية إلى خلايا النورموبلاست .
- (٢) قد ينبه الإرتروبيوتين خلايا النورموبلاست من أن تحور بروتين خاص ليتفاعل مع الكروماتين لسمح بنسخ عامل الجلوتين. وبذا يكون تأثير الإرتروبيوتين هو تنظيم تميز خلايا النورموبلاست عن طريق زيادة قدرتها على تكوين الجلوتين
- (٣) قد يؤدي تفاعل الإرتروبيوتين مع مستقبله على الغشاء الخلوي لخلايا النورموبلاست إلى تكوين عامل سيتوبلازمي cytoplasmic factor لازم لتنظيم نسخ جين الجلوتين .
غير أنه لا نستطيع ترجيح كفة أي من الاحتمالات السابقة لشرح ميكانيكية تأثير هرمون الإرتروبيوتين .

البروستاجلاندينات

Prostaglandins

مقدمة :

تمثل البروستاجلاندينات (PG) Prostaglandins قسم من المواد أو المركبات يتم تخليقها أو إنتاجها في العديد من أنواع الخلايا الواسعة الانتشار في جسم الكائن الحي . وتؤثر البروستاجلاندينات على الخلايا التي تقوم بتخليقها أو على الخلايا المجاورة لها أو على خلايا تبعد عنها قليلا حيث قد تنتقل إلى مسافات قليلة من مكان تخليقها حيث أماكن إحداث تأثيراتها . وعليه فيمكن وضع البروستاجلاندينات تحت قسم الهرمونات ذات الإفراز الذاتي أو الـ (autocrine hormones) ويمكن اعتبار بعض أنواع البروستاجلاندينات مثل البروستاسيكلينات (Prostacyclins PGI₂) هرمونات تقليدية ذات إفراز داخلي (Traditional edocrine hormones) من حيث أنها تخلق في خلايا الأوعية الدموية وتبقى في تيار الدم فترة من الوقت ويمكن أن تظهر تأثيراتها على مسافات تبعد نسبيا عن أماكن تخليقها غير أن الكثيرين يعتبرون البروستاجلاندينات والمواد المرتبطة هرمونات ذات تأثيرات محلية (Local hormones) أي أنها إما أن تكون ذات تأثير ذاتي (autocrine) أو ذات تأثير جانبي (Paracrine) وتظل فعالة خلال مدة قصيرة من الوقت .

وتشتق البروستاجلاندينات والمواد ذات العلاقة بها مثل البروستاسيكلينات (Prostacyclins PGI₂) والثرومبوكسانات (Tromboxanes TX) والليوكوترينات (Leukotrienes LT) من الأحماض الدهنية المخزنة في الأغشية الخلوية كفسفوليبيدات (Phospholipids) أو ثلاثي الجلسريدات (Triglycerides) . ويتم إفراز طلائع الحمض الدهني الأراكيدونيك (arachidonic) بواسطة إنزيم الفوسفوليبياز (Phospholipase) أو إنزيم الليباز (lipase) الموجودة في الأغشية الخلوية نتيجة حدوث تهيئات معينة . تلك التهيئات هي

في الحقيقة عبارة عن إشارات لتنشيط الإنزيم المكون لحمض الأراكيدونيك من فوسفوليبيدات أغشية الخلية . عندئذ تبدأ حدوث سلسلة من التفاعلات التخليقية التي تحفزها إنزيمات خاصة في الغشاء الخلوي والمودية إلى خروج النواتج البروستاجلاندينية من الغشاء الخلوي إلى داخل سيتوبلازم الخلية . وقد يرتبط البروستاجلاندين المفرز بهذه الصورة بمستقبل خاص به يوجد داخل الغشاء الخلوي أو غشاء داخلي آخر في الخلية . أو قد يفرز إلى خلية أخرى خارج تلك الخلية التي تم تخليقه فيها . حيث يظهر تأثيراته عن طريق إرتباطه بمستقبل خاص به علي الغشاء الخلوي لتلك الخلية المجاورة . وعموما فإن المعلومات المتاحة حتي الآن الخاصة بآلية إفراز البروستاجلاندينات من الخلايا تعتبر قاصرة .

وتنتج البروستاجلاندينات بواسطة العديد من الخلايا في الجسم . غير أنه من غير الواضح ما إذا كان لكل خلايا الجسم القدرة علي إنتاج البروستاجلاندينات . ويبدو أن لمختلف الخلايا قدرات متباينة لإنتاج البروستاجلاندينات . وقد يكون الإفراز النهائي للبروستاجلاندينات ناتج لتأثير بعض الهرمونات الأخرى أو الناقلات العصبية والتي تعتبر إشارات للخلايا لإنتاج البروستاجلاندينات .

وتظهر البروستاجلاندينات العديد من التأثيرات المختلفة علي مختلف خلايا الأنسجة المستهدفة . حيث :

- (١) قد يكون لها تأثيرات سلوكية نتيجة لتأثيراتها المباشرة علي بعض الخلايا العصبية أو التراكيب المخية مثل التكوينات المخيخية والشبكية والتي تكون مسئولة عن حجب مختلف الإشارات البيئية .
- (٢) تؤثر علي الهيوثالاماس والنخامية .
- (٣) تؤثر علي مراكز تنظيم الحرارة وتنظيم أقطار الأوعية الدموية .
- (٤) تؤثر علي الإتصالات العصبية العضلية الذاتية .

٥) تؤثر علي الأنسجة المستهدفة لفعل هرمونات النخامية المنبهة للعديد من الغدد مثل الدرقية وفوق الكلوية والمبيض والخصية . وكذا أنسجة بعض الغدد ذات الإفراز الخارجى مثل البنكرياس وخلايا المخاطية الهضمية والأنسجة لمستهدفة لبعض الهرمونات مثل الأنبيبات الكلوية والعظم والنسيج الدهني .

٦) تؤثر علي العضلات الملساء في الجهاز التناسلي والهضمي والتنفسي والجهاز القلبي الرعائى

٧) تؤثر البروستاجلاندينات علي كرات الدم الحمراء والكرات البيضاء والصفائح الدموية .

٨) يكون للبروستاجلاندينات تأثيرات معينة في إحداث الألموالإنتهاب .

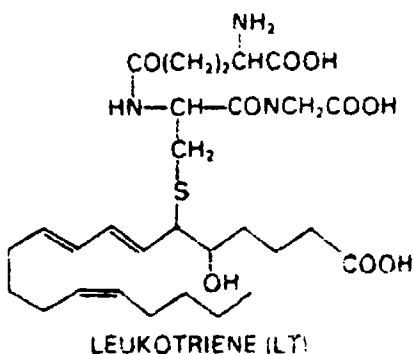
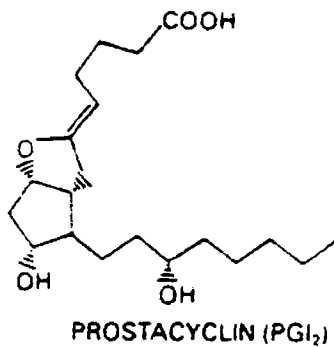
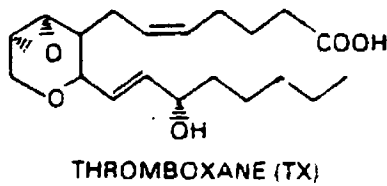
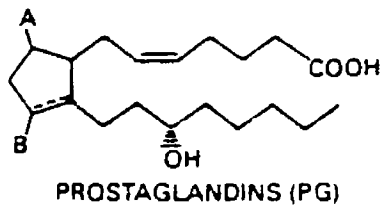
الأقسام التركيبية للبروستاجلاندينات : Structural Classes of Pgs

علي الرغم من وجود تراكيب عديدة ومعقدة تحت قسمي البروستاجلاندينات ومشابهاتها إلا أنه قد يكون من المفيد عمل وصف مختصر للفروق الموحودة بين أقسامها الرئيسية . فكل هذه المركبات عبارة عن مشتقات للأحماض الدهنية . والتي غالبا ما تكون حمض الأراكيدونيك (arachidonic acid) ذو السلسلة المفتوحة والمكون من ٢٠ ذرة كربون . وتشمل البروستاجلاندينات البروستاسيكلينات (Prostacyclins PGI₂) والثرومبوكسانات (Tromboxanes TX) والليوكوترينات (Leukotrienes LT) .

وتشبه البروستاجلاندينات دبوسة الشعر (الفورتيكة) مع إحتوائها علي حلقة مكونة من خمسة ذرات كربون تخرج منها سلسلتين جانبيتين . ويتحدد نوع البروستاجلاندين ونشاطه بنوع البدائل الموحودة علي ذرات كربون الحلقة .

وتحتوي الثرومبوكسانات (Tromboxanes TX) علي حلقة سداسية تخرج منها سلسلتين جانبيتين . وتحتوي الحلقة السداسية علي ذرة أكسوجين أو أكثر متصلة بها .

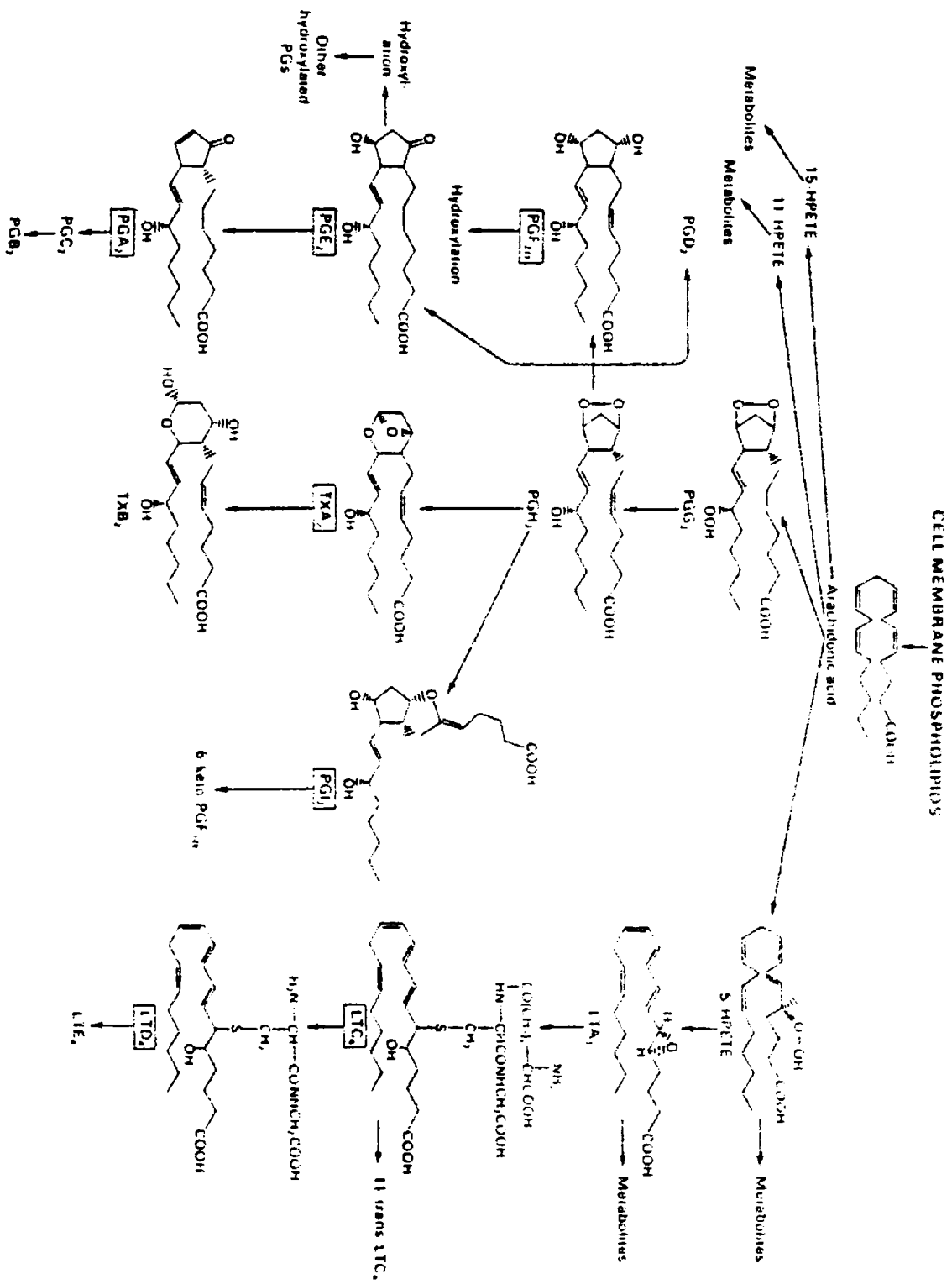
أما البروستاسيكلينات (Prostacyclins PGI₂) فتحتوي علي حلقتين متجاورتين تحتوي واحدة منها علي أكسوجين . وتمتد من كل حلقة سلسلة واحدة جانبية . وعادة ما نجد تضاد في التأثيرات البيولوجية بين كل من الثرومبوكسانات (Tromboxanes TX) والبروستاسيكلينات (Prostacyclins PGI₂) أما الليكوترينات (Leukotrienes LT) فهي عبارة عن أحماض دهنية مفتوحة متحورة قد ترتبط بالجلوتاثيون (Glutathione) أو نواتج تحليل الجلوتاثيون . وفيما يلي نوضح السمات التركيبية العامة للبروستاجلاندينات ومثاباتها .



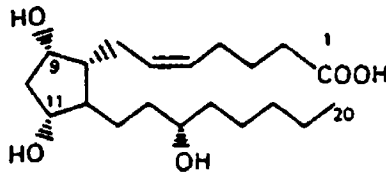
تقسيم البروستاجلاندينات (Pgs) Classification of Prostaglandins :

علي الرغم من وجود العديد من المركبات التي تضمها مجموعة البروستاجلاندينات إلا أنه يوجد بعض التعميمات البسيطة التي سنقدم شرحا وافيا لها يسمح بتسهيل فهم العلاقات التركيبية والوظيفية لتلك المركبات . فتتكون البروستاجلاندينات من مركب فوق أكسيدي داخلي حلقي (cyclic endoperoxide) يتكون بواسطة نظام إنزيمي يعرف بمخلق البروستاجلاندين (PG synthetase) . وقد يتكون هذا النظام الإنزيمي من العديد من الإنزيمات اللازمة لتكوين المركب الوسطي المسمى بالإنديبيروكسيد الحلقي (cyclic endoperoxide) وهو أحد مشتقات حمض الأراكيدونيك أو أحماض دهنية أخرى . ويؤثر علي هذا المركب الوسطي عديد من إنزيمات التشابه (Isomerases) لتكوين تحت أقسام البروستاجلاندين . ويعتبر الـ (cyclic endoperoxide) طليع تكوين البروستاسيكلين والثرومبوكسان . ويتكون الليكوترين (LT) - وهي أحدث مجموعة تم إكتشافها - من حمض الأراكيدونيك مباشرة دون تكوين الـ (cyclic endoperoxide) .

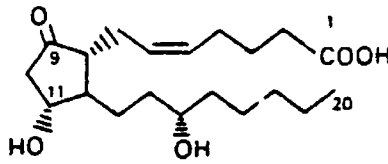
ويمثل الشكل التالي مسارات تخليق بعض البروستاجلاندينات والثرومبوكسانات والليكوترينات من حمض الأراكيدونيك . لاحظ أن كل أقسام البروستاجلاندينات ومشتقاتها تخلق من المركب الوسطي المعروف بإسم الـ (cyclic endoperoxide) ماعدا الليكوترينات ومشتقاتها التي تعترف في الأساس أحماض دهنية متحورة . ولقد تم إستخراج معلومات هذا الشكل نقلا عن مطبوعات الجمعية الأمريكية الكيميائية عام ١٩٨٢ .



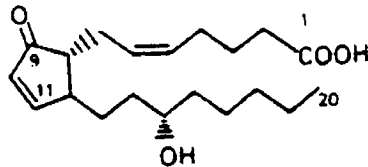
وتتكون البروستاجلاندينات من ثلاثة مجاميع شائعة هي PGF , PGE , and PGA (١) PGF تذوب في محاليل الفوسفات المنظمة (phosphate buffer soluble) وتحتوي علي إيدروكسيل علي ذرة الكربون رقم ٩ و ١١ . وتكون أكثر البروستاجلاندينات المحبة للماء (hydrophilic) .



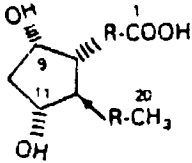
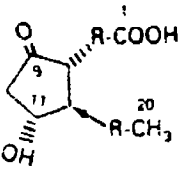
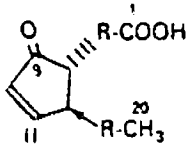
(٢) PGE تذوب في الإثير لذلك أعطي الرمز (E) من ال Ether وتحتوي علي مجموعة إيدروكسيل واحدة علي ذرة الكربون رقم ١١ ومجموعة كيتون علي الذرة رقم ٩ .



(٣) PGA أقل البروستاجلاندينات المحبة للماء . وهي محبة للدهن (lipophilic) لا تحتوي علي أي مجموعة أيدروكسيل بل تحتوي علي مجموعة كيتون علي ذرة الكربون رقم ٩ .



وعليه فيتحدد التأثير المميز لكل نوع من البروستاجلاندينات علي حسب نوع البدائل الموجودة علي الحلقة الخماسية في تركيبها . كما أوضحناه في التراكيب البنائية لكل منها . ويمكن ربط السمات التركيبية بالصفات الوظيفية للبروستاجلاندينات كما يوضحه الجدول التالي عن J. B. Lee في كتابه المعنون بالـ *Principales endocrinology* :

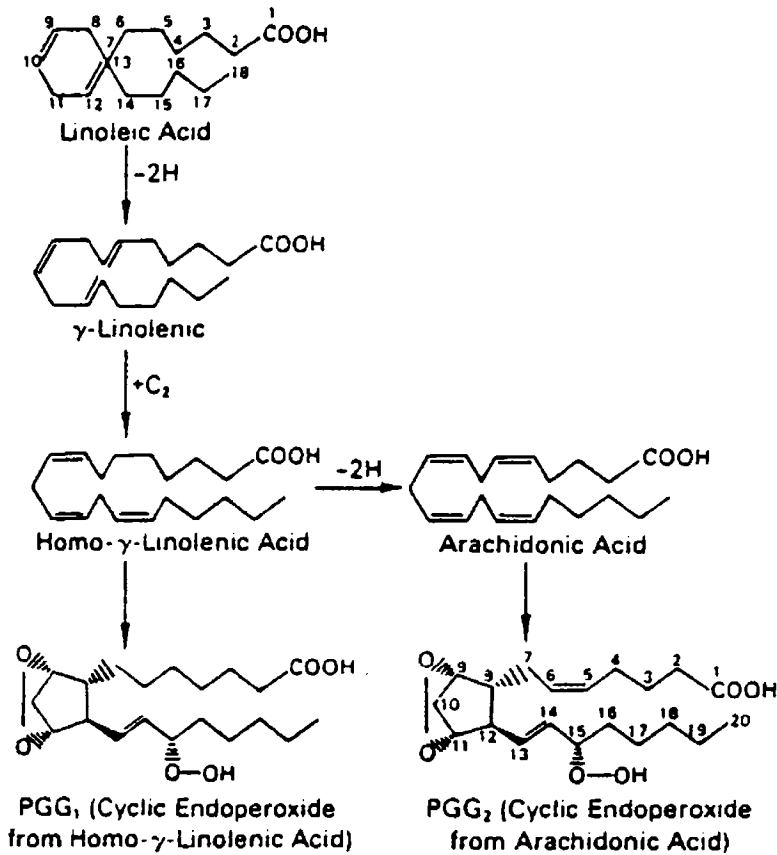
Structure	Compound	Effect on blood pressure	Effect on nonvascular smooth muscle (uterus/intestine)
<p>↑ [increasing polarity]</p> 	(PO ₄ soluble)	Transient increase	Very active
	(ether soluble)	Decrease	Very active
		Decrease	Inactive
<p>↓ [increasing lipophilicity]</p>			

ونود أن نذكر أن الـ (PGF) هو أكثر البروستاجلاندينات ذوبانا في الماء . وهو يحتوي علي مجموعتين إيدروكسيل علي ذرات الكربون أرقام ٩ و ١١ . وهو يلعب دورا رئيسيا في إنهاء الحمل حيث ينشط إنقباض عضلات الرحم عند الولادة . ويقع الـ (PGE) وسطا بين الـ (PGF) والـ (PGA) فيشارك تلك المجموعتين نشاطيهما كما يشاركهما في البدائل الموحدة علي الحلقة الخماسية . فيحتوي علي مجموعة إيدروكسيل علي ذرة الكربون رقم ١١ كما هو الحال في الـ (PGF) وعلي مجموعة كيتونية علي ذرة الكربون رقم ٩ كما هو الحال في الـ (PGA) . وعليه فإن للـ (PGE) له تأثيرات كل من الـ (PGF) والـ (PGA) من حيث قدرة علي تنبيه الإنقباض العضلي وخفض ضغط الدم .

أما الـ (PGA) فيحتوي علي مجموعة كيتونية علي ذرة الكربون رقم ٩ ورابطة زوجية بين ذرتي الكربون ١٠ و ١١ ويظهر نشاط عكس نشاط الـ (PGF) فتأثيره ضعيف علي إنقباض العضلات الملساء وله القدرة علي خفض ضغط الدم .

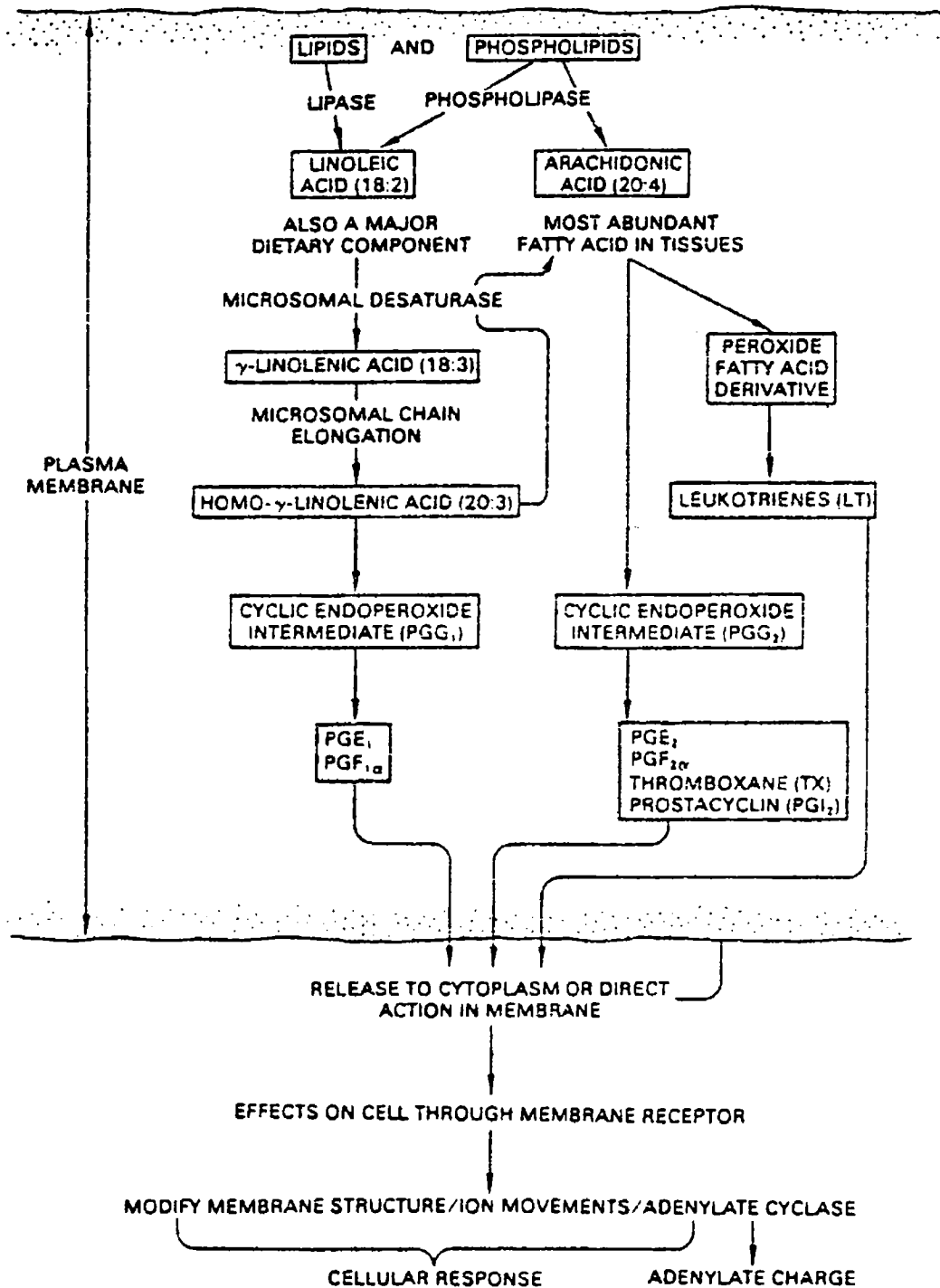
ويكتب إسم البروستاجلاندين مقترنا برقم وحرف لاتيني مثل الـ (PGF_{2α}) ويمثل الرقم (٢) عدد الروابط الزوجية في المركب أما الحرف (α) فيمثل وضع البديل علي ذرة الكربون رقم (٩) حيث يكون في هذه الحالة في الوضع (ألفا) (أي تمتد خلف مستوي الحلقة بعيدا عن إتجاه القارئ) وهو ما يميز تركيب الـ (PGF_{2α}) . وإذا أضفنا رقم (٢) إلي الرقم السابق فإن الرقم الناتج (وهو ٤ في هذه الحالة) يوضح عدد الروابط الزوجية في الحمض الدهني الطبيعي المكون لهذا البروستاجلاندين . وقد يقرن إسم الحمض الدهني الطبيعي المكون للبروستاجلاندين بعض الأرقام والحروف توضع بين قوسين مثل (20:4w6) arachidonic acid عندئذ يشير الرقم (٢٠) إلي عدد ذرات الكربون المكونة للحمض الدهني أما الرقم (٤) فيشير إلي عدد الروابط الزوجية أما (w6) فتشير إلي عدد مجاميع الميثايل في سلسلة الحمض من نهاية

المركب حتي ظهور أول رابطة زوجية فيه وعددها في حمض الأراكيدونيك 6 مجموعات ميثايل ويمكن توضيح ذلك في الشكل التالي الذي يبين تحويل الأحماض الدهنية المؤدية إلي إنتاج المركب الوسطي (endoperoxide) في تخليق البروستاجلاندينات .



السمات العامة للبروستاجلاندينات Pgs : General Aspects of

يلخص الشكل التالي طريقة تخليق البروستاجلاندينات ومشتقاتها من ليبيدات الغشاء الخلوي للخلايا المخلفة لها . كما يصور إفراز ناتج التخليق النهائي داخل سيتوبلازم الخلية ثم تأثيراتها البيولوجية :



ويتضح من هذا الشكل أنه عند تنبيه تخليق البروستاجلاندينات في الخلية - يتم إفراز الحمض الدهني الطبيعي - والذي عادة من يكون حمض الأراكيدونيك - من ليبيدات غشاء الخلية بمساعدة إنزيم الـ Phospholipase A₂ بالتعاون مع إنزيم الـ PG synthetase لنتج المركب الوسطي الحلقة cyclic endoperoxide الذي يكون :

(١) PGE₂, PGF_{2α}, and PGI₂ في الخلايا المخوية علي إنزيم PGI₂ synthetase

(٢) أو TX and TXA₂ في الخلايا التي تحتوي علي TX synthetase .

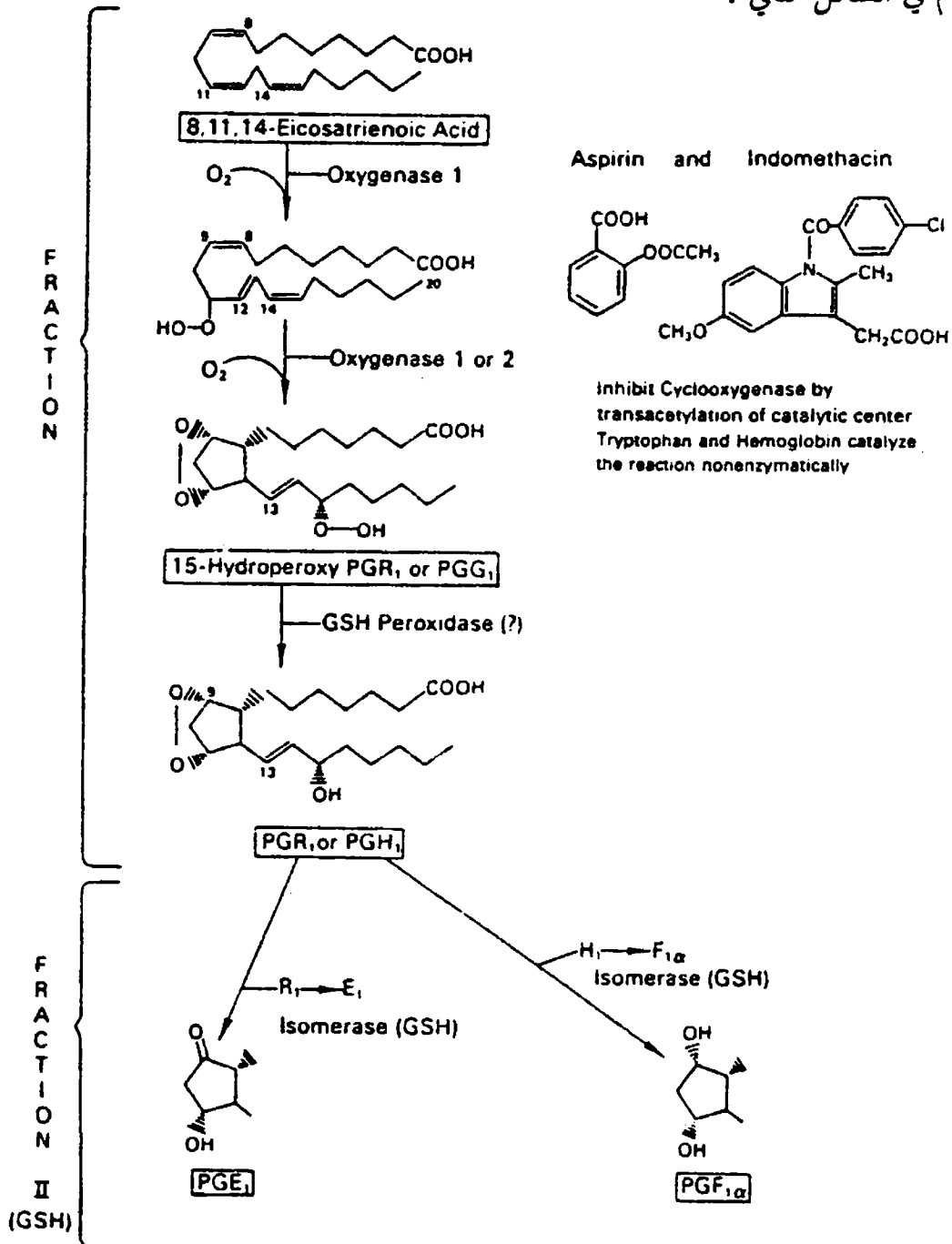
وعندما يكون الحمض الدهني الطبيعي هو (3 : 20) homo - γ - linolenic acid يتكون مركب وسطي حلقي cyclic endoperoxide مختلف يكون بدوره بروستاجلاندينات من نوع PGE₁ و PGF_{1α} . وعليه فيعتمد نوع البروستاجلاندين المتكون في خلية ما علي نوع الحمض الدهني الطبيعي بالإضافة إلي نوعية الإنزيمات الموجودة في تلك الخلية .

