الدكتور عبد الحميد الملقي

# فيزيولوجيا الغدد الصم

# مقدمة

- الغدة الصماء: غدد تلقي مفرزاتها في السائل الخلالي المحيط بها لتنتقل إلى الدم مباشرة (لا يوجد قناة إفرازية) خلافا للغدد خارجية الإفراز
- الهرمونات: مواد كيميائية تشكل مفرزات الغدد الصم (قد تفرز من خلايا غير غدية) و تؤثر موضعيا أو في أماكن بعيدة
- تشارك الغدد الصم الجهاز العصبي في التحكم بوظائف الجسم و المحافظة على الاستتباب (الغدد الصم تتحكم بالاستقلاب و النمو و النضوج الجنسي)، تأثير الجهاز العصبي سريع و لكنه قصير الأمد بينما الهرمونات أبطأ و أطول

# مقدمة

- يسيطر الجهاز العصبي على عمل الغدد الصم مباشرة (الوطاء على النخامى أو الودي على لب الكظر) أو بشكل غير مباشر
- بعض الغدد الصم تخضع لغدد صم أخرى (النخامى) بينما تخضع أخرى لمستويات مواد معينة في الدم
- تتشارك بعض الغدد مع غيرها للحفاظ على استتباب مركب أو وظيفة ما (الأنسولين و الغلوكاكون و هرمون النمو للحفاظ على مستوى السكر)

# آلية عمل الغدد الصم

- التلقيم الراجع السلبي: تأثير فعل الهرمون (و بالتالي زيادة فعالية الخلية الهدف) و ليس مستواه في الدم، تأثير السكر على إفراز الغلوكاكون و الأنسولين، تأثير الاستقلاب على إفراز التيروكسين، تأثير هرمونات الدرق و الكظر و هرمون النمو على إفراز النخامى
- التلقيم الراجع الإيجابي (قليل): زيادة الاستروجينات من المبيض ← ↑ FSH و LH في النصف الثاني للدورة الطمثية

# الغدد الصم

- أهمها:

