

هرمونات الغدد التناسلية Hormones of the Gonads

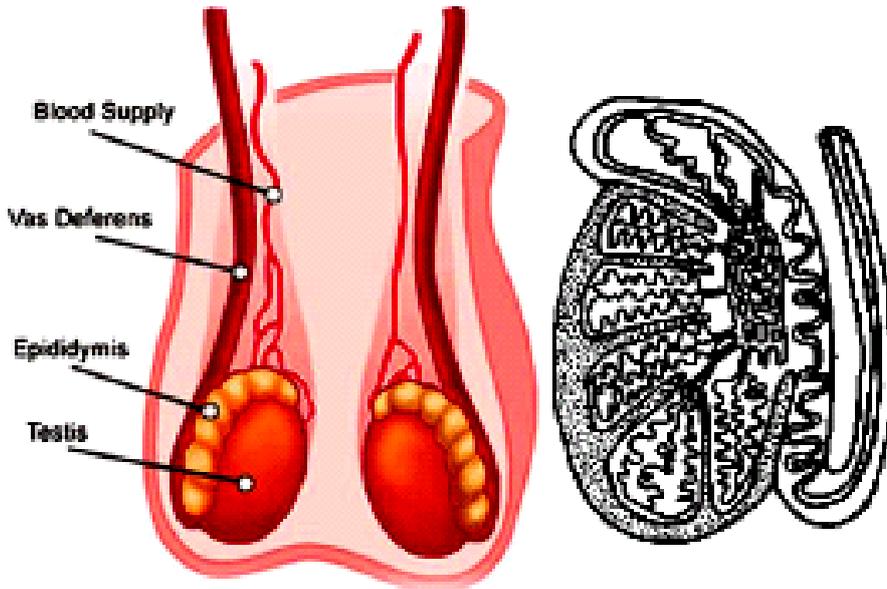
1- مقدمة:

الغدد التناسلية (الأَقْنَاد) هي أعضاء ثنائية الوظيفة حيث تنتج الهرمونات الستيرويدية الجنسية و الخلايا الجنسية. و هاتان الوظيفتان ذات علاقة قوية ببعضهما فالتراكيز الموضعية العالية من الهرمونات الجنسية ضرورية لتطور الخلايا المنسلية (الجنسية).ينتج المبيضان البويضات و الهرمونات الستيرويدية التالية الأستروجينات Estrogens مثل الأستروجين Estrogen، و البروجسترون Progesterone. في حين تنتج الخصيتان : النطاف و الأندروجينات Androgens مثل التستوسترون testosterone. و كما هو الحال في الكظر يجري إنتاج عدد من الستيروئيدات ، لكن فعاليتها قليلة سنذكرها لاحقاً. و يجري تنظيم إنتاج تلك الهرمونات بإحكام من خلال التلقيم الراجع التي تتضمن النخامة و تحت المهاد و تعمل هرمونات الغدد التناسلية بألية نووية مشابهة لألية عمل الهرمونات الستيرويدية الكظرية .

2- الهرمونات التكاثر الذكورية:

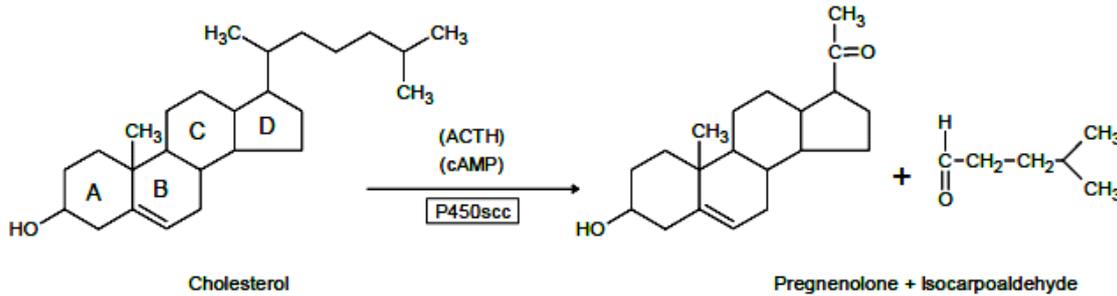
تنتج الخصيتان التستوسترون و الخلايا المنوية و تنجز هذه الوظائف بثلاثة أنماط خلوية متخصصة هي:

- ✓ الخلايا المنوية السلفية أو تدعى بزررة النطفة Spermatogonia و خلايا جنسية أكثر تمايزاً المتموضعون في الأنابيب الناقلة للنطاف.
- ✓ خلايا لايدغ (و تدعى أيضاً الخلايا الخلالية) Leydig Cell و التي تتبعثر في النسيج الواصل بين الأنابيب الملتفة الناقلة للنطاف ، و تنتج التستوسترون استجابة لهرمون الجسم الأصفر LH.
- ✓ خلايا سيرتولي Sertoli Cell التي تشكل الغشاء القاعدي للأنابيب الناقلة للنطاف و تقدم المناخ الملائم لتميز الخلايا الجنسية و نضجها . و يتنبه تكوّن الخلايا المنوية من قبل FSH و LH و يتطلب ذلك وسطاً يساعد على تمييز الخلايا الجنسية و لتركيز التستوسترون أكثر من الموجود في الجهاز الدوراني ويمكن تلبية هذه الحاجة من خلال العلاقة الوثيقة بين خلايا لايدغ و النبيتات الناقلة للنطاف.



1-2- الاصطناع الحيوي للتستوسترون :Testosterone biosynthesis

تتركب الأندروجينات الخصوية (Androstenedione, Dehydroepiandrosterone ,Testosterone) في النسيج الخلالي من قبل خلايا لايدغ. و يكون الكولسترول هو الطليعة المباشرة لسيترونيديات الغدد التناسلية (كما هو الحال بالنسبة للسيترونيديات الكظرية). و تكون الخطوة المحددة الأساسية هي وصول الكولسترول إلى الغشاء الداخلي للمتقدرات بوساطة بروتين النقل (RTAR) و تشطر السلسلة الجانبية للكولسترول بوساطة إنزيم P450 scc و يكون تحويل الكولسترول إلى بريغنينولون متطابقاً في الكظر و المبيض و الخصية إلا أنه في النسيجين الأخيرين يتعزز التفاعل ب LH بدلاً من ACTH.

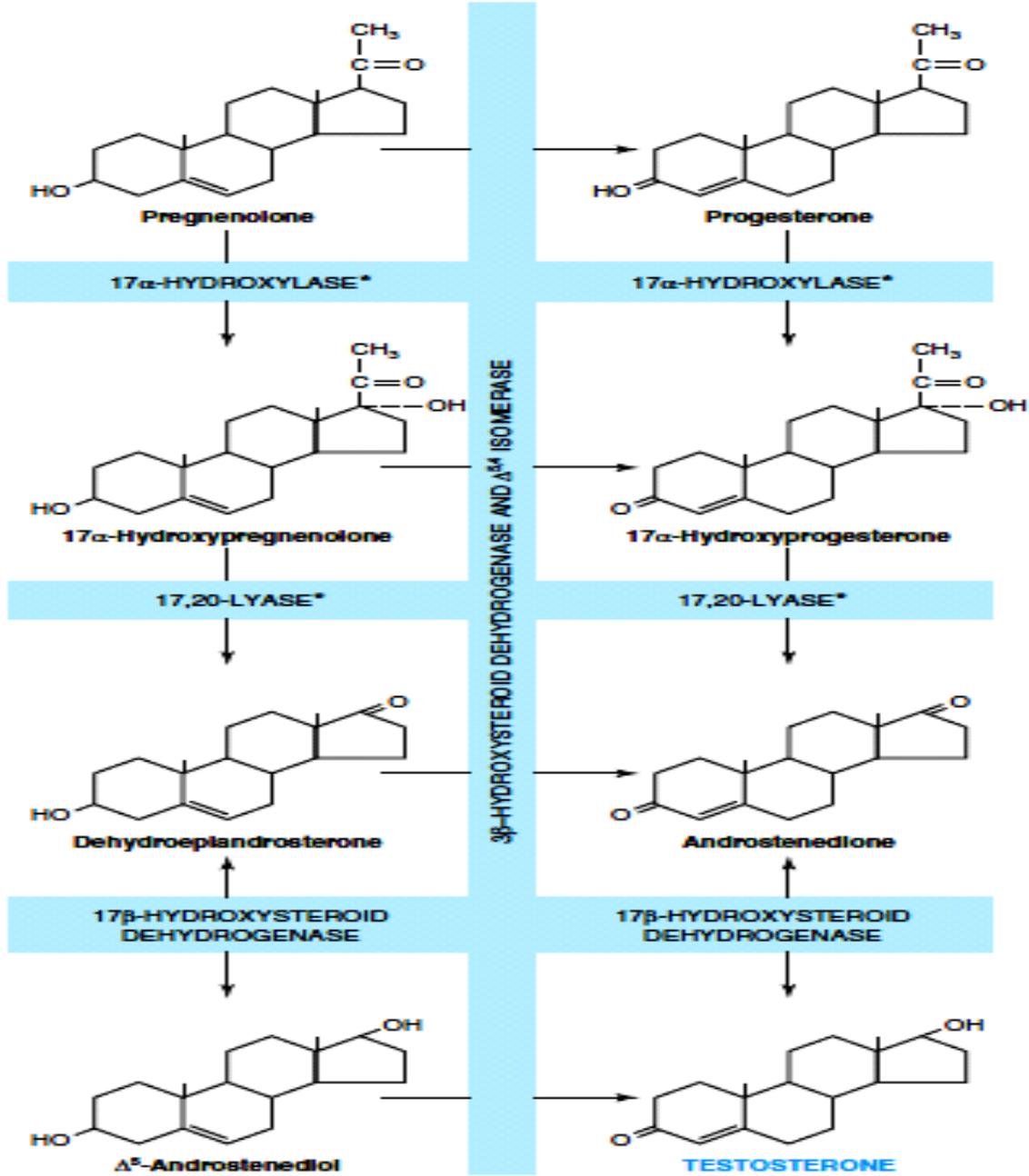


يشارك في عملية اصطناع التستوسترون بدأ من البريغنينولون فعل خمس إنزيمات:

- i. نازع هيدروجين (3-OHSD) 3β-Hydroxystroid dehydrogenase
- ii. $\Delta^{5,4}$ Isomerase
- iii. 17 α -Hydroxylase
- iv. C₁₇₋₂₀ Lyase
- v. نازع هيدرجين (17 β -OHSD) 17 β -Hydroxystroid dehydrogenase

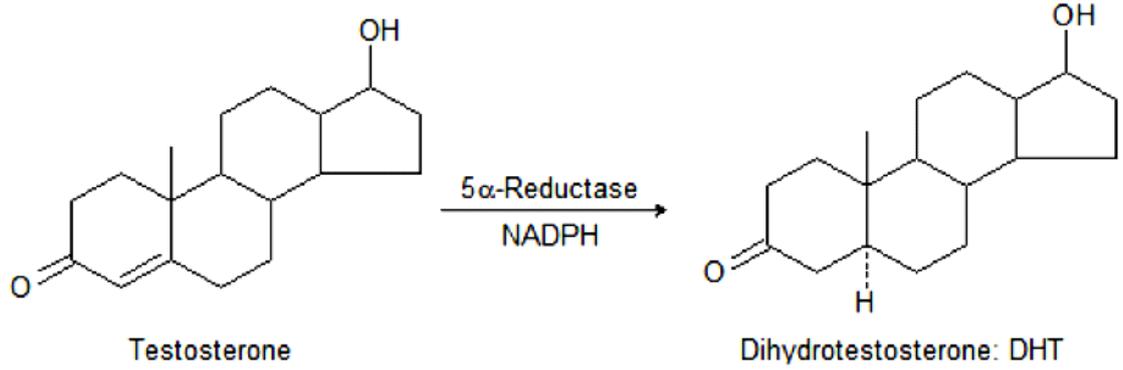
و يعرف هذا التسلسل بسبيل البروجسترون أو Δ^4 كما هو موضح في الجهة اليمنى من مخطط الاصطناع و يمكن أيضاً للبريغنينولون أن ينقلب إلى التستوسترون عن طريق تشكل ديهيدروايبي أندروسترون (أو Δ^5). كما هو مبين في الجهة اليسرى من مخطط الاصطناع. و يبدو أن طريق Δ^4 هو المفضل في الخصيتين عند الإنسان. يعد كل من أندروسترونديون و ديهيدروايبي أندروسترون من الأندروجينات الضعيفة أما التستوسترون فهو الأندروجين الأكثر أهمية من ناحية قوة التأثير و كمية الإفراز. تكون مستويات التستوسترون منخفضة جداً قبل البلوغ (أقل من 100 ng/ dl بالمقارنة للرجال البالغين 100-300 ng/ dl) و ترتفع بعد البلوغ سريعاً لتصل على مستوياتها الطبيعية . ينبه كل من FSH و التستوسترون اصطناع البروتين الرابط للاندروجين (ABP) Androgen Binding Protein و الذي يسهم في نقل التستوسترون في خلايا سرتولي. تمتلك معظم الثدييات (بما فيها الإنسان) الغلوبولين β (Globulin β) في البلازما الذي يربط التستوسترون بشكل نوعي و بجاذبية عالية نسبياً . وهذا البروتين الذي ينتج في الكبد يدعى الغلوبولين الرابط للهرمون الجنسي (SHBG) Sex Hormone –Binding Globulin أو الغلوبولين الرابط للتستوسترون و الاستروجين TEBG . ويزداد إنتاجه بتأثير كل من الاستروجينات وفي أنماط معينة من الأمراض الكبدية و فرط نشاط الدرق، في حين ينقص إنتاجه بالأندروجينات و بالتقدم العمر و في قصور الدرقية، وحيث وجد أن SHBG و الالبومين يربطان % 99-97 من التستوسترون في الدم ، فإن الجزء الحر الجائل (الفعال بيولوجياً) في الدورة الدموية يمثل جزءاً صغيراً من الهرمون الكلي. يوجد عدد من السيترونيديات في الدم الوريدي الخصوي ، لكن التستوسترون هو السيترونيدي

الرئيسي الذي تفرزه الخصي عند البالغ . يبلغ معدل إفراز التستوسترون نحو 5 mg/ day عند الذكور البالغين
 الأسوياء و يبدو أن التستوسترون على غرار باقي الستيرويدات يتحرر حالما يتم إنتاجه.