التخليق الحيوي للبروستاجلاندينات : Biosynthesis of Prostaglandins

يمكن تصوير ميكانيكية التخليق الحيوي للبروستاجلاندينات تحت تأثير انظام

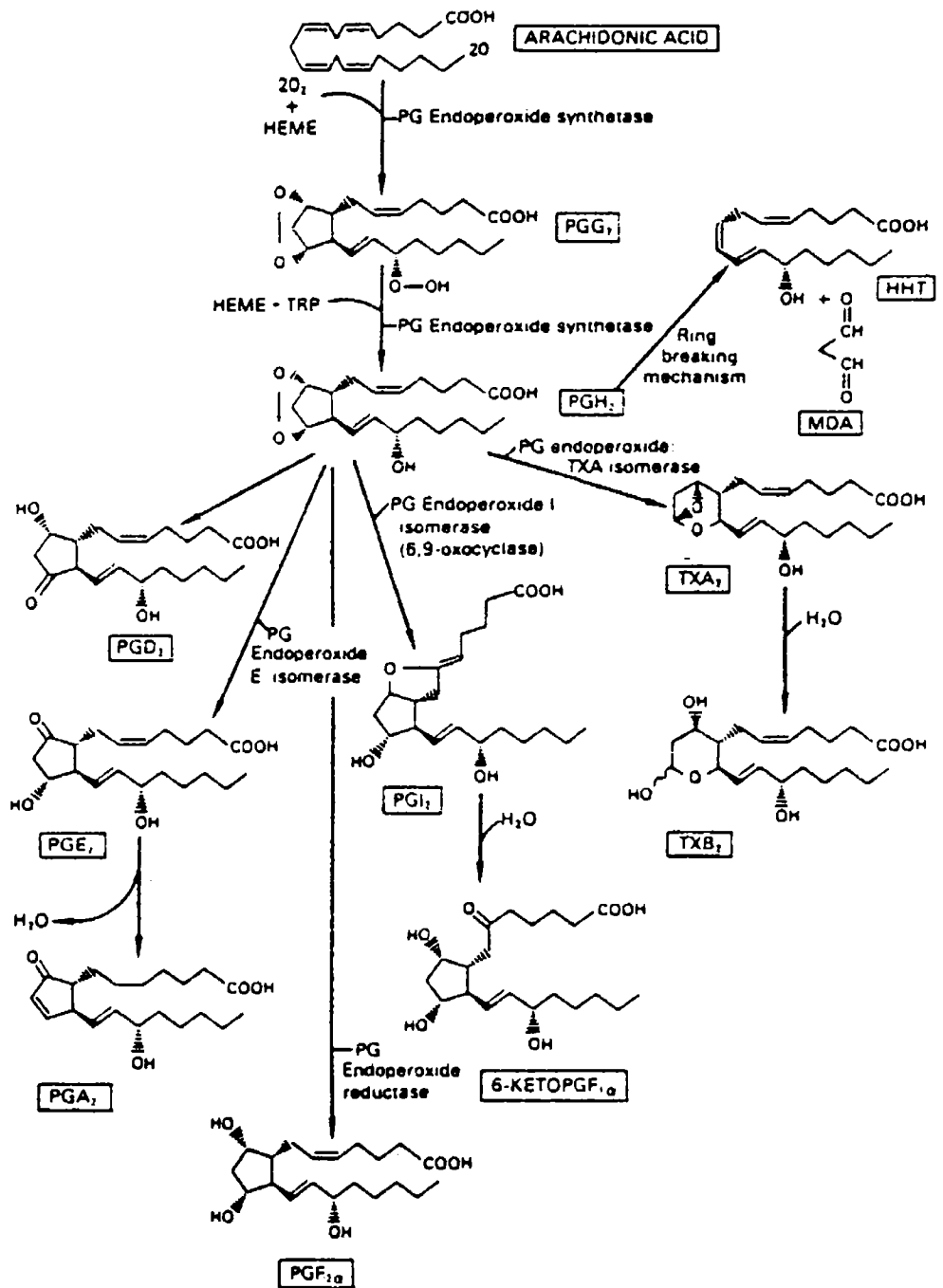
الإنزيمي المعروف بالـ PG synthetase الموجود في ميكروسومات خلايا الحويصلات المنوية

في الأغنام في الشكل التالي :



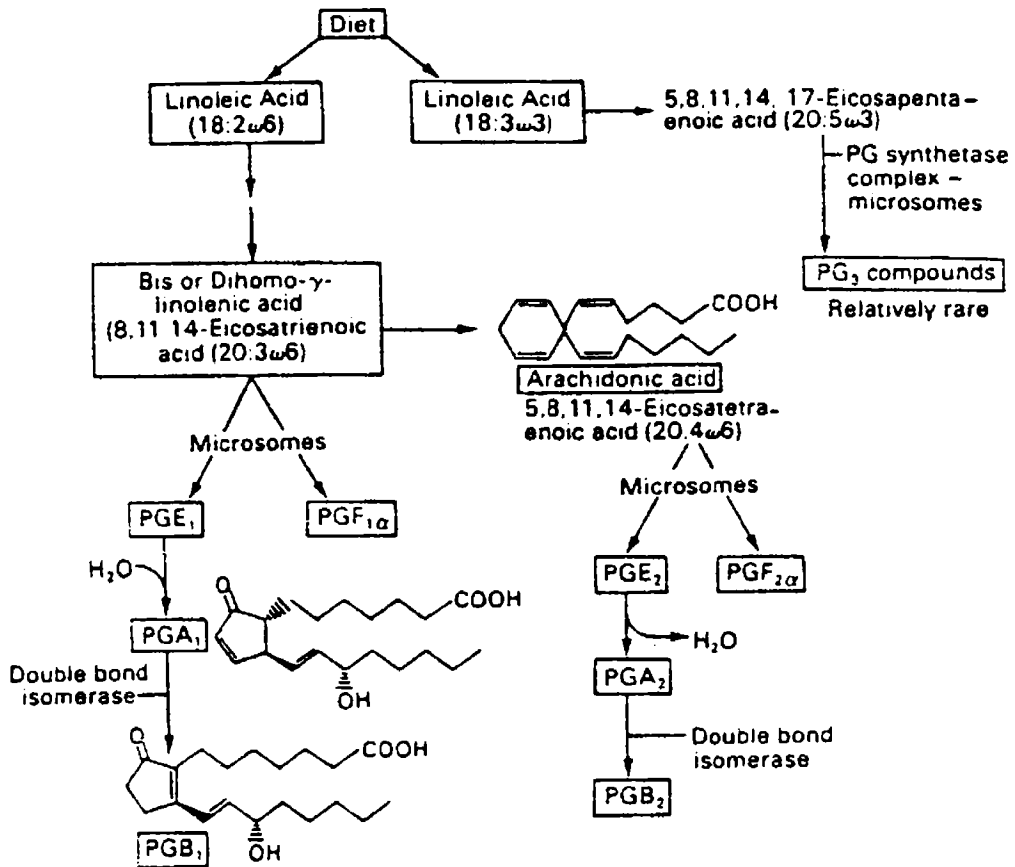
ويتكون هذا النظام الإنزيمي من مجموعة من الإنزيمات فيتكون المركب الحلقي البيروكسيدي الوسيطى cyclic peroxide intermediate علي خطوتين من الأكسجة Oxygenation يتم تحفيزها بواسطة إنزيمين منفصلين . ويتم تحويل المركب الحلقي الوسيطى البيروكسيدي إلي مركب يحتوي علي مجموعة إيدروكسيل علي ذرة الكربون ١٥ (C-15 hydroxylated form) بمساعدة إنزيم الـ (Glutathione peroxidase) أو إنزيم الـ (GSH Peroxidase) ويمكن تنبيه حدوث هذا التفاعل بطريقة غير إنزيمية بواسطة خليط من الترتوفان والهيموجلوبين . ويشار إلي هذه المجموعة من التفاعلات بالجزء الأول Fraction I .

ويتم تحفيز التفاعلات التالية بواسطة إنزيمات Glutathion - requiring isomerases والتي قد تكون مطابقة لـ Ligandin - (GHS- s - transferase) - والذي يشار إليه علي أن له نشاط Δ^4 -5 - 3 kitosteroid isomerase ويحتاج إلي أنيون الجلوتاثيون كعامل مساعد محفز وينحصر تأثير الإسبرين (أستيل حمض السليسيليك) أو الإندوميثازين (indimethacin) في أستلة (acytulate) إنزيم الـ (PG endoperoxide synthetase) فيفقد نشاطه علي الأكسجة (cyclooxygenase activity) وليس نشاطه البيروكسيديازي peroxidase activity ويمكن تصوير تخليق البروستاجلاندينات (PG) والبروستاسيكلين (PGI₂) والثرومبوكسان (TX) في الشكل التالي :



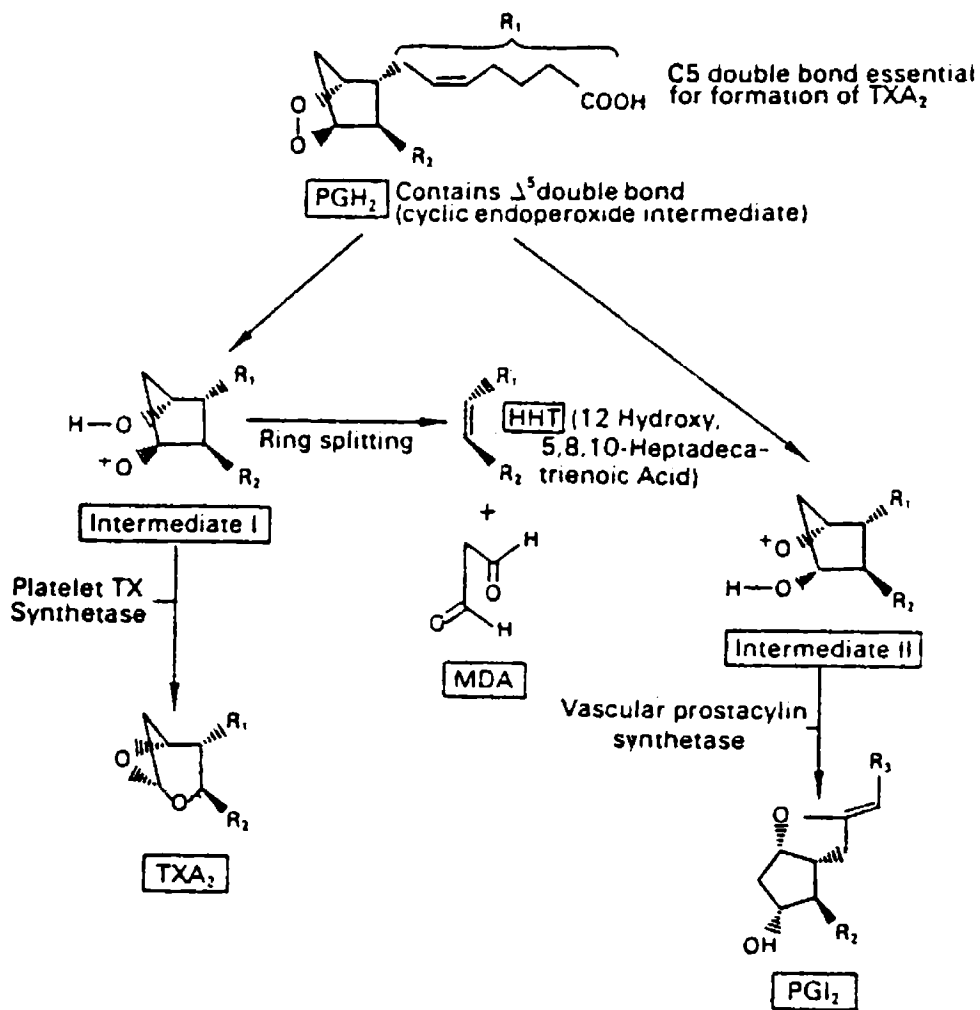
أما الشكل التالي فيصور النظرة العامة في التخليق الطبيعي للبروستاجلاندينات

الشائعة وتلك الأقل شيوعا :

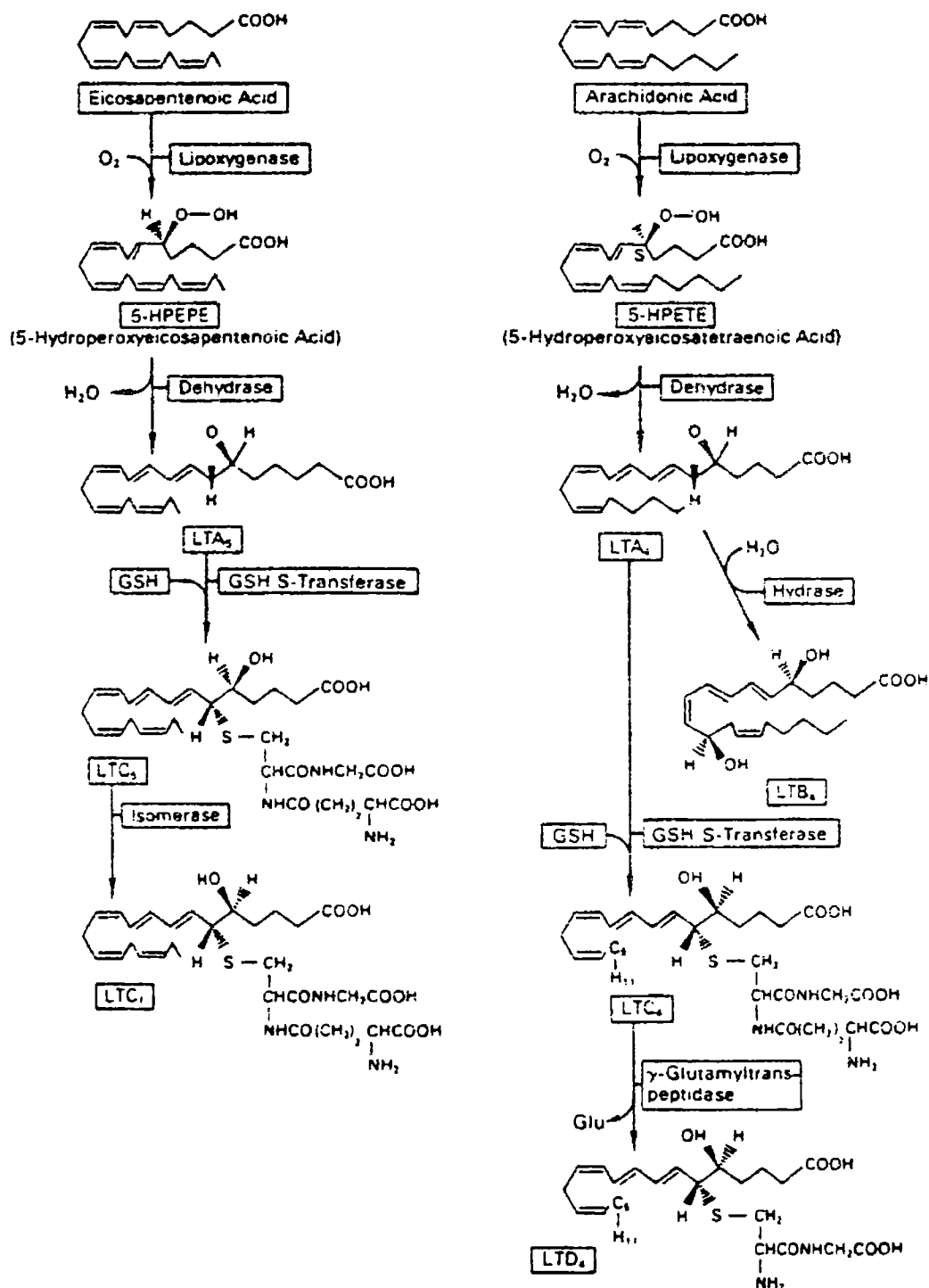


ويصور الشكل التالي الميكانيكية المحتملة حدوثها في تكوين الثرومبوكسان من النوع

(TXA₂) والبروستاسيكلين من النوع (PGI₂) من الـ (PGH₂):



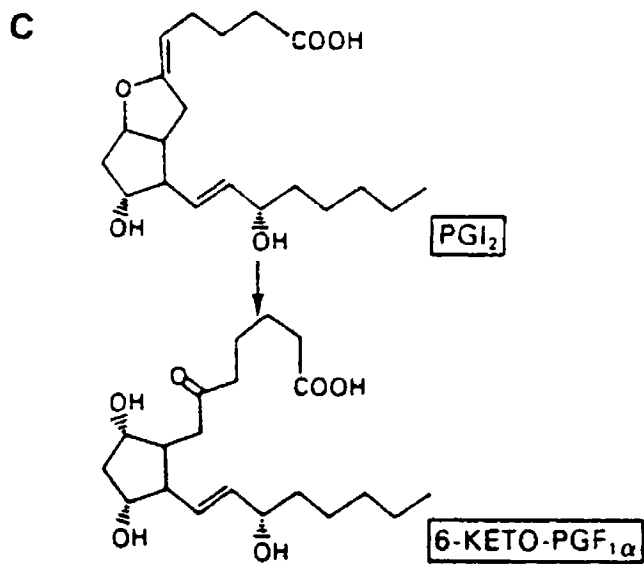
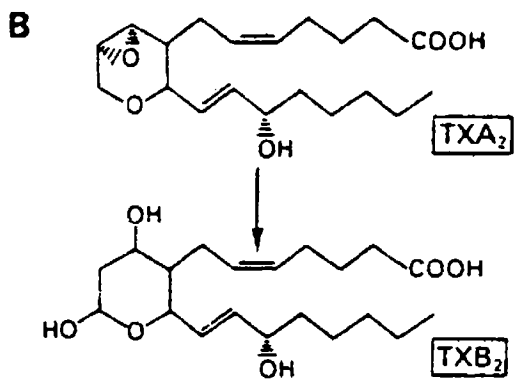
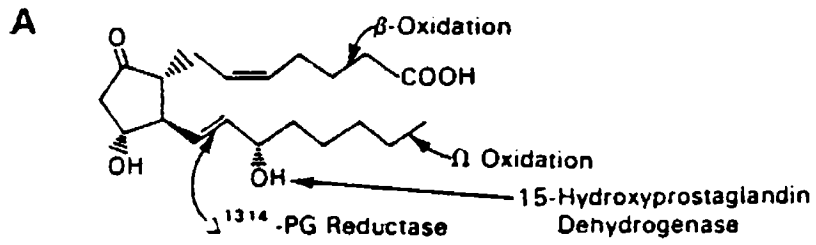
ولقد تم إكتشاف قسم جديد من المركبات يسمى الليكوترينات (Leukotriene LT) تشتق من حمض الأراكيدونيك دون تكوين المركب الوسيطى الحلقي البيروكسيدي بل بحدوث تحوير في حمض الأراكيدونيك أو بعض الأحماض الدهنية الأخرى كما يتضمن الشكل التالي :



وكما هو واضح في الشكل - يوجد ستة ليكوترينات علي الأقل . ويحتوي الليكوترينات LTC_5 , LTC_4' , LTC_1 علي الجلوتاثيون بينما يحتوي الـ LTC_4 سيستينيل حلبيين Cystenylglycine كما تحتوي سلسلة المركبات من النوع (D) علي شق من حمض أميني كبريتي . وكما سبق أن أوضحنا فإنه لا تتكون أي من هذه المركبات عن طريق تكوين المركب الحلقي الوسطي البيروكسيدي بل يتكون مباشرة من تمام تأكسد Peroxidatin الحمض الدهني عند ذرة الكربون رقم ٥ . وتعتبر الليكوترينات نشطة في إحداث إنقباض الشعب الهوائية (bronchoconstriction) في الرئة والممرات الهوائية . ولذا فهي ذات أهمية حيوية في إحداث الأزمات الربوية (Osthma) .

التمثيل الغذائي للبروستاجلاندينات Metabolism of the prostaglandins :

يتم التمثيل الغذائي للبروستاجلاندينات في مواقع علي التركيب البنائي تختلف باختلاف البروستاجلاندين أو مشابهاه وهو ما يوضحه الشكل التالي . وفيه يصور الشكل (A) التمثيل الغذائي للبروستاجلاندين والشكل (B) التمثيل الغذائي للثرومبوكسانات (TXA_2) والذي يتم تحويله إلي (TXB_2) أما الشكل (C) فيمثل التمثيل الغذائي للبروستاسيكلين (PGI_2) الذي يتم تمثيله إلي ($PGF_1 \alpha$) .



إرتباط البروستاجلاندينات بالسيرم :

يختلف شدة إرتباط البروستاجلاندينات بالسيرم بإختلاف أنواعها . وترتب

البروستاجلاندينات الآدمية تبعا لشدة إرتباطها بالسيرم كالآتي

$$(PGA) > (PGE_1) > (PGF_{2\alpha})$$

ولما كان ترشيح الـ (PGA₁) يتم ببطء بالمقارن بباقي البروستاجلاندينات فإن ذلك يشير إلى شدة تفاعلها مع سيرم الدم .

مستقبلات البروستاجلاندينات :

لقد أصبح من المتفق عليه وجود مستقبلات البروستاجلاندينات ومشتقاتها علي

أغشية الخلايا ذات الإستجابة لفعالها . وتقاس تلك المستقبلات عن طريق قياس قابليتها لتبنيه الـ (adenylate cyclase) أو زيادة نسبة الـ (cAMP) داخل الخلايا .

ويبدو أن هناك نوعان من المستقبلات علي أغشية مختلف الخلايا واحد

للبروستاجلاندينات (PGEs) والذي يكون الـ (cAMP) هو رسالته الثانوية والثاني خاص

بالبروستاجلاندين (PGF_{2α}) والذي قد يكون رسالته الثانوية هي الـ (GMP) . وتتطابق أو

تتماثل مستقبلات البروستاسيكلين (PGI₂) علي غشاء الصفائح الدموية ومستقبلات

البروستاجلاندين (PGE) . وعليه تنشأ أهمية الـ (PGI₂) لميكانيكية الصفائح الدموية من

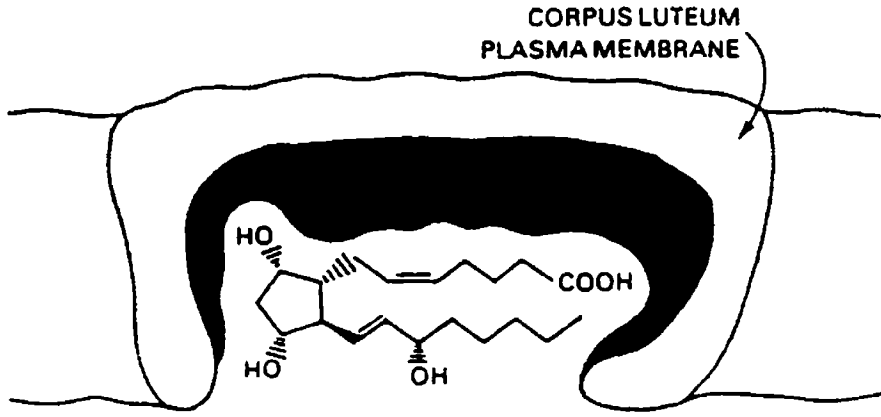
الحقيقة القائلة بأن الـ (PGI₂) متاح في تيار الدم علي صورة هرمون في الدورة الدموية ولو

بصورة محدودة . ويوجد مستقبل البروستاجلاندين (PGE₁) في الكبد والجسم الأصفر والرحم

وخللايا النسيج الدهني وخللايا الغدة التيموسية .

كما تم عزل مستقبل البروستاجلاندين (PGF_{2α}) من الجسم الأصفر للأغنام . ويمكن

تصوير طريقة إرتباطه بمستقبله بالجسم الأصفر في الشكل التالي :



وتوجد مستقبلات خاصة بالثرمبوكسان (TX) تختلف عن مستقبلات البروستاجلاندينات . كما قد يوجد مستقبلات خاصة بالليكوترينات (LTs) حيث أمكن عزل وتنقية مستقبلات للـ (LTC₄) والـ (LTD₄) .

التأثيرات البيولوجية للبروستاجلاندينات

البروستاجلاندين (PGF_{2α}) كعامل إجهاض علاجي Therapeutic Abortion Agent :

عند نهاية فترة الحمل الطبيعية - تبدأ الولادة نتيجة زيادة إفراز الكورتيزول الحر من الجنين نتيجة تغيرات مؤقتة في نشاط الهيوثالاماس الجنيني . و بزيادة هرمون الـ (ACTH) وإنخفاض مستوي السرم من الـ (Transcortin) يزداد تركيز الكورتيزول الحر في الدورة الدموية بشكل كبير . ويؤدي ذلك إلى حدوث نقص واضح وشديد في معدل تكوين البروجسترون من البلاستا مما يزيد من تنبيه تخليق الإسترايول والبروستاجلاندين (PGF_{2α}) وإفراز الأوكستيزين. وتعمل كل هذه التغيرات على إحداث إنقباضات في الرحم لدفع الجنين إلى الخارج . من ذلك إستعمل الـ (PGF_{2α}) كعامل محدث لإجهاض العلاجي عن طريق حقنه في الغشاء الأمنيوني (Interamniotic injection) إما منفردا أو بعد خلطة بالأوكستيزين أحيانا . وتبدو أن خلايا الرحم تحتوي على مستقبلات الـ (PGF_{2α}) غير أنه لا يعرف حتى الآن طريقة إرتباط الـ (PGF_{2α}). بمستقبله ولا الطريقة التي يتم بها إحداث الإستجابة في الخلايا بعد حدوث ذلك الإرتباط . غير أنه يبدو أن هذا الإرتباط ينشط معدل دخول أيونات الكالسيوم وزيادة تركيزها في سيتوبلازم الخلية الرحمية مما يؤدي إلى زيادة قدرة الخلايا العضلية على الإنقباض .

تأثير البروستاجلاندين (PGE₂) على البكرياس :

لقد أثبتت المعلومات الحديثة على قدرة الـ (PGE₂) على تنبيه إفراز الجلو كاجون والإنسيولين إذا حقن بمعدلات صغيرة (ميكرومول) . وحيث أن إفراز الجلو كاجون يسبق إفراز الإنسيولين فإن إفراز الإنسيولين قد يكون نتيجة تأثير إفراز الجلو كاجون أكثر من كونه نتيجة الإستجابة للـ (PGE₂) . وقد يكون للبروستاجلاندين المذكور تأثير ناقل لمنبهات الجلو كاجون المعروفة .

تأثير البروستاجلاندين علي الجهاز العصبي الذاتي :

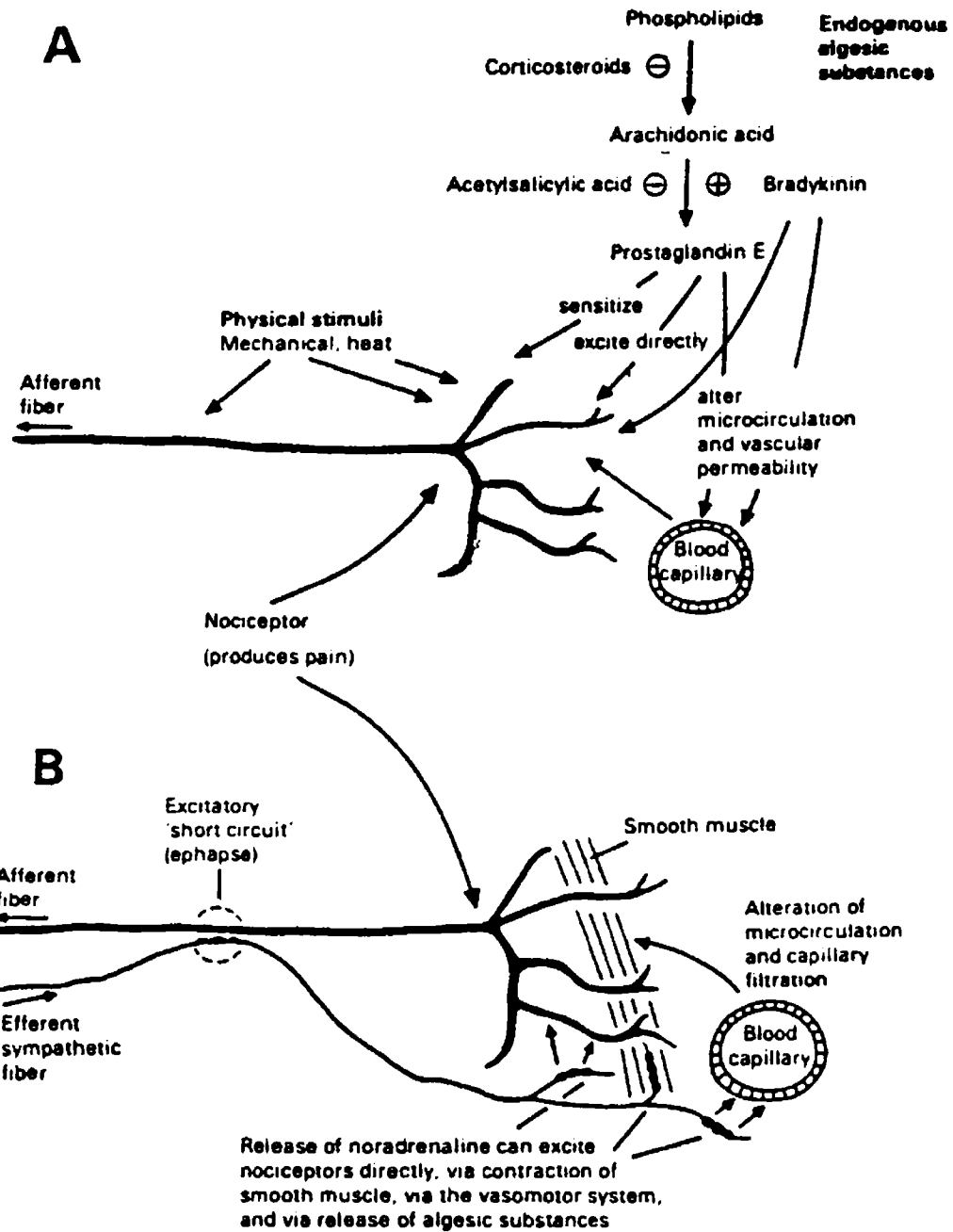
يسبب تنبيه الأعصاب السمبثاوية إفراز البروستاجلاندينات (PGEs). وتثبط الـ (PGEs) عملية الانتقال الأدرينرجي (adrenergic transmission) عن طريق تثبيط الاستجابة للناقلات العصبية الأدرينية (adrenergic transmitter) علي مستوى ما بعد الإتصال . كما يثبط إفراز الناقل العصبي من نهايات العصب . وتظهر البروستاجلاندينات (PGFs) تأثيرات عكسية فهي عادة تزيد أو تقوي إستجابات النهايات العصبية للنورإبينفرين . ويمكن للـ (PGF_{2α}) من تسهيل إفراز الإينفرين من نخاع غدة فوق الكلية .

البروستاجلاندينات وميكانيكية حدوث الشعور بالألم :

تعتبر ميكانيكية حدوث الشعور بالألم من العوامل اللازمة لإستمرار الحياة والبقاء . حيث يعتبر الألم الحاد نذير للكائن الحي لسرعة البحث عن أسباب حدوث الألم وعلاج تلك الأسباب . أما الألم المزمن فهو أكثر تعقيدا . إلا أن تقسيم الألم إلي حاد ومزمن يسهل الهدف من دراسة الألم .

وتحدث مستقبلات الألم - عند تهيجها بواسطة منبه مؤلم فعال - الألم عن طريق الألياف العصبية الواردة (afferent nerve fibers) كما يتضح من الشكل التالي الذي يوضح مستقبل الألم (nociceptor) وطريقة إنتقال الألم . ويوضح الجزء (A) منه مستقبل الألم والظروف البيئية . وتمثل مستقبل الألم من الناحية التشريحية تفرعات شجرية (arborization) لليفة عصبية واردة تتميز بقدرتها علي التنبيه أو النهيج (excitability) نتيجة تأثير تنبيهات طبيعية وإفراز داخلي لمواد مؤلمة (algesic) . وقد تكون لتلك المواد تأثير غير مباشر حيث تظهر هذا التأثير عند وجود كمية دقيقة جدا منها في الدورة الدموية (microcirculation). وتسهل معظم تلك المواد مثل الـ (bradykinin) عمليات تخليق البروستاجلاندين مما يزيد من تأثير الإفرازات المحدثة للألم . ويمكن لتلك الإفرازات المحدثة للألم من تثبيط تخليق الـ (PGE)

أما الجزء (B) من الشكل فيمثل مستقبل الألم وبيئة وميكانيكية التأثيرات السميثاوية المحتملة والتي تسبب إثارة ذلك المستقبل . ويمكن للألياف العصبية السميثاوية الصادرة (sympathetic efferents) إثارة مستقبلات الألم تحت ظروف معينة .



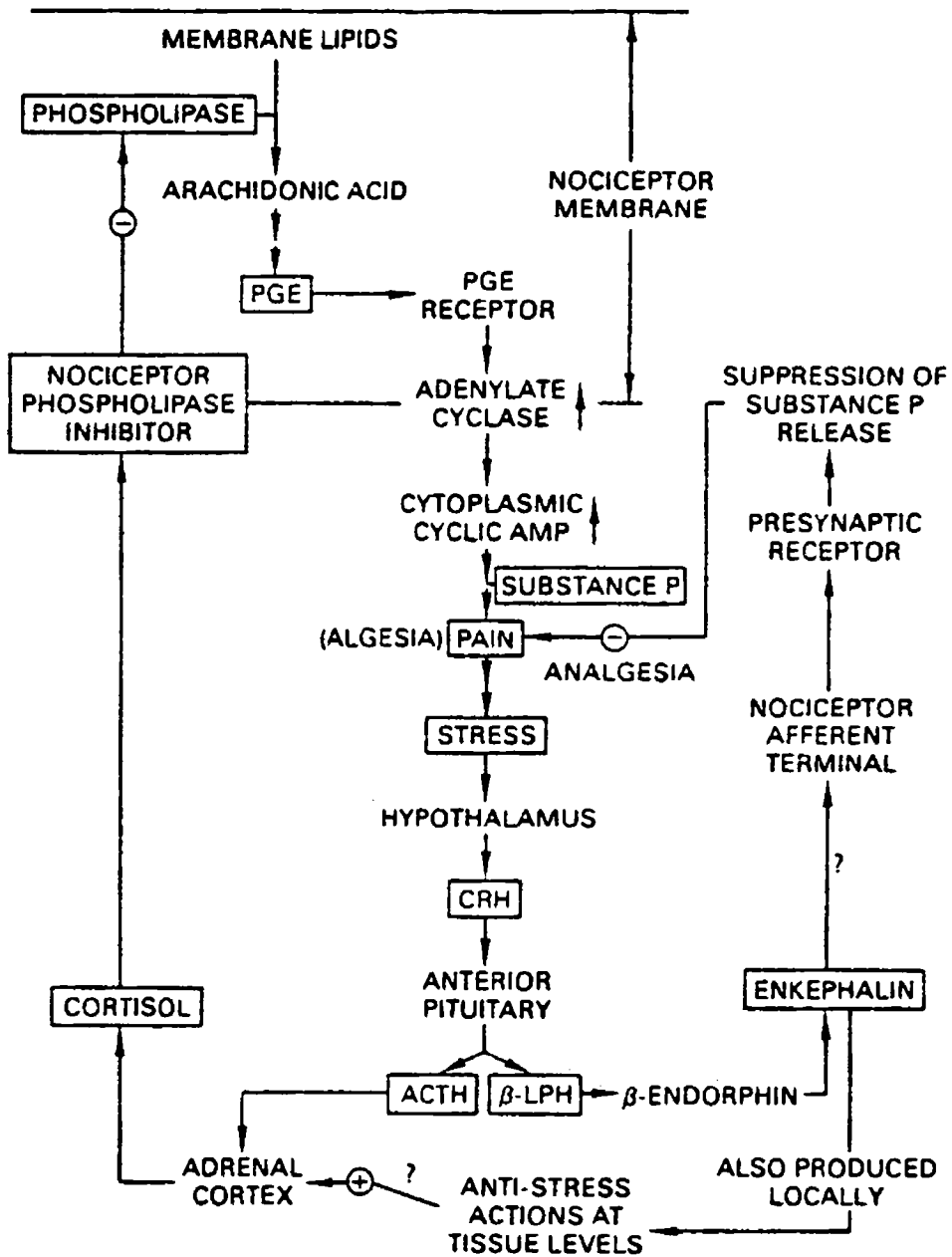
من ذلك نرى أن لكثير من المواد الكيميائية القدرة علي إثارة مستقبلات الألم أو تهيئتها لنقل بعض المثريات الأخرى (A) مما يؤدي إلي إحداث الألم . وتشمل تلك المركبات والتي تفرز داخليا (Endogenous) علي البروستاجلاندين (PGE) والسيراديكينين (Bradykinin) ويشار إليها علي أنها المواد المحدثة للإحساس بالألم (algesic substances) أو العوامل المحدثة للألم . كما تعتبر المادة (P) (Substance P) من ضمن مواد هذه المجموعة . ويعتقد أن هذه المادة عبارة عن ناقل لإشارات الألم . ويتم إفرازها من مستقبلات الألم الموجودة عند نهاية العصب . ويزداد درجة اشتعال الألم أو الإحساس به حسب درجة أو فترة حدوث المنبه . ويمكن للبروستاجلاندينات والعوامل الأخرى المحدثة للألم (algesics) إحداث الألم بوضوح عند وضعها علي جلد الإنسان . ويمكن للبروستاجلاندين (PGE₂) خفض قدرة مستقبلات الألم والمنبهات الأخرى مثل الحرارة . ويكون تأثير البروستاجلاندينات علي مستقبلات الألم - علي ما يبدو - من خلال قدرتها علي تنبيه adenylate cyclase ومستوي الـ (cAMP) والتي لها علاقة مباشرة بإحداث الألم .

ويحدث الألم نتيجة حدوث منه مؤدي إلي الإلتهاب أو الجرح أو أي منه عصبي آخر وتحدث جميعها إفراز الأحماض الدهنية المكونة للبروستاجلاندينات من فوسفوليبيدات الغشاء الخلوي . ويخلق البروستاجلاندين بواسطة نظام إنزيمي خاص (PG synthetase system) . يختلط البروستاجلاندين (PGE) المتكون بالغشاء الخلوي ويرتبط بمستقبلاته محدثا تنبيه إنزيم الـ (adenylate cyclase) الذي يعمل علي رفع مستوي الـ (cAMP) . ولم يعرف حتي الآن ما إذا كان الـ (cAMP) لازما لإحداث الألم أو لإفراز مادة معينة (Substance P) أو ما إذا كان الـ (PGE) مجرد عامل محدث لتغيرات في غشاء مستقبل الألم تؤدي إلي تهيجه . غير أن ارتفاع مستوي الـ (cAMP) يحدث الألم بطريقة أو بأخرى . كما أنه إذا إستمر الألم فإنه يؤدي إلي إحداث إستجابة إجهادية (Stress response) عن طريق الهيوثالاماس الذي يفرز هرمون الـ (CRH) لينبه إفراز هرمون الـ (ACTH) من النخامية الغدية وبالتالي ينبه إفراز

الكورتيزول من قشرة غدة فوق الكلية . ويتكون بالإضافة إلى هرمون الـ (ACTH) هرمون البيتا ليوتروبين (β - Lipotropin) بكميات متكافئة ويتحول إلى هرمون الإنكفالين (enkephalin) عن طريق البيتا إندورفين (β - endorphin) ويرتبط الإنكفالين بمستقبل علي غشاء الخلية الذي إما أنه يتكامل مع مستقبل البروستاجلاندين (PGE) بطريقة معينة أو يكون رسالة ثانوية تضاد تأثير الـ (cAMP) .