- النخامى

الدرق

الدريقات

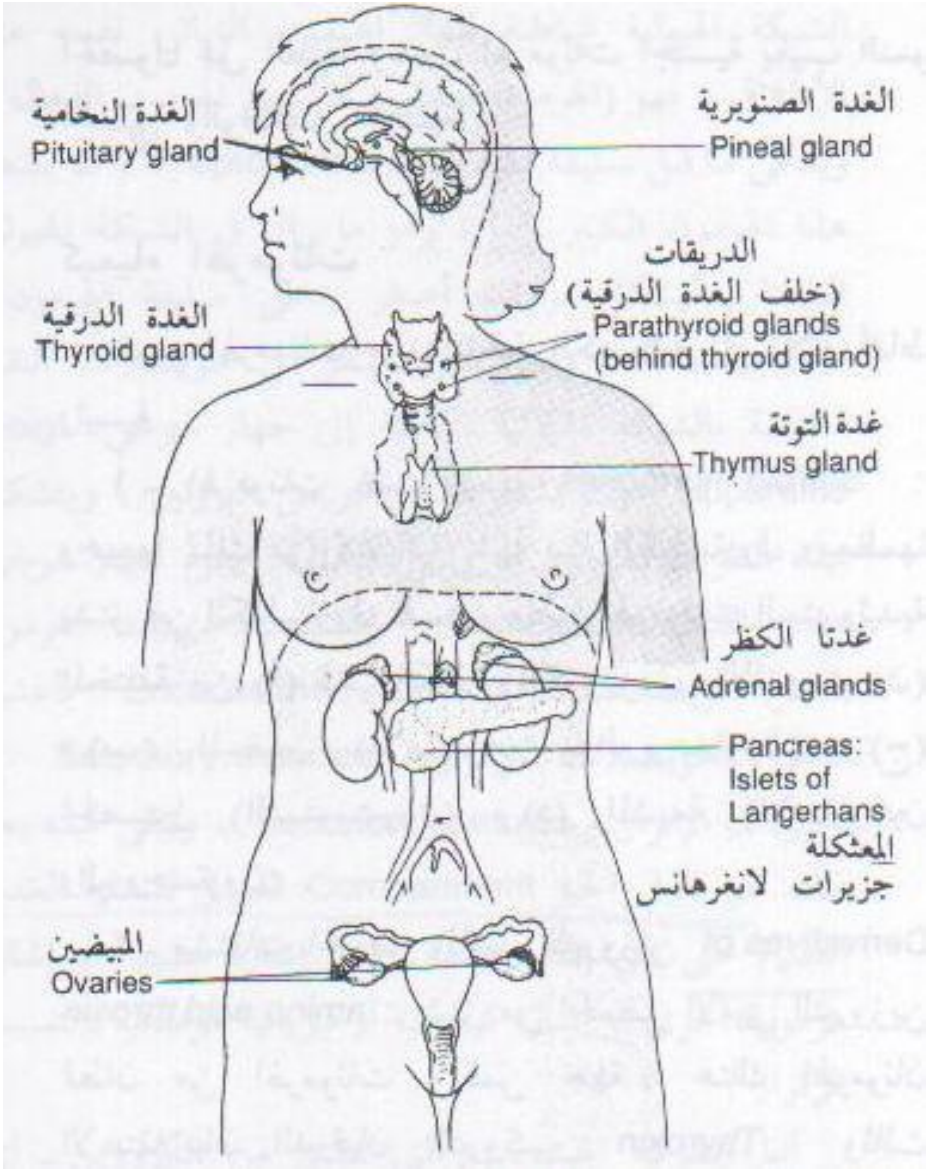
الكظر

المبيضان و الخصيتان

المعثكلة

الصنوبرية

التوتة



# تصنيف الهرمونات

- حسب مكان التأثير

- موضعية: أستيل كولين (الوصل العصبي العضلي)، السكرتين (من العفج و يؤثر على المعدة و المعثكلة)، الكوليسيستوكينين (من الأمعاء الدقيقة على المرارة)
- عامة: التيروكسين، الأنسولين، هرمون النمو.....

# تصنيف الهرمونات

- حسب البنية الكيميائية

- الشحمية: منها الستيروئيدية، تشبه الكوليستيرول ومعظمها مشتق منه (هرمونات قشرة الكظر والجنسية)، ومنها المشتق من الحموض الدسمة كاللينوليك والأراكيدونيك (البروستاغلندينات)
- الأمينية: مشتقة من الحموض الأمينية العطرية كالفنيل ألانين والتريبتوفان والتيروزين ( T3 و T4، الأدرينالين والنور أدرينالين والميلاتونين)
- الببتيدية: بروتينات كبيرة الحجم وهي هرمونات النخامى الأمامية والدريقات والأنسولين والغلوكاكون أو صغيرة الحجم وهي هرمونات النخامى الخلفية (هرمون مضاد الإبالة والأوسيتوسين) تنحل بسهولة في الماء وتنقل حرة في البلازما

# تشكيل الهرمونات و خزنها

- يختلف تشكل الهرمونات حسب الهرمون:

- الهرمونات الببتيدية: يتشكل سليفة الهرمون في الشبكة الهيولية الباطنة، ينقل ضمن حويصلات إلى جهاز غولجي حيث يشطر السليفة ليعطي الهرمون الفعال، يخزن في حويصلات إفرازية حتى إفرازه
- الهرمونات الأمينية: تصنع في الهيولى ثم تمتص إلى داخل حويصلات إفرازية مشكلة مسبقا (Adr, NorAdr) أو تربط مع بروتينات أخرى وتخزن في حويصلات كبيرة وتحررها منها عند الإفراز (التيروكسين)