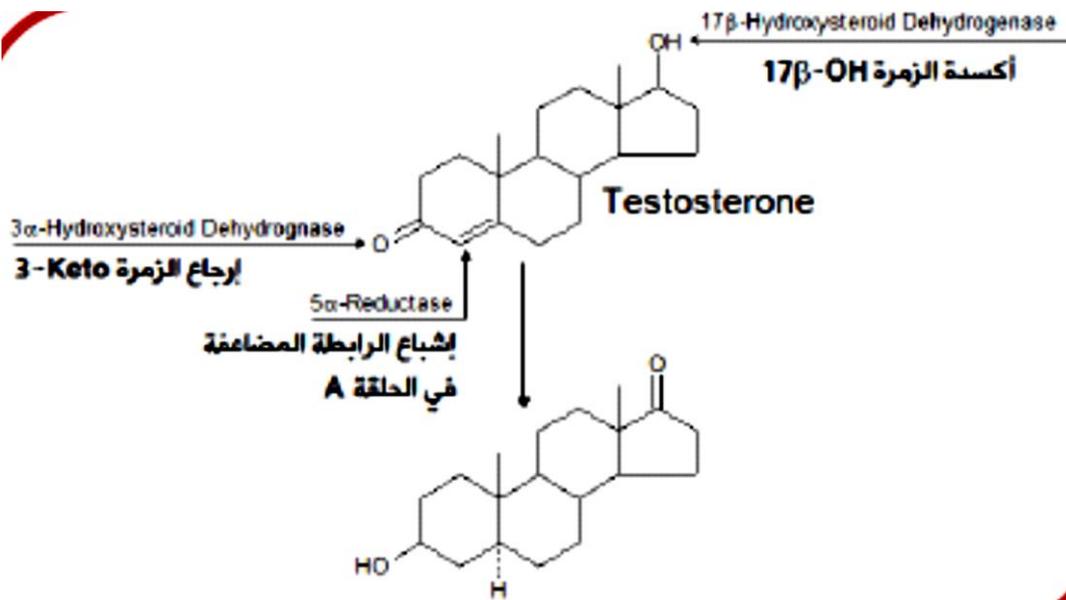
تفرز خصي الإنسان حوالي 50-100 ميكرو غرام من ثنائي هيدروتستوسترون Dihydrotestosterone (DHT) يومياً من خلال إرجاع الحلقة A في التستوسترون إلا أن معظم DHT يشتق من التحول المحيطي للتستوسترون و تصنع الخصي أيضاً كميات قليلة و لكنها هامة من 17-β-استراديول (E2) و هو هرمون الجنسي الانثوي. إلا أن معظم E2 المنتج عند الذكر يشتق من عملية الأرمته (التحويل لمركب عطري) التي تجري في المحيط على التستوسترون و الأندروستيينيديون و يعتقد أن خلايا لايديج و سرتولي و النبيبات ناقلة المني تساهم في إنتاج E2 و لم يحدد بعد دور E2 عند الذكر و لكن يعتقد انه قد يلعب دورا في تنظيم FSH.

2-2- مستقبلات التستوستيرون: الناتج الاستقلابي الأهم للتستوسترون هو DHT، فهو الشكل الفعال للهرمون في العديد من الأنسجة بما فيها الحويصلات المنوية و البروستات و الأعضاء التناسلية الخارجية خلال المرحلة الجنينية و بعض مناطق تحت الجلد و يبلغ محتوى البلازما من DHT عند الذكر البالغ حوالي عُشر محتوى التستوسترون (1/10) فالناتج اليومي لل DHT تقريبا 400 ميكرو غرام مقارنة مع 5 ميلي غرام من التستوسترون. و يتحفز التفاعل بإنزيم α -ريدوكتاز (α -Reductase) و يعتمد هذا الإنزيم على NADPH حيث يقوم الإنزيم بإشباع الرابطة المضاعفة بين C4 و C5. لذلك يمكن أن التستوسترون طليعة هرمونية حيث ينقلب إلى مركب أكثر فعالية (DHT) و يحدث معظم هذا الانقلاب خارج الخصيتين

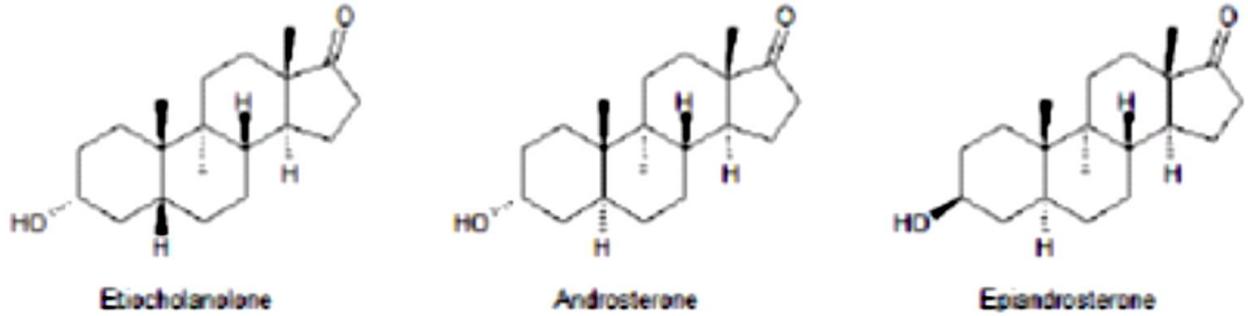


و تتحول نسبة مئوية قليلة من التستوسترون إلى استراديول بواسطة التعطير و هو التفاعل المهم بشكل خاص في الدماغ حيث أن هذه الهرمونات تساعد في تحديد السلوك الجنسي عند الحيوانات و ينتج أيضا من التستوسترون أندروجين آخر غير فعال هو الأندروستناديول. و عند الانتهاء من التستوسترون يتخلص الجسم من فعاليته تجنباً لبقاء تأثيره بشكل مستمر و ذلك بالتعديلات الآتية:

- ✚ إرجاع الزمرة 3-Keto
- ✚ إشباع الرابطة المضاعفة في الحلقة A
- ✚ أكسدة الزمرة 17β -OH



فتنتج ثلاثة مركبات عديمة الفعالية متماثلة من حيث الصيغة الكيميائية و مختلفة بالصيغة الفراغية (متماكبات) وهي: Etiocholanolone, Androsterone, Epiandrosterone



2-3- التنظيم الهرموني لعملية الإنطاف:

يفرز الوطاء هرمون GnRH ليرتبط مع مستقبلاته المقترنة بالبروتين G الموجود في الفص الأمامي للغدة النخامية مما يؤدي إلى إفراز LH و FSH حيث يرتبط الهرمون الملوتن مع مستقبلاته على خلايا لايديج و يفعل الأدينيلات سيكلاز مؤديا إلى إنتاج cAMP وهذا الفعل يحسن نسبة تشطر السلسلة الجانبية للكولسترول و من ثم يتم اصطناع التستوسترون. بينما يفعل FSH الأدينيلات سيكلاز في خلايا سيرتولي محرزا إياها على إنتاج العديد من العوامل كالبروتين الإنهيبين و البروتين الرابط للأندروجين ABP و الذي هو بروتين سكري و يفرز ABP في لمعة الأنابيب الناقلة للنطاف وفيهذه العملية ينقل التستوسترون الناتج من خلايا لايديج في تركيز عال إلى موقع تكون النطاف . و تعتبر هذه الخطوة أساسية لأن المستويات الجهازية الطبيعية لا تدعم تكون النطاف. و كذلك يؤدي ارتفاع تركيز FSH إلى زيادة حساسية خلايا لايديج ل LH . يقوم كل من الأنهيبين و التستوسترون بعملية التلقيم الراجع السلي ل FSH و LH على الترتيب.

3-3- آلية عمل الأندروجينات:

يدخل التستوسترون الحر من خلال الغشاء السيتوبلازمي إما بالانتشار الفعال أو الميسر و تحتجز الخلايا الهدف التستوسترون و ذلك لان الهرمون ينضم لمستقبل داخل خلوي خاص. يوجد معظم الهرمون المحتجز في نواة الخلية ، على الرغم من وجود اختلافات من نسيج لآخر تحتوي سيتوبلازما العديد من خلايا الهدفية (وليس كلها) على إنزيم 5α -Reductase الذي يحول التستوسترون إلى DHT. هنالك صنفا واحدا من المستقبلات لل DHT و التستوسترون و إن جاذبية المستقبل لل DHT تفوق جاذبيتها للتستوسترون. و مما يشرح أيضا كون ال DHT أكثر فعالية في بعض النسيج هو ارتباط مركب المستقبل -DHT بجاذبية أعلى إلى العنصر المستجيب للأندروجين . ارتباط المعقد أندروجين- مستقبل مع منطقة المعزاز في المورثة المستهدفة مغيرا من معدل انتساخها.

2-4- دور الأندروجينات:

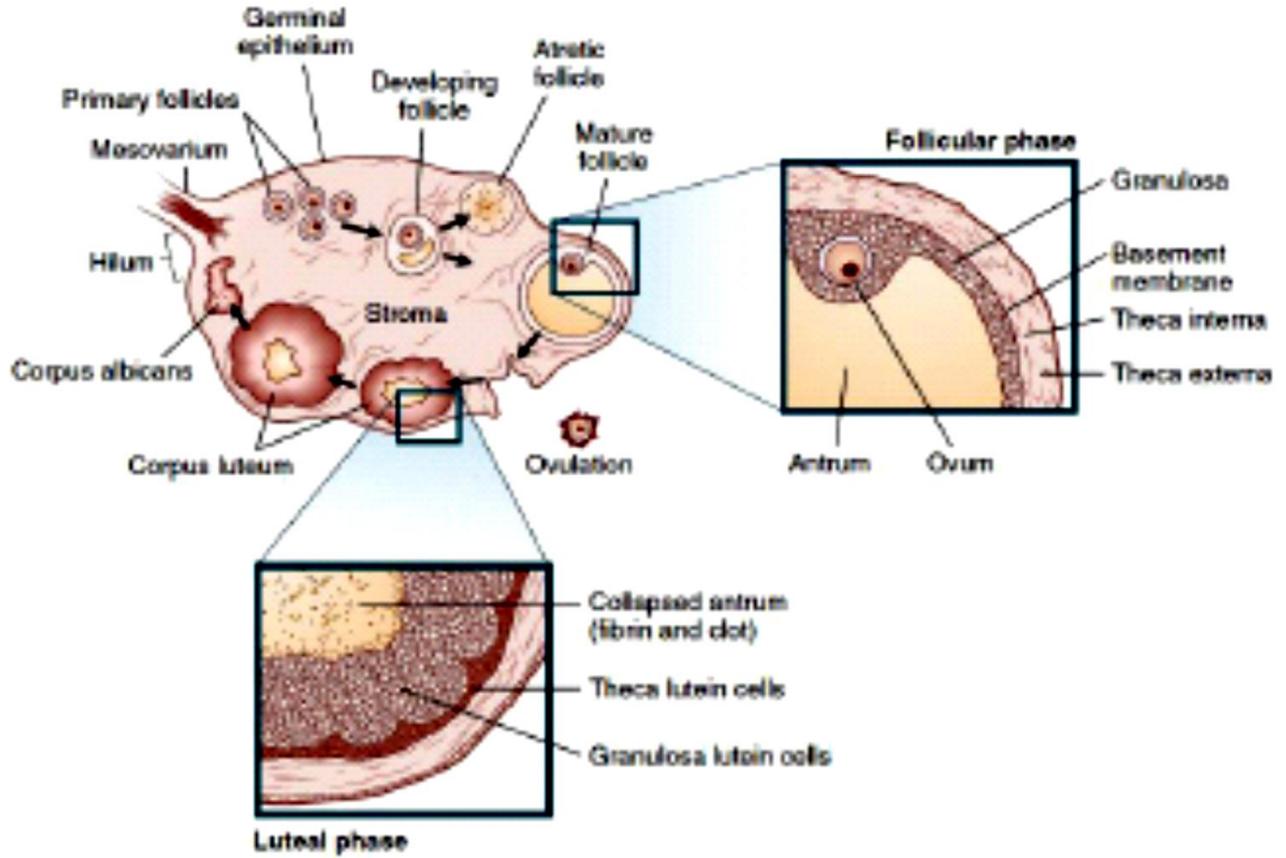
تؤثر الأندروجينات على عدة عمليات فيزيولوجية معقدة حيث يساهم الأندروجين (و خاصة التستوسترون و DHT) في تطور الصفات الجنسية الثانوية و الأعضاء التناسلية و الإنطاف لدى الرجال و تمتلك الأندروجينات أيضا تأثيرات ابتنائية حيث تحرض على تمايز الخلايا الجذعية المتوسطة Mesenchymal stem cell إلى سلسلة مكونة للعضل (إذ تمتلك العضلات الهيكلية في الكتف و الصدر مستقبلات الاندروجين) و تحرض نمو الهيكل العظمي و نضجه و تحرض الاندروجينات على تكون كريات الحمر عن طريق تحريض إنتاج

الاريتروپويتين Erythropoietin من الكلية و تساهم أيضا الاندروجينات في توزع و توزيع الشحوم في منطقة الجذع و البطن (وهذا ما يفسر ظهور الكرش عند الرجال) و تثبط الاندوجين تمايز سليفة الخلايا الشحمية إلى خلية شحمية و كذلك تؤثر الاندروجينات في النمط السلوكي الذكري. تنبه الأندروجينات أيضا تنسخ الخلايا في بعض النسج و يبدو أن كلا من التستوسترون و DHT و E2 متورطين في الانقسام الواسع و غير منضبط لخلايا البروستات و المؤدي إلى تضخم البروستات السليم و هي الحالة التي تصيب حوالي 75% من الرجال فوق 60 سنة و قد دخل في علاج هذه الحالة مثبطات α -Reductase 5.