وقد يؤدي إرتفاع مستوى الكورتيزول في الدورة الدموية إلى تكوين عديد بيتيد يعرف بالليبوكورتين (Lipocortin) (وزنه الجزيئي حوالي ٤٠.٠٠٠) في نفس الخلية التي تم فيها تكوين البروستاجلاندينات (PGEs) والذي يشبط إنزيم الـ (Phospholipase A2) وبالتالي يوقف تخليق البروستاجلاندينات (PGEs) المحدثه للألم . غير أن ذلك يتم بطريقة أبطأ من إحداث الألم بتأثير الإنكفالين . ويوجد بالإضافة إلى ذلك إرتباط عصبي بين الهيوثالاماس ونخاع غدة فوق الكلية الذي يفرز الإبينفرين (epinephrine) والإنكفالينات (enkephalins) بكميات كبيرة . غير أنه من غير المعروف وظيفة إنكفالينات النخاع فقد يكون لها تأثير موجب مضاد للألم وآثار إجهاده عن طريق تأثيرها علي الأعصاب الطرفية .

ويعمل الشكل التالي تصور لنموذج لتأثيرات البروستاجلاندينات (PGEs) مقابل الإنكفالين (enkephalins) والجلوكوكورتيكويدات (glucocorticoids) في إحداث الألم . وتلخص معلومات هذا الشكل ما سبق أن أوضحناه رغبة منا في زيادة الإيضاح .



تأثيرات البروستاجلاندينات المضادة للتأثيرات الكلوية الرافعة لضغط الدم :

تفرز الكاتيكولامينات كاستجابة لبعض المنهات (مثل الخوف) محدثة إفراز الرينين من خلايا مجاورات الكريات الكلوية (Juxtaglomerular). ينبه الرينين تكوين الأنجيوتنسين II مما يسبب ارتفاع ضغط الدم الناشئ عن ارتفاع إنتاج الألدوستيرون وزيادة معدل إمتصاص أيونات الصوديوم وانقباض حدر الأوعية الدموية. ويؤدي ارتفاع ضغط الدم إلى زيادة إنبساط الأوعية الدموية. ويؤدي ارتفاع ضغط الدم إلى إفراز البروستاجلاندين من نوع الـ (PGI₂) أو الـ (PGE₂).

تأثير البروستاجلاندينات علي نظام الصفائح الدموية (the platelet system) :

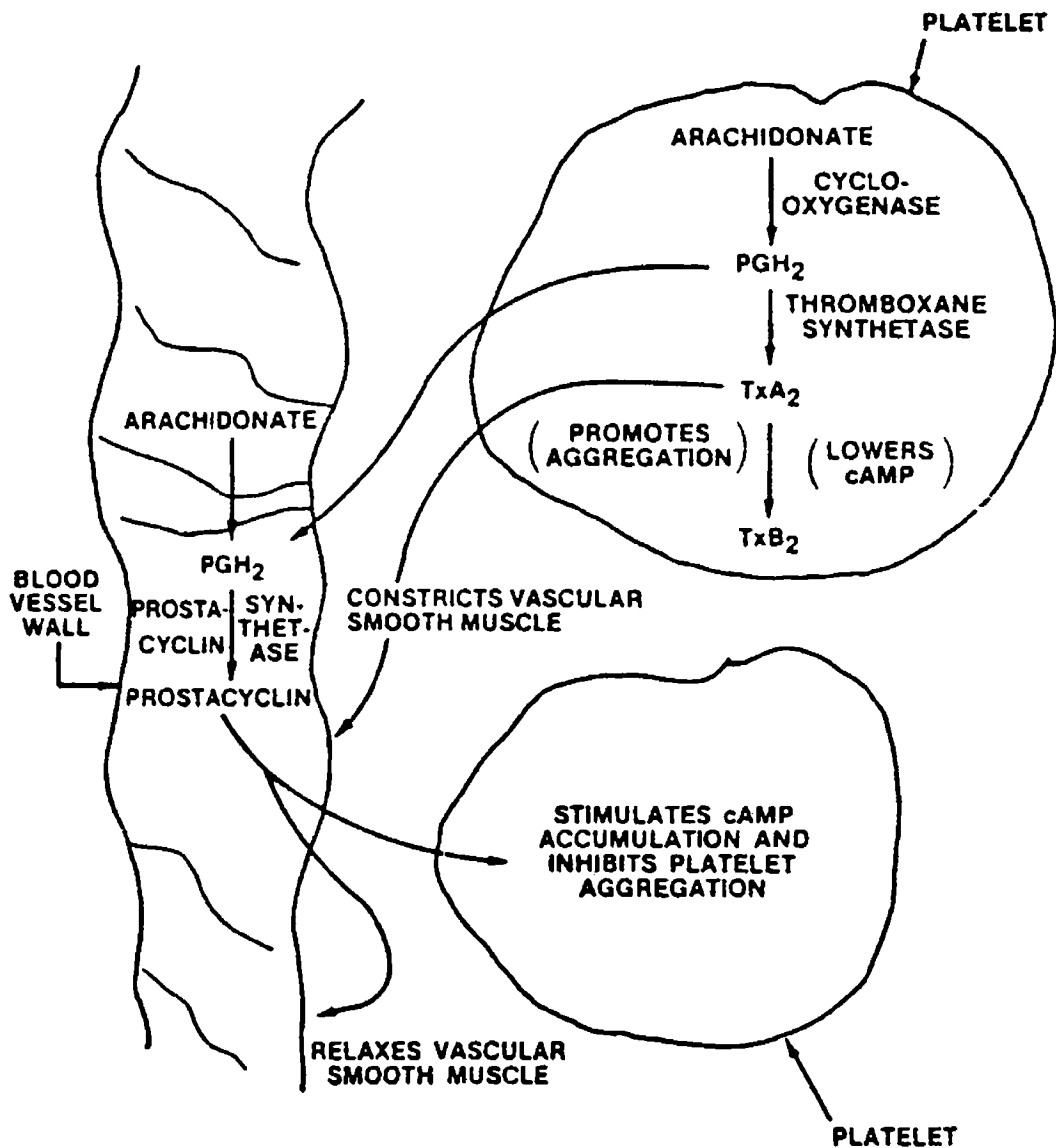
يظهر كل من البروستاسيكلين (PGI₂) Prostacyclin والثرومبوكسان

Thromboxane (TX A₂) تأثيرات متضادة كما يتضح من الجدول التالي :

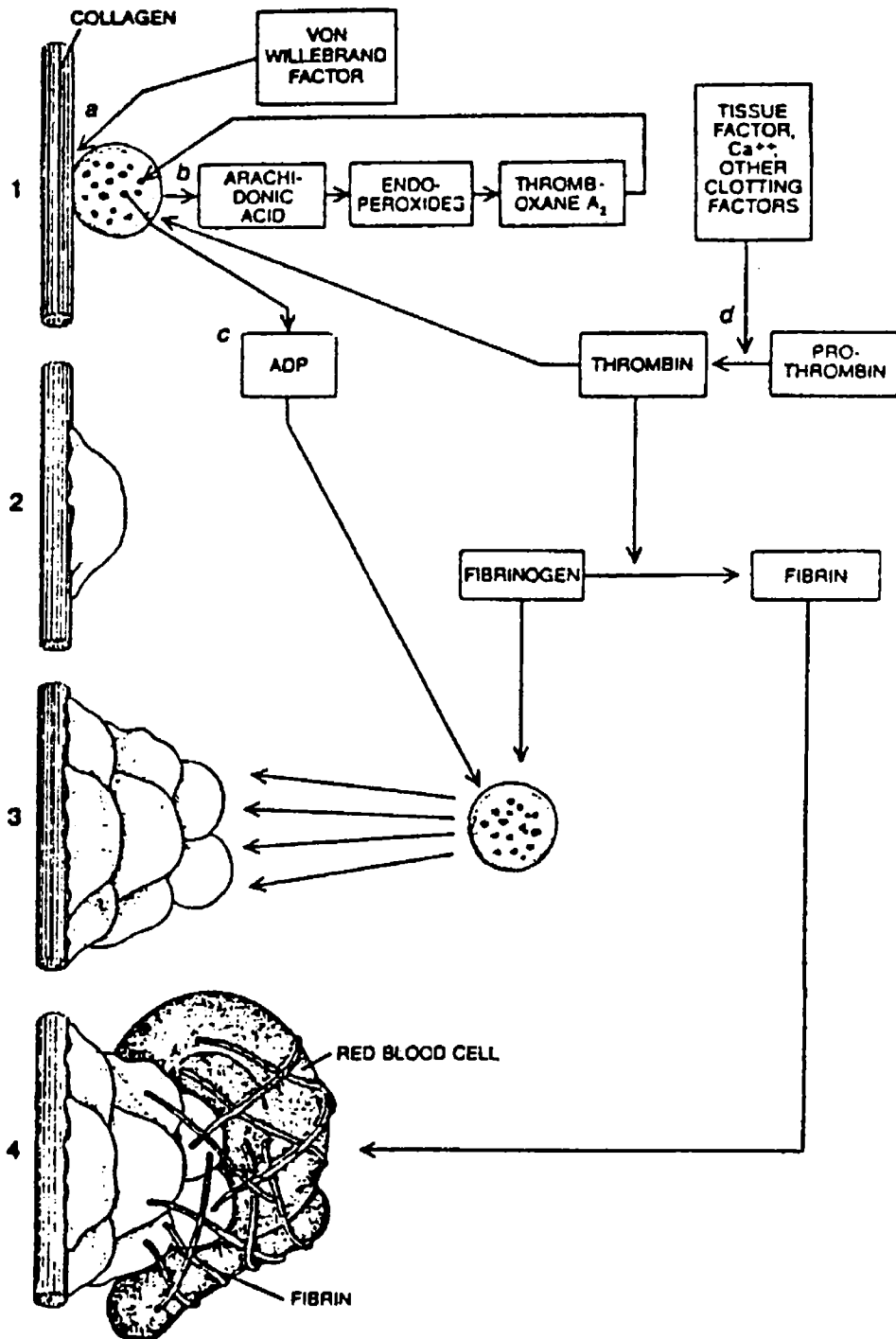
Prostacyclin (PGI ₂)	Thromboxane (TX A ₂)	التأثير
تنبط	تنبه	تجمع aggregation الصفائح الدموية
إنبساطها	إنقباضها	الشرايين التاجية
تخثر	ترفع	ضغط الدم

وتعتبر الجروح والتعرض للكولاجين في حدر الأوعية الدموية كافية لإحداث تجمع للصفائح الدموية. حيث يتم خروج أو إفراز الأراكيدونات (arachidonate) من أغشية الصفائح الدموية فيتم إنتاج الثرومبوكسان (TX A₂) Thromboxane. يحدث الثرومبوكسان إفراز أيونات الكالسيوم من مخازنها داخل الجسم فيرتفع تركيزها. ويسبب هذا الإرتفاع في تركيز أيونات الكالسيوم تثبيط إنزيم الـ adenylyate cyclase الذي يتم تكوينه طبيعياً بفعل البروستاسيكلين (PGI₂) Prostacyclin الموجود بالدورة الدموية والمخلتق في حدر الأوعية الدموية. كما ينبه إرتفاع أيونات الكالسيوم أيضاً إفراز حبيبات كثيفة (dense granules)

من الصفائح الدموية غنية بال (ADP) والسيراتونين (serotonin) . يرتبط الـ (ADP) بالصفائح الدموية فيجعل سطحها لزجا مما يؤدي إلى تجمعها . ويمكن تمثيل ما سبق في الشكل التالي الذي يبين نموذج للثبات الذاتي للصفائح الدموية في الإنسان .



وتتكون السدة المانعة للتزيف Hemostatic plug - التي تساعد في عملية إعادة تكوين الأنسجة المقطوعة نتيجة للحروح - من الصفائح الدموية . ويمثل الشكل التالي خطوات تكوين هذه السدة المانعة .



ويبين الشكل السابق التفاعلات المعقدة والحادثة بين مكونات الصفائح الدموية والمواد الأخرى المشتركة في تكوين السدة المانعة للنزيف والجلطات (Thrombi) والتي يمكن تقسيمها إلى :

١) يثبط إتصال الصفائح الدموية بالكولاجين في وجود عامل (von willebrand factor) المشار إليه بالحرف (a) خطوات التفاعل (b) الذي ينبه إفراز الـ (ADP) من الحبيبات الكثيفة (c) .

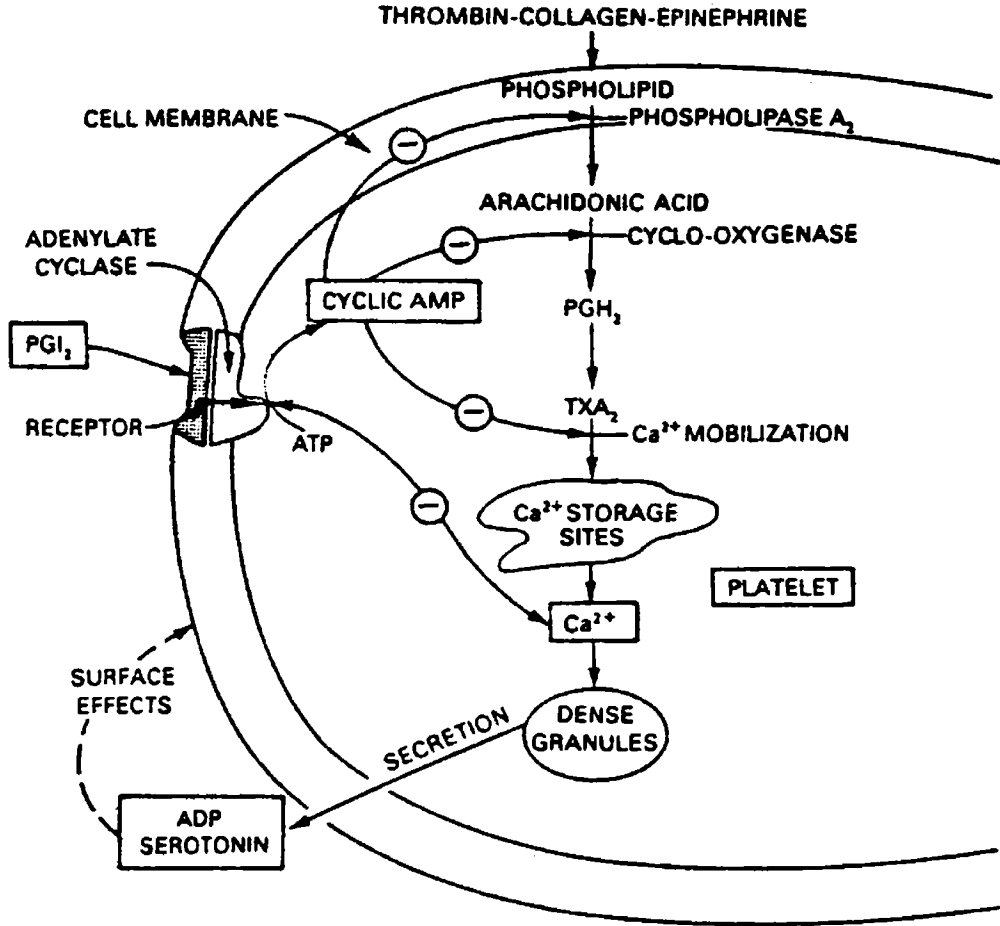
٢) يتغير شكل تلك الصفائح الدموية حيث تمتد خارج الكولاجين وتفقد إحتوائها علي الحبيبات (degranulates) .

٣) ويتم في الوقت نفسه سلسلة من الخطوات تشمل عامل النسيج (tissue factor) وأيونات الكالسيوم والعوامل الأخرى المحدثه للجلطة حيث تحول الثرومبين (Prothrombin) الموجود في البلازما إلى ثرومبين (Thrombin) (تفاعل (d)) الذي يتكون أيضا علي سطح الصفائح الدموية . وينبه الثرومبين التكون الفيبرينوجين (fibrinogen) الموجود في البلازما والصفائح الدموية حيث يحوله إلى فيبرين (fibrin) .

٤) تقوم خيوط الفيبرين المتكونة بتقوية السدة المانعة للنزيف. وعند هذا الحد تنتهي الخطوات المانعة للنزيف أو تستمر لتكوين جلطة (Thrombus) كبيرة تحتوي علي كرات دموية حمراء .

وتحت الظروف الطبيعية وعندما لا يكون هناك أي منبه لإنتاج الثرومبوكسان (TX A2) في الصفائح الدموية ينبه البروستاسيكلين (PGI2) Prostacyclin بإستمرار إرتفاع الـ (cAMP) في الصفائح الدموية الذي يثبط بدوره إنتقال أيونات الكالسيوم المخزنة داخليا ونشاط إنزيم الـ (Phospholipase A2) وإنزيم الـ Cyclooxygenase .

ويصور الشكل التالي العلاقات بين المنبهات المؤثرة علي جدار خلية الصفيحة الدموية (الثرومبين - الكولاجين - الإبينفرين) والثرومبوكسان (TX A2) وأيونات الكالسيوم والبروستاسيكلين (PGI2) وإنزيم الـ adenylate cyclase .



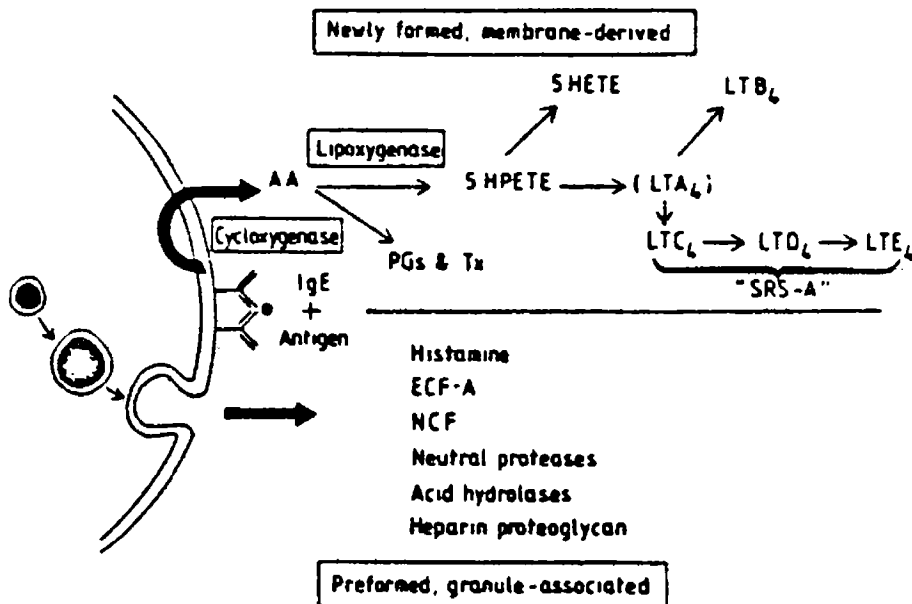
: Leukotriens الليوكوترينات

لقد ظهر حديثا أن لليوكوترينات أهمية خاصة في تقدم معلوماتنا عن بعض الأمراض مثل الربو التنفسي (Asthma). ويمكن تعريف الليوكوترينات علي أنها المواد الأساسية التي تبطن تفاعل مواد الحساسية (anaphylaxis) مثل الـ (SRS or SRS-A). والليوكوترينات شديدة الارتباط بتفاعلات زيادة الحساسية مباشرة. ويسبب الـ SRS - الذي يمكن عزله من رئة الخنزير والإنسان - ببطء الإستجابات الإنقباضية. أما الـ SRS-A - الذي

يتكون من الأراكيدونات - فله قدرات شديدة وفعالة في إنقباض الشعب الهوائية في الرئة لمدة طويلة . وتوصف مركبات الـ SRS علي أنها ليوكوترينات (LTs) . ولقد تم عزل الليوكوترينات (LTA), (LTB), (LTC) من الخلايا الدموية البيضاء المتعددة الأنوية في الأرب

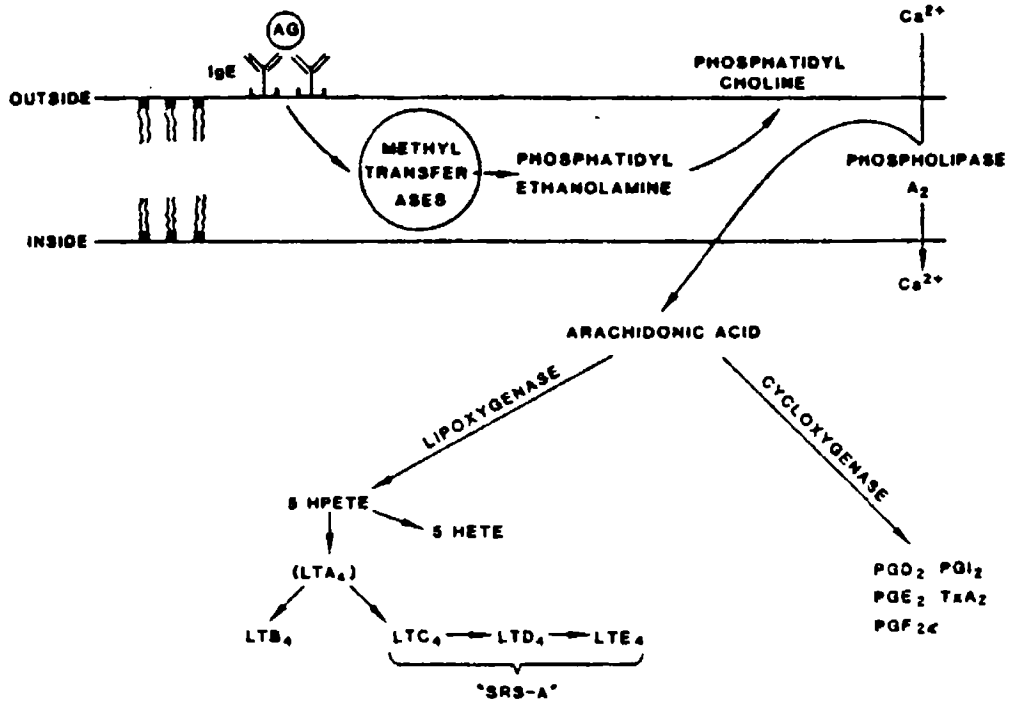
الليوكوترينات والربو : LT and Asthma

الربو مرض معقد يحدث - إلي حد ما - نتيجة ضيق حاد في الممرات الهوائية التنفسية وتنتج العوامل الوسيطة ذات الأدوار المختلفة في إحداث أعراض هذا المرض من الخلايا الصارية للشعب الهوائية (mast cells in bronchus) . وتؤثر تلك العوامل الوسيطة - إما بطريقة مباشرة - علي أنسجة الممرات الهوائية أو بطرق غير مباشرة تشمل تحديد الخلايا الملتهبة . وقد تكون بعض تلك العوامل داخل الخلية الصارية بينما يتكون البعض الآخر من الغشاء البلازمي وتشمل المجموعة الأخيرة الليوكوترينات (LTs) والتي تلعب دورا جوهريا في الربو أو ضيق التنفس . ويمكن تلخيص هذين القسمين من العوامل الوسيطة في الشكل التالي الذي يمثل العوامل الوسيطة الناتجة من الخلايا الصارية (mast cells) المحدثة لزيادة الحساسية .



ويعتبر الهستامين أحد الإفرازات الرئيسية للخلايا الصارية والتي يحدث - تحريبا - زيادة سريعة ووقية في مقاومة المر الهوائي الناتج من تأثير الهستامين علي العضلات الملساء للشعب الهوائية . . وتشمل الإفرازات الأخرى علي عامل الحساسية المعروف بإسم (Neutrophil chemotactic factor ECF -A) وعامل الحساسية المعروف بإسم (Neutrophil chemotactic factor NCF) والعوامل الأخرى المذكورة في الشكل السابق .

نتج العوامل المتكونة في الغشاء الخلوي من الحمض الدهني الأراكيدونيك والذي يتم إفرازه من الغشاء بواسطة تأثير إنزيم أن (Phospholipase A2) علي الفوسفاتيديل كولين (Phosphatidyl - choline) والفوسفوليبيدات الأخرى . وعندما يتفاعل الألرجين (Allergen) مع الجلوبيولين المناعي (Ig E) في الغشاء الخلوي يتم تنشيط إنزيمات الـ (Methyltransferases) التي تحفز تحويل Phosphatidylethanolamin إلى Phosphatidylcholine الذي يحدث تغيرات في الغشاء تؤدي إلى فتح بوابات أيونات الكالسيوم فتدخل تلك الأيونات من خارج الفراغ البين خلوي لتعمل علي خروج حمض الأراكيدونيك من فوسفوليبيدات الغشاء الخلوي وتخلق البروستاجلاندينات (PGs) أو البروستاسيكلين (PGI2) أو الثرومبوكسان (TX) من هذا الحمض في وجود إنزيم (cyclooxygenase) أو تكوين الليكوترينات (LT) من الأحماض الدهنية الغير هيدروكسيلية (nonhydroxy fatty acids) في وجود أنزيم الـ (Lipoxygenase) ويمكن تصوير ذلك في الشكل التالي الذي يوضح التفاعلات الحادثة في الغشاء الخلوي والمودية إلى تحرير حمض الأراكيدونيك من فوسفوليبيدات الغشاء الخلوي وتكوين أو تخليق البروستاجلاندينات ومشاياتها .



ولقد نالت الليكوترينات (Lts) إهتماما خاصا في السنوات الأخيرة لأنها تملك أنشطة خاصة بالمادة التي لها القدرة على التفاعل البطيء مع أي مادة تنتج من دخول مركبات غريبة في الجسم والتي تسبب الحساسية (slow reacting substance of anaphylaxis). ويعتبر الحمض الدهني (5-hydroxy) hydroperoxyeicosatetraenoic acid (5-HPETE) الحمض الطبيعي المكون للليكوترينات. وتحتوي الليكوترينات على مجموعة (5-hydroxy) وثلاثة روابط ثنائية إقترانية (conjugated). وبدائل قطبية أخرى مثل الجلوتاثيون (GSH) كما في الليكوترين (LTC₄) وتحتوي أكثر الليكوترينات فعالية على رابطة زوجية من النوع (cis) ورابطتين من نوع (trans). ويمكن ترتيب الليكوترينات من حيث فاعليتها في إحداث

إنقباض العضلات الناعمة كما يلي :



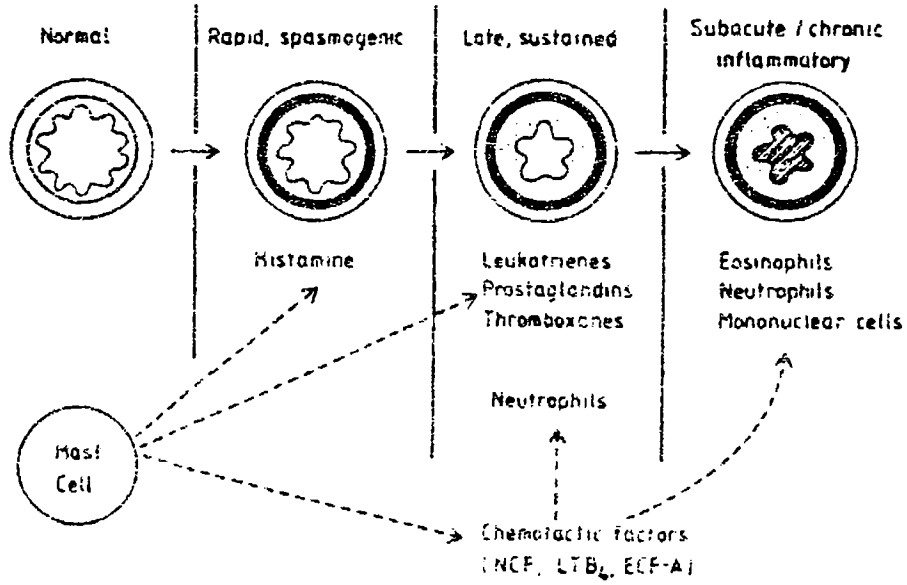
وللبروستاجلاندينات والثرومبوكسينات الأخرى تأثير على العضلات الملساء حيث تعمل الـ TXA_2 ، $PGF_2 \alpha$ ، PGD_2 على إنقباض تلك العضلات بينما للـ PGE_2 تأثير باسط قليلا لتلك العضلات . وللبروستاجلاندينات PGE_2 ، PGD_2 ، PGI_2 تأثيرات أخرى على نفاذية المهتامين والبراديكينين $bradykinin$ وعليه فينما يسبب المهتامين إنقباض إنتقالي لعضلات الرئة في الإنسان فإن الليوكوترينات LTC_4 ، LTD_4 تسبب طول الإستجابة وربما تمثل عوامل ضيق التنفس .

ويمكن تقسيم إعاقة الشعب الهوائية **bronchial obstruction** إلى ثلاثة مراحل :

- (١) مرحلة الإنقباض السريع **Rapid spasmogenic phase**
- (٢) مرحلة الإنقباض المستمر **Sustained phase**
- (٣) مرحلة الإنتهاب التحت حاد **Subacute inflammatory phase**

وقد تحدث تلك المراحل الثلاثة في تتابع بعد بدء إفراز عوامل الخلايا الصارية الناتجة من تفاعل الألرجين (**allergen**) والجلوبين المناعي (**Ig E**) أو منبهات غير مناعية أخرى مثل العدوي والمجهود أو التنشيط التكميلي **complement activation** .

ويمكن تصوير تلك المراحل في الشكل التالي الذي يصور عوامل الخلايا الصارية الوسيطة وإعاقة الممرات الهوائية في حالة حدوث ضيق التنفس الشعبي .



وقد تحدث المرحلة الأولى (الإنقباض السريع) نتيجة تأثير الهستامين . بينما ترتبط مرحلة الإنقباض المستمر أو الحاد بالليوكوترينات . وترتبط المرحلة الأخيرة بتنشيط الخلايا الصارية . وقد تلعب الليوكوترينات دورا في تفاعلات المرحلة الأخيرة طالما كانت هناك إنقباضات مستمرة في العضلات الملساء للشعب الهوائية . ويمكن تبييط تفاعلات المرحلة الأخيرة بواسطة الجلو كورتيكويدات والتي تعمل علي منع إفراز حمض الأراكيدونيك بتشجيع تخليق الليوكورتين (Lipocortin) وهو عديد يتيد مبيط لإنزيم الفوسفوليباز (Phospholipase A₂) كما سبق أن ذكرنا .

الغدة التيموسية

Thymus Gland

مقدمة :

تلعب الغدة التيموسية والعديد من عديدات الببتيد التي تنتجها خلاياها دورا هرمونيا هاما في تنظيم المناعة في الجسم . ويؤثر العدد الهائل من العوامل التي تنتجها الخلايا المشتقة من الغدة التيموسية - بدرجة أو بأخرى - علي تخليق أو إنتاج الجلوبيولين المناعي بواسطة الخلايا المنتجة للأجسام المضادة (antibody) .

وقد تنتج الغدة التيموسية مركبات خاصة تنظم إفراز هرمونات بعض الغدد الأخرى مثل إفراز هرمون البرولاكتين من خلايا الـ (Lactotrops) في النخامية الغدية . وعليه فإذا كانت الغدة التيموسية تنظم إفراز هرمونات النخامية الغدية ، لذا فمن الممكن حدوث هذا النوع من التنظيم عن طريق ميكانيكية التأثيرات الإغذائية العكسية (Feedback regulation) الذي يمكننا - في حالة البرولاكتين - من تفسير ظاهرة زيادة مستواه في حالات حدوث الإجهاد (stress) .

موقع الغدة وشكلها الظاهري :

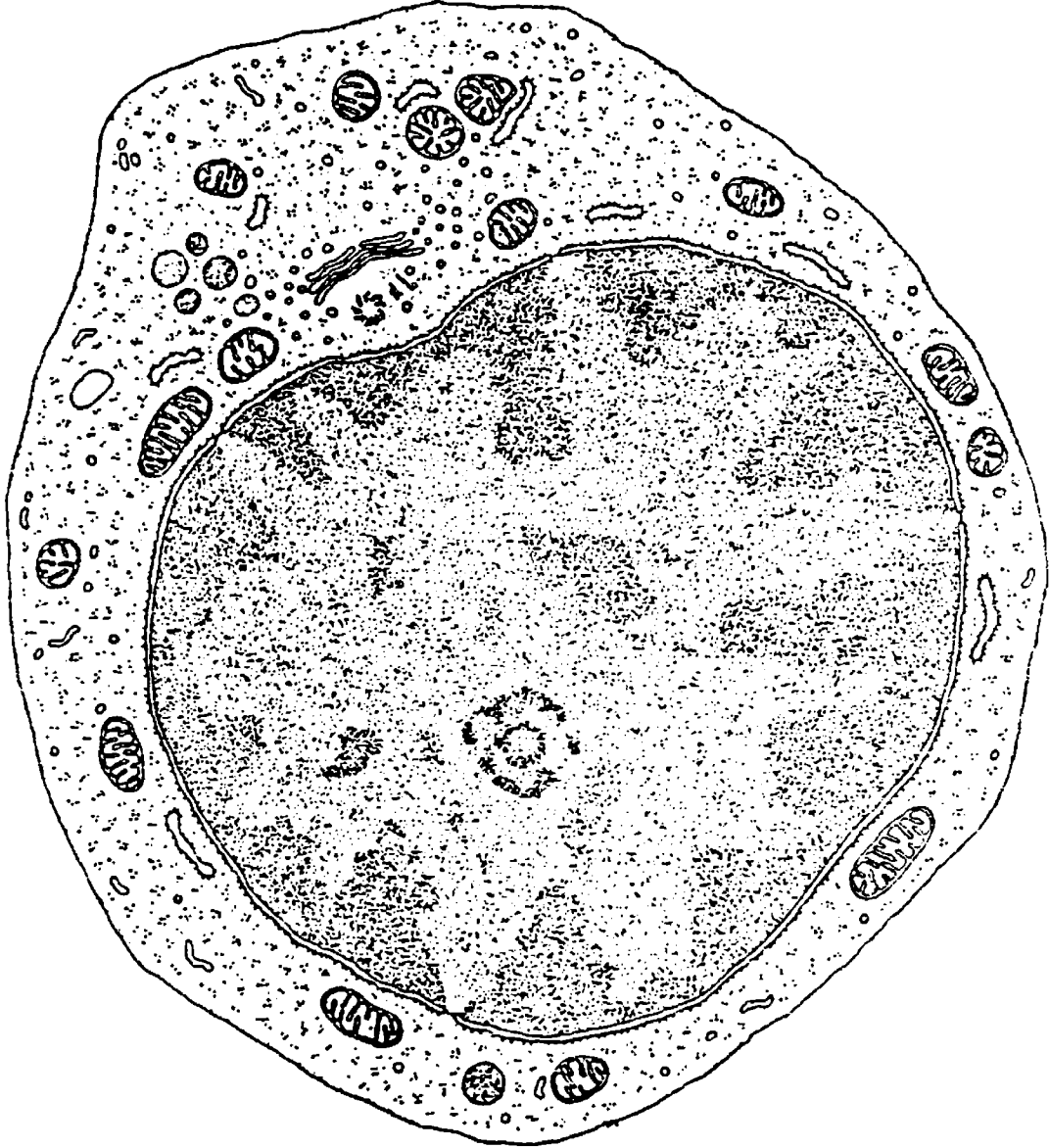
تقع الغدة التيموسية عند مؤخرة الرقبة ومقدمة الصدر . وتمتد علي جانبي القصبة الهوائية . أما في الإنسان فتقع الغدة فوق القلب . ويختلف شكل الغدة من جنس حيواني إلي آخر . فهي في الطيور مثلا مكونة من عدة فصوص حمراء اللون ممتدة علي جانبي العنق . ووزن الغدة النسبي كبير نسبيا عند الميلاد إذ يتراوح وزنها في عجول الأبقار من ٤٥٠ : ٦٠٠ جم عند عمر ٥ : ٦ أسابيع أما وزنها المطلق فكبير عند النضج الجنسي .