- الهرمونات الستيروئيدية: المخزون قليل، لكن تحوي الخلية الكثير من الجزيئات الطليعية والوسيطة التي تحول سريعا عند الحاجة إلى هرمونات

# إفراز الهرمونات و نقلها

- تختلف الكمية المخزونة حسب الهرمون: صغيرة بالنسبة للستيروئيدية و كبيرة للتيروكسين (تكفي عدة أشهر)
- سرعة التأثير: Adr يؤثر خلال ثوان و ينتهي (يمتص أو يخرب) خلال ١-٣ د بعد التنبيه، بينما تأثير التيروكسين يبدأ بعد ساعات و يستمر أسابيع
- تراكيز الهرمونات في الدم متفاوتة و لكنها زهيدة (pg-µg/ml)
- تنقل الهرمونات صغيرة الحجم (الستيروئيدية و التيروكسين) مرتبطة مع نواقل (غلوبيولين و ألبومين) أما الكبيرة فيمكن أن تنقل حرة
- لابد للهرمون من أن يتحرر حتى يؤثر

# وظائف الهرمونات

- تحريض أو تثبيط النمو
- تحريض أو تثبيط الأبوبتوز apoptose (الموت الخلوي المبرمج)
- تفعيل و تثبيط الجهاز المناعي
- تبدلات المزاج
- تحضير الجسم للفعاليات و الكروب المختلفة (الهرب، القتال، الانجذاب الجنسي.....)
- تنظيم الاستقلاب
- النضوج الجنسي
- تبدلات الجوع و الشبع

# آلية عمل الهرمونات

- تأثير الهرمونات على الخلية الهدف غير مباشر و إنما عبر الارتباط بمستقبل نوعي ← شلال من التفاعلات فيتعاظم التأثير
- المستقبلات بروتينات كبيرة الحجم، نوعية جدا
- تحوي الخلايا ٢٠٠٠٠-١٠٠٠٠٠ مستقبل
- أنواع المستقبلات:

- غشائية: على السطح أو ضمنه، (الهرمونات البروتينية والكاتيكولامينات)، تشكل غالبية المستقبلات
- هيولية: (معظم الهرمونات الستيروئيدية، تعبر الغشاء لسهولة انحلالها في الدسم)
- نووية: للهرمون ( التيروكسين) أو لمعقد هرمون- مستقبل

# آلية عمل الهرمونات

- عدد المستقبلات متغير حسب الوقت و الحالة الوظيفية ← ↑ أو ↓ تأثير الهرمون
- يرتبط تأثير الهرمون:

- بعدد جزيئات الهرمون (العامل الأهم)
- بعدد المستقبلات
- مدى ألفة المستقبل للهرمون

- ارتباط الهرمون مع المستقبل ينقص **غالبا** عدد المستقبلات ← ↓ استجابة الخلية الهدف

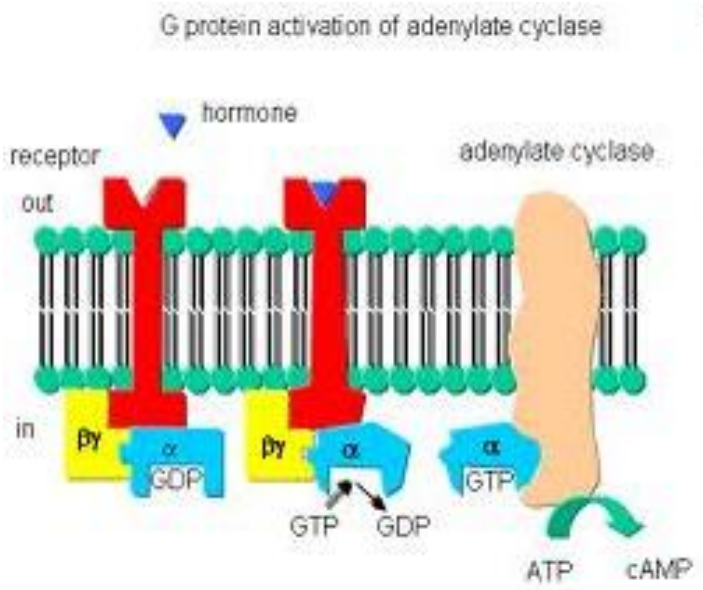
# آلية عمل الهرمونات

- ارتباط الهرمون مع المستقبل ← 

١- تغيير نفوذية الغشاء و**<u>فتح أو غلق قنوات</u>** الشوارد ( $Na^+$, $Ca^{++}$, $K^+$) (الأستيل كولين والأدرينالين)

