دانشگاه پیام‌نور

بیوشیمی هورمون‌ها

دکتر رضا حاجی‌حسینی

ناشر: دانشگاه پیام‌نور
تابستان ۱۳۸۷

فصل اول

هورمون‌ها

هورمون‌های ترکیباتی هستند که توسط غدد درون‌ریز[1] ساخته می‌شوند، و سپس توسط جریان خون به اعضاء یا بافت‌های خاصی به نام بافت‌های هدف انتقال می‌یابند، تا عمل فیزیولوژی خود را به انجام برسانند.

منشأ رویانی: سلول‌های اپی‌تلیال مبنای رویانی اغلب غدد درون‌ریز می‌باشند و به‌نظر می‌آید که ستیغ عصبی[2] منشأ جنینی سلول‌های تعداد زیادی از غدد درون‌ریز باشد.

ساختمان شیمیایی هورمون‌ها

طبقه‌بندی هورمون‌ها براساس ساختمان شیمیایی آنها عبارت است از: استروئیدها، پلی‌پپتیدها و مشتقات آمینواسید و اسیدهای چرب.

هورمون‌ها همان‌طور که گفته‌شده توسط غده درون‌ریز ساخته‌شده و توسط پروسه‌ای اگزوسیتوز وارد جریان خون می‌شود. زمانی‌که هورمون از نوع پلی‌پپتیدی باشد، مشکل انتشار آن به فضای خارج سلولی غده و سپس به جریان خون پیش می‌آید. سوراخ‌ها یا شبکه‌های ریز موجود، در حل این مشکل کمک می‌کنند.

هنگامی‌که هورمون‌ها در جریان خون قرار گیرند، حرکت کرده و به‌سوی سلول هدف می‌روند که در آنجا با گیرنده‌های خود در سطح غشای سلول (مانند هورمون‌های پلی‌پپتیدی و بعضی از هورمون‌های مشتق‌شده از آمینواسیدها) و یا گیرنده‌های خود در

---

[1] Endocrine Glands
[2] Neural Crest

سیتوپلاسم و یا هسته سلول (هورمون‌های استروئیدی) متصل می‌شود.

هورمون‌های تیروئیدی نیز وارد سلول هدف گردیده و با رسپتور خاص خود در داخل هستهٔ سلولی تماس برقرار می‌نمایند. در صورتی‌که رسپتور کاتگولامین‌ها در غشاء سلولی قرار گرفته‌است.

سایر هورمون‌ها که دارای ساختمان پپتیدی باشند ممکن است یک تری‌پپتید و یا پپتیدهای با تعداد زیادتری اسید آمینه باشند مانند ADH = ۹ اسید آمینه، گلوکاکن = ۲۹ اسید آمینه ACTH = ۳۹ اسید آمینه ، پاراتیروئید = ۸۴ اسید آمینه و GH = ۱۹۱ اسیدآمینه.

همچنین گروهی از هورمون‌ها هستند که آخرین گروه، هورمون‌های گلیکوپروتئینی مانند TSH ، FSH، LH و HCG می‌باشند. این هورمون‌ها علاوه بر زنجیر پپتیدی حاوی یک ریشه کربوهیدرات نیز می‌باشند که نقش اصلی را در بروز خواص فیزیولوژی آنها به‌عهده دارد.

همچنین هورمون‌ها براساس شعاع عمل آنها به سه دسته: غدد درون‌ریز، غدد پاراکرین و غدد اتوکرین تقسیم می‌شوند.

شکل ۱-۱

بیوسنتز هورمون‌ها

هورمون‌ها ممکن است به‌صورت ملکول‌های تکمیل‌یافته و فعال توسط غدد درون‌ریز ساخته و ترشح گردند، مانند هورمون‌های آلدوسترون، هیدروکورتیزول، استرادیول، T_3 و کاتگولامین‌ها، برخی دیگر از هورمون‌ها ابتدا به‌صورت ملکول‌های پیش‌ساز و غیرفعال ساخته می‌شوند و سپس با تغییراتی که در ساختمان آنها رخ می‌دهد به‌صورت هورمون تکمیل‌یافته و فعال در

می‌آیند، مانند هورمون انسولین که به‌صورت پروانسولین توسط سلول‌های (بتا) از جزایر لانگرهانس لوزالمعده ساخته و ذخیره می‌شود. Pro POMA (opiomelanolortin) با ۲۸۵ اسیدآمینه می‌باشد که توسط یک ژن واحد ساخته می‌شود. این ملکول پپتیدی در اثر تقسیم‌شدن در مراحل بعدی هورمون‌های ACTH، MSH – ، MSH – ، بتالیپوتروپین، و بتاآندورفین را آزاد می‌نماید. تیروگلوبولین که در فولیکول‌های غده تیروئید وجود دارد.

این پروتئین در بین ۵۰۰۰ اسید آمینه خود تنها حاوی ۱۱۵ ریشه تیروزین است. که تعداد اندکی از بین آنها یُددار می‌باشند و برای آزادشدن این چند ملکول هورمون تمام ملکول تیروگلوبولین می‌بایست هیدرولیز و تجزیه گردد. تیروکسین T_4 مترشحه از تیروئید در هیپوفیز برای مهار TSH با ازدست‌دادن یک اتم یُد به T_3 که هورمون فعال‌تری است مبدّل می‌شود (در کبد هم همین‌طور). تستوسترون در بافت اعضاء فرعی تناسلی به دی‌هیدروتستوسترون تبدیل می‌شود و بالاخره DHEA که توسط غدد فوق کلیوی ساخته می‌شود ابتدا در کبد به آندرستن دیون و سپس در بافت چربی و یا در پوست به تستوسترون و یا استرادیول تبدیل می‌گردد.

انتقال پلاسمایی هورمون‌ها

در پلاسما هورمون‌های استروئیدی و هورمون‌های تیروئیدی با یک پروتئین حامل مانند آلبومین و یا گلوبولین‌های خاصی پیوندیافته و بدین‌گونه به‌طرف بافت‌های محیطی و بافت‌های هدف انتقال می‌یابند، میل ترکیبی بیشتر هورمون‌ها با آلبومین بسیار کم و پیوند آنها ضعیف و غیراختصاصی است، در حالی‌که هر هورمون قادر است با پیوندی پایدارتر با یک گلبولین خاص خود ترکیب شود.

باید دانست که یک هورمون تا زمانی که به‌صورت پیوند با پروتئین حامل می‌باشد غیرفعال بوده، تجزیه نمی‌شود و قابل دفع توسط کلیه‌ها نمی‌باشد و به همین دلیل نیمه‌عمر پلاسمایی هورمون‌های پپتیدی و همین‌طور کاتکولامین‌ها که در پلاسما آزاد بوده و با پروتئین حامل پیوندی ندارند چند دقیقه‌ای بیش نیست، نیمه عمر هورمون‌های استروئیدی چندین ساعت و نیمه عمر هورمون‌های تیروئیدی چند روز است.

بافت‌های هدف

یک هورمون ممکن است دارای یک یا چند بافت هدف باشد، مثلاً غدهٔ تیروئید تنها

بافت هدف برای هورمون TSH از هیپوفیز قدامی است، درصورتی‌که هورمون انسولین دارای چندین بافت هدف است، به‌طوری‌که نتیجهٔ اثر این هورمون در بافت عضلانی افزایش عمل جذب و اکسیداسیون گلوکز، در بافت چربی تسریع عمل چربی‌سازی، در بافت کبدی و سلول‌های لنفوسیت انتقال بیشتر اسیدهای آمینه به داخل سلول و در کبد و عضله افزایش عمل پروتئین‌سازی می‌باشد.

نحوهٔ تنظیم تولید و ترشح هورمون‌ها

گرچه نقش اصلی در تنظیم میزان تولید و ترشح هورمون‌ها را در یک طرف غده ترشح‌کننده و از طرف دیگر بافت هدف به‌عهده دارد. ارتباط اینها به کمک ترکیبات واسطی که حامل پیام‌ها از بافت هدف برای غده ترشح‌کننده می‌باشند، برقرار می‌شود، ترکیبات واسط قادرند به دو طریق عمل خود را انجام دهند.

Positive Feedback = Negative Feed Back =

در تنظیم منفی به عنوان مثال افزایش غلظت گلوکز در خون (پس از صرف غذا) موجب ترشح بیشتر انسولین می‌گردد و انسولین بر روی بافت‌های مختلف اثر نموده جذب و مصرف گلوکز توسط این بافت‌ها را تسریع می‌نماید.

ب) در تنظیم مثبت Positive Feedback از این گروه هورمون‌ها استرادیول و پروژسترون را می‌توان نام برد که غلظت زیاد آنها در خون موجب ترشح سریع و زیاد هورمون LH از هیپوفیز قدامی می‌گردد و غلظت زیاد هورمون LH بر روی فولیکول‌های دوگراف در تخمدان‌ها اثر نموده موجب وقوع تخمک‌گذاری[1] و تشکیل جسم زرد[2] و در نهایت امر ادامه تولید و ترشح هورمون‌ها استرادیول و پروژسترون می‌گردد.

پروتئین‌های پذیرنده[3]

تمام هورمون‌ها برای به انجام‌رساندن نقش بیولوژی خود ابتدا با یک پروتئین پذیرنده

---

1. Ovulation
2 . leuteinization
3 . Reecptor

خاص که در غشاء و یا در داخل سلول قرار گرفته پیوند می‌یابند و بافت هدف بافتی است که دست‌کم حاوی یک رسپتور برای هورمون مربوط باشد. هر رسپتور دارای دو جایگاه فعال می‌باشد یکی جایگاه فعال گیرنده که عمل آن شناسایی و برقراری پیوند با هورمون می‌باشد و دیگری جایگاه فرستنده پیام‌های بیولوژی با پیام‌هایی که در نهایت امر با تغییر فعالیت یک یا چند آنزیم خاص موجب تنظیم اعمال داخل سلولی می‌گردند. رسپتور هورمون‌های پپتیدی، پروتئینی و گلیکو پروتئینی در غشاهای سلولی و رسپتور هورمون‌های استروئیدی و تیروئیدی به‌ترتیب در سیتوپلاسم و یا هسته سلول هدف قرار گرفته‌اند.

لازم به تذکر است که تعداد گیرنده در سلول ثابت نیست و با چرخه سلولی و یا حالت‌های مختلف سلول تغییر کند. به‌همین دلیل ممکن میران پاسخگویی سلول به هورمون کم و زیاد شود و یا حتی از دست بدهد.

تنظیم فعالیت رسپتور

تعداد و نیز فعالیت رسپتور در سلول هدف متغیر بوده و متناسب با نیازهای فیزیولوژی سلول قابل تنظیم می‌باشد، همین‌طور برخی بیماری‌ها و یا داروها نیز قادرند بر روی تعداد و فعالیت رسپتور تأثیر داشته‌باشند. پژوهش‌های اخیر نشان داده که رسپتورهای موجود در غشای سلول که تحت تأثیر هورمون‌های بتا آدرنرژیک[1] قرار داده شده‌اند. پس از مدتی حساسیت خود را از دست داده و در اثر افزودن بیشتر هورمون دیگر قادر به فعال‌کردن آدنیلات سیکلاز نمی‌باشند. سلول هدف به هر طریق ممکن است حساسیت خود را در برابر هورمون از دست بدهد، اول اینکه ملکول‌های رسپتور از سطح غشاء به داخل سلول بازگردند.[2]، بدیهی است که خارج‌نمودن هورمون از محیط سلول هدف منجر به بازگشت رسپتور به سطح غشاء سلولی و حساسیت مجدد سلول در برابر هورمون می‌گردد.

دوم اینکه رسپتور بدون اینکه تغییر مکان دهند و یا اینکه از تعداد آنها کاسته شود، در اثر واکنش‌های فسفریلاسیونی (تغییرات در اتصال‌های کووالانس) که وابسته به سیستم AMPC می‌باشند حساسیت خود را از دست می‌دهند و دیگر قادر به فعال‌کردن آنزیم آدنیلات سیکلاز نمی‌باشد.

---

[1] . - Adrenergic
[2] . Down Regulation

بیماری‌های ناشی از اختلالات رسپتور

تاکنون سه گروه بیماری‌ها در رابطه با رسپتور شناسایی شده‌اند: در این گروه عامل اصلی بروز بیماری وجود آنتی‌کر ضد رسپتور در بدن می‌باشد.

الف) Acanthosis nigricans یا بیماری مقاومت در برابر انسولین. در این بیماری پادتن با رسپتور ترکیب‌شده و از پیوندشدن انسولین با آن ممانعت می‌نماید. همین‌طور در بیماری آسم (تنگی نفس) ترکیب‌شدن پادتن با رسپتور مانع پیوندشدن هورمون بتا – آندرنرژیک با آن می‌گردد.

ب) Graves disease که یک نوع پرکاری غدهٔ تیروئید (هیپروتیروئیدی) می‌باشد، در این بیماری ترکیب‌شدن پادتن با رسپتور هورمون TSH کمپلکسی ایجاد می‌نماید و از این راه اثر هورمون TSH را تشدید نموده موجب پرکاری تیروئید می‌گردد.

ج) Meyas the niagravis که یک نوع فلج مزمن عضلانی می‌باشد، در این بیماری ترکیب‌شدن پادتن با رسپتور استیل کولین موجب مانع اثر استیل کولین در اتصال بروموسکولار می‌شود، که موجب فلج عضله می‌شود و یا تعداد رسپتورها را زیاد می‌کند که نارس هستند و قادر به پیوند با هورمون استیل کولین نیستند.

در این گروه اثری از پیوند هورمون – رسپتور نیست (شاید در این بیماری فقدان رسپتور یا معیوب‌بودن آن باشد،) دیده نمی‌شود. دیابت بیمزه نفروژنیک که علت آن فقدان احتمالی رسپتور هورمون ADH می‌باشد و نیز بیماری پزودوهیپوپار تیروئیدی که به علت فقدان رسپتور هورمون PTH بروز می‌کند، از این نوع می‌باشد.

در گروه سوم از این بیماری Obesity.و Diabet II می‌باشد که در این بیماری‌ها رسپتور به‌خودی خود جابه‌جاشده و از سطح غشاء سلول‌های هدف (بافت چربی، عضله، کبد) دور شده‌اند. و در نتیجه تعداد آنها در سطح غشاء کاهش‌یافته به‌طوری‌که با وجود زیادبودن غلظت انسولین در خون غلظت گلوکز در خون افزایش می‌یابد.

طرز عمل هورمون‌ها

هورمون‌ها را بر مبنای مکان قرارگرفتن رسپتور آنها در سلول هدف به دو گروه تقسیم می‌نمایند:

گروه ۱. Intracellular receptor . رسپتور این هورمون‌ها در داخل سلول هدف قرار گرفته‌است این هورمون‌ها همگی از کلسترول مشتق شده‌اند به‌استثنای هورمون‌های تیروئیدی

که از مشتقات آمینواسیدی می‌باشند. گلوکوکروتیکوئیدها – مینرالوکورتیکوئیدها – استروژن‌ها، پروژسترون‌ها، آندروژن‌ها، T_3و T_4 و کلی تریول ۱,۲۵ $(OH)_2D_3$ از این نمونه می‌باشند.

گروه ۲. Surfaces receptor رسپتور این هورمون‌ها در غشاء سلول هدف قرار گرفته است.

در این هورمون‌ها کمپلکس «هورمون رسپتور» به کمک ترکیبات واسطی که پیامبر دوم نامیده می‌شوند (هورمون پیامبر اول محسوب می‌شود) عمل می‌نمایند.

هورمون‌های گروه دوم را می‌توان براساس نوع پیامبر دوم به سه دسته تقسیم نمود:

۱. دسته A. در این هورمون‌ها AMP حلقوی پیامبر دوم می‌باشد. ACTH، LH، TSH، HCG، MSH، LPH (لیپوتروپین)، Angiotensisn II، ADH، PTH، کلسی‌تونین، گلوکاکن، کاتکول آمین‌های بتا آدرنرژیک، $_2$ آدرنرژیک کاتکوا آمین‌ها، سوماتوستاتین، CRH، اوپیوئیدها، مثال‌هایی از این نوع هستند.

۲. دسته B. پیامبر دوم در این دسته یون کلسیم (Ca^{++})و یکی از مشتقات فسفا تبدیل اینوزیتول می‌باشد. وازوپرسین، TRH (تیروتروپین) α_1آدرنرژیک، آنژیوتنسین II، GnRH به‌عنوان نمونه می‌باشد، استیل کولین (موسکارین) که هنور پیامبر دوم آنها به‌خوبی شناخته نشده‌است و به نظر می‌آید که این هورمون‌ها اثرات متابولیسمی خود را به کمک یک مکانیسم متفاوت و هنوز ناشناخته انجام می‌دهند. مثل انسولین، II، I، IGF(Insulinlike)، GH، PRL (پرولاکتین) CS (Chorionic somatomammotropin)، NGF (Nerve growth factor) EGF (Epiderma growthfactor)، FGF (Fibroblast growth factor)، اکسی توسین.

طرز عمل هورمون‌های گروه I

هورمون‌های استروئیدی. که از کلسترول مشتق می‌شوند و کم و بیش دارای خواص لیپیدی می‌باشند از غشای کلیه سلول‌ها به آسانی عبور می‌نمایند و با رسپتور خود که دارای میل ترکیبی و ویژگی بسیار زیادی برای آنها می‌باشد پیوند می‌یابند و کمپلکس استروئید – رسپتور در تحت شرایط خاصی از درجه حرارت و غلظت نمکی فعال می‌گردد، در اثر تغییراتی که در اندازه، شکل فضایی و بار الکتریکی آن ایجاد شود توانایی پیوندیافتن با کروماتین سلول را پیدا می‌کند و سرانجام پیوندیافتن کمپلکس

فعال‌شده با جایگاه خاصی از رشته DNA و در مرحله رونویسی صورت می‌گیرد.

هورمون‌های تیروئیدی. رسپتور این هورمون فقط در هستهٔ سلول هدف وجود دارد، در سطح DNA و در مرحله رونویسی و ساخته‌شدن mRNA و سرانجام سنتز پروتئین‌های خاصی مانند هورمون رشد، آنزیم مالیک و آنزیم اسید چرب‌ساز شرکت می‌نمایند.

طرز عمل هورمون‌های گروه II

۱. دسته A : هورمون‌هایی که پیامبر دوم آنها AMP حلقوی است cAMP به کمک آدنیلات سیکلاز از ATP مشتق می‌شود. این هورمون‌ها ممکن است بر روی آنزیم آدنیلات سیکلاز اثر محرک (H_s) یا اثر مهارکننده (H_i) داشته‌باشد.

هورمون‌هایی که آدنیلات سیکلاز را مهار می‌سازند. H_i	**هورمون‌هایی که آدنیلات سیکلاز را تحریک می‌کند.** H_s
سورماتو استاتین آنژیوتالین II a_2آندرنرژیک‌ها اوپیوئیدها	گلوکاکن بتاآندرنرژیک‌ها ACTH CRH LH FSH ADH PTH hCG MSH MSH LPH کلسی تونین

آنزیم آدنیلات سیکلاز

در غشای سلول‌ها دو نوع پروتئین تنظیمی به‌منظور کنترل فعالیت آنزیم آدنیلات سیکلاز وجود دارد. این پروتئین‌ها هر دو وابسته به GTP بوده یکی از آنها اثر محرک‌کننده (G_s) و دیگری اثر بازدارنده (G_i) دارد. از نظر ساختمانی هر یک از این پروتئین‌ها یک ترایمر می‌باشد که از سه واحد پپتیدی کوچک‌تر به نام واحدهای ، ، تشکیل‌یافته است.

این دو پروتئین تنظیمی بر روی آنزیم آدنیلات سیکلاز که در جدار داخل

سیتوپلاسمی غشاء قرار گرفته اثر کرده فعالیت آن را تحریک و یا مهار می‌کنند، آنزیم آدنیلات سیکلاز نیز به نوبه خود و در حضور یون Mg^{++} واکنش تبدیل ATP به cAMP را در داخل سیتوپلاسم کاتالیز می‌نماید.

پیوند هورمون‌های H_s و H_i با رسپتورهای R_s و R_i به ترتیب موجب فعال‌شدن پروتئین‌های ناظم G_s و G_i می‌گردد. این واکنش به کمک یک ملکول GTP و در حضور یون Mg^{++} انجام‌پذیر است و منجر به تشکیل کمپلکس فعال $a_s - GTP$ و $a_i - GTP$ و جداشدن دو واحد پپتیدی و از پروتئین ناظم می‌گردد.

واحدهای a_s و a_i هر دو دارای خاصیت آنزیمی GTP – ase نیز می‌باشند. و قادرند با هیدرولیزکردن GTP و تبدیل آن به GDP کمپلکس‌های فعال $a_s - GTP$ و $a_i - GTP$ را تجزیه و مجدداً به تری‌مرهای غیرفعال اولیه مبدّل سازند.

به‌نظر می‌آید که هر دو پروتئین $(a_i - GTP\ ,\ a_s - GTP)$ به‌طور غیررقابتی و در جهت مخالف بر روی آنزیم اثر کرده و میزان فعال یا غیرفعال‌شدن آنزیم برآیندی از اثر آنها می‌باشد.

پروتئین کینازها

در پروکاریوت‌ها cAMP با پروتئین خاصی به نام CRP ، Catabolitc Regulatory Protein پیوند می‌یابد کمپلکس حاصل مستقیماً بر روی رشته DNA قرار گرفته در تنظیم واکنش‌های پروتئین‌سازی سلول تأثیر می‌گذارد.

در اوکاریوت‌ها cAMP با یک پروتئین ترامر به نام پروتئین کیناز پیوند می‌یابد.

پپتید Regulator

$$\text{۴}cAMP + R_2C_2 \longleftrightarrow (R\,\_\,2_c\,AMP)^{+2C} + 2C$$

C کاتالیزشده واحد کاتالیزکننده فعالیت آنزیمی دارد

۲C واحد کاتالیزکننده آنزیمی است که در حضور یون Mg^{2+} انتقال ریشه فسفات از ATP بر روی عوامل OH اسیدهای آمینه سرین و ترئونین در پروتئین‌های مختلف را کاتالیز می‌کند.

فسفوپروتئین‌ها

به‌نظر می‌آید که کلیه اثرات متابولیسمی cAMP در سیتوپلاسم سلول‌های اوکاریوت ازطریق واکنش‌های فسفریلاسیون پروتئین‌ها و یا واکنش‌های عکس یعنی جداشدن

ریشه فسفات از پروتئین فسفریله‌شده[1] انجام می‌گیرد.

اثرات بیوشیمی cAMP در واکنش‌های استروئیدسازی، متابولیسم قندها و چربی‌ها، رشد سلول‌ها، اثر تنظیم‌کننده در سطح ژن و همانندسازی که دارا می‌باشد، همگی به کمک پروتئین کینازهای خاص، فسفاتازهای خاص و یا حتی سوبستراهایی که قابل فسفریله‌شدن باشند انجام‌پذیر می‌گردد.

فسفودی استرازها

سلول‌های هدف قادرند اثر بیولوژی هورمون‌ها را که با افزایش cAMP در سیتوپلاسم آنها آغاز شده‌است را به راه‌های گوناگون متوقف نمایند یکی از این راه‌ها هیدرولیز cAMP (پیامبر دوم) به کمک آنزیم فسفودی استراز می‌باشد. استیل کولین با افزایش فعالیت فسفودی استراز موجب کاهش غلظت cAMP در سلول‌های تیروئید می‌گردد و در جهت مخالف، مشتقات متیله گزانتین (کافئین) با مهارکردن عمل فسفودی استراز باعث افزایش غلظت cAMP در داخل سلول‌های هدف و طولانی‌شدن اثر هورمون مربوطه می‌گردند.

فسفوپروتئین فسفاتازها

یکی از راه‌های متوقف‌ساختن اثر هورمون‌ها واکنش جداسازی ریشه فسفات از فسفوپروتئین (دفسفوریلاسیون) می‌باشد که به کمک آنزیم‌های فسفوپروتئین فسفاتاز انجام می‌گیرد. جالب اینکه فعالیت فسفاتازها نیز خود در اثر واکنش‌های فسفوریله‌شدن و یا دفسفوریله‌شدن قابل تنظیم است.

دسته B. هورمون‌هایی که پیامبر دوم آنها کلسیم و یا فسفاتیدیل اینوزیتید می‌باشد.

خلاصه

هورمون‌ها تنظیم‌کننده‌های شیمیایی می‌باشند که وارد خون می‌شوند و سپس از طریق جریان خون به بافت‌های هدف می‌رسند و موجب تغییر سرعت انجام واکنش‌های خاص می‌گردند. بافت هدف به بافتی اطلاق می‌گردد که دارای رسپتوریک هورمون ویژه باشد. در واقع هورمون‌ها اثر خود را بر روی آنزیم‌ها اعمال می‌نمایند. این اثر

---

[1] Dephosphoylation

می‌تواند کمی (تغییر بیان ژن سازنده آنزیم) و یا کیفی (تغییر فعالیت آنزیم) باشد. هورمون‌های محلول در چربی عمدتاً از طریق کمی و هورمون‌های محلول در آب از طریق کیفی باعث تغییر فعالیت آنزیم‌های مسئول انجام یک واکنش می‌گردند.

انواع طبقه‌بندی هورمون‌های عبارت‌انداز:

الف) طبقه‌بندی براساس فاصله محل تولید تا عمل
- ۱. آندوکرین: فاصله محل تولید تا عمل زیاد می‌باشد.
- ۲. پاراکرین: سلول تولیدکننده مجاور سلول هدف می‌باشد.
- ۳. اتوکرین: سلول تولیدکننده همان سلول هدف می‌باشد.

ب) طبقه‌بندی براساس ماهیت شیمیایی هورمون و محل رسپتور A محلول در آب (رسپتور غشایی)
- ۱. مشتق از اسید آمینه : کاته کولامین‌ها
- ۲. پپتید: انسولین، گلوکاگون، CRH
- ۳. پروتئین = هورمون رشد، پرولاکتین
- ۴. گلیکوپروتئین : FSH، LH، TSH، HCG

B – محلول در چربی (رسپتور درون سلولی)
- ۱. هورمون‌های تیروئیدی
- ۲. هورمون‌های استروئیدی

ج) طبقه‌بندی براساس غده ترشح‌کننده
- ۱. هورمون‌های تیروئید
- ۲. هورمون‌های هیپوفیز
- ۳. هورمون‌های هیپوتالاموس
- ۴. هورمون‌های تخمدان
- ۵. هورمون‌های بیضه

د) طبقه‌بندی هورمون‌های محلول در آب براساس نوع پیامبر ثانویه:
- ۱. cAMP، ACTH، TSH، FSH، LH، CRH، HCG، MSH، PTH، ADH، سوماستاتین، گلوکاگن، رسپتورهای بتا آدرنرژیک.
- ۲. cGMP، ANF (Atrial natriuretic factor) و NO (اکسیدنیتریک)
- ۳. فسفاتیدیل اینوزیتول یا کلسیم یا هر دو : ADH، GnRH، TRH، PDGF

۴. رسپتور a_1 آدرنرژیک، گاسترین، اکسی توسین، رسپتورموسکارینی، استیل کولین
۵. کیناز یا فسفاتاز: GH ، PDGF ، IGF_I ، IGF_{II} ، پرولاکتین، انسولین، هورمون رشد، اریتروپویتین

طبقه‌بندی براساس عملکرد بیوشیمیایی

۱. هورمون‌هایی که بر روی متابولیسم مواد سه‌گانه عمل می‌کنند: انسولین، گلوکاگن، هورمون رشد، آدرنالین، کورتیزول
۲. هورمون‌هایی که بر روی متابولیسم آب و مواد معدنی عمل می‌نمایند: مانند آلدوسترون – کلسی‌تریول– PTH ، ADH
۳. هورمون‌هایی که بر روی فعالیت غدد جنسی عمل می‌نمایند. FSH ، LH ، پروژسترون، تستوسترون

فصل دوم

هورمون‌های تیموس

هورمون‌های تیموس

۱. مقدمه

الف) پیش‌زمینه. بدیهی است که غده تیموس و پلی‌پپتیدهای متنوع تولیدشده توسط سلول‌های تیموسی نقش هورمونی در عملکردهای سیستم ایمنی ایفا می‌کنند. تعدادی از فاکتورهای به‌دست‌آمده به‌وسیله سلول‌های مشتق‌شده از تیموس که برای به کارانداختن یک سطح یا سطح دیگری در رشد و تولید آنتی‌بادی به‌وسیله سلول‌های تولیدکننده آنتی‌بادی ظاهر می‌شوند، حذف می‌شوند. این بحث به‌دلیل فقدان خصوصیات بیولوژیکی تعداد بسیار زیادی از این فاکتورها مختصر خواهد بود. تیموس که مهمترین مرکز تعدیل و تنظیم فعالیت‌های سیستم ایمنی است، ممکن است اجزائی را تولید کند که ترشح هورمون‌ها به‌وسیله دیگر غده‌ها را تنظیم می‌کند، برای مثال آزادی پرولاکتین از لاکتوتروف‌های هیپوفیز قدامی را می‌توان ذکر کرد. البته اگر تیموس هورمون‌هایی را تولید کند که ترشح هورمون‌های هیپوفیز قدامی را تنظیم کنند پس ممکن است تنظیم پس‌نوردی (فیدبکی) وجود داشته باشد که در مورد پرولاکتین، توضیحی برای افزایش قطعی آن در شرایط استرس را هدایت کند (فصل ده را ببینید). علاوه بر این ممکن است جالب باشد دانستن اینکه آیا وظایف تنظیمی پپتیدهای تیموسی روی دیگر سلول‌های تولیدکننده هورمون نیز مانند موادی که در سیستم ایمنی فعال هستند، باقی می‌ماند.

ب) سیستم ایمنی. تقریباً $۱۰^{۶}$–$۱۰^{۸}$ آنتی‌بادی اختصاصی وجود دارد که مربوط به ساختمان‌های مختلف آنتی‌بادی (اپی‌توپ‌ها) می‌شود، و با مولکول آنتی ژنتیک ویژه اندرکنش خواهد کرد و تنها قسمت کوچکی از سلول‌های تولیدکننده آنتی‌بادی (<۰,۱٪) را فعال خواهد نمود. سلول‌های B پیش‌سازهای پلاسماهای تولیدکننده آنتی‌بادی هستند و

سلول‌های T سلول‌های مشتق‌شده از تیموس می‌باشند که تعدادی از مواد تحریکی برای سلول‌های B را تولید می‌کنند. توانایی یک سلول B برای تولیدکردن آنتی‌بادی‌ها متکی بر تعدادی از فاکتورهای تحریکی، و جابه‌جایی‌هایی عناصر ژنتیکی متنوع ساختمان ایمونوگلوبولین، یک مبحث تمرکز دقیق در ژنتیک مولکولی می‌باشد. فعالیت‌های تحریکی مشتق‌شده از سلول‌های تیموس (سلول‌های T)، نشان می‌دهد که سلول‌های T کمک‌کننده می‌باشند (شکل).

تیموس شامل لنفوسیت‌هایT هست که فاکتورهایی را برای تنظیم بیان ایمونوگلوبولین‌ها به‌وسیله لنفوسیت‌های B تولید می‌کنند. سلول‌های T از تیموس و درمقابل سلول‌های B از مغز قرمز استخوان وارد جریان خون می‌شوند. سلول‌های فاگوستیک در فرایندهای ایمنی همچنانکه در شکل نشان داده شده است درگیرهستند.

وقتی یک آنتی‌ژن (ماده خارجی) داخل ارگانیسم می‌شود، سلول‌های B ، ایمونوگلوبولین‌ها را با عمل سلول T کمکی تولید می‌کنند. آنتی‌بادی‌ها در سطح سلول‌های T با ویژگی مشابه آنچه که به‌وسیله سلول‌های B فعال متصل‌شده با آنتی‌ژن تولید می‌شود، حضور پیدا می‌کند، و کمپلکس ممکن است سپس به یک ماکروفاژ انتقال داده شود که آنتی ژن را هضم و خراب کند. (شکل) فاکتورهای شرکت‌کننده با سلول‌های T کمک‌کننده که امکان تحریک تولید آنتی‌بادی را دارا می‌باشد، نشان می‌دهد. این فصل بر روی یک خانواده از هورمون‌های پپتیدی که ممکن است باعث تکثیر و بلوغ پیش‌ساز لنفوسیت‌ها در سلول‌های مناسب ازلحاظ ایمونولوژیکی شوند، تمرکز می‌کند.

۲. ارتباطات مورفولوژیکی و آناتومیکی

آناتومی و بافت‌شناسی غده تیموس در شکل به تصویر کشیده شده‌است. همچنان‌که در شکل ۲A–۱۷ نشان داده شده‌است، این غده در بالای قلب قرار دارد. و در موقع تولد خیلی بزرگ‌تر از حالت بالغ است. تصور می‌شود که تحلیل غده با افزایش سن برای حالت بلوغ درنتیجه افزایش عمل بخش کورتکس آدرنال باشد که با سطح بالای هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی در جریان می‌باشد. تیموسیت‌ها به عمل

گلوکوکورتیکوئیدها حساس هستند و به عنوان یک نتیجه‌ای از سلول‌های درگیر تحت عمل هورمونی هستند.

۳. بیولوژی سلولی

سیستم ایمنی ممکن است به‌طور کلی شامل دو بخش اصلی قابل مشاهده باشد: سلولی و ایمنی هومورال. هردو به پروتئین‌های خارجی یا آنتی‌ژن‌های دیگر پاسخ می‌دهند. بخش گاماگلوبین آنتی‌بادی‌های پلاسما تشکیل مکانیسم هومورال را می‌دهد.

درحالی‌که ایمنی سلولی مربوط به محصولات لمفوسیت‌ها (لمفوکائین‌ها برای مثال اینترلوکین‌ها) می‌باشد، مکانیسم هومورال، بدن را درمقابل عفونت‌های باکتریایی محافظت می‌کند درحالی‌که ایمنی سلولی تولید واکنش‌های آلرژیک تاخیری و پس‌زدن بافت‌های خارجی پیوندیافته یا سلول‌های توموری را انجام می‌دهد و همچنین عفونت ناشی از ویروس‌ها، قارچ‌ها و بعضی باکتری‌ها را خنثی می‌کند. توسعه‌ی این سیستم در (شکل) به‌صورت کلی بیان شده‌است. سلول‌های پیش‌ساز به کیسه زرده می‌روند تا مسیر تکاملی خود را در جنین در حال رشد پیدا کنند.

این جمعیت سلولی، تحت عمل تحریکی هورمون‌های تیموس، به سمت لمفوسیت‌های T مسئول ایمنی سلولی، تکامل می‌یابند.

۴. شیمی و بیوشیمی

الف) مقدمه

حداقل ۶ پپتید تیموسی وجود دارند که تیموزین نامیده می‌شوند در مورد اینها درجدول ۱–۱۷ توضیح داده شده‌است و مشخص شده‌است، که پپتیدهای اسیدی با وزن مولکولی حدود ۱۳۰۰۰– ۵۰۰ می‌باشند. اینها هورمون‌هایی هستند که درغده تیموس تولید می‌شوند، از آنجا که تیموس در فرایند تنظیم ایمنی شرکت می‌کند. توسعه سیستم لمفونیدی وابسته به تیموس را کنترل می‌کنند بین پپتیدهای جداشده از تیموس ، تیموزین α_1 ، تیموزین β_4 ، تیموپیتین II و فاکتور سریک تیموسی[1] در شکل و پروتیموزین α درشکل B نشان داده شده است. تیموزین‌ها پاسخ‌های ایمونولوژیکی

---

[1] . Facteur thymique Serique

را در شرایط آزمایشگاهی و طبیعی تعدیل می‌کنند همچنین تمایز لمفوسیت‌های وابسته به تیموس را نیز تنظیم می‌کنند. پلی‌پپتید β_1 با یوبی‌کوئیتین هومولوگ است و ۷۴ آمینواسید انتهای آمینی یک پروتئین کروموزومی غیرهیستونی است که شبیه یک هیستون می‌باشد. ترادف اولیه یوبی‌کوئیتین در شکل نشان داده شده‌است. اگرچه یوبی‌کوئیتین به عنوان یک پلی‌پپتید تیموس کشف‌شده اما به‌زودی مشخص شد در بسیاری از بافت‌ها حضور دارد و به همین دلیل یوبی‌کوئیتین نامیده شد. اگرچه اغلب، این پروتئین در کروماتین جفت‌شده با هیستون‌ها وجود دارد، لیکن وظیفه آن در آنجا به‌خوبی شناخته نشده‌است.

در موارد دیگر مشخص شده‌است که یوبی کوئیتین، یک پلی‌پپتید مقاوم به حرارت است و ممکن است معرف یک سیستم پروتئولیتیک باشد که در آن، یک نقش محوری را در شکستن پروتئین سلولی بازی می‌کند. با توجه به این یافته‌ها، یوبی‌کوئیتین، به‌عنوان یک هورمون تیموسی در نظر گرفته نمی‌شود.

ب) تیموزین α_1

تیموزینα_1 پلی‌پپتید اولیه جداشده از اجزای به‌دست‌آمده از تیموس گاوی است. که در فرایند ایمنی سلول T خیلی فعال است وبیان نهایی داکسی نوکلئوتیدیل ترانسفراز را تعدیل می‌کند. امینواسیدهای انتهای آمینی آن به وسیله گروه استیل بلوکه می‌شود. بررسی شکل هیچ تشابهی را با دیگر هورمون‌ها و فاکتورهای اختصاصی نشان نمی‌دهد.

برطبق نظریه گلداشتاین که آنالیز کامپیوتری ترادف‌های دیگر پروتئین‌ها را رهبری کرده‌است، درآنجا هیچ شباهت شناخته‌شده‌ای بین آنها با هیچ یک از ترادفهای اولیه تیموزینα_1 وجود ندارد. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که پروتیموزین α یک هورمون تیموسی واقعی می‌باشد. تیموزین α_1 ممکن است یک قطعه پروتئولیز شده‌باشد. (شکل)

همان‌طور که در شکل نشان داده شده‌است، چهارپپتید تیموسی کاملاً شناخته‌شده آشکار می‌شوند که با توجه به شباهت ترادف غیرمرتبط باشند. تعدد پپتیدهای تولیدشده به‌وسیله همان بافت با ساختمان‌های شیمیایی متفاوت این احتمال را پیشنهاد می‌کند که اگرچه آنها در بعضی فعالیت‌ها مشترک هستند. ولی ممکن است وظایف بسیار اختصاصی را در تنظیم سیستم ایمنی برعهده داشته‌باشند. بنابراین احتمالاً

یا پروتئین‌های مشابه هنوز تعیین خصوصیت نشده‌اند یا اینکه کدهای ژنتیکی این پروتئین برای دیگر پروتئین‌ها ترادف مشابهی را کد نمی‌کند. به‌طور جالب توجهی تشابهات محدودی را با زنجیره تروپومیوزین α بافت اسکلتی خرگوش، پروتئین L7 از زیرواحد 50 S ریبوزومی از E.coli ، تروپونین I عضله اسکلتی خرگوش و با پروترومبین گاوی را نشان می‌دهد. ترادفهای درگیر در شکل نشان داده شده است.

تیموزین $\alpha_۱$ به‌صورت شیمیایی سنتز شده‌است و محصول به‌طور متعادل با مواد بیولوژیکی فعال است. در یک سیستم آفت (جرم) گندم (wheat germ) با به‌کارگیری آنتی سرم با این پروتئین mRNA تیموزین$\alpha_۱$ ترجمه شده‌است. این نتایج پیشنهاد می‌کند که یک پپتید با وزن مولکولی بزرگ‌تر از ۱۶۰۰۰، محصول ترجمه اولیه است که نتیجتاً به هورمون دست‌نخورده (وزن مولکولی ۳۱۰۸) تجزیه می‌شود. الیگونوکلئوتید کدکننده تیموزین $\alpha_۱$ سنتزشده، به یک پلاسمید منتقل‌شده و در E.coli تکثیر شده‌است همچنانکه در شکل نشان داده شده است.

ج) تیموزین $\beta_۴$

تیموزین $\beta_۴$ وزن مولکولی۴۹۸۲ دارد و باقیمانده آمینواسیدی انتهای آمینی آن نیز با یک گروه اسیل بلوکه شده‌است. (شکل). این پروتئین بیان داکسی نوکلئوتیدیل ترانسفراز انتهایی در سلول‌های مغزاستخوان موش را درشرایط طبیعی مهار می‌کند. تیموزین $\beta_۴$ همچنین روی سلول‌های بنیادی لمفوئیدی عمل می‌کند و در فرایند پیش بلوغ لمفوسیت‌های وابسته به تیموس شرکت می‌کند.

ترادف اولیه تیموزین $\beta_۴$ نیز مانند تیموزین$\alpha_۱$ ، هیچ شباهتی با ترادف‌های سایر پروتئین‌های شناخته‌شده نشان نمی‌دهد. البته در اینجا یک ترادف داخلی مضاعف وجود دارد. همچنانکه در شکل ۱۰-۱۷ نشان داده شده است. اگرچه درنظر گرفتن تیموزین $\beta_۴$ به عنوان هورمون مجزای تیموس جالب می‌باشد، لیکن، این پروتئین، در بافت‌های زیادی ظاهر می‌شود.

هیچ پپتید pro یا prepro به عنوان پیش‌ساز آن تشکیل نمی‌شود و در بافت‌های پستانداران معمولاً با یک پپتید مرتبط – تیموزین $\beta_{۱۰}$ (آزمایشگاه هورکر) – همراه می‌شود. هورکر استنتاج می‌کند که تیموزین$\beta_۴$ و$\beta_{۱۰}$ هورمون‌های پپتیدی ترشحی نیستند.

تیموزین β_3 پپتید دیگری است که کاملاً مرتبط با تیموزین β_1 می‌باشد، اما در انتهای کربوکسیل با آن متفاوت است و وزن مولکولی ۶۵۰۰ دارد. ممکن است که تیموزین β_3 یک قطعه پروتئولیتیک از تیموزین β_4 باشد.

۴. اعمال مولکولی و بیولوژیکی

درحالی‌که پپتیدهای تیموزین برای عمل‌کردن زودهنگام و در طی حالت پروتیموسیت ظاهر می‌شوند، تیموزین α_1 یا پروتیموزین α درمراحل اولیه و همچنین در مراحل پایانی بلوغ تیموسیت عمل می‌کند.

با کاربرد متدهای میکروسکوپ ایمونوفلورسانس مشخص شده‌است، تیموزین α_1 در سلول‌های اپی‌تلیال مدولای تیموس و در پوشش سلولی سطح کورتکس قرار دارد. درحالی‌که به‌وسیله همان متدولوژی، β_4 وβ_3 در پوشش سلولی سطح کورتیکال مشخص شده‌اند. این یافته‌ها با توانایی شناخته شده β_3 در القا بیان داکسی نوکلوتیدترانسفراز انتهایی و با این علم که سلول‌های دارای این آنزیم، بیشتر در کورتکس تیموسی هستند، مطابقت دارد. از سوی دیگر، مدولای تیموس، دارای داکسی نوکلئوتیدترانسفراز نیست و عمل تیموزین α_1 سرکوب‌کردن بیان این آنزیم می‌باشد.

پژوهش‌های اخیر به سیستم‌های نورواندوکرین و ذاتی در تعدیل سیستم ایمنی اشاره می‌کند. به‌نظر می‌رسد که تیموس یک نقش تکمیلی را در تنظیم سیستم عصبی مرکزی سیستم ایمنی ایفا می‌کند.

شکل به‌صورت خلاصه اندرکنش‌های مابین سیستم عصبی مرکزی و تیموس نورواندوکرین را بیان می‌کند. ظاهراً گیرنده‌های کولینرژیک بر روی سطح سلول‌های اپی‌تلیال تولیدکننده تیموزین واقع می‌شوند. گیرنده‌های کولینرژیک و β-آدرنرژیک روی سطح لمفوسیت‌های T ظاهر می‌شوند. میزان قابل ملاحظه‌ای از گاماآمینوبوتیریک اسید، یک انتقال‌دهنده عصبی (نوروترانسمیتر) شناخته‌شده، در تیموس مشاهده شده است. علاوه بر تنظیم عصبی، امروزه هورمون‌های متنوعی تولید تیموزین را تنظیم می‌کنند. هورمون رشد سطوح تیموزین α_1 را افزایش می‌دهد. TSH نیز ممکن است تأثیر داشته باشد. نقش گلوکوکورتیکوئیدها بر روی تیموس به

خوبی شناخته شده‌است و ممکن است اندرکنش‌های ویژه‌ای بین گلوکوکورتیکوئیدها و تولید تیموزین وجود داشته‌باشد.

تیموزین باعث تحریک میزان cGMP تیموسیت (شکل) و همچنین جریان کلسیم به داخل سلول می‌شود. افزایش در مقدارcGMP وابسته به کلسیم است.

ظاهراً تیموزین سطوح cAMP را تحریک نمی‌کند. هنوز مشخص نشده است که چگونه کلسیم در این سیستم عمل می‌کند و اینکه آیا پروتئین کالمودولین متصل به کلسیم واقعا درگیر است. ممکن است که مقدار cAMP به‌وسیله تیموزین در مراحل ابتدایی توسعه تیموسیت افزایش یابد و cGMP و کلسیم در مراحل بعدی تمایز درگیر باشند.

۵. جنبه‌های کلینیکی

ظاهراً درگیری تیموزین در سیستم ایمنی آن را به عنوان یک عامل قاطع در بیماری‌های نقص ایمنی و در انواع سرطان‌ها مطرح می‌کند. اخیراً مطالعات کلینیکی اخیراً نشان داده‌است که بیماران مبتلا به بیماری‌های نقص ایمنی که با تیموزین درمان شده‌اند، مدت طولانی‌تری را در قید حیات می‌مانند.