تنمو الغدة وتتطور في مراحل النمو الأخيرة . وتستمر بعد الميلاد ولمدة عدة أسابيع تبدأ بعدها في الإضمحلال بتقدم العمر . وتبقى فترة بسيطة بعد النضج الجنسي ثم تتلاشي نهائيا . أما في الإنسان فتبدأ الغدة في الإنكماش تدريجيا بعد الولادة . ويرتبط معدل الإنكماش في حجم الغدة بتقدم العمر نتيجة لتزايد نشاط قشرة غدة فوق الكلية وزيادة مستوي هرمونات الجلو كورتيكويدات في الدورة الدموية . وخلايا الغدة التيموسية حساسة جدا لتأثيرات الجلو كورتيكويدات عن طريق وجود مستقبلاتها علي تلك الخلايا . لذا تبدأ الغدة التيموسية في الإضمحلال (involute) تحت تأثير هذه الهرمونات . ويوضح الشكل التالي موقع وشكل الغدة التيكوسية في الإنسان حديث الولادة .



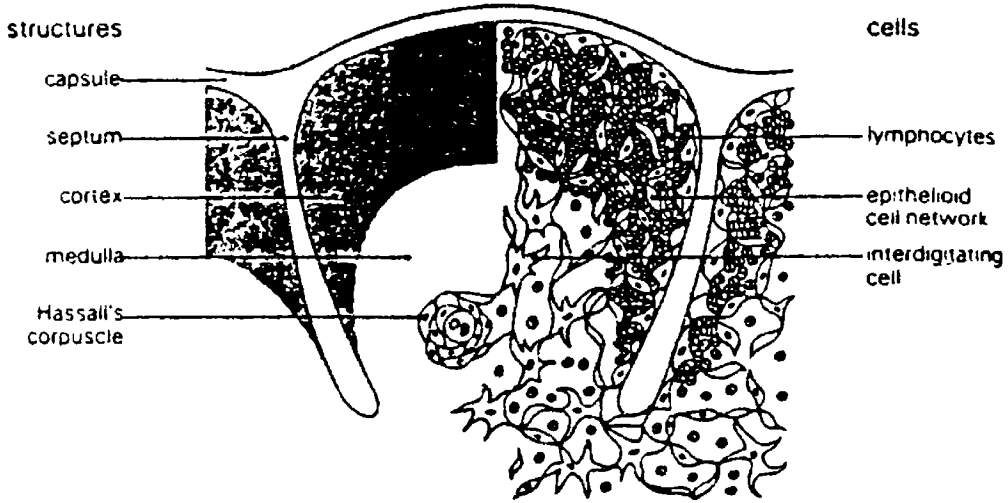
وتحاط الغدة التيموسية بكبسولة من نسيج ضام رقيق . وتنقسم إلى فصين رئيسيين وينقسم كل فص من هذه الفصوص إلى فصيصات عديدة تنفصل عن بعضها بحاجز (septum) من نسيج ضام رقيق هو في الحقيقة امتداد داخلي من نسيج الكبسولة . وهو يحمل الأوعية الدموية . ويتكون كل فصيص من هذه الفصيصات من قشرة رقيقة خارجية - تتكون من خلايا طلائية شديدة الصبغ تشبه خلايا النسيج الليمفاوي للعقد الليمفاوية العادية وتسمى بالخلايا التيموسية (thymocytes) - يليها نخاع مكون من خلايا سائبة ضعيفة الصبغ نسبيا .

وفيما يلي شكلا يصور تركيب خلية الغدة التيموسية (thymocyte) المثالي كما يظهر تحت
المجهر الإلكتروني . ومنه يظهر مدي التماثل بين تركيب الخلية التيموسية والخلايا الليمفاوية .



التركيب الخلوي للغدة التيموسية :

يصور الشكل التالي التركيب الخلوي للغدة التيموسية



ويمكن تمييز طبقتين واضحتين تحت الكبسولة (capsule) وهي القشرة (cortex) من الخارج والنخاع من الداخل . وتتكون القشرة من شبكة من خلايا طلائية (epithelioid cell network) يتخللها خلايا ليمفاوية (lymphocytes) وتصيغ خلايا القشرة بلون داكن عند استعمال صبغة هيماتوكسيلين أيوسين (hematoxylin eosin) أما النخاع فيتكون من خلايا سائبة باهتة اللون عند استعمال نفس الصبغة .

منشأ الغدة وتطورها :

تنشأ الغدة نتيجة حدوث نمو خارجي للخلايا الطلائية للجيوب الخيشومية الثالثة والرابعة (third and fourth brancial pouches) . وتكون الغدة التيموسية لجنين الإنسان ليمفاوية - في الغالب - وتظل علي هذا النحو أثناء مرحلة الطفولة بعدها تبدأ المكونات الليمفاوية في التناقص تحت تأثير جلو كورتيكويدات قشرة غدة فوق الكلية(علي ما يبدو) .

وقد تشتت الخلايا الليمفاوية أو تموت داخل الغدة التيموسية أو تكون الأعضاء الليمفاوية الطرفية . وتكون الفصوص لب الغدة . ولا تصبح تراكيب الفصوص واضحة قبل الشهر الثالث من الحمل (في الإنسان) . وحتى ذلك الوقت تبدو الغدة التيموسية كأنها عضو طلائي (epithelial organ) . وتحاط الفصوص الغدية بكبسولة مكونة حواجز من نسيج ضام.

وظائف الغدة التيموسية البيولوجية :

تدل الدراسات التي أجريت لمعرفة التأثيرات البيولوجية للغدة التيموسية علي أنها ذات علاقة وثيقة بتكوين الأجسام المناعية (antibodies) والخلايا الليمفاوية (lymphocytes) في الجسم . فلقد وجد أن نزع الغدة في الفئران حديثة الولادة يؤدي إلى نقص في الخلايا الليمفاوية وضعف تطور الجهاز الليمفاوي وفقد المقدرة علي تكوين الأجسام المناعية وأنواع معينة من الأنتيجينات (antigens) . بينما يؤدي إستئصال الغدة في الحيوانات البالغة إلى إضمحلال الخلايا الليمفاوية مع عدم التأثير علي مقدرة الحيوانات علي إنتاج وتكوين الأجسام المناعية بطريقة طبيعية . ولقد أمكن إستعادة مقدرة الحيوانات - المنزوع غدها التيموسية - علي إنتاج وتكوين الأجسام المناعية بطريقة طبيعية بعد زرع الغدة بها . ويؤدي حدوث الحمل في الفئران المنزوعة الغدة إلى إستعادة مقدرتها علي تكوين وإنتاج الأجسام المناعية . مما يدل علي أن إفراز الغدة التيموسية للحنين ينتقل إلى الأم عن طريق المشيمة حيث يلعب دورا رئيسيا لإستعادة مقدرة الأم علي تكوين الأجسام المضادة .

مما تقدم بني الرأي الذي يرجح أن للغدة التيموسية المقدرة علي إفراز مادة نفاذة غير خلوية (non-cellular defusible material) قد تنتقل إلى الأم . ولقد دفع ذلك الكثير من الباحثين لتفسير التأثير البيولوجي للغدة التيموسية علي أساسين هما :

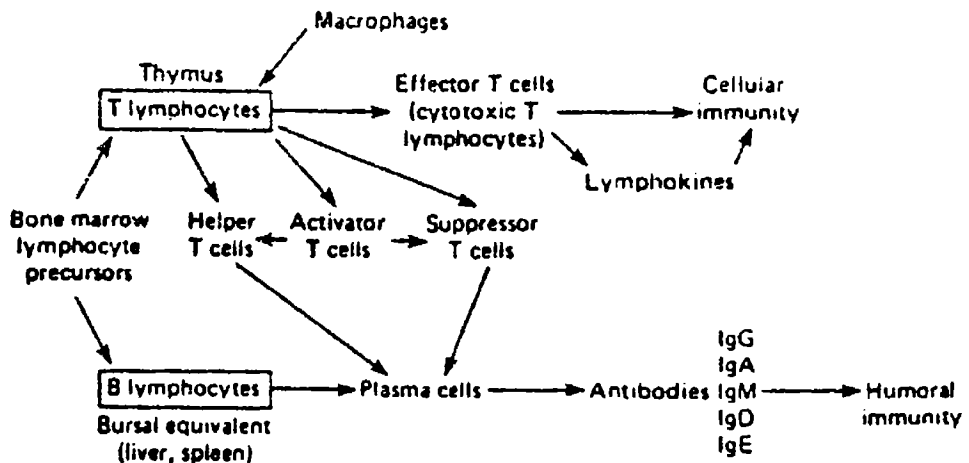
(١) قدرة الغدة التيموسية علي إنتاج نوع معين من الخلايا المناعية تنتقل وتجمع في الأنسجة الليمفاوية الطرفية .

٢) قدرة الغدة التيموسية علي إفراز هرمون خاص هو هرمون التيموسية (thymic hormone) له دور رئيسي وهام في إحداث تضاعف وإنضاج الخلايا المناعية في مناطق الجسم . وأيا كان الرأي - فقد أصبح ثابتا الآن وجود دور هام ورئيسي للغدة التيموسية في تنظيم الجهاز المناعي بالجسم . لذا يجدر بنا إستعراض طبيعة هذا الجهاز المناعي قبل البدء في شرح دور الغدة التيموسية في هذا المجال .

طبيعة الجهاز المناعي بالجسم :

يمكن تقسيم الجهاز المناعي بالجسم إلى قسمين :

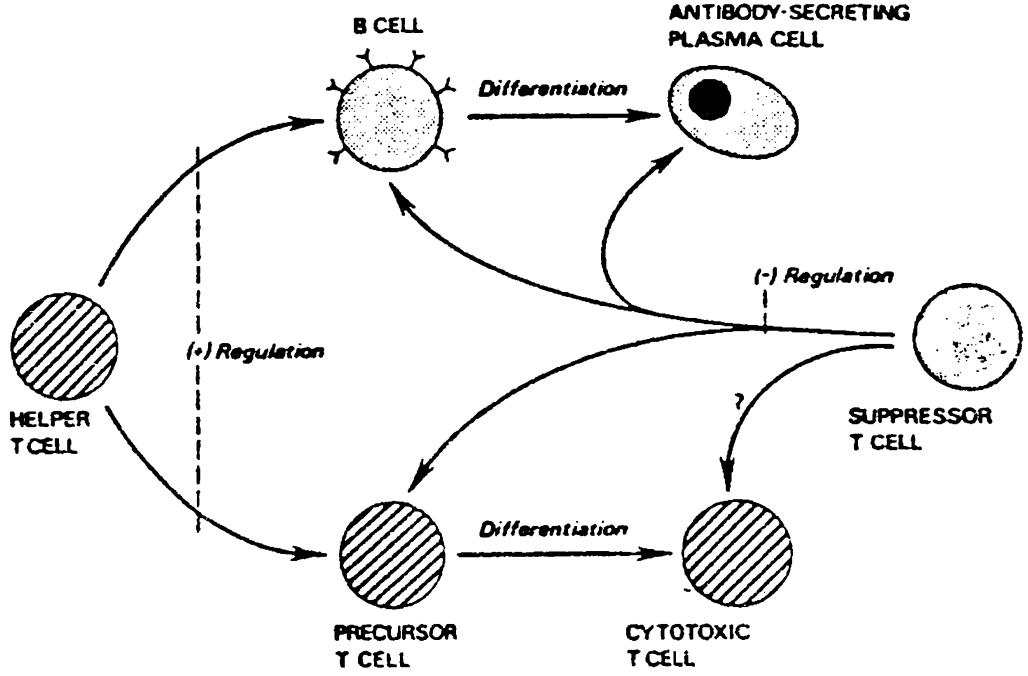
١) المناعة الخلطية Humoral Immunity (٢) المناعة الخلوية Cellular Immunity ويستجيب كلا النوعين من المناعة لأي بروتين أو جسم غريب (Antigen) . ويكون جزء الجاما جلوبيولين (gamma globulin) من الأحماس المضادة في البلازما (plasma antibody) آلية المناعة الخلطية (Humoral mechanism) بينما يشار إلى نواتج الخلايا الليمفاوية من الليمفوكينات (lymphokines) مثل الإنترليوكينات (interleukins) علي أنها المناعة الخلوية (Cellular Immunity) وتعمل المناعة الخلطية (Humoral Immunity) علي وقاية الجسم من العدوي البكتيرية بينما تولد المناعة الخلوية تفاعلات الحساسية (allergic reaction) ورفض زرع الأنسجة الغريبة أو الخلايا السرطانية . ويوضح الشكل التالي تطور أجهزة المناعة .



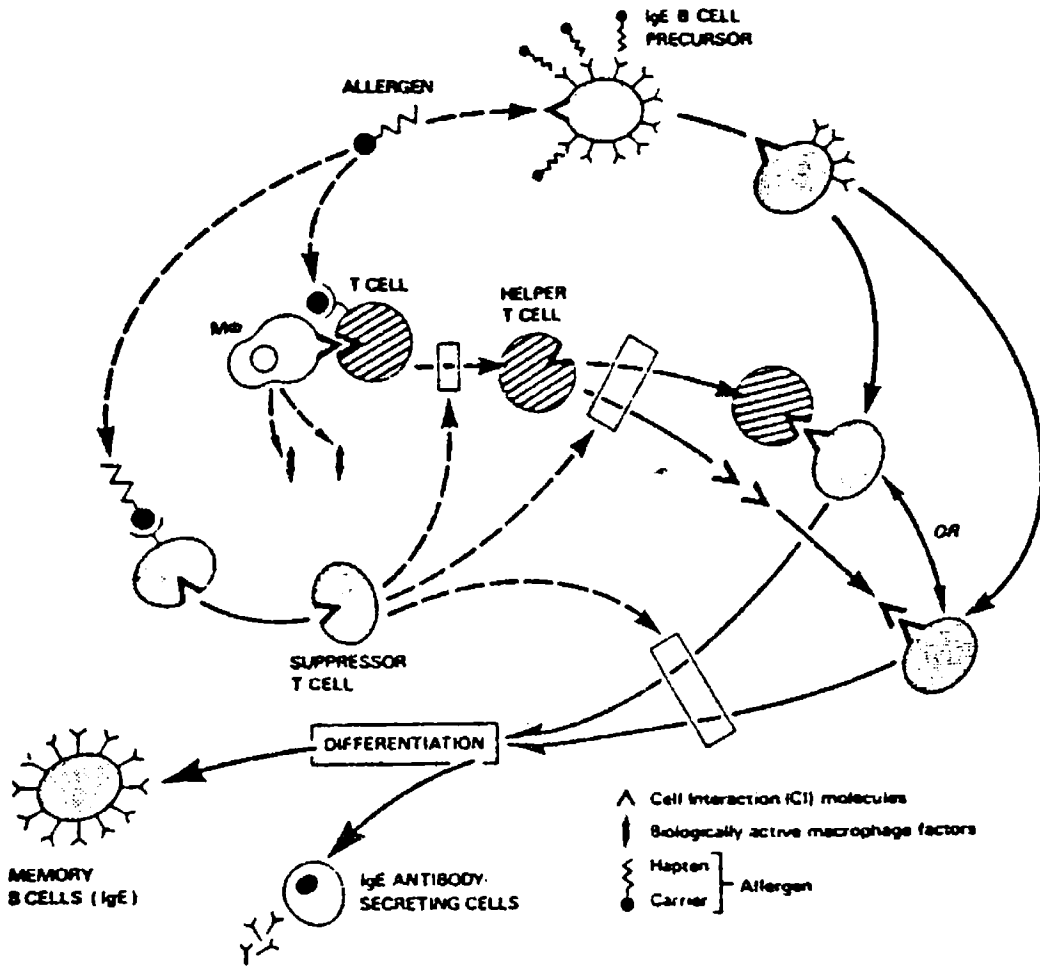
وتختص الخلايا الطليعية لتصبح خلايا ليمفاوية تنشأ من كيس الصفار (Yolk sac) في البويضة ثم تجد طريقها داخل كيس الجنين المتكون حيث تكون تلك الخلايا الغدة التيموسية ثم تتطور إلى خلايا (T) تحت التأثير المنبه لهرمونات الغدة التيموسية التي تمثل المناعة الخلوية .

وتعتبر خلايا (B) طلائع خلايا البلازما المنتجة للأجسام المضادة . أما خلايا (T) فهي خلايا تنشأ من الغدة التيموسية تنتج العديد من العوازل المنبهة لخلايا (B) . وتنتج الخلايا المناعية - الناتجة من خلايا (B) - لإنتاج الأجسام المضادة على العديد من العوامل المنبهة بالإضافة إلى نسخ العديد من العناصر الوراثية لإنتاج الجلوبيولين المناعي . وتنشأ خلايا (T) المساعدة (helper T cells) من خلايا (T) التي تنشأ من الغدة التيموسية. وتقوم تلك الخلايا المساعدة بإظهار أنشطة تنبيهية للجهاز المناعي بالجسم .

ويخلص الشكل التالي التأثيرات التنظيمية لخلايا (T) الليمفاوية (T lymphocytes) للجهاز المناعي . وعلى يسار الرسم نوجد خلايا (T) المساعدة (helper T cell) والتي يمكنها تنظيم خلايا (B) إيجابيا حيث يسهل نموها إلى خلايا البلازما الناضجة المنتجة للأجسام المضادة (antibody - secreting plasma cells) . كما يمكن للخلايا المساعدة أيضا تنظيم تحول طلائع خلايا (T) (Precursor T cells) إلى خلايا (T) السامة (Cytotoxic T cells) . أما المجموعة الثانية من خلايا (T) فهي خلايا (T) المانعة (suppressor T cells) وهي الموحودة على يمين الرسم . وهي الخلايا القادرة على التنظيم السلبي لتكوين خلايا (B) الليمفاوية (B lymphocytes) أو طلائع خلايا (T) السامة (precursors of cytotoxic T lymphocytes) إما بطريق مباشر عن طريق تدخلها في نشاط خلايا (T) المساعدة التي تسهل عمليات نموها كما تنبذ خلايا (T) المانعة للوظيفة الإفرازية خلايا البلازما المنتجة للأجسام المضادة (على يمين الرسم من أعلي) .



وتحتوي الغدة التيموسية علي خلايا (T) الليمفاوية والتي تنتج عوامل تنظيم تكوين الجلوبيولينات المناعية (Immunoglobulins Ig) بواسطة خلايا (B) الليمفاوية. تدخل خلايا (T) إلى الدورة الدموية من الغدة التيموسية كما تدخل خلايا (B) من نخاع العظام. وتشارك الخلايا الأكلة (Phagocytic cells) في عمليات المناعة كما يظهر من الشكل التالي .



فعند دخول إي مادة غريبة في الجسم (الأتيجين) تنتج خلايا (B) الجلوبيولينات المناعية تحت تأثير خلايا (T) المساعدة . وترتبط الأجسام المضادة علي سطح خلايا (T) وتلك الناتجة من خلايا (B) بالجسم الغريب مكونا مركب ينتقل إلي الخلايا الأكلة لهضم الجسم الغريب .

تركيب هرمونات التيموسية وتأثيراتها البيولوجية :

تفرز الغدة التيموسية ستة بيتيدات علي - الأقل - يطلق عليها التيموسينات (Thymosins) تقدم عرضا بأوزانها الجزيئية (MW) وخصائصها الكيميائية (chemical properties) ومصادرها (origin) في الجدول التالي وهو الجدول رقم ٣ المأخوذ عن :
D.W.Wara, Thymic hormones and the immune system. *Adv. Pediatr.* 28,236,1981

Compound	MW	Chemical properties	Origin
Thymosin fraction 5	1000-15,000	Family of heat-stable, acidic polypeptides	Bovine thymus
Thymosin α_1	3108	28 amino acid residues, <i>pl</i> 4.2	Bovine thymus + synthetic
Thymopoietin	5562	49 amino acid residues, heat stable, <i>pl</i> 5.2	Bovine thymus + synthetic
Thymopoietin pentapeptide		Amino acid residues, 32-36 in thymopoietin	Synthetic
Thymic humoral factor	3200	31 amino acid residues, heat labile, <i>pl</i> 5.7-5.9	Bovine thymus
Serum thymic factor	857	9 amino acid residues, heat labile, <i>pl</i> 7.3	Mouse, pig serum

وتتميز كل تلك البيتيدات بكونها حامضية يتراوح أوزانها الجزيئية ما بين ٨٠٠ : ١٥٠,٠٠٠. وتنتج هذه الهرمونات في الغدة التيموسية . وتنظم تطور الجهاز الليمفاوي المعتمد علي الغدة التيموسية حيث تساهم الغدة التيموسية في تنظيم المناعة بالجسم . ولقد تم تحديد صفات وتتابع الأحماض الأمينية في الـ (Thymocin α_1) والـ (Thymosin β_4) وعديد البيتيد Polypeptide β_1

ويصور الشكل التالي تتابع الأحماض الأمينية لكل من الـ (Thymosin α_1) والـ (Thymosin β_4)
والـ (Thymopoietin II) وعامل التيموسية (FTS) Facteur thymique serique

THYMOSIN ALPHA₁

Ac-Ser Asp Ala Ala Val Asp Thr Ser Ser Glu Ile Thr Thr Lys Asp Leu Lys
Glu Lys Lys Glu Val Val Glu Glu Ala Glu Asn

THYMOSIN BETA₄

Ac-Ser Asp Lys Pro Asp Met Ala Glu Ile Glu Lys Phe Asp Lys Ser Lys Leu
Lys Lys Thr Glu Thr Gln Glu Lys Asn Pro Leu Pro Ser Lys Gly Thr Ile
Glu Gln Glu Lys Gln Ala Gly Glu Ser

THYMOPOIETIN II

Ser Gln Phe Leu Glu Asp Pro Ser Val Leu Thr Lys Glu Lys Leu Lys Ser
Glu Leu Val Ala Asn Asn Val Thr Leu Pro Ala Gly Glu Gln Arg Lys Asp
Val Tyr Val Gln Leu Tyr Leu Gln Thr Leu Thr Ala Val Lys Arg

PTS

Glx Ala Lys Ser Glx Gly Gly Ser Asn

ويشابه عديد البيبتيد (Polypeptide β₁) مركب الـ (ubiquitin) . ويسين الشكل التالي تتابع الأحماض الأمينية للـ (ubiquitin) الذي تم إكتشافه كعديد بيتيد للغدة التيموسية وللعديد من أنواع الأنسجة بالجسم . وينتج هذا البروتين في الكروماتين بعد إقتزانه بالهستون . ولا يعرف علي وجه التحديد وظيفته الفسيولوجية . ولقد تم توصيفه من ناحية أخرى علي أنه مماثل لعديد البيبتيد الثابت حراريا التابع لنظام تحليل البروتين والذي يلعب دورا هاما في تكسير البروتين الخلوي . لذا لا يعتبر الـ (ubiquitin) - طبقا لتلك الإستنتاجات - من هرمونات الغدة التيموسية .

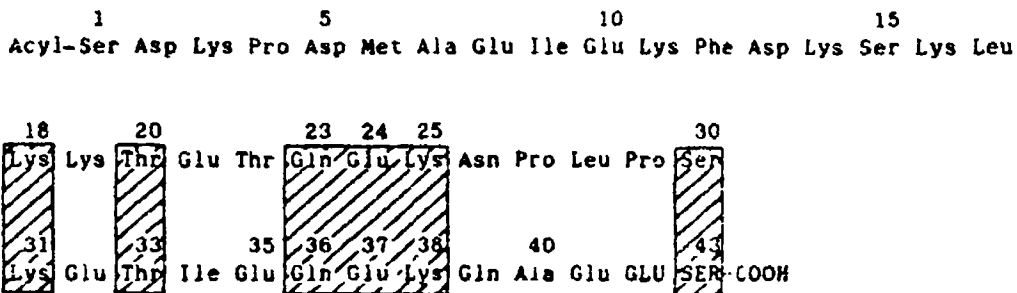
1	10	20
NH ₂ -Met Gln Ile Phe Val Lys Thr Leu Thr Gly Lys Thr Ile Thr Leu Glu Val Glu Pro Ser		
30	40	
Asp Thr Ile Glu Asn Val Lys Ala Lys Ile Gln Asp Lys Glu Gly Ile Pro Pro Asp Gln		
50	60	
Gln Arg Leu Ile Phe Ala Gly Lys Gln Leu Glu Asp Gly Arg Thr Leu Ser Asp Tyr Asn		
70		
Ile Gln Lys Glu Ser Thr Leu His Leu Val Leu Arg Leu Arg-COOH		

التيموسين α_1 (Thymosin α_1) :

وهو أول عديد بيتيد تم عزله من مستخلصات الغدة التيموسية للأبقار . وهو نشط جدا في عمليات خلايا (T) المناعية كما يعدل من نشاط إنزيم الـ Deoxynucleotidyl transferase وتقلل النهاية الأمينية له بمجموعة أسيتيل . ولا يوجد بينه وبين أي هرمون أو عامل آخر مماثل أو تشابه . كما لا يوجد أي تشابه في تتابع الأحماض الأمينية بين تركيبه وتركيب أي بروتين آخر . ولقد أظهرت الدراسات الأكثر حداثة إعتبار الـ Prothymosin α هرمون الغدة التيموسية الحقيقي وأن الـ (Thymosin α) ما هو إلا جزء صغير ناتج من التحليل البروتيني . وكما سبق أن أوضحنا في الشكل السابق فإنه قد تم تحديد صفات أربعة بيتيدات تيموسية يبدو أن لا صلة بينهم من حيث تتابع الأحماض الأمينية في تركيبها . وتشير تعدد الببتات ذات التراكيب الكيميائية المختلفة التي ينتجها النسيج الواحد إلى إمكانية أن يكون لكل بيتيد منهم وظائف خاصة به في النظام المناعي بالجسم أكثر من كونهم يشتركون في أنشطة مشتركة .

التيموسين β_4 (Thymosin β_4) :

للتيموسين β_4 وزن جزيئي 4982 . يقفل الحمض الأميني عند طرفه الأميني أيضا بمجموعة أسيتيل . ويعدل هذا البروتين من نشاط إنزيم الـ Deoxynucleotidyl transferase . كما يؤثر على الخلايا الجذعية الليمفاوية (lymphoid stem cells) وعلى عمليات النضج المبكرة للخلايا الليمفاوية المعتمدة على الغدة التيموسية . ولا يوجد أي تشابه أو مماثل في تتابع الأحماض الأمينية بينه وبين أي بروتين آخر غير أنه يوجد ازدواج داخلي في تتابع تلك الأحماض كما يتضح من الشكل التالي:

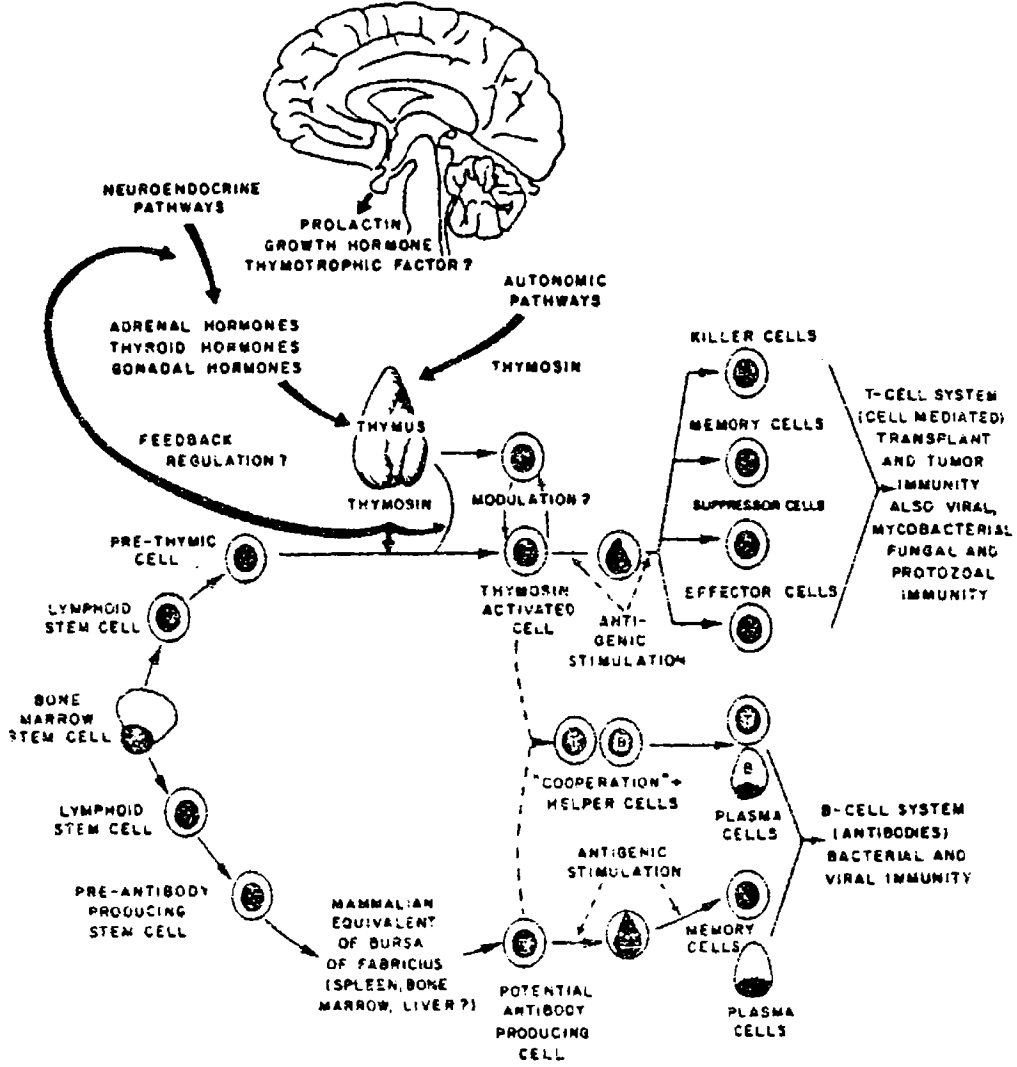


ويعتبر التيموسين β_4 هرمون التيموسية المميز . ويظهر في العديد من الأنسجة . ولا يوجد له أي طليع ولكن يصحب إفرازه في الثدييات بيتيد آخر هو التيموسين β_{10} . ولقد أظهر Horecker أن كل من التيموسين β_{10} و التيموسين β_4 ليسا هرمونات بيتيدية مفرزة . ويعتبر التيموسين β_3 بيتيد آخر يرتبط كليه بالتيموسين β_4 إلا أنه يختلف في النهاية الكربوكسيلية له . ووزنه الجزيئي 5500 . وقد يكون جزء أصغر ناتج من التيموسين β_4 .

التأثيرات البيولوجية والجزيئية للثيموسينات :

تبدأ التيموسينات في التأثير قبل وأثناء تكوين الخلايا التيموسية . فيبدأ تأثير الـ (Thymosin α_1) والـ (Prothymosin α) أثناء المراحل المبكرة والمتأخرة من نضج الخلايا التيموسية . ويوجد الـ (Thymosin α_1) في الخلايا الطلائية لنخاع التيموسية والخلايا المغطية لسطح القشرة . بينما يوجد كل من الـ (thymosin β_3 and β_4) في الخلايا المغطية لسطح القشرة . وتشير نتائج الدراسات الحديثة أن الجهاز العصبي الذاتي والجهاز العصبي الهرموني هما الجهازان المنظمان للنظام المناعي في الجسم . وتلعب الغدة التيموسية دورا هاما في تنظيم الجهاز العصبي المركزي للنظام المناعي في الجسم . ويلخص الشكل التالي التفاعلات بين الجهاز العصبي المركزي (CNS) Central Nervous System والتيموسية العصبية الهرمونية Neuroendocrine thymus . وفيه يفترض إحتواء سطح الخلايا الطلائية المنتجة للتيموسين علي مستقبلات كولينية Cholinergic receptors كما توجد مستقبلات كولينية (Cholinergic) وبيتاأدرينية (β adrenergic) علي سطح خلايا (T) الليمفاوية . ولقد تم إيجاد مستويات محسوسة من الحمض gamma aminobutyric acid وهو ناقل عصبي neurotransmitter معروف في الغدة التيموسية . بالإضافة إلي التنظيم العصبي فإن العديد من الهرمونات أصبحت معروفة الآن بكونها تقوم بتنظيم إنتاج الغدة التيموسية . فيزيد هرمون النمو من مستويات الـ (Thymosin α_1) . كما أن لهرمون الـ (TSH) نفس التأثير . كما يوجد

إرتباط معنوي بين الجلو كورتيكويدات وإنتاج التيموسين .

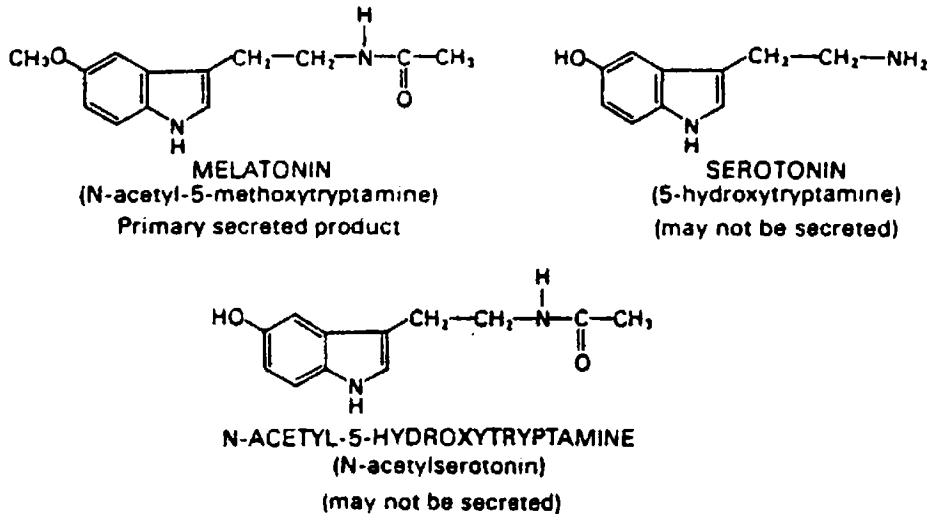


ويقوم التيموسين - علي ما يبدو - بتنبية مستويات الـ (cGMP) في الخلايا التيموسية كما ينبه دخول الكالسيوم داخل تلك الخلايا . وتعتمد زيادة مستوي الـ (cGMP) علي زيادة مستوي الكالسيوم . ولا يؤثر التيموسين علي مستويات الـ (cAMP) . ومن المحتمل أن يزيد مستوي الـ (cAMP) تحت تأثير التيموسين أثناء الخطوات الأولى لتطور الخلايا التيموسية بينما يشارك كل من الـ (cGMP) والكالسيوم أثناء الخطوات النهائية من عمليات تميز تلك الخلايا .