3- الهرمونات التكاثرية الانثوية:

في البداية لنلقي لمحة تشريحية بسيطة على بعض مكونات جهاز التكاثر الانثوي:

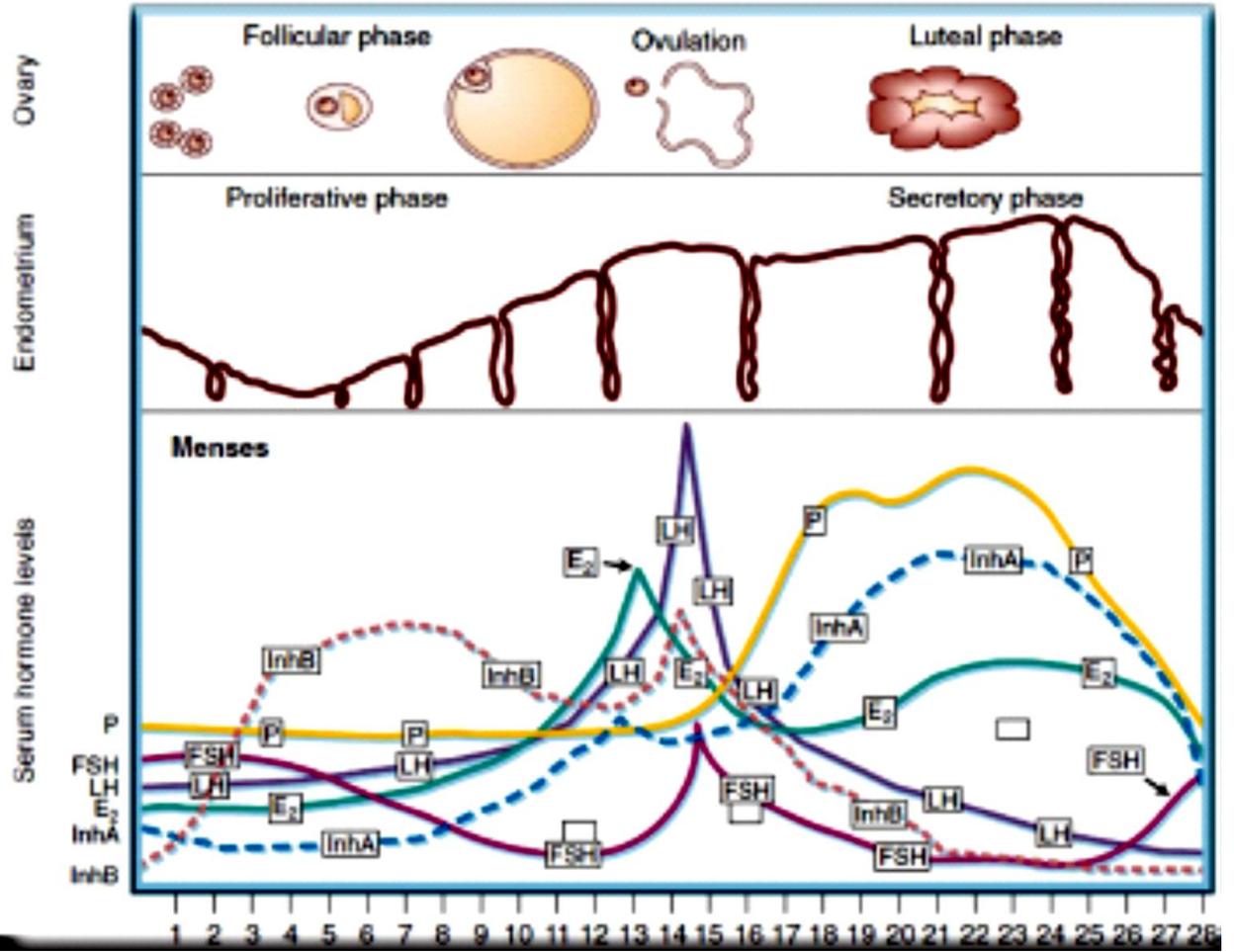
- **المبيضان Ovaries:** يتوضع كل مبيض في تجويف صغير خلف الجدار الخلفي للرباط العريض على كل جانب من التجويف الصفاقي أو الباريتواني Peritoneal cavity تماما فوق الحافة الحوضية. و يتصل المبيضان مع نهايات أواق فالوب المخملية fimbriated Fallopian tubes بواسطة أربطة خاصة . يكون المبيض بيضوي الشكل لونه أبيض و يزن 5-8 g. يكون المبيض مغلفا بكبسولة ليفية قاسية و يكون مؤلفا من لحاء أو قشرة خارجية Cortex و نخاع أو اللب Medulle. حيث يحتوي القشر (اللحاء) على الجريبات و بقايا الجريبات المتفجرة و المتضمنة في النسيج الليفي الوعائي. أما اللب فيحوي على الأوعية الدموية و السائل اللمفي و الاعصاب.
 - **أنابيب فالوب Fallopian tubes:** تمتد من الرحم إلى المبيضين و هي ذات بنية اسطوانية تنتقل عبرها البويض.
 - **الرحم Uterus:** وهو عضو أجوف عضلي ذو جدار سميك يتألف من ثلاثة أجزاء: القاع Fundus ، و الجسم Body ، و العنق Cervix. تدعى البطانة المخاطية في جسم الرحم بطانة الرحم Endometrium تتخذ هذه الطبقة في كل دورة شهرية بانتظار حمل محتمل ، و تجرف إذا لم يحدث حمل.
- يمثل الجريب الوحدة الوظيفية الأكثر أهمية في المبيض بما يحتوي عليه من خلايا جنسية و بما ينتجه من هرمونات ستيروئيدية. يوجد في المنطقة المحيطة من قشر المبيض – في بداية الدورة الشهرية – جريب مبكر يدعى الجريب البدئي Primordial follicle، حيث يتألف الجريب البدئي من خلية بيضية أولية Primary Oocyte محاطة بطبقة من الخلايا الحبيبية Granulosa Cells أو خلايا المحببة. تفصل الصفيحة القاعدية Basement lamina الخلية البيضية و الخلايا المحببة عن الخلايا السدوية Stromal Cells في المبيض. و يحيط بالصفيحة القاعدية الخلايا القرابية Theca Cells و التي تقسم إلى قسمين داخلية و خارجية . يتطور هذا الجريب البدئي ليعطي جريب غراف Carafian follicle و يتميز الجريب غراف و تخرج البيضة Ovum فيما يعرف بالاباضة Ovulation و يتحول الجريب بعد الاباضة إلى جسم الأصفر Corpus luteum و إذا لم يحدث حمل خلال 2 ± 14 يوما تقريبا يتحول الجسم الأصفر إلى الجسم الأبيض Corpus albicans و يضمحل



1-3 الدورة الشهرية أو الحيضية Menstrual Cycle:

تبدأ الدورة الشهرية عند الأنثى في عمر ال 16 سنة ، أن المدة المتوسطة للدورة الشهرية عند الأنثى تكون تقريبا 28 يوم . عند 95% من النساء يتفاوت طول الدورة بين 25-34 يوماً . هذا التفاوت ناجم على الأغلب عن الاختلاف في طول الجريب الأول من الدورة الشهرية ، أما الطور اللوتيني يكون عادة . يوم 14 يظهر المبيض نشاطاً دورياً على عكس الخصية التي تكون تقريباً على حالة ثابتة من النشاط. بينما تتفاوت إفرازات الهرمونات تبعاً للأطوار المختلفة في الدورة الحيضية .

- في اليوم الأول من الدورة الشهرية : يتناقص إفراز الاستروجين و البروجسترون و الأنهيبيين في نهاية الطور الأصفر مما يؤدي إلى ارتفاع في FSH قبيل و أثناء الحيض (في حال عدم الحمل) نتيجة لخسارة تأثير التلقيم الراجع السلبي. يحفز ال FSH المتزايد نمو و تمايز مجموعة من الجريبات في مراحل مختلفة من التطور و هذا بدوره يزيد من إنتاج الهرمونات الستيرويدية في المبيض في الطور الجريبي ، حيث يحتاج المبيض كلاً من هرموني FSH و LH لإنتاج الهرمونات الستيرويدية الجنسية . ف ال LH يحرض خلايا القرابية على إنتاج البروجسترون و الاندروجينات. ثم يحول ال FSH الاندروجينات في الطبقة المحببة إلى الاستراديول. و في هذا الحين تتناقص مجموعة الجريبات لئبقى جريب واحد مسيطر يتابع تطوره حتى يصل إلى النضج الكامل و الإباضة.



- مرحلة الإباضة: تتطلب هذه المرحلة إلى رفع الجريب إلى سطح المبيض لإفراغ محتواه و إلى إنشاء مستقبلات LH في الخلايا الحبيبية للجريب. في هذه المرحلة تصل تراكيز الاستراديول E2 في الدم إلى قيم مرتفعة و خلال 24-48 ساعة بعد الانتاج البالغ الذروة للاستراديول ينقلب تأثير الاستراديول إلى إفراز الغونادوتروفين LH بألية التلقيم الراجع السلبي إلى تلقيم راجع ايجابي على الفص الأمامي للغدة النخامية . و بالتالي يؤدي على إفراز أعظمي لل LH و تحدث الإباضة بعد 9-12 ساعة بعد الذروة للإفراز ال LH.

- بعد الإباضة: يعاد تشكيل الجريب الفارغ و هذا بدوره يلعب دوراً مهماً في الجزء الثاني أو في طور اللوتيني Luteal phase من الدورة الحيضية . الخلايا المحببة و القرابية المتبقية بعد انفجار الجريب تتكاثر لتشكل الجسم الأصفر هذا الطور يسيطر عليه البروجسترون و كميات ضئيلة من الاستراديول التي يفرزها الجسم الأصفر . هذه الهرمونات تؤثر على مغذي المناسل النخامي ، و بالتالي على إفراز الغونادوتروفين (FSH , LH) وفق آلية التلقيم الراجع السلبي و بالتالي انخفاض إفرازهما . و في غياب الإخصاب يتحلل الجسم الأصفر و يعزى هذا إلى احتمال نقصان كمية ال LH اللازمة للحفاظ على الجسم الأصفر . بالنتيجة ينخفض تركيز البروجسترون و الاستروجين الذي يفرزه الجسم الأصفر و هذا الانخفاض في تركيز الستيروئيدات يؤدي إلى خسارة التلقيم الراجع السلبي و بالتالي ارتفاع انتقائي في إفراز FSH و إعادة إنشاء جريبات جديدة لتبدأ دورة جديدة.

يحدث الحيض تحت تأثير الستيروئيدات على بطانة الرحم ، حيث خلال الطور الجريبي تتكاثر خلايا بطانة الرحم و تكبر الغدد و تصبح بطانة الرحم غنية بالأوعية الدموية، لذلك يطلق على هذه المرحلة مصطلح الطور التكاثري في الدورة الرحمية. أن إفراز البروجسترون من الجسم الأصفر يزيد من سماكة بطانة الرحم لاو يزيد من إفراز سائل يغذي البويضة الملقحة و يساعد على التعشيش و هذا الطور يدعى بالطور الإفرازي لبطانة الرحم ، و في حال حدوث التلقيح تقوم المشيمة بإفراز البروجسترون و في غياب الإخصاب يختفي دعم الستيروئيدات لبطانة الرحم نتيجة تحلل الجسم الأصفر و تنقلص الأوعية الدموية التي نمط ضمن خلايا بطانة الرحم فتنتقطع التغذية عن هذه الخلايا و تنفصل بطانة الرحم و يحدث الحيض. هناك عدة علامات للغشارة على حدوث الإباضة و منها: معايرة ال LH في البول ، ارتفاع درجة حرارة الجسم الطفيفة نتيجة لإفراز البروجسترون بعد الإباضة، بعض النساء تشعر بالألم في البطن و هذا الألم يدوم من عدة دقائق إلى ساعتين حول وقت الإباضة.