فصل سوم

پروستاگلاندین‌ها

مقدمه

پروستاگلاندین‌ها (PG) گروهی از مواد هستند که در اغلب سلول‌ها تولید می‌شوند. این مواد می‌توانند بر سلول سازندهٔ خود و سلول‌های مجاور، تأثیر بگذارند و به این دلیل، در دستهٔ هورمون‌های اتوکراین (درون‌ریز) قرار می‌گیرند.

پروستاگلاندین‌ها و مواد وابسته به آنها، PGI_2 ، ترمبوکسان‌ها (TX) و لوکوترین‌ها (LT)، از اسیدهای چرب ذخیره شده در غشاهای سلولی، مانند فسفولیپیدها یا تری‌گلیسیریدها، مشتق می‌شوند. پیش‌نیاز اسید چرب، معمولاً آراشیدونیک اسید، به‌وسیلهٔ فسفولیپاز یا یک لیپاز واقع در غشای سلولی، طی مراحلی آزاد می‌شود. پس از رویداد یک‌سری واکنش‌های آنزیمی در غشای سلول، PG تولید می‌شود و به رسپتور خود که در غشای پلاسمایی یا غشاهای داخلی دیگر، قرار دارد، متصل می‌شود. و یا اینکه در محیط خارج سلول منتشرشده و در نهایت با اتصال به گیرنده در غشای سلول مجاور تولید اثر در آن سلول کند. در مورد مکانیسم ترشح PG_2 از سلول‌ها، اطلاعات کمی در دسترس می‌باشد.

پروستا گلاندین‌ها (PG) گروهی از مواد بیوشیمیایی هستند که در حد وسیعی به‌وسیلهٔ سلول‌های گوناگون تولید می‌شوند. و در دستهٔ هورمون‌های اتوکراین طبقه‌بندی می‌شوند زیرا که بر روی سلول سازندهٔ خود عمل می‌کنند.

PGها و موارد وابسته به آنها از قبیل PGI_2 ، ترومبوکسان‌های (TX) و لوکوترین‌ها (LT) از اسیدهای چرب ذخیره شده در غشاهای سلولی از قبیل فسفولیپیدها و یا تری‌گلیسیریدها مشتق می‌شوند.

PGها اثرات گوناگونی را بر بافت‌های هدف مختلف دارند، آنها بر نورون‌ها، زیرساختارهای مغزی، هیپوتالاموس و هیپوفیز تأثیر دارند. مراکز تنظیم‌کننده دما بدن نیز تحت تأثیر PGها می‌باشند.

همهٔ ترکیبات PG و موارد مربوط به آن از اسیدهای چرب (معمولاً آراشیدونیک اسید) مشتق شده‌اند.

ترومبوکسان‌های و PGI_2 ، از یک اندوپراکسید حلقوی تولید می‌شوند. از طرف دیگر، LT_2 مستقیماً از یک متابولیک اسیدچرب تشکیل می‌گردد و واسطهٔ اندوپروکسید حلقوی ندارند.

PGها شبیه یک ساختار سنجاق سر با یک حلقه ۵ ضلعی و دو زنجیره متصل حلقه می‌باشند. TX_2 دارای یک حلقه ۶ ضلعی می‌باشند که دارای یک یا تعداد بیشتری اکسیژن می‌باشد.

اغلب، TX و PGI_2 دارای فعالیت‌های بیولوژیکی مخالف هم می‌باشند، ویژگی‌های کلی ذکرشده در بالا، در شکل آورده شده‌است.

طبقه‌بندی پروستاگلاندین‌ها

پروستاگلاندین‌ها به‌وسیلهٔ یک اندوپروکسید حلقوی ساخته‌شده توسط آنزیم PG سینتتاز، به‌وجود می‌آیند. این اندوپیرکسید حلقوی پیش‌نیاز PGI_2 و TX می‌باشد. از طرف دیگر، LTها به‌طور عمده، از آراشیدونیک اسید و بدون ایجاد حد واسط اندوپیروکسید حلقوی مشتق می‌شوند. اعضای دیگری از قبیل PGE_1 و $PGF_{1\alpha}$ دارای پیوند دوگانه در ساختار خود می‌باشند. PGها به ۳ گروه تقسیم می‌شوند: PGA ، PGE، PGF . (مطابق جدول)

PG_2 ، اثرات گوناگونی بر بافت‌های هدف مختلف، می‌گذارند. آنها از طریق اثر مستقیم بر فعالیت‌های نورون‌های اختصاصی، بر رفتار نیز تأثیر دارند. مراکز تنظیم‌کننده حرارت بدن نیز تحت تأثیر PG_2 می‌باشند.

PGها و وابستگانشان نسبت به هورمون‌های اندوکرینی در بیشتر قسمت‌های خود تفاوت دارند، که هورمون‌های اندروکرینی معمولاً از غدهٔ سنتزی ترشح‌شده و ازطریق انتقال در سیستم گردش بر سلول هدف عمل می‌کنند. ممکن است این هورمون‌ها را به‌عنوان هورمون‌هایی با فعالیت محلی یا اتوکرین‌ها به‌شمار آوریم.

PGها توسط بسیاری از سلول‌های مختلف در بدن تولید می‌شوند، اما اینکه همهٔ سلول‌ها قادر به تولید آنها می‌باشند مشخص نیست. جدول ۱-۱۶ چندین بافت از حیوانات مختلف را که ترشح PGها را در جواب به انواع مختلفی از محرک‌ها انجام می‌دهند را نمایش می‌دهد. نهایتاً ممکن است ترشح PGها موجب تولید فعالیت دیگری از هورمون‌ها یا نوروترانسمیترها شود. (پیام به سلول سنتز PGها).

PGها اثرات وسیعی بر بافت‌های هدف مختلف اعمال می‌کنند. آنها بر رفتار اثر گذاشته با فعالیت مستقیم بر نورون‌های تکی، ساختمان‌های مغز مثل سربلارورتیکولار و ممکن است بر هیپوتالاموس و نوروهیپوفیز و وازوموتور و مراکز تنظیم حرارت نیز اثر بگذارند. همچنین اتصالات غیرارادی و اتصلات عضله ـ نورونی تحت تأثیر هستند. PGها بر بافت‌های هدف هورمون هیپوفیز پیشین مثل تیروئید، آدرنال، تخمدان و بیضه‌ها، بر بافت‌های هدف هورمون اگزوکرین مثل پانکراس و غشاء مخاطی گوارش و بافت‌های هدف هورمون اندوکرین مثل توبول‌های کلیه، استخوان، ادیپوسیت اثر می‌گذارد.

آنها بر عضلات صاف تولیدمثلی و دستگاه تنفسی و بر عضلات صاف عروق قلبی نیز اثر می‌گذارند.

طبقه‌بندی ساختمانی وابستگان PG

اگرچه PGها و وابستگانشان ساختمان‌های بسیار پیچیده‌ای هستند اما تمام این ترکیبات از اسیدهای چرب مشتق می‌شوند. اغلب آراشیدونیک اسید دارای یک زنجیرهٔ باز با ساختمان ۲۰ کربنی می‌باشد و شامل TX و PGI_2 می‌باشد که تماماً توسط میانجیگری اندوپراکسید حلقوی انجام می‌شود. به عبارت دیگر LT ها به‌طور مستقیم از یک متابولیت اسید چرب شکل می‌گیرند و مستلزم میانجیگری اندپراکسید حلقوی نمی‌باشند.

PG ها دارای حلقهٔ پنج ضلعی با دو زنجیره که به حلقه منتهی می‌شود می‌باشد و جانشین‌هایی که بر روی حلقه پنج ضلعی قرار می‌گیرند تعیین‌کننده زیردسته و فعالیت PG ها می‌باشند.

TX ها دارای یک حلقهٔ شش ضلعی با یک یا بیشتر اکسیژن در ارتباط است. PGI_2 دارای فعالیت‌های بیولوژیکی متضاد می‌باشند. LT ها اساساً به اسیدهای چرب با زنجیره باز تغییر می‌یابند. که ممکن است با گلوتاتیون یا محصولات تجزیه‌شده گلوتاتیون کانژوگه شوند. آرایش ساختمان‌های وابسته به فعالیت‌های کیفی یا غیرفعال همچنین ساختمان‌هایی که از متابولیسم منتج می‌شوند بسیار متنوع است.

جنبه‌های عمومی PGها

ترکیبات PG و ترکیبات مربوط به غشای لیپیدها – محصولات نهایی آزادشده داخل سیتوپلاسم و فعالیت آنها در شکل نشان داده شده‌است. بنابراین وقتی سنتز PG در سلول تحریک می‌شود یک اسید چرب – اغلب آراشیدونیک اسید[1] – از لیپیدهای غشایی به‌وسیله فسفولیپاز $A_۲$ آزاد می‌شود. این عمل به‌وسیله کمپلکس پروستاگلاندین سینتتاز غشاء انجام می‌شود که یک واسطهٔ اندوپرکسید حلقوی Endoperoxide را ایجاد می‌کند (شکل). این واسطه‌ها باعث افزایش $PGF_۲$ ، PGE_2 و PGI_2 در سلول‌هایی که دارای PGI_2 سینتتاز می‌باشد شده، و یا افزایش TXA_2 ، از بین ترکیبات TX در سلول‌هایی می‌شود که دارای TX سینتتاز می‌باشند را باعث می‌شود.

وقتی homo-γ- linolenic acid (۲۰:۳)منشأ اولیه اسیدهای چرب باشد اندوپراکسید حلقوی متفاوت تولید می‌شود. این واسطه باعث افزایش PGE_1 و $PGF_{1\alpha}$ می‌شود. بنابراین PGها یا ترکیبات مربوط به آن در یک سلول معین به‌وجود می‌آیند که بستگی به مواد متشکله و مخصوصاً آنزیم‌های موجود در مسیر ترکیبات زیستی دارد.

II . جنبه‌های شیمیایی

ترکیبات PG و ترمبوکسان‌ها(TX)

آنالیز ساختاری $PGF_{2\alpha}$ با استفاده از پراش اشعه X انجام شده است. دو ساختار درونی سنجاقی شکل در ترکیبات ظاهر می‌شوند که در شکل نشان داده شده است. در عوض مولکول‌های TX که به فرم TXB_2 وجود دارند وضعیت سنجاقی شکل PG را

---

[1] Arachidonic acid

قبول نمی‌کنند (شکل). این وضعیت خاص ، اختلاف بین ساختار PG و TX را آشکار می‌کند.

III . جنبه‌های بیوشیمیایی

الف) بیوسنتز

مکانیزم بیوسنتز می‌تواند به‌وسیله سیستم آنزیم PG سینتتاز موجود در میکروزوم‌های وزیکول‌های گوسفند بررسی شود (شکل). به‌طور آشکار این سیستم شامل یک کمپلکس آنزیمی می‌باشد. برای ایجاد مادهٔ حد واسط هیدروپروکسی حلقوی دو مرحله اکسیداسیون وجود دارد که ممکن است توسط آنزیم‌های مشابه یا جدا (متفاوت) کاتالیز شوند. تبدیل هیدروپروکسی واسطه به شکل مدل کربن ‎-۵‎ هیدروکسیله‌شده که به‌وسیله گلوتانیون پراکسیداز[1] انجام می‌شود و این عمل، می‌تواند با ترکیب غیرآنزیمی شامل تریپتوفان و هموگلوبین، تحریک شود. این گروه از واکنش‌ها، از نوع واکنش‌های تجزیه‌ای گروه ۱ هستند.

اخیراً یک رشته ترکیبات جدید به نام Leukotrienes (LT) کشف گردیده‌است که از آراشیدونیک اسیدها و اسیدهای چرب مشتق می‌شود (شکل)، اما از پراکسید حلقوی به‌دست نمی‌آید. همان‌طور که در شکل دیده می‌شود حداقل هفت LT شناخته‌شده وجود دارد. به‌طور عمده LTC_1 ، LTC_4 و LTC_5 شامل گلوتاتیون هستند و LTD_4 دارای سیستئینیل گلاسین می‌باشد. منشأ سری D ، دارای باقیمانده سولفور آمینو اسیدها هستند. هیچکدام از این ترکیبات بسیار فعال از اندو پراکسید حلقوی ناشی نمی‌شوند و همگی از مسیر پراکسیداسیون مستقیم اسیدهای چرب بر روی C-5 به دست می‌آیند. این ترکیبات در ماهیچه‌های صاف ریه و مجاری تنفسی بسیار فعال می‌باشند و اهمیت زیادی در اتیولوژی آسم دارند.

ب) متابولیسم

PG هایی مثل PGE_2 در بسیاری از مواقع متابولیزه می‌شوند (شکل). TXA_2 فعال‌ترین ترومبوکسین در پلاکت‌های خون انسان می‌باشد و به TXB_2 که کمتر فعال است متابولیزه

---

[1] . glutathione peroxidase

می‌گردد. (شکلB). PGI_2 به 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ متابولیزه می‌شود (شکل) متابولیسم PGI_2 و TXA_2 بستگی به بازشدن یک حلقه دارای اکسیژن دارد. مراحل بعدی متابولیسم نیز برای PG_s نشان داده شده است.

ج) اتصالات پروتئین‌ها و گیرنده‌ها

۱. اتصال به سرم

نشان داده شده‌است که احتمالاً PG ها به‌وسیله اتصالات غیرکووالانسی قوی، به سرم انسان متصل می‌شوند. PG ها ارتباط معکوسی با قطبیت دارند بنابراین ترتیب استحکام پیوند $PGA>PGE_1>PGF_{2\alpha}$ می‌باشد. از آنجایی که PGA_1 در مقایسه با دیگر PG ها دارای اثر کندتری است شدت واکنش آن با سرم می‌تواند این خاصیت آن را توضیح دهد.

۲. گیرنده‌ها

به‌طور کلی وجود گیرنده‌های اختصاصی برای PGها و وابسته‌هایشان در غشای سلول به اثبات رسیده است. گیرنده‌های PG در غشای سلول‌های پاسخ‌دهنده به PG وجود دارند که به‌وسیله توانایی‌شان برای تحریک آدنیلات سیکلاز یا بالابردن سطح cAMP در داخل سلول اندازه‌گیری می‌شوند. در سلول‌هایی که به PG حساس نیستند گیرنده‌های غشای سلول قابل اندازه‌گیری نمی‌باشند.این یافته‌ها، مشابه نتایج مربوط به گیرنده‌های دیگر هورمون‌ها می‌باشند. سلول‌های حساس به هورمون، محتوی گیرنده می‌باشند ولی سلول‌های غیرحساس، یا مقدار گیرنده آنها قابل اندازه‌گیری نمی‌باشد و یا آنهایی که دارای گیرنده هستند این گیرنده‌ها طوری تغییر می‌یابند که کاملاً بی‌اثر می‌شوند.

گرچه هنوز اطلاعات کمی در دسترس است ولی حداقل دو نوع گیرنده در غشای سلول‌های مختلف وجود دارند:

- گیرنده PGE ها که پیامبر ثانویه آن cAMP می‌باشد.
- گیرنده $PGF_{2\alpha}$ که پیامبر ثانویه آن cGMP می‌باشد.

بعضی مدارک نشان می‌دهند که گیرنده‌های مخصوص PGI_2 در غشای پلاکت‌ها مشابه و یا همان گیرنده‌های PGE هستند. بنابراین اهمیت PGI_2 در مکانیسم پلاکت‌سازی کاملاً مشهود است زیرا که PGI_2 در گردش خون همواره در دسترس است. PGE آنقدر

ناپایدار است که به سرعت تجزیه می‌شود. مقاومت آنالوگ PG در حدی است که آن را برای انجام فعالیت‌های یک گیرنده مناسب می‌سازد و در چندین مورد روابط منطقی‌ای میان توانایی PGهای مختلف برای تولید یک واکنش زیستی و توانایی آنها برای تحریک چرخه آدنیلیت وجود دارد. بنابراین گیرنده‌های PG و چرخه آدنیلیت می‌توانند در فعالیت PG ها مؤثر باشند. همچنین سطح تولیدات PG موجود در فعالیت‌های زیستی با داده‌های مربوط به گیرنده‌های غشایی مرتبط است. گیرنده‌های PGE_1 به نظر می‌رسد که در کبد و جسم زرد رحم و سلول‌های چربی و تیموسیت‌ها وجود داشته باشد.

صفات جزئی گیرنده‌های $PGF_{2\alpha}$ از حل‌کردن گیرنده‌های غشای جسم زرد سلول‌های گاوی در «دی اکسی کولیت سدیم» به‌دست آمده‌است. یک شعاع ذره‌ای ۶۱ آنگسترومی و ضریب ته‌نشینی ۴/۸S گزارش شده‌است و پس از یاندهای پاک‌کننده، وزن مولکولی ۱۰۷۰۰۰ برای آن محاسبه شده است. با توجه به مطالعاتی که براساس ساختمان و عملکرد انجام شده‌است حدس‌زدن واکنش‌های مخصوص گیرنده‌های $PGF_{2\alpha}$ ممکن شده‌است. (شکل ۱۴-۱۶) احتمالاً گیرنده‌های مجزایی برای TXها وجود دارد. (براساس تفاوت‌های ساختمانی که به‌وسیله آنالیز اشعه X مشخص شده‌است) همچنین برای LT ها نیز گیرنده‌های مجزایی وجود دارد، تخلیص جزئی گیرنده‌های مجزا برای LTC_4 و LTD_4 نیز گزارش شده است.

IV . فعالیت‌های زیستی

بسیاری از مکانیسم‌های مشخص و هورمونی که در گیرنده‌های غشایی پلاسما وجود دارند ممکن است شامل PG ها باشند. در ادامه برای میزان مشارکت PG ها چند سیستم توضیح داده شده است.

الف). $PGF_{2\alpha}$ به‌عنوان یک عامل مؤثر در درمان سقط جنین

در خاتمه یک بارداری نرمال، با افزایش مقدار کورتیزول آزاد جنینی تولیدشده به‌وسیله تغییرات منظم در هیپوتالاموس جنینی، زایمان شروع می‌شود. ساعت طبیعی آن هنوز شناخته نشده است. با افزایش ACTH و کاهش سطح سرم ترانس‌کورتین، سطح کورتیزول آزاد به شدت افزایش می‌یابد. این تغییرات، علامتی برای کاهش تولید پروژسترون از جفت می‌باشد که محرک سنتز

استرادیول[1]، ترکیبات $PGF_{2\alpha}$ و رهاسازی اکسی‌توسین می‌باشد که همه این عوامل باعث انقباضات رحم و بیرون‌راندن جنین می‌شود. تزریق $PGF_{2\alpha}$ و گاهی مواقع ترکیب آن با اکسیتوسین به درون مایع آمینوتیک در درمان سقط جنین استفاده می‌شود. چگونگی واکنش $PGF_{2\alpha}$ با گیرنده‌هایی که باعث انقباض ماهیچه‌ها می‌شوند هنوز مشخص نشده است، گرچه تحریک کانال‌های افزایش‌دهنده کلسیم می‌تواند به عنوان یک امکان در نظر گرفته شود. افزایش مقدار کلسیم در سیتوپلاسم باعث انقباض ماهیچه‌ها می‌شود.

ب) پانکراس

بعضی آزمایش‌های تجزیه‌ای انجام‌شده بر روی پانکراس موش نشان می‌دهد که PGE_2 (در مقیاس میکروسکوپی) می‌تواند باعث ترشح گلوکاگن و انسولین شود از آنجایی که ترشح گلوکاگن بر انسولین مقدم است در مراحل بعدی ممکن است گلوکاگن ثانویه بیشتری در مسیر واکنش با PGE_2 آزاد شود غلظت مؤثر PGE_2 در یک مقدار محدودی می‌باشد. به نظر می‌رسد که PGE می‌تواند مبدلی برای چندین نوع گلوکاگن شناخته شده‌باشد.

ج) سیستم انتقال

عمل بعضی ازهورمون‌های آزادشده از سلول‌های هیپوفیز پیشین در بعضی موارد PGE_1 را نیز دربرمی‌گیرد.

این سیستم انتقال درعمل TSH در غده تیروئید در افزایش چرخه درون سلولی cAMP مشاهده می‌شود، همچنین می‌تواند یک جزء محرک سازنده استروئید به‌وسیلهٔ ACTH در غدهٔ آدرنال باشد. این ممکن است در عمل هورمون‌های سازنده جسم زرد نیز دیده شود.

د) سیستم عصبی ارادی

تحریک عصب سمپاتیک باعث آزادسازی PGE_s ها می‌شود.PGE_s به‌وسیله پاسخ‌های کاهش‌دهندهٔ[2] مانع انتقال به فرستنده‌های آدرنرژیک می‌شوند. همچنین PGEها می‌توانند مانع ترشح نوروترانسیمتر از پایانه‌های عصبی شوند. اثرهای معکوس در PGFها که اغلب

---

[1] Estradiol
[2] Depressing

واکنش‌های مؤثر در نوراپی نفرین را بالا می‌برند دیده می‌شود. $PGF_{2\alpha}$ می‌تواند آزادسازی اپی نفرین(آدرنالین) از بخش مرکزی غده آدرنال را آسان سازد.

ه)PGI_2 در فیبروبلاست‌ها

گزارش‌های اخیر بر روی فیبروبلاست 3T3 موش و فیبروبلاست پوست انسان نشان داده‌است که این سلول‌ها PGI_2 می‌سازند (شکل ۱۵–۱۶). تحریک AMP حلقوی در فیبروبلاست انسان طبق دستور$PGI_2 > PGH_2 = PGE_1 >> PGE_2$ انجام می‌گیرد، درحالی‌که PGD_2 غیرفعال باشد.تحریک به‌وسیله PGH_2 طی تغییرشکل آن به PGI_2 صورت می‌گیرد.

و) PG ها و مکانیسم درد

از آنجایی‌که دردهای حاد هشداری برای شرایط تهدیدآمیز به شمار می‌آیند، بنابراین مکانیسم درد برای بقا، ضروری به‌نظر می‌رسد. دردهای مزمن پیچیده‌تر هستند اما هر دو وضعیت می‌توانند برای توضیح شرایط ما مؤثر واقع شوند. دربارهٔ مکانیسم درد شناخت کمتری وجود دارد.

وقتی گیرنده‌های درد به‌وسیله محرک‌های بالقوه مضر تحریک می‌شوند درد به وسیله رشته‌های عصبی منتقل‌کننده به‌وجود می‌آید. احتمالاً هر عضوی از بدن دارای این گیرنده‌ها می‌باشد . دو نوع ناقل درد وجود دارد :

آنهایی که در میان فیبرهای میلین‌دار $A\delta$.

آنهایی که در میان فیبرهای بدون میلین C .

فیبرهای $A\ \delta$ مربوط به دردهای کانونی (sharp) هستند در حالی‌که فیبرهای C مربوط به خستگی، هیجان و دردهای پراکنده هستند. مواد شیمیایی گیرنده‌های درد را تحریک می‌کنند یا باعث حساس‌شدن آنها به دیگر محرک‌ها می‌شوند که باعث ایجاد دردهای معمول می‌شوند (شکل A ۱۶–۱۶). مواد درونی در این دسته PGE و برادی کینین هستند. اینها مربوط به «مواد حس درد یا عوامل تولید درد» (آلژسیک) می‌باشند. تصور می‌شود که مواد P در این دسته به عنوان ناقل پیام‌های درد آزادشده از پایانه‌های عصبی گیرنده درد می‌باشند. سوختن گیرنده‌های درد در سطحی از محرک‌ها صورت می‌گیرد که پایین‌تر از حدی است که تولید احساس درد شدیدی می‌کند. بنابراین آنها

قبل از احساس درد به صورت جسمانی و فضایی سیستم عصبی مرکزی را تحریک می‌کنند.

PG ها و سایر حساسیت‌زاهای درد وقتی روی پوست انسان به‌کار روند می‌توانند باعث درد شوند. PGE_2 می‌تواند آستانه تحریک گیرنده‌های درد را تا آستانه دیگر محرک‌ها مثل حرارت پایین آورد. به نظر می‌رسد که عمل PGE_2 بر روی یک گیرنده، تحریک آدنیلات سیکلاز و تغییر سطح cAMP باشد که ارتباط مستقیم با افزایش درد دارد. در شکل ۱۷-۱۶ نتیجه بعضی از مشاهدات آورده شده‌است. درد به‌وسیله یک محرک، ضربه یا تحریک عصبی که باعث آزادسازی اسیدهای چرب از غشای فسفولیپیدهای غشا تولید می‌شود. و باعث تولید PGE_2 به‌وسیله سیستم PG سنتتاز می‌شود. این ترکیبات، در غشای سلولی حل می‌شود و به گیرنده‌های PGE متصل می‌شود که باعث تحریک آدنیلات سیکلاز و تولید مقادیر زیادی ازAMP حلقوی می‌شود. اینکه آیا AMP حلقوی واقعاً برای تولید درد یا آزادسازی مواد P لازم است یا نه هنوز مشخص نیست و یا آیا PGE فقط خواص گیرنده‌های غشایی که باعث افزایش سوخت‌وساز می‌شوند را تغییر می‌دهد؟ مقادیر زیاد AMP حلقوی - اگر وارد سیستم شود- به طریقی درد را ایجاد می‌کند که - اگر درد مزمن باشد- باعث واکنش استرسی از طریق هیپوتالاموس (CRH) برای رها سازی ACTH و سپس کورتیزول از غده آدرنال می‌شود. علاوه‌بر ACTH ،لیپوتروپین نیز به همین مقدار ترشح می‌شود. که باعث تولید انکفالین[1] از β - اندورفین می‌شود. انکفالین مربوط به گیرنده‌های غشای سلولی است که ممکن است در بعضی مواقع با گیرنده‌های PGE رقابت کند یا باعث یک رابط ثانویه مخالف با عملکرد AMP حلقوی شود.

سطح بالای کورتیزول در حال گردش باعث تولید نوعی پلی‌پپتید در بعضی سلول‌ها می‌شود که «لیپوکورتین» نامیده می‌شود و باعث تولید زیاد PGE پروتئین‌ها می‌گردد. این پلی‌پپتید یک بازدارنده فسفولیپاز A_2 است . بنابراین مرحله اول مانع عمل هدایت درد توسط PGE می‌شود. انتظار می‌رود که این عمل یک مرحله پایین‌تر از عمل بی‌حسی انکفالین باشد. به‌علاوه رابطه‌های عصبی خاصی بین هیپوتالاموس و غده آدرنال وجود دارد که ترشح مقادیر

---

[1] Enkephalin

زیاد اپی‌نفرین و انکفالین را کنترل می‌کنند. عملکرد انکفالین فعلاً ناشناخته است اما می‌تواند به‌طور جانبی اثر مثبتی در خنثی‌سازی درد و استرس داشته باشد.

و) اثر بر کلیه

در واکنش به بعضی از محرک‌ها، کاتکولامین‌ها ترشح می‌شوند که باعث ترشح رنین از دستگاه Juxtaglomarular کلیه می‌گردد. رنین محرکی برای تولید آنژیوتنسین (Π) (شکل ۸–۱۵) و همچنین بالارفتن فشار خون در اثر تولید زیاد آلدسترون، باز جذب Na^+ و اثر فشاری بر عروق است. در واکنش به افزایش فشار، مقدار ترشح PGA_2 و PGE_2 بالارفته و باعث افزایش جریان خون در غده آدرنال می‌گردد.

H. سیستم پلاکت‌ها

PGI_2 و TXA_2 معمولاً واکنش‌های معکوسی را در پلاکت‌ها به‌وجود می‌آورند. TXA_2 باعث تجمع پلاکت‌ها می‌شود درحالی‌که PGI_2 برای جلوگیری از تجمع پلاکت‌ها در دیواره رگ‌های خونی تولید می‌شود. هنوز کاملاً مشخص نیست که TXA_2 عامل فعال در پلاکت‌ها باشد اما مدارک خوبی برای این ادعا وجود دارد. همچنین PGI_2 باعث شل‌شدن سرخرگ شریانی می‌شود درحالی‌که TXA_2 آنها را منقبض می‌کند، یعنی PGI_2 فشار خون را پایین می‌آورد و TXA_2 آن را بالا می‌برد. نقش TXها و PGI_2 در شکل ۱۸–۱۶ نشان داده شده است.

جراحت (زخمی‌شدن) و قرارگرفتن کلاژن در دیواره عروق، منجر به تجمع پلاکت‌ها می‌شود. آراشیدونات از غشای پلاکت‌ها آزاد می‌شود و TXA_2 تولید می‌گردد. TXA_2 باعث آزادسازی Ca^{2+} از مخازن درون سلولی می‌شود. مقدار زیاد Ca^{2+} مانع عمل آدنیلات سیکلاز – که در حالت طبیعی به‌وسیله PGI_2 ساخته‌شده در دیواره رگ‌ها تحریک می‌شود - می‌گردد. همچنین مقدار زیاد Ca^{2+} باعث تحریک پلاکت‌ها برای آزادسازی گرانول‌های پرچگالی غنی از ADP و سروتونین می‌شود. ترکیب ADP با پلاکت‌ها باعث سخت‌شدن سطح و تجمع پلاکت‌ها می‌شود. اثر ADP بر پلاکت‌ها در شکل ۱۹–۱۶ دیده می‌شود. مراحل ساخت یک پلاک هموستاتیک از پلاکت‌ها که طی فرایندهای مرمتی ساخته می‌شود در شکل ۲۰–۱۶ نشان داده شده‌است.

در شرایط نرمال وقتی محرکی برای نشان‌دادن ترکیبات TXA_2 در پلاکت‌ها وجود نداشته‌باشد PGI_2 در گردش مرتباً باعث بالارفتن سطح AMP حلقوی در پلاکت‌ها می‌شود که از ذخیره Ca^{2+} در داخل سلول همچنین از فعالیت فسفولیپازA_2 و سیکلو اکسیژناز ممانعت می‌کند و در انتها موادی را باقی می‌گذارد. این اعمال در شکل ۲۱– ۱۶ نشان داده شده‌است.

لوکوترین‌ها

الف) مقدمه

کشف‌شده که این مواد نقش بزرگی در پیشرفت بیماری‌هایی نظیر آسم دارند. LTها به‌عنوان منبع آنافیلاکسین‌های واکنشی آهسته شناخته شده‌اند (SRS یا SRS- A). LT ها به شدت به واکنش‌های حساسیتی فوری وابسته هستند. SRS باعث واکنش‌های انقباضی آرام ماهیچه‌های صاف ریه خوک و انسان در آزمایشگاه می‌شود.

SRS-A در بیمارآسمی باعث انقباض بلند مدت نایژه می‌شود و اثر آن به شدت قوی است.

ب)LT و آسم

آسم، کمپلکسی از بیماری‌ها است که بخشی از آنها مربوط به تنگی مجرای هوایی می‌باشد. واسطه‌هایی که نقش‌های متفاوتی در این سندرم دارند از ماست‌سل‌های تخصصی در ریه مشتق می‌شوند. این واسطه‌ها هم به‌روش مستقیم بر روی مجاری هوایی اثر می‌گذارند و هم به‌روش غیرمستقیم و ازطریق به‌کارگیری سلول‌های التهابی[1] عمل می‌کنند. بعضی از واسطه‌ها در درون ماست‌سل‌ها انجام وظیفه می‌کنند و بعضی دیگر از غشای پلاسما گسترش می‌یابند. گروه دوم، شامل LTها می‌باشند که نقش بسیار مهمی را در بیماری آسم بازی می‌کنند. در شکل ۲۲–۱۶ دو گروه از واسطه‌ها خلاصه شده‌است. یکی از مهمترین مواد ترشحی حاصل از ماست‌سل‌ها هیستامین است که از طریق آزمایش مشخص شده است که باعث افزایش سریع مقاومت مجاری هوایی می‌شود که در نتیجهٔ عمل هیستامین برروی ماهیچه‌های صاف ریه می‌باشد.

---

[1] Inflommatory

از دیگر سلول‌های ترشحی Ecf-A (Eosinophil Chemotactic Factor of Anaphylaxis) ، NCF (Neutrophil Chemotactic Factor of anaphylaxis) و غیره می‌باشند که در شکل ۲۲–۱۶ لیست شده است.

نقش مفید آنزیم‌های ترشح شده کاملاً مشخص نشده است. فاکتورهای غشایی از آراشیدونیک اسید[1] ساخته می‌شوند که از اثر فسفولیپاز A_2 بر فسفاتیدیل کولاین[2] و دیگر فسفولیپیدها آزاد می‌شود. وقتی ماده آلرژی‌زا با IgE در غشای سلول (شکل ۲۳–۱۶) برخورد می‌کند متیل‌ترانسفرازهای غشای سلول فعال می‌شوند و فسفاتیدیل اتانول آمین را به فسفاتیدیل کولین تبدیل می‌کند که باعث تغییر در غشا و تغییر در جهت‌گیری فسفولیپیدها و بازشدن ورودی یون‌های کلسیم می‌شود.

بنابراین کلسیم از فضای خارج سلولی جذب می‌شود. این سری از اتفاقات شبیه سیستم دیگر گیرنده‌ها است. افزایش سطح فسفولیپاز A_2 غشایی فعال‌شده با کلسیم باعث آزادسازی آراشیدونیک اسید از فسفولیپید ساختمانی غشایی می‌شود. متابولیسم باواسطه سیکلواکسیژناز[3] آراشیدونیک اسیدها باعث بالارفتن PGها PGI_2 یا TX می‌شود. درحالی‌که وقایع باواسطه لیپواکسیژناز، با استفاده از LT و اسیدهای چرب مونوهیدروکسی عمل می‌کنند. LT ها دارای اهمیت خاصی هستند، زیرا آنها دارای «فعالیت‌های واکنشی آهستهٔ آنافیلاکسیس» می‌باشند. پیش‌ساز LT از نوع ۵– هیدروپراکسی ایکوزا تترانوئیک اسید[4] می‌باشند (5-HPETE) (شکل ۱۲–۱۶). LTها شامل یک گروه 5-hydroxy ، ۳ اتصال دوگانه و زیرواحدهای قطبی نظیر گلوتاتیون[5] (GSH) مثل LTC_4 می‌باشند (شکل ۱۲–۱۶). بیشتر LT های قوی دارای یک پیوند ساده و دو پیوند دوگانه قابل تعویض در بخش triene مولکول خود هستند (C-7). در بیشتر سیستم‌های آزمایشگاهی که پتانسیل انقباضات ماهیچه‌های صاف نقش دارد مواد فعال به‌صورت $LTD_4>LTC_4>LTE_4$ رده‌بندی می‌شوند. LT های قطبی مخصوصاً LTB_4 از جمله فاکتورهای شیمیایی قوی هستند (شکل ۱۲–۱۶).

دیگر PGها و TXA_2 نیز اثراتی بر ماهیچه‌های صاف دارند. PGD_2 ، $PGF_{2\alpha}$ و TXA_2 دارای اثر انقباضی هستند ولی PGE_2 اثر اتساعی ملایمی دارد. PGD_2 و PGE_2 و

---

[1] Arachidonic
[2] Phosphotidyl chdine
[3] Cyclooxygenase
[4] Hydroperoxyeicosatetraenoic acid
[5] glutathione

PGI_2 اثر نفوذپذیری هیستامین و برادی‌کینین را افزایش می‌دهند. بنابراین وقتی‌که هیستامین یک اثر انقباضی زودگذر در ماهیچه‌های صاف انسانی را به‌وجود می‌آورد، LTC_4 و LTD_4 باعث ادامه‌یافتن واکنش می‌شوند که این می‌تواند برای بیماران آسمی خطرناک باشد. بنابراین انسداد ریه می‌تواند به سه فاز تقسیم شود: فاز انقباضات سریع — فاز دائمی تأخیری — فاز تورم نیمه حاد.

این فازها می‌توانند در مراحل بعد از ترشحات ابتدایی عوامل، از سلول‌های تخصصی در نتیجهٔ واکنش به مواد آلرژی‌زا و IgE یا دیگر محرک‌های غیرایمونولوژیک[1] نظیرعفونت، ورزش یا فعال‌سازی مکمل‌ها اتفاق بیفتد (شکل ۲۴ -۱۶). احتمالاً فاز سریع با واسطهٔ هیستامین انجام می‌گیرد. یک مرحله از واکنش‌ها که بیشتر مجزا می‌باشند بدون‌شک مربوط به LTها می‌باشد. مرحله تأخیری ممکن است مربوط به بازفعالسازی ماست‌سل‌ها باشد. احتمالاً LTها نقش مهمی را در واکنش‌های این مرحله دارند که باعث ادامه‌یافتن انقباضات ماهیچه‌های صاف ریه می‌شود. این واکنش‌ها به‌وسیله گلوکوکورتیکوئیدها که مانع آزادی آراشیدونیک اسید[2] می‌شود مهار می‌شود. این عمل مهارکنندگی به‌وسیله سنتزیک پپتید متوقف‌کننده فسفولیپاز A_2 صورت می‌گیرد. (شکل ۱۷-۱۶) این عمل شبیه واکنش‌های پروستاگلاندین‌های القاءکننده درد می‌باشد. آسم مقاوم به کورتیکواستروئیدها یک مشکل جدی است که احتمالاً LTها در آن یک نقش مؤثر را بازی می‌کنند.

---

1. Nonimmunological
2. glucocorticid

فصل چهارم

هورمون‌های معدی- روده‌ای

معده، روده (کوچک بزرگ)، کبد، کیسه صفرا و پانکراس به‌عنوان یک بخش فیزیولوژیکی واحد عمل می‌کنند که در هضم و جذب مواد غذایی است، مؤثر می‌باشد.

این بخش فقط به مطالعه برروی هورمون‌های gastrointestinal پرداخته‌است. هورمون‌های گوارشی گروهی از پلی‌پپتیدها هستندکه توسط سلول‌های اندوکرین ویژه‌ای که در معده، روده باریک و بزرگ حضور دارند تولید می‌شوند.این هورمون‌ها به‌عنوان حدواسطی هستند که در یک سری ازپاسخ‌های بیولوژیکی که به‌وسیله معده، روده کوچک، پانکراس اندوکرین، اگزوکرین و کبد و کیسه صفرا داده می‌شود. که وقتی ترشح می‌شوند که باعث بهبود عملکردها و یکنواخت‌شدن شرایط فیزیولوژیکی‌شده و اجازه هضم وجذب پروتئین و کربوهیدرات و اسیدهای چرب از لومن روده با کارآیی و بازده بالا را می‌دهد.

عملکرد دستگاه گوارش به‌وسیله یک سری از هورمون‌ها و اعصاب مرتبط با آنها تنظیم شده‌است.

ب) مسئلهٔ هضم مواد غذایی

همه موجودات برای تأمین نیازهای بدنشان، به‌طور منظم به مواد غذایی نیاز دارند.

به‌طور خلاصه این احتیاجات شامل موارد زیرمی‌باشد:

۱. کالری کافی که از موادغذائی مانند کربوهیدرات‌ها و پروتئین‌ها به‌دست می‌آید و اینها طیفی از سوبستراهای مورد نیاز برای تولید انرژی متابولیکی را فراهم می‌کند که

برای بیوسنتز و تغییرات و تعمیرات اجزای بافت‌ها و تولید انرژی مکانیکی (انقباض عضله) و انرژی الکتریکی (ایمپالس‌های عصبی) لازم می‌باشند.

۲. مصرف کافی مواد ضروری که بدن موجودات زنده قادر به تولید آنها نیست و نمی‌تواند آنها را بیوسنتز کند مانند اسیدهای آمینه ضروری و اسیدهای چرب ضروری و ویتامین‌ها.

۳. مواد معدنی

غذا به‌عنوان یک نیاز ضروری است که دربرگیرنده انواع مواد شیمیایی از قبیل پروتئین و کربوهیدرات و اسیدهای چرب و موادمعدنی و همچنین ویتامین‌ها می‌باشد، که برای نگهداری و حفظ حیات مورد نیاز هستند.

به هرحال یک فرایند ساده بلع غذا به این معنی نیست که این غذاها مواد لازم برای ادامه زندگی را در دسترس قرار می‌دهند بلکه فقط وقتی که آنها لومن روده را ترک می‌کنند و در خون یا لنف حضور می‌یابند می‌توانند جزء بدن شوند.

اگرچه بعضی از مواد غذایی مثل مواد معدنی و آمینواسیدهای آزاد می‌توانند بدون تغییر یا با تغییر اندکی که در فرم شیمیایی آنها داده می‌شود بعد از بلع جذب شوند ولی دیگر اجزای غذایی قبل از اینکه وارد سیستم خونی یا لنف شوند باید تغییرات گسترده فیزیکی و شیمیایی در آنها داده شود بنابراین پروتئین‌ها و پلی‌ساکاریدها (هردو ماکروملکول) و چربی‌ها (تری گلیسرید) و فسفولیپیدها همگی باید به‌ترتیب تبدیل به اجزای تشکیل‌دهنده خود یعنی آمینواسیدها و دی‌ساکاریدها و اسیدهای چرب و گلیسرول شوند قبل از آنکه بتوانند به اندازه کافی و مؤثر جذب شوند.

فرایند هضم شامل مراحلی است که طی آن مقدار زیادی از غذا به شکل مولکولی وارد فرایند جذب روده‌ای می‌شود.

فرایند هضم شامل هماهنگ‌شدن انقباضات ارادی و غیرارادی و عملکرد اعصاب پاراسمپاتیک و سمپاتیک و آزادسازی هورمون‌های روده‌ای (لوله گوارش) و هورمون‌های دیگر و همچنین بیوسنتز و رهاسازی مقدار زیادی ازآنزیم‌های هضمی (مانند پپسین، تریپسین، کلمیدتریسین) می‌باشد. مراحل عمل هضم در جدول ۱–۸ بیشتر توضیح داده شده است.

برخی از سیستم‌های هورمونی در تنظیم فرایند هضم و جذب شرکت دارند. اینها شامل هورمون‌های لولهٔ گوارش، انسولین و گلوکاکون و ویتامین D و متابولیت‌های آن (یکی از هورمون‌های تنظیم کلسیم) می‌باشد. علاوه بر اینها بسیاری از هورمون‌های دیگر نیز شناخته‌شده‌است که، در تنظیم این پروسه دخالت دارند.

سه هورمون گوارشی عمده: گاسترین و سکرتین و cck-pz (cholecystokinin – pancreozymin) می‌باشد. عملکرد این هورمون‌های پپتیدی در پروسه هضم غذا در جدول ۲–۸ خلاصه شده‌است.

D.Hormone – secreting cell : their Distribution in the Gastro – Entero-Panreati complex

سلول‌های ترشح‌کننده هورمون

انواعی از سلول‌های اندوکرین درمیان مخاط معده و روده باریک و کلون پراکنده شده‌اند. دونوع عمده آنها که با رنگ‌آمیزی توسط رنگ نقره و کروم شناسایی شده‌اند، عبارت‌اند از:

۱) سلول‌های انتروکرومافین[1]

۲) سلول‌های آرگوفیل[2]

سلول‌های انتروکرومافین به طورغیرمتراکم در غشای مخاطی معده وجود دارند امّا در روده کوچک و بزرگ نسبتاً شایع و متداول می‌باشند. در انسان سلول‌های آرگوفیل خیلی بیشتر از سلول‌های انتروکرومافین در روده وجود دارد. کاربرد تکنیک ایمونوفلوئورسانت نشان‌داده که در ترکیب معده – روده – پانکراس ممکن است بیش از ۱۴ سلول مختلف ترشح‌کننده هورمون وجود داشته باشد. که این سلول‌ها قادر به ترشح گاسترین، موتیلین، سکرتین،کلسی‌سیستوکینین، پانکروزیمین، سوماتوستاتین، VIP، GIP ، انکفالین، انسولین و پلی پپتید پانکراسی می‌باشند.

در خیلی از نمونه‌ها این سلول‌ها در سطح لومنی معده یا روده، میکروویلی‌های برس مانندی دارند تا بتوانند به محتویات شیمیایی روده و معده پاسخ بدهند. به‌نظر می‌رسد که بسیاری از سلول‌ها یک هورمون پپتیدی تکی ایجاد کنند. اما خیلی از آنها

---

[1] .enterochromaffin

[2] . argophyl

نیز آمین‌های بیولوژیکی مانند هیستامین یا ۵ – هیدروکسی تریپتامین[1] نیز تولید می‌کنند. هورمون‌های پپتیدی تولیدشده توسط این سلول‌ها می‌توانند طی یکی ازاین سه الگو، به سلول‌های هدف تحویل داده شوند:

۱. اندوکرین توسط خون

۲. پاراکرین توسط انتشار از طریق شارش درون سلولی درمجاورت یا نزدیک سلول‌ها

۳. اگزوکرین ازطریق بیرون ریختن محتویات هورمونی درداخل یک لومن نزدیک (به‌عنوان مثال درمعده از روده). مطابق تصویر ۵–۸ سلول‌های اندوکرین گوارشی ممکن است در طرف لومنی باز یا بسته باشد. سلول‌های بسته پتانسیل بیرون‌ریختن محتویات هورمون‌ها را ندارند. اما بعضی ازسلول‌های ترشّح‌کننده هورمون معده‌ای – روده‌ای نشان داده شده‌اند که در عصب و گره عصبی معده و دیواره روده حضور دارند، و طی تحریکات عصبی، هورمون‌هایشان را آزاد می‌کنند.

A.Pearse و همکارانش پیشنهاد کرده‌اند که تمام سلول‌های اندوکرین پانکراس –روده –معده ازیک جد رویانی مشترک به نام APUD-cell مشتق شده‌اند. APUD مخفف واژهٔ دکربوکسیلاسیون و جذب پیش آمین می‌باشد. amin precursoruptake and decarboxylation که انعکاسی ازخواص بیوشیمیایی تمام این سلول‌ها برای تولید ومتابولیسم است. pearce توجه کرد که سلول‌های اندوکرین و نورون‌هایی که هورمون‌های پپتیدی تولید می‌کنند براساس تشابه درخواص فراساختاری و سیتوشیمیایی و بیوشیمیایی. طبقه‌بندی می‌شوند.