Pineal gland الغدة الصنوبرية

مقدمة :

تعتبر الغدة الصنوبرية فريدة - إلى حد ما - فيما يتعلق بحجم التغير الذي يميز تطورها النشوي . فهي في البرمائيات عضو مستقبل للضوء (Photoreceptive organ) أساسا . غير أنها تطورت في الحيوانات الراقية من كونها عضو مستقبل للضوء إلى كونها غدة تنتج هرمونات تستقبل الإشارات الضوئية الواصلة إليها من العيون الجانبية والأعضاء السبثاوية . وتشمل نواتج الغدة الصنوبرية علي الميلاتونين (Melatonin) والميثوكسي إندولات (Methoxyindols) والسيراتونين (seratonin) والأسيتيل سيراتونين (acetylseratonin)

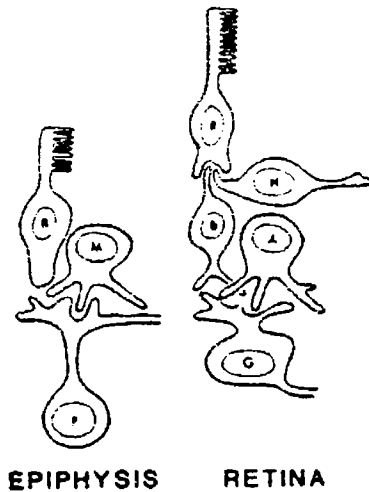


بيد أن كثيرا ما يذكر الفازوتوزين (Vasotocin) علي أنه من نواتج الغدة الصنوبرية . ولم يصبح من الواضح حتي الآن إمكانية تخليق كمية محسوسة من الفازوتوزين في الغدة الصنوبرية من عدم . ويعتمد تخليق الميثوكسي إندولات (Methoxyindols) علي الضوء أو الإظلام . ويبدو أن تلك الهرمونات مسئولة عن تنظيم الأنشطة التناسلية الموسمية .

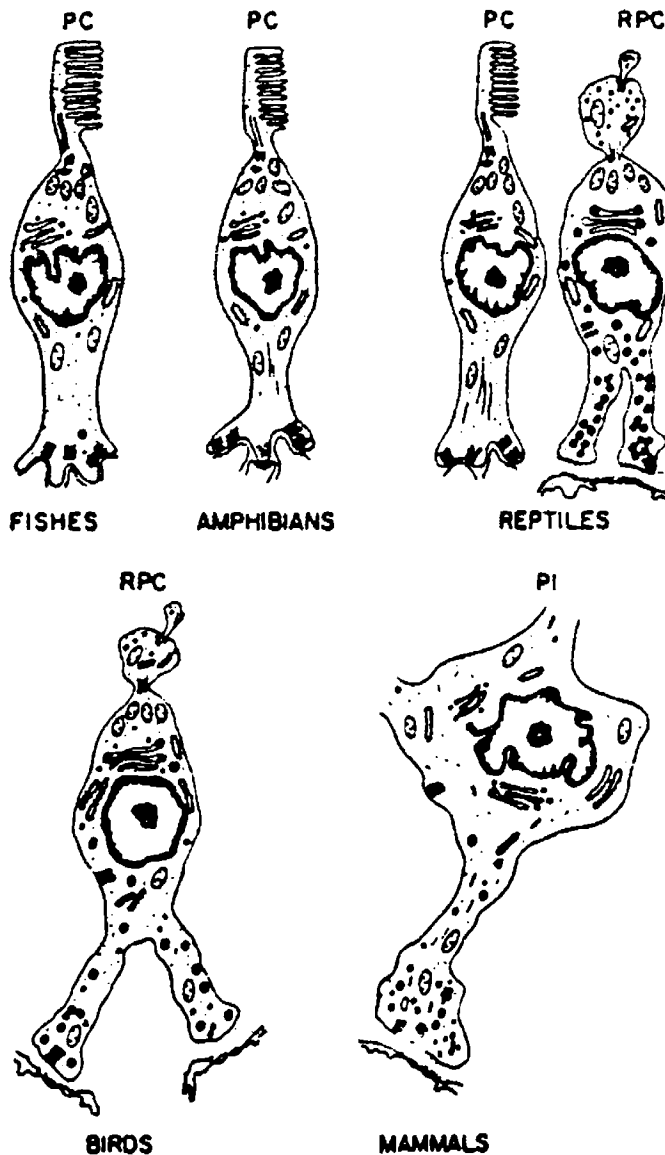
وتختلف النظرة الى أهمية هذه الهرمونات من ناحية التأثيرات الفسيولوجية . وهناك إتجاه إلى الإعتقاد بأن الميلاتونين هو المادة الأساسية النشطة التي تفرزها الغدة الصنوبرية ويتم تنبيه إفراز الميلاتونين من الغدة الصنوبرية بواسطة النورإبينفرين الذي يتم إفرازه من الخلايا العصبية المجاورة وتبرز ظاهرة الإيقاعية بالضرورة بعلاقة الغدة الصنوبرية بحساسيتها للإضاءة والإظلام ويترحم ذلك بإرتباط الغدة بالتطور والنشاط الدوري للغدد الجنسية كما قد يكون لها بعض التأثيرات علي تناسق إفراز هرمونات النخامية الغدية .

النواحي التطورية للغدة Evolutionary aspects :

تعمل الغدة في الأجناس البدائية كمستقبل للضوء . وعليه فيشار إليها علي أنها عين ثالثة في الفقاريات . وفي عام ١٩٥٩ اوجد أن التركيب الدقيق للخلايا المستقبلية receptor cell للعين الجدارية للسحلية تشابه إلى حد كبير تلك الخلايا الموجودة في شبكية العين . وتوجد العناصر الشديدة الحساسية لتلك الخلايا في الحويصلات الصنوبرية (Pineal vesicle) لسماك الجلكا (نوع من الأسماك الغضروفية) ، والعضو الجبهي (Frontal organ) للصفدعة والعين الجدارية للسحلية . ويبين الشكل التالي مدي التشابه بين تكوين الخلايا العصبية للغدة الصنوبرية في الصفدعة (epiphysis) وشبكية العين (Retina) .



وتعني (R) الخلية المستقبلة للضوء (M) الخلية العصبية المتعددة الأقطاب (خلية عصبية وسطية) الخلية (P) الخلية العصبية المشاركة في القناة الصنوبرية (B) الخلية العصبية ثنائية القطب (A) الخلية عديمة الزوائد الطويلة (amacrine) (G) الخلية العقدية للعصب البصري . وينقسم تطور الغدة الصنوبرية إلى تحول الخلايا المستقبلة للضوء (photoreceptor cells) تدريجياً إلى خلايا إفرازية أثرية مستقبلة للضوء secretory rudimentary photoreceptor cells ويوضح الشكل التالي التطور من الخلايا المستقبلة للضوء (PC) في الأسماك (Fishes) والبرمائيات (Amphibians) وبعض الزواحف (reptiles) إلى خلايا أثرية مستقبلة للضوء (RPC) كما في الزواحف (reptiles) والطيور (birds) إلى خلايا الغدة الصنوبرية (PI) كما في الثدييات (Mammals) .



ويصبح الإمداد العصبي السمبثاوي النورأريناليني أكثر وضوحا حيث تحمل المعلومات الضوئية الآتية عن طريق العيون الجانبية والإشارات السمبثاوية الصادرة محل الإستجابة المباشرة للضوء المميزة لخلايا الغدة الصنوبرية . والغدة الصنوبرية مهمة بالنسبة للنظام الضوئي العصبي الهرموني Photoendocrine system حيث تشمل تأثيرات الإشارات الصنوبرية Pineal massages علي

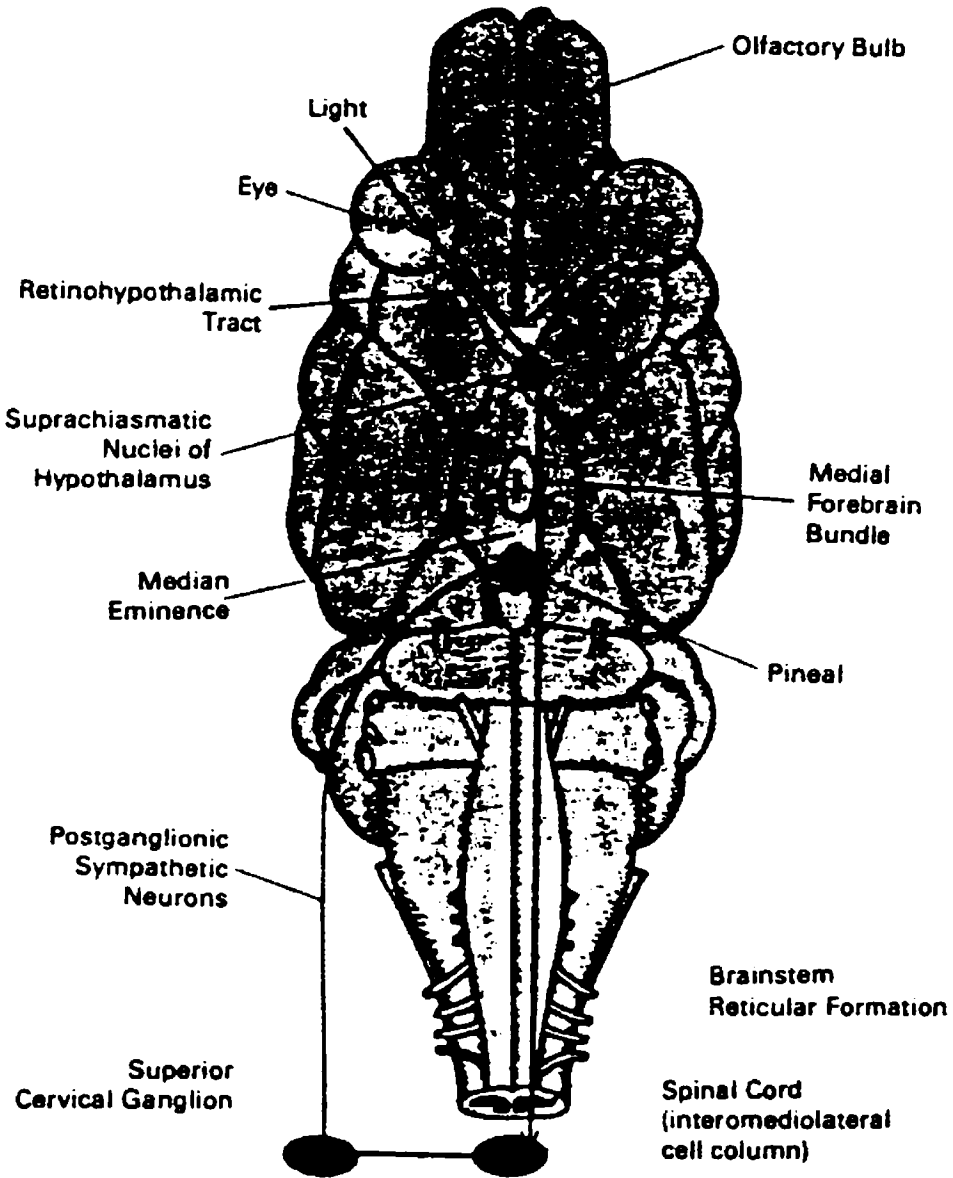
- (١) التغيرات اللونية (colour changes) .
- (٢) التنظيم الهرموني للتناسل (endocrine control of reproduction) .
- (٣) التفاعلات الضوئية والحركية (phototactic and locomotor reaction) .
- (٤) تحديد الضوء المستقطب (detection of polarized light) .
- (٥) ظاهرة الإيقاعية (rhythmic phenomena) .

ولقد وصف وارتمان (R . Wurtman) وأكسيلورد (J . Axelord) الغدة الصنوبرية علي أنها "محول عصبي هرموني Neuroendocrine transducer تقوم بإفراز هرمون — الميلاتونين - إستجابة لإفراز النورإينفرين من الأعصاب السمبثاوية ليلا علي الأخص حيث يمد هذا الهرمون المخ وربما أعضاء أخرى بإشارة زمنية time signal التي تعطي إشارة البدء لعمليات فسيولوجية أخرى معتمدة علي الوقت time-dependent physiological processes مثل نضج الغدد الجنسية ودورة نشاط الغدد التناسلية gonadal cyclicity وربما الحساسية للتنبهات البيئية " .

التركيب التشريحي والبيولوجية الخلوية للغدة :

تقع الغدة الصنوبرية - في الإنسان - في المخ بين السري البصري للمخ (المهاد أو الثالاماس thalamus) والدماغ المتوسط (mesencephalon) وتكون الغدة في الشخص البالغ مفلطحة مخروطية الشكل بأبعاد ٥ : ٨ ملليمتر طول و ٣ : ٥ ملليمتر عرض . وتزن حوالي ١٢٠ ملليجرام . وتقع عند الحافة الخلفية للبطين الثالث للمخ فوق سقف سري المخ

(diencephalon) حيث يتصل به بواسطة ساق قصير . وتغطي الغدة بطبقة تعرف بالأم الحنون (Pia mater) وتدخل الغدة حواجز من الأوعية الدموية وألياف عصبية غير مغمدة من خلال النسيج الطلاحي للأم الحنون لتحيط بأحبال الخلايا والحوصلات لتكون فصوص غير منتظمة . ويوضح الشكل التالي موقع الغدة الصنوبرية بالنسبة لمنبهات الضوء Light stimuli .



وينتقل الضوء من شبكية العين عن طريق مسارات عديدة في المخ والتي تخترق العقد العنقية الأمامية للجهاز العصبي السمبثاوي . كما تنتقل كل النبضات العصبية للجهاز العصبي المركزي إلى الغدة الصنوبرية . تؤثر هذه النبضات علي تكوين الميلاتونين عن طريق تنظيم إفراز النورإبينفرين وتأثيرها علي مستقبلات البيتا أدرينالينية (β adrenergic) الموحودة علي الغشاء الخلوي لخلايا الغدة الصنوبرية. ويدعو تحول التأثيرات العصبية الداخلة للغدة الصنوبرية إلى إفراز هرموني إلى إعتبار الغدة الصنوبرية محول عصبي هرموني Neuroendocrine transducer وتبدأ الأحداث المتعلقة بالتأثيرات الضوئية بدخول الضوء إلى أحد العينين محدثة إشارات ضوئية تنتقل إلى الأنوية نوق التصالية (surachiasmic) للهيپوثالاماس ثم إلى النخاع الشوكي فالعقد العنقية الأمامية حيث تنبه الغدة الصنوبرية عن طريق الخلايا العصبية السمبثاوية البعد عقدية (postganglionic sympathetic neurons) بواسطة إفراز النورإبينفرين وتكون الغدة الصنوبرية كبيرة في الأطفال حيث تترتب معظم الخلايا علي شكل حويصلات . وعند البلوغ تحدث ترسيبات من فوسفات الكالسيوم والماغنسيوم كما تظهر الكربونات مما يجعل الغدة غير منفذة لأشعة (X) .

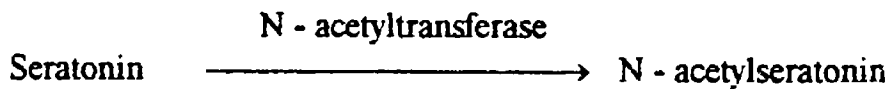
ويوجد العديد من أنواع الخلايا في الغدة الصنوبرية في الأفراد البالغة . ويكون معظمها من نوع الخلايا الصنوبرية (Pinealocytes) والخلايا البينية (interstitial cells) . ويتم تطور الغدة في مدي أقصاه سبعة سنوات من العمر . وتمتد الغدة بواسطة العديد من الأوعية الدموية وكل من الألياف المغمدة وغير المغمدة . وتتميز الأوعية الدموية داخل الغدة بكونها دقيقة وذات إختناقات (fenestrated) . وتنشأ الألياف العصبية للغدة من الألياف العصبية الخارجة من الجهاز العصبي السمبثاوي التلقائي . وقد تنتهي النهايات العصبية مباشرة في خلايا الغدة الصنوبرية . وتظهر في الغدة الصنوبرية النهايات العصبية الأدرينية التي تنظم عمل خلايا الغدة عن طريق إفراز النورإبينفرين .

التركيب الكيميائي لهرمونات الغدة الصنوبرية :

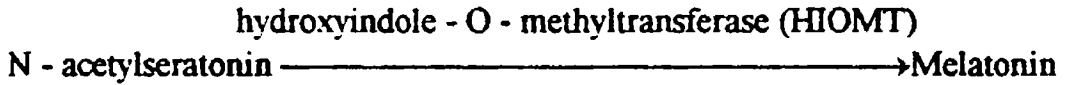
يعتبر الميلاتونين (melatonin) الهرمون الرئيسي الذي يتم تخليقه وإفرازه من خلايا الغدة الصنوبرية (Pinealocyte). كما يعتبر كل من السيروتونين (serotonin) والأسيتيل سيروتونين (N-acetylserotonin) من المكونات الهامة للغدة الصنوبرية إلا أنهما لا يفرزا. وينشأ كل من الميلاتونين والسيروتونين من الحمض الأميني التربتوفان. وتعتبر الحلقة الإندولية من أهم السمات الرئيسية لكل تلك المركبات. ويوجد الهيدروكسي والميثوكسي إندولات (hydroxy and methoxyindols) في الغدة الصنوبرية. كما يمكن لخلايا الغدة الصنوبرية إفراز بيتيد آخر هو الفازوتوزين والذي قد يكون له أنشطة هامة في الوظائف التناسلية. ويرتبط الفازوتوزين تركيبيا بهرمونات الفازوبريسين والأكسيتوزين. وحديثا تم إيجاد نوعين من النيوروفيسينات (Neurophysins) وهي بروتينات تنشأ في الهيبوثالامس.

ويعتبر التربتوفان طليع تكوين الميلاتونين حيث يتحول هذا الحمض الأميني بعد إستخلاصه من الدم إلى داخل الغدة الصنوبرية إلى (5 - hydroxytryptophan) نتيجة للتأثير التحفيزي لإنزيم التربتوفان هيدروكسيلاز (Tryptophan hydroxylase). ويحول إنزيم الـ (aromatic L - amino acid decarboxylase) الـ (5 - hydroxytryptophan) إلى مركب الـ (5 - hydroxytryptamine) وهو ما يسمى بالسيروتونين. ويصبح تركيز السيروتونين عاليا في الغدة الصنوبرية خلال ساعات النهار وينخفض خلال ساعات الليل حيث يتحول أثناءها إلى ميلاتونين. أو ينخفض تأثيره نتيجة لبعض العوامل الأخرى. ويتحول السيروتونين إلى ميلاتونين بفعل إنزيمين هما :

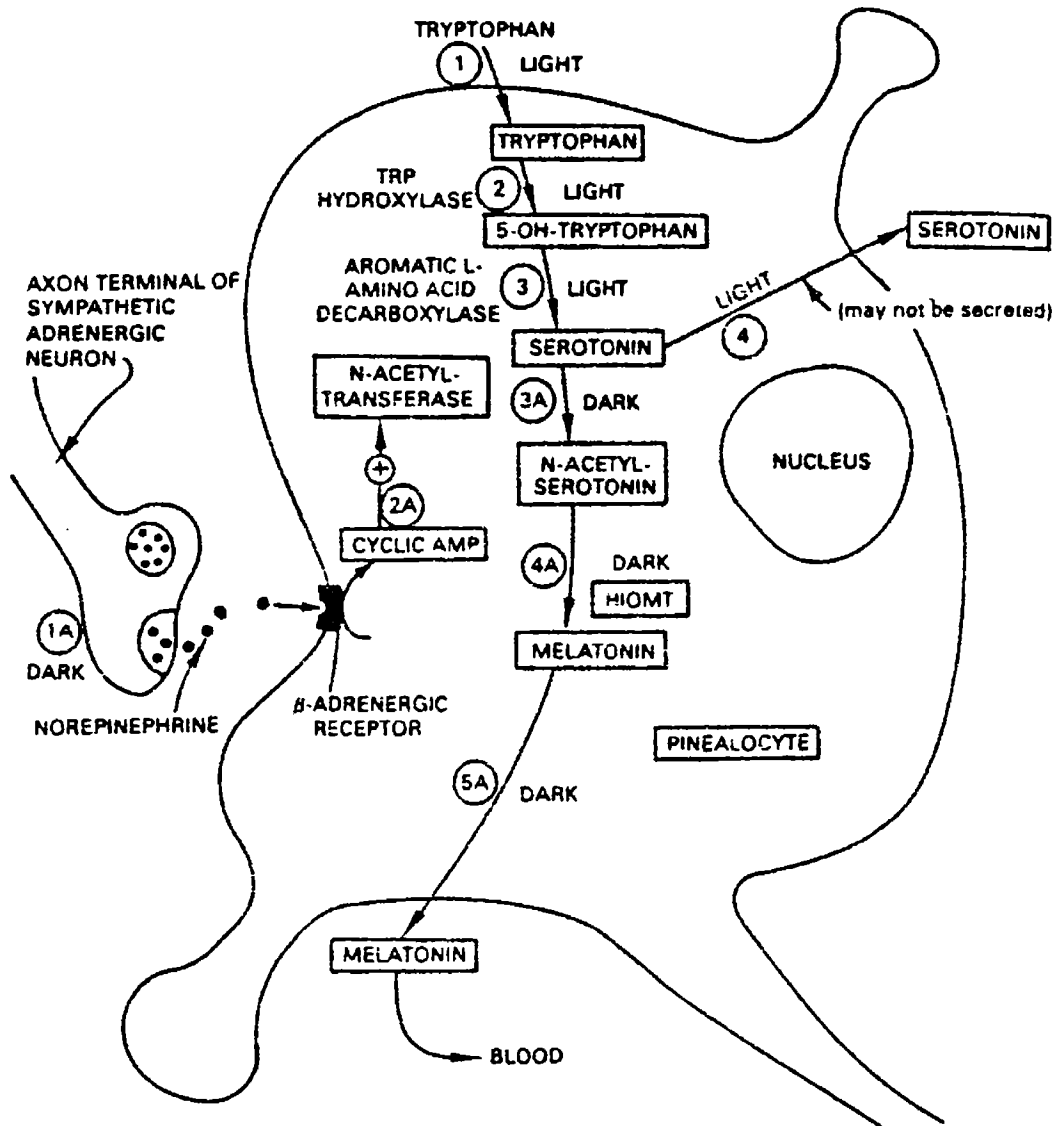
(1) N - acetyltransferase الذي يحول السيروتونين Serotonin إلى N - acetylserotonin



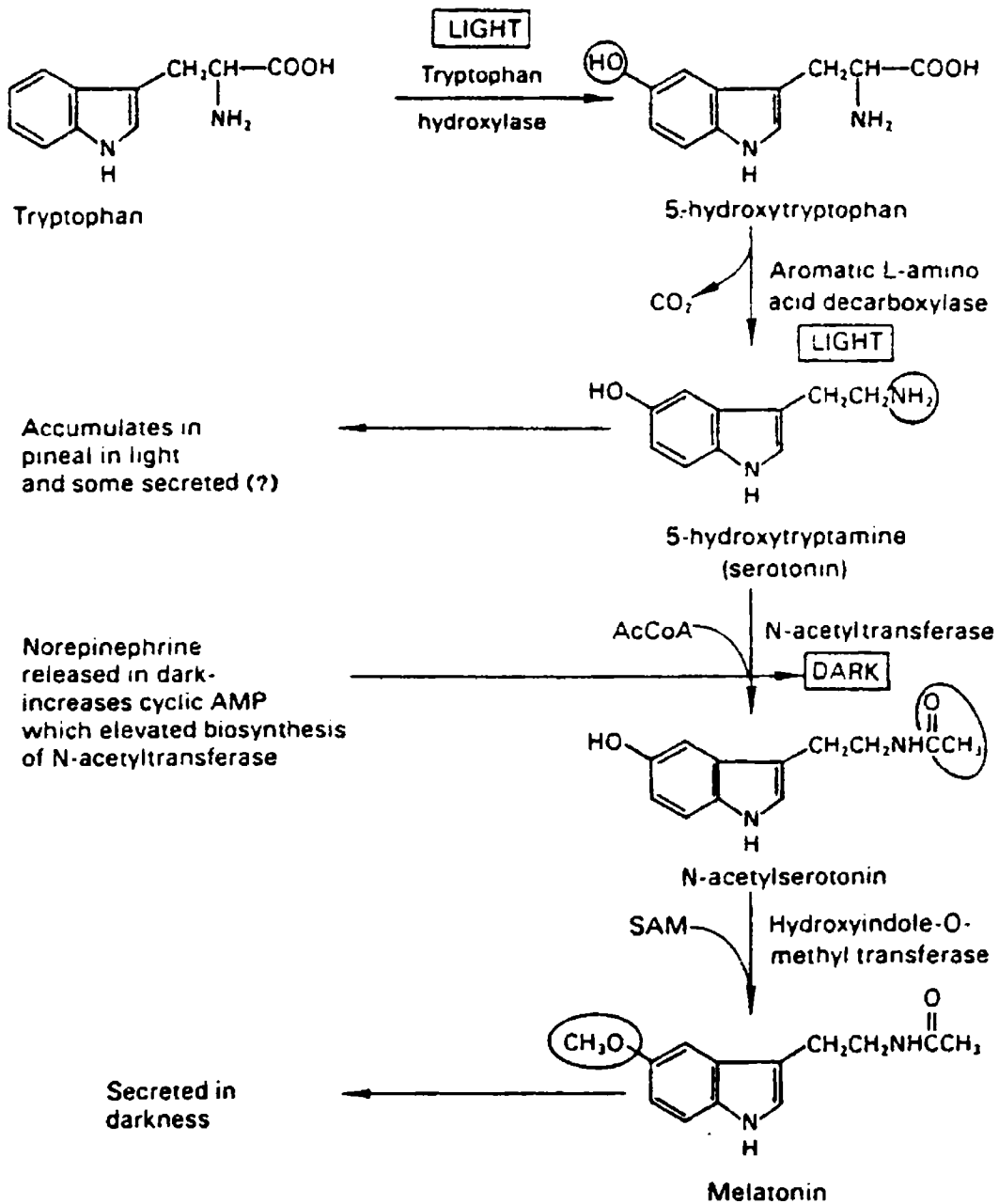
(٢) hydroxyindole - O - methyltransferase (HIOMT) الذي يحفز إنتقال مجموعة الميثايل من المركب S - adenosylmethionine (SAM) بدلا من مجموعة الـ 5 - hydroxyl للـ N - acetylserotonin ويحولها إلى ميلاتونين (5-methoxy -N- acetyltryptamine)



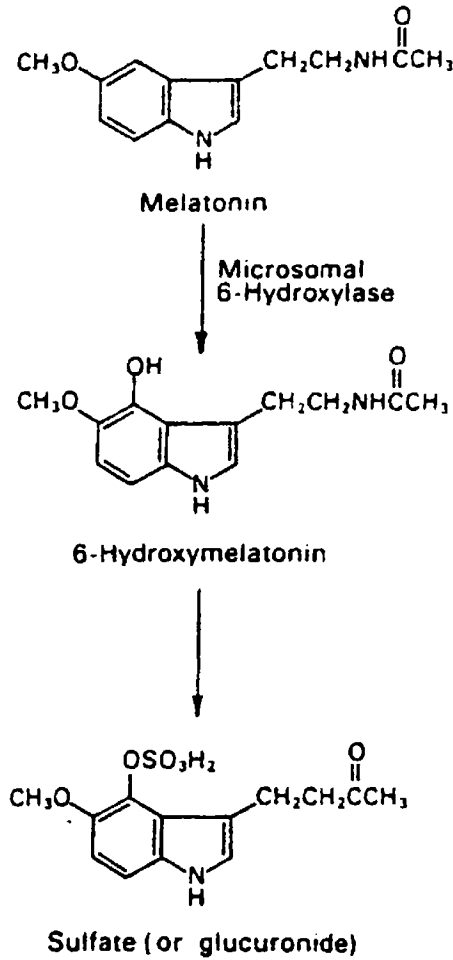
ويزداد معدل إفراز النورإبينفرين في الظلام وذلك من خلال الخلايا العصبية السمبثاوية حيث تصب هذه الإفرازات عند خلايا الغدة الصنوبرية . ويوضح الشكل التالي خطوات تخليق الميلاتونين في خلايا الغدة الصنوبرية وتشير الأرقام في الرسم إلى تتابع التفاعلات في الضوء . أما إذا إقترن الرقم بالحرف (A) فإن ذلك يعني أن الإظلام هو الذي يحفز حدوث تلك التفاعلات بنفس تتابع أرقامها .



كما يمثل الشكل التالي تفاعلات تحويل الحمض الأميني التربتوفان (Tryptophan) إلى الميلاتونين (Melatonin) في خلايا الغدة الصنوبرية :



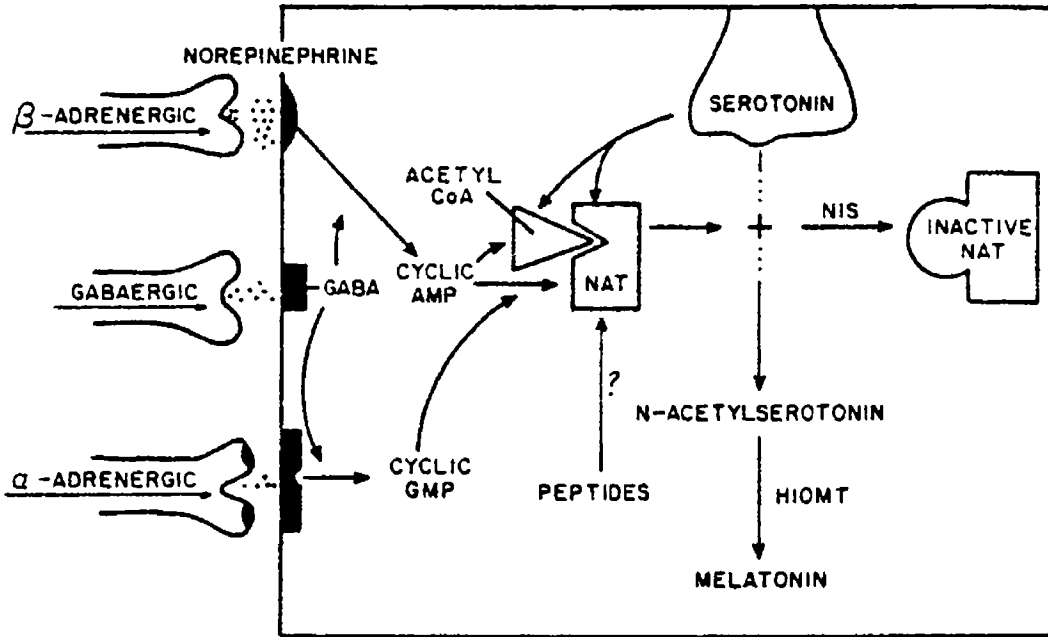
ويفرز كل أو بعض الميلاتونين في الدم أو في السائل المخي الشوكي (Cerebrospinal fluid) قبل دخوله إلى تيار الدم . ويتنقل الميلاتونين في الدورة الدموية ويتم تمثيله والتخلص منه في البول عن طريق الكبد . ويحتوي الكبد علي إنزيم ميكروسومي (microsomal enzyme) محفز لإضافة مجموعة أيدروكسيل علي ذرة الكربون رقم (٦) (6-hydroxylation) . ثم تحدث عملية أسترة بالكبريتات ويتم إفرازه في البول علي هذه الصورة . والشكل التالي يوضح خطوات التمثيل الغذائي للميلاتونين .



ويتم إفراز النورإبينفرين في الظلام من نهايات الخلايا العصبية الأدرينرجية (adrenergic neurons ending) التي تنتهي عند خلايا الغدة الصنوبرية (pinealocytes) . يرتبط النورإبينفرين بمستقبلات بيتا الأدرينرجية (β adrenergic receptor) على أغشية خلايا الغدة الصنوبرية (قد يكون إقتران) محدثا تنبيه مستوي الـ (cAMP) داخل الخلية. ويؤدي زيادة مستوي الـ (cAMP) إلى تنبيه نشاط إنزيم البروتين كيناز (Protein kinase activity) الذي يعمل على فسفرة بروتين معين يؤدي إلى تنبيه تخليق إنزيم الـ N-acetyltransferase . ويؤدي زيادة تكوين هذا الإنزيم إلى تحويل السيراتونين إلى ميلاتونين وبالتالي زيادة إفرازه من خلايا الغدة الصنوبرية إلى تيار الدم . ويعمل الضوء الذي تستقبله شبكية العين على خفض النبضات العصبية للأعصاب السمبثاوية للغدة الصنوبرية وبالتالي خفض إفراز النورإبينفرين على خلايا الغدة الصنوبرية مما يؤدي إلى خفض نشاط إنزيم الـ serotonin-N-acetyltransferase وبهذا يقف التخليق الحيوي وإفراز الميلاتونين وقد تساعد ميكانيكية تأثير الغدة الصنوبرية على تنبيه النمو المبيضي الحادث في الفئران الصغيرة عند وضعها تحت ظروف الإضاءة الثابتة .

إن تنظيم إنزيم الـ (N-acetyltransferase) أكثر تعقيدا مما سبق تصويره . وينتج تزايد معدل إفراز النورإبينفرين نتيجة لغياب الضوء من زيادة معدل تخليق إنزيم الـ N-acetyltransferase (NAT) وقرين إنزيم الـ (A) (Coenzyme A) وقد توجد مادة مانعة لنشاط هذا الإنزيم (NIS) - inhibiting substance الـ N-acetyltransferase قد يبدأ تأثيرها عندما ينخفض تركيز قرين إنزيم الـ (A) أثناء الضوء مما يؤدي إلى زيادة نقص إنتاج الميلاتونين . وقد يكون للحمض (GABA) Gama - aminobutyric acid تأثير منظم على زيادة معدل إفراز النورإبينفرين كما قد يكون للـ (cGMP) تأثير في هذا المجال على الرغم من كون تأثير الإبينفرين عن طريق الـ (cAMP) .

ويوضح الشكل التالي ميكانيكية تنظيم إنزيم N-acetyltransferase بواسطة مواد الغدة الصنوبرية وهي : (NAT) N-acetyltransferase والـ (serotonin N-acetyltransferase) والـ (N-acetyltransferase - inhibiting substance (NIS)).



وتعتبر الإضاءة مؤقتة (synchronizer) لهذه العمليات .