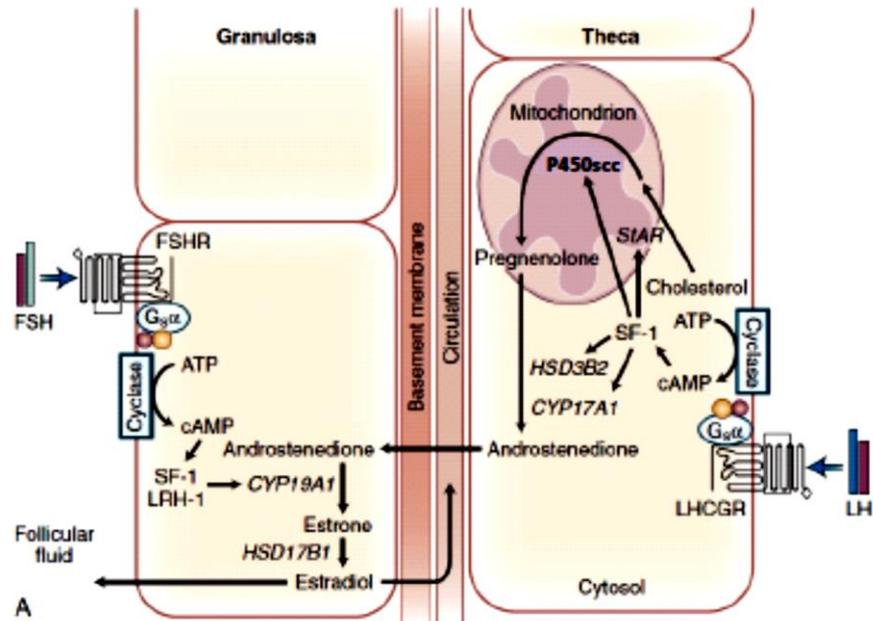
2-3 اصطناع الهرمونات الأنثوية في المبيض:

في المبيض يت بشكل أساسي اصطناع الستيروجين (الاستراديول) و كميات ضئيلة من التستوستيرون ، كما يتم إفراز البروجسترون من الجسم الأصفر. اصطناع الإستروجين يتم في جريب المبيض الذي يتكون من خلايا القرابية و خلايا الحبيبية.

❖ في الطور الجريبي:

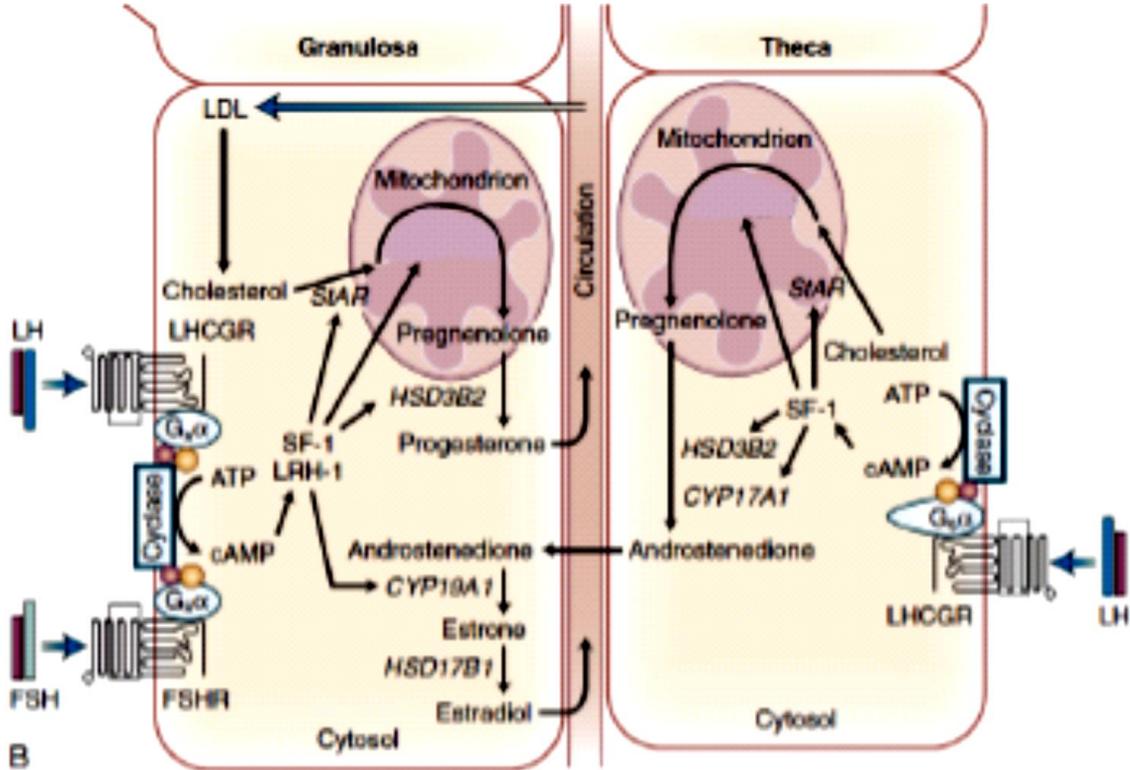
يؤثر ال LH على مستقبلاته في الخلايا القرابية Theca Cells و تكون مستقبلاته من النوع المرتبط بروتين G فينتقل الأدينيليل سيكلاز الذي يتوسط تحول ATP إلى cAMP الذي بدوره يفعل عامل المولد للستيروئيد SF-1 Steroidogenic factor الذي يعمل على ثلاث محاور:

- ينشط اصطناع البروتين StAR الذي يحفز دخول الكولسترول إلى المتقدرات الخلية القرابية
- اصطناع P450 Scc: الذي يحول الكولسترول إلى بريغينيولون في المتقدرات ثم يخرج البريغينيولون بعدها إلى السيتوبلازما ليتابع تفاعلات الإصطناع إلى هرمونات الأنثوية النهائية
- اصطناع الإنزيمات المسؤولة عن تحول البريغينيولون على اندروسترونديون (إندروجين ضعيف) ينقل جزء منه إلى الدوران و جزء الآخر إلى الخلايا المحببة المجاورة



تكون الخلايا المحببة في الطور الجريبي غير متميزة و لا تحتوي على المتقدرات و يقتصر دورها على تحويل أندروسترونديون إلى الاستراديول حيث عند ارتباط الهرمون FSH بمستقبلاته المرتبطة ببروتين G يؤدي إلى انتقال الإشارة إلى داخل الخلية المحببة و تفعيل أدينيل سيكلاز و بدوره يرفع من تركيز cAMP فيفعل البروتين SF-1 و الذي يقتصر دوره في الطور الجريبي على اصطناع الإنزيمات الضرورية لتحويل الأندروسترونديون إلى إسترون (استروجين ضعيف) ثم إلى استراديول (استروجين قوي)

❖ في الطور الأصفر:

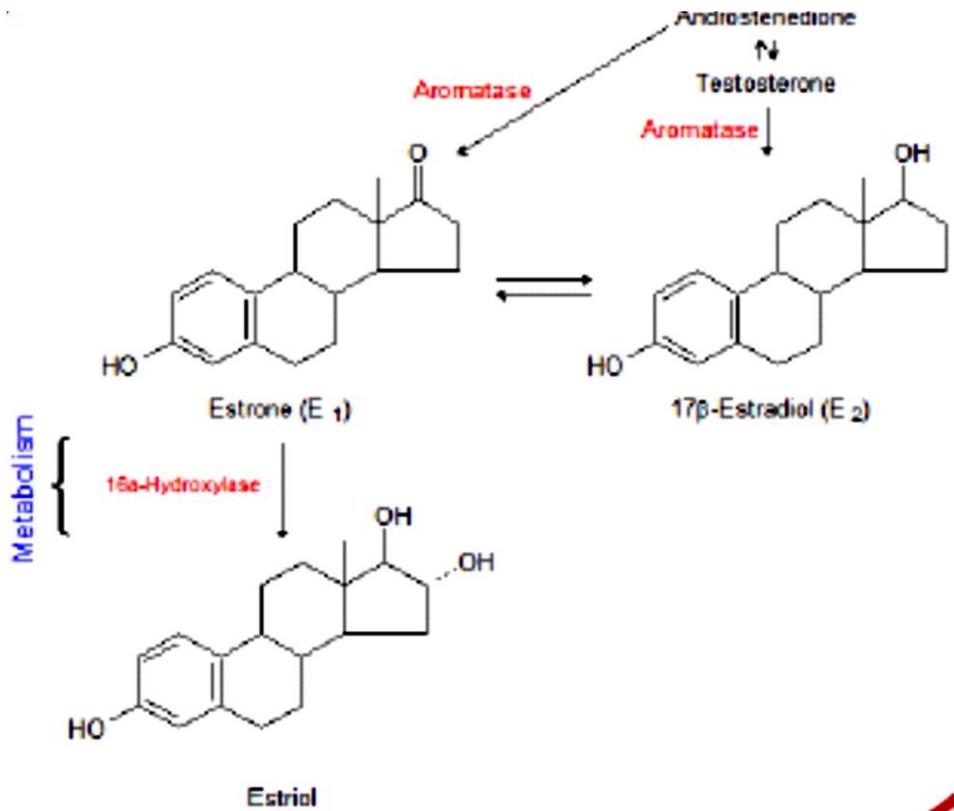


في هذه المرحلة تتمايز الخلايا بشكل أكثر حيث تتحول الخلايا القرابية إلى خلايا قرابية أصفرية زو كذلك الخلايا الحبيبية إلى خلايا حبيبية أصفرية التي تحتوي في داخلها على متقدرات. يرتبط الهرمون الغونادوتروفيين - هرمون LH- بمستقبلاته في كلا النوعين من الخلايا (القرابية و المحببة) سيؤدي إلى دخول LDL الحامل للكولسترول بكثرة فيقوم البروتين StAR (Steroidogenic Acute regulatory protein) باندخال الكولسترول إلى داخل المتقدرات كي يستقلب إلى بريغينينولون ثم يخرج إلى السيتوبلازما ليتحول إلى:

- i. أندروسترونديون في الخلايا القرابية و ثم ينتقل إلى الخلايا الحبيبية و يتابع تفاعلاته متحولاً إلى استراديول و ينطلق إلى الدوران.
- ii. بروجسترون في الخلايا الحبيبية Granulosa Cells و يقف عند هذه الخطوة و يفرز إلى الدوران و لذلك نلاحظ ارتفاع تركيز البروجسترون في الطور الأصفر.

3-3 الاصطناع الحيوي للاستروجينات و استقلابها:

تستطيع خلايا القرابية الناضجة في مرحلة ما قبل الإباضة اصطناع الاستراديول ، حيث يتحول التستوستيرون إلى استراديول بتحول الحلقة الهيدروكربونية إلى حلقة عطرية بتوسط إنزيم Aromatase و يستقلب الأندروسترونديون إلى استرون Estrone بتوسط إنزيم Aromatase و من ثم إلى استراديول يستمر إفراز الاستراديول هذا حتى بعد الإباضة عندما تتحد خلايا القرابية بالجسم الأصفر . حيث تنفذ الأندروجينات عبر غشاء الجريب إلى طبقة الخلايا الحبيبية و في هذه الطبقة تتحول الأندروجينات تحت تأثير ال FSH إلى إستروجينات و بشكل أساسي إلى الاستراديول. حيث يتم استقلاب الأندروسترونديون إلى الاسترون بتوسط إنزيم أروماتاز و من ثم إلى الاستراديول بفعل الأنزيم 17β -Hydroxysteroid dehydrogenase



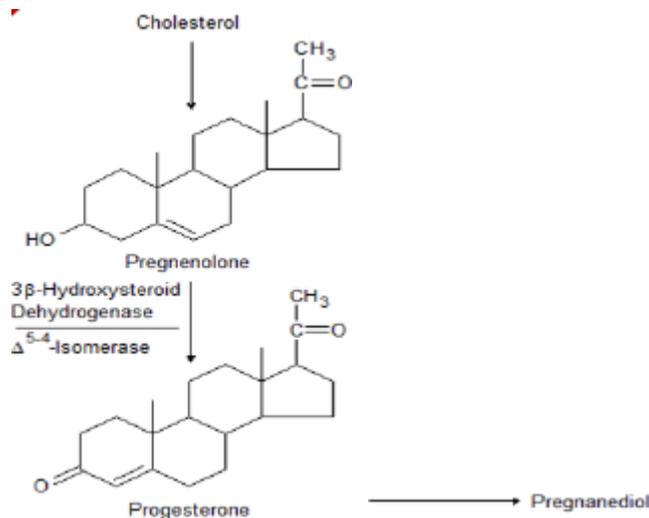
تضم عائلة الاستروحين (الستيرويدات C18) كلا من الاستراديول و الاسترون و الاسترول ، حيث الاستراديول هو الستيرويد الأكثر أهمية الذي يفرزه المبيض بسبب فعاليته الحيوية و وظائفه المتعددة ، ينتقل في الدوران مرتبطاً بالألبومين (تقريباً 60% منه) و 30% منه مرتبطاً مع الغلوبولينات الرابطة للهرمونات الستيرويدية SHBG (الستيروجينات تكون في البلازما مرتبطة 97% مع الألبومين و الغلوبولينات الرابطة للهرمون الجنسي) يستقلب الاستراديول بسرعة في الكبد متحولاً إلى الاسترون بواسطة إنزيم 17β -Hydroxy-steroid dehydrogenase . يعود جزء من الاسترون إلى الدوران ليستقلب من جديد على الاسترول عن طريق 16α -hydroxyestrone ، او يتحول الاسترون إلى 2-ميتوكسي أسترون عن طريق هيدروكسي إسترون و يطلق عليه أيضاً اسم كاتيكول إستروجين و ذلك بفعل الإنزيم Catecho-O-methyltransferase . المستقلبات الأخيرة يمكن أن تتشكل في الدماغ و هذه المركبات ترتبط بالسلفات أو الغلوكورونيد قبل أن تخرج عن طريق الكلية.