تعدادی ازهورمون‌های گوارشی در اثر فعّالیت هضم / جذب غذا دردوازدهه و معده توسط سلول‌های خاستگاه خودشان ترشح می‌شوند. بنابراین معده به‌عنوان مرکز کنترل هماهنگی هضم شناخته شده‌است. تصور می‌شود که بلع غذا، پیام رهاسازی هورمون‌های پانکراس – روده- معده را ارائه می‌دهد. تصور می‌شود که بلع کربوهیدرات منجر به ترشح GIP و انتروگلوکاگون می‌شود درحالی‌که بلع اسیدچرب تحریک‌کننده CCK ، GIP ، نوروتانسین و احتمالاً رهاکردن موتیلین است. به‌دلیل اینکه این پاسخ درعرض ۱۵ دقیقه بعد از بلع رخ می‌دهد این احتمال به نظر می‌رسد که جذب سلولی نتواند تقش چشمگیری داشته‌باشد.

---

[1] H-tryptamine

احتمال دارد که رهاسازی هورمون‌های پانکراتیک – روده و معده دربرگیرنده یک تغییر داخلی درسیگنال بین مغز و روده باشد. پپتید سوماتوستاتین مغز (۱۴ آمینواسید) و نوروتانسین به‌عنوان هورمون‌های مترشحه از سلول‌های موجود در معده و روده شناخته شده‌اند. همچنین کوله سیتوکینین در مغز نشان‌دهندهٔ سیری و کنترل‌کننده وزن می‌باشد.

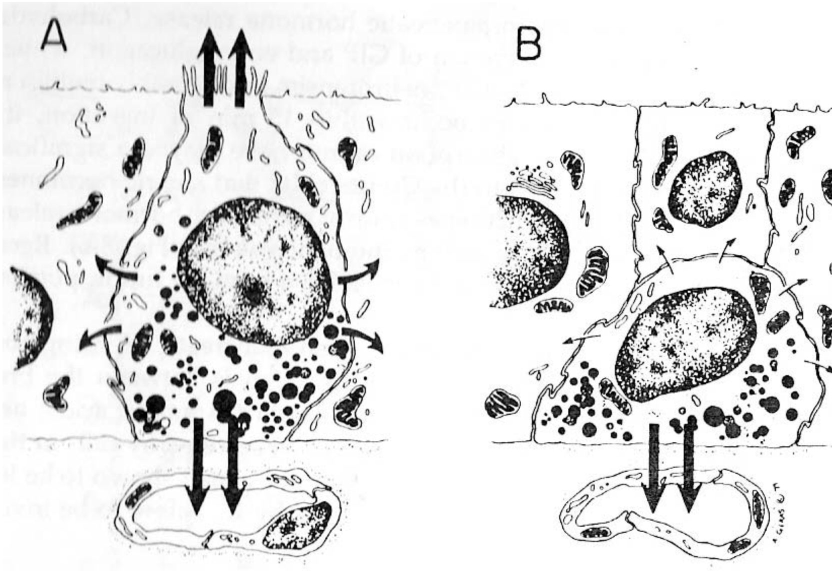


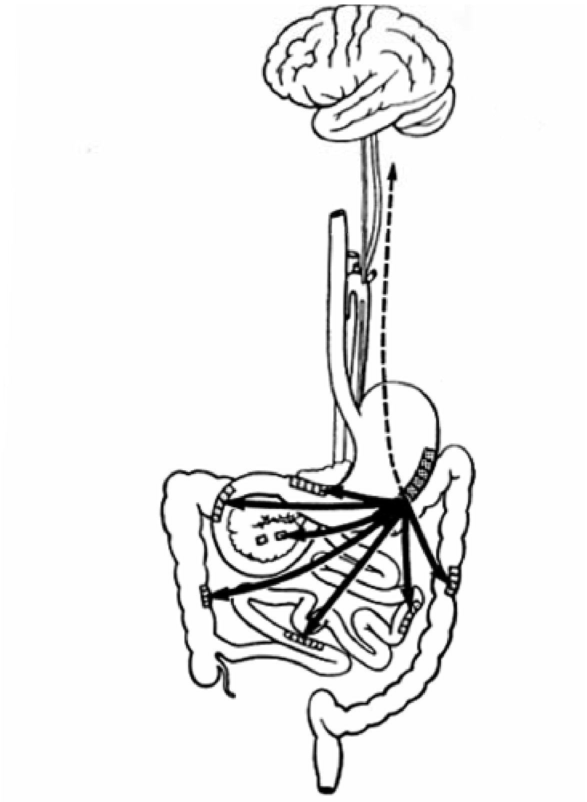
Figure 8-5. Diagram of (A) open and (B) closed endocrine cells. The open gastro-ent endocrine cells have a membrane surface with luminal exposure, whereas closed c such as found in the pancreas, do not have a portion of their extracellular membr bordering on a lumen. Modified from C. Creutzfeldt and W. Creutzfeldt, Cellular s hesis and release of gastro-entero-pancreatic hormones. *In* "Gastrointestinal Hormor (G. B. Jerzy-Glass, ed.), p. 75. Raven Press, New York, 1980.

۳. شیمی و بیوشیمی

الف) ارتباط کلی

تمام هورمون‌های گوارشی پلی‌پپتیدی هستند و در سلول‌های اندوکرین ویژه‌ای تولید می‌شوند که در معده و روده باریک و بزرگ پراکنده شده‌اند.

براساس اطلاعات سه هورمون گوارشی وجود دارد که به خوبی شناسایی شده‌اند: گاسترین و سکرتین و کوله سیتوکینین – پانکروزیمین.



igure 8-6. Schematic diagram illustrating how gastric hormones may regulate tl
f various gastro-entero-pancreatic hormones. Modified from C. Creutzfeldt
:reutzfeldt, Cellular synthesis and release of gastro-entero-pancreatic hormones.
rointestinal Hormones'' (G. B. Jerzy-Glass, ed.), pp. 71–84. Raven Press, New Y

Table 8–3. Classification and Anatomical Distribution of the Hormone-Secreting Cells in the Gastro-Entero-Hepatic Tissues[a]

Hormone product	Cell designation	Pancreas	Stomach		Small intestine		Large intestine
			Oxyntic, cardial	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					+	+

[a] Abstracted from E. Solcia, C. Capella, R. Buffa, B. Frigerio, L. Usellini, and R. Fiocca, Morphological and functional classification of endocrine cells and related growths in the gastrointestinal tract. *In* "Gastrointestinal Hormones" (G. B. Jerzy-Glass, ed.). Raven Press, New York, 1980.

ب) گاسترین

۱. شیمی

درسال ۱۹۶۴ Tracey , Gregory گاسترین I , II را از آنتروم مخاط معده قورباغه جداسازی کردند. هردو گاسترین II,I با ۱۷ ، اسیدآمینه دریک زنجیره واحد و خطی شناسایی می‌شوند. اختلاف گاسترین II,I این است که در II گروه هیدروکسیل تیروزین در جایگاه ۱۲ اتصال سولفات – استری می‌باشد. گاسترین، دارای یک توالی ۱۷ تایی درسگ، گاو، گوسفند، گربه و انسان می‌باشد که فقط در ۲-۱ آمینواسید در جایگاه 10,5,8 اختلاف دارند.

گونه‌های چندتایی مولکولی از گاسترین درخون آشکارشده است. توسط تکنیک رادیوایمنواسی از نمونه سرمی که جداسازی براساس اندازه از طریق کروماتوگرافی ستونی از سفادکس. اینها شامل مینی گاسترین (با وزن مولکولی ۱۷۰۰ با جایگاه آمینواسید ۱۷-۴ ازگاسترین) و گاسترین کوچک(۱۷ آمینواسید کامل گاسترین طبیعی) گاسترین بزرگ (با وزن مولکولی ۱۰۰۰۰) .

کوچکترین گاسترین قادر به ایجاد پاسخ‌های بیولوژیکی می‌باشد، تتراپپتید C ترمینال است : H_2N-Trp-Met-Asp-Phe-$CONH_2$.

برداشتن C ترمینال ازتتراپپتید متوقف‌کننده فعالیّت بیولوژیکی آن است . C ترمینال پنتا پپتید درگاسترین با کلسی سیتوکینین یکسان می‌باشد. پپتید گوارشی که به‌طور مدام در تحقیقات و پزشکی به‌کار می‌رود. پنتا پپتید است. این پپتید متشکل از یک N-t-butyloxocarbonyl-β-alanine جفت‌شده با گروه آمینوی N ترمینال در ۴ آمینواسیدC ترمینال درگاسترین می‌باشد.

۲. بیوشیمی

توالی ژنی گاسترین، مشخص شده‌است . توالی Lys-lys درجایگاه ۱۸ و ۱۹ وجود دارد. این زوج آمینواسیدی سیگنالی برای شکاف در پیش‌ساخت است در زمانی‌که آنها دستخوش پروسه‌های جفتی ترشح می‌شوند.

ترشح گاسترین ازآنتروم معده فرایند پیچیده‌ای است که دربرگیرنده فعالیّت توأم دو سیستم می‌باشد:

۱. تحریک مستقیم سلول‌های G توسط پپتیدها و آمینواسیدها (به‌خصوص اسیدهای آمینه آروماتیک) در لومن معده که ممکن است با کاهش pH درون لولهٔ گوارش همراه باشد.
۲. تحریک عصبی توسط عصب واگ و بدون مکانیسم کلولینرژیک که ممکن است شامل B-adrenergic یا انتقالات bombesin باشد .

فعالیت‌های بعدی می‌تواند با رهاسازی سوماتوستاتین ازسلول‌های مجاور مهار شود. این ارتباطات موقتی در جدول ۵–۸ خلاصه شده‌است.

پپتید آزادکننده گاسترین (GRP) ازمعده nonantral خوک جداسازی و توالی اسیدآمینه آن آشکارشده است . GRP دارای ۲۷ آمینواسید و به عنوان یک پپتید خطی است.

ج) سکرتین

۱. شیمی

سکرتین اولین هورمونی بود که کشف شد. V.Mutt وJ.Jorpes سکرتین دوازدهه خوک را تعیین، ایزوله و تعیین توالی کردند. سکرتین یک پپتید خطی دارای ۲۷ آمینواسید با یک C ترمینال آمیدی می‌باشد. جالب است که ۱۴ تا از ۲۷ باقیمانده آمینواسیدی آن با آمینواسیدهای موجود درگلوکاگون پانکراس، مشابه می‌باشد. برخلاف کلسی سیتوکینین، در پانکروزیمین و گاسترین ثابت شده‌است که توالی ۲۷ آمینواسیدی برای فعالیّت بیولوژیکی لازم است.

۲. بیوشیمی

جزئیات بیوشیمیایی کمی برای توضیح مراحل مختلف رهاسازی سکرتین توسط سلول‌های S اندوکرین موجود در مخاط دوازدهه تاکنون در دسترس قرار گرفته‌است. محرک شناخته‌شده برای رهاسازی سکرتین از سلول‌های S ، یون هیدروژن می‌باشد.

کمترین حد برای رهاسازی سکرتین pH=4.5 است. به هرحال از آنجا که اسیدیته لومن دوازدهه تقریباً به زیر ۴/۵ افت می‌کند و شناسایی زمان حضور عوامل تحریک‌کننده رهاسازی سکرتین مشکل است.

نیمه عمر بیولوژیکی سکرتین در پلاسما ۳ تا ۴ دقیقه است . اعتقاد بر این است که کلیه در فعالیّت سکرتین نقش مهّمی ایفا می‌کند .

د) کوله سیستوکینین – پانکروزیمین

۱. شیمی

CCK - Pz یا همان کوله ستوکینین پانکروزیمین یک گونه مولکولی منفرد با دو خاصیّت فیزیولوژیکی مهّم است . CCK در سال ۱۹۲۸ توسط Ivy و Goldberg به‌عنوان یک ماده‌ای که زمان رهاشدن در جریان خون، انقباض کیسه صفرا را تحریک خواهد کرد شناسایی شد. سپس در سال ۱۹۴۴هارپو روپر گزارش کردند که شیره خارج‌شده از بافت روده‌ای خوک محتوی یک مادۀ جداشده از سکرتین است که برای ترشح یک اسکتروم از پروتئاز آسینار پانکراس را تحریک می‌کند. کارهای انجام‌شده توسط Jorpes وMutt در سال ۱۹۶۶ نشان داد که گونه‌های مولکولی مشابه شامل هردو خواص Pz و CCK می‌باشند. به‌دلیل اینکه کلسی‌ستوکینین زودتر از پانکروزیمین کشف شده بود پیشنهاد شده بود که CCK-Pz نامیده شود. هم‌اکنون پیشنهاد می‌شود که به‌طور خلاصه CCK علامت این هورمون باشد که انتخاب CCK دربرگیرنده هر دو فعالیّت پانکروزیمین و کوله ستوکینین است.

CCKخوک که از بافت دوازدهه و ژژونال جدا شده‌بود، دارای زنجیره پلی‌پپتیدی منفردی با ۳۳ اسید آمینه می‌باشد. موادی مانند گاسترین II ، هیدروکسیل فنولیک تیروزین، در جایگاه ۷ از CCK، توسط سولفات استریفیه شده‌است. همچنین پنتاپپتید انتهای کربوکسی با آنچه که در گاسترین II است، قابل شناسایی است.

یکی از انواع ساختارهای مهم از 33- CCK افزودن یک N ترمینال هگزاپپتیدی برای محصول CCK39 است. همین‌طور مانندگاسترین بزرگ CCK39 محتوی دایمر آمینواسید است Arg-Lys درجایگاه ۳۴ و ۳۵ و پیشنهادشده که CCK39 ممکن است حضور دوباره یک پیش فرم ازCCK-33 باشد که در طی بیوسنتز تولید شده‌است.

تمام فعالیت‌های بیولوژیکی شناسایی‌شده در CCK می‌تواند توسط هپتاپپتید موجود در انتهای C انجام شود، هپتاپپتید (C ترمینال برای ۷–۱ اسیدآمینه)

۲. بیوشیمی

فیزیولوژی رهاسازی CCK از سلول‌های اندوکرین دوازدهه توسط اسیدهای چرب آزاد تحریک می‌شود (به جزء تری‌گلیسریدها) همچنین اسیدهای آمینه آزاد و یون هیدروژن

هم تحریک‌کننده هستند.

متابولیسم و غیرفعّال‌سازی CCK درپلاسما مطالعه شده است. هر دو CCK-39 و CCK-33 به محصول CCK-12 شکسته می‌شوند، که سپس به آهستگی تبدیل به CCK-8 می‌شود. نیمه عمر فعالیّت بیولوژیکی CCK پلاسما کمتر از ۴–۳ دقیقه است. یک مشاهده جالب توجه وجود CCK در بافت مغزی بود.

احتمالاً CCK در مغز به عنوان یک نوروترانسمیتر – فعالیت می‌کند.

هـ) سایر هورمون‌های لولهٔ گوارش

۱. پلی پپتید ممانعت‌کننده لولهٔ گوارش

پلی‌پپتید مهارکننده گوارشی یا GIP ، از ژوژنوم – دوازدهه خوک جداسازی شده‌است. GIP یک پپتید خطی با ۴۳ آمینواسید است توالی اولیه آمینواسیدها در شکل ۱۰–۸ داده شده است.

GIP برای اولین بار به‌عنوان ماده‌ای شناخته شد که قادراست مانع ترشح HCL گوارشی و پپسین شود. به هرحال نقش GIP به عنوان یک مهارکننده نسبی فیزیولوژیکی ترشح گوارشی مورد تحقیق قرار گرفته‌است، زیرا این اثرات می‌توانند فقط توسط تلخیص فیزیولوژیکی GIP به‌دست آید. مشخص‌شده که GIP به عنوان انسولین تراپیک در موش و سگ و انسان است. ترشح GIP توسط بلع غذا یا گلوکزتحریک می‌شود. برعکس ترشح GIP توسط انسولین و گلوکاگون به‌طور آشکار مهار می‌شود.

۲. پپتید گشادکننده روده (VIP)

پلی‌پپتید VIP یا پپتید گشادکننده روده‌ای، اولین بار در سال ۱۹۷۰ شناسایی شد که اساس فعالیّت آن اتساع عروق بود.

این پپتید یک توالی خطی با ۲۸ آمینواسید دارد. شکل ۱۱–۸ همچنین مشخص شده که VIP همولوگی ساختمانی با گلوکاگون و سکرتین و همچنین GIP وجود دارد.

VIP به‌طورگسترده در روده و سیستم عصبی بسیاری از پستانداران و حیوانات پست ترشح می‌شود. فعالیت بیولوژیکی VIP شامل:

۱. مهارکردن ترشح و گوارش

۲. تحریک H2O روده‌ای و ترشح یونی
۳. پیش‌بردن شارش خونی طحال
۴. تحریک تولید cAMP درانواع بافت‌ها

پیشنهاد شده که VIP به‌عنوان یک ماده پاراکرین عمل می‌کند. بیشتر فعالیّت بیولوژیکی VIP در جدول ۶–۸ خلاصه شده است.

۳. موتیلین

یک پلی‌پتید خطی با ۲۲ آمینواسید موتیلین نامیده می‌شود، که درسال ۱۹۷۳ توسط J.Broen و همکارانش ایزوله شده بود. توالی آمینواسید کاملاً متفاوت از تمام هورمون‌های گوارشی شناخته شده است. به نظر می‌رسد موتیلین نقش مهمّی درتنظیم حرکت روده دارد. رهاسازی آن از سلول‌های EC اندوکرین در دوازدهه به‌طور چرخه‌ای تقریباً هر۲ ساعت رخ می‌دهد. به‌طورچشمگیری بسیاری از فعالیت‌های موتیلین هماهنگ با رژیم جذب‌شده نیست امّا با روزه هماهنگی و تطابق دارد. پیشنهادشده که موتیلین حرکت تکه‌های غذای هضم‌شده را برای وعده بعدی افزایش می‌دهد.

۴. پلی‌پپتید پانکراتیک (PP)

پلی‌پپتید پانکراتیک یا pp یک پپتید با ۳۶ آمینواسید است که به نظرمی‌رسد تحریک‌کننده ترشح گوارشی HCL و پپسین باشد. pp بعد از بلع یک وعده پروتئین آزاد می‌شود. سلول‌های ترشح‌کننده pp در غلظت پایین درسرتاسر دوازدهه و در سلول‌های لانگرهانس پراکنده شده‌اند. توالی آمینواسید pp درشکل ۱۰–۷ داده شده‌است .

Table 8–6. Biological Actions of Vasoactive Intestinal Peptide (VIP)[a]

Cardiovascular system	Vasodilation (including peripheral, splanchnic, coronary, extracranial, and cerebral vessels), hypotension, moderate inotropic effect
Respiratory system	Bronchodilation, augmented ventilation, stimulation of adenylate cyclase activity
Digestive system	
Esophagus	Relaxation of lower sphincter
Stomach	Relaxation of fundic smooth muscle, suppression of acid, and pepsin secretion
Pancreas, liver	Stimulation of water and bicarbonate secretion (secretin-like action), increased bile flow
Gallbladder	Relaxation of isolated smooth muscle, inhibition of contractile effect of CCK–PZ
Small and large intestine	Inhibition of absorption, stimulation of water and ion secretion, stimulation of adenylate cyclase activity, relaxation of smooth muscle of colon
Metabolism	Stimulation of glycogenolysis, lipolysis, and adenylate cyclase activity (in liver, pancreatic acini, and adipocytes), hyperglycemia
Endocrine function	
Pancreas	Release of insulin, glucagon, and somatostatin
Pituitary-hypothalamus	Stimulation of release of prolactin, GH, and LH
Adrenal	ACTH-like action (stimulation of steroidogenesis and adenylate cyclase activity)
Central nervous system	Arousal, excitation of cerebral cortical and spinal cord neurons, hyperthermia, regional stimulation of adenylate cyclase activity

[a] Abstracted from S. I. Said, Vasoactive intestinal peptide (VIP): Isolation, distribution, biological actions, structure–function relationship, and possible functions. *In* "Gastrointestinal Hormones" (G. B. Jerzy-Glass, ed.). Raven Press, New York. 1980.

GRP پپتید آزادکنندۀ سترین

ماده P :

تحریک عصب واگ روده‌ای، باعث آزادشدن ماده‌ای می‌شود که عمل آن بر روی فعالیت موتوری ماهیچه‌های صاف بوده و به‌وسیله آتروپین مهار نمی‌شود. این ماده، در نتیجه استیل کولین نمی‌باشد. این پپتید شامل ۱۱ آمینو اسید بوده و ماده P نامیده می‌شود. این اولین نوروپپتیدی بود که هم در مغز و هم در روده دیده شده‌است. ماده P عضوی از خانواده مرتبط به پپتید (مانند نوروکینین A ، نورکینین B) که تاکی‌کینین نامیده می‌شود می‌باشد و در تنظیم بسیاری از پروسه‌های بیولوژیکی نقش دارد.

خانواده پپتیدهای bombesin-like فعالیت‌های مهمّی دردستگاه گوارشی دارند. بمبزین یک

تترا دکاپپتید حاضر درپوست دوگونه از قورباغه‌ها به نـام bombina variegate, bombina bombina در غلظت ۷۰۰–۲۰۰ Mg/g wet است.

اساس اثر بیولـوژیکی bombesin تحریـک رهاسـازی گاسـترین و ترشـح اسـید گوارشی است. همچنین بمبزین می‌تواند انقباض کیسه صفرا را تحریک می‌کند. عـلاوه بر این بمبزین اثـر فراگوارشـی شـامل، هیپرتانـسین ناشـی از انقباضـات ماهیچـه‌هـای انبساطی، انقباض ماهیچه‌های صاف و اثر کاهش‌دهنده ادرار درکلیه دارد.

و) پپتید مغز – روده

۱. نوروتنسین

بیـشتراز ۹۵٪ نوروتانـسین در بـدن در روده و مغـز اسـت. عملکردهـای بیولـوژیکی نوروتانسین‌ها گوناگون است و شامل اثر وازودیلاتوری[1] و اثـرات گوارشـی (انقبـاض درایلئوم و فاندوس و relaxation دوازدهه و افـزایش ترشـح گوارشـی) اثـرات جزایـر پانکراتیک (افزایش انسولین و ترشح گلوکـاگون) و اثـرات نوروانـدوکرین (هیپوترمیـا، وافـزایش رهاسـازی GH,FSH,LH,ACTH و پـرولاکتین) مـی‌باشـد. مکانیـسم عمـل نوروتانسین شناخته نشده‌است. نیمه عمر پلاسمایی نوروتانسین یک دقیقه است .

۲. سوماتوستاتین

توالی آمینواسیدی تتراد کاپپتیـد سوماتوسـتاتین درشـکل ۸–۳ نـشان داده شـده اسـت . سلول‌های اندوکرین سیستم گوارشی که سوماتوستاتین ترشح می‌کنند به‌طور گسترده‌ای متفرق شده‌اند. همچنین سوماتوستاتین توسط پایانـه‌هـای عـصبی در سرتاسـر معـده و دستگاه گوارشی رها می‌شـود. بخـش بزرگـی از فعالیّـت سوماتوسـتاتین در مجـاورت جایگـاه رهاسـازی ایـن هورمـون، رخ مـی‌دهـد، نـشان داده شـده کـه آزادسـازی GIP,VIP,CCK وسکرتین را مهار مـی‌کنـد و انقباضـات روده‌ای را کـاهش مـی‌دهـد. نیمه‌عمر سوماتوستاتین یک تا سه دقیقه است. دو نوع، فعـال از سوماتوسـتاتین وجـود دارد، یکی سوماتوستاتین تترالکاپپتید ۱۴ (S ۱۴) و دیگری قسمتی ادامه‌دار انتهایی N از سوماتوستاین ۲۸ (S۲۸).

---

[1] .Vasodilation hypotension

۴. عملکردهای مولکولی و زیستی

الف) ترشحات گوارشی

سلول‌های پاریتال (در رابطه با جدارهای یک حفره) معده محلول 7mM KCl, 0.1 Hcl با مقدار ناچیزی از الکترولیت‌های دیگر ترشح می‌کنند. غلظت یون هیدروژن یک میلیون برابر غلظت آن در پلاسما است. ترشح اسید هیدروکلریک توسط سلول‌های پارتیال معده تحت تأثیر (گاسترین)، نوروآندوکرین (استیل کولین) و الگوی پاراکرین (هیستامین) قرار گرفته‌است.

علاوه براین افزایش غلظت سیتوزولیکی کلسیم می‌تواند رهاسازی HCL را به‌راه بیاندازد. عملکردهای استیل کولین می‌تواند توسط عوامل آنتی کولینرژیک مانند آتروپین بلوکه شود. سیمتیدین (یک گیرنده آنتاگونیست H2) می‌تواند به‌طور ویژه‌ای عملکردهای هیستامین را بلوک کند.

پپسین آنزیم پروتئولیتیک اساسی موجود در ترشحات گاستریک است. پپسین به شکل غیرفعّال مانند پپسینوژن در ترشحات گرانولی سلول‌های اصلی موکوس oxyntic در معده انباشته می‌شود. مقدار خیلی کمی از پپسینوژن در سلول‌های پیلوریک و کاردیاک معده و غشای مخاطی بالای دوازدهه شناخته شده‌است.

ترشح پپسینوژن توسط گاسترین و پپتیدهای مرتبط تحریک می‌شود. همان‌طور که توسط یک تحریک کولینرژیک واگی که ممکن است توسط تغذیه تحریک شده‌باشد. همچنین سکرتین کولینرژیک تحریک‌کننده قوی پپسینوژن می‌باشد. پپسینوژن غیرفعّال آنزیمی (۴۰۴۰۰ Da) درحضور اسید به‌طور خودبه‌خودی توسط شکاف در آمینواسید ۴۲ دربخش N ترمینال زنجیره پپتیدی به فرم فعال، پپسین تبدیل می‌گردد. پپسین‌ها در pH اسیدی فعال هستند (پایین‌تر از ۵/۳). و به‌طور برگشت‌ناپذیری در pH طبیعی یا قلیایی غیرفعال می‌شوند. فرم فعّال پپسین ۳۲۰۰۰Da است و یک فعالیّت پروتئولیتیکی ویژه‌ای برای Leu,Met,Tyr,Phe,Trp در سوبستراهای پروتئینی دارد. یک مدل پیشنهادی برای توصیف چگونگی تحریک ترشح در سلول‌های پارتیال در شکل ۱۵–۸ داده شده است.

تحقیقات نشان داده که سلول پاریتال برای گاسترین و هیستامین و استیل‌کولین، رسپتور اختصاصی دارد. عملکرد هیستامین (نه عوامل گاسترین یا کلولینرژیک)، تولید پیامبر ثانویه cAMP با هم کوپل شده‌اند؛ در حالی‌که اثرات استیل کولین (نه گاسترین و هیستامین) با افزایش جریان کلسیم از غشای سلول اپی‌تلیال مرتبط می‌باشد.

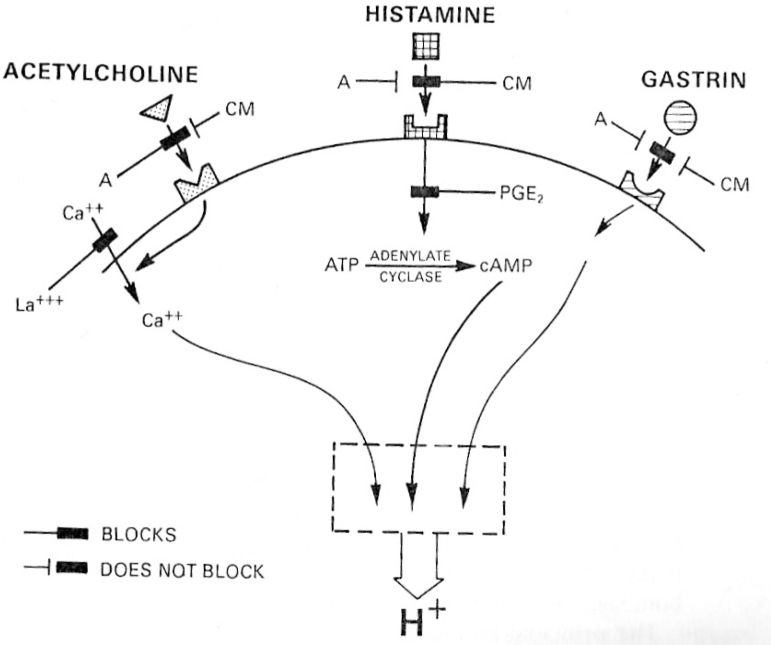


Figure 8-15. Proposed model to describe the actions of secretagogues on stomach parietal cells. Receptors for gastrin, acetylcholine, and histamine are indicated, as well as the proposed sites of the inhibitors cimetidine (CM) and atropine (A). Modified from A. H. Soll, Isolated canine parietal cells: Receptors and effectors regulating function. *In* "Physiology of the Gastrointestinal Tract" (L. R. Johnson, ed.), p. 686. Raven Press, New York,

ب) ترشحات روده، صفرا و پانکراس

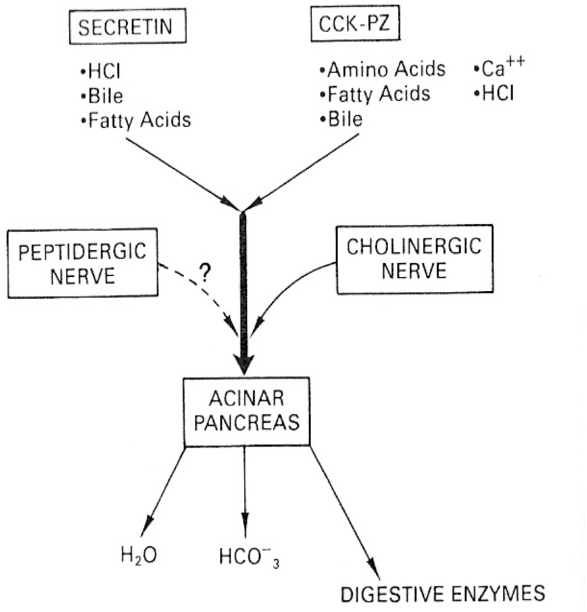
۱. ترشحات برون‌ریز پانکراس

بعد از بلع یک لقمه و ارتباط آن با اسیدیته کیموس از معده در دوازدهه، ترشح توأم با ترشح اگزوکرین پانکراس برای H_2O ، بیکربنات، آنزیم‌های هضمی، آمیلاز، تریپسینوژن،کیموتریپسینوژن و لیپاز وجود دارد.

این ترشح پانکراتیک به رهاسازی هورمون‌های روده‌ای ازآنتروم و روده باریک وابسته است. علاوه براین تحریک مناسب اعصاب کلی‌نرژیک یا پپتیدنرژیک منتج‌شده از پانکراس ترشحات اگزوکرین پانکراتیک را می‌تواند تحریک کند.

H_2O و الکترولیت‌های مترشحه پانکراتیک از مجرا و سلول‌های آشیار مرکزی عمدتاً تحت تأثیر سکرتین هستند. سکرتین به نظر می‌رسد که cAMP درون سلولی را

تولید می‌کند. در این سلول‌ها فاکتورهای ضروری ناشناخته‌ای را برای تغییردادن تراوایی غشای سلولی مترشّحه برای یون هیدروژن و سدیم فعال می‌کند. بنابراین مبادلهٔ Na^+ خارجی و H^+ داخلی افزایش می‌یابد. افزایش غلظت H^+ خارج سلولی pH اطراف را کاهش می‌دهد، که پس از آن تولید CO_2 از بی‌کربنات حلقوی افزایش می‌یابد. سپس CO_2 به داخل سلول انتشاریافته و با آب ترکیب می‌شود و با واسطه آنزیم کربنیک انیدراز، اسیدکربنیک را تشکیل می‌دهد.


SECRETIN
•HCl
•Bile
•Fatty Acids
CCK-PZ
•Amino Acids
•Fatty Acids
•Bile
•Ca++
•HCl
PEPTIDERGIC NERVE
?
CHOLINERGIC NERVE
ACINAR PANCREAS
H2O
HCO−3
DIGESTIVE ENZYMES

igure 8-16. Schematic diagram of secretin stimulation of the acinar pancreas he roles of secretin, CCK, cholinergic, and peptidergic nerves. Modified from astrointestinal hormones and pancreatic, biliary and intestinal secretions. *In*

ترشحات پانکراتیک آنزیم‌های هضمی در سلول‌های آسینار اگزوکرین پانکراس تحت تاثیر VIP,CCk رخ می‌دهد. دو الگو از تحریک ترشح حدواسط به هورمون تصور شده‌است:

۱. استیل کولین و حدواسط CCK بازدهی تولید فسفاتیدل اینوزیتول را تغییر می‌دهد همراه با افزایش Ca^{+2} آزاد درون سلولی و فعال‌سازی گوانیلات[1] سیکلاز که باعث

---

[1] guanylate

فسفوریلاسیون در پروتئین غشایی می‌شود.

۲. تحریک با واسطه VIP آدنیلات سیکلاز و در نتیجه فسفوریلاسیون غشاء.

به نظر می‌رسد که افزایش فسفریلاسیون غشا خروج مواد و ترشح آمیلاز و لیپاز، کیموتریپسینوژن و تریپسینوژن ذخیره شده در گرانول‌های ترشحی را تحریک می‌کند.

۲. ترشحات صفراوی

عمدهٔ تنظیمات هورمونی ترشحات صفرا توسط CCK و سکرتین در مجراهای کوچک و کانال‌های کیسه صفرا انجام می‌شود. جدول ۷–۸ اجزای عمده صفرای انسان را نشان می‌دهد. این اجزای تشکیل‌دهنده صفرا، در پاسخ به رژیم غذایی پرچرب، به درون لومن روده ترشح می‌شوند و به‌عنوان شوینده برای تکه‌کردن و پراکنده‌نمودن قطرات روغنی عمل می‌کنند. سکرتین حجم و غلظت بی‌کربنات را در صفرا افزایش می‌دهد و احتمالاً توسط یک مکانیسم مشابه عملکرد آن در پانکراس اگزوکرین، افزایش می‌دهد. همچنین ترشحات مجاری صفراوی توسط تیروکسین، انسولین، گلوکاگون، وازوپرسین، و کوتیزول و استرادیول مهار می‌شود. فیزیولوژی این یافته‌ها هنوز آشکار نشده‌است.

۳. ترشحات روده

هورمون‌های متعدد روده‌ای شامل GIP,VIP و سکرتین ،CCK ،گلوکاگون و پروستاگلاندین‌های $E_2\alpha$, E_2 , E_1 ، نشان داده شده که روده کوچک و کلون را گریک و این عمل توسط مهار جذب فعّال الکترولیت‌ها و H_2O یا با تحریک ترشحات H_2O و الکترولیت‌ها تحت تأثیر قرار می‌دهند. VIP و پروستاگلاندین‌ها در سیستم آدنیلات سیکلاز -cAMP محرک‌های توانمندی هستند.

ج) فعالیت‌های حرکتی لولهٔ گوارش

هورمون‌های گوارشی نقش فیزیولوژیکی مهمّی درتنظیم راه‌اندازی فعالیّت دستگاه گوارش بازی می‌کند. اینها بر روی معده، روده کوچک، کولون، کیسه صفرا و مجرای صفراوی مؤثر می‌باشند. هورمون‌ها ممکن است اثرات غیرمستقیم (حدواسط‌های عصبی) یا عملکرد مستقیم (ماهیچه‌ای) بر روی حرکت ماهیچه‌های صاف داشته‌باشند، پپتیدهایی که محرک فعالیت‌های موتوری هستند شامل گاسترین، CCK و موتیلین هستند درحالی‌که پپتیدهایی که مهارکننده فعالیّت هستند شامل سکرتین،VIP و

گلوکاگون و انتروگلوکاگون می‌باشد. گاسترین اثراتش را ازطریق برهم‌کنش مستقیم با گیرنده‌های سلول ماهیچه معده و روده‌ای و عمدتاً ازطریق فیبرهای کولینرژیک پس‌عقده‌ای؛ اعمال می‌کند. این اثر در کاهش غلظت مؤثر است. این اعتقاد وجود دارد که CCK در انقباض کیسه صفرا از راه گیرنده حدواسط عمل می‌کند.

خالی‌کردن صفرا درنتیجه یک سری وقایع متوالی روی می‌دهد.

۱. اول : یک افزایش پیش‌رونده در فشار بر روی دیواره کیسه صفرا.

۲. سپس بازشدن متناوب دریچه کوله سیستوکینین اتصالی.

۳. سپس انقباضات دوره‌ای درطول مجاری صفراوی.

۴. سرانجام بازشدن و بسته شدن متوالی در اسفنگتر مرتبط‌کننده دوازدهه و کیسه صفرا و در نتیجه، خالی‌شدن دوره‌ای صفرا به داخل دوازدهه.

تاکنون مکانیسم مولکولی عملکرد هورمون برای توضیح این پروسه‌های فیزیولوژیکی حیاتی و پیچیده در دسترس قرار نگرفته است.

فصل پنجم

هورمون‌های دورهٔ بارداری و شیردهی

۱. مقدمه

الف) توضیحات کلی

هدف نهایی تولید مثل ایجاد یک مرد یا زن جدید به منظور بقا و تداوم نسل‌هاست.

به‌طور موفقیت‌آمیزی خصوصیات آناتومیکی نیز همانند ویژگی‌های ترشحات غدد درون‌ریز با هم سازگار و متحد شده‌اند به‌عنوان مثال به هم رسیدن اسپرم و تخمک، که این هماهنگی برای تکوین و تولید موجود جدید ضروری است.

بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که اساس بیولوژیکی تولید مثل انفرادی نیست بلکه مجموعه‌ای از سه مورد پدر، مادر و فرزند می‌باشد.

این فصل ویژگی ترشحات آن دسته از غدد درون‌ریز انسان را تشریح می‌کند که مختص فرایند بارداری و تولید و ترشح شیر مادر است.

توضیح راجع به بیولوژی سلولی و ترشحات غدد درون‌ریز – از قبیل فاکتورهای رشد و مواد پاراکرین که در مورد رشد و تکامل جنین و جفت صحبت می‌کند، از محدودهٔ این فصل خارج است.

ب) توالی وقایع مربوط به تولید مثل

فرایند حاملگی یا شروع لقاح یک تخمک (Ovum) توسط اسپرماتوزون یک سری کامل از وقایع متابولیکی و تکاملی را هم برای جنین و هم مادر آغاز می‌نماید که

به‌وسیله فاکتورهای اندوکرین منظمی کنترل شده است. در این‌خصوص در زمان کوتاهی پس از ادغام اسپرماتوزون با تخمک یک سری وقایع ابتدایی در ترشحات داخلی رخ می‌دهد که جنسیت فرزند را تعیین می‌نماید.

ادامه این فرایند به رشد جفت می‌انجامد که در واقع مکانیسمی برای رساندن غذا به جنین در حال رشد می‌باشد.

در ادامه این فرایند ترشحات داخلی بعدی در موقع وضع حمل رخ می‌دهد، تولد صورت می‌گیرد از این به بعد فرایند تولید و ترشح شیر مادر رخ می دهد.

۲. پاسخ‌های شیمیایی، بیوشیمیایی و بیولوژیکی

الف) بارداری

۱. معرفی: تغییراتی که با پدیدهٔ بارداری در ترشح غدد درون‌ریز ایجاد می‌شود، قابل شناسایی و تشخیص هستند. یک زن باردار در فاز آخر دوره سه ماهه سوم از دوران بارداری خود ، روزانه ۳۰۰–۲۵۰ میلی‌گرم پروژسترون ، ۲۰–۱۵ میلی‌گرم ۱۷ – β– استرادیول، ۱۰۰–۵۰ میلی‌گرم استریول و ۱۰۰–۷۵ میلی‌گرم کورتیزول، ۸–۳ میلی‌گرم دئوکسی کورتیکواسترون (DOC) و۲–۱ میلی‌گرم آلدوسترون تولید می‌کند.

به علاوه تولید وسیعی از لاکتوژن جفت انسان (متجاوز از ۱۰ گرم در روز)، گنادوتروپین کوریونیک انسانی و تیروتروپین کوریونیک انسانی، ACTH انسانی نیز به میزان بالایی انجام می‌گیرد و همین‌طور سطوح آنژیوتانسین و رنین پلاسما نیز افزایش می‌یابد.

در شکل ۷–۱۴ خلاصه‌ای از تغییرات زودگذر مربوط به بسیاری از این هورمون‌ها در دوران حاملگی دیده می‌شود.

شکل ۷–۵

۲. هورمون‌های پپتیدی

۲–۱ گنادوتروپین کوریونیک انسانی (hCG)

گنادوتروپین کوریونیک انسانی، hCG ، یک گلیکوپروتئین به وزن مولکولی ۵۷۰۰۰ همراه با دو زیر واحد می‌باشد که آلفا و بتا نامگذاری شده‌اند.

زنجیره آلفا شامل ۹۲ زیر واحد اسیدآمینه می‌باشد، درحالی‌که زنجیره بتا شامل ۱۴۷ زیر واحد اسیدآمینه است.

یک همسانی و تشابه ساختاری قوی بین hCG و LH و TSH وجود دارد که فقط شامل واحدهای N – گلیکوزیدی متصل‌شده به کربوهیدرات‌هاست.

همچنین یک تشابه ساختاری برای زیر واحد بتا وجود دارد که فعالیت بیولوژیکی و ایمونولوژیکی بین hCG و LH را مشخص می‌کند.

در جدول .... خلاصه‌ای از تشابه ساختاری مربوط به چندین هورمون مترشحه از هیپوفیز و جفت دیده می‌شود.

جدول تشابه ساختاری مربوط به هورمون‌های جفت و هیپوفیز

هورمون	**وزن مولکولی**	**شماره آمینواسیدها در زنجیره‌ها**		**محتویات کربوهیدراتی**
		بتا	**آلفا**	
گلیکوپروتئین‌ها				
FSH (هورمون تحریک‌کننده فولیکول)	۳۲۰۰۰		۲۳۶	+
LH (لوتئی نایزینگ هورمون)	۳۰۰۰۰	۱۱۹	۹۸	+
hCG (هورمون گنادوتروپین انسانی)	۵۷۰۰۰	۱۳۹	۹۲	+
TSH (هورمون تحریک کننده تیروئید)	۲۸۰۰۰	۱۱۳	۹۶	+
سوماتوماموتروپین‌ها				
PRL (پرولاکتین)	۲۳۰۰۰		۱۹۸	–
GH (هورمون رشد)	۲۲۰۰۰		۱۹۱	–
hPL (لاکتوژن جفت انسانی)	۲۲۰۰۰		۱۹۱	–

عملکرد دقیق و اثرات بیولوژیکی hCG در بارداری ناشناخته است. فعالیت اصلی hCG ، تحریک تولید پروژسترون به‌وسیلهٔ جسم زرد است، به‌این ترتیب نیاز تخمدان به پروژسترون تأمین می‌گردد و جفت رشد می‌کند (معمولاً ۶ تا ۸ هفته) تولید این مقدار پروژسترون تا زمانی ادامه می‌یابد که جسم زرد دوران حاملگی ضعیف‌شده و تحلیل رود.

۲-۲ لاکتوژن جفت انسانی

لاکتوژن جفت انسانی (hPL) – که گاهگاهی به عنوان سوماتوماموتروپین کوریونیک انسانی (hCS) مطرح است – پلی پپتیدی با ۱۹۰ آمینواسید (تک زنجیره) و وزن مولکولی ۲۱۵۰۰ می‌باشد. توالی اسیدآمینه‌ای آن در شکل نمایان است.

اطلاعات کمی درباره تولید و ترشح hPL به‌وسیله تروفوبلاست و جفت موجود است.

اهمیت نقش بیولوژیکی hPL به خوبی تشریح نشده است.برخی اثرات آن روی جابه‌جایی و سوخت و ساز ذخیره چربی مادری شناخته شده است.

شکل ۸-۵

همچنین hPL یک آنتاگونیست انسولین است و به عنوان تنظیم‌کننده قند خون مادری لازم و ضروری است تا کالری مورد نیاز جنین با سطح مطلوب قند خون متناسب باشد. همچنین hPL به‌عنوان یکی از عوامل پیشرفت کتواسیدوز دیابتی در زنان بارداری است که سابقه دیابت نداشته‌اند.

۲-۳ ریلکسین

ریلکسین یا RLX یک پروتئین فعال زیستی است که از جسم زرد تخمدان حیوانات باردار جداسازی شده‌است. این باور وجود دارد که فعالیت بیولوژیکی آن ریلکس‌کردن کانال تولد و نرم‌کردن گردنه رحم و رباط عضله پیوسته به استخوان شرمگاهی جهت آماده‌سازی برای زایمان است. همان‌طورکه در شکل نشان داده شده‌است، ساختار اولیه RLX شامل دو زنجیره پپتیدی آلفا و بتا است که به ترتیب ۲۲ و ۳۱ واحد اسید آمینه دارند.

زنجیره‌های آلفا و بتا به‌طور کووالانس به‌وسیله دو باند دی‌سولفید بین زنجیری به یکدیگر متصل شده‌اند. همچنین در زنجیره A یک پیوند دی‌سولفید درون زنجیری وجود دارد.

بنابراین RLX از نظر ساختاری بسیار مشابه انسولین است و همچنین وابسته به IGF می‌باشد.

توالی RLX در خوک، رت، کوسه ماهی تعیین‌شده و درجه کمی تشابه و یکنواختی در بین آنها وجود دارد در مقابل، یکنواختی و تشابه زیادی بین توالی انسولین در این سه‌گونه دیده می‌شود.

RLX به‌وسیله جسم زرد تولید می‌شود، اما بعضی از شواهد وجود دارد که RLX در فولیکول‌ها همچنین در جفت انسانی زن حضور دارد. تعجب‌آور نیست اگر بگوییم که فعالیت RLX در مایع منی و پروستات خروس نیز آشکار شده‌است.

عموماً همراه با انسولین و IGF ، RLX نیز به عنوان یک ماده پیش‌ساخت هورمونی ساخته می‌شود. فعالیت‌های هورمونی RLX روی ۱. کلاژن غضروف بین استخوان شرمگاهی ۲. رحم ۳. گردنه رحم (در مشارکت با استروژن، پروژسترون و پروستاگلاندین‌ها) باعث تسهیل زایمان می‌گردد.