مستقبل الميلاتونين Melatonin receptor :

لا يوجد حتى الآن دليل قاطع علي وجود مستقبل خاص للميلاتونين . غير أنه وجد عام ١٩٧٨ بروتين حامل أو رابط binding protein - في السائل الخلوي لمبايض حيوان صغير من القوارض يسمى الهامستر (hamster) والفأر والإنسان - له العديد من خصائص مستقبل الميلاتونين . ولما كان للميلاتونين تأثير منظم سلمي لوظائف الغدد الجنسية فإن ذلك يعد سببا في أن يكون هذا التأثير من خلال منظم خاص به . وعلي العموم فإنه من الملاحظ أن

للميلاتونين نشاط واسع علي الكثير من الأعضاء والأنسجة مثل المبيض والرحم والخصي
وآجلد والعين .

التأثيرات البيولوجية للميلاتونين :

(١) تأثيراته العصبية :

يسبب الميلاتونين الخمول أو النعاس drowsness في الإنسان .

(٢) تأثيراته علي الـ (FSH) والـ (LH) :

يثبط الميلاتونين إفراز الـ (FSH) والـ (LH) الذي يحدثه هرمون الـ (GnRH) من
الهيپوثالاماس. ويصبح تأثيرات الميلاتونين في هذه الحالة مؤثرة عند تركيز 10^{-10} : 10^{-11} نانومول
ويكون تثبيط إفراز النخامية الغدية من هذه الهرمونات بمعدل ٥٠٪ من معدل الإستجابة
الكاملة لهرمون الـ (GnRH) . وقد يتدخل الميلاتونين إما في تأثير هرمون الـ (GnRH) المنبه
لإفراز هرمونات النخامية الغدية أو بميكانيكية غير مباشرة في عمليات إفراز تلك الهرمونات .
ولقد وجد أن الميلاتونين يزيد من نشاط إنزيم الـ (Ornithine decarboxylase) في النخامية
الغدية للفأر ويستمر هذا التأثير لعدة أسابيع علي الأقل . ويؤدي إستئصال الغدة الصنوبرية إلي
زيادة النشاط الميتوزي في النخامية الغدية للفأر مصاحب لتأثيره علي نشاط إنزيم الـ
(Ornithine decarboxylase) والذي عادة ما يعكس النشاط الميتوزي. غير أنه من غير الواضح
أن ذلك التأثير له علاقة بمعدل إفراز الـ (FSH) والـ (LH) إستجابة لهرمون الـ (GnRH) .

(٣) تأثيراته علي تنظيم إفراز هرمون النمو :

لقد ظل الإعتماد بمقدرة الميلاتونين علي تثبيط إفراز هرمون النمو من النخامية الغدية
سائدا لفترة من الوقت . ويظهر الميلاتونين هذا التأثير عن طريق تثبيبه إفراز السوماتوستاتين
(somstostatin) عندما يتراوح تركيزه 10^{-10} : 10^{-11} نانومول وذلك كما أوضحته نتائج
التحارب الحديثة .

٤) تأثيراته علي وظائف المبيض :

يؤدي إستئصال الغدة الصنوبرية إلي بدء وظائف المبيض الغير ناضج ويوقف هذا النشاط عند المعاملة بالميلاتونين . وينخفض معدل إفراز الميلاتونين أثناء الليل قبل أو أثناء البلوغ وتحدث إعطاء جرعة عالية من الميلاتونين (من ١ : ٣ ملليجرام / كجم) إلي الأفراد البالغة الصغيرة بدء إفراز البرولاكتين .

٥) تأثيراته علي قشرة غدة فوق الكلية :

يبنه الخفض الحاد للكورتيزول في الإنسان (بواسطة الـ metyrapone مثلا) إفراز الميلاتونين . وقد يشير ذلك إلي وجود نوع من التداخل بين إفراز الميلاتونين – (ACTH) – الجلوكوكورتيكويدات .

عوامل نمو الخلية Cell Growth Factors

مقدمة :

تمتلك بعض الهرمونات عديدة البيبتيدات - والتي سبق تناولها - أنشطة عامل نمو الخلية أي انها يمكنها - بجانب تأثيراتها المختلفة المميزة لها - أن تنشط الخلايا للإنقسام أو أن تدخل مرحلة تخليق الحمض النووي الـ (DNA) بمعدل أكبر . ولقد أمكن حديثا تمييز أنواع الخلايا التي تستجيب لتأثير عامل نمو معين . ويكون ذلك عن طريق تعيين تفاعل عامل النمو أو الميتوجين (mitogen) (وهي مادة عادة ما تكون عديد بيتيد تنبه الخلايا لبدء عملية الإنقسام الميتوزي) مع مستقبل معين علي حدار الخلية . غير أنه من غير المعروف حتي الآن طريقة تتابع الخطوات المؤدية مباشرة إلي زيادة معدل تخليق الحمض النووي الـ (DNA) ثم حدوث الإنقسام الميتوزي (التحيط أو الإنقسام الفتيلي mitosis) . وتشمل الإتجاهات الفكرية لبيان كيفية حدوث ذلك علي :

- ١) تولد مادة تمثل رسالة ثانوية (second messenger) من تفاعل حدار الخلية لها تأثيرات خاصة علي زيادة معدلات تخليق الحمض النووي الـ (DNA) .
 - ٢) تكوين مستقبل هرموني معقد (hormone - reseptor complex) من الغشاء الخلوي يندمج بجيبات خاصة داخل الخلية مثل الليزوسومات (lysosomes) . وينتج عن ذلك تكوين رسالة ثانوية تؤدي إلي زيادة معدل تخليق الحمض النووي الـ (DNA) .
- وتشمل الهرمونات التي سبق دراستها والتي تقع تحت مجموعة عوامل نمو الخلية علي الإنسولين - والسوماتوميدينات (somatomedins) - وهرمون النمو - والبرولاكتين - والإرثروبويتين (erthropoietin) . وتوجد بالإضافة إلي تلك الهرمونات قائمة متزايدة العدد من عديدات البيبتيد ذات أنشطة منبهة لنمو الخلية (Cell growth - stimulating activities) .

ونقدم في الجدول التالي ملخص لبعض عوامل نمو الخلية المعروفة :

Growth factor	Chemistry	Molecular weight	Origins	Targets
Insulin	Peptide, 2 chains	6,000 (monomer) 12,000 (dimer)	β cell (pancreas), brain	Hepatocyte, adipocyte, muscle cells, many others
Insulin-like growth factors (IGF-I and somatomedins, cell multiplication factors)	Polypeptide homology with insulin; diverged from common ancestor	7500	Hepatocyte, kidney cells, intestinal cells(?), stimulated by GH	Same as sources + bone (sulfation factor)
Nerve growth factor (NGF)	3 chain peptide, α subunit (26,000), β subunit (13,250), γ subunit (~28,000); has Arg esteropeptidase activity	130,000 as α_2 : β_2 : γ_2	Submaxillary gland	Stimulates DNA synthesis of ganglia as neuroblast division nears conclusion
Epidermal growth factor (EGF)	Peptide	6000	Submaxillary gland; urogastrone in urine	Many cells
Growth hormone (GH)	Peptide	21,500 (human)	Anterior pituitary	Hepatocyte
Platelet-derived growth factor (PDGF)	Peptide, 2 chains, 14,000 and 17,000	30,000-35,000	Platelet α granules and blood from this source	Fibroblasts, arterial smooth muscle cells
Transforming growth factor (TGFs)	Peptides	6,000-25,000	In neoplastic normal cells which synthesize them; "autocrine" hormones; β TGF from human platelets (also human placenta and bovine kidney)	May interact in some way with EGF receptor and these factors may be related to src gene product
Glial growth factor (GGF)	Peptide	31,000	Anterior and posterior pituitary and other parts of brain	Schwann cells (astrocytes, rat muscle fibroblasts)

ولقد بينا في هذا الجدول صفات هذه العوامل الكيميائية (chemistry) وأوزانها الجزيئية (Molecular weight) وأماكن نشأتها وتكوينها (origens) وكذا الخلايا المستهدفة لتأثيراتها (Targets). وكل هذه العوامل في الحقيقة عديدات الببتيد يتم تكوينها بتركيزات منخفضة جدا في الأنسجة. والجهود مستمرة لفصلها وتحديد صفاتها وطريقة تخليقها وهندستها الوراثية.

أنواع الإتصال الهرموني Types of Hormonal Communication :

كما سبق أن ذكرنا - يمكن تقسيم الهرمونات إلى ثلاثة أقسام :

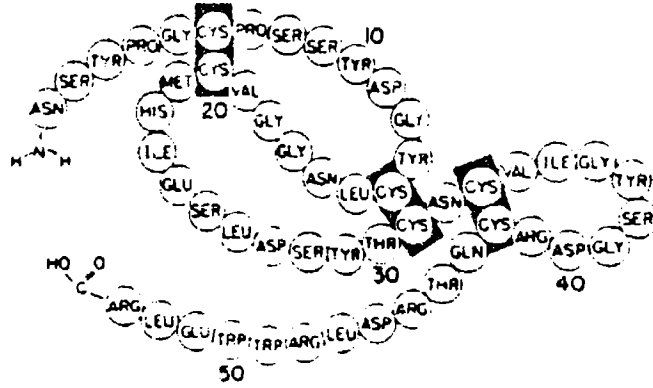
- ١) هرمونات الإفراز الداخلي Endocrine hormone
- ٢) هرمونات الإفراز الجانبي Paracrine hormones
- ٣) هرمونات الإفراز الذاتي Autocrine hormones

وتمثل المجموعة الأولى الهرمونات التقليدية . التي يتم إفرازها بواسطة خلايا توجد في جزء معين من الجسم ثم تنتقل علي طول مسافة طويلة لتؤثر علي الخلية المستهدفة لفعالها والتي تحتوي علي مستقبلات خاصة بها . أما هرمونات المجموعة الثانية (ذات الإفراز الجانبي) فتنقل - بعد إفرازها - إلي مسافات أقصر لتؤثر علي الخلايا المجاورة لها دون أن تحتاج في نقلها إلي تيار الدم . وتؤثر هرمونات المجموعة الثالثة (ذات الإفراز الذاتي) علي نفس الخلايا التي قامت بإفرازها . وقد يقع عامل نمو الخلية بين أكثر من قسم من هذه الأقسام الهرمونية . فعوامل النمو المشابهة للإنسولين مثلا Insulin - like growth factors (IGFs) تفرز في الكبد وتؤثر علي نمو خلاياه (hepatocytes) فهي بذلك تقع ضمن مجموعة الهرمونات ذات الإفراز الذاتي كما أنها تنتقل في تيار الدم بعد إرتباطها بروتين خاص لتؤثر علي خلايا أخرى تبعد عن خلايا الكبد فهي بذلك تقع تحت مجموعة هرمونات الإفراز الداخلي .

التّركيب الكيميائي لبعض عوامل نمو الخلية

(١) عامل نمو البشرة (EGF) Epidermal Growth Factor :

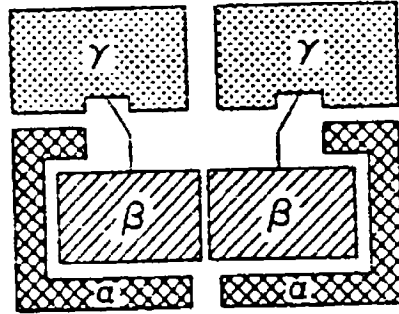
يتكون هذا الهرمون من سلسلة مفردة من عديد الببتيد ذو وزن جزيئي ٦٠٤٥ ونوضح فيما يلي تتابع الأحماض الأمينية الـ ٥٣ المكونة لجزيء الـ (EGF) للفأر وكذا موضع الروابط ثنائية الكبريتيد (disulfide linkages) .



وهرمون الـ (EGF) ثابت حراريا نتيجة لوجود ثلاثة روابط ثنائية الكبريتيد . وهو خالي من الألانين والفينيل ألانين والليسين . كما يخلو من مجاميع الـ (sulfhydryl) أو أي بدائل سكر . وتلزم الروابط ثنائية الكبريتيد لإظهار التأثيرات البيولوجية لهذا الهرمون . ويتشابه اليوروجاسترون الآدمي (human urogastrone) مع الـ (EGF) في الفأر وقد يكون نفس الهرمون . وفيما يلي تصور تتابع الأحماض الأمينية في جزيء كل من اليوروجاسترون الآدمي (human urogastrone) والـ (EGF) الفأر لمقارنة مدي التشابه بينهما .

٢) عامل نمو العصب (NGF) Nerve Growth Factor :

يتكون من ثلاثة أنواع من التحت وحدات α , β and γ (ألفا - بيتا - جاما) .
وتتميز التحت وحدة بيتا (β) بكونها المكون التركيبي النشط بيولوجيا . وهي ذات وزن
جزئي ١٣٢٥٠ . وتوجد علي هيئة جزئين (Dimer) وتكون نشطة علي هذه الصورة وفي
غياب الوجدتين (ألفا وجاما) . ويبلغ الوزن الجزئي للوحدة (جاما) حوالي ٢٦٠٠٠ ولها
نشاط إنزيم الـ (arginine esteropeptidase) ولا يعرف بالضبط وظيفة الوحدة التركيبية
(ألفا) والتي يبلغ وزنها الجزئي ٢٦٥٠٠ . وتبلغ درجة التشابه التركيبي بين الوجدتين
التركيبتين (ألفا) و (جاما) حوالي ٨٠٪ . إلا أنه ليس للوحدة التركيبية (ألفا) أي نشاط
تحفيزي (catalytic activity) . وتتكون الصورة ذات الوزن الجزئي العالي (١٣٠٠٠٠) من
عامل نمو العصب من جزئين مكونه من ثلاث تحت وحدات (α , β and γ) نصورها
تخطيطيا في الشكل التالي :



٣) عامل النمو المشتق من الصفائح الدموية (PDGF) Platelet-Driven Growth Factor

يشترك هذا العامل في التئام الجروح وهو ثابت في درجات الحرارة والحموضة . وقد يشترك هذا العامل أيضا في الإصابة بتصلب الشرايين (atherosclerosis). ويتراوح الوزن الجزيئي له ما بين ٣٠ر٠٠٠ و ٣٥ر٠٠٠ , ويؤدي إحتزاله إلى تكوين سلسلتين غير نشطة وزنهما الجزيئي ١٤ر٠٠٠ و ١٧ر٠٠٠ . ويرتبط هاتين السلسلتين - في العادة - معا بروابط ثنائية الكبريتيد .

٤) عوامل النمو المشابهة للإنسولين (IGF-I , IGF-II) Insulin - like Growth Factor

تتكون عوامل النمو المشابهة للإنسولين (IGFs) من عائلة من عديدات الببتيد تقع أوزانها الجزيئية ما بين ٧٥٠٠ . وتلك العوامل إرتباط بالسوماتوميديينات (Somatomedins) وعوامل تضاعف الخلية (cell multiplication factors) ويبدو أنها جميعا تقع تحت عائلة واحدة وبعضها يماثل البعض الآخر. ولقد ثبت تماثل عامل ال(IGF.I) وال (somatomedin C) حيث أمكن تخليقهما صناعيا بإستعمال تكنولوجيا الهندسة الوراثية . ويوجد من عوامل النمو المشابهة للإنسولين (IGFs) نوعان معروفان هما ال (IGF-I) وال (IGF-II) وترتبط تلك العديدات الببتيد - والتي تماثل في تركيبها مع الإنسولين - بمستقبلات منفصلة. وكما سبق أن ذكرنا فإن بعض تأثيرات هرمون النمو علي الخلايا الجسمية يتم تنظيمها عن طريق تلك العوامل وتحتوي تلك العوامل العديدة الببتيد علي ثلاثة كباري كبريتية . ويتماثل نحو ٤٥٪ من الأحماض الأمينية المكونة لكل من ال (IGF-I) وال (IGF-II) والإنسولين معا. مما يدعو إلي الإعتقاد بإغندار عوامل النمو المشابهة للإنسولين (IGFs) والإنسولين من حين أبوي واحد . ويمثل الشكل التالي تتابع الأحماض الأمينية لعامل ال (IGF-I) .

Ala Ser Lys Ala Pro Lys Leu Pro Ala Cys Tyr Met Glu Leu Arg Arg
 Leu Asp Cys Ser Arg Phe Cys Cys Glu Asp Val Ile Gly Thr Gln Pro
 Ala Arg Arg Ser Ser Ser Gly Tyr Gly Thr Pro Lys Asn Phe Tyr Phe
 Gly Arg Asp Gly Cys Val Phe Gln Leu Ala Asp Val Leu Glu Ala Gly
 Cys Leu Thr Glu Pro Gly

ويوضح الشكل أيضا مدى التشابه فيما بين هذا التابع وتتابع الأحماض الأمينية في
 جزئ الـ insulin - proinsulin . وفي الشكل تشير الأحماض الأمينية المميزة بخط تحتها إلى
 أنها متشابهة في نفس الموقع من السلسلة (A) أو (B) للإنسولين الآدمي .
 ولقد أوضحت نتائج الدراسات الحديثة عن وجود تماثل بين تركيب الـ (IGF-I)
 والـ (somatomedin C) ولقد أمكن عزل وتنقية الـ (A somatomedin) إلا أنه لم يمكن
 تحديد تتابع الأحماض الأمينية في جزئه .

٥ عامل النمو المحول (TGF) Transforming Growth Factor :

تعرف عوامل النمو المحولة (TGFs) علي أنها عائلة خليطة من عديدات الببتيد
 يتراوح أوزانها الجزيئية ما بين ٦٠٠٠ : ٢٥٠٠٠٠ . وهي حامضية - ثابتة حراريا لوجود
 كبري ثنائية الكبريتيد (disulfide bridges) في تركيبها الكيميائي . وتعتمد تلك الكبري
 الثنائية الكبريتيد لازمة لتحقيق النشاط الحيوي لتلك العوامل حيث تعمل عوامل إختزال ثنائي
 الكبريتيد علي فقد تلك العوامل نشاطها الحيوي . وتقسم عوامل النمو المحولة إلى نوعين (ألفا
 وبيتا) تبعا لقدرتها علي التفاعل مع عوامل نمو البشرة (EGF) وإحتياجها لتلك العوامل في
 تحقيق نشاطها التحويلي . وتنوع عوامل النمو التحويلية (TGFs) بشكل كبير . ويمكن
 إستخلاصها بواسطة الطرق العادية لإستخلاص الببتيد بإستعمال الإيثانول الحامضي

(acid ethanol) . وتقع بعض العوامل الأخرى مثل عامل نمو الورم اللحمي الخبيث المعروف بالـ (SGF) Sarcoma growth factor ضمن مجموعة عوامل النمو التحويلية . وتنشأه بعض عوامل النمو التحويلية تركيبيا مع عامل نمو البشرة (EGF) . وتوجد عوامل النمو التحويلية في العديد من الأنسجة مثل الأنسجة الخبيثة وأنسجة الأورام والصفائح الدموية وغيرها .

٦) عامل نمو خلية الليف الأولية (FGF) Fibroblast Growth Factor :

لقد أمكن عزل وتنقية هذا العامل من المخ والغدة النخامية . ويبلغ وزنه الجزيئي ١٥٠٠٠ . وهو ثابت في الوسط الحامضي وعلي درجات الحرارة المختلفة . ولا يمكن تمييزه أو تعيين طبيعة مستقبلات هذا العامل .

٧) عامل نمو الغراء العصبي (GGF) Glial Growth Factor :

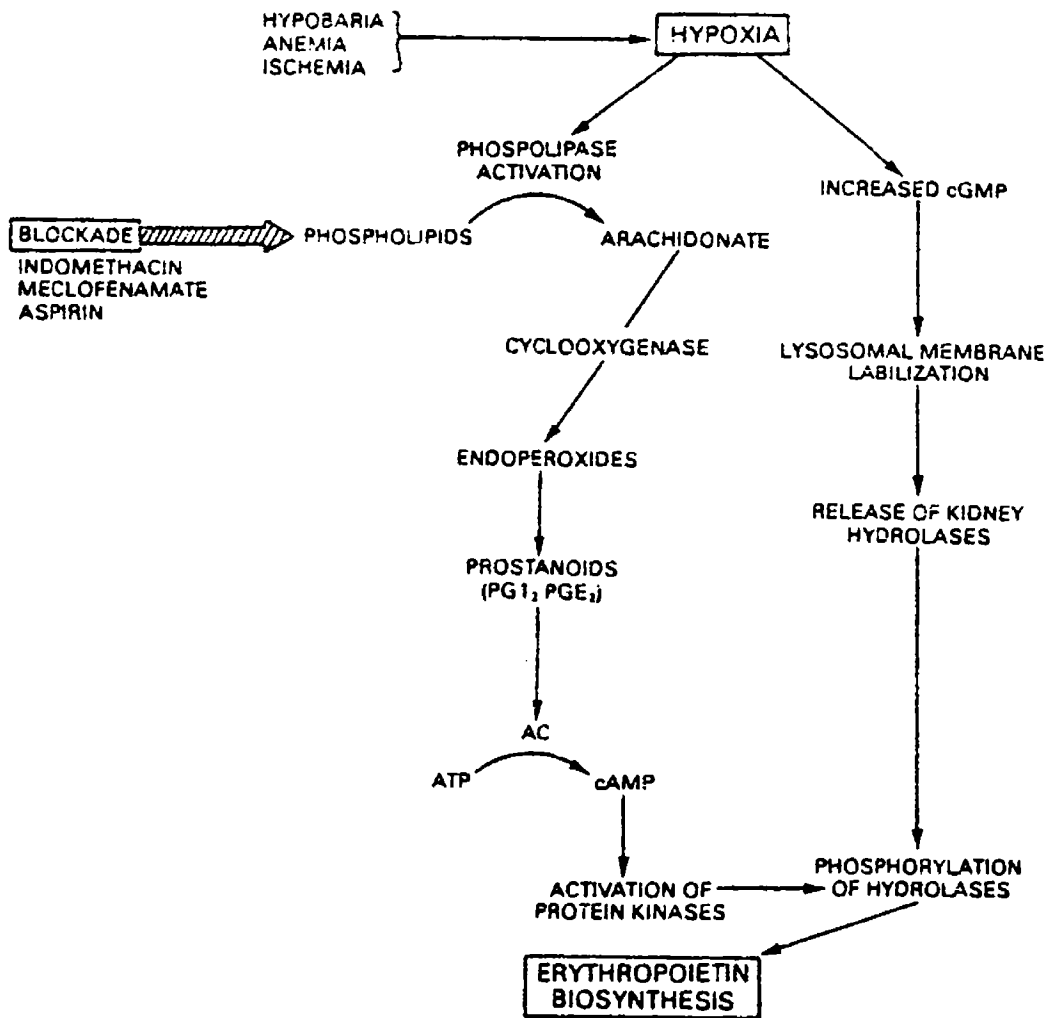
وهو عديد بيتيد مقاوم للحرارة يوجد في المخ والغدة النخامية يبلغ وزنه الجزيئي ٣١٠٠٠ . يقوم بتثبيته معدل إنقسام خلايا شوان Schwann في زراعات الأنسجة وخلايا الليف الأولية في زراعات الأنسجة العضلية للفئران حديثة النمو والخلايا النجمية (astrocytes) الموجودة في المادة الرمادية والمادة البيضاء للنخاع الشوكي . وهي عبارة عن خلايا نجمية الشكل (star - shaped cells) ذات زوائد سيتوبلازمية مميزة تنتهي عادة علي سطح الأوعية الدموية . ولم يمكن تنقية هذا العامل حتي الآن . ولهذا العامل بعض صفات عامل النمو المشتق من الصفائح الدموية (PDGF) حيث يتبعان عائلة واحدة من عديدات البيتيد . وتعني الأبحاث بتحديد تتابع الأحماض الأمينية في جزيء هذا العامل .

٨) بعض عوامل النمو الأخرى :

٩) الإرثروپويتين Erythropoietin :

وهو عديد بيتيد يخلق في الكلية في حالات الإصابة بالأنيميا (anemia) ونقص الأكسوجين (hypoxia) . وهو ضروري للإنتاج الطبيعي للخلايا الدموية الحمراء . ويمكن

إعتباره كعامل نمو . فنقصه يعتبر من العوامل الأساسية لحدوث الأنيميا المميزة للفشل الكلوي ويمكن لهذا الهرمون تنبيه دورات عديدة من تضاعف الخلايا الجزعية (stem cells) قبل تنبيه الإنقسام الميتوزي النهائي لطلائع الخلايا الدموية الحمراء (pro - erythrocytes) لتوليد الخلايا المخلفة للهيموجلوبين (hemoglobin - synthesized cells) . والإرثروبويتين عبارة عن جليكوبروتين وزنه الجزيئي ٣٩٠٠٠٠ ويبلغ الوزن الجزيئي للصورة البولية في الإنسان ٢٥٠٠٠٠ . ويمثل الشكل التالي تنظيم تخليق هذا العامل .



٢) الإستروميدينات Estromedins :

وهي عديدات بيتيد تتكون في الرحم والكلي والكبد تحت تأثير الإستروجينات .
وينبه هذا العامل نمو خلايا الأورام المستجيبة للإستروجين Estrogen-responsive tumor cells
ويتراوح الوزن الجزيئي لإستروميدينات الرحم ما بين ٦٠.٠٠٠ : ٧٠.٠٠٠ .

٣) عامل نمو الثدي Mammary growth factor :

لقد تم تنقية هذا العامل وصنف علي أنه فوسفوايثانولامين Phosphoethanolamine
وإيثانولامين ethanolamine .

ويوجد هذا العامل في الغدة النخامية بتركيز يعادل تركيز هرمونات الغدة . ويعمل
كعامل نمو خلايا أورام الثدي (hormone dependent mammary tumor like) غير أن
وظيفته الأساسية غير معروفة حتي الآن .

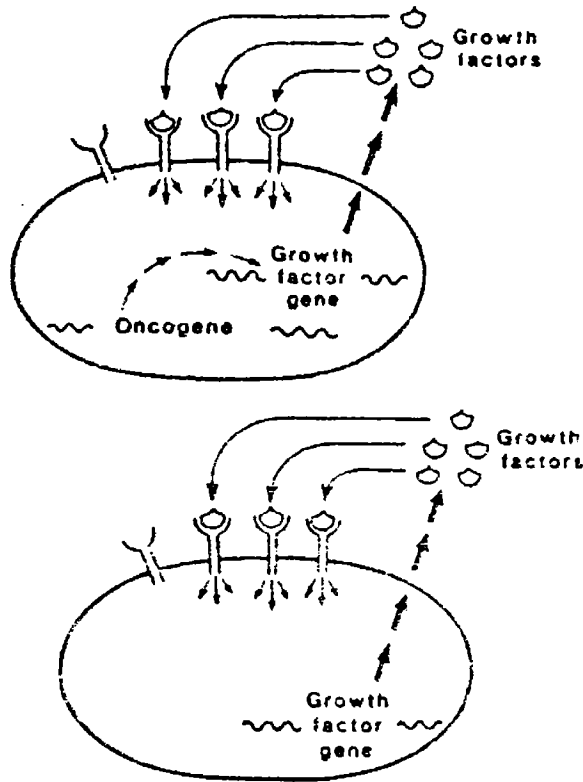
عوامل النمو وجينات السرطان

Growth Factors and Oncogenes

تعرف الـ Oncogenes بأنها الجينات المحدثة للسرطان. ولقد تطورت المواجهة
العلمية لمشكلة السرطان عندما وجد أن نواتج جين السرطان (Oncogene) هذا عبارة عن
بروتينات رئيسية مكونة إما لعامل نمو في الخلية أو لمستقبلات هذا العامل . وتسبب نواتج
جينات السرطان فقد الخلية لقدرتها الطبيعية علي تنظيم وظائف النمو أو الانقسام فيها . فإذا
أفترض وكان جين السرطان مستقبل لعامل نمو مثلاً فإنه يفتقد موضع إرتباطه بعامل النمو
الخاص به . ويستتبع تكوينه داخل الخلية أو علي سطح غشائها الخلوي إلي إحتمال إستمرار
تأثيره كمستقبل نشط يؤثر بصفة مستمرة علي إستمرار عمليات إنقسام ونمو الخلية دونما
حاجة لحدوث إرتباطه بأي عامل أو هرمون نمو . وبذا تفقد الخلية قدرتها الطبيعية علي تنظيم
عمليات النمو أو الانقسام الخاص بها فتستمر في الانقسام دون توقف .

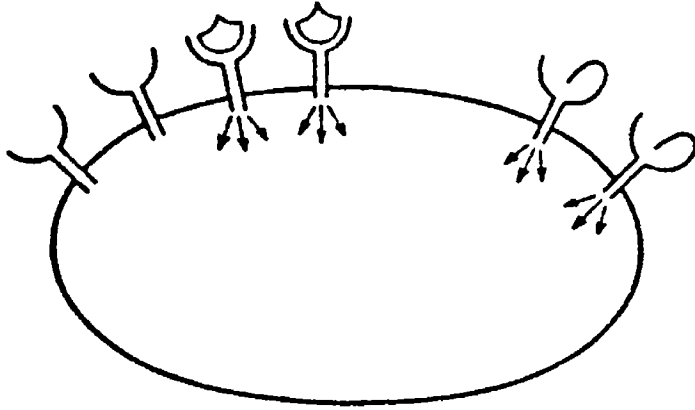
ولقد تم إفتراض ثلاثة ميكانيكيات لشرح تأثير الإنكوجينات (Oncogenes) والتي تؤدي بالخلية إلى فقد إعتقادها علي عوامل النمو الخارجية وهي :

(١) يفترض أن يكون تأثير الـ (Oncogenes) عن طريق الإفراز الذاتي (autocrine) حيث يكون ناتج حين السرطان عبارة عن عامل نمو ذو قدرة فائقة علي الإرتباط بمستقبله علي الخلية المفترزة له فيزيد من القدرة التنبهية لإستمرار إحداث النمو دون توقف . كما يتضح من الشكل التالي :

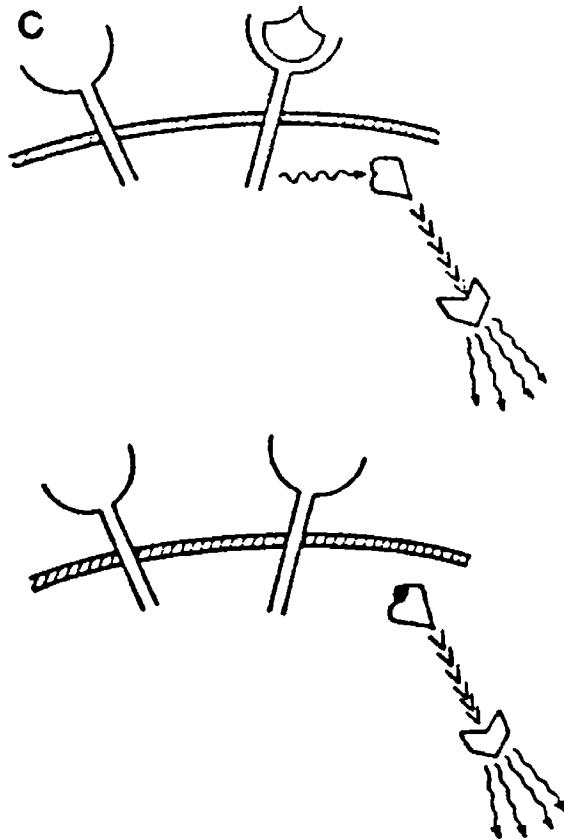


(٢) وفي الإفتراض الثاني يفترض تعديل طبيعة نشاط المستقبل (Receptor alteration) حيث يستمر المستقبل نشطا دونما حاجة إلي إرتباطه بأي عامل أو هرمون نمو . وهو ما يظهره

الشكل التخطيطي التالي :



٣) أما الإحتمال الثالث فيفترض فيه أن يستمر قدرة المستقبل لإنتاج رسالة ثانوية (مثل البروتين المنبه للـ GTP) دون حاجة إلى أي إرتباطه بأي من عوامل أو هرمونات النمو . كما يتضح من الشكل التالي .



ويمكن تلخيص أهم جينات السرطان (Oncogenes) في الجدول التالي . والذي أوضحنا في خانته الثانية (Retrovirus) المصدر الذي عزل منه حين السرطان الفيروسي (Vital Oncogene) لأول مرة . أما في الخانة الثالثة (Tumor) فقد بينا نوع السرطان الذي يسببه عامل السرطان وبيننا في الخانة الرابعة (Oncogenic protein) الأورام الآدمية أو الحيوانية التي تسببها عوامل أخرى غير الفيروسات . ولقد تم إستخراج معلومات هذا الجدول نقلا عن (T. Hunter) عام ١٩٨٤ في مقاله المعنون (The Proteins of Oncogenes) والمنشور في Sci. Am. 251,70-79

Name of oncogene	Retrovirus	Tumor	Oncogenic protein		
			Cellular location	Function	Class
<i>src</i>	Chicken sarcoma	—	Plasma membrane	Tyrosine-specific protein kinase	Class 1 (cytoplasmic tyrosine protein kinases)
<i>v-src</i>	Chicken sarcoma	—	Plasma membrane (?)		
<i>lsrc</i>	Cat sarcoma	—	(?)		
<i>abl</i>	Mouse leukemia	Human leukemia	Plasma membrane		
<i>fps</i>	Chicken sarcoma	—	Cytoplasm (plasma membrane?)		
<i>yes</i>	Cat sarcoma	—	Cytoplasm (cytoskeleton?)	EGF receptor's cytoplasmic tyrosine-specific protein-kinase domain	Class 1-related (potential protein kinases)
<i>ras</i>	Chicken sarcoma	—	(?)		
<i>erb-B</i>	Chicken leukemia	—	Plasma and cytoplasmic membranes		
<i>trk</i>	Cat sarcoma	—	Plasma and cytoplasmic membranes	Cytoplasmic domain of a growth-factor receptor (?)	Class 1-related (potential protein kinases)
<i>int-1</i>	Chicken carcinoma	—	Cytoplasm	(?)	
<i>ret</i>	Mouse sarcoma	—	Cytoplasm	(?)	
<i>mos</i>	Mouse sarcoma	Mouse leukemia	Cytoplasm	(?)	
<i>sis</i>	Monkey sarcoma	—	Secreted	PDGF-like growth factor	Class 2 (growth factors)
<i>H-ras</i>	Rat sarcoma	Human carcinoma, rat carcinoma	Plasma membrane	GTP binding	Class 3 (cytoplasmic, GTP binding)
<i>K-ras</i>	Rat sarcoma	Human carcinoma, leukemia and sarcoma	Plasma membrane		
<i>N-ras</i>	—	Human leukemia and carcinoma	Plasma membrane		
<i>fos</i>	Mouse sarcoma	—	Nucleus	(?)	Class 4 (nuclear)
<i>myc</i>	Chicken leukemia	Human lymphoma	Nucleus	DNA binding	
<i>myb</i>	Chicken leukemia	Human leukemia	Nucleus	(?)	
<i>B-lym</i>	—	Chicken lymphoma, human lymphoma	Nucleus (?)	(?)	
<i>sk1</i>	Chicken sarcoma	—	Nucleus (?)	(?)	
<i>rel</i>	Turkey leukemia	—	(?)	(?)	Unclassified
<i>erb-A</i>	Chicken leukemia	—	(?)	(?)	
<i>ets</i>	Chicken leukemia	—	(?)	(?)	