دور الاستراديول الفيزيولوجي: يلعب الاستراديول و ظائف حيوية في الجسم منها:

1. ينظم الاستراديول إفراز موجهة الغدد التناسلية
2. يحرض علة تطور الصفات الجنسية الثانوية عند المرأة
3. يحرض على تكاثر الخلايا الظهارية و الخلايا السدوية في بطانة الرحم كما يؤثر على مخاطية عنق الرحم
4. يعمل الاستراديول مع FSH و LH على تطور الجريب و حدوث الإباضة
5. يساهم الاستراديول مع البرولاكتين في نمو الأقنية في أنسجة الثدي خلال البلوغ
6. يثبط الاستراديول ارتشاف العظم و يزيد من فعالية بانيات العظم و بالتالي يحمي الإناث من خطر هشاشة العظام قبل سن اليأس ، أما بعده فيزداد احتمال اصابتها بهشاشة العظم ، بالنسبة للرجال فما يفسر صغر احتمال اصابتهم لهشاشة العظام مقارنة بالنساء هو أن كتلتهم العظمية أكبر
7. يزيد الاستروجين من اصطناع بعض البروتينات و بعض عوامل التخثر في الكبد
8. يؤثر الاستروجين على نعومة الجلد و نوعيته
9. يحمي الاستروجين النساء من الأمراض القلبية الوعائية بانقاص تركيز البروتين الشحمي المنخفض الكثافة LDL و زيادة البروتين الشحمي مرتفع الكثافة HDL.

- البروجستيانات (الستيروئيدات C21) : و تضم هذه العائلة كلا مكن البروجسترون و البيريغينيولون و 17-هيدروكسي البروجسترون (ذو فعالية حيوية ضعيفة جداً)

البروجسترون : ينتج البروجسترون من الجسم الأصفر لدى المراه غير الحامل و من المشيمة خلال الحمل. يتحول الكولسترول على بريغينيولون داخل المتقدرات و في السيتوبلازما يخضع الأخير لعملية الأكسدة و مزامرة لنحصل على البروجسترون



يرتبط بشكل أساسي في الدوران مع الألبومين و كذلك مع الترانسكوريتين Transcortin، و يستقلب مباشرة في الكبد حيث يتحول إلى Pregnanediol عم طريق 20- α Hydroxyprogesterone حيث يرتبط Pregnandioli بالغلوكوربيد في الكبد حتى يصبح قابلا للإطراح في البول.

دور الفيزيولوجي للبروجسترون:

1. ينظم البروجسترون إفراز موحهة الغدد التناسلية
2. يقوم البروجسترون بتهيئة بطانة الرحم لانغراس الببيضة الملقحة حيث يؤدي إلى تمايز الخلايا الظهارية و السدوية في بطانه الرحم
3. يحافظ البروجسترون على الحمل (أي على استمراريته) وذلك من خلال تثبيط التقلصات العضلية الرحمية و بتثبيطه لتشكل العوامل الراضة للحمل ، كما يزيد من لزوجة مخاطية الرحم
4. يسبب البروجسترون رفع درجة حرارة الجسم الأساسية بشكل طفيف لدى المرأة.
5. يساهم البروجسترون مع البرولاكتين في تطور غدد الثدي
6. يعد البروجسترون مضادا لتأثير الاستروجين من خلال:

➤ زيادة استقلاب الاستراديول إلى الاسترون

➤ انقاص معدل اصطناع مستقبلات الاستراديول

➤ تحويل الاسترون إلى ستراتون سلفات (بزيادة فعالية إنزيم سلفاترانسفيراز) لي طرح عن طريق الكلية.

3-4 تنظيم إفراز الهرمونات الأنثوية :

ينبة GnRH المفرز من الوطاء على تحرر FSH و LH من الغدة النخامية الأمامية حيث يلعب FSH دوراً رئيسياً في تطور الجريب .و يحول FSH الاندروجين على استراديول في الخلايا المحببة بوساطة إنزيم الأروماتاز. بينما يقوم LH كذلك بعدة أدوار حيث يحفز اصطناع الاندروجينات في الخلايا القرابية ودورا في الاباضة و يحفز اصطناع البروجسترون في الخلايا الحبيبية . و وجدنا أن للاستراديول تأثير تلقيم راجع ايجابي اثناء الاباضة على إفراز LH و يكون هذا مهما ليحدث ارتفاع مفاجئ بتركيز ال LH ليسبب الإباضة و كذلك للاستراديول و البروجسترون تأثير التلقيم الراجع السلي على كل من الوطاء و الغدة النخامية. وكذلك يؤثر الدوبامين سلبا على مستوى الوطاء على إفراز موجهاة الغدد التناسلية بعكس تأثير النورابينفرين. و يؤثر الانهيبين سلبا على مستوى الغدة النخامية . و أخيرا يؤدي الاستراديول المنتج على زيادة في تشكيل عدد مستقبلات FSH على الخلايا الحبيبية.

هرمونات السبيل المعدي المعوي

الهرمونات المعدية المعوية مجموعة من الهرمونات الببتيدية التي تفرز من مجموعة من الخلايا المفترزة الموزعة في النسيج المعدية المعوية و هي تملك تأثيرات تساهم في تنظيم الوظائف المختلفة للقناة الهضمية . تنتج الهرمونات المعدية و المعوية من قبل خلايا مبعثرة في السبيل المعوي المعدي اكثر مما هي مجتمعة في أعضاء متميزة كما في الغدد الصم المعروفة. يعرف حالياً أكثر من 30 ببتيدي يصطنع و يفرز من قبل الجهاز الهضمي جاعلاً إياه أكبر عضو صماوي في الجسم . يعمل العديد من الهرمونات المعدية المعوية كهرمونات تؤثر بالقرب من مكان إفرازها بالإضافة إلى كونها تحمل في الدم كهرمونات حقيقية.

❖ الغاسترين Gastrin:

ينتسخ الغاسترين على شكل قبل طليعة غاسترين Pre-progastrin تتألف من 101 حمض أميني يخضع بعدها للتعديل ما بعد الترجمة ليعطي عدة جزيئات فعالة حيويًا مثل G14, G17, G34. يفرز الغاسترين من قبل الخلايا G في مخاطية غار المعدة و في بصلة الأنتي عشر و ينبه إفرازه عند وصول الطعام إلى المعدة (لا يتم إفرازه بشكل دائم) إذ يفرز أولاً إلى الدوران ثم يعود إلى الخلايا المستهدفة ليحفز إنتاج العصارات المعدية. يحرض الغاسترين الخلايا خارجية الإفراز في المعدة على إفراز الحمض و إفراز الببسين و العامل الداخلي في مخاطية المعدة و يزيد من حركة المعوية المعدية و يثبط إفراز الغاسترين بانخفاض قيمة ال PH حتى 2. قد يلعب الغاسترين مع عوامل أخرى دوراً في تكاثر الخلايا و تمايزها في الطريق المعدية المعوية و أوضحت التجارب أن الغاسترين يسبب تكاثراً في خلايا سرطان القولون المفترزة للمستقبل CCK-2 الذي يرتبط معه. فرط الغاسترين الدم Hypergastrinemia يترافق مع حدوث القرحة المعدية.

❖ الغريلين Ghrelin:

يتألف الغريلين من 28 حمض أميني و يفرز من قبل المعدة فيحرض على تحرر هرمون النمو عن طريق المستقبل GHS-R و يلعب دوراً في تنظيم الشهية حيث لوحظ زيادة مستواه قبل الطعام و نقصان بعد هضم الطعام و يزداد إفرازه في الصيام و الشدة و هو من الإشارات المؤدية للشعور بالجوع حيث يؤثر على الوطاء محفزاً على تناول الطعام. يزداد مستوى الغريلين عند اتباع حمية لانقاص الوزن مما يعتقد بأنه السبب وراء صعوبة المتابعة في الحمية.

❖ السيكريتين Secretin:

السيكريتين هرمون ببتيدي يتألف من 27 حمض أميني. يفرز من قبل الغدد المخاطية للعفج من قبل خلايا S. يتحرض إفراز السيكريتين بكل من حموضة المعدة و أملاح الصفراء و الاغذية في اللعنة. و يثبط تحرر السيكرتين بالسوماتوستاتين. يحرض السيكريتين إفراز الماء و البيكربونات من البنكرياس و ينبه إفراز مولد الببسين Pepsinogen في المعدة و قد يتدخل في إفراز إنزيمات البنكرياس. و يثبط السكريتين من إفراز الحمض في المعدة و من إفراز الغاسترين.

❖ الكوليستوكينين (البنكريوزيمين) Cholecystokine (CCK):

هو هرمون ببتيدي تنتسخ مورثة ال CCK لتعطي طليعة الهرمون مؤلف من 94 حمضاً أمينياً ، تخضع السلسلة الببتيدية لتعديلات ما بعد الترجمة لتعطي الأشكال الجزيئية التالية:

CCK-58, CCK-39, CCK-33, CCK-22, CCK8, CCK-83 و يعد الببتيد المؤلف من 33 حمض أميني الأكثر توافراً في بلازما البشر يرتبط الكوايسيتوكينتين مع مستقبله CCK-A المقترن بالبروتين G الذي يوجد في : البنكرياس و المرلرة ، العضلات الملساء ، الجهاز العصبي المركزي، و الجهاز العصبي المحيطي. يحرض الطعام إفراز كوليسيتوكينين الذي يتمثل تأثيره في :

تنشيط الحركة المعدية المعوية و يزيد التقلصات الغازية و البوابية و يثبط إفراز حمض كلور الماء و يدعم فعل اليكريتين في إفراز البيكربونات من البنكرياس ، و زيادة إفراز الصفراء في الأمعاء، ينظم كوليسيتوكينين إفراز الإنزيمات البنكرياسية استجابة للوجبة و ينظم تقلص المرارة

❖ عديد الببتيد المثبط المعوي (GIP) Gastric Inhibitory Polypeptide:

هو هرمون ببتيدي مؤلف من 42 حمض اميني ، يفرز من مخاطية العفج و الجزء العلوي من الصائم من قبل خلايا K و يثبط إفراز حمض كلور الماء و يقلل من إفراز العصارة المعدية و يعزز إطلاق الإنسولين المعتمد على الغلوكوز و يملك الهرمون السابق تأثيرات مهمة على استقلاب الشحوم في الخلايا الشحمية و يتجلى ذلك في تنشيط فعالية إنزيم ليبوبروتين ليباز الذي يؤدي إلى قبط الحموض الدسمة من قبل الخلايا الشحمية و ينشط الGIP من نمو الخلايا البنكرياسية بيتا و لكنه لا يؤثر في إفراز الغلوكاكون

❖ عديد الببتيد الفعال في الأوعية (VIP) Vasoactive Intestinal Polypeptide:

هرمون ببتيدي يصطنع في الخلايا المثبطة للغدد في السبيل الهضمي و في المخ و الاعصاب المستقلة و يعزز من إفراز لا الأيونات و الماء من الأمعاء ، كما يتمتع بتأثير موسع و عائي محيطي ، يثبط العديد الببتيد الفعال في الأوعية من إفراز عصارة المعدة ، و ينقص مفعول الأستيل كولين.

❖ الببتيد العصبي Y3-36:

يفرز من قبل الخلايا المعوية بعد تناول الطعام حيث يثبط الشهية و يحرض الببتيد العصبي على إنتاج الصفراء و العصارة الهاضمة من البنكرياس.

❖ الببتيد الشبيه بالغلوكاكون: (GLP-1) Glucacon-Like Peptide-1:

يشكل هذا الهرمون صنفاً من الجزيئات يعرف بالانسيرين Incertins و هو عبارة عن جزيئات يترافق إفرازها مع إفراز الأنسولين من البنكرياسي و المحرض بتناول الطعام

وهو هرمون ببتيدي يفرز من الخلايا الصماوية المعوية- L Enteroendocrine L-Cells التي توجد بشكل سائد في اللفائفي Ileum و القولون Colon كما يوجد بعض الانتاج لهذا الهرمون من بعض أنواع الخلايا السابقة الموجودة في العفج Doudenum و الصائم Jejunum. يعمل الهرمون GLP-1 على تحرض إفراز الأنسولين المعتمد على الغلوكوز ، تنشيط إفراز الغلوكاكون، تنشيط إفراز الحامض المعدي و تنشيط الافراغ المعدي يؤدي التأثير السابق إلى زيادة الاحساس بالشبع مع تناقص تناول الطعام المرافق لنقص هضم الطعام . وهناك تأثيرات أخرى لل GLP-1 منها تنشيط تكاثر خلايا البنكرياسية بيتا ، و اعاققة الموت المبرمج Apoptosis للخلايا البنكرياسية بيتا ، زيادة التعبير الجيني لناقل GLUT-2 و الغلوكوكيناز في الخلايا البنكرياسية .