٢- تفعيل أو تثبيط إنظيم غشائي (جزء من المستقبل الغشائي) فيتبارز داخل الخلية ليحفز بنفسه تفاعلات معينة (الأنسولين) أو يفعل محلقة الأدنيل أو الغوانيل ← تشكيل cAMP أو cGMP (الرسول الثاني)

← **<u>تفعيل سلسلة من التفاعلات الخلوية</u>**



# آلية عمل الهرمونات

٣- يدخل الهرمون داخل الخلية و يرتبط مع مستقبله (الخلوي و ليس الغشائي) ثم يدخل معقد هرمون-مستقبل النواة و يرتبط بمواقع معينة على شريط الدنا DNA ← **انتساخ جينات نوعية** و تشكيل الرنا الرسول الموافق (الهرمونات الستيروئيدية)

٤- يرتبط الهرمون مع مستقبل في النواة نفسها (هيولى النواة أو بروتين صبغي)، (هرمونات الدرق)

# آلية الرسول الثاني

- وسيط لنقل رسالة الهرمون بعد ارتباطه بمستقبله (ثالث، وربما رابع)
- ٣ أجهزة رسل ثان أساسية:

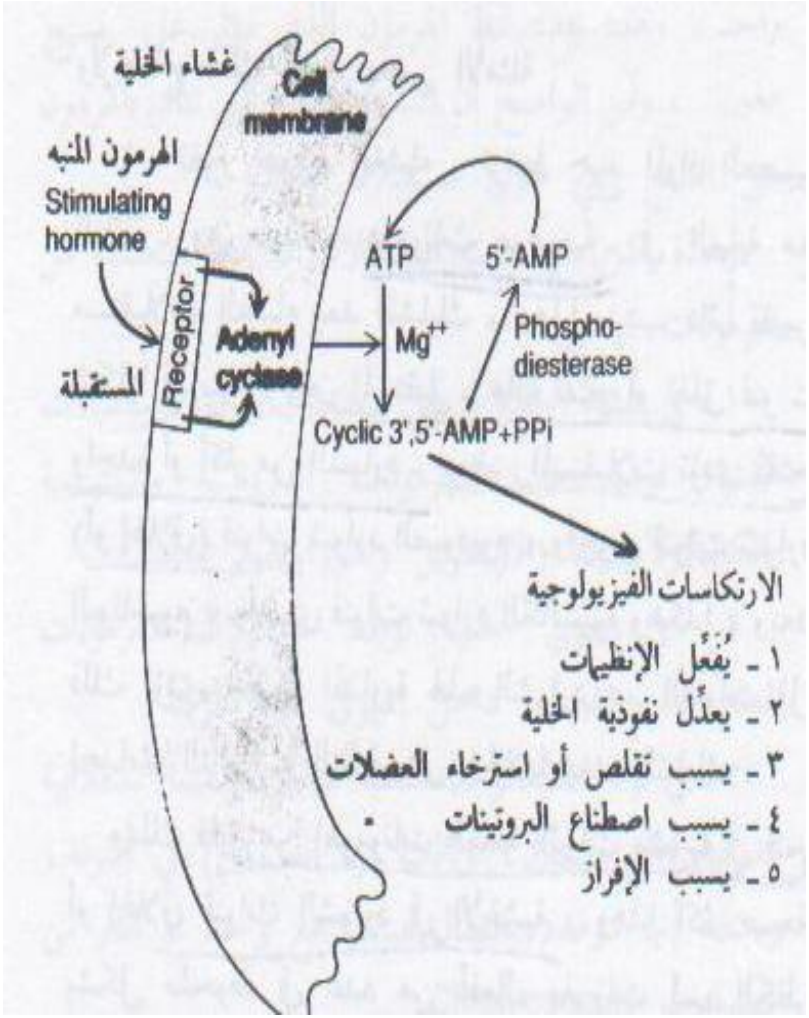
- cGMP ،cAMP
- $Ca^{++}$ والكالمودولين
- منتجات تحطيم الشحميات الفسفورية