المواد شبه الهرمونية التي تنتجها الجاميطات (Gamones)

لقد أثبتت نتائج الدراسات الحديثة - التي أحرقت لمعرفة ميكانيكية الإخصاب في بعض الحيوانات البحرية اللاقارية - أن لكل من البويضة والحيوان المنوي القدرة علي إنتاج مواد لها بعض التأثيرات الهرمونية سميت بالجامونات (Gamones) وهي كلمة من مقطعين الأول (Ga) مشتق من (Gametes) والشاني (mone) مشتق من (Hormone) . أي المواد الشبه هرمونية التأثير التي تنتجها الجاميطات . ولم يثبت حتي الآن كونها هرمونات تشبه الهرمونات التقليدية فلم يمكن فصلها أو معرفة تركيبها الكيميائي وطريقة تكوينها وإفرازها وإلا سميت بالهرمونات الجاميطية . وللتمييز بين المواد التي تنتجها البويضات عن تلك التي تنتجها الحيوانات المنوية سميت في الأنثي بالـ (Gynogamones) وفي الذكر بالـ (Androgamones) . ويختلف الإسمان في المقطع الأول فالمقطع (Gyno) مشتق من كلمة (Gynecology) أي علم أمراض النساء أما المقطع (Andro) فمشتق من إسم الهرمونات الأندروجينية الذكورية (Androgens) . ولقد إستخلص من نتائج هذه الدراسات أن الجامونات أربعة : منها إثنان تنتجها البويضات وإثنان تنتجها الحيوانات المنوية . نوضح بيانها وتأثيراتها فيما يلي :

الجامونات التي تنتجها البويضات (Gynogamones) :

- (١) الـ Gynogamone I يعتقد أنه ينشط الحيوان المنوي للحركة والعموم .
- (٢) الـ Gynogamone II ينحصر تأثيره في جعل سطح الإسيرم لزجا لذا فيعتبر عاملا مساعدا علي إلتصاق الإسيرم بالبويضة لوقت يمكنه من إحتراقها .

الجامونات التي تنتجها الحيوانات المنوية (Androgamones) :

- (١) الـ Androgamon I ويعتقد أنه يشبط حركة الإسيرم توفيراً للطاقة المحدودة والمخزنة لحين الحاجة إليها في عملية الإخصاب .
- (٢) الـ Androgamon II يعمل علي إذابة أغشية البويضة لتسهيل إحتراق خلية الحيوان المنوي إلي داخل البويضة .

Appendix ملحـق

الرموز المختصرة لأسماء الهرمونات

Abriviations of hormones name

كثيرا ما يصادف القارئ لبعض المراجع في علم الغدد الصماء حروف ترمز لإختصارات في أسماء بعض الهرمونات أو المركبات ذات الأسماء الطويلة نسبيا لذا رأينا أن نبين فيما يلي معاني أهم الإختصارات الشائعة .

ACTH	<u>A</u> drenoc <u>o</u> rtic <u>o</u> trophic <u>h</u> ormone .
ADH	<u>A</u> ntiduritic <u>h</u> ormone .
ANF	<u>A</u> trial <u>N</u> atriuretic <u>F</u> actor .
ATP	<u>A</u> denosine <u>t</u> riphosphate .
ADP	<u>A</u> denosine <u>d</u> iphosphate .
AMP	<u>A</u> denosine <u>m</u> onophosphate .
cAMP	cyclic <u>A</u> denosine <u>m</u> onophosphate .
AVP	<u>A</u> rg - <u>V</u> asopressin .
CCK	<u>C</u> holecysto <u>k</u> inin .
CRF	<u>C</u> orticotropic <u>r</u> eleasing <u>f</u> actor .
CT	Thyroid / parathyroid <u>C</u> alcitonin .
DHEA	<u>D</u> ehydroepiandrosterone .
DOC	11- <u>D</u> eoxycorticosterone .
DPN	<u>D</u> iphosphopyridine <u>n</u> ucleotide or (NAD)
EGF	Epidermal <u>g</u> rowth <u>f</u> actor .
EP	<u>E</u> pinephrine .
FGF	<u>F</u> ibroblast <u>g</u> rowth <u>f</u> actor .
FSH	<u>F</u> ollicle - <u>S</u> timulating <u>H</u> ormone .

GABA	<u>G</u> amma <u>a</u> mino <u>b</u> utyric <u>a</u> cid .
GH	<u>G</u> rowth <u>H</u> ormone, Somatomammotropin, Somatoropin.
GIP	<u>G</u> astric <u>I</u> nhibitory <u>P</u> olypeptide .
GLI	<u>E</u> ntro <u>g</u> lucagon .
GRH	<u>G</u> onadotropin <u>R</u> eleasing <u>H</u> ormone .
GRF	<u>G</u> rowth hormone <u>r</u> eleasing <u>f</u> actor .
GTP	<u>G</u> uanosine <u>t</u> ri <u>p</u> hosphate
GDP	<u>G</u> uanosine <u>d</u> i <u>p</u> hosphate
GMP	<u>G</u> uanosine <u>m</u> on <u>p</u> hosphate
hCG	<u>H</u> uman <u>c</u> horionic <u>g</u> onadotropin .
hPL	<u>H</u> uman <u>p</u> lacental <u>l</u> actogen .
IGF	<u>I</u> nsulin - <u>l</u> ike <u>g</u> rowth <u>f</u> actor .
LATS	<u>L</u> ong - <u>a</u> cting <u>t</u> hyroid <u>s</u> timulator .
LH	<u>L</u> uteinizing <u>h</u> ormone .
LPH	<u>L</u> ipotropin <u>h</u> ormone .
LT	<u>L</u> eukotrienes .
LTA ₄	<u>L</u> eukotriene <u>A</u> ₄ .
LTAS	<u>L</u> eukotriene <u>AS</u>
LTB	<u>L</u> eukotrienes <u>B</u> .
LTC	<u>L</u> eukotriene <u>C</u> .
LTC ₅	<u>L</u> eukotriene <u>C</u> ₅ .
MIF	<u>M</u> elanotropin release <u>i</u> nhibiting <u>f</u> actor .
MRF	<u>M</u> elanotropin <u>i</u> nhibiting <u>f</u> actor .
MSH	<u>M</u> elanocyte - <u>s</u> timulating <u>h</u> ormone .
NAD	<u>N</u> icotinamide - <u>a</u> denine <u>d</u> inucleotid .
NADP	<u>N</u> icotinamide - <u>a</u> denine <u>d</u> inucleotid <u>p</u> hosphate .

NADPH	Reduced <u>N</u> icotinamide- <u>a</u> denine <u>d</u> inucleotid <u>p</u> hosphate
NGF	<u>N</u> erve <u>g</u> rowth <u>f</u> actor .
NEP	<u>N</u> orepine <u>p</u> hrine (Noradrinaline) .
OAF	<u>O</u> steoclast - <u>a</u> ctivating <u>f</u> actor .
PGE ₁	<u>P</u> rostag <u>l</u> andin E ₁
PGE ₂	<u>P</u> rostag <u>l</u> andin E ₂
PGF ₁	<u>P</u> rostag <u>l</u> andin F ₁
PGF ₂	<u>P</u> rostag <u>l</u> andin F ₂
PGA ₂	<u>P</u> rostag <u>l</u> andin A ₂
PG I ₂	<u>P</u> rostacyclin .
PP	<u>P</u> ancreatic <u>p</u> olypeptide .
PRL	<u>P</u> rolactin .
PRH	<u>P</u> rolactin - <u>r</u> eleasing <u>h</u> ormone .
PTH	<u>P</u> arathyroid <u>h</u> ormone .
SP	<u>S</u> ubstance <u>P</u> .
T ₃	Triiodothyronine.
T ₄	Tetraiodothyronine (Thyroxine)
THF	<u>T</u> hymic <u>H</u> ormonal <u>F</u> actor .
TSH	<u>T</u> hyroid <u>S</u> timulating <u>H</u> ormone
TRH	<u>T</u> hyrotropic <u>R</u> eleasing <u>H</u> ormone .
TXB ₂	<u>T</u> hrombo <u>x</u> ane B ₂ .
TXA ₂	<u>T</u> hrombo <u>x</u> ane A ₂ .
VIP	<u>V</u> aso <u>i</u> ntestinal <u>p</u> eptide .

تصنيف هرمونات الثدييات العليا المعروفة

أولا : الهرمونات المشتقة من الأحماض الأمينية

Amino acid - driven hormones :

إسم الهرمون	مصدره	تأثيراته
Adrenals Epinephrine (EP) (adrenaline)	Adrenal medulla (CNS)	Glycogenolysis in liver; increases blood pressure
Intestine Histamine	Gut, CNS, mast cells, many tissues	Gastric secretion; may affect CNS
Bursa of Fabricius (chickens) Bursin	Bursa of Fabricius	A tripeptide inducing differentiation of avian and mammalian B-precursor cells
Nervous system (Acetylcholine)	Neurons	Variety of activities in nervous system; innervates adrenal medulla
Dopamine (also believed to be PIF)	CNS	Inhibits PRL release (and other actions)
γ -Aminobutyric acid (GABA)	CNS	Neurotransmitter; inhibits release of CRF and PRL
Norepinephrine (NEP) (noradrenaline)	CNS neurons	Neurotransmitter; increases blood pressure
Serotonin	CNS neurons, gut	Affects smooth muscles + nerves; stimulates release of GH, TSH, ACTH (CRF), and inhibits LH release
Pineal gland Acetylserotonin		Affects GH release from anterior pituitary
Melatonin		Inhibits GH release from anterior pituitary; affects reproductive functions
Octopamine		Inhibition of monoamine oxidase
Thyroid/parathyroid gland Thyroxine (T ₄) and triiodothyronine (T ₃)	Thyroid gland	Increases oxidation rates in tissues

ثانيا : الهرمونات المشتقة من الحمض الدهني (الأراكيدونيك)

Fatty acid (arachidonic acid) - driven hormones :

إسم الهرمون	مصدره	تأثيراته
Blood		
Prostacyclin (PGI ₂)	Vascular endothelium, blood	Prevents aggregation of platelets
Thromboxane B ₂ (TXB ₂)	Platelets	Metabolite of TXA ₂
Lung		
Leukotrienes (LT)		Long-acting bronchoconstrictor
Leukotriene A ₅ (LTA ₅)		Long-acting bronchoconstrictor
Leukotriene C (LTC)		Long-acting bronchoconstrictor
Leukotriene A ₄ (LTC ₄)		Long-acting bronchoconstrictor
Leukotriene C ₅ (LTC ₅)		Long-acting bronchoconstrictor
Leukotriene B (LTB)		Long-acting bronchoconstrictor
Thromboxane A ₂ (TXA ₂)	Platelets, lung, etc.	Causes platelet aggregation
Prostaglandins		
Prostaglandin E ₁ + E ₂ (PGE ₁ or PGE ₂)	Wide variety of cells	Stimulates cyclic AMP
Prostaglandin F _{1α} + F _{2α} (PGF _{1α} or PGF _{2α})	Wide variety of cells	Active in dissolution of corpus luteum; ovulation + parturition contractions
Prostaglandin A ₂ (PGA ₂)	Kidney	Hypotensive effect

ثالثا : هرمونات الـ Autoimmune antibodies acting like unregulated hormones

Autoimmune antiinsulin	Human	Produces diabetes-like syndrome
Long-acting thyroid stimulator (LATS)	Human	Stimulates thyroid-like TSH, but is not regulated by thyroid hormone

رابعاً : الهرمونات عديدة الببتيد : Polypeptides hormones

إسم الهرمون	مصدره	تأثيراته
Adrenals Met-enkephalin + Leu-enkephalin	Adrenal medulla and CNS cells	Analgesic actions in CNS; other unknown effects
Blood Angiotensin II	Blood, lungs, brain, many tissues	<i>Zona glomerulosa</i> cells of adrenal cortex to stimulate synthesis + release of aldosterone
Bradykinin	Plasma, gut, other tissues	Vasodilator; lowers blood pressure
Osteoclast-activating factor (OAF)	Human leukocytes	Stimulates bone resorption <i>in vitro</i>
Platelet growth factor	Platelets	Similar to FGF
Heart Atrial natriuretic factor (ANF; also known as atriopeptin)	Atria	Blood pressure lowering; stimulates renal sodium excretion; increases GFR and urine volume
Hypothalamus hormones Arg-vasotocin	Hypothalamus and pineal gland	Regulates reproductive glands
Corticotropic-releasing factor (CRF)	Hypothalamus	Releases ACTH + β -endorphin in anterior pituitary
Gonadotropic-releasing hormone (GRH)	Hypothalamus, distributed in CNS, milk; gonadal cells containing GRH receptors	Releases FSH and LH in anterior pituitary
Growth hormone release inhibiting hormone (somatostatin)	Hypothalamus, extra-hypothalamic brain, spinal cord, pancreas, stomach, and intestine	Inhibits release of GH and TSH in anterior pituitary, regulates pancreatic hormones
Growth hormone releasing factor (GRF)		Releases GH in anterior pituitary
Melanotropin release inhibiting factor (MIF)		Prevents release of MSH in anterior pituitary; probably not in man
Melanotropin releasing factor (MRF)		Releases MSH in anterior pituitary; probably not in man

تابع رابعا : الهرمونات عديدة الببتيد : Polypeptides hormones

إسم الهرمون	مصدره	تأثيراته
Neurotensin	Hypothalamus, intestine (mucosa)	May have neurotransmitter actions; in pharmacological amounts, has several effects on gut
Prolactin releasing factor (PRH or TRH)		Releases PRL in anterior pituitary
Substance P (SP)	Hypothalamus and CNS, intestine	Transmits pain and other functions; increases smooth muscle contractions of GI tract
Thyrotropic releasing hormone (TRH)	Hypothalamus, extra-hypothalamic brain, spinal cord, and brain stem	Releases TSH and PRL in anterior pituitary
Intestine Bombesin	Nerves + endocrine cells of gut	Hypothermic hormone; increases gastrin + gastric acid secretion; many other actions
Cholecystikinin (CCK) (pancreozymin)		Stimulates gallbladder contraction + bile flow; enhances secretion of pancreatic enzymes
Enteroglucagon (different from pancreatic glucagon) (GLI, glucagon-like immunoreactivity)	Gut, L cells of ileum and colon, brain	May have some role in glucose homeostasis
Gastric inhibitory polypeptide (GIP)	Duodenum	Inhibits gastric acid secretion; stimulates insulin secretion when blood glucose level >25 mg/dl above fasting level
Glicentin		Glucagon-like activity
Gastrin	G cells in midpyloric glands, in stomach antrum	Increases secretion of gastric acid + pepsin + many other effects
Secretin	Duodenum when pH of its contents is less than 4.5	Stimulates pancreatic acinar cells to release bicarbonate + water which are transported to duodenum to elevate pH

تابع رابعا : الهرمونات عديدة الببتيد : Polypeptides hormones

إسم الهرمون	مصدره	تأثيراته
Vasointestinal peptide (VIP)	GI tract, hypothalamus, + elsewhere	Neurotransmitters in peripheral autonomic nervous system; relaxes smooth muscles of circulation; increases secretion of water and electrolytes from pancreas and gut
Kidney Erythropoietin		Acts on bone marrow to induce terminal differentiation + initiation of hemoglobin synthesis
Liver Somatomedins (IGF and IGF ₂ = insulin-like growth factors)	Liver, muscle, kidney, + other tissue	Cartilage sulfation; somatic cell growth, insulin-like effect
Lung Eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis	Lung mast cells	After release, selective chemoattractants for eosinophils
Other Colony-stimulating factor; macrophage growth factor	Kidney, lung, spleen, peritoneal exudates	Stimulates conversion of white blood cell precursors to granulocytes and mononuclear phagocytes
HLA antigen: somatomedin(s) (IGF and IGF ₂ = insulin-like growth factors)	Liver, muscle, kidney, + other tissues	Cartilage sulfation; somatic cell growth; insulin-like effects
Ovaries Relaxin	Corpus luteum	Increases during gestation (may inhibit myometrial contractions)
Pancreas Glucagon	A cells	Glycogenolysis in liver, increases cyclic AMP
Insulin	B cells	Glucose utilization in liver; promotes synthesis of glycogen
Pancreatic polypeptide (PP)	Pancreatic islets (peripheral cells of)	Has a number of effects on gut in pharmacological amounts

تابع رابعا : الهرمونات عديدة الببتيد : Polypeptides hormones

إسم الهرمون	مصدره	تأثيراته
Proinsulin	B cells	Precursor to insulin
Pituitary Adrenocorticotrophic hormone (ACTH)	Adenohypophysis	Stimulates synthesis and release of cortisol and dehydroepiandrosterone from adrenal cortex
Arg-vasopressin (AVP or ADH)	Posterior pituitary	Increases water reabsorption in kidney
β -Endorphin	<i>Pars intermedia</i> and CNS cells	Analgesic actions in CNS
Fibroblast growth factor (FGF)		Stimulates proliferation of cells derived from endoderm and mesoderm in presence of serum
Follicle-stimulating hormone (FSH)	Adenohypophysis	Stimulates development of ovarian follicle and secretion of estrogen; stimulates seminal tubules and spermatogenesis
Growth hormone (somatomammotropin or somatotropin) (GH)	Adenohypophysis	Somatic cell growth mediated by somatomedins, hyperglycemia, liver steroid metabolism, bone sulfation reactions
Lipotropin (LPH)	Adenohypophysis	Fat mobilization; source of opioid peptides
Luteinizing hormone (formerly "interstitial cell regulating hormone" in reference to male) (LH)	Adenohypophysis	Stimulates Leydig (interstitial) cell development in male + production of testosterone; stimulates corpus luteum and its production of progesterone in female
Melanocyte-stimulating hormone (MSH)	Adenohypophysis <i>pars intermedia</i>	CNS functions (e.g., in memory retention) and skin-darkening reaction
Motilin	Duodenum (jejunum), pineal, pituitary	Acts on GI tract to alter motility; stimulates contraction of fundus + antrum + decreases gastric emptying

تابع رابعا : الهرمونات عديدة الببتيد : Polypeptides hormones

إسم الهرمون	مصدره	تأثيراته
Ovarian growth factor		Prolongs ovarian cell survival
Oxytocin	Posterior pituitary, hypothalamus	Lactating mammary gland, milk letdown; uterine contraction at parturition
Prolactin (PRL)	Adenohypophysis	Synthesis of milk constituents in mammary gland; stimulates testosterone production; secondary growth hormone effects in liver (e.g., as hyperglycemic agent); mammary gland secretory cell differentiation
Thyroid-stimulating hormone (TSH)	Adenohypophysis	Stimulates thyroid gland follicles to secrete thyroid hormone
Placenta		
Human chorionic gonadotropin (hCG)		LH-like functions, maintains progesterone productivity during pregnancy
Human placental lactogen (hPL)		Acts like PRL and like GH because of large amount of hPL produced
Salivary gland		
Epidermal growth factor (EGF), formerly urogastrone		Stimulates proliferation of cells of ectodermal and mesodermal origin with serum; inhibits gastric secretion
Skin		
Alytesian	Amphibian skin	Stimulates gastric acid secretion
Cerulein	Frog skin	Similar to CCK + gastrins
Litorin	Amphibian skin	Stimulates gastric secretion
Ranatensin	Amphibian skin	Stimulates gastric secretion
Submaxillary gland		
Nerve growth factor (NGF)		Differentiation and growth of embryonic dorsal root ganglia

تابع رابعا : الهرمونات عديدة البيتيد : Polypeptides hormones

إسم الهرمون	مصدره	تأثيراته
Testes		
Antimullerian hormone	Fetal Sertoli cells of the testes	Mediates involution of the mullerian ducts
Inhibin	Seminiferous tubule (and ovary)	Negative feedback inhibitors of FSH secretion from anterior pituitary
Thymus		
Thymic humoral factor (THF)		Activates adenylate cyclase in thymus + spleen cells
Thymopoietin I and II, α -thymosin		Stimulates phagocytes; stimulates differentiation of precursors into immune competent T cells
Thyroid/parathyroid		
Calcitonin (CT)	Parafollicular C cells of thyroid gland	Lowers serum calcium
Parathyroid hormone (PTH)	Parathyroid glands	Stimulates bone resorption; stimulates phosphate excretion by the kidney

خامسا : الهرمونات الإسترويدية : Steroid Hormones

إسم الهرمون	مصدره	تأثيراته
Adrenals		
Aldosterone and 11-deoxycorticosterone (DOC)	Zona glomerulosa of adrenal cortex	Salt retention in kidney
Cortisol (hydrocortisone)	Zona fasciculata and zona reticularis of adrenal cortex	Antistress hormone, carbohydrate metabolism, circulating glucose increased; liver glycogen increased; depresses immune system; antiinflammatory agent
Dehydroepiandrosterone (DHEA)	Zona reticularis of adrenal cortex	Weak androgen; major secretion of fetal adrenal cortex; can be converted to estrogen; may have other unknown actions
Brain		
Catecholestrogens		Stimulates catecholamine receptors in CNS

تابع خامسا : الهرمونات الإسترويدية Steroid Hormones :

إسم الهرمون	مصدره	تأثيراته
Kidney 1,25-Dihydroxyvitamin D ₃ (1,25-dihydroxy- cholecalciferol)		Stimulates a Ca ²⁺ binding protein in variety of tissues, especially in intes- tine, and causes stimula- tion of Ca ²⁺ transport Has receptor in chondrocytes (also parathyroid gland)
24R,25-Dihydroxy- vitamin D ₃ (24R,25-di- hydroxycholecalciferol)		
Ovaries 17β-Estradiol and estriol	Ovarian follicle (cor- pus luteum)	Uterine endometrium devel- opment, female tissues
Progesterone	Corpus luteum, pla- centa (ovarian folli- cle)	Breast development; uterine endometrium development
Testes Dihydrotestosterone	Seminiferous tubule + other male tissues (e.g., prostate)	Conversion product of tes- tosterone which binds to androgen receptor
Testosterone	Leydig cells (in- terstitial cells of tes- tis) (adrenal)	Spermatogenesis/male char- acteristics

خامسا : مواد الرسالة الثانية Second messenger substances :

Arachidonic acid	All cell membranes	Precursor of prostaglandins
Ca ²⁺ (and calmodulin)	All cells	Required for secretory ac- tivity; enzyme regulator
Cyclic AMP	Many cells	Protein phosphorylation
Cyclic GMP	Many cells	
Diadenosinetetraphosphate	Many cells	Ligand of binder associated with DNA polymerase α

خامسا : الهرمونات الحشرية Insect hormones :

إسم الهرمون	مصدره	تأثيراته
Ecdysone (steroid) Juvenile hormone (JH) (hydrocarbon terpenoid)		Stimulates molting Controls molting

سادسا : الهرمونات النباتية Plant hormones :

إسم الهرمون	مصدره	تأثيراته
Auxins (indoleacetic acid)	All higher plants and some lower plants	Stimulates extension growth and cell division in cambium and foot
Giberellins (diterpenoid cells)	Widespread plant regulators	Stimulates extension growth
Kinins (N-substituted)		Promotes cell division

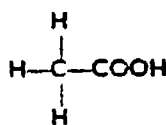
الأحماض الأمينية

Amino Acid

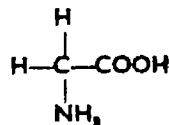
ينتج عن التحليل المائي لمختلف البروتينات عشرون حمضا أمينيا مختلفا . وكثيرا ما يكتب تتابع الأحماض الأمينية في جزئ الهرمون عديد الببتيد بأسمائها المختصرة . وقد يكتب الاسم المختصر للحمض الأميني في حرف واحد أو في ثلاثة أحرف كما يلي :

إسم الحمض الأميني الكامل	الإختصار في ثلاثة أحرف	الإختصار في حرف واحد
Alanine	Ala	A
Arginine	Arg	R
Asparagine	Asn	N
Aspartic acid	Asp	D
Cysteine	Cys	C
Glutamic acid	Glu	E
Glutamine	Gln	Q
Glycine	Gly	G
Histidine	His	H
Isoleucine	Ile	I
Leucine	Leu	L
Lysine	Lys	K
Methionine	Met	M
Phenylalanine	Phe	F
Proline	Pro	P
Serine	Ser	S
Threonine	Thr	T
Tryptophan	Trp	W
Tyrosine	Tyr	Y
Valine	Val	V

ولعل أبسط الأحماض الأمينية تركيباً هو الجليسين (Glycine) أو الـ amino-acetic acid

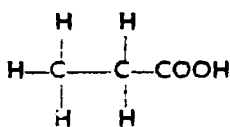


acetic acid

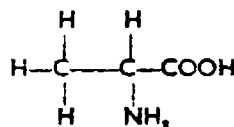


amino-acetic acid
(glycine)

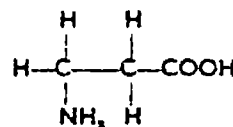
يليه الحمض الأميني الألانين (alanine) أو الـ amino propionic acid الذي يوجد علي صورتين الفا (α) إذا كانت مجموعة الأمين علي ذرة الكربون الفا (α) وبيتا (β) إذا كانت مجموعة الأمين علي ذرة الكربون بيتا (β) كما يتضح من الآتي :



propionic acid

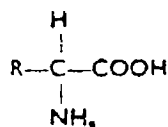


α-amino-propionic acid
(alanine)



β-amino-propionic acid
(β alanine)

وبنفس الطريقة فإنه يمكن للحمض (butyric acid) أن يعطي ثلاثة أحماض أمينية ممكنة وهكذا وعلي العموم توجد الأحماض الأمينية العشرون - في البروتينات - علي صورة (α amino acid) حيث يكون لها التركيب العام التالي :



حيث تمثل الـ R ذرة إيدروجين (H) في الجليسين أو (CH₃) في الألانين وترتبط ذرة الكربون الفا (α) في كل الأحماض الأمينية (ماعدا الجليسين) بأربعة ذرات أو مجاميع مختلفة . وعليه فتكون تلك الذرة غير متناظرة .

ويمكن تقسيم الأحماض الأمينية (العشرون) المتحصل عليها من تحليل البروتينات كما يلي :

أولا : الأحماض الأمينية الأليفاتية Aliphatic amino acids

وتنقسم إلى أربعة مجموعات هي :

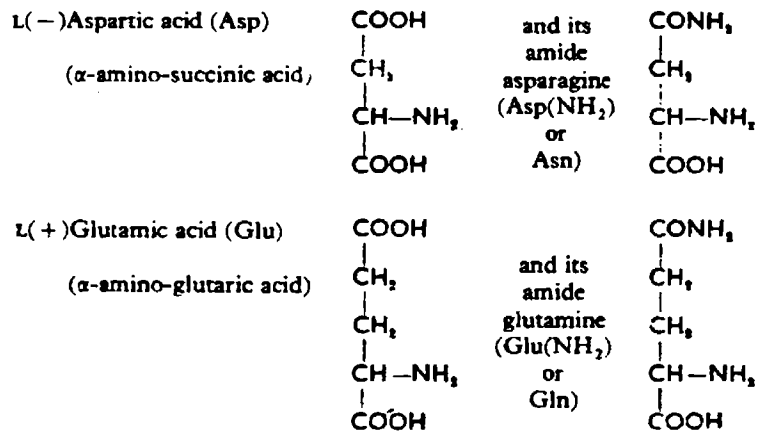
(١) الأحماض وحيدة الأمين وحيدة الكربوكسيل Monoamino - monocarboxylic acids

وتشمل الأحماض الأمينية الآتي بيان أسمائها وتراكيبها الكيميائية :

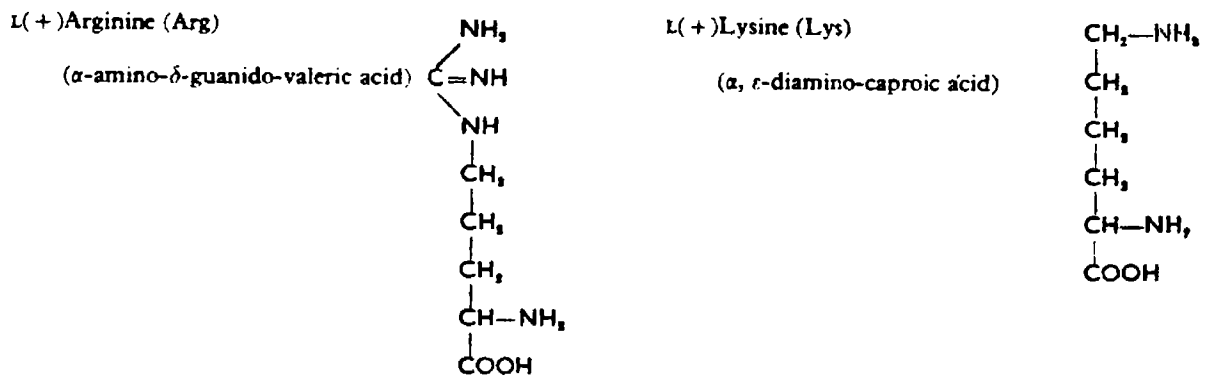
Glycine (Gly) (amino-acetic acid)	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{—COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$
L(+)Alanine (Ala) (α -amino-propionic acid)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{—CH—COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$
L(-)Serine (Ser) (α -amino- β -hydroxy-propionic acid)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{—CH—COOH} \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{NH}_2 \end{array}$
L(+)Threonine (Thr) (α -amino- β -hydroxy-butyric acid)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{—CH—CH—COOH} \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{NH}_2 \end{array}$
L(+)Valine (Val) (α -amino-isovaleric acid)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \rangle \begin{array}{c} \text{CH—CH—COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$
L(-)Leucine (Leu) (α -amino-isocaproic acid)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \rangle \begin{array}{c} \text{CH—CH}_2\text{—CH—COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$
L(+)Isoleucine (Ile) (α -amino- β -methylvaleric acid)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \rangle \begin{array}{c} \text{CH—CH—COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$

(٢) الأحماض وحيدة الأمين ثنائية الكربوكسيل Monoamino-dicarboxylic acids

وتشمل الأحماض الآتي بيان أسمائها وتراكيبها الكيميائية :

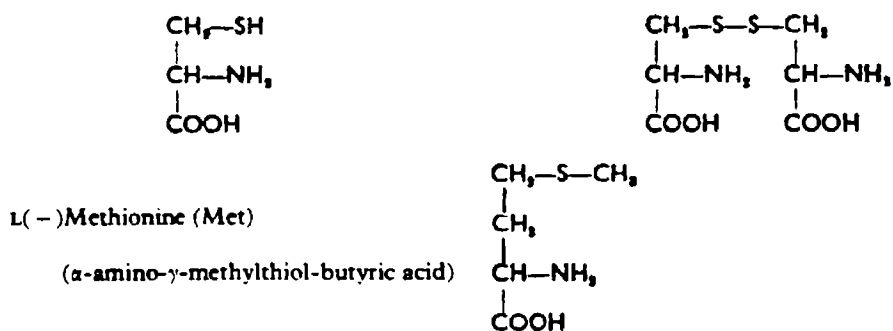


3) الأحماض ثنائية الأمين أحادية الكربوكسيل Diamino-monocarboxylic acids
وتشمل الأحماض الآتي بيان أسمائها وتراكيبها الكيميائية :



4) الأحماض الأمينية المحتوية على كبريت Sulphur - containing amino acids
وتشمل الأحماض الأمينية الآتي بيان أسمائها وتراكيبها الكيميائية :

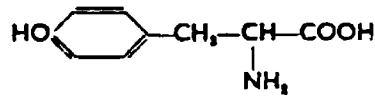
L(-)Cysteine (α -amino- β -thiol-propionic acid) (Cys) and L(-)Cystine (dicysteine) (CySSCy)



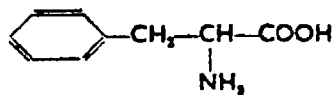
ثانيا : الأحماض الأروماتية ومختلفة الحلقة Aromatic and heterocyclic acids

وتشمل الأحماض الأمينية الآتي بيان أسمائها تراكيبيها الكيميائية :

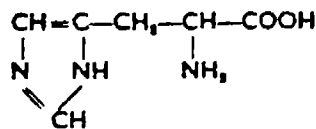
L(-)Tyrosine (α -amino- β -*p*-hydroxyphenyl-propionic acid) (Tyr)



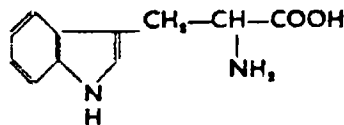
L(-)Phenylalanine (α -amino- β -phenyl-propionic acid) (Phe)



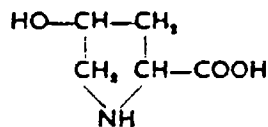
L(-)Histidine (α -amino- β -imidazolyl-propionic acid) (His)



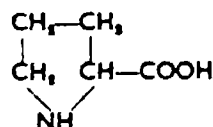
L(-)Tryptophan (α -amino- β -indole-propionic acid) (Trp)



L(-)Hydroxyproline (Hyp)



L(-)Proline (α -pyrrolidine-carboxylic acid) (Pro)



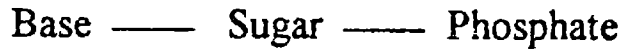
الشفرة الوراثية
Genetic Code

يعبر عن الشفرة الوراثية بتتابع ثلاثة نيوكلويدات كما تظهر في الـ (mRNA). ويقراً
تتابع كل شفرة من الشمال إلى اليمين ابتداء من النهاية (5') في إتجاه النهاية (3'). وتظهر
الشفرات (UAA), (UAG), and (UGA) في نهاية سلسلة (CT) عديد الببتيد. ولا يوجد شفرة
خاصة لبداية سلسلة عديد الببتيد طالما كان الميثيونين (Met) دائما الحمض الأميني الأول.

الوضع الثالث عند النهاية (3')	الوضع الثاني				الوضع الأول عند النهاية (5')
U	U	C	A	G	U
	Phe	Ser	Tyr	Cys	C
	Phe	Ser	Tyr	Cys	A
	Leu	Ser	C.T.	C.T.	G
	Leu	Ser	C.T.	Trp	
C	Leu	Pro	His	Arg	U
	Leu	Pro	His	Arg	C
	Leu	Pro	Gln	Arg	A
	Leu	Pro	Gln	Arg	G
A	Ile	Thr	Ans	Ser	U
	Ile	Thr	Ans	Ser	C
	Ile	Thr	Lys	Arg	A
	Met	Thr	Lys	Arg	G
G	Val	Ala	Asp	Gly	U
	Val	Ala	Asp	Gly	C
	Val	Ala	Glu	Gly	A
	Val	Ala	Glu	Gly	G

النوكليوتيدات ذات الأهمية الحيوية في تنظيم ميكانيكية التأثيرات الهرمونية

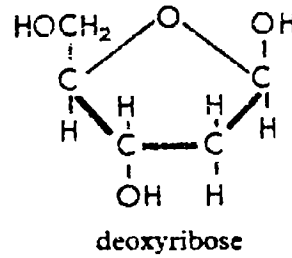
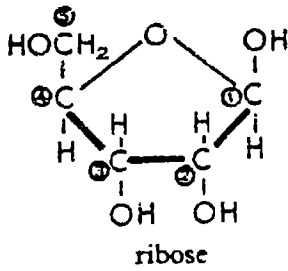
تتكون الأحماض النووية (Nucleic acids) والتي تشمل الـ (DNA) والـ (RNA) من وحدات تركيبية تعرف بالنوكليوتيدات (Nucleotides). وتتكون النوكليوتيد من قاعدة (base) بيورين (purine) أو بيريميدين (pyrimidine) مرتبطة بسكر خماسي (pentose sugar) الذي يتم أستراته (esterified) بحمض الفوسفوريك .