هرمونات البنكرياس

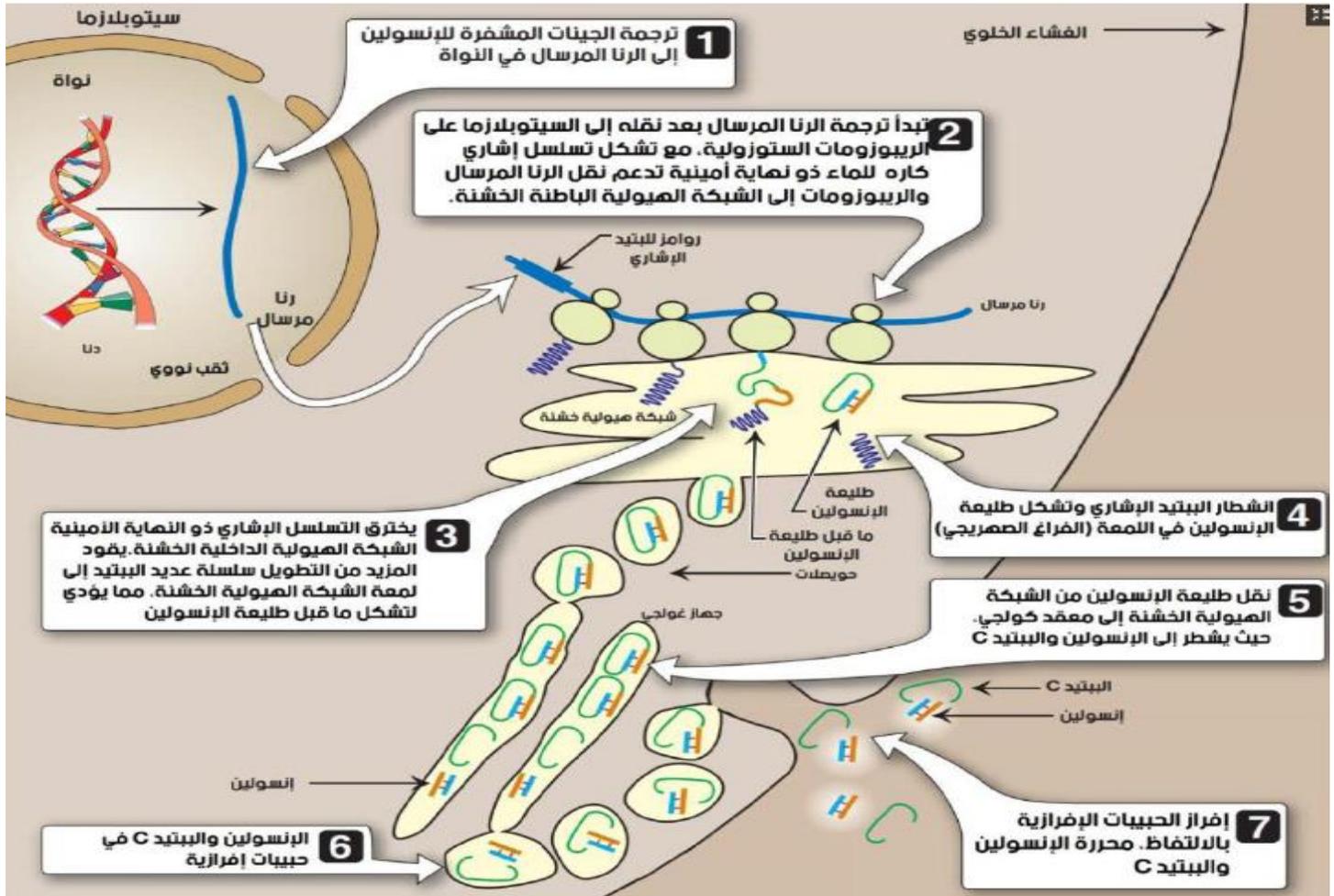
البنكرياس هو غدة مختلطة الإفراز فالقسم الخارجي منها يصب مفرزاته في القطعة الثانية من العفج ، أما القسم الداخلي فيصب مفرزاته في الدم (جزر لانغرهانس)

تحتوي جزر لانغرهانس في البنكرياس أنواعا عديدة من الخلايا المفرزة :

- ✚ الخلايا ألفا تفرز الغلوكاكون Glucagon و تشكل الغزارة النسبية 25%
- ✚ الخلايا بيتا تفرز الأنسولين Insulin و تكون الغزارة النسبية 75%
- ✚ الخلايا دلتا تفرز السوماتوستاتين Somatostatin و تكون الغزارة النسبية 5%
- ✚ الخلايا F المفرزة لعديد الببتيد البنكرياسي Pencreatic polypeptide

1- الأنسولين Insulin:

هرمون ببتيدي ينتج ويفرز من قبل خلايا بيتا في جزر لانغرهانس ردا على ارتفاع الغلوكوز في الدم حيث يعمل على قبط سكر الدم من قبل خلايا الجسم . تتوضع المورثة المرمزة للأنسولين على الذراع القصير للصبغي 11. يصنع الأنسولين كقبل طليعة هرمون الأنسولين Pre-Proinsulin غير فعال حيوياً، الذي يتألف من 108 حمض أميني و يمتلك وزنا جزيئيا يعادل 11500 دالتون. في المرحلة الأولى من الاصطناع تتم بترجمة الجينات المشفرة



للأنسولين إلى mRNA في النواة ثم تبدأ ترجمة mRNA بعد نقله إلى السيتوبلازما على الريبوزومات السيتوزولية مع تشكل التسلسل القائي كاره للماء ذو النهاية الأمينية حيث تدعم نقل الرنا المرسل و الريبوزومات إلى الشبكة السيتوبلازمية الباطنية الخشنة و يخترق التسلسل الإرشادي الشبكة السيتوبلازمية الخشنة و يقود إلى المزيد من التطويل سلسلة عديدة الببتيد إلى لمعة الشبكة الخشنة لتشكيل ما قبل طليعة الأنسولين و تخضع ما قبل طليعة الأنسولين إلى إزالة الطليعية الإرشادية (وهي السلسلة التي توجه ما قبل طليعة الأنسولين إلى الشبكة السيتوبلازمية الخشنة) أو القادة ذو النهاية الأمينية (23 Amino acid) في الشبكة السيتوبلازمية الباطنية الخشنة مما يؤدي تشكيل جزيئة طليعة الأنسولين يعطي الشكل الضروري لتشكل الجسور ثنائية الكبريت المناسبة و نعاني هذه الجزيئة من تشطرات ببتيدي خاصة من قبل الإنزيمات بروتياز نوعية شبيهة بالتربسين و إنزيمات كربوكسي ببتيداز لتشكل الأنسولين الفعال و الببتيد C الذي لم يعرف للببتيد C فعالية حيوية و لكن يتميز بعمر نصفي أطول من الأنسولين و بالتالي قياس كمية الببتيد C تعطي نتائج أدق من قياس الأنسولين نفسه و يستخدم كمؤشر بكون الأنسولين داخلي المنشأ.

1-1 فعالية الأنسولين:

غالبية المركبات البروتينية ذات الفعالية الحيوية لها شكل غير فعال (Pre/ Pro) و شكل فعال و تكون السلسلة في الشكل الغير فعال أطول مما سبق نستنتج أن للأنسولين ثلاث أشكال:

❖ ما قبل طليعة الأنسولين Pre-proinsulin: وهو أطول شكل للأنسولين و يتكون من سلاسل A, B, C بالإضافة إلى الببتيد القائي (التسلسل الإرشادي) و هو عبارة عن ببتيد غير فعال و لايحيو جسور كبريتية . يقوم التسلسل القائي الكاره للماء بتوجيه الجزيء نحو الشبكة الهيولية الباطنية ثم يتم إزالته لتشكيل طليعة الانسولين.

❖ طليعة الأنسولين Proinsulin: هو ببتيد أقصر قليلا من ما قبل طليعة الأنسولين و يتكون من السلاسل الثلاث A, B, C حيث ترتبط الحمض الأميني الأرجينين في السلسلة C مع الحمض الأميني الغلايسين الموجود في بداية السلسلة A و كذلك يرتبط الحمض الأرجينين من الطرف الثاني للسلسلة C مع التريوتين في نهاية السلسلة B و تبدأ فية الجسور الكبريتية بالتكوين بين السيستئين و السيستئين إما ضمن السلسلة الواحدة (A6-A11) أو بين السلسلتين A و B في المواضع (A7-B7) ، (A20- B19) و وجود هذه الجسور ضروري لعمل الأنسولين الفعال حيث تنقطع في النهاية السلسلة C عن السلسلتين A, B لتعطي الأنسولين الفعال

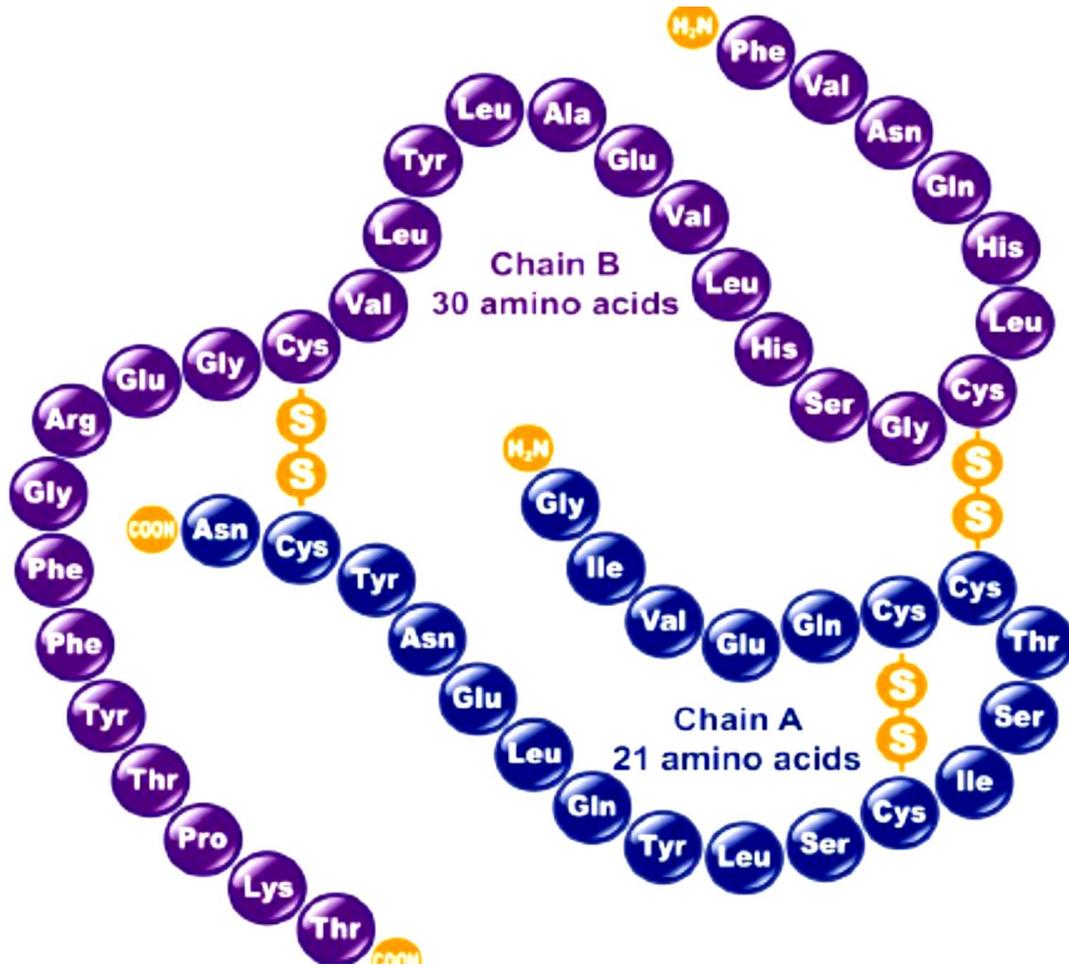
❖ الأنسولين Insulin: هو اقصر أشكال الأنسولين ، يحتوي 51 حمض أميني ينتج عن قطع السلسلة C في طليعة الأنسولين بواسطة بروتياز (كما ذكرنا سابقا) يتكون من سلسلتين منفصلتين

➡ السلسلة A تتألف من 21 حمض أميني تبدأ بالنهاية الأمينية الغلايسين و تنتهي بالنهاية الكربوكسيلية الحرة للاسباراجين و جسور كبريتي بين الحمضي ألأمينيين ستة و احدى عشر.

➡ السلسلة B و تتألف من ثلاثون حمض أميني تبدأ بحمض أميني فينيل ألانين من طرف النهاية الأمينية الحرة و ينتهي بالنهاية الكربوكسيلية للتيرونين.