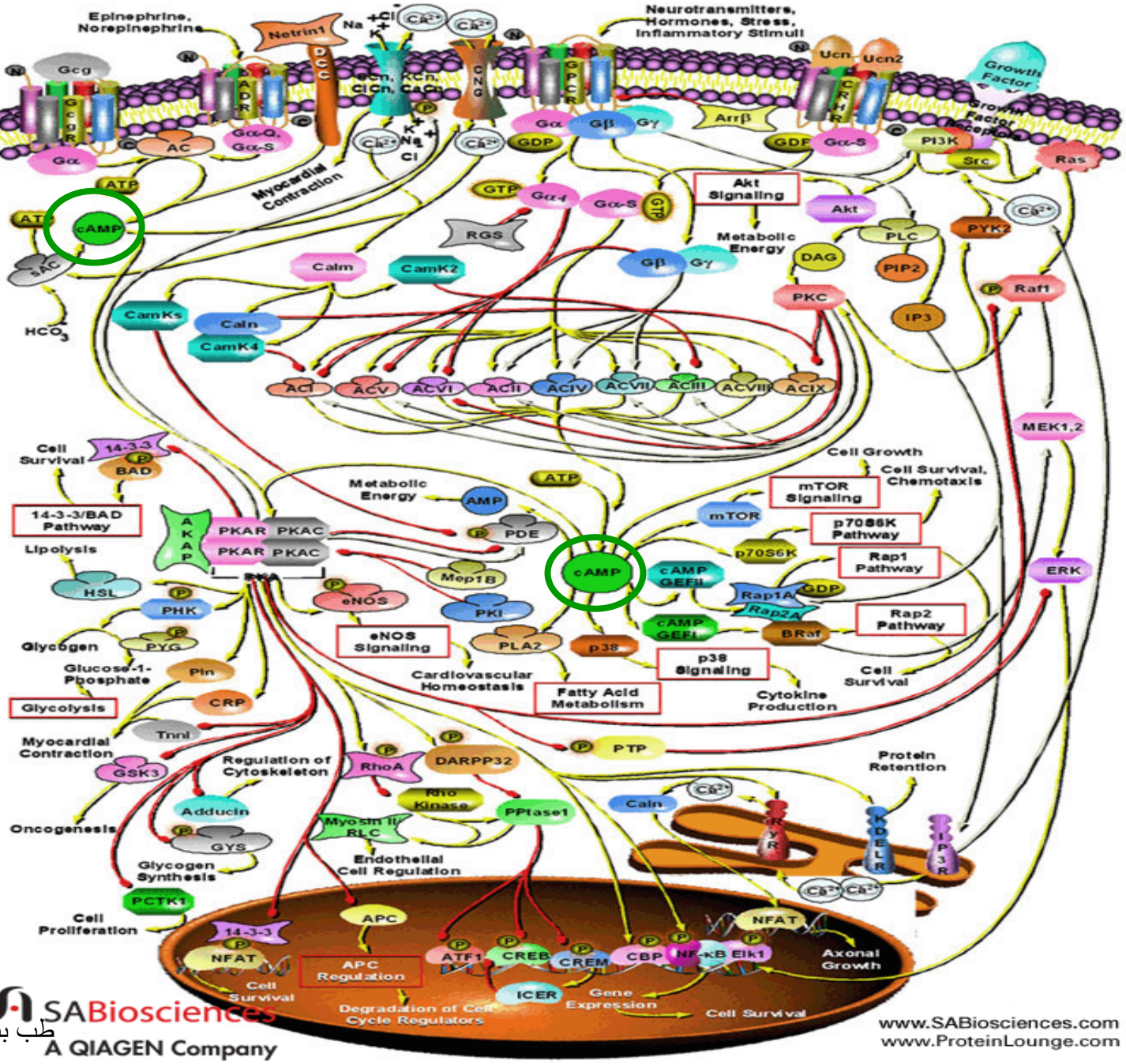
- الرسول الثاني يثير شلالا من التفاعلات ← **تعاظم التأثير، واختلاف النتيجة حسب المركبات الموجودة في الخلية** والداخلة في التفاعل