السكر الخماسي Pentose sugar :

يحتوي نوكليوتيدات الحمض النووي الـ (RNA) علي سكر الريبوز (Ribose) أما

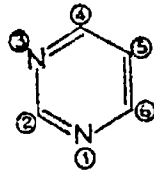
الحمض النووي الـ (DNA) فيحتوي علي سكر الـ ديزوكسي ريبوز (2-deoxyribose)



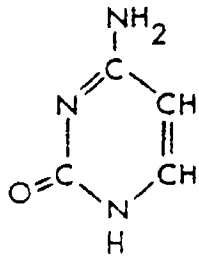
قواعد البيريميدين Pyrimidine bases :

تشتق كل قواعد البيريميدين من مركب أبوي يعرف بالـ Pyrimidine والذي يتكون

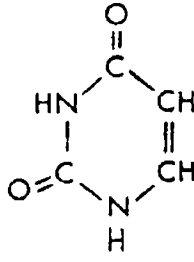
من حلقة سداسية تحتوي علي أربعة ذرات كربون وذرتين نيتروجين كالاتي :



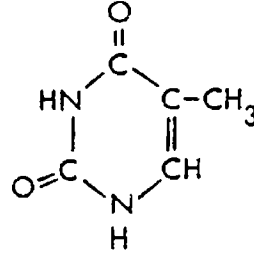
وتعتبر السيتوزين (Cytosine) والثيمين (Thymine) واليوراسيل (Uracil) من أهم مشتقات البيريميدين الموجودة في الأحماض النووية .



cytosine

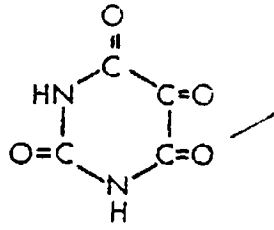


uracil

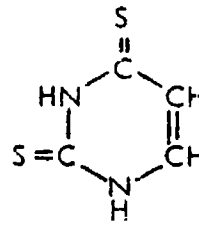


thymine
5-methyl-uracil

كما يوجد من البيريميديات الألوكسان (Alloxan) الذي يستعمل في إحداث البول السكري تجريبيا والثيوراسيل (Thiouracil) الذي يستعمل في علاج فرط نشاط الدرقية (hyperthyroidism) .



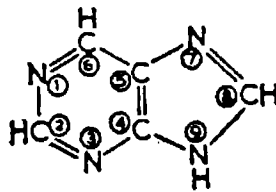
alloxan



thiouracil

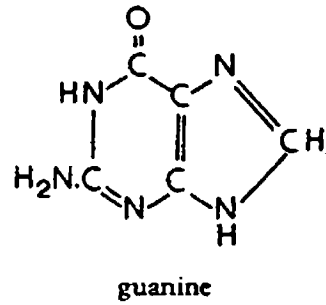
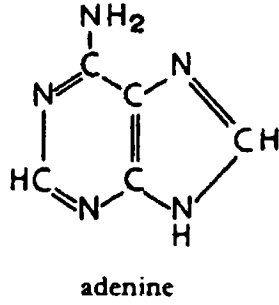
: قواعد البيورين Purine bases

تشتق قواعد البيورين من مركب أبوي يعرف بإسم البيورين (Purine) الذي يتكون من حلقة بيريميدين (Pyrimidine ring) وحلقة إيميدازول (imidazole) مندمجتان معا

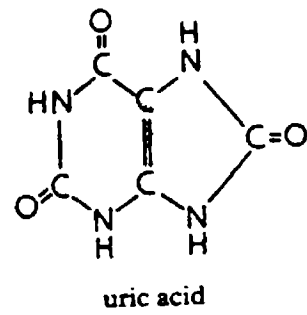
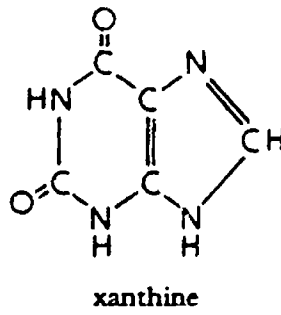
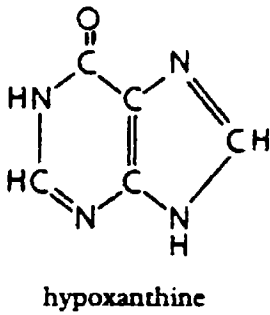


purine

ويعتبر الأدينين (Adinine) والجوانين (Guanine) من أهم قواعد البيورين

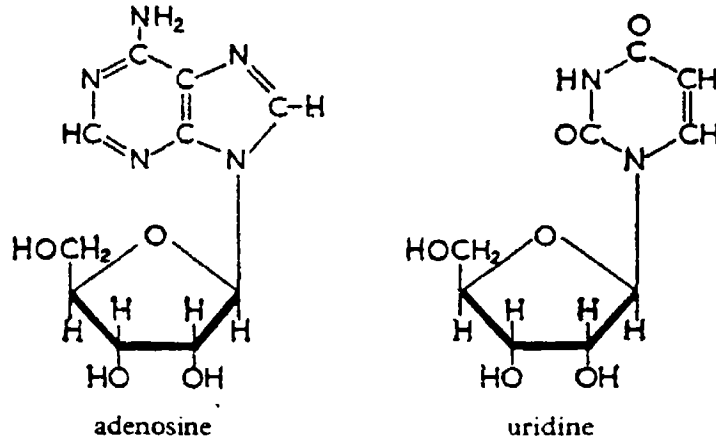


ويوجد في الطبيعة من البيورينات الأخرى الهيبوكسانثين (Hyoxanthine) والزانتين (Xanthine) وحمض البوليك (Uric acid) .



: النوكليوسيدات (Nucleosides)

تتكون النوكليوسيدات من إندماج قاعدة من البيورين أو البيريميدين مع السكر الخماسي . فمثلا عند إندماج الأدينين مع الريبوز يتكون ريبونوكليوسيد (Ribonucleoside) يسمى بالأدينوزين (Adinosine) .



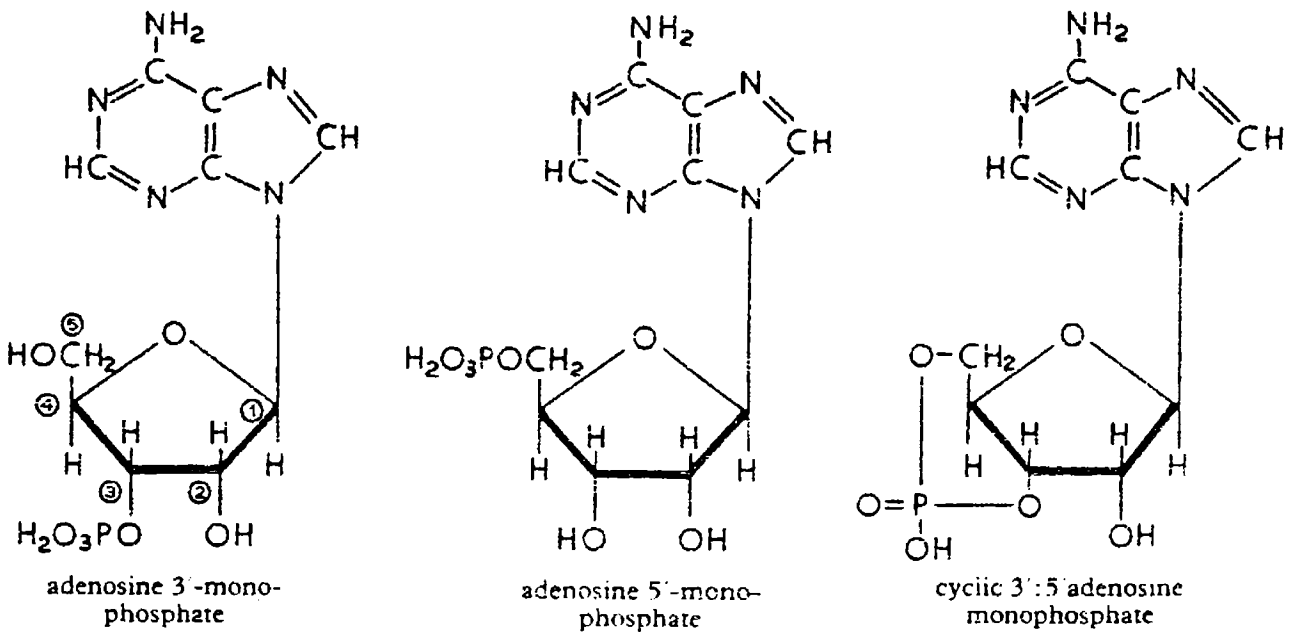
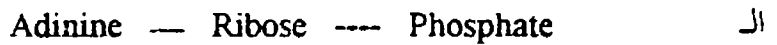
وتسمى النيوكليوسيدات المتكونه من سكر الريبوز بالريونيوكلويسيدات (Ribonucleocides) أما النيوكليوسيدات المتكونه من سكر الديدروكسي ريبوز (Deoxyribose) بالديدروكسي ريبونيوكلويسيدات (Deoxyribonucleocides) . أنظر الجدول التالي :

Base	Ribonucleoside	Deoxyribonucleoside
Cytosine	Cytidine	Deoxycytidine
Uracil	Uridine	—
Thymine	—	Thymidine
Adenine	Adenosine	Deoxyadenosine
Guanine	Guanosine	Deoxyguanosine
Hypoxanthine	Inosine	—

ويفرق بين ذرات الكربون علي السكر وذرات الكربون والنيتروجين علي القاعدة الآزوتية بترقيم ذرات الكربون علي السكر بالأرقام 1' , 2' , 3' ... etc. وفي نيوكليوسيدات البيريميدين ترتبط ذرة الكربون رقم 1' في البيريميدين مع ذرة الكربون رقم 1' للسكر أما في نيوكليوسيدات البيورين فيتم الارتباط بين ذرة النيتروجين رقم 9 للبيورين مع ذرة الكربون رقم 1' للسكر .

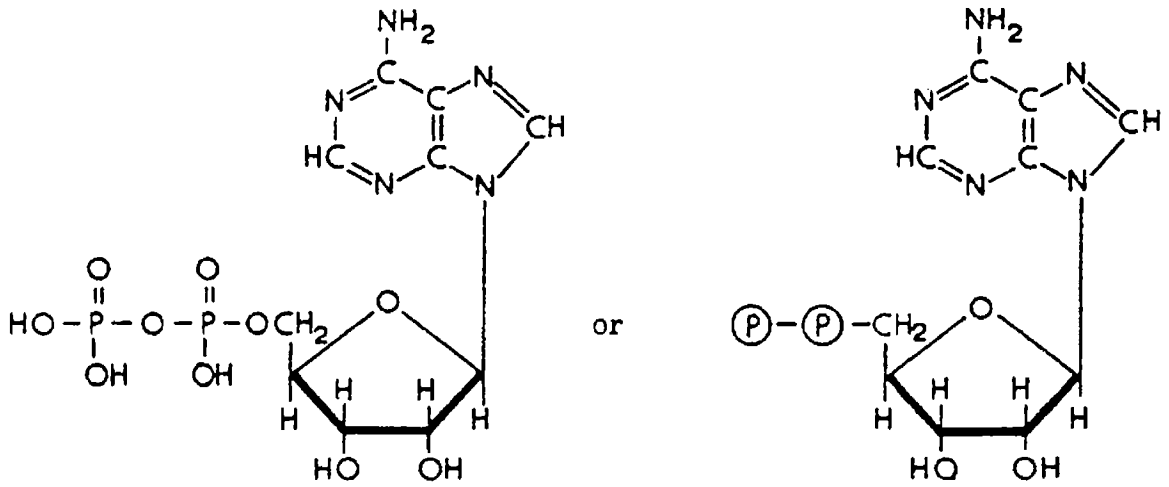
النيوكلوتيدات Nucleotides :

يتكون النيوكلوتيد عند أسترة (estrified) شق السكر للنيوكلوسيد بحمض الفوسفوريك .
فمثلا يمكن تكثيف الجوانوزين (guanosine) مع حمض الفوسفوريك لتكوين ريبونيوكلوتيد
(ribonucleotide) يسمى جوانوزين أحادي الفوسفات (Guanosine monophosphate) أو
ال (GMP) وبنفس الطريقة يتكون النيوكلوتيد (AMP) (Adenosine monophosphate) من

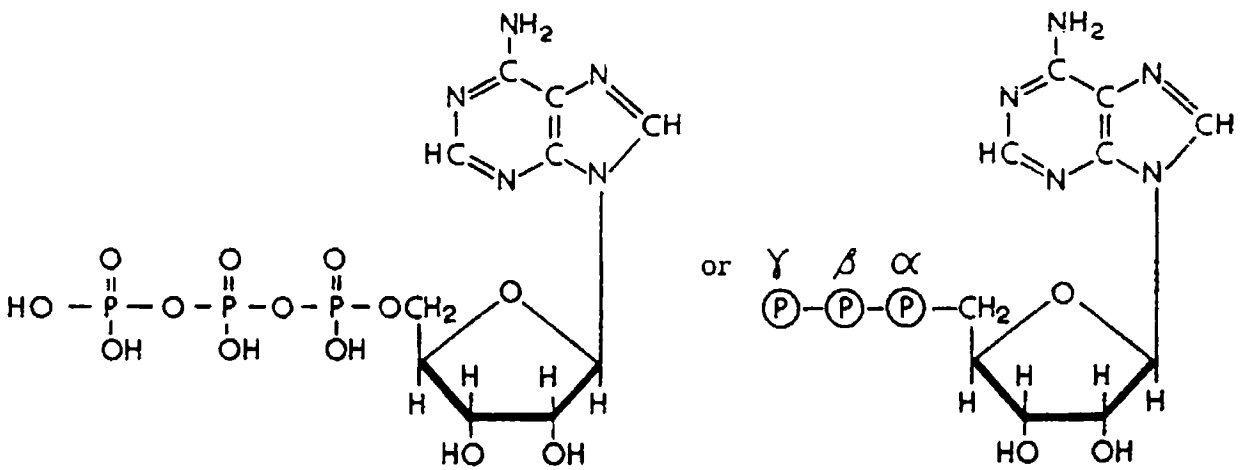


وظالما يحتوي سكر الريبوز علي مجموعة إيدروكسيل (OH) حرة علي ذرة الكربون رقم 2',3',5' فإنه يمكن لمجموعة الفوسفات أن ترتبط علي أي من هذه الذرات الثلاثة . ولقد
أمكن عزل جميع هذه النيوكلوتيدات أحادية الفوسفات . إلا أن أهمها وأكثرها شيوعا هي
الصور 3' phosphate , 5' phosphate بالإضافة إلي الصورة الحلقية المعروفة بإسم
(cAMP) (cyclic 3' : 5' cyclic adenosine monophosphate) وهي ذات أهمية خاصة في
تنظيم ميكانيكيات التأثيرات الهرمونية كما بينا في مواضع كثيرة .

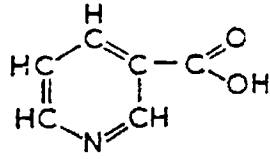
ويحتوي النيوكليوتيد (5' - diphosphate) والنيوكليوتيد (5' - triphosphate) جزئياً أو اثنين من الفوسفات أكثر فمثلاً يتكون الـ (GDP) (Guanosine 5'-diphosphate) والـ (GMP) (Guanosine 5'-monophosphate) من الـ (GTP) (Guanosine 5'-triphosphate) وبالمثل يتكون Adenosine 5'-diphosphate (ADP) و Adenosine 5'-triphosphate (ATP)



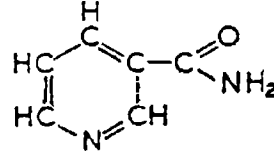
adenosine 5'-diphosphate (ADP)



adenosine 5'-triphosphate (ATP)

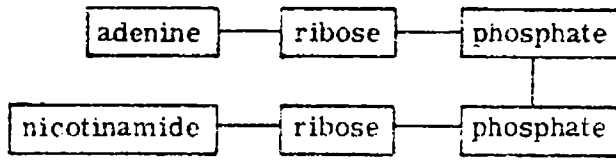


nicotinic acid



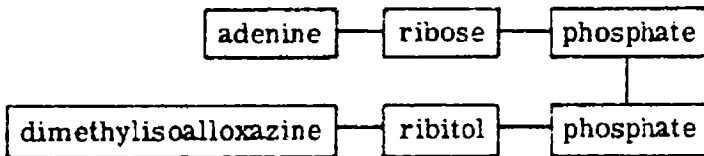
nicotinamide

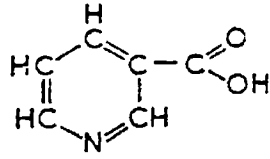
ويعتبر النيكوتيناميد المعروف باسم (NAD) (nicotinamide - adinine dinucleotid) والذي كان يسمى سابقا باسم الـ (diphosphopyridine nucleotide)(DPN) أو قرين الإنزيم (Coenzim I) I أحد نيوكليوتيدات النيكوتيناميد. وهو يحتوي قاعدتين إحداهما أدينين والثانية نيكوتيناميد. أي أنه يتكون من الأدينين أحادي الفوسفات (AMP) مرتبط - عن طريق مجموعة الفوسفات - بنيوكليوتيد يحتوي علي نيكوتيناميد لتكوين مركب ثنائي النيوكليوتيد



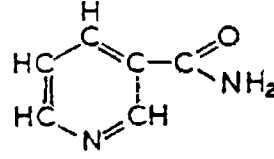
أما النيوكليوتيد الآخر المعروف باسم (nicotinamide-adinine dinucleotid phosphate) أو الـ (NADP) فيختلف عن الـ (NAD) في إحتوائه علي مجموعة فوسفات ثالثة علي ذرة الكربون رقم (2') لسكر الريبوز المرتبطة بالأدينين . ولقد كان يطلق علي الـ (NADP) سابقا إسم (TPN) (triphosphopyridine nucleotid) أو قرين الإنزيم II أو (Coenzyme II) .

وضمن نيكلبيوتيدات الفلافين (Flavin nucleotides) يوجد نيوكليوتيد ثنائي ثالث مهم يسمى (FAD) (Flavin-adinine dinucleotide) والذي يختلف في تركيبته عن الـ (NAD) في إحتوائه علي الـ (dimethylisoalloxazine) بدلا من النيكوتيناميد .



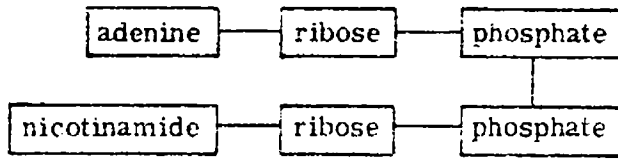


nicotinic acid



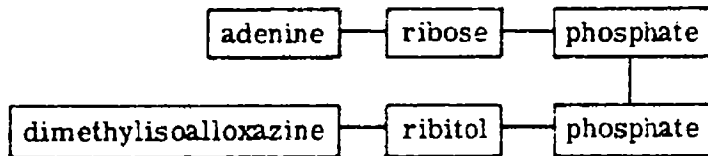
nicotinamide

ويعتبر النيكوتيناميد المعروف بإسم (NAD) (nicotinamide - adinine dinucleotid) والذي كان يسمى سابقا بإسم الـ (diphosphopyridine nucleotide)(DPN) أو قرين الإنزيم (Coenzim I) I أحد نيوكليوتيدات النيكوتيناميد. وهو يحتوي قاعدتين إحداهما أدينين والثانية نيكوتيناميد. أي أنه يتكون من الأدينين أحادي الفوسفات (AMP) مرتبط - عن طريق مجموعة الفوسفات - بنيوكليوتيد يحتوي علي نيكوتيناميد لتكوين مركب ثنائي النيوكليوتيد



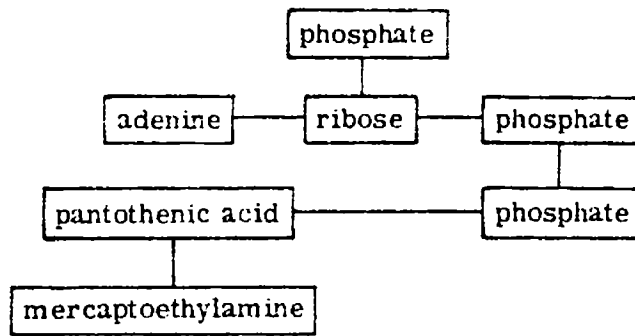
أما النيوكليوتيد الآخر المعروف بإسم (nicotinamide-adinine dinucleotid phosphate) أو الـ (NADP) فيختلف عن الـ (NAD) في إحتوائه علي مجموعة فوسفات ثالثة علي ذرة الكربون رقم (2') لسكر الريبوز المرتبطة بالأدينين. ولقد كان يطلق علي الـ (NADP) سابقا بإسم (TPN) (triphosphopyridine nucleotid) أو قرين الإنزيم II أو (Coenzyme II).

وضمن نيكلبيوتيدات الفلافين (Flavin nucleotides) يوجد نيوكليوتيد ثنائي ثالث مهم يسمى (FAD) (Flavin-adinine dinucleotide) والذي يختلف في تركيبته عن الـ (NAD) في إحتوائه علي الـ (dimethylisoalloxazine) بدلا من النيكوتيناميد.



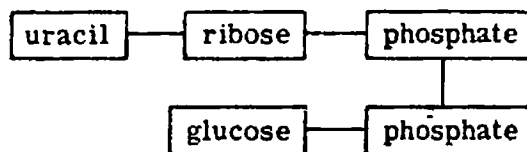
ويطلق إسم الفلافين (Flavin) علي ناتج تكتيف الـ (dimethylisoalloxazine) مع الريبينول (ribitol) وهو الكحول الناتج من سكر الريبوز . أما إستر الفوسفات (phosphate ester) للفلافين فيسمى (Flavin mononucleotide) (FMN) .

ويشبه قرين الإنزيم (A) أو (Coenzyme A) (إكتشفه Lipmann وهو مهم في تمثيل الكربوهيدرات والدهون) في تركيبه نيوكليوتيدات النيكوتيناميد . ولكنه يحتوي علي فيتامين حمض البانتوثينيك مرتبط مع مركب الـ 2-mercaptoethylamine المعروف بإسم الـ (thioethanolamine) و تركيبه (HS - CH₂ CH₂ - NH₂) .



قرائن إنزيمات اليوريدين Uridine coenzymes :

تحتوي كل قرائن الإنزيمات السابق ذكرها علي الأدينين إلا أن بعض قرائن الإنزيمات الأخرى تحتوي علي اليوراسيل (uracil) . وأهمها الـ (uridine diphosphate glucose) أو الـ (UDPGlucose) وهو يعرف أيضا بإسم الـ (uridine pyrophosphoglucose) أو الـ (UPPGlucose) وهو قرين إنزيم يشارك في تحويل الجللاكتوز إلي جلوكوز



جدول بتقسيم الإنزيمات

Name and Class	Distribution	Substrate	End-products
Enzymes Containing Coenzymes I and/or II			
1. Alcohol dehydrogenase	Animal and plant tissues	Ethyl alcohol and other alcohols	Acetaldehyde and other aldehydes
2. Malic dehydrogenase	Animal and plant tissues	L(-) Malic acid	Oxalacetic acid
3. Isocitric dehydrogenase	Animal and plant tissues	L-Isocitric acid	Oxalosuccinic acid
4. Lactic dehydrogenase	Animal tissues and yeast	Lactic acid	Pyruvic acid
5. β -Hydroxybutyric dehydrogenase	Liver, kidneys, and heart	L- β -Hydroxybutyric acid	Acetoacetic acid
6. Glucose dehydrogenase	Animal tissues	D-Glucose	D-Gluconic acid
7. Robison ester dehydrogenase	Erythrocytes and yeast	Robison ester (hexose-6-phosphate)	Phosphohexonic acid
8. Glycerophosphate dehydrogenase	Animal tissues	Glycerophosphate	Phosphoglyceric acid
9. Aldehyde dehydrogenase	Liver	Aldehydes	Acids
Enzymes Which Reduce Cytochrome			
1. Succinic dehydrogenase (as ordinarily prepared)	Plants, animals, and microorganisms	Succinic acid	Fumaric acid
Yellow Enzymes			
1. Warburg's old yellow enzyme	Yeast	Reduced coenzyme II	Oxidized coenzyme II and reduced yellow enzyme
2. Diaphorase	Bacteria, yeasts, higher plants, and animals	Reduced coenzyme I	Oxidized coenzyme I and reduced diaphorase
3. Hiasa enzyme	Yeast	Reduced coenzyme II	Oxidized coenzyme II and reduced yellow enzyme
4. Xanthine oxidase	Animal tissues	Hypoxanthine, xanthine, aldehydes, reduced coenzyme I, etc.	Xanthine, uric acid, acids, oxidized coenzyme I, etc. In presence of air, H_2O_2
5. D-Amino acid oxidase	Animal tissues	D-Amino acids + O_2	α -Keto-acids + NH_3 + H_2O
6. L-Amino acid oxidase	Animals, snake venom	L-Amino acids	Keto acids and ammonia
7. TPN-Cytochrome C reductase	Yeast, liver	Reduced coenzyme II and cytochrome C	Oxidized coenzyme II and reduced cytochrome C
8. DPN-Cytochrome C reductase	Liver, yeast	Reduced coenzyme I and cytochrome C	Oxidized coenzyme I and reduced cytochrome C
Hydrases			
1. Fumarase	Living organisms in general	Fumaric acid + H_2O	L-Malic acid
2. Aconitase	Animals and plants	Citric acid	cis-Aconitic acid and L-isocitric acid
3. Enolase	Animal tissues and yeast	2-Phosphoglyceric acid	Phosphopyruvic acid + H_2O
Mutases			
1. Glyoxalase	Living organisms in general	Methyl glyoxal and other substituted glyoxals	D(-)Lactic acid
Desmolvases			
1. Zymonexase (aldolase)	All cells	Fructose-1,6-diphosphate	Dihydroxyacetone phosphoric acid and phosphoglyceric acid
2. Carboxylase	Plant tissues	Pyruvic acid	Acetaldehyde and CO_2
3. β -Keto carboxylase	Animals, bacteria, plants	β -Keto acids	α -Keto acids
4. Amino acid decarboxylase	Plants, animals, bacteria	L-Amino acids	Amines and CO_2
5. Carbonic anhydrase	Erythrocytes	Carbonic acid	CO_2 + H_2O
Other enzymes			
1. Phosphorylase	Animal and plant tissues	Starch or glycogen and phosphate	Glucose-1-phosphate
2. Phosphohexoisomerase	Animal and plant tissues	Glucose-6-phosphate	Fructose-6-phosphate
3. Hexokinase	Yeast, animal tissues	Adenosinetriphosphate + glucose	Adenosinediphosphate + glucose-6-phosphate
4. Phosphoglucomutase	Plants and animals	Glucose-1-phosphate	Glucose-6-phosphate

تابع : جدول تقسيم الإنزيمات

Name and Class	Distribution	Substrate	End-products
Hydrolases			
<i>Carbohydrases</i>			
1. Amylase.....	Pancreas, saliva, malt, etc.	Carbohydrates Starch, dextrin, etc.	Maltose and dextrins
2. Lactase.....	Intestinal juice and mucosa	Lactose.....	Glucose and galactose
3. Maltase.....	Intestinal juice, yeast, etc.	Maltose.....	Glucose
4. Sucrase.....	Intestinal juice, yeast, etc.	Sucrose.....	Glucose and fructose
5. Emulsin.....	Plants.....	β -Glucosides.....	Glucose, etc.
<i>Nucleases</i>			
1. Polynucleotidase.....	Pancreatic juice, intestinal juice, etc.	Nucleic acid and derivatives Nucleic acid.....	Nucleotides
2. Nucleotidase.....	Intestinal juice, and other tissues	Nucleotides.....	Nucleosides and phosphoric acid
3. Nucleosidase.....	Animal tissues.....	Nucleosides.....	Carbohydrate and bases
<i>Amidases</i>			
1. Arginase.....	Liver.....	Amino compounds and amides Arginine.....	Ornithine and urea
2. Urease.....	Bacteria, soybean, jack bean, etc.	Urea.....	Carbon dioxide and ammonia
3. Glutaminase.....	Liver, etc.....	Glutamine.....	Glutamic acid and ammonia
4. Transaminase.....	Animal tissues.....	Glutamic acid and oxalacetic acid, etc.	α -Ketoglutaric acid, aspartic acid, etc.
<i>Purine Deaminases</i>			
1. Adenase.....	Animal tissues.....	Purine bases and derivatives Adenine.....	Hypoxanthine and ammonia
2. Guanase.....	Animal tissues.....	Guanine.....	Xanthine and ammonia
<i>Peptidases</i>			
1. Aminopolypeptidase.....	Yeast, intestines, etc.	Peptides Polypeptides.....	Simpler peptides and amino acids
2. Carboxypeptidase.....	Pancreas.....	Polypeptides.....	Simpler peptides and amino acids
3. Dipeptidase.....	Plant and animal tissues and bacteria	Dipeptides.....	Amino acids
4. Prolinase.....	Animal tissues and yeast	Proline peptides.....	Proline and simpler peptides
<i>Proteinases</i>			
1. Pepsin.....	Gastric juice.....	Proteins Proteins.....	Proteoses, peptones, etc.
2. Trypsin.....	Pancreatic juice.....	Proteins, proteoses, and peptones	Polypeptides and amino acids
3. Cathepsin.....	Animal tissues.....	Proteins.....	Proteoses and peptones
4. Rennin.....	Calf stomach.....	Casein.....	Paracasein
5. Chymotrypsin.....	Pancreatic juice.....	Proteins, proteoses, and peptones	Polypeptides and amino acids
6. Papain.....	Papaya, other plants	Proteins, proteoses, and peptones	Polypeptides and amino acids
7. Flein.....	Fig sap.....	Proteins	Proteoses, etc.
<i>Esterases</i>			
1. Lipase.....	Pancreas, castor bean, etc.	Esters..... Fats.....	Alcohols and acids Glycerol and fatty acids
2. Esterases.....	Liver, etc.	Ethyl butyrate, etc.	Alcohols and acids
3. Phosphatases.....	Plant and animal tissues	Esters of phosphoric acid	Phosphate and alcohol
4. Sulfatases.....	Animal and plant tissues	Esters of sulfuric acid	Sulfuric acid and alcohol
5. Cholinesterase.....	Blood, tissues.....	Acetylcholine.....	Choline and acetic acid
<i>Iron Enzymes</i>			
1. Catalase.....	All living organisms except a few species of microorganisms	Hydrogen peroxide.....	Water and oxygen
2. Cytochrome oxidase.....	All living organisms except a few species of microorganisms	Reduced cytochrome C in the presence of oxygen	Oxidized cytochrome C and water
3. Peroxidase.....	Nearly all plant cells	A large number of phenols, aromatic amines, etc., in the presence of H ₂ O ₂	Oxidation product of substrate and water
<i>Copper Enzymes</i>			
1. Tyrosinase (polyphenoloxidase, monophenoloxidase)	Plant and animal tissues	Various phenolic compounds	Oxidation product of substrate
2. Ascorbic acid oxidase.....	Plant tissues.....	Ascorbic acid in the presence of oxygen	Dehydroascorbic acid

جدول بملخص للمركبات التي تظهر نشاط فيتاميني

<i>Vitamin</i>		<i>Principal Vitamers</i>	
<i>Common Name</i>	<i>Principal Synonyms</i>	<i>Natural</i>	<i>Synthetic</i>
Vitamin A	Axerophthol Antiophthalmic factor Vitamin A ₁	α-, β-, and γ-Carotene Cryptoxanthine Vitamin A esters Vitamin A ₂ Neo-vitamin A	Vitamin A acid Vitamin A ketone Vitamin A esters
Thiamine	Vitamin B ₁ Aneurin Antineuritic factor Antiberiberi factor	Thiamine pyrophosphate (cocarboxylase) Thiamine orthophosphate	Vitamin B ₁ disulfide Analog with methyl group in position 6 instead of 2 in pyrimidine ring
Riboflavin	Vitamin B ₂ Vitamin G Lacto-, ovo-, verde-, or hepatoflavin	Riboflavin mononucleotide Riboflavin dinucleotide	7-Methyl-9-(D-1'-ribityl)-isalloxazine 6-Methyl-9-(D-1'-ribityl)-isalloxazine 6-Ethyl-7-methyl-9-(D-1'-ribityl)-isalloxazine
Niacin	Nicotinic acid P-P factor Antipellagra factor Anti-black-tongue factor	Niacinamide Coenzyme I (DPN) Coenzyme II (TPN) N ¹ -methylnicotinamide	Coramine Esters of niacin
Vitamin B ₆	Pyridoxine Anti-acrodynia factor Adermin	Pyridoxal Pyridoxamine Pyridoxal phosphate	
Pantothenic acid	Chick antidermatitis factor Filtrate factor		Esters
Biotin	Vitamin H Skin factor Anti-egg-white injury factor Bios H	Dethiobiotin	Sulfoxide of biotin Esters Dethiobiotin
Pteroylglutamic acid	Folie acid Anti-anemia factor Vitamin B ₇	Fermentation L. casei factor Liver L. casei factor	Pteric acid

تابع : جدول بملخص للمركبات التي تظهر نشاط فيتاميني

Vitamin		Principal Vitamins	
Common Name	Principal Synonyms	Natural	Synthetic
<i>p</i> -Aminobenzoic acid	Chromotrichia factor Vitamin B ₇ Anti-gray-hair factor		
Vitamin B ₁₂	Cobalamin Cyanocobalamin	Vitamin B _{12a} (= B _{12b}) = Hydroxocobalamin	
Choline	Sinkalin Bilineurine Fagin Amanitin	Methionine + ethanolanine Betaine + ethanolamine	Analog containing phosphorus instead of nitrogen Arsenocholine Methyl-diethyl homolog Triethyl homologs
Inositol	Bios I Mouse anti-alopecia factor Rat antispectacled eye factor	Phytin Soybean cephalin	Methyl inositol Inositol hexa-acetate
Ascorbic acid	Vitamin C Antiscorbutic vitamin	Dehydroascorbic acid	6-Deoxyascorbic acid Isoscorbic acid <i>l</i> -Fucoascorbic acid
Vitamin D	Antirachitic vitamin	Vitamin D ₂ (Calciferol) Vitamin D ₃	Vioosterol (irradiated ergosterol) Irradiated 7-dehydrocholesterol Irradiated 22-dihydroergosterol (D ₄) Irradiated 7-dehydro-sitosterol (D ₅)
α -Tocopherol	Vitamin E Antisterility vitamin Fertility vitamin	β - and γ -Tocopherols Esters	Esters Analog with ethyl substituents in place of methyl Analog with NH ₂ in place of OH
Vitamin K	Vitamin K ₁ Phylloquinone Antihemorrhagic vitamin Coagulation vitamin	Vitamin K ₂	Menadione Menadione sodium bisulfite Esters of the hydroquinone forms

منتدى سور الأزبكية

WWW.BOOKS4ALL.NET

رقم الإيداع	١٩٩٦ / ١٣٣٤٢
الترقيم الولى	I.S.B.N : 977 - 19 - 2177 - 0

جواند ستار للطباعة