اطلاعات ویژه کمی در مورد کیفیت فعالیت RLX موجود است . این طور استنباط شده است که مثل هورمون‌های پپتیدی دیگر RLX نیز با گیرنده‌های خارجی ویژه‌ای بر روی غشای سلول‌های هدف بر هم‌کنش می‌نماید.

۲-۴ اکسی‌توسین

اکسی توسین یک پپتید نه‌تایی ترشح شده به‌وسیله نورون‌های هیپوفیز است.

شواهد، فعالیت اکسی توسین بر روی اندومتر رحم در موقع زایمان را اثبات می‌کند که این موضوع برای تحریک انقباض آن ضروری است.

می‌توان غلظت بالای اکسی توسین را در خون جنین مشاهده کرد.

۲-۵ هورمون‌های پپتیدی دیگر

شواهد شیمیایی و ایمونوشیمیایی مشخص کرده‌اند که بافت جفت انسانی، تیروتروپین کوریونیک انسانی (یک آنالوگ TSH) و ACTH کوریونیک را تولید و ترشح می‌کند.

همچنین شواهد مقدماتی امکان تولید هورمون‌های آزادکننده GnRH و TRH از جفت را پیشنهاد می‌کند. این فاکتورها ممکن است درترشح hCG و تیروتروپین کوریونیک از جفت نقش داشته‌باشند.

۳. بیوشیمی هورمون‌ها

هورمون‌های استروئیدی که در اثر بارداری به وجود می‌آیند، در بافت‌هایی از قبیل جفت، آدرنال مادر و جنین و کبد و تخمدان مادر تولید می‌شوند. استروئیدهای

تولیدشده در این محل‌ها در جدول ۳-۱۴ ذکر شده است. با پیشرفت بارداری تغییراتی در الگوی تولید استروئیدها صورت می‌گیرد تا رشد و تمایز جنین صورت گیرد. آدرنال جنین و کبد نقش عمده‌ای در متابولیسم استروئیدها دارند. تا هفته‌های ۱۲–۱۳ بارداری منبع عمده استروژن و پروژسترون لوتئوم جسم زرد می‌باشد. از هفته هفتم وتا زمان زایمان جفت مقادیر قابل توجهی از استروژن (به شکل‌های ۱۷ بتا استرادیول، استرادیول، استریول، استرون و استرول) و پروژسترون تولید می‌کند. تولید پروژسترون توسط جفت و جسم زرد تحریک می‌شود. از آنجایی‌که جفت همه آنزیم‌های متابولیزه‌کنندهٔ استروئید جهت تبدیل کلسترول به استرادیول، پروژسترون و استروئیدهای دیگر را ندارد، در طول سه ماهه دوم و سوم بارداری کورتکس آدرنال مادری و کورتکس آدرنال جنینی منبعی عمده برای ساخت استروئید جفتی می‌باشند. در این راستا دهیدرو اپی‌اندرواسترون سولفات از آدرنال مادری به‌وسیله جنین به استروژن تبدیل می‌شود. بخش قشری آدرنال جنینی از روز پنجاهم توانایی آنزیمی جهت تولید استروئید را دارد. در حالت جنینی بیشتر استروئیدها همراه با سولفات می‌باشد. آدرنال جنینی همچنین نقش عمده‌ای برای تولید ۱۹- اندروژن و $\Delta^5 - C_{۲۱}$استروئید متصل به سولفات مانند پرگنولون سولفات در سه ماهه دوم سوم دارد.

جدول ۳-۱۴

۳-۱ تولید پروژسترون

در طول دورهٔ بارداری سه فرم عمده ۲۱ کربنه پروژسترون وجود دارد: پروژسترون ۱۶آلفا- هیدروکسی پروژسترون و ۱۷آلفا- هیدروکسی پروژسترون. شکل ۱۰-۵ راه‌های جداگانه بیوسنتز آنها را شرح داده است.

پروژسترون به‌طور عمده پس از هفته ۵–۶ بارداری به‌وسیله لومن جسم زرد تولید می‌شود و پس از هفته ۱۲، جفت مکان اصلی سنتز آن می‌شود. بنابراین سطح پلاسمایی پروژسترون از/ng/۱–۲ به بالای /ng/m ۱۰۰ در هنگام زایمان افزایش می‌یابد.

جفت همه آنزیم‌های مورد نیاز جهت تبدیل کلسترول مادری به پروژسترون را دارد. میزان ۱۷آلفا- هیدروکسی پروژسترون پلاسما از ng/m/۰/۵ به میزان

۶۰–۵۰ ng/m/ در طول هفته‌های ۶–۳۶ بارداری افزایش می‌یابد. تا هفته‌های ۱۲–۸ بارداری تخمدان مادر محل عمده سنتز ۱۷ آلفا هیدروکسی پروژسترون است. پس از سه ماهه اول جفت پیش نیاز ۱۷ آلفا هیدروکسی پرگنولون تولیدشده از ۲۱ دلتا سولفو کونجوگیت در قشر آدرنال جنینی را برای تولید ۱۷ آلفاهیدروکسی پروژسترون به‌کار می‌برد. سطح پلاسمایی ۱۶ آلفاهیدروکسی پروژسترون به‌تدریج از ۰/۵ ng/m/ به‌میزان ۱۴۰–۱۲۰ ng/m/ در هفته ۳۲ بارداری افزایش می‌یابد.

مسیر دقیق بیوسنتز ۱۶ آلفا هیدروکسی پروژسترون شناخته نشده‌است این باور وجود دارد که کبد جنینی ۵ دلتاپرگنولون ۱۶هیدروکسی سولفات را تولید می‌کند و به‌وسیله جفت به ۱۶ آلفا هیدروکسی پروژسترون تبدیل شده و در نهایت در اختیار مادر و جنین قرار می‌گیرد. هیچ پاسخ بیولوژیکی مشخص نسبت داده شده به ۱۶آلفاهیدروکسی پروژسترون وجود ندارد.

شکل ۱۰-۵

۳–۲ تولید استروژن

در طول دوره بارداری چهار شکل عمده ۱۸ کربنه پروژسترون وجود دارد. در بارداری نسبت غلظت سرم برحسب نانو گرم بر میلی لیتر به شرح زیر است: استرادیول ۳۰–۱۰ (ng/ml) استریول ۱۰– ۵ (ng/ml) استرون (ng/ml) استرول. ایرسول (ng/ml ۴–۲) ۱۶– ۱۵ دی‌هیدروکسی استرادیول است.

در پایان سه ماهه اول، جفت محل اصلی ساخت استرادیول و استرون است. استریول به‌طور عمده از جفت با تبدیل ۱۶هیدروکسی دهیدرو اپی اندرواسترون سولفات مشتق شده از کبد و آدرنال جنینی می‌باشد. در نهایت عقیده بر این است که استرول به‌طور عمده در بخش جنینی از استریول جفتی تولید می‌شود.

از آنجایی‌که جنین نقش کلیدی در تولید استرول و استریول بازی می‌کند. اندازه‌گیری سطح این استروئیدها در خون مادر این فرض را ایجاد نموده که باعث افزایش مقدار استروئید جنین می‌شود. بنابراین آسیب بخش جنینی جفت موجب کاهش غلظت استرول و استریول غیر کونجوگیت سرم مادر می‌شود.

شکل ۱۰-۱۴

۳-۳ تولید اندروژن

آندروژن ۱۹ کربنه اصلی در زن باردار، دهیدروواپی اندرواسترون سولفات می‌باشد پیش از بارداری غلظت سرم مادری ۱۶۰۰ ng / ml بوده و این مقدار در طول بارداری به ۸۰۰ ng/ml کاهش می‌یابد. همان‌گونه که در شکل ۱۲-۱۴ توصیف شد منبع اصلی اندروژن در زنان از بخش قشر آدرنال مادری می‌باشد. در این حالت کلسترول به پرگنولون تبدیل‌شده و در نهایت به دهیدرو اپی اندرواسترون سولفات تبدیل می‌شود. کاهش در سطح دهیدروواپی اندرواسترون سولفات خون نشانگر افزایش سرعت متابولیکی بوده و منجر به جذب این استروئید به‌وسیله جفت‌شده تا به استروژن تبدیل شود.

۴-۳ استروئیدهای ویتامین D

همراه با رشد و تکامل جنین در سه ماهه سوم بارداری احتیاج به مقادیر قابل توجهی از کلسیم برای تکامل اسکلت دارد. این کلسیم از کلسیم مواد غذایی یا ذخیره کلسیم اسکلت مادر به‌دست می‌آید. Ca به‌طور عمده از جفت عبور می‌کند بنابراین هم جفت و هم کلیه جنین توانایی آنزیمی لازم جهت تبدیل ۲۵ هیدروکسی ویتامین D_3 به ۱و۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D_3 را دارد که مورد نیاز روده بوده و هم کلسیم استخوان را تأمین می‌کند..

۴. پروستاگلاندین‌ها

محل تولید ناحیه‌ای پروستاگلاندین‌های PGE_2 و PGE_{2a} به‌وسیله جفت با آغاز زایمان در ارتباط می‌باشند. ساختار PGE_2 و $PGE_{2\alpha}$ در شکل ۲-۱۶ نشان داده شده است. توانایی آنزیمی برای تولید این پروستاگلاندین‌ها در لایه دِسیدوای رحم قرار دارد. PG آزادشده سپس روی لایه میومتریوم عمل می‌کنند تا آدنیل سیِکلاز را تحریک کنند.

ب) زایمان

در بارداری انسانی، تولد طبیعی پس از ۳۴-۳۶ هفته از آغاز بارداری رخ می‌دهد. فرایندهای زایمان وتولد اوج دوره پیچیده وقایع هورمونی در مادر و جنین می‌باشند. پس از ۳۴ هفته از بارداری افزایش زیادی در گلوکوکورتیکوئیدها به‌ویژه کورتیزول دیده می‌شود. افزایش در کورتیزول باعث یک کاهش سریع در گلوبولین متصل‌شونده

به کورتیکواستروئیدها که ترانس کورتین نیز نامیده می‌شود در سرم جنین می‌شود. افزایش در میزان هورمون آزاد باعث تغییرات بیوشیمیایی عمده در جنین می‌شود در شکل ۱۳-۱۴ نشان داده می‌شود.

شکل ۱۲-۵

در تمام مدت بارداری جفت مقادیر زیادی از پروژسترون ترشح می‌کند که تأثیر زیادی بر توسعه غده پستان دارد و مانع عملکرد پرولاکتین روی سلول‌های غده پستان می‌شود در نتیجه آنها قادر به ساختن پروتئین‌های شیر نیستند.

اگرچه هنوز در این‌باره بحث وجود دارد برخی شواهد نشان‌دهنده این است که مقادیر زیادی از پروژسترون موجود به‌جای کورتیزول به گیرنده موجود در غده پستان پیوندیافته و مانع فعالیت گیرنده گلوکوکورتیکوئید می‌شود که ممکن است علاوه بر پرولاکتین برای بیان پروتئین‌های شیر نیز مورد نیاز باشند. همچنین ممانعت از پروژسترون به‌وسیله آزادسازی اکسی‌توسین از نوروهیپوفیز می‌باشد. وقتی میزان کورتیزول آزاد افزایش می‌یابد در زمان انتهای بارداری خروجی زیاد پروژسترون از جفت به‌وسیله کاهش در ترشح HCG از تروفوبلاست مهار می‌شود. این اثر به‌وسیله مکانیزم گیرنده – میانجی گلوکوکورتیکوئید تنظیم می‌شود. مشابه عملکرد گلوکوکورتیکوئید روی تیموس کاهش سریع در سطح پروژسترون باعث از بین رفتن توقف نوروهیپوفیز مادری اعمال‌شده در بارداری‌شده و آزادسازی اکسی‌توسین را در پی دارد. کورتیزول همچنین روی جفت عمل کرده تا تولید استروژن را تحریک کند. الزاماً مقدار $PGE_{2\alpha}$ افزایش می‌یابد. رحم ممکن است منبع اولیه این PG باشد. هم استروژن و هم PGE_2 از نوروهیپوفیز باعث انقباض ماهیچه صاف رحم و خروج جنین می‌شود. به‌نظر می‌رسد که کورتیزول نقش مهمی را در القای سورفاکتانت رحمی جنین داشته باشد، ماده ضروری که در ثبات الوئولی ریه و همچنین ذخیره‌سازی گلیکوژن در اسکلت جنین و ماهیچه قلبی و کبد نقش دارد.

تغییرات بیوشیمیایی و هورمون‌های داخلی مرتبط با فرایند تولد هنوز کاملاً مشخص نشده‌اند. مطمئناً پروستاگلاندین‌های تولید شده در غشا سلولی دسیدوم،

استروئیدهای جنینی، اکسی توسین جنینی، کاتکول آمینه‌ای مادری و اکسی‌توسین مادری در این فرایند دخالت دارند.

شکل ۱۳-۵

ج) شیردهی

۱. معرفی: تغییرات درونی مرتبط با تولید شیر بیشتر از فرایندهای مرتبط با بارداری شناخته‌شده نیست. در حقیقت منطقی نیست تا فرایندهای بارداری و تولید شیر را از هم جدا کنیم درحالی‌که آنها به‌هم وابسته‌اند. وقایع درونی کلیدی، مرتبط با تولید شیر وجود دارند که در اوایل بارداری رخ می‌دهند. برای تولید شیر باید مجراهای لوبول و الوئول‌ها در طول بارداری رشد کنند. آزمایشات انجام‌شده روی ترکیبی از اووفورکتومی، هیپوفیزکتومی و آدرنالکتومی موش نشان داده که شش هورمون در این امر دخالت دارند: لاکتوژن جفتی، استروژن، پروژسترون، گلوکوکورتیکوئید، تیروکسین و انسولین در رشد و تمایز پستان مؤثرند. بیان جزئیات این تغییرات خارج از موضوع این فصل است.

۲. هورمون‌های پپتیدی

۱-۲ پرولاکتین

هورمون‌های پپتیدی عمده در تولید شیر هورمون هیپوفیزی پرولاکتین میباشد. وزن مولکولی پرولاکتین ۲۲۵۵۰ و از یک زنجیره پلی پپتیدی متشکل از ۱۹۸ امینواسید تشکیل شده است. ساختار اولیه امینواسیدی آن در شکل ۶-۵ نشان داده شده است.

شباهت ساختاری شدیدی بین پرولاکتین و هورمون رشد وجود دارد. در موجودات ماده عملکرد زیستی پرولاکتین این است که به‌عنوان میانجی در تکثیر و تمایز پستان دخالت کرده و اجازه ترشح شیر پس از تحریک مناسب را می‌دهد. نقش فیزیولوژیکی پرولاکتین در مردها شناخته نشده است با این وجود نوزادان تازه متولدشده از هر دو جنس دارای مقادیر سرمی پرولاکتین می‌باشند که از مقادیر موجود در مادر در دوران بارداری و شیردهی بیشتر است.

۲-۲ دیگر هورمون‌های پپتیدی

انسولین برای عملکرد مناسب غده پستان در طول بارداری مورد نیاز است. اگرچه پایه‌های بیوشیمیایی عملکرد انسولین تاکنون مشخص نشده است اما به‌نظر می‌رسد انسولین ورودی گلوکز به سلول‌های پستان را تحریک کرده و باعث افزایش لیپولیز می‌شود. هورمون پاراتیروئید برای شیردهی مناسب مورد نیاز می‌باشد. خروج پاراتیروئید در حیوان شیرده موجب کاهش شیردهی می‌شود اما هنوز معلوم نشده کاهش در تولید شیر به‌علت ۱. اختلال در عملکرد مستقیم پاراتیروئید روی پستان است یا ۲. به‌علت اختلال در متابولیزاسیون کلسیم استخوان که کلسیم مورد نیاز برای ترشح شیر را فراهم می‌کند و یا ۳. به‌علت اختلال در تأثیر آن روی تحریک تولید ۱و۲۵دی هیدروکسی ویتامینD_3 کلیوی به‌عنوان میانجی در جذب بهتر کلسیم روده می‌باشد. (جدول ۱-۱۴)

۳-۲ هورمون‌های دیگر

هورمون تیروئیدی تیروکسین در شیردهی تأثیر دارد. هیپوتیروئیدی اغلب همراه است با ترشح شیر از پستان که در شرایط غیرفیزیولوژیکی است در ارتباط می‌باشد. با درنظرگرفتن حضور هورمون‌های استروئیدی در شیردهی استروژن و پروژسترون برای ترشح شیر ضروری نمی‌باشد. اووفورکتومی[1] موجب توقف شیردهی نمی‌گردد. در موش، رت و بز استروئیدهای آدرنال برای القا و تداوم ترشح شیر مورد نیازند.

۳. زیست سلولی و اعمال مولکولی

الف) جنبه‌های هورمونی لقاح و تمایز جنسی

۱. توانمندسازی

۵-۱۵ دقیقه پس از رهاسازی اسپرم در واژن تحرک اسپرماتوزوئیدها در لوله فالوپ نشان داده شده‌اند. استروژن در اواخر مرحله فولیکولار ترشح می‌شود و موجب می‌گردد تا غده‌های اندوسرویکال، موکوس ترشح نمایند که موجب تسهیل تحرک و جابه‌جایی اسپرم می‌شود. عمل لقاح به‌وسیله اتحاد اسپرم و تخمک از یک گونه یکسان صورت می‌گیرد. توانمندسازی اسپرم برای عملکرد موفق اتصال با تخمک مورد نیاز است.

---

[1] Oophorectmy

توانمندسازی شامل برداشت یک پوشش خارجی از سطح اسپرماتوزوئید می‌باشد. این عمل با برداشت اکروزوم یا سر اسپرماتوزوئید دنبال می‌شود. این فرایند اخری که واکنش اکروزوم نامیده می‌شود به آنزیم‌های هیالورونیداز اکروزومی اجازه می‌دهد تا در تماس با موادی که تخم را احاطه کرده‌اند قرار گیرد تا اسپرماتوزوئید بتواند تخم را شکافته و با آن یکی شود. درحالی‌که استروژن تأثیر در فرایند توانمندسازی ندارد پروژسترون می‌تواند از بروز ظرفیت‌یابی جلوگیری کند.

بارداری

معمولاً لقاح در یک سوم پایانی لوله فالوپ انجام می‌گیرد. ویژگی گونه‌ای فرایند لقاح به‌وسیله مکانیزم رسپتور مانند موجود در غشاء تخم تعیین می‌شود. لئاز و همکارانش یک گلیکوپروتئین از غشای تخم توتیای دریایی جدا نمودند که واکنش متقاطع را فقط با پروتئین‌های بایندینگ ویژه انجام می‌دهد که این گلیکوپروتئین فقط در سطح اسپرماتوزوئیدهای همسان توتیا دیده می‌شود.

اتصال یک اسپرماتوزوئید منفرد به هر قسمت از ناحیه شفاف یک تخمک منفرد فرایند معمول لقاح می‌باشد. سپس همه اسپرماتوزوئید وارد تخمک می‌شود به‌طوری‌که مشارکت هسته‌ای و سیتوپلاسمی در تخم وجود دارد. پس از نفوذ اسپرم تخمک بارورشده جسم دوم قطبی را ایجاد می‌کند که این عمل سپس با تشکیل پیش هسته نر و ماده دنبال می‌شود. ادغام این هسته‌های هاپلوئیدی باعث ایجاد اولین هسته دیپلوئید فرد جدید می‌شود. سپس در طول ۱۰ ساعت بعدی تقسیم کلیواژمیتوزی دوباره رخ داده و تولید ۴ سلول می‌کند. پس از گذشت ۵۰-۶۰ ساعت از لقاح مرحله مورولا به‌وجود می‌آید که به‌وسیله بلاستوسیست در روز ۴-۳ دنبال می‌شود (شکل ۱-۱۴)

شکل ۱۴-۵

۳. تعیین جنسیت

تلفیق اسپرم با تخمک، تنها ایجاد تخم دیپلوئید با تعداد کروموزوم (۴۶) در انسان نیست بلکه تعیین ژنتیکی جنسیت تازه می‌باشد. از آنجا که معمولاً یک کروموزوم X

در اووسیت وجود دارد، تعیین جنسیت فرزندان از تلفیق اسپرماتوزوم صورت می‌گیرد. اگر اسپرم کروموزوم X داشته باشد جنس مونث XX و اگر دارای کروموزوم Y باشد، جنس مذکر XY خواهد بود. در حالت نرمال و طبیعی از تلفیق اسپرم انسانی با اووسیت دوم زیگوتی با ۴۶ کروموزوم حاصل می‌شود هر چند در بعضی از نمونه‌ها کروموزوم‌های غیرنرمال وجود دارد که شاید نتیجه آن فرزندانی با تعداد غیردرستی (نادرستی) از کروموزوم‌های اتوزوم یا کروموزوم‌های جنسی باشد بعضی از این تعداد کروموزوم‌های غیرنرمال در جدول ۴-۱۴ خلاصه شده‌است و در این فصل، در برد وسیعی از بی‌نظمی‌های اندوکرینی و غیراندروکرینی که نتیجه آشفتگی مکانیسم‌های ژنتیکی می‌باشد، مورد بررسی قرار گرفته‌است.

چندین پارامتر دیگر نیز وجود دارد که در توضیحات کلی مربوط به جنسیت یک فرد، به‌طور اختصاصی مورد استفاده قرار می‌گیرد. خلاصه این توضیحات در جدول ۵-۱۴ آمده‌است. «گنادهای جنسی»، عکس‌العمل ساختاری بین گنادها و هورمون‌های آزادشده از آن، در اختصاص جنسیت اهمیت دارد. «فتوتیپ هر جنس» عکس‌العملی از تظاهرات بیرونی ژنتیک است همان‌طورکه هر یک از خصوصیات ثانویه جنسی که شامل وجود ریش وسینه است درحالی‌که «سوماتیک جنس» عکس‌العملی از تفاوت ساختاری از ارگانل‌های درونی هر جنس می‌باشد درنهایت فیزیولوژی جنس عکس‌العمل از عوامل محیطی درهریک از خصوصیات تشکیل‌دهنده آنهاست.

وضع پزشکی	تعداد کل کروموزوم	کروموزوم جنسی	تعداد کروموزوم اتوزوم
نر طبیعی	۴۶	XY	۴۴
ماده طبیعی	۴۶	XX	۴۴
سندروم تونر	۴۵	X	۴۴
سندرم کلاین فلتر	۴۷	XXY	۴۴
سوپرماده	۴۷	XXX	۴۴
مونگولیسم (ماده)	۴۷	XX	۴۵
مونگولیسم (نر)	۴۷	XY	۴۵

از دیگر عوامل تعیین‌کننده فتوتیپ و ژنوتیپ جنین وقوع یک تغییر دو طرفه در جنس نروماده است که منجر به تکامل مجاری ولف و مولر می‌شود. در عدم حضور آنتی‌ژن تمایز جنس ماده منجر به تبدیل گنادهای تمایزنیافته اولیه به تخمدان و مجاری

ولف می‌گردد. بنابراین تمایز و تکامل جنس ماده نیازی به تحریکات هورمونی تخمدان‌ها یا بیضه‌ها ندارد. در حضور آنتی‌ژن H-Y ، گنادهای اولیه به بیضه‌ها تمایز می‌یابند. با ظهور بیضه‌ها (در هفته ۷ از زندگی جنینی) دو هورمون آنتی مولر وتستوسترون ترشح می‌گردد. آنتی‌مولر، هورمون مهارکنندهٔ مجرای مولر می‌باشد، تولید گنادهای جنسی در جنس نر، بیضه‌ها، به‌حضور آنتی‌ژن H-Y بستگی دارد که یک پروتئین سطحی است و توسط ژنی واقع بر روی کروموزوم Y کد می‌شود.

نمودار، مراحل تعیین جنسیت در انسان را از گناد اولیه تا تبدیل آن به بیضه یا تخمدان نشان می‌دهد.

شکل ۱۶-۱۴

این مطالعات منتهی به این پیشنهاد شد که برای ایجاد نواحی داخلی سیستم تولیدمثل نر احتیاج زیادی به هورمون‌های مشتق از دو بیضه (تستوسترون و یک فاکتور به‌عنوان هورمون آنتی مولری می‌باشد.

مطالعات نشان داده که این ترکیبات مانع توانایی بیضه در القاء تمایز لوله‌های ولف می‌گردد اما مانع توانایی بیضه‌ها در القای تمایز مجرای آنتی‌مولر نمی‌شود.

هورمون‌های آنتی مولر به‌وسیله سلول‌های سرتولی از بیضه‌های جنین تولید می‌شود که عمل بیولوژیکی آن، القاء جفت مجاری مولر است که مانع توسعه لوله‌های فالوپ و رحم است. این هورمون یک پروتئین با دو زیر واحد است و هر زیرواحد وزن مولکولی حدود ۷۲۰۰۰ دارد.

سلول‌های لیدیگ در بیضه‌ها محل اصلی تولید تستوسترون هستند سپس تستوسترون در سلول‌های هدف، به‌وسیله آنزیم ۳–Δ – کتواتروئید ۵– α– اکسیدو ردوکتاز به دی‌هیدروتستوسترون به‌وجود می‌آید عمل هورمون‌های استروئیدی باعث تمایز ولف به اپیدیدیم، وزیکول‌های منی‌ساز می‌گردد. جالب توجه اینکه ژن پروتئین اتصالی آندروژنی سیتوپلاسمیک که در همه بافت‌های وابسته به آندروژن دیده شده بر روی کروموزوم‌های X حضور دارد.

ب) حاملگی

۱. انتقال هورمون‌ها از طریق جفت

جفت مادر کلیهٔ مواد غذایی، الکترولیت‌ها، آب، ویتامین‌ها و عملکردهای گرمازا و تنفس دفعی که برای رشد جنین مورد نیاز هستند را فراهم می‌کند. از آنجا که ارتباط مستقیمی بین جفت مادر و جفت جنین وجود ندارد، بنابراین انتقال هورمون‌ها طی مسیرمستقیم صورت نمی‌گیرد. مشخص شده‌است که جفت، نسبت به همهٔ پلی‌پپتیدها و هورمون‌های تیروئیدی غیرقابل نفوذ است. بنابراین هورمون‌های استروئیدی و اپی‌نفرین کاتکولامین‌ها و نوراپی‌نفرین می‌توانند از میان جفت انتقال یابند.

همان‌طور که در شکل توضیح داده شده‌است، شکل ۱۰-۱۴ و ۱۱-۱۴ جنین و مادر و جفت به‌صورت تعاونی عمل می‌کنند تا برای حفظ حاملگی مقدار مورد نیاز از پروژسترون و استروژن را تولید و به واحد جفت مادری انتقال دهند احتمالاً انتقال هورمون‌های استروئیدی جدید به‌وسیله طی فرایند انتشار ساده اتفاق می‌افتد.

۲. شناسایی هورمون‌های درون‌ریز جنینی

به نظر می‌رسد که علاوه بر هورمون‌های جفت، فاکتورهای بافتی توارثی و دیگر عوامل ژنتیکی نیز در کنترل رشد جنین مؤثر باشند.

عملکردهای متابولیسم جنینی تحت تأثیر هورمون‌های هیپوفیز جنین و هورمون‌های جفت می‌باشد. (جدول ۶-۱۴) به‌طور خلاصه عملکرد هورمون‌های درون‌ریز را در جنین بیان می‌کند.

ج) سینه‌ها وهورمون لاکتین

۱. تنظیم هورمونی رشد سینه

مطالعات گسترده‌ای درباره عمل کنترل‌کنندگی هورمون‌ها در رشد و عملکرد سینه‌ها انجام شده‌است سه هورمون انسولین، کورتیزول و پرولاکتین هورمون‌های اصلی مورد نیاز برای بلوغ غدد پستانی می‌باشند. شکل ۱۹-۱۴ نقش پرولاکتین را در رشد و تکامل سلول‌های ترشح‌کننده غدد پستانی نشان می‌دهد. دو مرحله (فاز) مجزا در فرایند شیرسازی وجود دارد: مرحلهٔ تکثیر (Proliferation) و مرحلهٔ تمایز.

در مرحله تکثیر، سلول‌های بنیادی به پیش‌سازها یا سایر انواع سلول تقسیم می‌شوند. این مرحله به‌وسیلهٔ انسولین، فاکتورهای رشد اپیدرمی (EGF) و هورمون رشد تنظیم می‌گردد. که همه اینها به‌عنوان محرک عمل میتوژنی می‌باشند.

پرولاکتین (PRL) ممکن است سلول‌های بنیادی را به عمل انسولین حساس کند و ممکن است خودش مانند یک میتوژن عمل کند، پرولاکتین همچنین ایجاد گیرنده‌های خود را در غشای سلول افزایش می‌دهد و ممکن است میزان پروتئین اتصالی AMP حلقوی در سیتوزول را افزایش دهد.

هورمون تیروئید، میزان PRL در استرس غدد پستان را کنترل می‌کند. TSH و PRL هر دو توسط TRH کنترل می‌شوند که طی عمل فیدبک منفی به‌وسیله هورمون‌های تیروئید کنترل می‌شوند. افزایش سطح هورمون‌های تیروئید کوچک‌ترین علامت برای آزادشدن هر دو هورمون TSH و PRL است، در مرحلهٔ تمایزیابی هورمون‌های زیادی نقش دارند. گلوکوکورتیکوئیدها (هیدروکورتیزون = کورتیزول) اهمیت داشته و به‌نظر می‌رسد نقش مهمی را در این مراحل دارا باشند. پرولاکتین و انسولین نقش حیاتی دارند. سلول ترشحی در نبود پرولاکتین ممکن است وجود داشته باشد (در کشت بافت اندام) نمی‌تواند در تشکیل و تولید شیر شرکت کند، ظاهراً mRNA مربوط به پروتئین‌های شیر تحت کنترل PRL است اما احتمالاً کورتیزول هم این‌چنین نقشی را دارد.

شاید کورتیزول برای افزایش سطح mRNA پروتئین شیر لازم باشد اگر گلوکوکورتیکوئیدها لازم باشد. در این حالت یکی می‌تواند تا سطح قابل توجهی افزایش اثر پروژسترون در طول بارداری شود و تولید شیر را مهار کند. از آنجایی که پروژسترون یک رقابت‌کننده با گلوکوکورتیکوئیدها می‌باشد در سطح گیرنده، مقدار زیاد پروژسترون در طول حاملگی ممکن است در رقابت با کورتیزول بوده و گیرنده گلوکوکورتیکوئید را اشغال کند. فقط در انتهای بارداری هنگامی‌که میزان پروژسترون صفت کاهش می‌یابد، کورتیزول اثرش ظاهرشده و با گیرنده گلوکوکورتیکوئید متصل‌شده و ایجاد اثر القاء پرولاکتین در mRNA پروتئین شیر می‌کند. شکل ۲۰-۱۴به‌طور شماتیک، تنظیم ترشحات پرولاکتین از هیپوفیز و خلاصه‌ای از عملکردهای بیولوژیک آن را بیان می‌کند.

۲. ارتباطات هورمونی از شیردهی

الف) تأثیر بر روی پروتئین‌های شیر. ارگان هدف برای شیردهی در جنس ماده، غدد پستان است. شکل ۲۱–۱۴ مکانیسم عمل پرولاکتین و عمل بیولوژیکی آن در تحریک سنتز شیر را نشان می‌دهد.

استدلال کلی این است که گیرنده‌های غشایی برای PRL وجود دارد لیکن هنوز ثابت نشده‌است که PRL، آنزیم آدنیلات سیکلاز را فعال می‌کند. بعد از اتصال PRL به گیرنده اختصاصی خود در روی غشاء فعال‌سازی هسته‌ای اتفاق می‌افتد و مقدار m-RNA سازنده پروتئین‌های شیر (کازئین، α – لاکتالبومین، β ، لاکتالبومین) افزایش می‌یابد.

ب) تأثیر مکیدن برروی ترشح پرولاکتین : تنظیم آزادسازی پرولاکتین و اعمال بعدی آن، در دیاگرام (۲۲–۱۴) آورده شده‌است. درحالت عادی در جنس نرو‌ماده غلظت سرمی PRL در حدود ng ۱۰–۵ نانوگرم درمیلی لیتر ویا ۰/۴ — ۰/۲ مولار است. در این غلظت از پرولاکتین، حدود نیمی از رسپتورهای PRL ، در بافت پستان، اشباع شده‌اند.

در فرایند شیردهی، یک سیگنال غالب و با اهمیت، مکیدن هست که در مدتی بسیار کوتاه (در حدود یک میلی ثانیه) پیامی به مغز می‌فرستد و باعث آزادشدن PRF(TRH) می‌شود. که نهایتاً برروی آزادشدن PRL از پستان‌ها عمل می‌کند. چنین تأثیری نیز ممکن است روی دهد با رهاشدن سروتونین نورون‌ها و همچنین تحریک β اندروفین نورون‌ها که PRL آزاد می‌شود، شکل ۲۲–۱۴ بیانگر کنترل نور و کنترل نورونـدوکراین مکیدن و شیردهی می‌باشد. چند دقیقه اول مکیدن PRL را برای ترشح در خون آماده می‌کند. این مرحله به‌عنوان مرحله تخلیه هیپوفیزی عنوان می‌شود. مقدار آماده‌شده بستگی به مرحله غیرمکیدن می‌باشد، سپس PRL به‌صورت مرحله به مرحله ترشح می‌شود و این عمل تا تخلیه کامل ذخیره PRL ادامه می‌یابد.

داروی ۲ – پرومو α – ارگوکرپتین (بروموکرپتین) به‌عنوان مهارکننده به‌کار می‌رود. باعث کاهش سنتز PRL می‌شود و افزایش تجزیه PRL . در نتیجه دارو باعث قطع تولید شیر می‌شود. اگر دارو به مقدار زیاد استفاده شود، از رشد mastitis جلوگیری کرده و آلودگی غدد پستان به‌علت گرفتگی شیر روی می‌دهد.

فصل ششم

هورمون‌های کلیوی

مقدمه

الف) پیش زمینه

کلیه نه تنها برای حفظ ثبات ترکیبات سیال خارج سلولی و تصفیه پس‌مانده‌های نیتروژنی نقش یک توزیع‌کننده را برای حفاظت از زندگی ارگانیسم‌های عالی‌تر بازی می‌کند، بلکه به‌عنوان یک اندام درون‌ریز نیز عمل می‌کند. کلیه به‌عنوان یک اندام درون‌ریز محل تولید رنین و هورمون‌های ذیل می‌باشد: (۱) اریتروپوئیتین، که یک هورمون پپتیدی خاص برای فرایند اریتروپویسیز (erythropoiesis) یا تشکیل گلبول قرمز خون توسط مغز استخوان است؛ (۲) ۱،۲۵- دی هیدروکسی ویتامین D_3 ، فرم فعال هورمونی از ویتامین D که برای همئوستاز کلسیم ضروری است؛ و (۳) کالیکرئین‌ها، یک گروه از سرین پروتئازها که برای تولید برادی‌کینین، یک وازودیلاتور، بر روی پروتئین‌های خون عمل می‌کنند. رنین آنزیمی با فعالیت پروتئولیتیکی است که بر روی یک پروتئین پلاسما، α_2- گلوبولین، عمل می‌کند تا آنژیوتنسین‌های هورمونی را تولید کند که در بخش قشری آدرنال بیوسنتز و ترشح مینرالوکورتیکوئید آلدسترون را تحریک کند. به‌علاوه، کلیه به‌عنوان یک ارگان هدف درون‌ریز برای تعدادی از هورمون‌ها خدمت می‌کند. (جدول ۱-۶) سیمای درون‌ریزی کلیه را هم به‌عنوان یک غده ترشحی درون‌ریز و هم به‌عنوان یک اندام هدف درون‌ریز به‌طور خلاصه بیان می‌کند.

یکی از اعمال فیزیولوژیکی کلیه توسط پیترز در سال ۱۸۳۵ مشاهده شده‌است «به نظر می‌رسد که کلیه‌ها به‌عنوان آخرین محافظ‌های ساختمان محیط داخلی باشند. «با توجه به این مطلب، واضح است که کلیه‌ها یک موقعیت غیرعادی را در شبکه

فیزیولوژیکی ارگانیسم‌های زنده اشغال کرده‌اند که در آن به عنوان اندام نهایی جهت کنترل و حفظ آب بدن، کلیه ترکیبات الکترولیتی بدن، همین‌طور بسیاری از مولکول‌های آلی کوچک عمل می‌کند. علاوه بر این کلیه نقش فیزیولوژیکی مهمی را در تأمین تعادل در غلظت اسید باز، ایفا می‌کند. بنابراین شاید تعجب‌آور نباشد اگر ببینیم که تمرکز در کلیه به‌صورت محل‌های تولید هورمون و محل عملکرد هورمون است باشد. به نظر می‌رسد که تشکیلات آناتومیکی عالی کلیه (بعداً می‌بینید) مزایای خاصی را برای تنظیم نهایی تولید هورمون‌های کلیدی ارگانیسم دارد، همان‌طور که در تنظیم پاسخ‌های بیولوژیکی به هورمون‌های مختلف مؤثر بر همئوستاز الکترولیت‌های کلیدی بدن عمل می‌کند.

جدول ۱-۶ هورمون‌هایی که در کلیه تولید می‌شوند یا فعالیت‌های بزرگی را دارند.

هورمون‌های تولیدشده توسط کلیه	اندام‌های هدف اصلی	عملکرد
اریترو پوئیتین تحریک تشکیل گلبول قرمزخون ۱، ۲۵– دی هیدروکسی ویتامین D_3)	مغز استخوان روده ، استخوان ، کلیه	تحریک تشکیل گلبول قرمز خون حفظ همتوستاز کلسیم
رنین (یک آنزیم)	خون برای تولید واسطه در تولید آنژیوتنسین‌های هورمونی	جهت وساطت در تولید آلدوسترون (توسط آدرنال قشری)
پریکالیکرئین	α_2– گلوبولین‌های پروتئین سرم	تولید کینین‌ها (مانند برادی‌کینین) که وازودیلاتورهای بسیار قوی هستند.
پروستاگلاندین‌ها	کلیه	دستگاه‌های گلومرال به هم چسبیده

هورمون‌های عمل‌کننده بر روی کلیه
آلدوسترون
فاکتور ناتریوتیک آتریال (آتریوپپتید)
۱، ۲۵– دی هیدروکسی ویتامین D3
وازوپرسین
پروستاگلاندین‌ها
کورتیزول
انسولین
گلوکاگون
تیروکسین
کاتکولامین‌ها (اپی‌نفرین، نور اپی‌نفرین)

د) فرایندهای فیزیولوژیکی

کلیه ارگان اصلی مسئول همئوستاز طیف وسیعی از الکترولیت‌ها و همچنین مسئول حفظ آب بدن می‌باشد. کلیه به‌طور مرتب فعالیت‌های هموستاتیک خود را توسط یک تصفیه گلومرولی انتخابی (با واسطه فشار خون بالا در گلومرول)، ترشح و دفع لوله‌ای، و بازجذب لوله‌ای انجام می‌دهد؛ که اینها همه فرایندهایی هستند که کلاً غلظت محصولات نهایی متابولیک، فشار اسمزی، ترکیب یونی، و حجم محیط داخلی را تنظیم می‌کند. شکل ۷–۱۵ دیاگرام شماتیک از یک نمونه نفرون کلیوی است که محل بازجذب مواد یونی مختلف را مشخص می‌کند. اساس دستیابی به همئوستاز، فرایند انتشار در خلاف جهت جریان می‌باشد. انتشار در خلاف جهت جریان نتیجه تشکیلات آناتومیکی نفرون است و توسط فرایندهای انتشار تسهیل‌شده، بازجذب لوله‌ای، و ترشح لوله‌ای حمایت می‌شود. هر دو فرایند آخر از مکانیسم‌های انتقال فعال وابسته به انرژی استفاده می‌کنند. هدف نهایی این فعالیت‌ها تشکیل ادرار باقیمانده از پس‌مانده‌های بدن است. (ترکیبات نیتروژن‌دار، هم به صورت یونی و هم آلی) می‌باشد؛ به‌هرحال، در فرایند تشکیل ادرار از تصفیه گلومرولی، لوله بسیاری از مواد غذایی ضروری و الکترولیت‌ها را به خون برمی‌گرداند. مقایسه بین غلظت‌های مواد تشکیل‌دهنده ادرار در خارج سلول در مقابل غلظت آنها در ادرار در جدول ۲–۱۵ آورده شده‌است.

۳. همئوستاز سیالات، الکترولیت‌ها، و فشار خون

حفظ همئوستاز نمک، فشار خون و حجم گردشی نیاز به فعالیت‌های درونی سیستم رنین – آنژیوتنسین – آلدوسترون، سیستم عصبی آدرنرژیک، وازوپرسین، و فاکتور ناتریورتیک آتریال(ANF) دارد، که مشهور به آتریوپپتین است.

این سیستم‌های هورمونی، در اثرات بیولوژیکی مهم کلیه نقش دارند .

حجم مایع خارج سلولی[1] (ECF) تحت تأثیر غلظت سدیم در مایع خارج سلولی است؛ غلظت سدیم ECF با اندازه‌گیری میزان ترشح سدیم در ادرار مشخص می‌شود. به‌طور کلی، هورمون استروئیدی آلدوسترون و سرعت تصفیه گلومرولار از فاکتورهای

---

[1] Extra cellular fluid

مؤثر بر دفع سدیم می‌باشند.

تصفیه گلومرولی کلیه می‌تواند به‌طور قابل ملاحظه‌ای توسط اعمال آتریوپپتین افزایش‌یافته، بنابراین دفع سدیم خون افزایش یابد. آتریوپپتین بر روی ماهیچه‌های صاف موجود در سرخرگ بزرگ و بستر عروقی نیز جهت برقراری آرامش و بنابراین کاهش فشار خون عمل می‌کند. عمل آلدوسترون تحریک مستقیم جذب سدیم به‌وسیله لوله‌های کلیوی است؛ که باعث افزایش حجم مایع خارج سلولی می‌گردد. بنابراین در سیستم رنین – آنژیوتنسین سرعت ترشح آلدوسترون توسط بخش قشری آدرنال، به‌وسیله حجم مایع خارج سلولی تنظیم می‌گردد.

همان‌طور که قبلاً ذکر شد، آدرنالکتومی دوطرفه[1] کشنده‌است؛ این مشکل به‌علت عدم حضور آلدوسترون است که باعث می‌شود کمبود سدیم در ادرار افزایش یابد، که با حفظ پتاسیم در مایع خارج سلولی، و از دست دادن آب از ترکیبات داخل و خارج سلول همراه است. اگر این فرایند ادامه یابد، حتماً مرگ را به دنبال خواهد داشت. شکل ۸–۱۵ نقش سیستم رنین – آنژیوتنسین را در سنتز و ترشح آلدوسترون توسط بخش قشری غده آدرنال و عملکردهای برگشتی استروئید بعد از کلیه جهت تحریک بازجذب سدیم و تأثیر آن بر افزایش فشار خون را به‌طور خلاصه بیان می‌کند. عنصر کلیدی این سیستم آنزیمی، رنین است که در پاسخ به کاهش حجم درون عروقی مشخص‌شده با baroreceptors (رسپتورهای فشار) که در سرخرگ راست قلب و بزرگ سیاهرگ نزدیک قلب قرار گرفته، ترشح می‌شود. بارو رسپتورها محرک‌هایی را به مغز می‌فرستند که با تحریکات دریافتی از اسمورسپتورهای واقع در هیپوتالاموس کامل می‌شود. این تحریکات باعث فرستاده‌شدن سیگنال‌های عصبی به هیپوفیز پشتی می‌شود، که منجر به ترشح وازوپرسین می‌شود، و کلیه، است که باعث ترشح رنین می‌گردد.

رنین روی یک α_2 –گلوبولین پلاسما عمل می‌کند که سرانجام باعث تولید هورمون اُکتاپپتید آنژیوتنسین II می‌شود. آنژیوتنسین II یک فاکتور تحریک‌کننده برروی منطقه گلومرولوزا از آدرنال قشری است که سنتز و ترشح آلدوسترون را تحریک می‌کند. بعد از انتقال سیستمیک به کلیه، آلدوسترون در جهت القاء تولید پروتئین‌ها آنزیم‌های ضروری عمل می‌کند تا بر بازجذب سدیم از لوله‌های کلیه اثر بگذارد.

---

[1] Bilateral adrenalectomy

ب) بیوشیمی و فیزیولوژی

۱. رنین

رنین یک گلیکوپروتئین همراه با آنزیم با وزن مولکولی ۴۲۰۰۰ می‌باشد. رنین ممکن است هم از کلیه و هم غدد تحتانی بزاقی جدا شود. رنین به‌صورت پیش‌ساز با ۴۰۶ آمینواسید ساخته می‌شود.

رنین به‌عنوان یک آنزیم متعلق به گروه آسپاریل پروتئیناز می‌باشد. رنین انسانی توالی آمینو اسیدی یکسان با رنین غده تحتانی بزاقی موش را نشان می‌دهد. باقیمانده آسپاریل در موقعیت ۳۸ و ۲۲۶ از نظر کاتالیتیکی به‌نظر می‌رسد که مهم می‌باشد. مطالعات کریستالوگرافی با اشعهٔ ایکس پروتئینازهای زمانی آسپاریلی نشان داد. که مولکول دولوبی بوده همراه با دو دومین مساوی جدا و یک شکاف طولانی که به‌عنوان جایگاه اتصال سوبسترا عمل می‌کند. دو باقیمانده آسپاریلی که از نظر کاتالیتیکی مهم هستند در مرکز این شکاف قرار گرفته‌اند.