# آلية الرسول الثاني

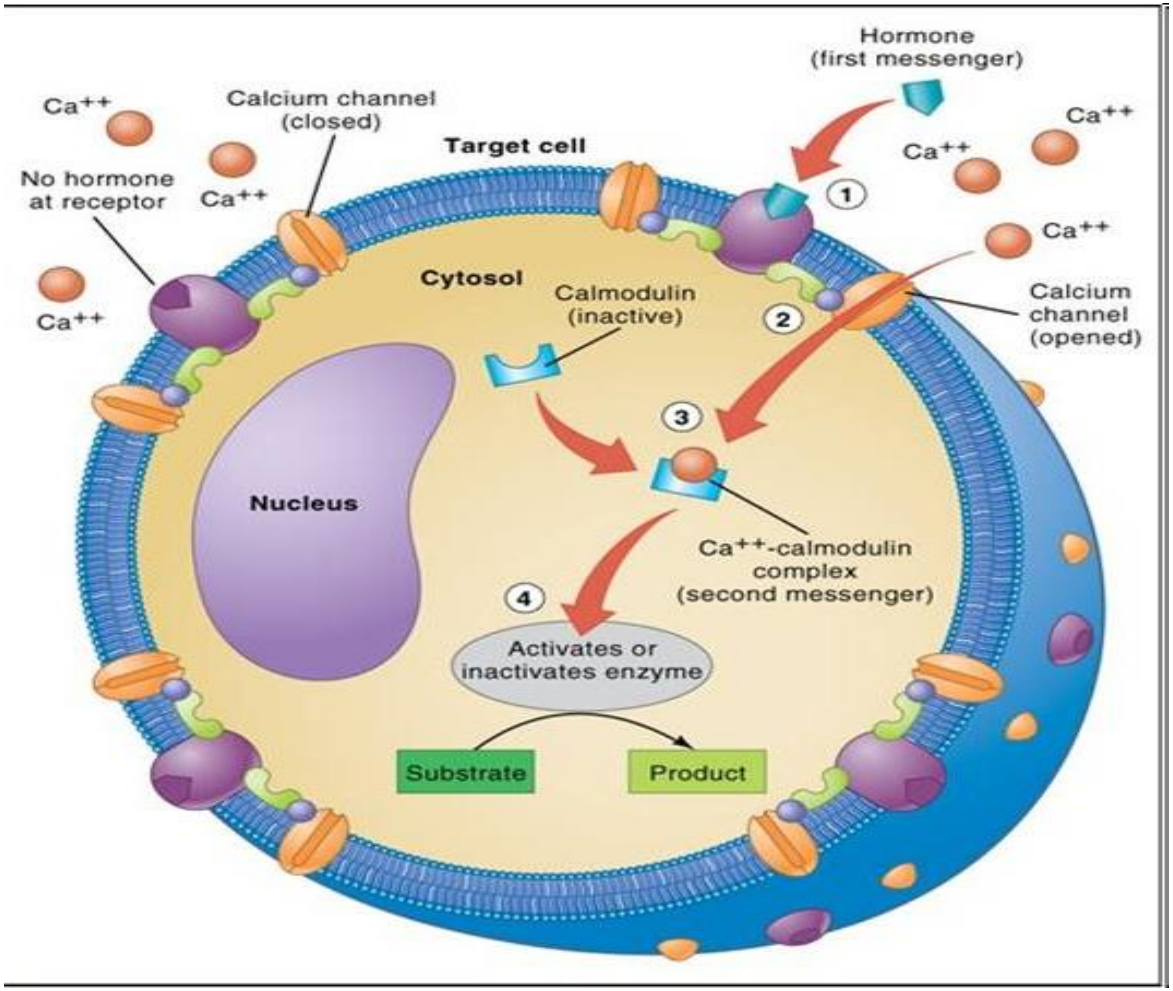
- cAMP هو الرسول الثاني في كثير من الهرمونات:

- الهرمونات الوطائية المطلقة
- هرمونات نخامية: ACTH، TSH، LH، FSH، ADH
- هرمون الدريقات
- الغلوكاكون
- الكاتيكولامينات
- السكريتين




Epinephrine, Norepinephrine
Neurotransmitters, Hormones, Stress, Inflammatory Stimuli
Netrin1
Growth Factor
Myocardial Contraction
cAMP
Akt Signaling
Metabolic Energy
RGS
Calm
CamK2
CamKs
Caln
CamK4
PKC
PLC
DAG
PIP2
IP3
PI3K
Src
Ras
PYK2
Raf1
MEK1,2
ERK
ACI
ACV
ACVI
ACII
ACIV
ACVII
ACIII
ACVIII
ACIX
Cell Survival
14-3-3
BAD
14-3-3/BAD Pathway
Lipolysis
HSL
PHK
PYG
Glycogen
Glucose-1-Phosphate
Pfn
CRP
Glycolysis
Myocardial Contraction
TnnI
GSK3
Oncogenesis
Regulation of Cytoskeleton
Adducin
GYS
Glycogen Synthesis
PCTK1
Cell Proliferation
AKAP
PKAR
PKAC
PKA
PDE
Mep1B
eNOS
PKI
eNOS Signaling
PLA2
Cardiovascular Homeostasis
Fatty Acid Metabolism
p38
p38 Signaling
Cytokine Production
Cell Survival
Cell Growth
Cell Survival, Chemotaxis
mTOR Signaling
mTOR
p70S6K
p70S6K Pathway
Rap1 Pathway
Rap1A
Rap2A
Rap2 Pathway
BRaf
cAMP GEFII
cAMP GEFI
RhoA
DARPP32
Rho Kinase
PPtase1
Myosin II RLC
Endothelial Cell Regulation
PTP
Protein Retention
Caln
RyR
IP3R
SERCA
APC
APC Regulation
Degradation of Cell Cycle Regulators
NFAT
ATF1
CREB
CREM
CBP
NF-κB
Elk1
ICER
Gene Expression
Axonal Growth
Cell Survival
SABiosciences
A QIAGEN Company
www.SABiosciences.com
www.ProteinLounge.com

# آلية الرسول الثاني




- جملة $Ca^{++}$ و الكالمودولين:
دخول $Ca^{++}$ إلى الخلية و ارتباطها مع الكالمودولين ← يفعل المعقد عدة إنظيمات (كيناز الميوزين في العضلات الملس)

# آلية الرسول الثاني

- تعمل بعض المستقبلات الغشائية كإنظيم : تفعيل إنظيم فسفولييباز ث الذي يشطر الشحميات الفسفورية الغشائية إلى منتجات صغيرة تعمل كرسول ثان

(الفوسفاتيديل إنوزيتول ثنائي الفوسفات ← إنوزيتول ثلاثي الفوسفات IP3 + دي أسيل غليسرول، IP3 يحرر $Ca^{++}$ من الشبكة الهيولية في العضلات الملس ← التقلص