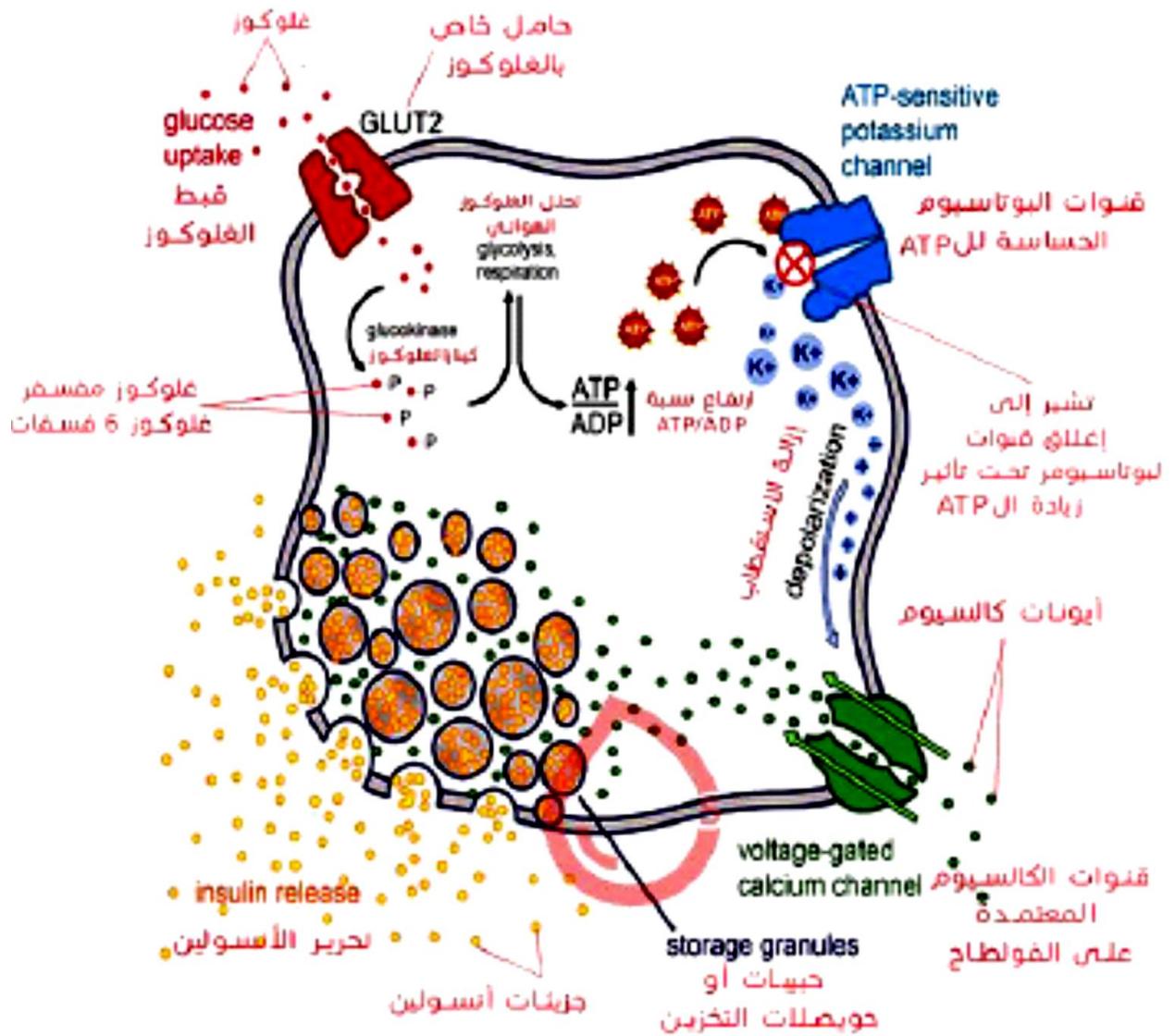
ترتبط السلسلتان مع بعضهما بجسري كبريتيين كما وجدنا

عمره النصفى يتراوح بين 5 إلى 10 دقائق و يتكوثر الانسولين مشكلا حبيبات على شكل بلورات تتكون من ذرتي زنك و ست جزيئات أنسولين و ليتم تخزينه في الحويصلات لحين الحاجة لها.



1-2 إفراز الأنسولين:

يتواجد الأنسولين ضمن الحويصلات الإفرازية في الخلايا بيتا البنكرياسية، فعند تناول وجبة غذائية متوازنة و تحتوي كربوهيدرات سيحدث هضم و امتصاص السكريات و ارتفاع مستوى الغلوكوز في الدم (300mg/ dl) هذا يؤدي إلى ارتفاع غلوكوز فيزيولوجي أي يجب إعادته إلى المستوي الطبيعي و يتم ذلك وفق الآلية التالية: دخول الغلوكوز خلايا بيتا بواسطة ناقل Glut-2 يفسر الغلوكوز بواسطة الغلوكوكيناز و يتشكل غلوكوز -6 - فوسفات حيث يدخل سبيل التحلل السكري ثم دورة كريبس مما يؤدي لارتفاع مستوى ATP بالنسبة لـ ADP مما يؤدي على إغلاق قنوات البوتاسيوم الحساسة لـ ATP حيث يؤدي ذلك إلى زوال الاستقطاب و كنتيجة لذلك تفتح قنوات الكالسيوم الحساسة لفرق التوتر الكهربائي Voltage sensitive Ca²⁺ channels و بالتالي تتدفق أيونات الكالسيوم إلى داخل الخلية البنكرياسية يؤدي إلى ارتفاع تركيزها في العصارة الخلوية مما يؤدي إلى إلتحام الحويصلات الإفرازية الحاوية على الأنسولين بالغشاء السيتوبلازمي و تحرر الأنسولين إلى خارج الخلية.



3-1 العوامل المؤثرة في تنظيم إفراز الأنسولين:

(a) الجلوكوز: يعتبر الجلوكوز أكبر منظم فيزيولوجي لإفراز الأنسولين حيث أن ارتفاع مستوى الجلوكوز البلازمي ينبه إفراز الأنسولين و عتبة التركيز للإفراز هو تركيز جلوكوز بلازمي 80-100 mg / dl و تصل الاستجابة القصوى في مستويات الجلوكوز بين 300-500 mg / dl . إن الآلية الدقيقة التي يؤثر من خلالها الجلوكوز على إفراز الأنسولين غير واضحة . تتمثل إحدى الآليات المحتملة التي ذكرناها سابقاً حول إفراز الانسولين من خلايا بيتا البنكرياسية.

(b) العوامل الهرمونية : ينبه الهرمون المعدي السيكرتين بالإضافة لبقية الهرمونات المعدية المعوية الأخرى التي تتحرر بعد تناول الطعام على إفراز الأنسولين . يزداد إفراز الأنسولين بالتعرض لمستويات عالية من هرمون النمو و الكورتيزول ، اللاكتوجين المشيمي ، الاستروجينات و البروجسترونات ، و ليس من الغريب أن يزداد إفراز الأنسولين خلال المراحل الأخيرة من الحمل .ربما يمارس التأثير السابق للهرمونات على إفراز الأنسولين من خلال زيادة رنا المرسل الخاص بما قبل طليعة الأنسولين و بزيادة

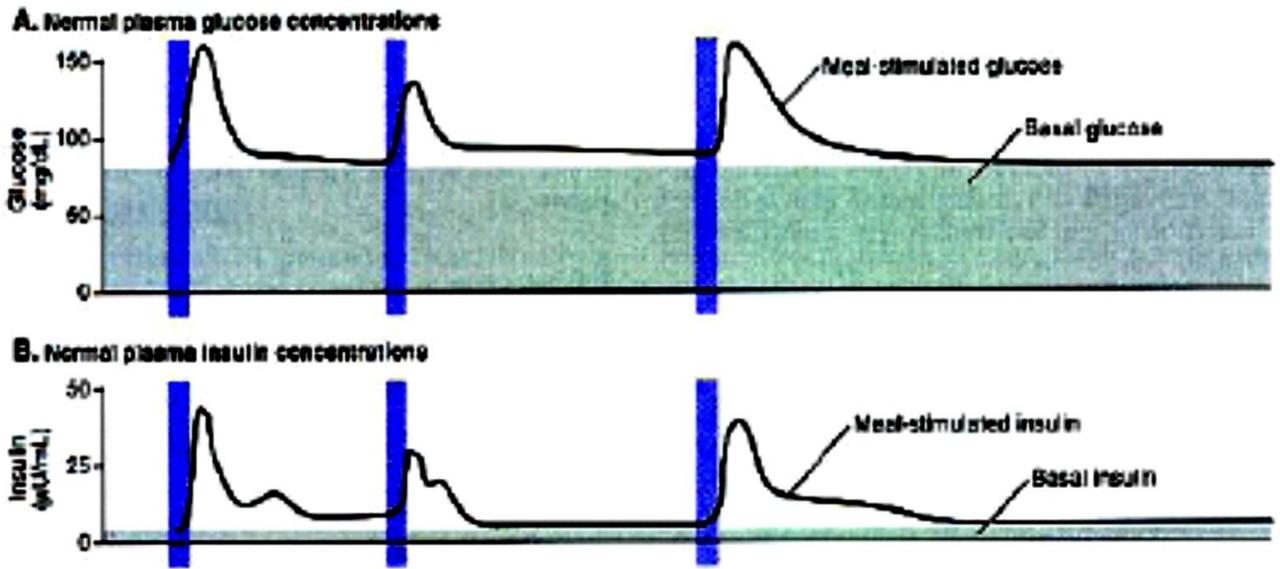
الإنزيمات المسؤولة عن تحويله إلى الأنسولين. و كذلك الهرمونات التي تملك مستقبلات بيتا الأدرينالية تعزز إفراز الأنسولين بينما مستقبلات ألفا –الأدرينالية تثبط إفراز الانسولين .

(c) العوامل الدوائية: تنبه عدة أدوية إفراز الأنسولين لكن مركبات السلفونيل يوريا هي التي تستخدم أكثر للمعالجة عند الانسان، مثل التلبوتاميد ، إلى تنبيه تحرر الأنسولين بآلية مختلفة عن التي يستخدمها الجلوكوز و حققت استخداما واسعا في معالجة النمط الثاني (غير المعتمد على الأنسولين) من الداء السكري.

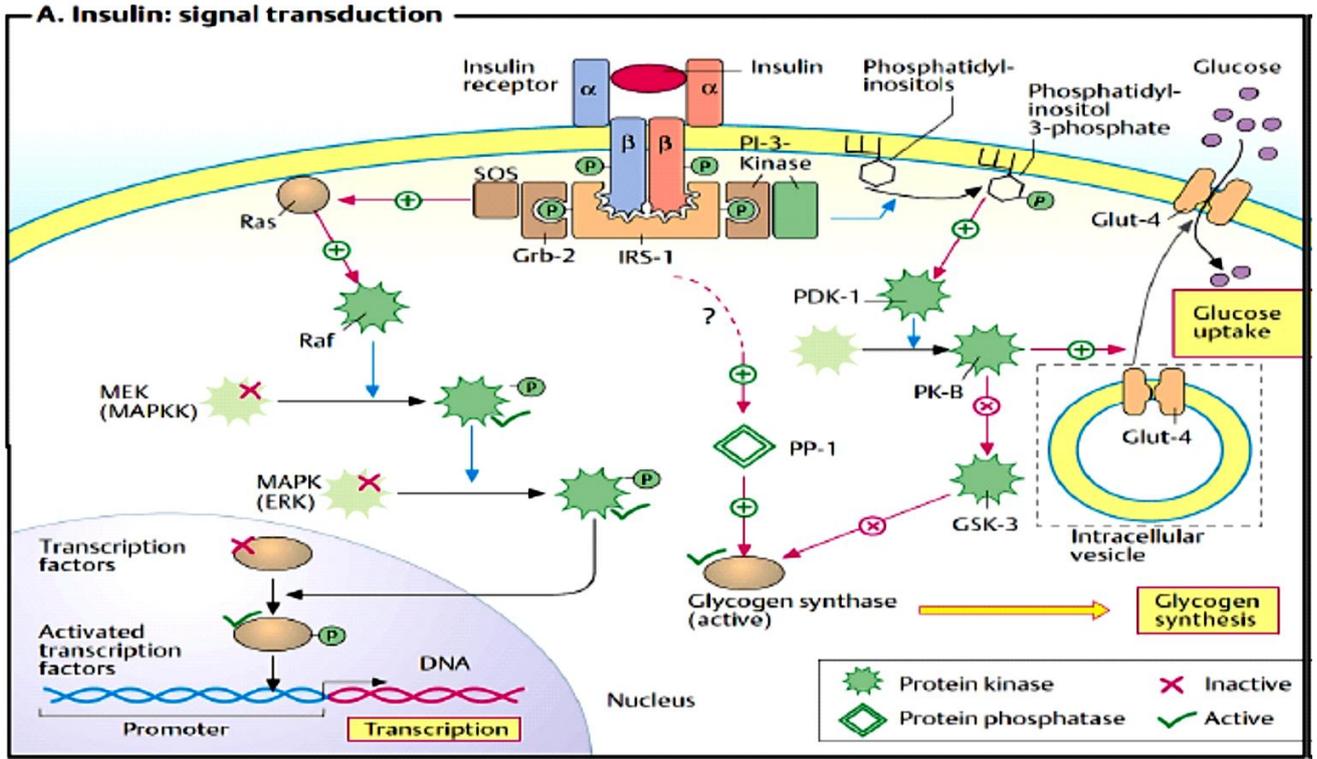
(d) الحموض الأمينية : يحرض الإرتفاع العابر للحموض الأمينية الذي يحدث بعد وجبة غنية بالبروتينات على الإفراز الفوري للأنسولين.

4-1 مستقبلات الانسولين:

يتوسط الأنسولين تأثيراته المختلفة من خلال الارتباط بمستقبلات نوعية تتوضع على الاغشية الخلوية لمعظم الأنسجة مثل الكبد و العضلات و النسيج الشحمية . و يمكن أن تجري الافعال المتنوعة للهرمون خلال ثواني أو دقائق (نقل الجلوكوز و الحموض الأمينية ، فسفرة البروتينات ، تنشيط الإنزيمات و تثبيطها، تخليق الرنا . أو بعد بضع ساعات مثل تخليق البروتين و الدنا و نمو الخلية. فمثلاً نلاحظ ان للأنسولين مستويات قاعدية تتراوح بين 0.5-1 µl U/ ml . ترتفع هذه المستويات بالتزامن مع الوجبات الغذائية (الأعمدة الزرقاء) و ارتفاع الجلوكوز



يوضح المخطط التالي تأثير الوجبات الغذائية على تركيز كل من الجلوكوز (مخطط A) والانسولين (مخطط B).