۲. آنژیوتنسین I و II

سوبسترای طبیعی برای رنین پروتئین پلاسما می‌باشد، $\alpha_۲$ – کلویین، که آنژیوتنسین نامیده می‌شود. آنژیوتنسین تک گلیکوپروتئین با وزن ۵۷۰۰۰ است که سنتز و ترشح می‌شود در جریان خون به‌وسیله کبد. بیوسنتز آن توسط گلوکوکورتیکوئیدها، استروژن‌ها و بعضی از داروهای ضدبارداری افزایش می‌یابد. در جریان خون رنین پیوند Leu - leu (لوستین لوسین) آنژیوتنسین را هیدرولیز کرده در باقیمانده ۱۰ و ۱۱ و نتیجه آن دکاپپتید آنژیوتنسین I می‌باشد. این پپتید فعالیت محدود بیولوژیکی دارد، آنژیوتنسین I تبدیل می‌شود توسط آنزیم تبدیل‌کننده، دی پپتید -۱- کربوکسی پپتیداز، که دی‌پپتید His – Leu حذف و نتیجه آن هورمون اُکاپپتید آنژیوتنسین II می‌باشد.

آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتنسین یک پروتئین همراه با روی (Zn) می‌باشد. مهمترین اعمال آن عبارت است از: ۱) تبدیل آنژیوتنسین I به II ، ۲) غیرفعال‌کردن برادی کینین. جایگاه اصلی تبدیل آنژیوتنسین I به II اپی‌تلیوم دیواره رگ ریه می‌باشد. مهارکننده مؤثر این آنزیم داروی کاپتوپریل یا ۱-۲- پرولین می‌باشد. آنزیم همچنین کینیناز II نیز نامیده می‌شود به‌دلیل عمل بر روی برادی‌کینین. آنژیوتنسین III ، یک غیرپپتید، به‌وسیله

عمل N ترمینال پپتیداز بر روی آنژیوتنسین I به‌دست می‌آید. تمام اعمال بیولوژیکی آنژیوتنسین‌ها از طریق اتصال با تمایل شدید به گیرنده‌های غشایی می‌باشد. عمل آنژیوتنسین II بر روی بخش قشری آدرنال تحریک ترشح آلدوسترون می‌باشد. علاوه براین آنژیوتنسین II اکنون به‌عنوان عامل قوی افزاینده فشارخون شناخته می‌شود. تمام ترکیبات سیستم رنین – آنژیوتنسین ضروری است برای تولید آنژیوتنسین II و همچنین در مغز نیز دیده می‌شود.

عمل آلدوسترون بر روی لوله‌های کلیوی در بازجذب سدیم

دوامشان مینرالوکورتیکوئید فعال از نظر بیولوژیکی، آلدسترون، کورتیزول و در شرایط محدودتر دی‌اکسی کورتیکوسترون می‌باشد. عمل مینرالوکورتیکوئید در بالانس یون به‌خصوص در کلیه می‌باشد، اما در غده بزاقی، روده و غدد عروقی نیز نقش دارد.

در کلیه عمل مینرالوکورتیکوئیدها افزایش بازجذب لوله‌ای سدیم همراه با ترشح سدیم و هیدروژن (به‌صورت آمونیوم) می‌باشد. فقط سدیم‌های فیلترشده بازجذب می‌شوند و این عمل در بالانس الکترولیتی بسیار مهم است. بعد از ترشح آلدوسترون از غده آدرنال و ورود آن به خون به کلیه رسیده و در آنجا متراکم می‌شود، به‌دلیل وجود گیرنده‌های سیتوپلاسمی آلدسترون، در ورود به سلول، هورمون به گیرنده‌های سیال با تمایل زیاد متصل شد، با واکنشی شبیه به کورتیزول در کبد، کمپلکس گیرنده آلدوسترون فعال‌شده و به هسته منتقل می‌شود در جایی‌که نسخه‌برداری mRNA معینی را تحریک می‌کند. یک یا چند آنزیم خاص سنتز می‌شود در نتیجه این واکنش‌ها، پروتئین x ممکن است به‌عنوان یک یا چند از سه آنزیم ممکن باشد. (شکل ۱۱–۱۵)

برطبق شکل ۱۱–۱۵ مرحله A ۵ این است که میزان یون سدیم آنزیم افزایش یابد که نتیجهٔ این افزایش تعداد اتم‌های Na^+ وارد موکوس سلول از انوار شود، امکان دیگر افزایش در تعداد مولکول‌های Na^+ و K^+ - ATpase بوده که باعث پمپ‌شدن Na^+ از سیتوپلاسم سلول به لوله‌های جانبی سلول شود (مرحله ۵B). نتیجه این، حذف یون Na^+ از سلول و ورود به خون می‌باشد. و سرانجام امکان سوم (مرحلهٔ ۵C) این است که افزایش در مقدار سیترات سینتاز میتوکندری می‌باشد. این آنزیم سنتز سیترات از اگزالواستات و استیل کوآرا باعث می‌شود. افزایش در سطح این آنزیم،

نتیجه‌اش افزایش میزان سنتز سیترات است که پس از عبور از راه اکسیداتیو میتوکندری، افزایش میزان ATP را به همراه دارد.

۴. فاکتور ناتریورتیک (ANF)

مطالعات نشان داده که کاردیوسایت رگ‌های ماهیچه‌های قلب شامل یک گرانول متراکم الکترونی است، که این مشابه با گرانول‌های دیده شده در سلول‌های تولیدکننده هورمون پپتیدی می‌باشد. مطالعات نشان داد که تغییرات غذایی در سدیم و آب باعث تغییر میوسیت در آرتری موش می‌شود که این نتیجه به‌دست می‌آید که ارتباطی بین الکترولیت‌ها و بالانس مایع وجود دارد. این باعث شد که نهایتاً جداسازی و تشخیص یک هورمون پپتیدی جدید به نام artrial natriuretic factor (WAF) یا آتریوپپتین شود. ژل کدکننده برای ANF یک پیش‌ساز پیش هورمونی با ۱۵۲ آمینواسید است، حذف ۲۴ آمینواسید ایجاد یک پیش هورمون ۱۲۶ آمینو اسیدی می‌کند، که این در گرانول‌های هسته‌ای میوسیست آرتری می‌شود. شکل اصل ANF که در خون آزاد می‌شود وزن مولکولی کمی دارد، که دارای انتهای کربوکسیلی ۳۱ اسیدآمینه‌ای است که این به‌علت شکست در باقیمانده، آرژینین، آدژینین —درموقعیت ۱۰۱ و ۱۰۲ است. ANF فعال از نظر بیولوژیکی دارای پیوند دی سولفیدی بین باقیمانده سینستین در موقعیت‌ها ۱۲۹ و ۱۴۵ می‌باشد.

ترشح ANF توسط شرایط زیر تحریک می‌شود: ۱) منبسط‌شده دهلیزها به‌علت افزایش حجم ۲) عوامل تنگ‌کننده، عروق که نتیجه آن افزایش فشارخون است، ۳) رژیم پرنمک یا ۴) ضربان تند دهلیزی بیشترین اثر کلیوی ANF ، افزایش میزان فیلتر اسیدی گلومری می‌باشد که این بدون افزایش جریان خون کلیوی است، که نتیجه آن افزایش حجم ادرار می‌باشد، همچنین ANF ترشح رنین کلیوی را کم کرده که نتیجه آن کاهش اسیدی آلدوسترون به لوله‌های کلیویاست. این عمل کاهش بازجذب سدیم را به همراه دارد. دومین اثر مهم بیولوژیکی ANF ، شل‌شدن لوله‌های کلیوی و رگ‌های بزرگ و هر سیستم لوله‌ای می‌باشد. این حالت همراه با افزایش در گوانوزنین نوکلئوئید منوفسفات حلقوی (cGmp) ماهیچه‌های صاف لوله‌ای (vascular) می‌باشد.

بالانس آب: اُسمورسپتورهادر هیپوتالاموس قرار دارند و توانایی حس غلظت محلول‌ها به‌خصوص یون سدیم را دارند، این باعث ترشح وازوپرسین می‌شود. در همین زمان

مرکز تشنگی در هیپوتالاموس، که بسیار نزدیک به اسموسپتورها می‌باشد، تحریک‌شده و نوشیدن آب را به‌دنبال دارد. پیام اصلی غلظت زیاد Na^+ یا کمی اثر منفی بر روی سیگنال مثبت برای تولید آلدسترون بوده که نتیجه از بازجذب سدیم در کلیه جلوگیری می‌کند. شواهد جدید سیستم دومی را نشان می‌دهد که تولید آنژیوتنسین II دخالت دارد. که این باعث افزایش AMP حلقوی‌شده و نهایتاً وازوپرسین ترشح می‌شود. همچنین هورمون پلی‌پپتیدی دیگری به نام نروتنسین در هیپوتالاموس دیده شده که به‌عنوان عامل کاهش فشارخون مطرح می‌باشد. رقیق‌بودن مایعات بدن نتیجه آن فعال‌شدن اُسمورسپتورها، مرکز تشنگی و به‌طور غیرمؤثر مکانیسم تولید آلدوسترون می‌شود. پاسخ این سیستم، کاهش سطح Na^+ می‌باشد.

شکل ۷–۱۵. شکلی شماتیک از نفرون کلیه که فرایند جریان تبادلات را نشان می‌دهد. شماره‌ها گرادیان غلظت در اسمولاریته را که به عنوان نتیجه یک توالی از انتشار ساده و انتقال یا تبادل است را مشخص می‌کند. تصفیه به این صورت است که آنچه وارد حلقه هنله می‌شود بعداً با انتشار آب به درون hypotome interstitium غلیظ می‌شود. در بالا رفتن limb از حلقه هنله ، Na^+ انتقال فعال می‌یابد خارج از تصفیه (بنابراین رقیق می‌شود . در داخل interestitium ، جایی‌که آن غلیظ می‌شود. اسمولاریته سیالات interstitial همان‌طور که پاپیلا نزدیک می‌شود، می‌تواند از ۳۰۰ تا ۱۱۰۰ mOsm/kg H_2 افزایش یابد. سپس همان‌طور که لوله دور به عقب گلومرول برمی‌گردد، اضافه‌کردن Na می‌تواند در تبادل با یون‌های H یا K باز جذب شود. آب بازجذب می‌شود در لوله‌های دور و مجرا جمع می‌شود. همچنین مشخص شده‌است که محل‌هایی از باز جذب سازنده‌های مختلف آلدوسترون و هورمون‌های آنتی‌دیورتیک به‌طور اساسی مجرای دریافتی است.

نیتروکالیکرین‌ها و کینین‌ها

کالیکرین‌ها گروهی از سرین پروتئازها می‌باشد که بر روی α_2 – گلوبین پلاسما اثر دارند به‌عنوان کینینوژن‌ها و باعث آزادشدن کینین‌ها می‌شود مانند برادی کینین. برادی کینین یک گشادکننده عروقی قوی است.

ارتباطی بین عمل سیستم کالیکرین –کنین و پروستاگلاندین با سیستم رنین –آنژیوتنسین وجود دارد که اثر آن تأثیر در فشار عروق و جریان خون کلیوی می‌باشد.

ب) بیوشیمی و فیزیولوژی

دو دسته از کالیکرین‌ها شناسایی شده‌اند: ۱) آنهایی که در ارگان‌ها خصوصاً کلیه، غدد بزاقی و پانکراس حضور دارند، ۲) کالیکرین‌هایی که در پلاسما وجود دارند.

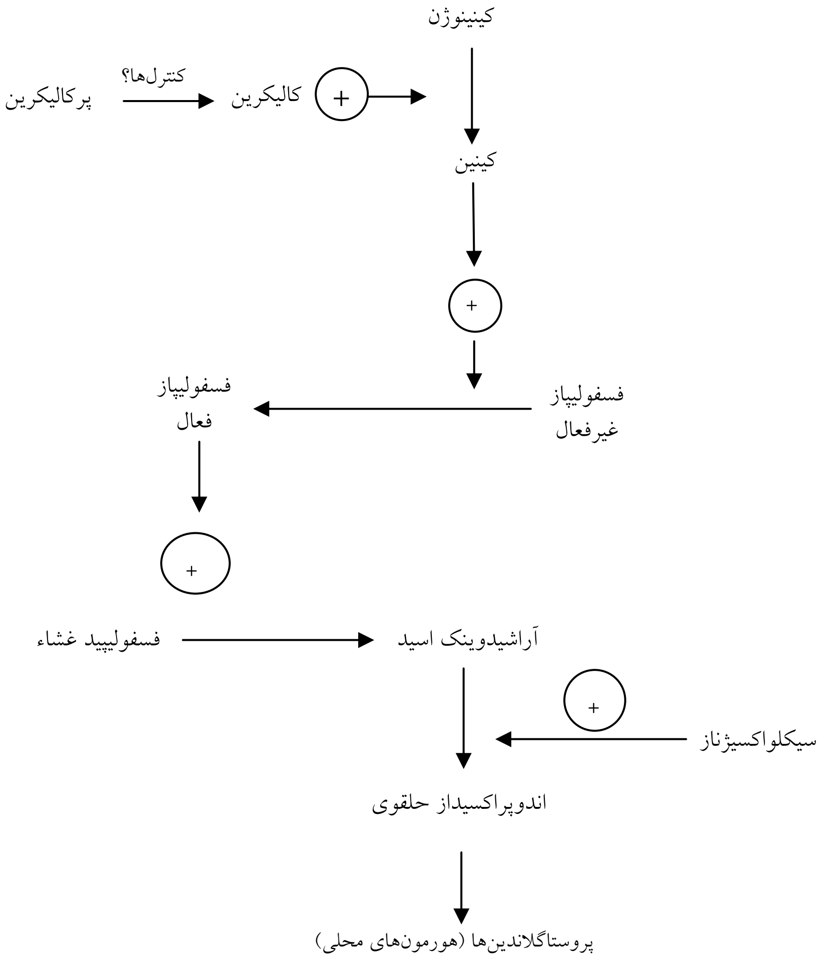
کالیکرین‌های پلاسمایی دارای وزن مولکولی ۱۰۷۰۰۰ هستند درحالی‌که کالیکرین‌های غده‌ای کوچکتر بوده و دارای وزن مولکولی ۲۷۰۰۰ - ۴۳۰۰۰ می‌باشند. تمام کالیکرین‌ها سرین پروتئاز می‌باشند. کالیکرین‌های پلاسمایی که به‌طور طبیعی پروآنزیم می‌باشند، پری‌کالیکرین نامیده می‌شوند. که توسط یکی از فاکتورهای لخته، فاکتور XII یا فاکتور هاگمن به کالیکرین فعال تبدیل می‌شود. کالیکرین کلیه توسط تکنیک‌های ایمنوهیستوشیمی در توبول حلقه انتهایی تعیین موقعیت شده‌اند و اعتقاد بر این است که در افزایش جریان خون کلیه نقش دارد و به‌عنوان میانجی در تبدیل پرورنین به رنین عمل می‌کند. کالیکرین‌ها فعالیت پروتئازهای خود را برای آزادسازی کینین‌های پپتیدی از شکل سوبسترای اولیه مورد استفاده قرار می‌دهند. دو دسته از سوبسترای کالیکرینی موجود می‌باشد. ۱) آنهایی که با وزن مولکولی زیاد در پلاسما هستند و نوناپپتید برادی‌کینین را ترشح می‌کنند. ۲) آنهایی که دارای وزن مولکولی کمی هستند و در بافت‌ها دکاپپتیدکالیدین را ترشح می‌کنند. کالیدین یا لیزیل برادی‌کنین دارای یک لیزین اضافی در انتهای آمین برادی‌کینین می‌باشد.

حداقل سه اندرکنش بین سیستم کالیکرین ـ کینین، سیستم رنین ـ آنژیوتانسین ـ آلدسترون و رنال پروستاگلاندین‌ها وجود دارد. ۱) آنزیم کالیکرین که باعث تبدیل پرورنین به رنین می‌شود. ۲) فعالیت‌های آنزیمی کینیناز II و آنزیم مبدل آنژیوتنسین I که دارای خاصیت پروتئینی یکسانی هستند. ۳) تولید و (دفع کلیوی) پروستاگلاندین‌ها تولید کنین‌های کلیه افزایش می‌یابد. درحالی‌که کالیکرین‌ها تولید پروستاگلاین‌ها را کاهش می‌دهند.

تمام کینین‌ها فعالیت‌های زیستی بسیار شبیه به هم دارند. آنها از محرک‌های بسیار قوی جریان خون کلیه‌ای و فشار خون متوسط می‌باشند و در افزایش جریان ادرار و دفع سدیم دخیلند. برادی‌کنین از طریق تبدیل فسفولیپاز غیرفعال به فعال، منجر به آزادشدن آراشیدونیک اسید مورد نیاز برای تولید پروستاگلاندین PGA_2 از فسفولیپیدهای غشایی می‌گردد.

۵. پروستاگلاندین‌ها

فاکتورهایی که منجر به افزایش پروستاگلاندین‌ها در کلیه می شوند در شکل ۵-۱۵ توضیح داده شده‌اند.


کینینوژن
کنترل‌ها؟
پرکالیکرین
کالیکرین
+
کینین
+
فسفولیپاز غیرفعال
فسفولیپاز فعال
+
فسفولیپید غشاء
آراشیدوینک اسید
+
سیکلواکسیژناز
اندوپراکسیداز حلقوی
پروستاگلاندین‌ها (هورمون‌های محلی)

شکل ۵ ـ ۱۵ طرح اعمال سیستم کالیکرین ـ کینین در کلیه

علائمی چون ترس و یا فعالیت مغزی شدید می‌توانند از طریق سیستم عصبی خودکار موجب افزایش فشار خون شوند. افزایش فعالیت آدرنژریک (آزادشدن نوراپی‌نفرین) باعث تحریک ترشح رنین دستگاه جنب گلومری در دنباله‌های کلیوی می‌شود؛ بنابراین فشار خون بالا می‌رود. سرانجام بازجذب یون سدیم و افزایش بعدی آن در حجم سیالیت سیستم گردش منجر به افزایش فشارخون می‌گردد. فشار خون بالا توسط مدولای کلیه حس می‌شود که باعث افزایش جریان خون می‌شود. عبور جریان خون افزایش‌یافته از مدولای کلیه باعث رویدادی می‌گردد که در شکل ۵–۱۵ به نمایش

درآمده است. همچنین منجر به آزادشدن PGA_2 (PGE_2 هم می‌تواند آزاد شود) توسط سلول‌ها می‌گردد. PGA_2 در کورتکس کلیه به گردش درمی‌آید و به مخالفت، فشار خون بالایی که در اثر بازجذب Na^+ ایجادشده می‌پردازد.

PGA_2 به‌طور مستقیم و یا توسط یک انتقال‌دهنده با پمپ Na^+ ، K^+ - ATPase ، Na^+ دورتوبولی به طور مستقیم و یا توسط یک انتقال‌دهنده در آنزیم تغییر شکل ایجادکرده و تمایلش به ATP یا Na^+ به شدت کاهش یابد. (در واکنش آنزیمی یک افزایش در K_m Na^+ یا K_m ATP انتظار می‌رود.) در نتیجه بیشتر Na^+ از طریق ادرار از دست خواهد رفت. عمل آنتاگونیست‌های PGA_2 یا کاهش حجم خون از طریق کاهش مستقیم مقدار بازجذب Na^+ توسط سلول‌های ماهیچه‌ای کورتکس کلیه، افزایش فشارخون را تحریک می‌کند. هنگامی‌که [Na^+] در خون کم شود، حجم پلاسما افزایش‌یافته و فشار خون کم می‌شود.

اریترو پوییتین

کلیه در اصل ارگانی است که مسئول تنظیم تولید اریتروپوییتین در پاسخ به تغییرات اکسیژن می‌باشد. هورمون پروتئینی اریتروپوئیتین در کلیه تولید می‌شود و با افزایش تعداد اریتروسیت‌ها یا گلبول‌های قرمز خونی که هموگلوبین می‌سازند اثر خود را بر تحریک سنتز هموگلوبین اعمال می‌کند. هموگلوبین پروتئینی تترامر با وزن مولکولی ۶۴۰۰۰ D_a می‌باشد و هر زیر واحد وزن مولکولی ۱۶۰۰۰ D_a و دارای یک گروه هم می‌باشد که می‌تواند به‌طور تعاونی به یکی از مولکول‌های اکسیژن یا دی‌اکسید کربن باند شود. هموگلوبین سنتزشده در اریتروسیت و در نتیجه غلظت حامل‌های اکسیژن در خون بستگی به غلظت اریتروسیت‌ها در خون دارد.

اریتروسیت‌های در گردش همانند بخش عمده‌ای از سلول‌های پیش‌ساز اریتروپوئیتیک (در مغز استخوان) دارای اریترون می‌باشند. احتمالاً اریترون به‌عنوان یک ارگان پراکنده‌شده‌ای که عمل اولیه آن انتقال اکسیژن و دی‌اکسیدکربن و همچنین حفظ pH خون می‌باشد، نقش ایفا می‌کند. اریتروسیت‌های بالغ در پستانداران بدون هسته هستند و نسبتاً از بقیه ارگانل‌های درون سلولی تهی می‌باشند. بنابراین محتوای هموگلوبین یک اریتروسیت قبل از بلوغ و آزادشدن از مغز استخوان تعیین می‌شود. خون یک انسان بالغ

طبیعی تقریباً دارای ۲×۱۰^{۱۳} اریتروسیت می‌باشد. (۲/۵ – ۳ kg)، که با سرعت ۲ میلیون در ثانیه سنتز می‌شوند. اریتروسیت انسان در سیستم گردش خون دارای طول عمر ۱۲۰ روز می‌باشد. بنابراین تولید مداوم و ترشح اریتروپوئیتین برای حفظ میزان کافی هموگلوبین خون لازم می‌باشد.

ب) شیمی و بیوشیمی

K.Raissman در سال ۱۹۵۰ وجود یک فاکتور هورمونی که موجب افزایش تعداد سلول‌های خونی قرمز می‌شود را به اثبات رسانید و بعداً در سال ۱۹۷۵ E. Goldwasser و همکاران متوجه شدند که کلیه، منبع اولیه اریتروپوئیتین می‌باشد. منابع اصلی برای بررسی خصوصیات شیمیایی اریتروپوئیتین، پلاسما و ادرار انسان است که مورد استفاده قرار می‌گیرند. ترادف اولیه اسید آمینه‌ای اریتروپوئیتین انسان توسط تکنیک‌های ترادفی آمینواسیدی کلاسیک تعیین شده‌است. درحالی‌که ساختمان پری – پرواریتروپوئیتین از آنالیز ساختمانی ژن اریتروپوئیتین تعیین شده است. پروتئین بالغ ترشح شده دارای ۱۶۶ باقیمانده اسید آمینه‌ای با وزن مولکولی ۱۸/۳۹۹ می‌باشد. (شکل ۱۶–۱۵).

ج) محصول کلیه

تولید اریتروپوئیتین در کلیه توسط مطالعات تجربی تأیید شده‌است. کمبود هموگلوبین و آنمی اغلب با کمبود تولید اریتروپوئیتین در کلیه در ارتباط است.

هنوز با قطعیت مشخص نشده است که واحد آناتومیکی کلیه مسئول تولید این هورمون پپتیدی است.

روش فعالیت

محل اصلی فعالیت اریتروپوئیتین، اریترون می‌باشد. غلظت اریتروپوئیتین در خون $۱ـ۱۰ \times ۱۰^{-۱۰}$ مولار، در پلاسما افراد آنمی غلظت آن ۵۰ تا ۱۰۰ برابر افزایش می‌یابد که به‌علت هیپوکسی می‌باشد. اریتروپوئیتین برای تمایز و رشد سلول‌های بنیادی، ضروری می‌باشد. (شکل ۱۷–۱۵)

در اینجا سه گروه کلی از سلول‌هایی که مسیری از تولید سلول قرمز را تشکیل می‌دهند موجود است: سلول‌های بنیادی چند پتانسیلی، جمعیتی از سلول‌های پیش‌ساز

اریتروئید – (Committed) و اریترون بالغ. سلول‌های چند پتانسیلی هنگامی‌که در شرایط آزمایشگاهی رشد می‌کنند به لیمفوئید، مگاکاروسیت و سلول‌های اریتروئید تمایز می‌یابند. بعضی از نکات هنوز به‌طور واضح تعریف نشده‌اند، در محیط طبیعی سلول‌های بنیادی به اریتروپوئیتین پاسخ داده و به سلول‌های پرونورموبلاست تبدیل می‌شوند. با چهار تقسیم سلولی دیگر (طی ۷۲ ساعت) سلول‌های نرموبلاست بالغ به‌وجود می‌آید، در این فاصله زمانی قسمت عمده‌ای از هموگلوبین سنتز می‌شود. اُرتوکروماتیک نرموبلاست پس از گذشت ۱۰ دقیقه هسته‌هایش را از دست می‌دهد و رتیکولوسیت تولید می‌گردد. رتیکولوسیت سپس وارد گردش خون عمومی‌شده و ظرف ۴۸ ساعت به اریتروسیت تبدیل می‌شود. اریتروپوئیتین مخصوصاً موجب افزایش هموگلوبین یا سنتز گلوبین نمی‌شود بلکه موجب ازدیاد کلی سلول‌هایی می‌گردد که به‌طور فعال هموگلوبین را می‌سازند.

در نتیجه سلول‌های بنیادی تقسیم‌شده و به سلول‌های اریتروئید بالغ‌تر تمایز می‌یابند. گزارش‌های به‌دست آمده حاکی از تأثیر اریتروپوئیتین بر تحریک سنتز RNA می‌باشد. حداقل سه مکانیسم بیوشیمیایی کلی وجود دارد که عملکرد اریتروپوئیتین بر تمایر سلول و بیان ژن گلوبین را بیان می‌کند. احتمالاً پاسخ سلول‌های بنیادی به علت حضور رسپتورهای غشائی برای اریتروپوئیتین می‌باشد که ممکن است از طریق این مسیرها پاسخ دهد. ۱) افزایش دادن فعالیت بیان ژن گلوبین که به موازات دیگر ژن‌های مشابه می‌باشد و با تمایز سلول بنیادی به یک نرموبلاست مرتبط است. ۲) ممکن است اریتروپوئیتین موجب تغییر نرموبلاست یک پروتئین مخصوص شود که با کروماتین واکنش می‌دهد تا ترجمه ژن گلوبین صورت پذیرد. این اریتروپوئیتین واسطه تمایز سلول نرموبلاست با در نظر گرفتن توانائی آن به تولید گلوبین می‌باشد. ۳) اندرکنش اریتروپوئیتین با رسپتور غشایی آن بر سلول نرموبلاست فاکتور سیتوپلاسمی مخصوصی را تولید می‌کند که ترجمه ژن‌های گلوبین ضروری می‌باشد.

فصل هفتم

هورمون‌های بخش قشری غده فوق کلیوی

مقدمه

بخش قشری غده فوق کلیوی انواع مختلفی از هورمون‌های استروئیدی را سنتز می‌کند که فقط تعداد محدودی از آن از نظر بیولوژیکی فعال می‌باشند. این هورمون‌ها را می‌توان به ۳ دسته تقسیم نمود:

شکل ۱-۱۰ موقعیت غده فوق کلیوی نسبت به کلیه‌ها و بخش‌های مرکز و قشری این غده

گلوکوکورتیکوئیدها، مینرالوکورتیکوئیدها و آندروژن‌ها. این هورمون‌ها با اتصال به گیرنده‌های داخل سلولی اختصاصی، عمل خود را آغاز می‌کنند. کمپلکس هورمون – گیرنده، به ناحیه‌ای خاص از مولکول DNA متصل می‌شود و بیان ژن را تنظیم می‌کند و باعث افزایش یا کاهش سرعت سنتز تعداد کمی از پروتئین‌هایی می‌شود که در فرایندهای متابولیکی (مانند گلوکونئوژنز و تعادل یون‌های Na^+ و K^+) مؤثر می‌باشند.

بخش قشری غده فوق کلیوی در افراد بالغ، سه ناحیه یا لایه مشخص دارد:

۱. منطقه زیرکپسولی یا ناحیه گلومرولوزا (zone glomerulosa) که مینرالوکورتیکوئیدها را می‌سازد.

۲. ناحیه مجاور که ناحیه فاسیکولاتا (zona faciculata) نامیده می‌شود و به همراه ناحیه رتیکولاریس (zone reticularis) ، گلوکوکورتیکوئیدها و آندروژن‌ها را تولید می‌کند.

کورتیزول، مهمترین محصول منطقه فاسیکولاتای کورتکس آدرنال انسانی و دهیدرو اپی‌اندرسترون و سولفاته‌اش، محصولات اصلی منطقه رتیکولاریس می‌باشند.

بیوسنتز استروئیدهای بخش قشری غده آدرنال

کلسترول حاصله از منابع داخل سلولی و کلسترول استرازها (مشتق‌شده از لیپوپروتئین‌ها) و یا کلسترول آزاد، سوبسترای اصلی برای سنتز استروئیدها می‌باشد. کلسترول عمدتاً توسط کبد و روده و بخش کوچکی از آن در دیگر بافت‌ها سنتز می‌شود. کلسترول می‌تواند به‌وسیله جریان لیپوپروتئین‌ها، به دیگر سلول‌های پیرامونی انتقال پیدا کند. لیپوپروتئین‌ها توسط سلول‌های زیادی از قبیل سلول‌های بخش قشری آدرنال جذب می‌شوند و در داخل سلول به‌وسیله استرازها، کلسترول آزاد می‌شود. فعالیت کلسترول استرازها ممکن است باعث تحریکات سلولی به‌وسیله ACTH و در نتیجه افزایش تعداد رسپتورهای LDL گردد. در هر ناحیه خاصی از بخش قشری غده فوق کلیوی، هورمون‌های به‌خصوصی سنتز می‌شوند که این تقسیم‌بندی ناحیه‌ای براساس بروز ژن‌های بیان‌کننده آنزیم سازنده هر نوع از استروئیدها نامگذاری شده‌اند. مثلاً در حالت طبیعی، آنزیم آلدوسترون سنتاز، تنها در لایه گلومرولوزا (خارج سلولی) بروز می‌یابد و آنزیم ۲۱- هیدروکسیلاز و ۱۷- هیدروکسیلاز که به ترتیب سازنده کورتیزول و

آندروژن هستند، در لایه‌های فاسیکولاتا و رتیکولاریس ساخته می‌شوند.

ژن‌هایی که اطلاعات لازم برای آنزیم‌های $\alpha_{۱۷}$ - هیدروکسیلاز سیتوزولیک، ۲۱- هیدورکسیلاز و $\beta_{۱۱}$ - هیدروکسیلاز میتوکندریایی را در بردارند، در سلول‌های ناحیه فاسیکولاتا بروز می‌کنند. این آنزیم‌ها، طی یک سلسله واکنش‌ها و به کمک چند آنزیم دیگر، کورتیزول را تولید می‌کنند.

در سلول‌های منطقه گلومرولوزا، ژن‌های آنزیم ۲۱ – هیدروکسیلاز سیتوزولی بیان می‌شود اما در این سلول‌ها، آنزیم $\alpha_{۱۷}$ - هیدروکسیلاز بیان نمی‌شود.

$\beta_{۱۱}$ - هیدورکسیلاز میتوکندریایی و ۱۸ – هیدروکسیلاز نیز در این سلول‌ها بیان می‌گردد که نتیجه آن تولید مقدار بیشتری آلدوسترون نسبت به کورتیزول در این ناحیه می‌باشد.

شکسته‌شدن زنجیره جانبی کلسترول، یک مرحله محدودکننده سرعت در بیوسنتز هورمون‌های استروئیدی در میتوکندری می‌باشد. این مرحله، یک واکنش تک‌مرحله‌ای ساده نیست و ممکن است ۴ آنزیم درگیر این مرحله باشند.

چنانچه سیگنال‌های ویژه سلول از کورتکس آدرنال ارسال گردد، هورمون‌های استروئیدی با سرعت بیشتری نسبت به حالت عادی سنتز می‌شوند. هورمون ACTH به‌همین‌ترتیب، سلول‌های رتیکولاریس و فاسیکولاتا را برای تولید کورتیزول و دهیدرو اپی آندوسترون تحریک می‌کند. تنظیم سنتز آلدوسترون بعداً شرح داده خواهد شد.

تاکنون تعداد زیادی (حدود ۵۰ نوع) استروئید را از بافت غده فوق کلیوی جدا کرده‌اند و آنها را به‌صورت بلور خالص در آورده‌اند لیکن اکثر این استروئیدها، مواد حدواسط و متابولیت‌ها هستند و تنها تعداد کمی از آنها به مقدار زیاد به‌وسیله غده فوق کلیوی ترشح می‌شوند.

خارج‌کردن بخش قشری غده فوق کلیوی از بدن حیوانات پستاندار منجر به مرگ حیوان می‌شود.

هورمون‌هایی که به‌وسیله بخش قشری غده فوق کلیوی ترشح می‌شوند براساس فعالیت اصلی خود به سه دسته تقسیم می‌شوند.

ساختمان اصلی هورمون‌های استروئیدی بخش قشری غده آدرنال در شکل ۸–۱۰ نشان داده شده‌است.

الف) گلوکوکورتیکوئیدها

ترکیبات استروئیدی ۲۱ کربنی هستند که اعمال فیزیولوژیک گوناگونی را انجام می‌دهند و مهمترین عمل آنها، پیشبرد فرایند گلوکونئوژنز می‌باشد. ***کورتیزول*** اصلی‌ترین و فراوان‌ترین گلوکوکورتیکوئید در انسان می‌باشد. این هورمون در ناحیه فاسیکولاتا ساخته می‌شود. کورتیکوسترون که در ناحیه فاسیکولاتا و گلومرولوزا ساخته می‌شود، در انسان‌ها کمتر است؛ اما فراوانترین هورمون گلوکوکورتیکوئیدی در جوندگان می‌باشد.

تنظیم بیوسنتز گلوکوکورتیکوئید

کورتیزول یک هورمون گلوکوکورتیکوئیدی است و در تنظیم منفی ترشح ACTH نقش اصلی را بر عهده دارد.

روند بیوسنتز هورمون‌های استروئیدی غده فوق کلیوی با مکانیسم‌های گوناگونی تنظیم می‌گردد.

میزان ترشح کورتیزول بستگی به مقدار ACTH دارد. هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (CRH) ، مقدار ACTH را کنترل می‌کند. این هورمون‌ها از طریق یک مکانیسم فیدبک منفی با هم ارتباط دارند. به‌طوری‌که کاهش غلظت کورتیزول آزاد، باعث تحریک ترشح CRH از هیپوتالاموس و افزایش ترشح ACTH از هیپوفیز پیشین می‌شود و بالعکس.

بخش ترشحی قشری غده فوق کلیوی و کاهش میزان سنتز کورتیزول را به دنبال دارد. شایان ذکر است که افزایش مقدار کورتیزول در خون، یک اثر ممانعتی مستقیم نیز بر هیپوفیز پیشین دارد.

مکانیسم ترشح گلوکوکورتیکوئیدها

محصولات حدواسط در مراحل تولید هورمون بین سیتوپلاسم و بخش‌های داخلی میتوکندری حرکت می‌کنند و سرانجام به سیتوپلاسم می‌رسند و نهایتاً کورتیزول به‌عنوان آخرین محصول به خارج سلول ترشح می‌شود. به همین‌ترتیب، برداشت Δ^5 – پرگنتولون از میتوکندری به $\beta۳$ – هیدورکسی Δ^5 – استروئید دهیدروژناز یک فرایند انتقالی می‌باشد. $\alpha_{۱۷}$ – هیدروکسیداز

شکل. مکانیسم تنظیم بیوسنتز کورتیزول و اثرات فیدبکی آن. همان‌طور که از این شکل بر می‌آید، کاهش میزان کورتیزول خون باعث تحریک هیپوتالاموس و ترشح CRH می‌شود که CRH با تحریک هیپوفیز پیشین موجب تحریک تولید ACTH می‌شود. با افزایش مقدار ACTH ، بخش قشری غده فوق کلیوی جهت سنتز کورتیزول تحریک می‌گردد و مقدار کورتیزول خون بالا می‌شود. افزایش مقدار کورتیزول خون، طی یک فیدبک منفی مانع عمل هیپوتالاموس می‌شود و در نتیجه مقدار ترسح CRH کاهش می‌یابد و اثر تحریکی آن بر هیپوفیز پیشین از بین می‌رود و مقدار ACTH **نیز کاهش** می‌یابد. کاهش میزان ACTH ؛ ممانعت از عمل ترشحی بخش قشری غده فوق کلیوی و کاهش میزان سنتز کورتیزول را به دنبال دارد. شایان ذکر است که افزایش مقدار کورتیزول در خون، یک اثر ممانعتی مستقیم نیز بر هیپوفیز پیشین دارد.

و $\alpha_{۲۱}$ – هیدروکسیلاز ، بر روی میکروزوم در سیتوپلاسم واقع شده‌است در نتیجه احتمالاً $\alpha_{۱۷}$ – هیدورکسی داکسی کورتیکوسترون باید توسط یک پروتئین انتقالی به‌طرف عقب (میتوکندری) انتقال یابد. اما $\beta_{۱۱}$ – هیدروکسیلاز که بر روی غشای درون میتوکندری واقع است، کورتیزول را می‌سازد. احتمالاً کورتیزول به‌صورت بسته‌بندی از میتوکندری خارج می‌شود و از سلول به فضای خارج سلولی و سپس به جریان خون ترشح می‌گردد.

متأسفانه هنوز اطلاعات کاملی از سطوح مولکولی این سناریو در دست نمی‌باشد. کلسیم برای ترشح و کمک به پیوستن گرانول‌های ترشحی به غشای داخلی مورد نیاز می‌باشد.

کلسترول و استرهای آن، سوبستراهای مورد نیاز برای سنتز کورتیزول در میتوکندری می‌باشند. آنزیم استرکلسترول هیدروکسیلاز و پروتئین انتقال‌دهنده کلسترول، با افزایش میزان cAMP تولیدشده با فعالیت ACTH ، فعال می‌شود.

انتقال گلیکوکورتیکوئیدها در خون

کورتیزول، به ۳ شکل آزاد، متصل به پروتئین و متابولیت‌های کورتیزول در پلاسما دیده می‌شود که در این بین تنها، کورتیزول آزاد، شکل فعال فیزیولوژیک هورمون می‌باشد و می‌تواند به‌طور مستقیم در بافت هدف عمل کند. در حالت طبیعی کمتر از ۵ درصد کورتیزول گردش خون، به‌صورت آزاد وجود دارد. کورتیزول آزاد و متابولیت‌های آن می‌توانند در گلومرول‌ها ترشح شوند.

دو سیستم اتصال به کورتیزول در پلاسما وجود دارد:

الف) گلوبولین متصل‌شونده به کورتیزول (CBG). که یک نوع α_2 – گلوبولین است و شبیه ترانس کورتین می‌باشد. این پروتئین ناقل، در کبد ساخته شده و به جریان خون فرستاده می‌شود و تمایل زیادی برای اتصال به کورتیزول دارد.

ب) آلبومین که تمایل کمی برای اتصال به کورتیزول دارد.

در مواردی که میزان کورتیزول موجود در پلاسما در حد طبیعی باشد، بخش اعظم کورتیزول، به CBG متصل می‌گردد و بخش کوچکی از آن به آلبومین سرم وصل می‌شود. تمایل کورتیزول نسبت به CBG کم است و نیمه عمر آن ۱/۵ تا ۲ ساعت می‌باشد.

در مواردی که میزان استروژن افزایش می‌یابد (مانند استفاده از داروهای خوراکی ضدبارداری و یا حاملگی)، غلظت CBG نیز افزایش می‌یابد و افزایش مقدار CBG باعث افزایش میزان کورتیزول موجود در پلاسما می‌شود.

علاوه بر کورتیزول، کورتیکوسترون و پروژسترون نیز به CBG اتصال می‌یابند و با کورتیزول رقابت می‌کنند.

حدود ۸۰ درصد از ترکیبات ۱۷ – هیدروکسی کورتیکوئیدی موجود در پلاسما

را، کورتیزول و متابولیت‌های آن تشکیل می‌دهد؛ ۲۰ درصد باقیمانده، شامل کورتیزول و ۱۱ – داکسی کورتیزول می‌باشد تقریباً نیمی از کورتیزول موجود در گردش خون به شکل متابولیت‌های می‌باشد.

واکنش موقعیت C_3 این ترکیبات با گلوکورونید یا به مقدار کمتر با سولفات، باعث یک تغییر قابل ملاحظه در آنها می‌گردد. این واکنش در کبد انجام می‌شود و باعث می‌شود که مولکول‌های استروئیدی چربی‌دوست که غیرقابل حل در آب می‌باشند، در آب حل شوند و به سهولت دفع گردند. بخش اعظم ترکیبات استروئیدی که از طریق صفرا وارد روده شده‌اند، طی گردش روده‌ای – کبدی بازجذب می‌شوند.

قریب ۷۰ درصد از ترکیبات استروئیدی به‌صورت کنژوگه و از طریق ادرار، ۲۰ درصد آنها از طریق مدفوع و مابقی از راه پوست دفع می‌گردند.

تأثیرات فیدبکی گلوکوکورتیکوئیدها

هنگامی‌که کورتیزول در پاسخ به ACTH تولید می‌شود، یک اثر فیدبکی بر روی عناصر مختلف سیستم آبشار هورمونی اعمال می‌کند. بدینسان چرخه طولانی فیدبک منفی به تأثیر کورتیزول بر روی سیستم هیپوتالاموس و هیپوفیز برمی‌گردد. فیدبک مهاری ACTH خیلی سریع است. فیدبک برای هیپوکامپوز ممکن است که فعالیت الکتریکی مناسب برای آزادسازی CRM آزادشده ACTH را خاموش کند.

شکل. اثرات فیدبکی هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی (کورتیزول) را نمایش می‌دهد.

فعالیت‌های بیولوژیکی و مولکولی

فعالیت‌های مولکولی گلوکوکورتیکوئیدها

مهار ایمنی توسط گلوکوکورتیکوئیدها

سلول‌های نهایی سازنده ایمونوگلوبولین‌ها، از دسته سلول‌هایی هستند که تحت شرایط خاص و تأثیر طولانی‌مدت گلوکوکورتیکوئیدها از بین می‌روند.

افزایش گلوکوکورتیکوئید جریان خون در شرایط استرس، منجر به تحریک پلاسماسل‌های تولیدکننده آنتی‌بادی می‌گردد و بنابراین در چنین شرایطی، مقدار ایمونوگلوبولین خون افزایش می‌یابد.

اگرچه تأثیر غلظت‌های فیزیولوژیک هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی در واکنش‌های سیستم ایمنی بدن هنوز به خوبی شناخته نشده‌است، لیکن غلظت‌های بالای این هورمون‌ها مثلاً غلظت‌هایی که برای جلوگیری از دفع عضو پیوندی تجویز می‌گردد و یا غلظت‌هایی که برای درمان بیماری‌های خود ایمنی (Autoimmune) استفاده می‌شود. باعث تخریب و انهدام سلول‌های لنفوسیت، کوچک‌شدن بافت لنفی و نهایتاً توقف واکنش‌های ایمنی می‌گردد.

گلوکوکورتیکوئیدها مانع تجمع لکوسیت‌ها در محل جراحت و یا ضایعات التهابی می‌شوند و از ترشح ترکیباتی چون: کینین، عامل فعال‌کننده پلاسمینوژن، پروستاگلاندین‌ها و هیستامین از لکوسیت‌ها، ممانعت به عمل می‌آورند و در نهایت مانع تکثیر سلول‌های فیبروبلاست در محل التهاب‌شده و برخی از فعالیت‌های آنها مانند تولید کلاژن و فیبرونکتین را مهار می‌کنند.

کلیه این اثرات باعث می‌شود که ترمیم زخم‌ها و جراحت‌ها به کندی صورت بگیرد و محیطی مناسب و مساعد برای رشد عوامل عفونت‌زا فراهم گردد و همه این اثرات به آن معنی است که در افراد بیماری که در معرض غلظت‌های زیاد گلوکوکورتیکوئیدها می‌باشند، واکنش‌های التهابی و ایمنی کاهش می‌یابد.

عملکرد گلوکوکورتیکوئیدها بر روی سلول‌های هپاتیک

در این بخش، عملکرد هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی بر سلول‌های کبد (غده هدف) بررسی می‌شود که بیشتر پاسخ‌های این بافت، آنابولیکی می‌باشد. در پایان، عملکرد این

هورمون‌ها را بر سلول‌های تیموس مورد بررسی قرار می‌دهیم که پاسخ‌های آن به هورمون، اغلب کاتابولیکی می‌باشد. همان‌طور که قبلاً نیز شرح داده شد، هورمون آزاد کورتیزول به غشای سلول کبدی نفوذ می‌کند. درحالی‌که در داخل سیتوپلاسم سلول است، با تمایل بالایی به رسپتور اختصاصی خود متصل می‌شود و یک لمپلکش استروئید – رسپتور را تشکیل می‌دهد. احتمالاً تغییراتی در شکل ساختاری رسپتور به‌وجود می‌آید و باعث می‌شود که بتواند با هورمون استروئیدی ترکیب گردد. ولی بررسی میزان تغییرشکل و توصیف کامل آن با مشکلات زیادی روبه‌روست.

رسپتور گلوکوکورتیکوئید از کبد رت جداسازی و تخلیص شده‌است. برخی ویژگی‌های این رسپتور بدین‌شرح است:

ظاهراً این رسپتور یک زنجیره پلی‌پپتیدی دو مولکولی با وزن ۹۴۰۰۰ می‌باشد و دارای یک جایگاه اتصال به استروئید برای هر مولکول و یک جایگاه اتصال به DNA می‌باشد. این ویژگی‌ها متعلق به فرم فعال‌شده یا متصل به DNA از کمپلکس رسپتور – استروئید می‌باشد. گاهی اوقات، پروتئین در فرم غیرمتقارن (Asymetric) ظاهر می‌شود که در این حالت ضریب اصطکاکی در حدود ۱/۴ و درصد محوری حدود ۶–۵ دارد.

شکل ۱۴–۱۰ نمایی شماتیک از نحوه انتقال هورمون‌های استروئیدی به درون هسته و تأثیر آن در بیان ژن

هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی و رسپتورهای داخل سلولی

هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی پس از اتصال به گیرنده داخل سلولی اختصاصی در سلول هدف، فعالیت خود را آغاز می‌کنند. پس از آن، هورمون‌ها به درون هسته وارد می‌شوند و به جایگاه ویژه‌ای بر روی مولکول DNA متصل می‌شوند.

میزان تأثیر بیولوژیکی هورمون‌های استروئیدی بستگی به قدرت و تمایل هورمون جهت اتصال به رسپتور خود و غلظت فرم آزاد آنها در پلاسما دارد.

کورتیزول، کورتیکوسترون و آلدوسترون، همگی با تمایل زیادی به گیرنده‌های هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی متصل می‌شوند که البته از آنجا که تحت شرایط فیزیولوژیک، غلظت کورتیزول موجود در پلاسما بیشتر از سایرین می‌باشد، بنابراین کورتیزول هورمون اصلی می‌باشد.

گیرنده هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی در انسان دارای ۷۷۷ اسید آمینه می‌باشد. جایگاه اتصال به DNA (DBD) در موقعیت بین اسیدهای آمینه ۴۲۱ و ۴۸۶ قرار دارد. کلیه اعضای این دسته از گیرنده‌ها، دارای دمین‌هایی هستند که عبارت‌اند از: دمین متصل‌شونده به لیگاند، دمین فعالسازی ترانس (نواحی taul1 و tau2) و دمین متصل‌شونده به DNA.

بیشتر جایگاههای آنتی ژن، در نیمه اولیه گیرنده (نیمه‌ای که N – ترمینال پروتئین در آن واقع است) قرار دارند. این نیمه دارای ناحیه‌ای است که عملکرد ژن را تنظیم می‌کند (فعالسازی ترانس) و حوزه‌های متصل‌شونده به DNA و حوزه دیگر فعالسازی ترانس (tau2 که به **آن** AF_2 یا عملکرد فعالسازی ۲) در نیمه‌انتهایی (N – ترمینال) رسپتور قرار دارند. AF_2 ، یک فعال‌کننده ترانس وابسته به لیگاند است در حالی‌که AF_1 مستقل از لیگاند می‌باشد.

چنانچه دمین متصل‌شونده به هورمون به C – ترمینال نزدیک باشد، دمین متصل‌شونده به DNA در مولکول گیرنده وجود دارد که در آنها واحدهای Cys – Lys – Arg فراوان است. با مقایسه این نواحی با پروتئین‌های شناخته‌شده دیگری که به DNA اتصال می‌یابند (از قبیل TFIIIA)، می‌توان احتمال داد که ساختمان این پروتئین‌ها نیز به شکل طرح انگشت روی (Zinc finger) باشد.

گلوکوکورتیکوئیدها، آنالوگها و ترکیبات آنتی گلوکوکورتیکوئیدی

بیشتر اعمال گلوکوکورتیکوئیدهای طبیعی مهم را شرح دادیم. کورتیزول در انسان، کورتیکوسترون در موش و دیگر ترکیبات گلوکوکورتیکوئیدی در آزمایشگاه سنتز می‌شوند و بسیاری از اینها پتانسیل بیشتری نسبت به هورمون‌های طبیعی دارند.

بیشتر آنالوگ‌های سنتزی گلوکوکورتیکوئیدها نسبت به کورتیزول، با کارایی کمتری (قریب ۷۰ درصد) به CBG متصل می‌شوند. به همین دلیل است که بعضی از این آنالوگ‌های مصنوعی، در دوزهای کم، اثری شبیه سندروم کوشینگ را از خود بروز می‌دهند.

آنتاگونیست‌های داروهای گلوکوکورتیکوئیدی

تنها راه خالی‌کردن و پاک‌کردن کامل این هورمون‌ها از گردش خون حیوانات آزمایشگاهی، برداشتن غده آدرنال (منشأ اصلی این هورمون‌ها) از طریق جراحی می‌باشد. خرگوش‌های آزمایشگاهی معمولاً ۳ روز بعد از آدرنالکتومی و یا هیپوفیزکتومی تقریباً به‌طور کامل تهی از کورتیکوسترون می‌شوند. این حیوانات باید تحت شرایط مناسب محیطی و بدون استرس قرار بگیرند و باید نمک در آب آشامیدنی آنها وجود داشته باشد؛ زیرا طی آدرنالکتومی، هورمون‌های استروئیدی از قبیل آلدوسترون از ۳ لایه کورتکس آدرنال حذف می‌گردد. هیچ راهی برای پاک‌کردن حیوان از گلوکوکورتیکوئیدهای اندوژنی با استفاده از دارو وجود ندارد. دو عامل با ارزش ذکرشده در زیر، مقدار گلوکوکورتیکوئید را در گردش خون کمتر می‌کنند.

متی‌راپن[1] و آمینو گلوتتایمید[2] از این نوع داروها هستند.

اثرات متابولیکی هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی

این هورمون‌ها به چند روش، باعث افزایش میزان سنتز گلوکز می‌شوند:

الف) این هورمون‌ها با آزادسازی اسیدهای آمینه قندساز در بافت‌های محیطی مانند عضله و سلول‌های لنفی و همچنین با فراهم‌کردن شرایط لازم جهت فعالیت هورمون‌های تسریع‌کننده سنتز گلوکز، تولید گلوکز را در کبد افزایش می‌دهند. البته این

---

[1] Metyrapone
[2] Aminoglutethimid

اثرات گلوکوکورتیکوئیدها با ترشح انسولین که اثر مخالف دارد، خنثی می‌شود و نهایتاً از برآیند این اثرات، میزان قند خون ثابت می‌ماند.

بنابراین افرادی که به هر دلیل دچار نقص در هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی هستند با مشکل کاهش قند خون (هیپوگلیسمی) و افراد دچار نقص انسولین با افزایش قندخون مواجهند.

ب) فعال‌سازی آنزیم‌های اصلی مسیر گلوکونئوژنز و سرعت‌بخشیدن به این فرایند. پژوهش‌ها نشان داده است که این هورمون‌ها در تنظیم بیان ژن‌های سازنده آنزیم پیرووات کربوکسی کیناز (PEPCK) شرکت دارند.

ج) افزایش سرعت سایر واکنش‌های متابولیکی

هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی، با فعال‌سازی آنزیم گلیکوژن سینتتاز، میزان ذخیره گلیکوژن در کبد را افزایش می‌دهد.

این هورمون‌ها فرایند لیپولیز (تجزیه لیپیدها) را در اندام‌ها افزایش می‌دهند و در غلظت‌های بالاتر از سطح فیزیولوژیک می‌توانند موجب تحریک فرایند لیپوژنز (تولید لیپید) در بخش‌های دیگر بدن از قبیل صورت و گردند.

هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی، بر متابولیسم پروتئین و RNA و مقادیر بالاتر از حد فیزیولوژیک، در شرایط خاصی منجر به تخریب (کاتابولیسم) آنها می‌گردد.

این هورمون‌ها، بر مکانیسم‌های دفاعی بدن نیز اثرات به‌سزایی دارند.

الف) این هورمون‌ها باعث تخریب نوع خاصی از لنفوسیت‌های انسانی و در نتیجه تضعیف پاسخ ایمنی می‌گردند.

ب) با کاهش تعداد لکوسیت‌های موجود در گردش خون و کاهش حرکت لکوسیت‌های بافتی، ممانعت از تکثیر فیبروبلاست‌ها و القای لیپوکورتین‌ها که مهارکننده آنزیم فسفولیپاز A2 هستند، موجب کاهش و تضعیف پاسخ التهابی و کاهش سرعت تولید مولکول‌های ضد التهابی از قبیل PG ها و لوکوترین‌ها می‌شوند.

این هورمون‌ها، تنظیم فشارخون و حفظ آن در حالت طبیعی را برعهده دارند و به همراه هورمون‌های بخش مرکزی غده فوق کلیوی در شرایط استرس، بدن را برای پاسخ‌های لازمه آماده می‌کنند.

با کاهش ترشح ADH ، میزان آب، و با افزایش مقدار آنژیوتنسین، میزان

الکترولیت‌ها (Na^+) را در بدن به حالت تعادل نگه می‌دارند که همین اثرات این هورمون‌ها با آزادسازی اسیدهای آمینه قندساز در بافت‌های محیطی مانند عضله و سلول‌های لنفی و همچنین با فراهم‌کردن شرایط لازم جهت فعالیت هورمون‌های تسریع‌کننده سنتز گلوکز، تولید گلوکز را در کبد افزایش می‌دهند.

شکل ۱۸–۱۰ مسیر متابولیکی از کرتیکوسترون (A) و کورتیزول (B) و بازتولید آن (D) .

ب) مینرالوکورتیکوئیدها

ترکیبات استروئیدی ۲۱ کربنی هستند و مسئولیت آنها بازجذب Na^+ و دفع K^+ و H^+ از کلیه‌ها می‌باشد. ***آلدوسترون*** مهمترین هورمون متعلق به این گروه می‌باشد و تنها در لایه گلومرولازا ساخته می‌شود.

تنظیم بیوسنتز آلدوسترون

روش تنظیم مقدار تولید آلدوسترون از سلول‌های گلومرولوزا کاملاً متفاوت می‌باشد.

کاهش حجم خون، کاهش غلظت یون سدیم در خون و کاهش فشارخون یا ترشح کاتکولامین‌ها از سلول‌های جذب گلومرولی کلیه و اثر آنژیوتنسین II ، سیگنال اولیه تولید آلدوسترون می‌باشد. هر کدام از این تحریکات، منجر به آزادسازی رنین می‌شود که آنزیمی با فعالیت پروتئولیتیک می‌باشد و در سلول‌های جنب گلومرولی حضور دارد.

سیستم رنین – آنژیوتنسین و مقدار یون پتاسیم، از مهمترین عوامل مؤثر بر تنظیم سرعت سنتز آلدوسترون می‌باشند. علاوه بر اینها، مقدار سدیم و ACTH و مکانیسم‌های عصبی نیز در این امر دخالت دارند ولی نقش آنها کمرنگ‌تر می‌باشد.

۱. سیستم رنین – آنژیوتنسین

این سیستم، مهمترین عامل مؤثر در تنظیم فشارخون و متابولیسم الکترولیت‌ها می‌باشد. آنژیوتنسین II ، اصلی‌ترین عامل در این سیستم می‌باشد. مکانیسم تولید آنژیوتنسین به این صورت است که ابتدا آنژیوتنسینوژن (یک نوع α_2– گلوبولین) که پپتیدی با ۱۱ اسیدآمینه می‌باشد، تحت اثر آنزیمی رنین، N – ترمینال خود را از دست می‌دهد و به آنژیوتنسین I یک دکاپپتید می‌باشد تبدیل می‌گردد.

رنین یک آنزیم پروتئولیتیک است و در سلول‌های جنب گلومرولی[1] شریانچه‌های آوران کلیوی ساخته می‌شود. سلول‌های سازنده رنین، به دلیل موقعیت خود، به تغییرات فشارخون حساس می‌باشند و عوامل مؤثر بر ترشح رنین، از طریق این سلول‌های گیرنده فشار[2] عمل می‌کنند. سلول‌های سازنده رنین، به تغییرات غلظت یون‌های Na^+ و Cl^- موجود در مایع لوله‌های کلیوی نیز حساسند؛ بنابراین عوامل کاهش‌دهنده مایعات بدن (از قبیل کم‌شدن آب بدن، کاهش فشار خون، از دست‌دادن مایعات بدن یا خونریزی) یا افزایش‌دهنده غلظت NaCl ، ترشح رنین را تحریک می‌کنند.

هورمون‌های استروژن و گلوکوکورتیکوئید، محرک ساخت آنژیوتنسین در کبد می‌باشند.

تغییرات کوچکی در مقدار آنژیوتنسینوژن،[3] آنژیوتنسین I به آنژیوتنسین IIتبدیل می‌شود. طی این واکنش، پیوند پپتیدی بین هیستیدین و فنیل آلانین شکسته می‌شود و دو اسیدآمینه هیستیدین (His) و لوسین (leu) موجود در N – ترمینال (انتهای آمینی) زنجیره دکاپپتید جدا می‌شود. این دی پپتید غیرفعال است. آنزیم مبدل آنژیوتنسین، گلیکوپروتئینی است و در پلاسما، سلول‌های اندوتلیال و ریه‌ها وجود دارد.

آنژیوتنسیناز، که آنزیمی فعال‌شونده با Ca^{2+} می‌باشد و در بستر عروق محیطی یافت می‌شود، تخریب می‌گردد.

اتصال آنژیوتنسین II به رسپتورهای اختصاصی که در بخش گلومرولوزای بخش قشری غده فوق کلیوی قرار دارند، منجر به فعال‌سازی آدنیلات سیکلاز سطح سیتوپلاسمی غشاء و همراهی آدنیلات سیکلاز با رسپتور و افزایش میزان cAMP داخل سلولی و نهایتاً افزایش سنتز آلدسترون می‌گردد.

مقادیر قابل توجهی از هورمون آلدوسترون، در زمان استرس ایجاد می‌شود.

آنژیوتنسین II با اثر بر دیواره سرخرگ‌های خیلی کوچک و انقباض آنها، باعث افزایش فشار خون و ممانعت از آزادشدن رنین از پلاسمای جنب گلومرولی می‌گردد.

آنژیوتنسین II از محرک‌های قدرتمند تولید آلدوسترون می‌باشد و مستقیماً

---

[1] Juxtaglomerular cells
[2] Barro receptors
[3] Angiotensin – converting enzyme

فوق‌کلیه (آدرنال) را تحریک می‌کند. لیکن هیچگونه اثر بر تولید کورتیزول ندارد.

اتصال آنژیوتنسین II به گیرنده‌های اختصاصی در سلول‌های گلومرولوزا، اثری بر آنزیم آدنیلات سیکلاز و cAMP ندارد. احتمالاً پیامبر ثانویه این هورمون، یون کلسیم می‌باشد که نهایتاً منجر به تحریک تبدیل کلسترول به پرگننولون و کورتیکواسترون به آلدوسترون می‌گردد.

۲. پتاسیم

میزان پتاسیم موجود در پلاسما نیز بر سنتز و ترشح آلدوسترون تأثیر دارد؛ به‌طوری‌که افزایش حدود ۰/۱ میلی اکی‌والان پتاسیم، تولید آلدوسترون را تحریک می‌کند. اثرات یون پتاسیم مشابه آنژیوتنسین II می‌باشد ولی مکانیسم عمل آن هنوز به خوبی شناخته نشده‌است. یون پتاسیم نیز مانند آنژیوتنسین II اثری بر تولید کورتیزول ندارد.

۳. ACTH و سدیم

کمبود ACTH در درازمدت باعث کاهش سنتز و ترشح آلدوسترون می‌گردد.

کاهش غلظت Na^+ در پلاسما موجب افزایش سنتز آلدوسترون و افزایش غلظت Na^+ در پلاسما موجب کاهش سنتز آلدوسترون می‌گردد.

آنتاگونیست‌های آلدوسترون

از میان آنتاگونیست‌های مصنوعی فعال آلدوسترون، اسپیرونولاکتان‌ها در دسترس می‌باشند.

این ماده به خودی خود نمی‌تواند یون سدیم را حفظ کند و فعالیت آن از طریق تکمیل اتصال آلدوسترون به گیرنده آلدسترون محقق می‌شود. گرچه ترکیبات دیگری نیز وجود دارند که اثرات ضدمینرالوکورتیکوئیدی غیرمستقیم دارند، ولی اسپیرونولاکتون به‌طور گسترده مصرف می‌شود.

متابولیسم آلدوسترون

آلدوسترون، به سرعت توسط کبد برداشته می‌شود به‌طوری‌که تقریباً همه هورمون، طی ۴۸ ساعت متابولیزه می‌شود. آلدوسترون فاقد پروتئین حامل در پلاسما می‌باشد؛

بنابراین، ابتدا در کبد به تتراهیدروآلدوسترون ۳-گلوکورونید تبدیل می‌شود تا قادر به دفع از طریق ادرار باشد.

ج) آندروژن‌ها

در ناحیه فاسیکولاتا و رتیکولاریس بخش قشری غده فوق کلیوی، مقدار زیادی از دهیدرواپی اندرسترون (پیش‌ساز هورمون‌های آندروژنی) و یک آندروژن ضعیف با نام آندرستن دیون ساخته می‌شود. این ترکیبات، در خارج از غده فوق کلیوی به آندروژن‌های قویتری تبدیل می‌شوند.

غده فوق کلیوی مقدار زیادی استروژن تولید نمی‌کند ولی در برخی از انواع سرطان‌های غده فوق کلیوی احتمال دارد که مقدار زیادی استروژن به‌وسیله این غده ساخته شود.

این هورمون‌ها صفات ثانویه جنسی را در مردان تنظیم می‌کنند و می‌توانند باعث بروز برخی صفات و نشانه‌های مردانه در زنان شوند. البته آندروژن‌های مترشحه از غده فوق کلیوی اهمیت چندانی در مردان ندارد زیرا که صفات جنسی آنها به‌وسیله استروئیدهای غده جنسی (تستوسترون) تعیین می‌گردد. لیکن این هورمون‌ها در زنان، عمدتاً اثراتی از قبیل رویش موهای زائد را بروز می‌دهند. آندروژن‌های غده فوق کلیوی، آندروژن‌های ضعیفی هستند و بعد از تبدیل‌شدن به تستوسترون در بافت‌های خارج از غده اثرات خود را اعمال می‌کنند زیرا که تستوسترون، یک آندروژن قوی می‌باشد.

تشکیل آندروژن‌های غده فوق کلیوی، به وسیله گنادوتروپین‌ها تنظیم نمی‌شود و تحت کنترل ACTH می‌باشد.

مصرف گلوکوکورتیکوئیدها (به‌صورت دارو) باعث مهار این آندروژن‌ها می‌گردد.

فصل هشتم

آندروژن‌ها

مقدمه

الف) شرح عمومی

فیزیولوژی آندوکرین جنس نر و اثرات متقابل چندین هورمون همراه با تعیین جنسیت، نمو جنین، متعاقب آن تولد، رشد و بلوغ جنسی نمونه دیگری از اثر تمایز آندوکرینی می‌باشد. عملکرد آن به تداخل عمل پیام‌ها- هورمونی و عصبی- میان سیستم عصبی مرکزی، هیپوتالاموس، هیپوفیز و بیضه‌ها وابسته است. دو عمل اصلی بیضه‌ها تولید هورمون استروئیدی و گامت‌زایی می باشد.

هورمون‌های مردانگی شامل گونادوتروپین‌های(LH,FSH) تولیدشده توسط هیپوفیز قدامی و هورمون‌های استروئیدی آندروژنی (تستوسترون، آندرواستن دیون، دی‌هیدرواپی آندروسترون، و ۵آلفا —دی‌هیدروتستوسترون)تولیدشده توسط گونادها می‌باشند. همچنین، هورمون‌های استروئیدی زنانه‌ی (استرادیول و استرون) نقش مهمی در مردان در شرایط گزینشی خاص ایفا می‌نمایند.

این فصل، بیولوژی و بیوشیمی آندروژن‌ها و گنادوتروپین‌ها را در مردان مورد بحث قرار می‌دهد.

ب) ویژگی‌های مردان

مردان و زنان در مرحلهٔ اولیهٔ جنِینی از لحاظ ریخت‌شناسی همسان می‌باشند. پس از مرحلهٔ تمایز جنسی (در طی پنجمین و ششمین هفته نمو جنینی) که در نتیجهٔ بیان

اطلاعات ژنتیکی موجود در کروموزوم‌های xy (مردان) یا xx (زنان) گوناد تمایزنیافته به بیضه‌ها در مردان و تخمدان‌ها در زنان تمایز می‌یابند.

بیضه‌های مردان تولید و رهاسازی یاخته زایشی (اسپرام زایی) و به همان اندازه بیوسنتز و ترشح هورمون استروئیدی آندروژنی کلیدی تستوسترون را انجام می‌دهند می‌باشند. این هورمون و دیگر هورمون‌های تولیدشده از آن نقش ویژه‌ای را در تمایز، و نگهداری بافت‌های زایشی لازم جهت تداوم گونه‌ها، رشد و نگهداری صفات ثانویه جنسی، و اثرات آنابولیکی رشد عضلات اسکلتی و رشد اسکلت دارد.

از لحاظ جنسی مردان دارای صفات جنسی زیر می‌باشند.

۱. ترکیب و ساختار کروموزمی.
۲. گونادها که از لحاظ عملکرد و ساختاری بیضه‌ها می‌باشند.
۳. تولید متوازن آندروژن در مقادیر مناسب.
۴. اندام‌های جنسی خارجی و داخلی که برای مردان متناسب‌اند.
۵. پرداخته‌شدن (درآمدن) به‌صورت مرد.
۶. خود پذیری نقش مرد.

بنابراین هویت جنسی مردان خلاصه‌ای از چهار خصوصیت ژنتیکی مشخص و دو ویژگی فیزیولوژیکی از نقش جنس و درآمدن جنس می باشد. مطالعات صورت‌گرفته اخیر توسط مک وین نقش کلیدی هردوی آندروژن‌ها و استروژن‌ها را در نمو جنینی و پس از تولد جهت توسعهٔ جنسی مغز نشان می‌دهد. همچنین، در گونه‌های خاص مردان آندروژن‌ها نقش کلیدی را راجع به الگوهای رفتاری آمیزشی ایفا می‌نمایند.

۳. شیمی، بیوشیمی و بیولوژی پاسخ‌ها

در جدول ۱–۱۲ ۹ تا۱۰هورمون مربوط به نمو و تولید مثل مردان لیست‌بندی شده‌است.

الف) هورمون‌های استروئیدی

۱. آندروژن‌ها

آندروژن‌ها هورمون‌های استروئیدی هستند که تمایز و بلوغ اندام‌های تناسلی نر، بروز

صفات ثانویه جنسی، و تظاهرات رفتاری مطابق با نقش مردانگی را موجب می‌شوند. دو هورمون استروئیدی بسیار مهم در جنس نر بالغ تستوسترون و ۵آلفا – دی‌هیدروتستوسترون می‌باشند. ساختار این ترکیبات در تصویر ۶-۱۲ موجود می‌باشند.

بدیهی است که آندروژن‌های تولیدشده استروئیدهایی۱۹کربنه‌اند. تستوسترون آندروژن اصلی جنس نر است که توسط بیضه‌ها تولید و ترشح می‌شود. به‌ویژه آندرواستن دیون و آندروستان -۳ بتا،۱۷- دی اُل . در جدول ۲-۱۲ مقادیر ترشحی، سطوح پلاسمایی، و همچنین میزان دفع متابولیکی استروئیدهای اصلی در جنس نر خلاصه شده‌اند.

هورمون‌های استروئیدی: بیوشیمی، بیوسنتز و متابولیسم

مقدمه

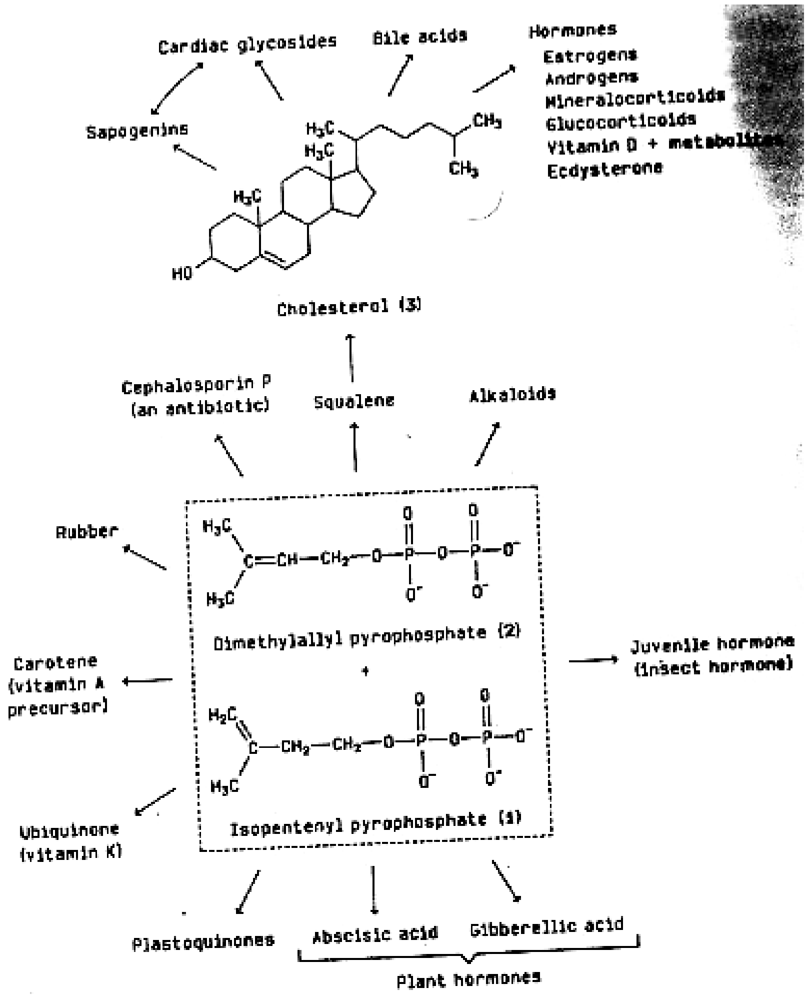
این فصل با شیمی ساختمانی و مسیرهای بیوسنتزی که به اثبات رسیده و یا مورد احتمال است برای کلاس اصلی هورمون‌های استروئیدی، مورد بحث قرار می‌گیرد. همهٔ این هورمون‌های ساختاری پیچیده از حلقه‌های ادغام شده هستند که می‌توانند به‌وسیلهٔ جانشینی گروه‌های عملکردی در بسیاری از نقاط، دچار تغییر شوند. به‌علاوه حضور اتم‌های کربن نامتقارن ایجاد ایزومری و تغییرات استری شدن را امکان‌پذیر می‌سازد. ابتدا باید چهره‌های اساسی ساختمان‌های استروئیدی و ارتباط بین استروتیدها را درک کرد و سپس در بحث فعالیت‌های ویژهٔ هورمون‌ها وارد شد.

نظریه‌های عمومی

اولین هورمون استروتیدی، استروژن، در سال ۱۹۲۹ قبل از ساختار حلقوی هسته‌های استروئیدی روشن شد. امروزه بالغ بر ۲۲۵ استروتید که بطور طبیعی وجود داشته، جدا شده و از نظر شیمیایی تعیین هویت شده‌اند. به‌علاوه تعداد زیادی استروتیدهای دیگر و آنالوگ‌های استروئیدها بصورت شیمیایی سنتز شده‌اند. همهٔ استروئیدها متعلق به کلاس شیمیایی از موادی هستند که به‌عنوان استروئید یا ترپن‌ها شناخته می‌شوند. دیگر ترکیبات مهم بیولوژیکی شبیه ترپن‌ها شامل هورمون‌های گیاهی نظیر ژیبرلیک اسید و آبسیزیک اسید، هورمون حشرات به نام جوونیل هورمون، فارنسول که یک روغن

گیاهی است و ایزوپرونوتیدهای تولید شده توسط گیاهان مانند کاروتن که پیش ساز ویتامین A است، یوبی‌کئینون که آنالوگ ویتامین K و پلاستوکوئنون‌ها که در فتوسنتز دخالت دارند و پلاستیک طبیعی می‌باشد.

همهٔ ترپونوتیدها عموماً دو C_5H_8 که پیش ساز ایزوپرون را دارند که برای بیوسنتز آنها به‌کار گرفته می‌شود. نام این دو ایزوپنتیل پیروفسفات و دی‌متیل آلیل پیروفسفات است.

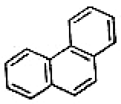

Cardiac glycosides
Bile acids
Hormones
Estrogens
Androgens
Mineralocorticoids
Glucocorticoids
Vitamin D + metabolites
Ecdysterone
Sapogenins
H₃C
H₃C
CH₃
CH₃
H₃C
HO
Cholesterol (3)
Cephalosporin P
(an antibiotic)
Squalene
Alkaloids
Rubber
H₃C
C=CH—CH₂—O—P—O—P—O⁻
H₃C
Dimethylallyl pyrophosphate (2)
+
Juvenile hormone
(insect hormone)
Carotene
(vitamin A
precursor)
H₂C
C—CH₂—CH₂—O—P—O—P—O⁻
H₃C
Isopentenyl pyrophosphate (1)
Ubiquinone
(vitamin K)
Plastoquinones
Abscisic acid
Gibberellic acid
Plant hormones

شکل ۱-۲ ایزوپرنوئیدها که از ایزوپنتیل پیروفسفات و دی متیل آلیل پیرو فسفات مشتق می‌شوند.

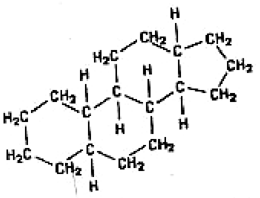
شیمی استروئیدها

الف) ساختمان حلقه‌ای پایه

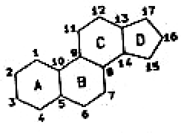
استروئیدها از یک رینگ حلقه فنانترن که به آن یک حلقهٔ پنج ضلعی متصل‌شده مشتق شده‌اند. این در شکلی که توسط هیدروژن به‌طور کامل اشباع شده باشد، سیکلوپنتانو پرهیدروفنانترن یا ساختمان حلقوی استیران گفته می‌شود. (ساختار ۶ شکل ۲-۲). ساختارهای استروئیدی به‌طور نرمال با تمامی اتم‌های کربن و هیدروژن آن همان‌گونه که در ساختار ۵ شکل ۲-۲ نشان داده شده است نوشته نمی‌شود به جای آن عددنویسی کوتاه همان‌طور که برای استران (ساختار ۶ شکل ۲-۲) اغلب به‌کار گرفته می‌شود. در این فرمول اتم‌های هیدروژن نشان داده نشده‌اند، مگر در حالتی خاص که حلقه‌های سیکلوهگزان (A,B,C) و حلقهٔ سیکلوپنتان D کاملاً احیا شده باشند. در این حالت هر کربن مکمل‌های کامل خود را از پیوندهای کربن و یا هیدروژن دارد. همچنین در ساختار ۶ سیستم نام‌گذاری استاندارد برای تمام اتم‌های کربن در چهار حلقه نشان داده شده است. سه حلقهٔ سیکلوهگزان ۶ کربنه به ترتیب A و B و C نامیده شده و حلقه‌های سیکلوهگزان ۵ کربنه به‌عنوان حلقهٔ D علامت‌گذاری شده است.



Phenanthrene (4)



Cyclopentanoperhydrophenanthrene (sterane) (5)



Sterane (6)

شکل ۲-۲ ساختمان حلقه استروئیدها

گروه‌های هورمون‌های استروئیدی

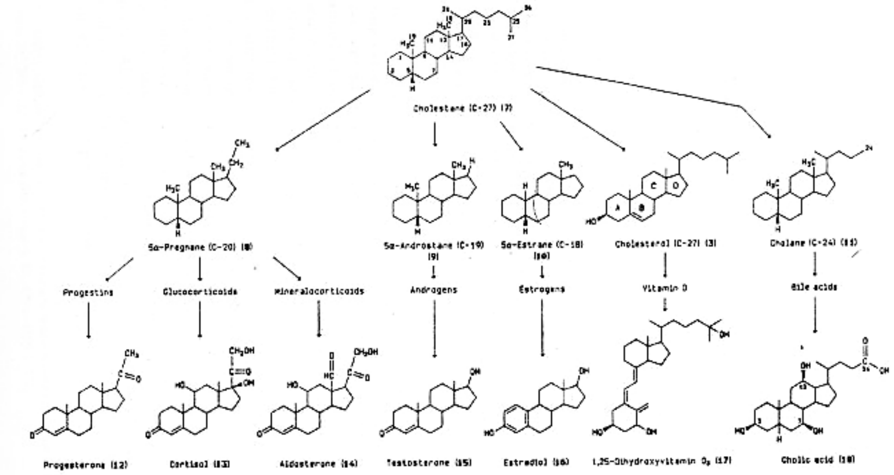
در سیستم‌های پستانداران ۶ خانواده از هورمون‌های استروئیدی وجود دارند که قابل طبقه‌بندی براساس ساختمان و خواص بیولوژیکی می‌باشند. آنها استروژن‌ها (استروئیدهای جنس ماده)، آندروژن‌ها(استروتیدهای جنس نر)، پروژستین‌ها، مینرالوکورتیکوئیدها، گلوکوکورتیکوئیدها و ویتامین D همراه با متابولیت‌های آن می‌باشند. همچنین اسیدهای صفراوی از نظر ساختمانی وابسته به کلسترول بوده و بنابراین عضو هفتم خانوادهٔ استروئیدها را تشکیل می‌دهد. همهٔ این استروئیدها از نظر بیولوژیکی از کلسترول به‌دست آمده‌اند. جدول ۱-۲ بعضی از ارتباطات پایه‌ای گروه‌های اصلی استروئیدهای پستانداران را خلاصه کرده است.

جدول ۱-۲ گروه‌های استروئید

Steroid class	Principal active steroid in man	Number of carbon atoms	Parent ring structure
Estrogens	Estradiol	17	Estrane
Androgens	Testosterone	18	Androstane
Progestins	Progesterone	19	Pregnane
Glucocorticoids	Cortisol	19	Pregnane
Mineralocorticoids	Aldosterone	19	Pregnane
Vitamin D steroids	1,25-Dihydroxyvitamin D_3	27	Cholestane
Bile acids	Cholic acid	24	Cholane

ساختارهای حلقهٔ پدری اصلی برای کلسترول، ساختار حلقوی اشباع شده کامل یعنی کُلستان است (شکل ۷ تصویر ۳-۲). کُلستان که دارای ۲۷ کربن است از استران (تصویر ۶ شکل ۳-۲) به‌وسیلهٔ اضافه‌شدن زنجیرهٔ ۸ کربنی روی کربن شمارهٔ ۱۷ حلقهٔ D و حضور ۲ گروه متیل در محل برخورد حلقهٔ A:B (کربن ۱۰) و حلقهٔ C:D (کربن ۱۳) قابل تفریق شناسایی است. ساختار حلقوی کُلستان همچنین به‌عنوان ساختمان‌های حلقوی پدری اصلی برای ۶ گروه استروئیدهای پستانداران و اسیدهای صفراوی ظاهر شده است، همانگونه که در جدول ۱-۲ خلاصه شده است. ترکیبات حلقوی پدری اصلی ساختارهای حلقوی اشباع شده پرگنان (۸)،آندروستان (۹)، استران (۱۰)، کُلان (۱۱) هستند که هرکدام از نظر ساختمانی با کُلستان نسبت دارند. این ارتباط‌ها در شکل ۳-۲

ترسیم شده است. ساختمان‌های حلقوی به‌عنوان ریشه جهت ساخت فهرست اصطلاحات هرکدام از استروئیدها مورد استفاده قرار می‌گیرد.


Cholestane (C-27) (7)
5α-Pregnane (C-20) (8)
5α-Androstane (C-19) (9)
5α-Estrane (C-18) (10)
Cholesterol (C-27) (3)
Cholane (C-24) (11)
Progestins
Glucocorticoids
Mineralocorticoids
Androgens
Estrogens
Vitamin D
Bile acids
Progesterone (12)
Cortisol (13)
Aldosterone (14)
Testosterone (15)
Estradiol (16)
1,25-Dihydroxyvitamin D3 (17)
Cholic acid (18)

شکل ۳-۲ درخت خانواده هفت عضو اصلی استروئیدها

تغییرات ساختمانی

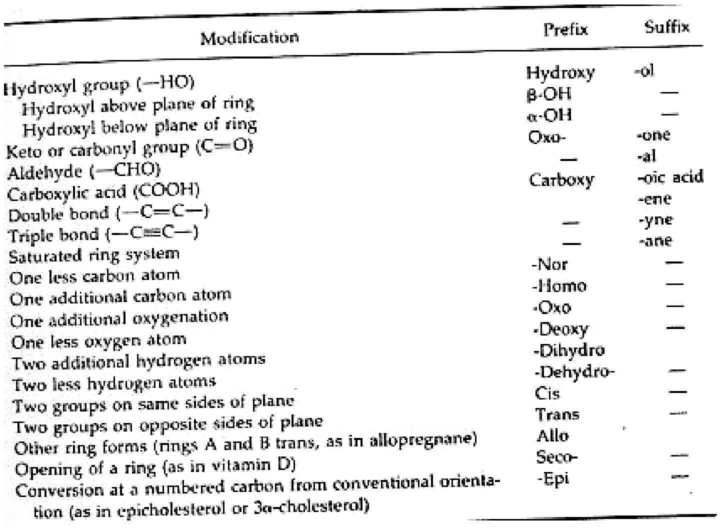
ساختمان‌های حلقوی اصلی که در شکل ۳-۲ ارائه شده است، به‌وسیلهٔ جانشین‌کردن گروه‌های هیدروکسیل یا کربنیل و به‌وسیلهٔ پیوندهای سیرنشده اشباع نشده مانند پیوندهای دوگانه و سه گانه می‌تواند تحت تغییرات بسیار وسیعی قرار گیرد. به‌علاوه اتم‌های دیگری نظیر نیتروژن یا سولفور به جای کربن‌های حلقه قرار گرفته و هالوژن‌ها و سولفیدریل‌ها یا گروه‌های آمینو می‌توانند جانشین گروه‌های هیدروکسیل شوند. به‌علاوه اندازهٔ حلقه به‌وسیلهٔ اضافه یا حذف اتم‌های کربن بزرگ‌تر یا کوچک‌تر (گسترش یافته یا منقبض) می‌شود.

نتایج این تغییرات ساختمانی به‌وسیلهٔ به‌کارگیری فهرست اسامی استاندارد استروئیدها طراحی شده‌اند. مفاهیم وابسته به این سیستم در جدول ۲-۲ خلاصه شده است. پیشوندها و پسوندها برای نشان دادن تغییرات ساختمانی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. چندین پیشوند ممکن است مورد استفاده قرار گیرند، هرکدام با شمارهٔ کربن مناسب خود و با سیر نزولی ترجیحی اسید، لاکتون، استر، آلدهید، کتون، الکل و اتر. به‌هرحال فقط اجازهٔ استفاده از یک پسوند داده شده است. جدول ۳-۲ اسم‌های قدیمی

و سیستماتیک بسیاری از استروئیدها را فهرست کرده است. همهٔ این نام‌های معمول با توجه به قوانین رسمی فهرست‌بندی برای استروئیدها که توسط اتحادیهٔ بیوشیمی محض و کاربردی وضع شده، توصیه شده است.

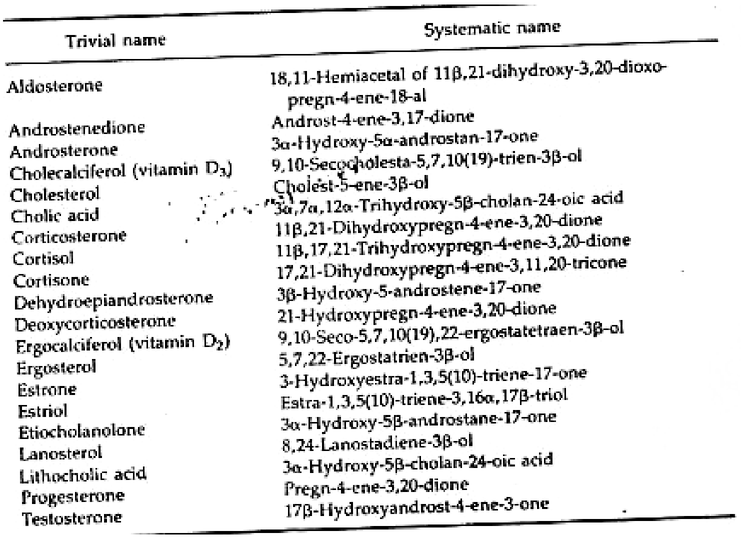
(IUPAC) International Union of Pure and Applied Chmistry

جدول ۲–۲ فهرست اسامی وابسته استروئیدها

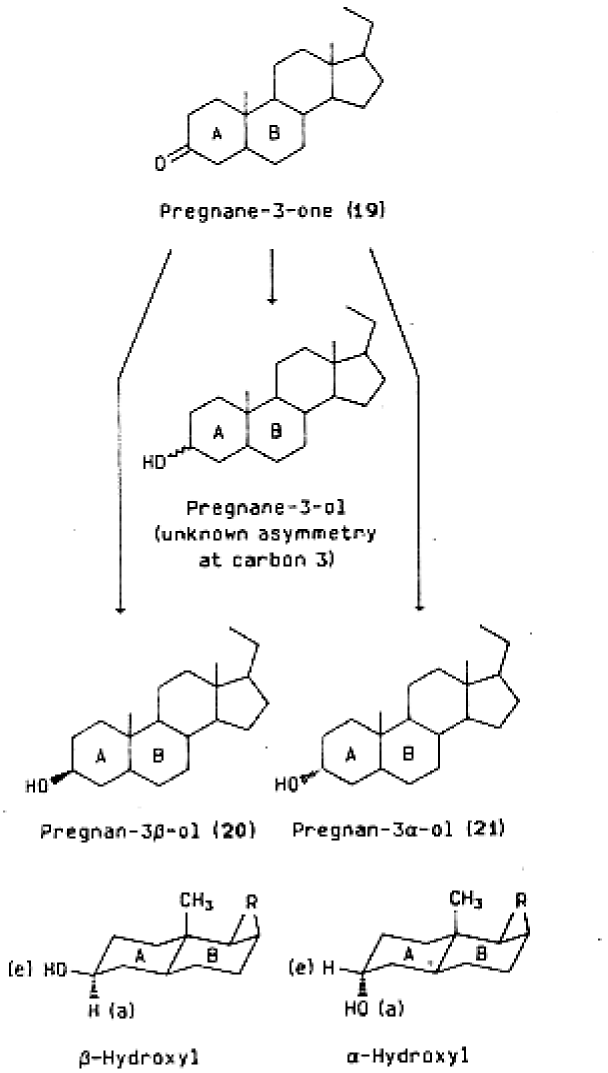


Modification	Prefix	Suffix
Hydroxyl group (—HO)	Hydroxy	-ol
Hydroxyl above plane of ring	β-OH	—
Hydroxyl below plane of ring	α-OH	—
Keto or carbonyl group (C=O)	Oxo-	-one
Aldehyde (—CHO)	—	-al
Carboxylic acid (COOH)	Carboxy	-oic acid
Double bond (—C=C—)		-ene
Triple bond (—C≡C—)	—	-yne
Saturated ring 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	—

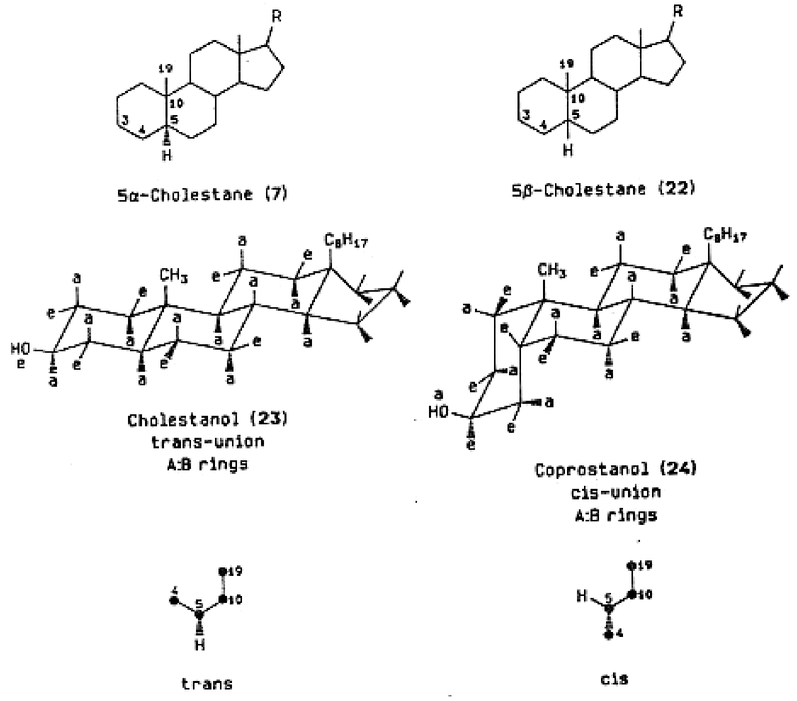
جدول ۳–۲ نام قدیمی و سیستماتیک استروئیدهای معمول



Trivial name	Systematic name
Aldosterone	18,11-Hemiacetal of 11β,21-dihydroxy-3,20-dioxopregn-4-ene-18-al
Androstenedione	Androst-4-ene-3,17-dione
Androsterone	3α-Hydroxy-5α-androstan-17-one
Cholecalciferol (vitamin D_3)	9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-trien-3β-ol
Cholesterol	Cholest-5-ene-3β-ol
Cholic acid	3α,7α,12α-Trihydroxy-5β-cholan-24-oic acid
Corticosterone	11β,21-Dihydroxypregn-4-ene-3,20-dione
Cortisol	11β,17,21-Trihydroxypregn-4-ene-3,20-dione
Cortisone	17,21-Dihydroxypregn-4-ene-3,11,20-tricone
Dehydroepiandrosterone	3β-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-3β-ol
Ergosterol	5,7,22-Ergostatrien-3β-ol
Estrone	3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-triene-17-one
Estriol	Estra-1,3,5(10)-triene-3,16α,17β-triol
Etiocholanolone	3α-Hydroxy-5β-androstane-17-one
Lanosterol	8,24-Lanostadiene-3β-ol
Lithocholic acid	3α-Hydroxy-5β-cholan-24-oic acid
Progesterone	Pregn-4-ene-3,20-dione
Testosterone	17β-Hydroxyandrost-4-ene-3-one


A
B
O
Pregnane-3-one (19)
HO
Pregnane-3-ol
(unknown asymmetry
at carbon 3)
HO
Pregnan-3β-ol (20)
HO
Pregnan-3α-ol (21)
CH₃
R
(e) HO
H (a)
β-Hydroxyl
(e) H
HO (a)
α-Hydroxyl