تتوضع مستقبلات الأنسولين على سطح الخلية و هي عبارة عن بروتين سكري مكون من اربع قسيمات متغايرة ، مؤلف من وحدتين ألفا و وحدتين بيتا مرتبطة ببعضهما بروابط ثنائية الكبريت و يضاف الغليكوزيل لكلا الوحدتين تحت الوحدة ألفا هي مكونه خارج خلوية ترتبط بالأنسولين بينما يملك البروتين السيتوبلازمي للوحيدة بيتا فعالية تيروزين كيناز إضافة إلى موقع فسفرة ذاتية و عليها تقع مسؤولية نقل الإشارة و الفعل الأنسوليني. يتركب و يتقوض مستقبل الأنسولين بشكل ثابت و يبلغ عمر النصف له بين 7-12 ساعة حيث يصطنع مستقبل الأنسولين في الشبكة الهيولية الخشنة و يضاف إليها جزيئات السكر في جهاز غولجي .

عند ارتباط الأنسولين مع مستقبله فنتفسر ثمالات التيروسين الموجودة ضمنه ذاتيا ، مما يسمح لبروتينات ال IRS-1 بالتعرف عليه و الارتباط به و نحصل على عدة انواع من استجابات :

➤ استجابة استقلابية: تتمثل في زيادة انتاج الغليكوجين عبر تفعيل إنزيم PP-1 و إنزيم غليكوجن سينتاز بشكل أساسي في الكبد

➤ استجابة متمثلة بانقال التنبيه إلى بروتين RAS: الذي يكون ملتصقا بالجدار الداخلي للغشاء السيتوبلازمي عن طريق جذر كاره للماء و يتفعل خلال الكيناز التي تتفعل فيه البروتينات بالفسفرة وصولاً إلى التأثير التعبير الجيني.

➤ استجابة متمثلة بزيادة اصطناع ناقل الغلوكوز- 4 و اندماجه مع الغشاء و بالتالي زيادة قبط الغلوكوز

5-1 التأثيرات الاستقلابية للأنسولين:

يؤثر الأنسولين بشكل أساسي في استقلاب كل من السكريات و البروتينات و الشحوم و يتجلى هذا التأثير في النسيج التالية:

❖ العضلات الهيكلية:

- يزيد قبط العضلات للجلوكوز من الدم وكذلك الفوسفات غير العضوي و الكالسيوم و البوتاسيوم و زيادة العمليات الاستقلابية من إنشاء الغليكوجين العضلي و تحلل الجلوكوز و زيادة أخذ الحموض الأمينية و إصطناع البروتينات في أغلب الأنسجة وكذلك زيادة قبط الحموض الدسمة و تشكيل ثلاثيات الغليسريد

❖ خلايا الكبد: يزيد الأنشولين من اصطناع الغليكوجين و يعمل على تحريض اصطناع البروتينات على مستوى ترجمة mRNA فقط و هو مثبط قوي لتحلل الدسم في الكبد

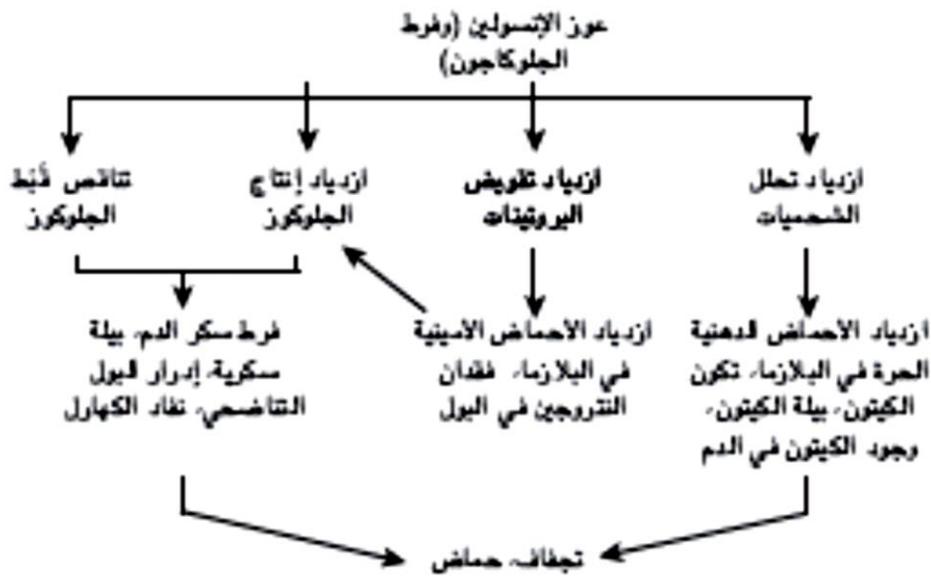
❖ النسيج الشحمية يزيد من قدرة الخلية لقبط الجلوكوز و يزيد من تحلل السكر عن طريق دورة كريبس و طريق البنتوز فوسفات لتأمين الطاقة اللازمة و أستيل كو إنزيم A لاصطناع الحموض الدسم و و زيادة أسترتها. و بالتالي مثبط قوي لتحلل الدسم في النسيج الشحمية.

6-1 عوز الإنسولين :

يمكن إدراك الدور الأساسي للإنسولين في أيض السكريات و الشحميات و البروتينات بشكل أفضل بتفحص عواقب عوزه عند الإنسان . حيث يكون المظهر الأساسي للداء السكري هو فرط سكر الدم Hyperglycemia و الذي ينجم عن

- نقص دخول الجلوكوز إلى الخلايا
- نقص الانتفاع من الجلوكوز في النسيج المختلفة
- زيادة انتاج الجلوكوز في الكبد

الأعراض الرئيسية لعوز الإنسولين هي : البوال ، العطاش ، نقص الوزن رغم الوارد الحر وري الكافي ، كيف تعطل هذه الأعراض .



عند الناس الطبيعيين نادرا ما يتجاوز مستوى الغلوكوز في البلازما 120 mg / dl و لكن عند المصابين بعوز الفعل الانسوليبي يكون مستوى الغلوكوز بشكل أعلى من ذلك . بعد أن يصل مستوى الغلوكوز حد معين (أكثر من 180 mg / dl) و هو تجاوز العتبة الكلوية ، يفرز السكر في البول (بيليه سكرية) و يزداد حجم البول بسبب الادرار الحلولي، و يترافق ذلك مع خسارة حتمية للماء و هذا بدوره يؤدي إلى التجفاف (فرط الأسمولية) و زيادة العطش و فرط شرب الماء و تسبب بيليه السكرية خسارة للسعرات حيث تؤدي هذه الخسارة عندما تقترن مع الخسارة بالنسيج العضلي و الشحمي إلى نقص و خيم في الوزن على الرغم من زيادة الشهية و المدخول الحروري السوي أو الزائد. يتناقض اصطناع البروتينات في غياب الأنسولين و يعود ذلك جزئيا إلى تناقص نقل الأحماض الأمينية إلى العضلات (تعمل الأحماض الأمينية كركائز في استحداث السكر) لذلك يكون الأفراد الذين لديهم عوز الأنسولين في توازن نتروجيني سلبي. و يغيب فعل الأنسولين المضاد لتحلل الشحوم لذلك ترتفع مستويات الأحماض الدسمة في البلازما و عندما يجري تجاوز سعة الكبد على أكسدة الأحماض الدسمة إلى غاز ثاني أوكسيد الكربون فإنه يتراكم كل من حمض β - هيدروكسي بوتيريك و حمض أسيتو أسيتيك (فرط كيتون الجسم) و يقوم الجسم في البداية بتعديل تراكم هذه الأجسام الكيتونية من خلال زيادة خسارات من ثاني أوكسيد الكربون في التنفس و لكن اذا لم يتم ضبط ذلك باعطاء الأنسولين يحدث حمض أبضي و خيم و يموت المريض في السبات السكري و الشكل – في الاعلى – يوجز الفيزيولوجيا المرضية لعوز الأنسولين.

يساهم الأنسولين في استعمال الغلوكوز في الخلية حيث يتحول الغلوكوز المهضوم في الشخص الطبيعي إلى طاقة من خلال سبيل تحلل السكر و يخزن من 30% - 40% منه بشكل دهن و الباقي يتحول إلى الغليكوجين . و في غياب الأنسولين ينقص تحلل السكر و تعاق العمليات الابتنائية في تكون الغليكوجين و تكون الدسم و في الحقيقة تنقلب فقط 5% من الحمولة الغليكوزيدية المهضومة إلى دسم عند السكريين الذين يعوزهم الأنسولين. يزيد الأنسولين تحلل السكر الكبدي بزيادة فعالية و كمية عدد الإنزيمات أساسية و التي تتضمن الغلوكوكيناز ، فوسفو فركتو كيناز ، بيروفات كيناز و يزيد تحلل السكر إلى زيادة استعمال الغلوكوز فيتناقص بشكل غير مباشر تحرر الغلوكوز إلى البلازما و يخفض ايضا الأنسولين غلوكوز- 6 -فوسفاتاز . و يقوم الأنسولين في العضلات الهيكلية بتحريض دخول الغلوكوز من خلال الناقل و يزيد أيضا فعالية الهكسوكيناز الذي يفسر الغلوكوز و يتهلأيضه. و ينبه الأنسولين تكون الشحميات في النسيج الشحمي بتأمين أسيتيل كواينزيم أ و NADPH اللازمين لاصطناع الأحماض الدهنية ، و بالحفاظ على مستوى سوي من أسيتيل كواينزيم أ كربوكسيلاز، و بتوفير الغليسول المشترك في اصطناع TAG .

2- الغلوكاكون Glucacon:

يصطنع الغلوكاكون من قبل خلايا ألفا في البنكرياس و هو عديد ببتيد وحيد السلسلة . يتألف من 29 حمض أميني. الكبد هو الهدف الأول لفعل الغلوكاكون حيث يرتبط بمستقبلات خاصة في الغشاء السيتوبلازمي للخلية الكبدية و تفعيل طريق ال cAMP و هذه تفعّل الفوسفوريلاز الذي يعزز معدل التقويض الغليكوجيني – كما مر معنا سابقا- و يثبط أيضا إنزيم صانع الغليكوجين. و في هذا التأثير هناك هرمون و نوعية نسيجية حيث أن الغلوكاكون ليس له تأثيراً على تحلل الغليكوجين في العضلات بينما الالبينفرين فعال في العضلات و الكبد. حيث الغلوكاكون يفرز استجابة لنقص مستوى السكر في الدم بينما الأدرينالين يفرز نتيجة الخوف و التوتر كما نعلم. ينبه مستوى cAMP المرتفع انقلاب الحموض الأمينية إلى الغلوكوز و ذلك بتحريض عدد من الإنزيمات الداخلة في مسرب

استحداث السكر و الأساس في ذلك كله هو PEPCK . و الغلوكاكون هو عامل قوي في حل الدم ، فهو يزيد من مستوى cAMP في الخلايا الشحمية و هذا يفعل الليياز الحساس للهرمون

الإنزيمات التي تتعرض لارتفاع نسبة الإنسولين للجلوكاجون والتي تكظم بانخفاض هذه النسبة

الجلوكوكيناز

الإنزيم المشطر للسيترات

كربوكسيلاز أسيتيل-CoA

مختزلة HMG-CoA

كيناز البيروفات

6- فسفوفركتو-1-كيناز

6- فسفوفركتو-2-كيناز/فركتوز-2،6-ثنائي فسفاتاز

الإنزيمات التي تتعرض بانخفاض نسبة الإنسولين للجلوكاجون والتي تكظم بارتفاع هذه النسبة

جلوكوز-6-فسفاتاز

كربوكسي كيناز فسفواينول البيروفات (PEPCK)

فركتوز-6،1-ثنائي فسفاتاز

3- السوماتوستاتين Somatostatin :

تعود التسمية لأنه عزل أول مرة من تحت المهاد كعامل مثبط لإفراز هرمون النمو. و هو ببتيد حلقي يتربك كطليعة هرمونية كبيرة في خلايا δ من الجزر البنكرياسية. و يتحسس معدل تنسخ جينية السوماتوستاتين الطليعي بشكل مميز بال cAMP . يعالج الهرمون الطليعي أولاً إلى ببتيد ذي 28 حمضاً أمينياً و في النهاية إلى جزيء يحوي 14 حمض أمينى و يكون لكافة هذه الأشكال فعالية بيولوجية. بالإضافة إلى وجود السوماتوستاتين في الوطاء و خلايا البنكرياسية ، فهو يوجد في العديد من الأنسجة المعدية و المعوية حيث يعتقد أنه ينظم عدد من الوظائف و كذلك يتواجد في مواقع عديدة من الجملة العصبية المركزية حيث يلعب دور ناقل عصبي. يثبط السوماتوستاتين تحرير هرمونات خلايا الجزر الأخرى من خلال فعل جنيب الصماوي و باستخدام السوماتوستاتين بكميات دوائية فهو ينقص و بشكل ملحوظ حالة فرط كيتون الجسم المترافقة مع عوز الإنسولين الحاد و من الواضح أن ذلك عائد إلى قدرته على تثبيط تحرر الغلوكاكون الذي يرافق نقص الأنسولين. و ينقص أيضاً وصول الغذائية من السبيل المعدى المعوي إلى الدوران من خلال : إطالة تفرغ المعوي ، و ينقص من إفراز الغاسترين و انتاج الحمض المعوي، و ينقص الإفراز البنكرياسي خارجي الإفراز (الإنزيمات الهاضمة) .