شکل ۴-۲ ساختمان نتیجه‌شده از احیای پرگنان-۳-اُن


R
19
10
3
4
5
H
a
e
CH3
C8H17
HO
19
10
5
4
H

5α-Cholestane (7)

5β-Cholestane (22)

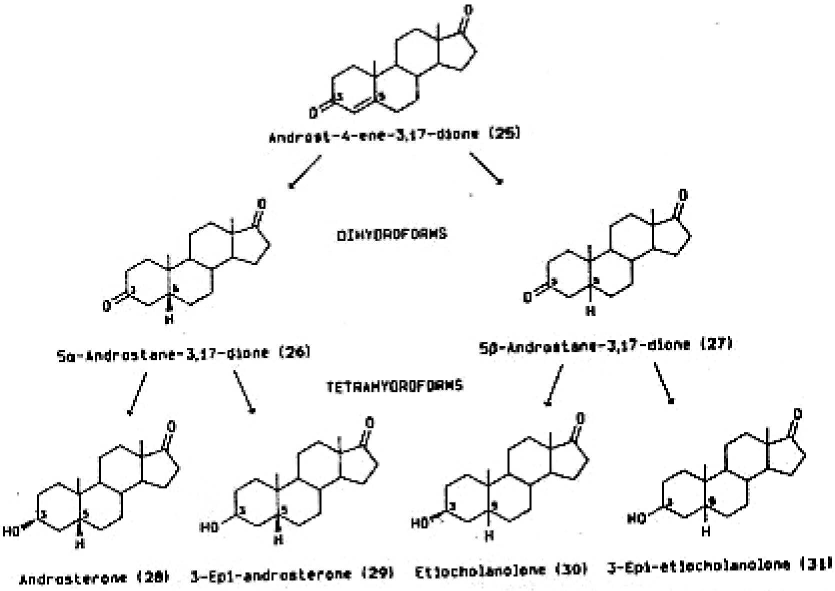
Cholestanol (23)
trans-union
A:B rings

Coprostanol (24)
cis-union
A:B rings

trans

cis

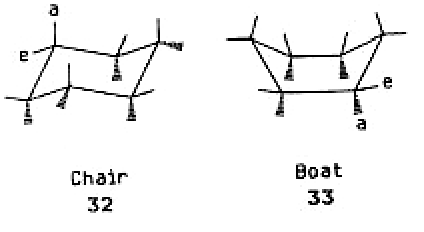
شکل ۵-۲ حالت سیس و ترانس


Androst-4-ene-3,17-dione (25)
DIHYDROFORMS
5α-Androstane-3,17-dione (26)
5β-Androstane-3,17-dione (27)
TETRAHYDROFORMS
Androsterone (28)
3-Epi-androsterone (29)
Etiocholanolone (30)
3-Epi-etiocholanolone (31)
O
HO
H

شکل ۶–۲ ساختمان‌های ایجادشده از احیای ۴،۵ Δ پیوند دوگانه و ۳ اُکسو اندرستون –۴– ان – ۱۷،۳دی اُن

شکل استروئیدها

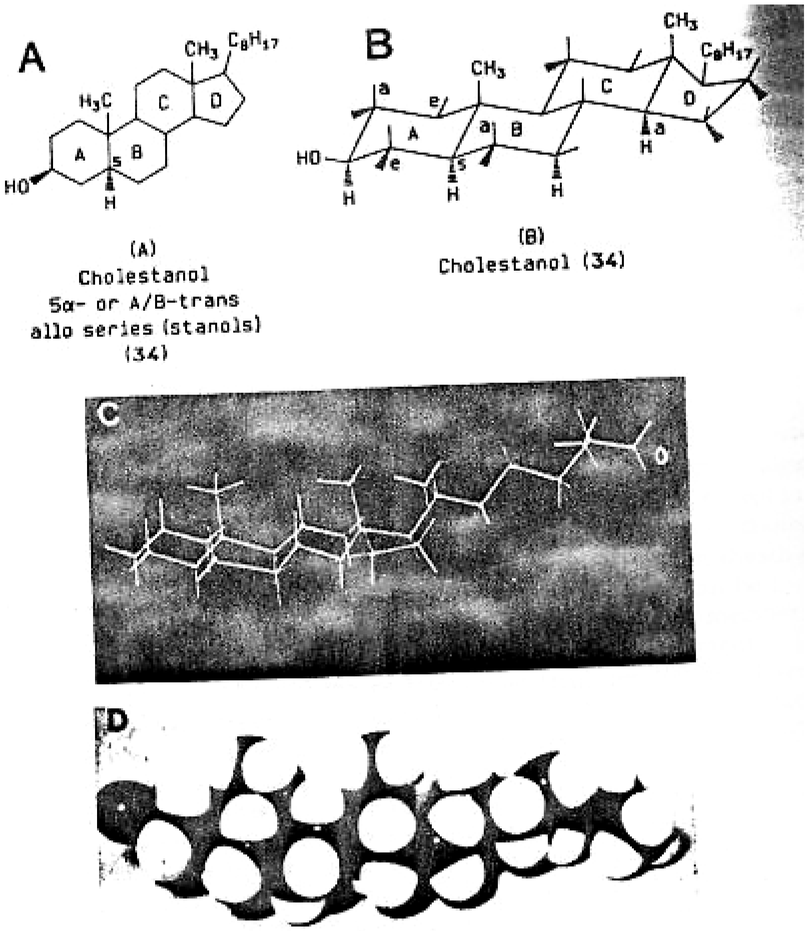
استران که هستهٔ استروئیدها می‌باشد از سه حلقهٔ سیکلوهگزان و دو حلقهٔ سیکلوپنتان تشکیل شده است. شش کربن حلقهٔ سیکلوهگزان کلاملاً در فضا ثابت نبوده بلکه قابلیت تغییرات داخلی، طی چرخش و تاخوردن تا بین چندین شکل قرارگیری در فضا را دارند که به آن کانفورماسیون‌های مختلف گفته می‌شود. دو شکل اصلی حلقهٔ سیکلوهگزان فرم صندلی (۳۲) و فرم قایق (۳۳) می‌باشد (شکل ۷–۲).


a
e
a
e
a
Chair
32
Boat
33

شکل ۷–۲ شکل اصلی سیکلوهگزان

هرکدام از دو گروه جانشین‌شونده روی ۶ اتم کربن حلقهٔ سیکلوهگزان ممکن است در طرح عمومی حلقه که به‌عنوان استوایی (e) یا در طرح عمودی نسبت به حلقه که بعنوان محوری (a) طراحی شده‌اند، بر روی حلقه حضور داشته باشند. برای پیوندهای استوایی این امکان وجود دارد که این پیوندها در زیر حلقه باشند (α) یا در بالای حلقه (β) باشند، نامیده می‌شوند. سیکلوهگزان تحرکات شکلی بسیار زیادی داشته و می‌توانند بین شکل صندلی و قایق در هر ثانیه هزاران بار تغییر شکل دهد. پایدارترین فرم سیکلوهگزان شکل (کانفورمر) صندلی آن است که در این کانفورمر شکل فضای بین اتمی زیادی بین هیدروژن‌های محوری و استوایی نسبت به کانفورمر شکل قایق وجود دارد. شکل وضعیت همهٔ هیدروژن‌های محوری و استوایی را در کُلستان و کوپروستان نشان می‌دهد. همان‌طور که نشان داده شده، حلقه‌های B و C کُلستان و کوپروستان در حالت صندلی قفل شده‌اند. (شکل ۵–۲) اگرچه اساساً حلقهٔ A در هر دو استروئید در تغییر بین فرم‌های قایق و صندلی آزاد است، عقیده براین است که شکل صندلی بیشتر مطلوب است. در مورد استروئیدهای ویتامین D که به‌خاطر شکسته‌شدن پیوند میان کربن ۹ و ۱۰ یک حلقهٔ B دست‌نخورده ناقص دارند، حلقهٔ A تحرکات تغییر شکلی بیشتری نسبت به استروئیدهایی که اغلب از کلسترول مشتق می‌شوند، دارد. نکتهٔ مهم و قابل توجه این است که اشکال ارائه شده برای استروئیدها نظیر شکل‌های ۲–۲ و ۳–۲ و ۶–۲) طرحی روشن از حالت سه بعدی یا جنبهٔ فضا پرکن اربیتال‌های الکترونی هر اتم که در شکل‌گیری پیوندها لازم هستند را ارائه نمی‌دهد.

یک مقایسه برای کلسترول در شکل ۸–۲ داده شده است، ارائهٔ شکل معمول (A)، مدل کانفورمری(B)، مدل سه بعدی با تأکید بر روی شاخه‌های باندها (C) و مدل Corey-pauling که مدل سه بعدی فضاپرکن است (D). مسلماً مدل مولکولی فضا پرکن به فرم بیولوژیکی مناسبی برای استروئیدهای نزدیک‌تر است. راه تجزیهٔ کانفورمری شکلی استروئیدها به مقدار زیادی مدیون شیمی آلی به‌عنوان یک وسیله برای حدس یا فهم واکنش‌های شیمیایی سنتز مواد آلی است. همچنین انتظار می‌رود که بررسی تغییرات ساختمانی استروئیدها نقش مفیدی در فهم واکنش‌های گیرنده با هورمون‌های استروئیدی بازی کند. موضوع جالب این است که ساختار جایگاه اتصال گیرنده برای لیگاند توانایی تشخیص فرم‌های کانفورمر شکلی مختلف یک هورمون استروئیدی را ندارد.



(A)
Cholestanol
5α- or A/B-trans
allo series (stanols)
(34)

(B)
Cholestanol (34)

شکل ۸-۲ ساختمان کلسترول.

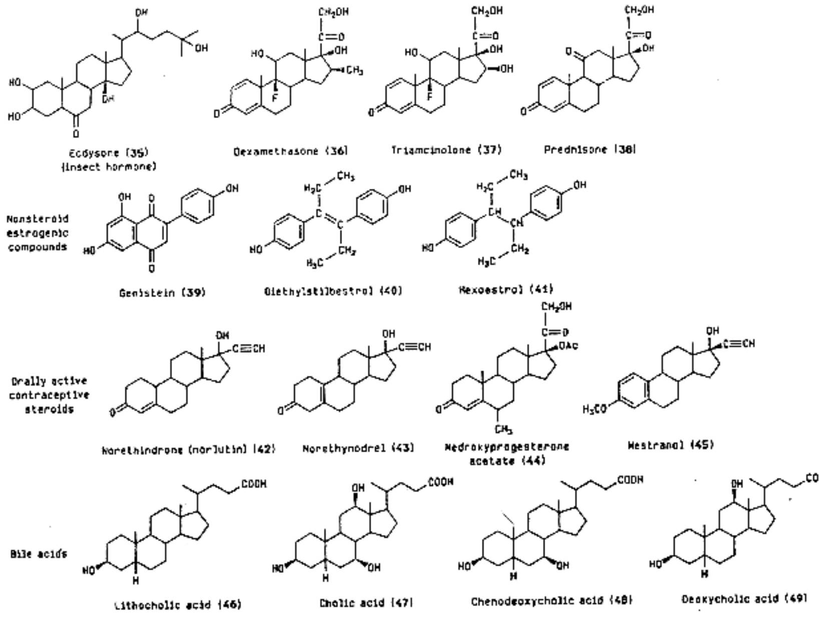
ساختمان‌های دیگر استروئیدها

شکل ۹-۲ ساختمان تعدادی دیگر از استروئیدهای مهم از نظر بیولوژیکی را نشان می‌دهد. Ecdysone هورمون استروئیدی اصلی حشرات است. دگزامتازون یک گلوکوکورتیکوئید مصنوعی بالقوه است. در حال حاضر استروئیدهای فعالی که جهت جلوگیری از حاملگی بصورت خوراکی استفاده می‌شوند هیچ نوع استروژن یا پروژسترون در خود ندارند. دو گروه اصلی از پروژستین‌های ساختگی مورد استفاده قرار می‌گیرند:

۱. مشتقات ۱ـ نور ـ تستسترون مانند نوراتیندرون (۱۴) و نورتینودرل (۴۳).

۲. مشتقات ۱۷ـ α ـ نورتیندرون مانند مدروکسی‌پروژسترون استات (۴۴).

این پروژستین‌ها به همراه دوزهـای متغیـر دو اسـتروژن سـاختگی یعنـی اتینیـل استرادیول یا اتینیل استرادیول ـ ۳ ـ متیل اتـر (۴۵) تجـویز مـی‌شـوند. هرکـدام از ایـن ترکیبات یک گروه اتینیل روی کربن شمارهٔ ۱۷ خود دارند که فعالیت جذب دهانی آنها را بهبود می‌بخشد. ساختارهای اسیدهای صفراوی در شکل ۹-۲ فرم‌های اصلی حاضـر در مردان می‌باشد.

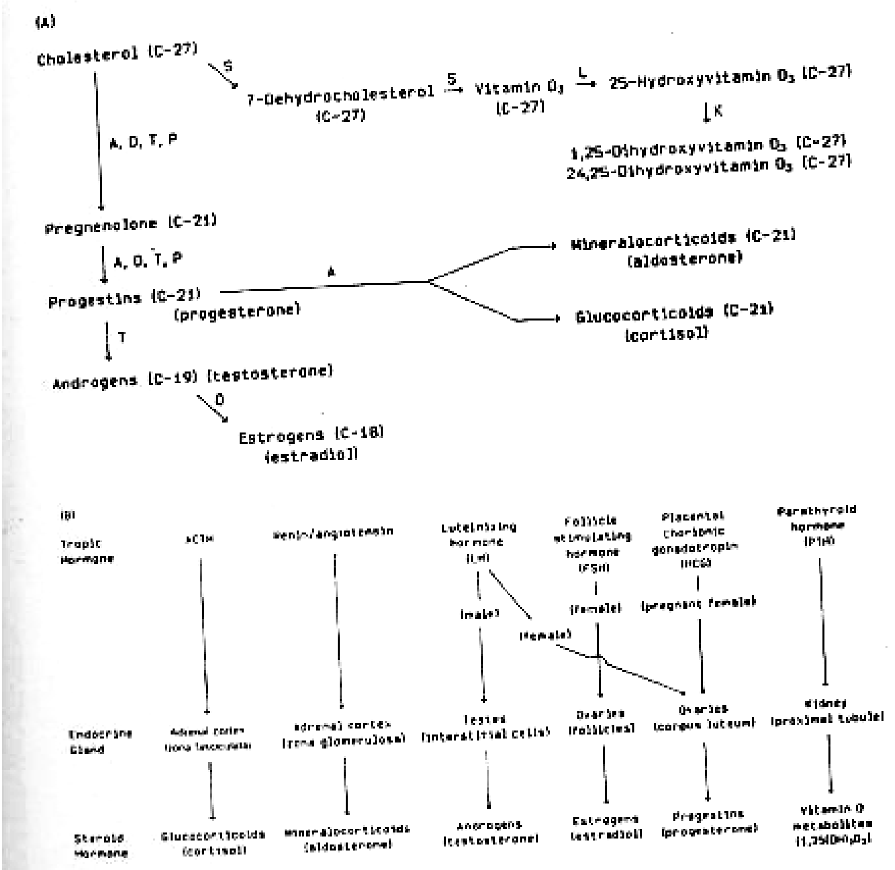

Ecdysone (35) (insect hormone)
Dexamethasone (36)
Triamcinolone (37)
Prednisone (38)
Nonsteroid estrogenic compounds
Genistein (39)
Diethylstilbestrol (40)
Hexoestrol (41)
Orally active contraceptive steroids
Norethindrone (norlutin) (42)
Norethynodrel (43)
Medroxyprogesterone acetate (44)
Mestranol (45)
Bile acids
Lithocholic acid (46)
Cholic acid (47)
Chenodeoxycholic acid (48)
Deoxycholic acid (49)

شکل ۹-۲ ساختمان دیگر استروئیدهای مهم بیولوژیکی

بیوسنتز استروئیدها

بافت‌های اصلی که سنتز ۵ گروه از هورمون‌های استروئیدی (استروژن‌ها، آنـدروژن‌هـا، پروژستین‌ها، گلوکوکورتیکوئیـدها و مینرالوکورتیکوئیـدها) بخـش قـشری غـدهٔ فـوق کلیوی، تخمدان‌ها و بیضه هستند. همچنین در طی حاملگی واحد جفت جنین می‌توانـد به‌عنوان منبع استروژن و بعضی از هورمون‌های دیگـر کـارایی داشـته باشـد. گـروه شـشم از استروئیدها که مشتق از ویتامین D هستند در پوست، کبد و کلیه سـنتز مـی‌شـوند. اسـیدهای صـفراوی کـه هفتمـین گـروه مهـم اسـتروئیدهای پـستانداران بـوده و فعالیـت هورمـونی

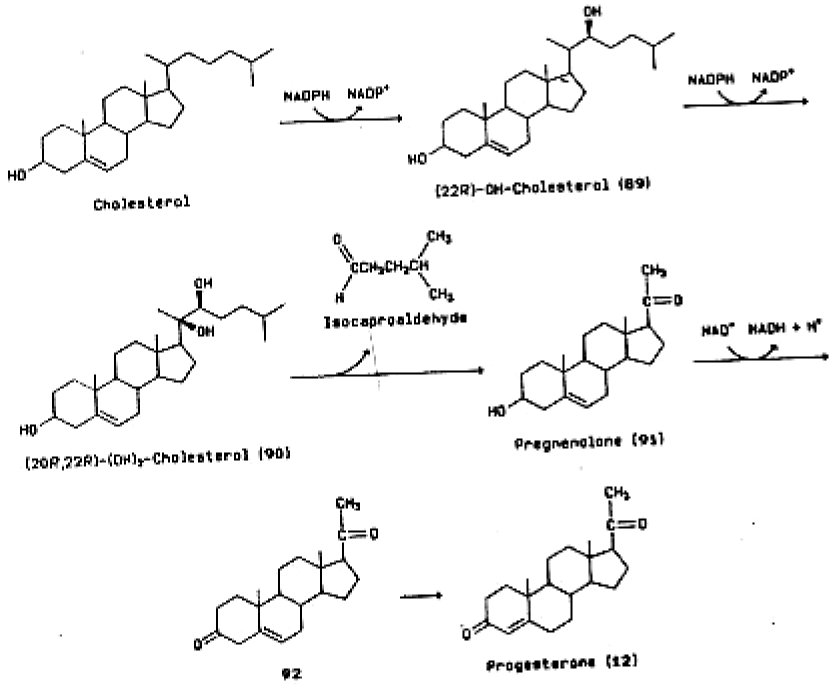
شناخته‌شده‌ای ندارند اساساً در کبد ساخته می‌شوند. شکل ۱۷–۲ طرحی عمومی از مسیرهای متابولیک که جهت تبدیل کلسترول به هورمون‌های استروئیدی مورد استفاده قرار می‌گیرد را طراحی کرده است. هدف این بخش فقط مرور مسیرهای متابولیک است که طی آنها شش گروه هورمون‌های استروئیدی ساخته می‌شوند. تمامی بحث‌های سیستم اندوکرین برای هرکدام از گروه‌های هورمون‌های استروئیدی نظیر خصوصیات بیولوژیکی و چگونگی عملکرد آنها به فصل‌های بعدی این کتاب محول شده است.


(A)
Cholesterol (C-27)
S
7-Dehydrocholesterol (C-27)
S
Vitamin D_3 (C-27)
L
25-Hydroxyvitamin D_3 (C-27)
K
1,25-Dihydroxyvitamin D_3 (C-27)
24,25-Dihydroxyvitamin D_3 (C-27)
A, D, T, P
Pregnenolone (C-21)
A, D, T, P
Progestins (C-21) (progesterone)
A
Mineralocorticoids (C-21) (aldosterone)
Glucocorticoids (C-21) (cortisol)
T
Androgens (C-19) (testosterone)
D
Estrogens (C-18) (estradiol)
(B)
Tropic Hormone
ACTH
Renin/angiotensin
Luteinizing hormone (LH)
Follicle stimulating hormone (FSH)
Placental chorionic gonadotropin (HCG)
Parathyroid hormone (PTH)
(male)
(female)
(female)
(pregnant female)
Endocrine Gland
Adrenal cortex (zona fasciculata)
Adrenal cortex (zona glomerulosa)
Testes (interstitial cells)
Ovaries (follicles)
Ovaries (corpus luteum)
Kidney (proximal tubule)
Steroid Hormone
Glucocorticoids (cortisol)
Mineralocorticoids (aldosterone)
Androgens (testosterone)
Estrogens (estradiol)
Progestins (progesterone)
Vitamin D metabolites (1,25(OH)$_2D_3$)

شکل ۱۰–۲ مسیر بیوسنتز استروئیدهای پستانداران

بیوسنتز پرگننولون و پروژستین

همان‌گونه که در شکل ۱۷-۲ نشان داده شده است، تبدیل کلسترول به پرگننولون و پروژستین یک مسیر عمومی تولید ۵ کلاس اصلی استروئیدها است. شکل ۱۸-۲ مراحل مختلف درگیر در تولید پروژستین را نشان می‌دهد. استروئید پروژستینی اصلی در انسان پروژسترون است. این هورمون توسط جسم زرد تخمدان و جفت تولید می‌شود. عملکرد فیزیولوژیکی پروژسترون در فصل ۱۳ توصیف شده‌است.


NADPH NADP+
Cholesterol
OH
(22R)-OH-Cholesterol (89)
NADPH NADP+
Isocaproaldehyde
(20R,22R)-(OH)2-Cholesterol (90)
Pregnenolone (91)
NAD+ NADH + H+
92
Progesterone (12)

شکل ۱۱-۲ بیوسنتز پرگنینولون و پروژسترون

بیوسنتز گلوکوکورتیکوئیدها و مینرالوکورتیکوئیدها

بیش از ۴۵ استروئید از عصارهٔ غده آدرنال جداسازی و از نظر شیمیایی تعیین هویت شده‌اند. کورتیکواستروئیدهای ۲۱ کربنه شامل گلوکوکورتیکوئیدها و مینرالوکورتیکوئیدها هستند که هر دو زیر گروه توسط بخش قشری غدهٔ فوق کلیوی ساخته می‌شوند. این استروئیدها به‌وسیلهٔ موارد زیر تشخیص داده می‌شوند: ۱. یک گروه oxo در کربن ۳ و یک پیوند

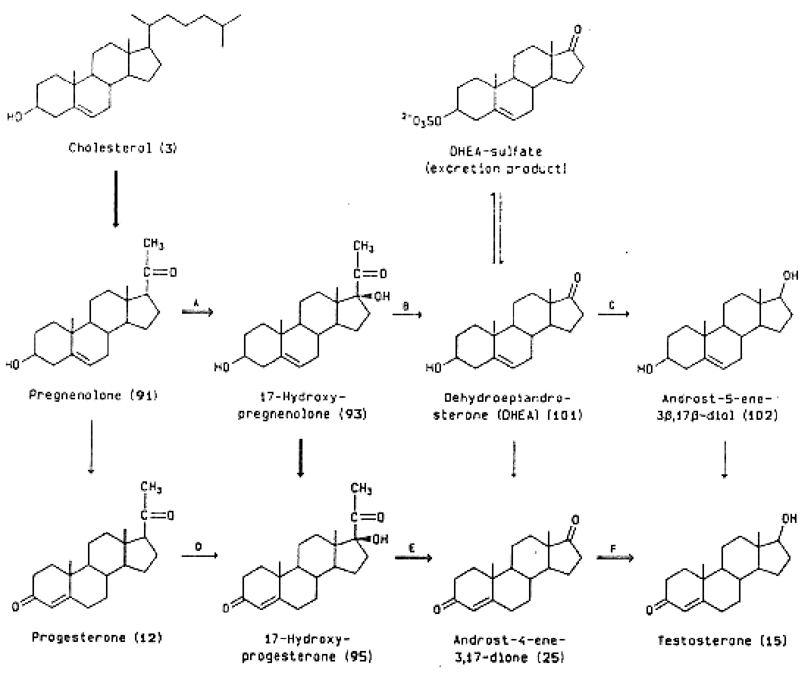
دوگانه در کربن ۴ ـ۲. یک زنجیرهٔ جانبی ۲ کربنه روی کربن ۱۷ و ۳. یک گروه oxo در کربن ۲۰ و هیدروکسیل روی کربن شمارهٔ ۲۱.

گلوکوکورتیکوئیدها مشخص می‌شوند با، ۴ـ حضور یا عدم حضور گروه هیدروکسیل در کربن‌های شمارهٔ ۱۱ و ۱۷ . گلوکوکورتیکوئید اصلی موجود در انسان کورتیزول است. مینرالوکورتیکوئیدها با ۵ ـ یک گروه هیدروکسیل در کربن ۱۱ و ۶ـ کربن ۱۸ آنها به آلدهید اکسیده‌شده مشخص می‌شوند. مینرالوکورتیکوئید اصلی در انسان آلدوسترون است. در نتیجه وجود کربن ۱۸ آلدهیدی، این می‌تواند یک حلقهٔ همی استال پنج عضوی با گروه هیدلروکسیل کربن ۱۱ و یا یک حلقهٔ همی‌استال شش عضوی با گروه هیدروکسیل کربن ۲۱ تشکیل دهد. ساختارهای بسیاری از کورتیکواستروئیدها و مسیرهای متابولیک برای تبدیل آنها در شکل ۱۹–۲ خلاصه شده است.

بیوسنتز آندروژن‌ها و استروژن‌ها

همهٔ آندروژن‌ها استروئیدهای ۱۹ کربنه هستند. آنها در بیضهٔ مردان و تخمدان و جفت زنان ساخته می‌شوند. همچنین همان‌طوری‌که قبلاً گفته شد، بخش قشری غدهٔ فوق کلیه تحت شرایطی می‌تواند استروئیدهایی ضعیف ولی از نظر بیولوژیکی مهم تولید کند. آندروژن‌ها در مردان به‌وسیلهٔ ۱ ـ عدم حضور زنجیره‌های جانبی ۲ کربنه روی کربن شمارهٔ ۱۷ و۲ ـ حضور یک اکسیژن روی کربن‌های ۳ و ۱۷ مشخص می‌شوند. استروئیدهای اصلی طبیعی با فعالیت آندورژنی (با توجه به ترتیب سیر نزولی پتانسیل عمل آنها)، ۵ ـ آلفا ـ دی هیدروتستسترون (۲۰۰٪ ــ ۱۵۰٪)، تستوسترون ۱۰۰٪، آندروستان دی اُل ۶۵٪، آندروست ـ ۴ ـ ین ۳و ۱۷ ـ دین (۲۵٪)، آندروسترون (۱۰٪) و هیدرواپی‌آندروسترون ۱۰٪ می‌باشند.

دو مسیر عمومی متابولیک که از تبدیل پرگننولون به تستوسترون منتج می‌شوند به ترتیب مسیرهای Δ^{5} یا $\Delta^{۴}$ هستند (شکل ۲۰ – ۲ را نگاه کنید).

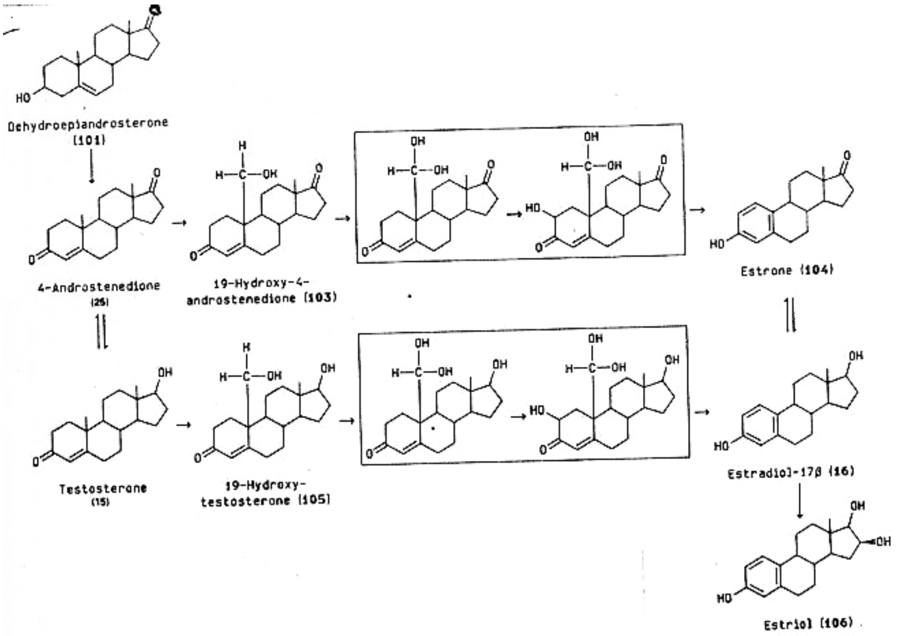

Cholesterol (3)
DHEA-sulfate
(excretion product)
Pregnenolone (91)
17-Hydroxy-
pregnenolone (93)
Dehydroepiandro-
sterone (DHEA) (101)
Androst-5-ene-
3β,17β-diol (102)
Progesterone (12)
17-Hydroxy-
progesterone (95)
Androst-4-ene-
3,17-dione (25)
Testosterone (15)
A
B
C
D
E
F
HO
O
OH
CH₃
C=O

شکل ۱۲–۲ مسیر سنتز آندروژن

حدواسط‌های استروئیدی در مسیر Δ^5 می‌توانند به استروئیدی مربوطه در مسیر Δ^4 به‌وسیلهٔ اکسیداسیون ۳ـ بتا ـ هیدروکسیل به یک گروه OXO کتون (۳ ـ بتا ـ استروئید دهیدروژناز) تبدیل شوند که در ادامه هم انتقال پیوند دوگانه از C_{5-6} به C_{4-5} (توسط Δ^4 – Δ^5ایزومراز) انجام می‌شود. عقیده براین است که فرم فعال هورمون تستوسترون در مردان ۵ ـ آلفا ـ تستوسترون (5^α - DHT) است. شواهدی وجود دارد که (5α - DHT) در بیضه، پوست و غدد زیرفکی تولید می‌شود اما این هورمون فقط درغدهٔ آندروژنی هدف نظیر پروستات شکل می‌گیرد. فعالیت فیزیولوژیکی آندروژن‌ها در فصل ۱۲ مورد بحث قرار می‌گیرد. شواهدی در بافت فولیکولار زنان از وجود مسیرهای Δ^4 و Δ^5 برای تولید آندروژن‌ها وجود دارد (این امر در شکل ۲۱–۲ طراحی شده است). ظاهراً پرگننولون پیش‌ساز مهمتری برای استروئیدهای ۱۹ کربنه نسبت به پروژسترون در تخمدان بدون جسم زرد است. در بخش قشری غده فوق‌کلیوی انسان

نیز شواهدی برای مسیرهای Δ^4 و Δ^5 وجود دارد. به هرحال مسیر اصلی ترکیبی از هر دو این مسیرها می‌باشد.

Prognenolone → 17 -α-OH – pregnenolone → 17-α-OH-progostrone → Androst – 4 – ene – 3, 17 – dione → Testosteron

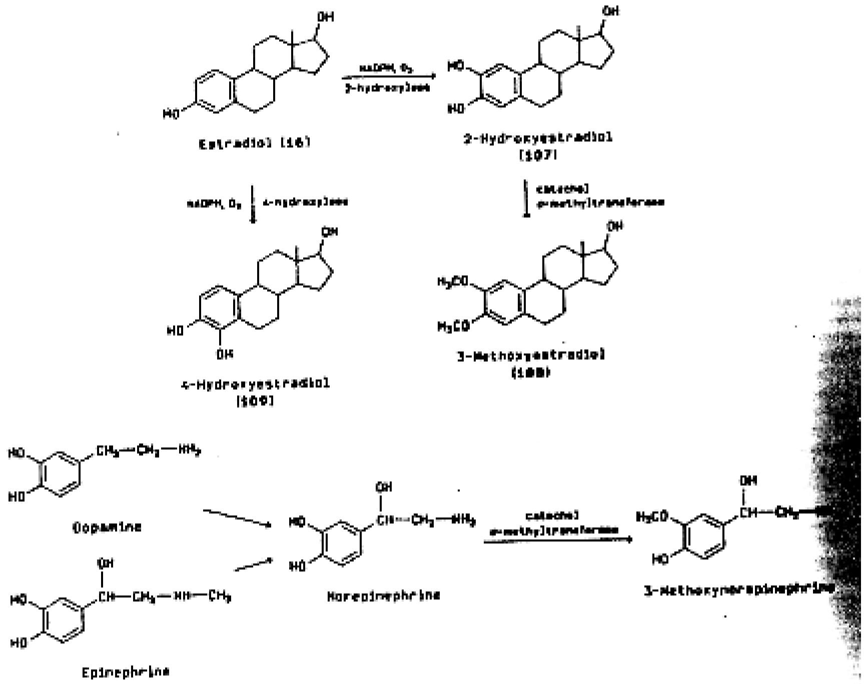

HO
Dehydroepiandrosterone (101)
4-Androstenedione (25)
19-Hydroxy-4-androstenedione (103)
H—C—OH
HO
Estrone (104)
OH
Testosterone (15)
19-Hydroxy-testosterone (105)
Estradiol-17β (16)
Estriol (106)

شکل ۱۳-۲ مسیر سنتز استروژن

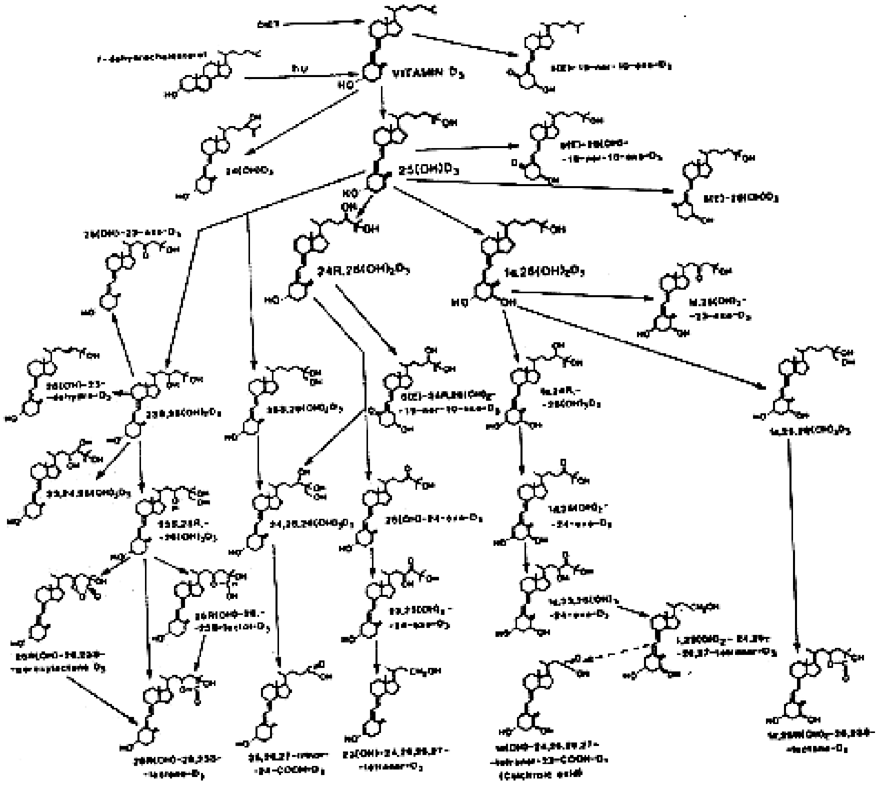
همهٔ استروژن‌ها، استروئیدهای ۱۸ کربنه هستند. این هورمون‌ها در جنس ماده در تخمدان‌ها (در فولیکول و همچنین جسم زرد) و جفت جنینی ساخته می‌شوند. در مردان، بیضه‌ها تحت بعضی شرایط استرادیول تولید می‌کنند. هردو گروه مردان و زنان بخش قشری غده فوق‌کلیوی توانایی تولید مقداری استرون را از آندروست ـ ۴ ـ این ـ ۳ و ۱۷ ـ دی اُن دارد. استروژن‌ها در انسان به‌وسیلهٔ ۱– از دست دادن کربن ۱۹، ۲ ـ حلقهٔ آروماتیک A، ۳ـ عدم حضور زنجیرهٔ جانبی ۲ کربنه روی کربن ۱۷ ، ۴ ـ حضور یک اکسیژن فعال در کربن‌های ۳ و ۱۷، و به شکل استریول حضور اکسیژن سومی در کربن شمارهٔ ۱۶ مشخص می‌شوند.

جهت اطلاعات بیشتر باید بدانیم که فعالیت استروژنی محدود به ساختار استروئیدها نبوده و ترکیباتی مانند دی اتیل استیل بسترول (شکل ۹-۲) فعالیت قوی استروژنی دارند. استروئیدهای طبیعی اصلی با فعالیت استروژنی، استرا ـ ۳ و ۱۷ بتا ـ دی اُل، استرا ـ ۳ و ۱ آلفا ـ ۱۷ بتا ـ تری اُل (۱۰۶) و استرون (۱۰۴) هستند. در فصل ۱۰ و ۱۴ مورد بحث قرار می‌گیرد. (شکل ۲۱-۲). مسیرهای متابولیکی متعددی برای تبدیل آندروست ـ ۴ ـ ان ـ ۳و ۱۷ دی ان (۲۵) یا تستوسترون به استروژن‌ها، در شکل ۲۱-۲ خلاصه شده است. یک وجه منحصر به فرد از این تبدیل، از دست‌دادن کربن ۱۹ است). حاملگی در انسان به‌وسیلهٔ افزایش بسیار زیاد تولید پروژسترون و استروژن مشخص می‌گردد. در مقابل یک زن غیرحامله، استروژن فعال و اصلی حاملگی استریول است. افزایش تولید پروژسترون فقط در جفت اتفاق می‌افتد درحالی‌که تولید استریول وابسته به فعالیت هم‌زمان و با هم جفت و غدهٔ فوق کلیه جنین و کبد است.

نقش مهم غده آدرنال جنین به‌عنوان یک منبع دی‌هیدرواپی آندروسترون سولفات (DHEA sulfat) که به‌عنوان یک پیش‌ساز برای استریول در جفت و مادر عمل می‌کند. یک نمای جدید از متابولیسم استروژن اخیراً کشف‌شده، به‌این‌صورت که استرادیول ـ۱۷ـ بتا ممکن است به‌وسیلهٔ بافت مغز روی کربن‌های ۲ و ۴ هیدروکسیله شده و خانواده‌ای از استروئیدهایی با نیمهٔ هیدروکسیله فنلی به‌وجود آورد. این استروئیدها به کاتکول استروژن‌ها معروفند زیرا ساختمان آنها در حلقهٔ A به کاتکول آمین‌ها، اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین شباهت دارد. شکل ۲۲ –۲ مسیرهای شناخته شده متابولیسم برای تولید و تجزیهٔ کاتکول استروژن‌ها را خلاصه کرده است. این موضوع که وجوه نزدیک، شباهتی در نقش بیولوژیکی این گروه جالب و جدید از مواد بیولوژیکی ایجاد می‌کند، قابل تصور است.


OH
HO
NADPH, O$_2$
2-hydroxylase
Estradiol (16)
2-Hydroxyestradiol
(107)
NADPH, O$_2$
4-hydroxylase
catechol
o-methyltransferase
4-Hydroxyestradiol
(109)
H$_3$CO
3-Methoxyestradiol
(108)
CH$_2$—CH$_2$—NH$_2$
Dopamine
CH—CH$_2$—NH$_2$
Norepinephrine
CH—CH$_2$—NH—CH$_3$
Epinephrine
catechol
o-methyltransferase
CH—CH$_2$
3-Methoxynorepinephrine

شکل ۱۴-۲ مسیر متابولیکی بیوسنتز کتکول استروژن



شکل ۱۵-۲ مسیر متابولیکی متابولیسم ویتامین D_3

همانگونه که در شکل ۲۳-۲ نشان داده شده است VitD3 توانایی متابولیزه شدن به متابولیست‌های دختر خود را دارد. شکل‌های هورمونی فعال که طیف پاسخ‌های بیولوژیکی مرتبط به VitD3 هستند، ۱او ۲۵ دی‌هیدروکسی VitD3 و ۲۴ و ۲۵ دهی‌هیدروکسی VitD3 است. ویتامین موجود در خون به صورت ۲۵ هیدروکسی VitD3 می باشد. آنزیم‌هایی که VitD3 را به ۲۵ هیدروکسی VitD3 تبدیل می‌کنند در میتوکندری قرار دارند درحالی‌که آنزیم‌های کلیوی که تبدیل ۲۵- هیدروکسی VitD3 را به ۱او ۲۵- دی‌هیدروکسی VitD3 و ۲۴و۲۵- هیدروکسی VitD3 کاتالیز می‌کنند. در میتوکندری توبول‌های پروکسیمال کلیوی قرار دارند. هر سه آنزیم حاوی سیتو کروم P-450 اکسیداز با عملکرد مخلوط می باشد. عقیده بر این است که متابولیست‌های دیگر که در شکل ۲۳-۲ نشان داده شده است کاتابولیت فرم‌های فعال هورمونی هستند.

بیوسنتز اسیدهای صفراوی

تبدیل کلسترول به اسیدهای صفراوی به مقدار زیادی در کبد اتفاق می‌افتد. در اغلب پستانداران کولیک اسید و کنوداکسی کولیک اسید (شکل ۹-۲) محصولات اصلی هستند. قبل از ترشح شدن آنها به صفرا کربن ۲۴ کربوکسیل هر دو استروئید با گروه اسید آمینه‌های تائورین یا گلیسین متصل می‌شود. مرحله کلیدی تولید اسیدهای صفراوی جدایی زنجیره جانبی هیدروکربن بین کربن ۲۴و۲۵ است. این محل توسط واکنش‌های نوع لیاز که شکسته شدن زنجیره جانبی کلسترول و یا تولید آندورست ۳و۱۷-دی‌ان می‌شوند، انجام نمی‌شود. عقیده بر این است که به‌جای حذف سه کربن انتهایی شبیه B اکسیداسیون اسیدهای چرب در اینجا اتفاق می‌افتد. مراحل کلیدی اضافی شامل: ۱- هیدروکسیلاسیون با واسطه میکروزوم در کربن ۷و۱۲، ۲- اپیمریزاسیون ۳- بتا-هیدروکسیل به موقعیت ۳-آلفا و ۳-احیا پیوند دوگانه Δ^5 به‌طوری‌که اتصال حلقه‌های A:B به‌صورت Cis در آید مانند حالتی که ۵-بتا-کلستان در شکل ۵-۲ دیده می‌شود.

کاتابولیسم و ترشح هورمون‌های استروئیدی

نظریه‌های عمومی

فرم فعال هورمونی اغلب استروئیدها عموماً به‌صورت مولکول‌هایی است که از غدد اندوکرین آزاد شده و اشکال به شکل سیستماتیک آن به بافت‌های هدف می‌باشد. منتقل می‌شود. بافت هدف به‌عنوان بافتی مطرح است که دارای رسپتورهایی بوده که اجازه متراکم‌شدن استروئیدها در بافت هدف را بر خلاف شیب غلظتی آنها می‌دهد. این عمل موجب تولید پاسخ مناسب بیولوژیکی در آن بافت هدف به استروئیدهای مورد بحث می‌شود. بنابراین یافته‌های کلیدی در مورد توانایی بافت هدف در پیوند یافتن با هورمون استروئیدی غلظت واقعی هورمون در خون است. غلظت استروئید در پلاسما درصد در هر زمان مشخص به سه فاکتور بستگی دارد:

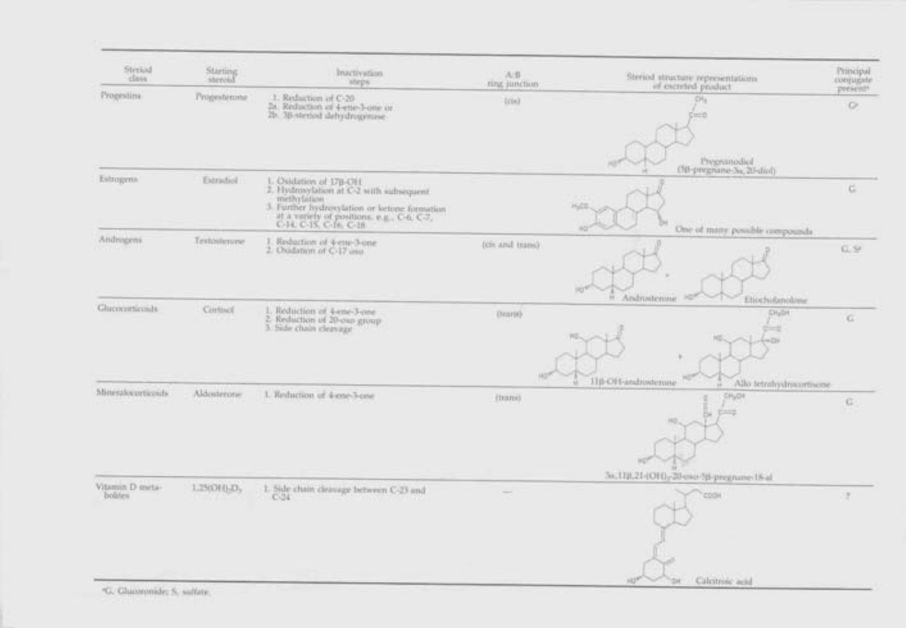
- سرعت بیوسنتز استروئید و ورود آن به محیط بدن
- سرعت غیرفعال‌شدن بیولوژیکی استروئید توسط کاتابولیسم و حذف از محیط بدن
- قدرت اتصال استروئید به پروتئین‌های حمل‌کننده در پلاسما.

بخش‌های قبلی این فصل مسیرهای متابولیکی تولید بسیاری از هورمون‌ها را مورد توجه قرار دارد، فصل‌های بعدی تنظیم متابولیسم استروئیدها را به‌طور جزئی مورد بحث قرار می‌دهد.

غیرفعال‌سازی هورمون‌های استروئیدی

هورمون‌های استروئیدی ترکیبات هیدروفوب بوده و بسیاری از مکانیسم‌های کاتابولیک نه تنها باعث غیر فعال شدن هورمون استروئید می‌شوند همانند کاهش قابل توجه تمایل آن برای گیرنده خودش، بلکه مولکول استروئید را هیدروفیلیک‌تر کرده که در نتیجه موجب حلالیت بیشتر آن در آب می‌شوند. واکنش‌های کاتابولیک اغلب منحصراً در کبد اتفاق می‌افتند روی نمی‌دهند و از نظر ماهیتی احیاکننده‌ای می‌باشند. ولی عمل اختصاصی وقوع آنها کبد نمی‌باشد. افزایش حلالیت در آب به‌وسیله اتصال استروئیدها به سولفات‌ها یا گلوکودونیدها تحت تأثیر قرار می‌گیرد این استروئیدهای متصل شده در مقادیر زیادی در ادرار ترشح می‌شوند.

شکل ۲۴-۲ شش گروه استروئیدها که بعضی از آنها اشکال ترشحی این هورمون‌ها هستند را خلاصه کرده‌است. فرم‌های ترشحی، اشکال مخلوط پلی‌هیدروکسیل و گلوکورونیدها یا سولفات هستند نشان داده شده است که آنزیم سولفوکیناز همانند کبد در جفت، بیضه‌ها، بخش قشری غده آدرنال هم وجود دارد. این آنزیم‌ها سولفات فعال یا فسفوآدنوزیل فسفوسولفات را به‌عنوان سوبسترا استفاده کرده و واکنش‌های نشان داده شده در شکل ۲۵-۲ را کاتالیز می‌کنند.



Steriod class	Starting steroid	Inactivation steps	A:B ring junction	Steriod structure representations of excreted product	Principal conjugate present[a]
Progestins	Progesterone	1. Reduction of C-20 2a. Reduction of 4-ene-3-one or 2b. 3β-steriod dehydrogenase	(cis)	Pregnanodiol (5β-pregnane-3α, 20-diol)	G
Estrogens	Estradiol	1. Oxidation of 17β-OH 2. Hydroxylation at C-2 with subsequent methylation 3. Further hydroxylation or ketone formation at a variety of positions, e.g., C-6, C-7, C-14, C-15, C-16, C-18		One of many possible compounds	G
Androgens	Testosterone	1. Reduction of 4-ene-3-one 2. Oxidation of C-17 oxo	(cis and trans)	Androsterone + Etiocholanolone	G, S
Glucocorticoids	Cortisol	1. Reduction of 4-ene-3-one 2. Reduction of 20-oxo group 3. Side chain cleavage	(trans)	11β-OH-androsterone + Allo tetrahydrocortisone	G
Mineralocorticoids	Aldosterone	1. Reduction of 4-ene-3-one	(trans)	3α,11β,21-(OH)₃-20-oxo-5β-pregnane-18-al	G
Vitamin D metabolites	1,25(OH)₂D₃	1. Side chain cleavage between C-23 and C-24	—	Calcitroic acid	?

[a] G, Glucoronide; S, sulfate.

شکل ۱۶-۲ راه‌های ترشح هورمون‌های استروئیدی

گلوکوروسیل ترانسفراز که در میکروزوم‌های کبد حضور دارد، یوریدین فسفوگلوکورنیک اسید (UDPCA) را به‌عنوان سوبسترا استفاده کرده و واکنش زیر را کاتالیز می‌کند.

UDPCA+Strol→ Stroid glucuronide+UDP

a) SO4 2- + ATP $\xrightarrow[\text{Sulfurylase}]{\text{ATP}}$ APS (adenosine 5´-phosphate) + pyrophosphate

b) APS + ATP $\xrightarrow{\text{APSKinase}}$ PAPS + ADP

c) PAPS + Steroid−OH $\longrightarrow$ steroid −O−SO3- + H+ + PAP (3´,5´−phosphoadenosine)

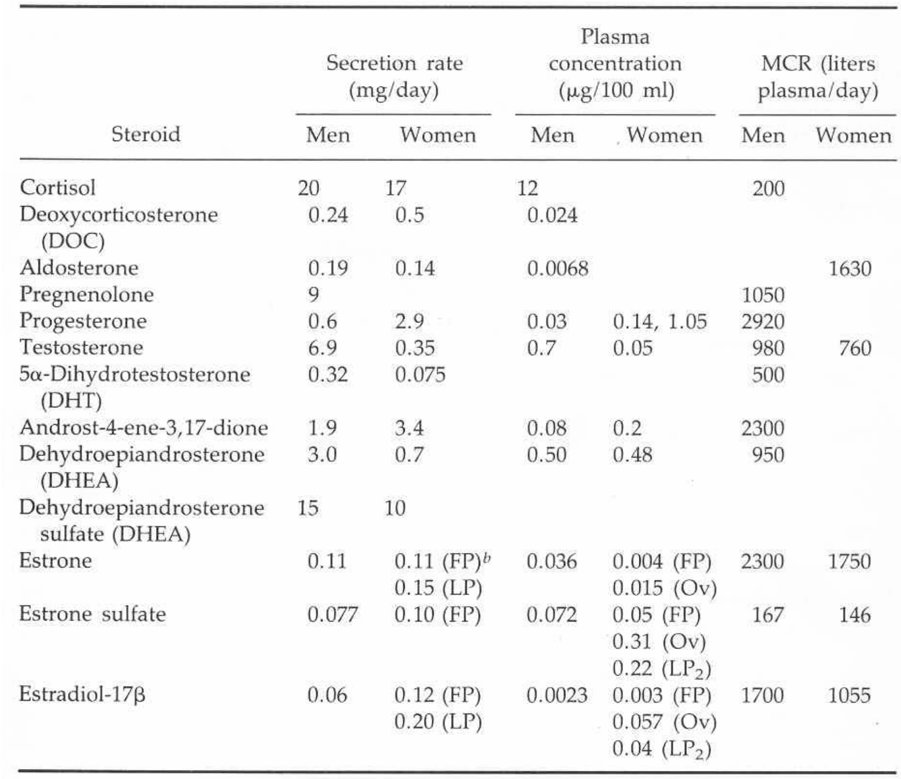
شکل ۱۷-۲ مراحل آنزیمی دخیل در تولید سولفات فعال (PAPS)

اندازه‌گیری سرعت ترشح و کلیرانس متابولیک(MCR)

غلظت پلاسمایی استروئیدها به‌وسیله تبادل بین بیوسنتز و غیرفعال‌شدن بیولوژیکی آنها تعیین می‌شود. با دسترسی آسان به استروئیدهای نشان‌دارشده توسط مواد رادیواکتیو طراحی تکنیک‌های تجزیه جزء به جزء امکان‌پذیر شده است که این تکنیک‌ها اجازه تعیین سرعت ترشح استروئید و هم چنین میزان ناپدیدشدن آنها از پلاسما را می‌دهد. خواننده مشتاق باید مباحث زیاد این متدها که توسط Toit ، Horton در سال ۱۹۶۶ عنوان شده‌است را بخوانند (شکل ۳۳-۲)

سرعت کلیرانس متابولیک یک استروئید (MCR) یعنی سرعتی که در آن استروئید به‌صورت غیرقابل برگشت از طریق غیرفعال‌شدن، حذف می‌شود. MCR برای استروئیدها حدود جریان پلاسما در کبد را نشان می‌دهد که این میزان ۱۵۰۰ لیتر در روز است. جدول ۴-۲، غلظت درخون، سرعت ترشح و سرعت کلیرانس متابولیک تعدادی از هورمون‌های مهم استروئید را خلاصه کرده است. این اطلاعات بر تداخل پیچیده بین بیوسنتز و تجزیه تأکید دارد که این امر به موجود زنده اجازه می‌دهد که غلظت خونی این عوامل هورمونی قوی را تنظیم کند.

جدول ۴-۲ میانگین میزان ترشح، غلظت پلاسما و میزان کلیرانس متابولیکی تعدادی از استروئیدها



Steroid	Secretion rate (mg/day)		Plasma concentration (μg/100 ml)		MCR (liters plasma/day)	
	Men	Women	Men	Women	Men	Women
Cortisol	20	17	12		200	
Deoxycorticosterone (DOC)	0.24	0.5	0.024			
Aldosterone	0.19	0.14	0.0068			1630
Pregnenolone	9				1050	
Progesterone	0.6	2.9	0.03	0.14, 1.05	2920	
Testosterone	6.9	0.35	0.7	0.05	980	760
5α-Dihydrotestosterone (DHT)	0.32	0.075			500	
Androst-4-ene-3,17-dione	1.9	3.4	0.08	0.2	2300	
Dehydroepiandrosterone (DHEA)	3.0	0.7	0.50	0.48	950	
Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA)	15	10				
Estrone	0.11	0.11 (FP)^b 0.15 (LP)	0.036	0.004 (FP) 0.015 (Ov)	2300	1750
Estrone sulfate	0.077	0.10 (FP)	0.072	0.05 (FP) 0.31 (Ov) 0.22 (LP_2)	167	146
Estradiol-17β	0.06	0.12 (FP) 0.20 (LP)	0.0023	0.003 (FP) 0.057 (Ov) 0.04 (LP_2)	1700	1055

اعتقاد بر این است که شکل فعال هورمون تستوسترون در مردان دی‌هیدروتستوسترون (5α -DHT) باشد. جایگاه اصلی تولید آن در پروستات می‌باشد. اما شواهدی از تولید آن توسط بیضه‌ها و پوست و غدد تحت فکی نیز وجود دارد. احیاءشدن تستوسترون به DHT توسط آنزیم Δ-۳- کتو استروئید - ۵آلفا اکسیدو ردوکتاز کنترل می‌شود، که این آنزیم به کوفاکتور NADPH نیازمند است. این آنزیم به غشاهای میکروزومی و همچنین غشاهای هستهٔ غده پروستات وابسته است. بنابراین، DHT مانند اکثر هورمون‌های استروئیدی همرده‌اش به‌طور سیستماتیک به بافت‌های هدفش منتقل نمی شود، در عوض، به‌صورت درون سلولی در جایگاه‌های عملش تولید می‌شود. تستوسترون در بدن موجود زنده توسط دو مسیر کاتابولیز می‌شود: یک مسیر به ۱۷- کتواستروئیدها در کبد، و دیگری جهت تولید آندرواستان دیول‌ها و آندرواستان تری اُل‌ها در بافت‌های هدف.

در کبد، تستوسترون به دو ترکیب ۱۷- کتوی آندرواسترون و اتیوکولا نئولون

تبدیل می‌شود، که به‌نوبهٔ خود به گلوکورونیک اسید یا سولفات جهت محلول‌شدن در آب ودفع از ادرار متصل می‌شوند.

پاسخ‌های بیولوژیکی آندروژن‌ها در جدول ۳-۱۲ خلاصه شده‌اند. آنها ممکن است به چهار دسته تقسیم شوند:

۱. آغاز رشد یا اثر آندروژنی روی مجرای تناسلی
۲. تحریک‌کردن یا اثر آنابولیکی روی وزن بدن (ماهیچه اسکلتی) و تعادل نیتروژن
۳. گسترش صفات ثانویه جنسی نر
۴. فعل و انفعالات سیستم اعصاب مرکزی و مغز

بدیهی است که هر دوی تستوسترون و DHT آندروژن‌های اصلی‌اند. واضح است که DHT یا تستوسترون آندروژن غالب هستند، اما امکان اینکه کدام استروئید در کدام بافت از توزیع بافتی ردوکتاز می‌باشد؛ به هرحال هنوز مطالعه جامعی گزارش نشده‌است.

اثرات آندروژن‌ها روی مغز و سیستم عصبی پیچیده می‌باشند و عقیده بر این است که به‌صورت متابولیسم تستوسترون بهDHT و همین‌طور استرادیول نمود می‌یابد. ۵ آلفا – ردوکتاز در هیپوتالاموس، مغزمیانی، آمیگدال(بادامک)، هیپوکامپ، مخچه، و کورتکس مغزی وجود دارد.

چون‌که هنوز عمل خاصی از DHT در یک محل خاص مشخص‌نشده، تصور بر این است که ممکن است نقش اصلی را در نمو مغز و شروع بلوغ ایفا نماید. به‌علاوه، تستوسترون، نه DHT ، می‌تواند در نورون‌های خاصی توسط آروماتیزه‌شدن به استرادیول تبدیل شود.

۲. استروژن‌ها

با استناد به جدول ۲-۱۲، مقادیر محدودی از استرادیول و استرون در جنس نر وجود دارد . حدود ۱۰-۲۰درصد از این هورمون‌ها توسط بیضه‌ها تولید می‌شود: مابقی در انواعی از بافت‌های اندوکرینی شامل مغز، کبد، چربی و پوست تولید می‌شود همهٔ این بافت‌ها دارای مقادیر کمی از سیتوکروم P-450 آروماتاز لازم جهت تبدیل آندروژن‌ها به استروژن‌ها می‌باشند (تصویر ۲۴-۲ را ببینید). به‌استثنا اثرات حاصله از تستوسترون در مغز مردان نقش بیولوژیکی استروژون در جنس نر به خوبی مشخص نشده‌است.

ب) گلبولین متصل‌شونده به هورمون‌های استروئیدی

به دنبال ترشح هورمون‌های استروئیدی از بافت منبع، همه این هورمون‌ها به یک یا چند پروتئین پلاسمایی اتصال می‌یابند. برای استروئیدهای جنسی یک پروتئین پلاسمایی بتا – گلوبین وجود دارد که جهت انتقال هردوی آندروژن‌ها و استروژن‌های گزینش‌شده به‌خدمت گرفته می‌شود. این پروتئین که گلبولین متصل‌شونده به هورمون‌های استروئیدی (SHBG) نامیده می‌شود، جداسازی و تخلیص‌شده و گلیکوپروتئینی با وزن مولکولی ۹۴۰۰۰ دالتون می‌باشد. SHBG دارای میل اتصالی زیادی به ۱۷ بتا- هیدروکسیل می‌باشد؛ از این‌رو، به تستوسترون،DHT ، استرادیول، با میل اتصالی بالای (K_d=1-5 10^{-10}M) اتصال می‌یابد، اما SHBG به پروژسترون یا کورتیزول متصل نمی‌شود. SHBG درکبد ساخته‌شده، و سطوح پلاسمایی‌اش (که در زنان طبیعی دو برابر مردان است) در بارداری و هیپرتیروئیدیسم (پرکاری غدهٔ تیروئید) افزایش می‌یابد.

اعمال SHBG هنوز شناخته نشده‌اند. هرچند لیگاندهایش محلول در آب‌اند، ولی به معنای انحلال‌پذیری SHBG تلقی نمی‌شود. همچنین، اعتقاد براین است که SHBG به‌طور مستقیم به سبک و شیوهٔ آندروژن یا استروژن‌ها عمل می‌نماید. پیشنهادشده که عمل مهم SHBG فراهم‌نمودن «مخزن» اتصال هورمونی است که می‌تواند به‌طور مؤثری موجب سقوط نوسانات غلظت آزاد آن هورمون شود. به‌خاطر شباهت جایگاه‌های متصل‌شونده لیگاند روی SHBG و گیرنده‌های استروژن وآندروژن مختلف، نظریه‌ای وجود دارد که پروتئین‌های پلاسمایی متصل‌شونده استروئید ممکن است پیش‌سازهایی از گیرنده‌های سلولی اندام هدف را ارائه نمایند.

ج) هورمون‌های پپتیدی

۱. گنادوتروپین‌ها

هر دو هورمون FSH وLH توسط هیپوفیز قدامی ترشح می‌شوند. آزادشدن این دو هورمون به‌طرز پیچیده‌ای توسط هورمون آزادکنندهٔ گونادوتروپین، سطح هورمون‌های استروئیدی درخون کنترل می‌شود و نقش دیگر فاکتورها هنوز نامشخص می‌باشد.

الف) هورمون LH

تولید و ترشح تستوسترون از سلول‌های لایدیگ (بینابینی) در جنس نر بالغ توسط LH و در جنین جنس نر در حال رشد توسط هورمون گونادوترویین جفتی (hCG) کنترل می‌گردد. ترشح LH متقابلاً با سطوح تستوسترون و استرادیول در خون مرتبط می‌باشد.

اعمال LH بر سلول‌های لایدیگ جهت القاء تستوسترون عبارت است از میانکنش با گیرنده غشایی که تولید cAMP را تحریک می‌نماید. و این به‌نوبه خود مسیر شکست زنجیرهٔ جانبی کلسترول را فعال می‌نماید. مکانیسم مشابه جهت عمل LH در جسم زرد جنس ماده و در هردو جنس نر و ماده در کورتکس غدهٔ فوق کلیوی ودرست در جایی است که ACTH تولید گلوکوکورتیکوئیدها را القاء می‌نماید.

ب) هورمون محرک فولیکول

FSH درجنس نر همراه با تستوسترون در زمان بلوغ جهت آغازنمودن تولید اسپرم بر روی سلول‌های سرتولی لوله منی‌ساز اثر می‌کنند. در موش صحرایی روند تمایزی اپی‌تلیوم زایشی مشخص شده‌است، تستوسترون به تنهایی می‌تواند تولید اسپرم را به‌صورت دائمی حفظ نماید؛ FSH با گیرنده غشایی واقع برروی سلول‌های سرتولی میانکنش داده و حاصل این همکاری افزایش cAMP می‌باشد. این به‌نوبه خود روندهای متابولیکی اضافی مربوط به اسپرماتوژنز را القاء می‌نمایند.

ج) هورمون آزادکنندهٔ گونادوترپین (GnRH)

ترشح گونادوترویین‌های LH , FSH از بخش قدامی هیپوفیز، وابسته به سیستم اعصاب مرکزی با واسطهٔ هیپوتالاموس است که هورمون آزاد کنندهٔ گونادوترویین (GnRH)را آزاد می‌نمایند.

GnRH دکاپپتیدی با C – ترمینال گلایسین آمید و N– ترمینال باقیماندهٔ پیروگلوتامیل می‌باشد. GnRH توسط هیپوتالاموس آزادشده و ترشح و رهاسازی LH و یا FSH را از هیپوفیز قدامی القاء می‌نماید .

۲. Inhibin

شواهدی وجودی دارد که نشان می‌دهد ترشح FSH از هیپوفیز قدامی نه تنها توسط

استروئیدهای گونادی کنترل می‌شود، بلکه توسط هورمون پروتئینی که Inhibin نامیده می‌شود نیز کنترل می‌شود. Inhibin پروتئین مترشحه از فولیکول‌های تخمدان زنان و سلول‌های سرتولی مردان می‌باشد، که فیدبک‌هایی در هیپوتالاموس وهیپوفیز جهت کاهش ترشح FSH دارد.

R.Guillemin، H.Niall ، و همکارانشان ساختار.Inhibin را به روش کاربرد DNA نوترکیب برای mRNA به‌دست‌آمده از مایع فولیکولی خوک مشخص نمودند. Inhibin از دو زیر واحد متفاوت تشکیل شده‌است. زیرواحد αدارای ۱۳۴ باقیماندهٔ آمینواسیدی (MW=18000 Da) و زیرواحد βدارای ۱۶باقیماندهٔ آمینواسیدی (دالتون MW=۱۴۰۰۰) می‌باشد (تصویر). زیرواحدهای آلفا و بتا به ترتیب دارای ۷و۹ باقیماندهٔ سیستئین می‌باشند. آرایش این باقیمانده‌ها نشان می‌دهد که هردوی زیرواحدها دارای توزیع مشابهی از باقیمانده‌های سیستئینی‌اند، با این اوصاف، احتمال دارد که این زیرواحدها از ژن اجدادی مشترکی مشتق شده‌باشند.

هر دو زیر واحدهای Inhibin از گونه‌های پروهورمونی پیش‌نیازی مشتق شده‌اند. بنابراین، زیرواحد آلفا در نسخه‌برداری اولیه دارای ۳۶۴ آمینواسید است، درحالی‌که در نسخه‌برداری اولیه زیرواحد بتا دارای ۴۲۶ آمینواسید می‌باشد. هردو زیرواحدهای آلفا و بتا در انتهای پایانهٔ کربوکسیلی گونه‌های پروهورمونی مربوطه قرار دارند. هر زیر واحد در ابتدا دارای ۲ (درآلفا) یا۵ (دربتا) آرژنین می‌باشد که تشکیل جایگاههای شکاف جهت رهایی پروتئولیتیکی زیرواحدها را می‌دهند. مشخص شده که زیرواحدهای αو βاز لحاظ بیولوژیکی وقتی که توسط پل‌های دی‌سولفیدی به هم متصل می‌گردند از لحاظ بیولوژیکیInhibin فعال را تشکیل می‌دهند، پیشنهاد شده که ساختارشان شباهت زیادی به ایمونوگلبولین‌ها دارد تا به هورمون‌های گلیکوپروتئین دیمر TSH، FSH یا LH .

شباهت ساختاری یافت شده میان توالی آمینواسیدیInhibin وتوالی آمینواسیدی اولیه فاکتور– βرشد انسان (TGF-B) کاملاً اعجاب انگیز است. هم اندازهٔ پپتیدشان و هم توزیع (وجود) ۹ باقیماندهٔ سیستئین تشابه بسیار زیادی را می‌رسانند؛ همچنین، ۳۳ باقیماندهٔ زیرواحد βی Inhibin با TGF − B یکسان‌اند. از این لحاظ، مشخص نیست که چرا باید چنین پروتئین‌های مشابهی می‌بایست در فعالیت‌های ظاهراً نامرتبطی به کار گمارده شوند. مقایسه فعالیت‌های فاکتور تغییر رشد با اعمال Inhibin به‌عنوان یک کنترل‌کنندهٔ رشد پاراکرین یا

اوتوکرین در بافت‌های گونادی و همچنین کنترل‌کنندهٔ ترشح FSH مد نظر می‌باشد.

۳. پرولاکتین

مقدار هورمون هیپوفیز قدامی پرولاکتین(PRL) در خون مردان تنها اندکی کمتر از زنان می‌باشد. اثر بیولوژیکی PRL در مردان هنوز ناشناخته مانده‌است. به‌هرحال، ترشح PRL تحت شرایط کمبود آندروژن کاهش می‌یابد. مشخص شده که گیرنده‌های PRL روی غشاء پلاسمایی سلول‌های لایدیگ قرار دارد و PRL می‌تواند عمل تحریک‌کنندگی LH را برسنتز استروئید افزایش دهد. برخی شواهد نشان می‌دهند که PRL دارای اعمال مستقیمی روی مجرای تناسلی مردان (به‌ویژه سمینال وزیکول)جهت افزایش غلظت گیرنده‌های آندروژن می‌باشد.

چندین گزارش از آثار بالینی هایپرپرولاکتینمیا در مردان (معمولاً تومور هیپوفیز) وجود دارد ؛ علائم عمومی به صورت آتروفی بیضه‌ای، کاهش در سطوح پلاسمایی تستوسترون، و افزایش ناتوانی جنسی می‌باشد. تمام این علائم می‌تواند با برداشته‌شدن تومور برگشت نماید.

۵. روابط فیزیولوژیکی

الف) بلوغ و نمو جنسی

۱. شرح عمومی

بلوغ از تغییرات آناتومی، فیزیولوژی و تغییرات آندوکرینی به‌وجود آمده جهت ایجاد توانمندی تولید مثل جنسی بین ۱۰ تا۱۷ سال در انسان صورت می‌گیرد. اعتقاد بر این است که مرحلهٔ بلوغ به‌علت پاره‌ای از تغییرات در حالت پایدار پیش بلوغی سیستم گونادی هیپوفیز صورت می‌گیرد. نظریه‌ای وجود دارد که در سنین بالای ۶تا۱۰ سال کاهشی در حساسیت فیدبکی محور هیپوفیز- سیستم اعصاب مرکزی ایجاد می‌گردد، در نتیجه باعث افزایش ترشح GnRH می‌شود که این به نوبهٔ خود سبب می‌شود که ترشح بالای LH و FSH در مرحلهٔ پیش بلوغی به سطوح پایه‌ای کمی برسد. بنابراین ترشح LH افزایش یافته و به میزان بایستهٔ خود در سن ۱۵ سالگی می‌رسد، در حالی‌که ترشح FSH به کندی صورت می‌گیرد و به مقادیر لازم در سن ۱۷ سالگی می‌رسد.

همچنین، در هر دوی مردان وزنان در حد فاصل بلوغ، متناوباً انفجاری از هردوی FSH وLH در طول خواب دیده می شود و علل آن ناشناخته مانده است.

۲. محور هیپوتالاموس – هیپوفیز – سلول لایدیگ

محور هیپوتالاموس – هیپوفیز– سلول لایدیگ به‌صورت شماتیکی در تصویر ( ) آمده است. تولید وترشحLH توسط ناحیهٔ قاعده‌ای – میانی هیپوتالاموس کنترل می‌شود. تخریب هسته‌های قوسی(کمانی) مغز منجر به کاهش تولید هردوی LH و تستوسترون می‌گردد. نورون‌ها دارای مناطقی‌اند که در سیستم اعصاب مرکزی با سلول‌های هیپوتالاموس تماس برقرار می‌نمایند و کاتکول آمین‌ها، آندروفین‌ها، و/ یا دوپامین را ترشح می‌نمایند، که موجب تولید ناگهانی و رهاسازیGnRH به سیستم باب هیپوفیزی می‌گردد. وجود GnRH بر روی گیرنده‌های خاص غشاء سلول موجب رهاسازی LH می‌گردد.LH به‌طور منظمی به سلول‌های لایدیگ بیضه‌ها انتقال می‌یابد.

در انسان، تمایز سلول‌های لایدیگ و آغاز ترشح تستوسترون در طی هفته هفدهم از حیات جنین می‌باشد؛ در طی همین وقفه (فاصله زمانی) فعال‌شدن ترشح LH توسط هیپوفیز جنینی صورت می‌گیرد. پس از تولد سلول‌های لایدیگ به حالت نسبتاً تمایز نیافته‌ای برمی‌گردند تا آنها در طی بلوغ فعال شوند.

القاء سنتزتستوسترون به واسطهٔ LH و ترشح آن، به دنبال اتصال یافتن LH به گیرنده‌های ویژهٔ هورمون واقع بر غشاهای خارجی سلول لایدیگ آغاز می‌گردد، که با تولیدcAMP درون سلول همراه است. پرولاکتین از طریق اتصال یافتن به غشاء سلول‌های لایدیگ جهت اثرLH روی تولید تستوسترون نقش دارد. در طی بلوغ که ترشح LH افزایش می‌یابد، شواهدی از افزایش در ترشح تستوسترون توسط سلول‌های لایدیگ وجود دارد.

میزان بیوسنتز و ترشح تستوسترون ارتباط مستقیمی با سطوح LH خون دارد. ترشح گنادوتروپین‌ها می‌تواند با افزایش مقدار استروئیدهای جنسی در خون تقلیل یابد (هر دوی استروژن‌ها و پروژسترون‌ها)که اتصال یافتن‌شان به گیرنده‌های استروئیدی را در هیپوتالاموس و هیپوفیز تسهیل می‌نماید. این فرایند، فیدبک منفی بازدارنده نامیده

می‌شود. همچنان که سطح استروئید جنسی در خون کاهش می‌یابد، مقدار LH نیز می‌تواند افزایش یابد که این پروسه، فاز بر گشت از فیدبک منفی نامیده می‌شود.جزئیات دقیق مکانیسم‌های فیدبکی هنوز مشخص نیستند. چون که هر دوی آندروژن‌ها و استروژن‌ها تابع متابولیسم در نواحی گزینش‌شده هیپوتالاموس‌اند. شایدLH متابولیتی از استروئید والدی است که پیام فیدبکی را آغاز می‌نماید. عقیده بر این است که اثرات فیدبکی روی ترشح LH توسط هر دوی تأثیر پذیری مقادیر GnRHآزاد شده توسط هیپوتالاموس و توسط تغییرپذیری حساسیت سلول‌های ترشح‌کنندهٔ LH هیپوفیز قدامی به GRnH کنترل می‌گردند.

۳. محور هیپوتالاموس - هیپوفیز- سلول‌های سرتولی

شکل محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- سلول‌های سرتولی در تصویر ۷-۱۲ آمده است در طی بلوغ، به سبب افزایش ترشح GnRH وFSH هیپوتالاموسی، سلول‌های سرتولی از هر دو جنبهٔ قابلیت بیوشیمیایی و رشد آناتومیکی سلولی بالغ می‌شوند. بنابراین، سدخونی بیضه (تصویر ۳-۱۲) در طی بلوغ شکل می‌گیرد و سلول‌های سرتولی شماری از اعمال مهم را آغاز می‌نماید، که شامل:

۱. تولید پروتئین خاص مانند پروتئین متصل شونده به آندروژن(ABP)
۲. تغذیه اسپرم‌های در حال رشد
۳. فاگوسیتوز اسپرم‌های آسیب دیده
۴. تولید مایع غنی از پتاسیم و بیکربنات جهت انتقال اسپرم بالغ
۵. تولید استرادیول از تستوسترون

اعمال FSH روی لوله‌های منی‌ساز با اتصال آن به گیرنده‌های خاص واقع بر غشاء پلاسمایی خارجی سلول‌های سرتولی آغاز می‌شود که همراه با تولیدcAMP درون سلولی است.

مکانیسم‌هایی که در آن پروتئین کیناز افزاینده cAMP اعمال سلول‌های سرتولی را کنترل می‌نماید ناشناخته مانده‌است.

عقیده بر این است که حلقهٔ فیدبک منفی از سلول سرتولی به هیپوفیز- هیپوتالاموس جهت تنظیم ترشح FSH توسط هورمون پروتئینی Inhibin که لازمه‌ای

جهت تولید توسط سلول سرتولی است را تحت تأثیر قرار می‌دهد. شواهد زیادی از حضور مادهٔ Inhibin مانندی که پس از برداشت بیضه‌ها، موجب افزایش ترشح FSH می‌باشند، حمایت می‌کند.بنابراین، این افزایش در ترشح FSH نمی‌تواند توسط تجویز استروژن یا پروژسترون بلوکه شود.

از این رو این حالت از حضور فاکتور تنظیم‌کننده آندروژنی دیگری حکایت می‌کند. تاکنون Inhibin ی از لحاظ بیوشیمیایی شناسایی و جداسازی نشده‌است، بنابراین جزئیات مطرح شده در رابطه با اعمال تنظیم‌کنندگی هنوز نامشخص است.

اسپرماتوژنز

روند گامتوژنز درمردان اسپرماتوژنز نامیده می‌شود. در مقایسه با روند قابل قیاس در زنان (اووژنز)، که به‌طور انحصاری در مرحله جنینی صورت می‌گیرد، روند اسپرماتوژنز از بلوغ تا سراسر حیات فرد صورت می‌گیرد. بعضی از تفاوت‌های اساسی بین روند اسپرماتوژنز در جنس نر و اووژنز در جنس ماده در جدول ۴–۱۲ خلاصه شده‌اند.

جدول مقایسه اسپرماتوژنز درمردان و اووژنز در زنان

	اسپرماتوژنز در مردان	اووژنز در زنان
دورۀروند:	بعد از بلوغ تا پایان عمر	حیات جنینی
تعدادسلول‌های زایشی تولیدشده در طول عمر:	چندین تریلیون یا حدود $۱۰^{۶}$❋۳۰ در روز	۷/۰۰۰/۰۰۰ (هفته بیستم جنینی)، ۲–۱ میلیون در هنگام تولد، ۳۰۰۰–۱۰۰ تخمک بعد از بلوغ
زمان لازم جهت تولید یک سلول زایشی بالغ:	تقریباً۶۵–۶۰ روز برای تولید اسپرم و ۱۴–۱۰ روزجهت انتقال اپیدیدمی	۱۲– ۵۰ سال برای تخمک بالغ
نوع تقسیم سلولی:	تقسیم یکنواخت سیتوپلاسم	تقسیم به‌طور یکنواخت (کاهش‌یافته) تولید یک تخمک و ۳ گویچهٔ قطبی
سازماندهی ساختار سلول زایشی بالغ	دارای آناتومی ساختاری تخصص‌یافته(تصویر)	آناتومی ساختاری نسبتاً تکمیل‌نشده (تصویر C)

روند کلی تولید اسپرم بالغ توسط روند گامتوژنز بسته به هردوی رابطهٔ آناتومیکی سلولی سلول تخصص یافته بین سلول‌های زایشی در حال رشد وسلول‌های احاطه‌کننده و همچنین حضور گونادوتروپین‌های FSH و LH دارد. تصویر۸-۱۲پیچیدگی. ساختار سلولی بیضه را شرح می‌دهد.

حداقل ۵ نوع سلول در کل روند اسپرماتوژنز دخیل‌اند که عبارت‌اند از:

۱. سلول‌های سرتولی

۲. سلول‌های لایدیگ

۳. سلول‌های زایشی در حال رشد

۵. سلول‌های اپی‌تلیال ماهیچه‌ای

۶. سلول‌های اپی‌تلیال سیستم مجرایی

سلول سرتولی به علت این که دارای گیرنده‌هایی برای هورمون استروئیدی تستوسترون و هورمون پپتیدی FSH است نامتعارف می‌باشد. درحالی‌که هردوی این هورمون‌ها جهت روند اسپرماتوژنز حیاتی اند. FSH به‌صورت تضمینی جهت بلوغ وروند حساسیت‌زایی تستوسترون در سلول‌های سرتولی (که در طی بلوغ رخ می‌دهد) لازم می‌باشد. پس از بلوغ، اگر FSH با برداشت هیپوفیز حذف گردد، اسپرماتوژنز در موش صحرایی بلافاصله با تجویز مقادیر زیادی از تستوسترون تداوم می‌یابد. در مردان، به هرحال، نیاز مستمری به FSH همراه با تستوسترون یا LH جهت انجام عمل اسپرماتوژنز می‌باشد.

سه مورد از مهمترین اعمال FSH بر سلول سرتولی عبارت‌اند از:

۱. القاء تشکیل اتصالات محکم

۲. مهار روند تحلیل اسپرماتوگونی

۳. تحریک تولید و ترشح ABP به درون لوله منی‌ساز

تولید ABP در سلول‌های سرتولی توسط تستوسترون القاء می‌شود. در این‌خصوص، ABP از آن جهت که بیوسنتزش توسط هر دو هورمون پپتیدی و استروئیدی القاء می‌شود منحصر به فرد می‌باشد. ABP پروتئینی با وزن مولکولی ۹۰۰۰۰ دالتون است که با تمایل بالایی ($K_d=10^{-9}M$) به تستوسترون و DHT اتصال می‌یابد. حضور ABP اطمینان می‌دهد که غلظت آندروژن در مایع درون لومنی بالاست.

نقش ABP ناشناخته مانده‌است، اگرچه ممکن است در تحویل تستوسترون به لوله‌های منی‌ساز واپیدیدیم نقش داشته باشد. ABP به‌طور معمول در خون گردش نمی‌کند.

روند کلی اسپرماتوژنز درحالی‌که سلول در حال رشد به‌طور کامل در دیواره لوله منی‌سازی مستقر شده‌است، انجام می‌گیرد. روند شامل چندین مرحله مورفولوژیکی مجزا و متوالی می‌باشد:

۱. گونوسیت xy دیپلوئیدی
اسپرماتوسیت اولیه تتراپلوئیدی xy ، xx
اسپرماتوسیت ثانویه دیپلوئیدی xy ، xx
اسپرماتید هاپلوئیدی y یا x
روند کلی در مردان تقریباً ۶۴ روز زمان نیاز دارد.

به گونوسیت‌های جنینی که در آینده مسئول تولید سلول‌های اسپرم می‌گردد، اسپرماتوگونی می‌گویند؛ آنها در این حال تا مرحله بلوغ باقی می‌مانند. پس از بلوغ اسپرماتوسیت‌های گزینشی به اسپرماتوسیت اولیه تبدیل می‌شوند که به نوبه خود می‌تواند پس از تقسیم میوز دو اسپرماتوسیت ثانویه را به وجود آورند. اسپرماتوسیت ثانویه سپس دوباره تقسیم‌شده دو اسپرماتید هاپلوئیدی ایجاد می‌نماید. ساختار سلولی اسپرماتوسیت و اسپرماتید در تصویر ۹–۱۲ نشان داده شده است.

اسپرماتوژنز روندی است که در طی آن اسپرماتید به‌تدریج به اسپرماتوسیت بالغ تغییر شکل می‌یابد. مدرکی که نشان‌دهندهٔ عمل مستقیم FSH یا تستوسترون بر روی بلوغ سلول زایشی باشد، وجود ندارد. چنانچه در مدل ارائه شده توسط I . Fritz (تصویر ۱۰–۱۲) تأکید نموده نیاز اندروژن به تمایز سلول زایشی از وابستگی سلول‌های زایشی به میانکنش با سلول‌های سوماتیک بیضه ای نشأت می‌گیرد. در این مدل تنها سلول‌های سوماتیک بیضه‌ای به‌طور مستقیم به FSH و آندروژن‌ها پاسخ می‌دهند.

۵. اعمال مولکولی

الف) تولید هورمون‌های استروئِیدی

بیوسنتزاستروئید- اعمال LH

اعمال مولکولی LH جهت القاء سنتزاستروئیدها و تولید تستوسترون توسط سلول

لایدیگ می‌باشد (تصویر ۱۱-۱۵). که شامل تولید cAMP به‌عنوان نتیجه‌ای از اتصال LH به غشاء پلاسمایی سلول لایدیگ می‌باشد. cAMP سپس پروتئین کینازها را فعال می‌نماید که پروتئین‌های نامشخصی که هنوز شناسایی نشده‌اند - را فسفریله نموده و موجب افزایش سنتز پروتئین می‌شود و در نهایت موجب افزایش هیدرولیز استرهای کلسترول به کلسترول می‌گردند. کلسترول جهت شکسته‌شدن زنجیره جانبی‌اش و تولید پرگننولون وارد میتوکندری می‌شود؛ این مرحله، مرحله محدودکننده در بیوسنتز آندروژن می‌باشد.

ب) مکانیسم‌های سلولی عملکردهای آندروژن‌ها

۱. گیرنده‌های آندروژنی

اثرات بیولوژیکی ایجاد شده به واسطهٔ استروئیدهای آندروژنی در سیستم تناسلی نر و همچنین در بافت‌های مرتبط با صفات ثانویه جنسی (جدول ۳-۱۲) همگی پیامدی از ارتباط آندروژن مناسب با گیرنده سیتوپلاسمی در بافت هدف می‌باشد. جدول ۵-۱۲ توزیع بافتی پروتئین‌های متصل شونده/ گیرنده‌های آندروژنی را لیست‌بندی نموده‌است. همان‌طور که در مطالب بالا ذکر شد، در بعضی بافت‌ها دی‌هیدروتستوسترون به‌صورت پیام آغازی نشان داده شده است، هرچند عقیده بر این است که در دیگر بافت‌ها این عمل به عهدهٔ تستوسترون می‌باشد.

گیرنده‌های آندروژنی در بخش‌های هسته‌ای سیتوپلاسمی سلول هدف قرار دارند. پس از اتصال لیگاند با گیرندهٔ پروتئینی، کمپلکس گیرنده — استروئید به دومین اختصاصی DNA متصل‌شده و بیان ژن را جهت تولید پروتئین لازم برای اثر بیولوژیکی هورمون آندروژن در سلول هدف آغاز می‌نماید.

اکثر مطالعات در مورد پروستات موش صورت گرفته است. به‌طور متوسط حدود۶۰۰۰-۲۰۰۰ مولکول DHT در هر هستهٔ سلول وجود دارد. گیرنده DHT دارای قدرت تحرک S ۱۲-۱۷ و S ۵-۳ در غلظت‌های ۲۰-۵٪ ساکارز، بوده و وزن مولکولی آن در حالت الیگومر حدود۲۷۰/۰۰۰ و وزن ملکولی زیر واحد آن حدود ۷۰۰۰۰/ برآورد می‌گردد. واحدهای بزرگ توسط انکوباسیون در دمای ۳۰-۲۰سانتیگراد به واحدهای کوچکتری تبدیل می‌شوند.

عمده اعمال آنابولیکی تستوسترون و متابولیت‌هایش در بافت‌های غیرتناسلی و

جایگاه اصلی خارج تناسلی عمل آندروژن در ماهیچه‌های اسکلتی است. و این موضوع تفاوت عمده در ماهیچه نر و ماده در اکثر گونه‌ها را باعث می‌شد. به‌دلیل اینکه ماهیچه‌های اسکلتی نمی‌توانند تستوسترون را به DHT تبدیل کنند، دلیلی است که عمل آنابولیکی تستوسترون مستقیماً بر روی ماهیچه می‌باشد. عمل میوتروفی آندروژن‌ها در نتیجه توانایی آنها در افزایش پایداری نیتروژن تغذیه‌ای است که از طریق سنتز پروتئین می‌باشد. مشتقات زیادی از تستوسترون تهیه‌شده که به‌طور تجربی مورد استفاده قرار گیرد برای افزایش رشد بدون اینکه اثر مسکولانیزنی داشته باشد. این ترکیب را استروئیدهای آتابولیکی ترکیبات سنترشده‌ای هستند که یک جداسازی بین عمل آندروژنی و میوتروفی تستوسترون به‌دست آید، البته چنین هدفی کاملاً به‌دست نیامده‌است. بهترین سیستم مورد مطالعه در این‌خصوص، عضلهٔ بالا برنده می‌باشد. شواهد اخیر نشان می‌دهد که در عضلات بالا برنده و کلیه‌ها، سیستم گیرنده هسته-سیتوپلاسمی برای تستوسترون وجود دارد و اعمال آنابولیکی آندروژنی توسط مکانیسم‌های شبیه به آنچه که در اعمال آندروژنی شرح داده شد می‌باشد.

۲. ترکیبات ضد آندروژنی

ترکیبات عمده ضدآندروژنی موجود شامل سیپوترون استات ، α، α، α- تری فلورو-۲- متیل-۴- نیترو-M — پروپیونو تولوئید (فلوتامايد) و۶ الفا- پرومو- ۱۷ آلفا- متیل-۱۷بتا- O H -۴- اُکسا- ۵ آلفا- آندروستان-۳- اُن(BOMT) می‌باشد (تصویر ۱۱-۱۲). اعمال بیولوژیکی این استروئیدها، بلوکه‌کردن آندروژن‌های فعال از طریق میانکنش با گیرنده‌های درون سلولی اندام هدفشان می‌باشد.

استروژن‌ها همچنین قادر به تولید اثرات آندروژنی‌اند؛ این اثرات به روش ۱. مهار ترشح آندروژن بیضه‌ای از طریق ترشح LH یا ۲. ممانعت مستقیم از سنتز تستوسترون توسط سلول‌های لایدیگ صورت می‌گیرد.

۳. استروئیدهای آنابولیک

استروئیدهای آنابولیک همولوگ‌های تستوسترون هستند که اثراتی از قبیل احتباس نیتروژن، پتاسیم، و فسفرهای معدنی را در پوست، اسکلت، وعضله ایجاد می‌کنند.

همچنین حجم ماهیچهٔ اسکلتی را افزایش می‌دهند. از لحاظ شیمیایی امکان تولید ترکیباتی که موجب حداقل یا حداکثر فعالیت آندروژنی می‌شوند، وجود دارد. مثال‌های از ناندرولون دکانوآت، اکساندرولون، واستانوزولول در تصویر آمده‌است. اساس بیوشیمیایی تأثیر آنها در ماهیچه و اسکلت مشخص نیست. اگر چه این بافت‌ها گیرنده‌های خاصی برای آندروژن‌های با منشأ داخلی دارند، پیشنهاد بر این است که احتمالاً استروئیدهای آنا بولیکی طی رقابت با گلوکوکورتیکوئیدهای با منشأ داخلی برای گیرنده‌هایشان در این بافت‌ها عمل می‌نمایند.

جدول ۱–۱۲ هورمون‌های مربوط به نمو و اسپرماتوژنز در مردان

هورمون	جایگاه تولید	بافت هدف اصلی	عمل اصلی بیولوژیکی
هورمون‌های استروئیدی تستوسترون	سلول‌های لایدیک بیضه	بسیاری	نگهداری سیستم تناسلی کارآمد در مردان و صفات ثانویه جنسی
DHT	پروستات	پروستات	جدول را ببینید
اندرو استون دیول	بیضه‌ها	بسیاری	ناشناخته
دی هیدروایی آندروسترون	بیضه‌ها	–	ناشناخته
استرا دیول	بیضه‌ها	–	
هورمون‌های پپتیدی LH	هیپوفیز قدامی	سلول‌های لایدیگ	تحریک تولید استروئیدهای الفا تولید تستوسترون
FSH	هیپوفیز قدامی	سلول‌های سرتولی	ترشح پروتئین متصل شونده به آندروژن
GnRH	هیپو تالاموس		
Inhibin	سلول‌ها سرتولی	هیپو تالاموس– هیپوفیز	
پرولاکتین	هیپوفیز قدامی	سلول‌های لایدیگ	راه اندازی اعمال LH

جدول ۲–۱۲ مقادیر تولیدی، حذف متابولیکی، و سطوح پلاسمایی استروئیدهای جنسی در مردان

استروئید	غلظت پلاسمایی (ng/100ml)	میزان ترشح بیضه‌ها (μ g/day)	میزان حذف متابولیکی (lit/day)
تستوسترون	۷۰۰	۵۰۰۰	۹۸۰
آندرو سترون–سولفات	۴۳	–	–
اندروستان–۳ الفا، ۱۷ بتا–دی ال	۱۳۰	۲۰۰	>۱۲۰۰<
دی هیدرو اپی اندروسترون	۵۰۴	–	–
دی هیدروتستوسترون	۳۰	۵۰–۱۰۰^{b}	۵۰۰
استرادیول	۲–۳^{c}	۱۰–۱۵^{c}	۱۷۰۰
آندروستان دی آن	۱۰۰	۲۵۰۰	۲۳۰۰

۱. میزان حذف متابولیکی برآورد میزان استروئیدی است که به‌طور برگشت‌پذیری از پلاسما توسط غیرفعالسازی برداشت می‌شود. جریان پلاسما از طریق کبد تقریباً ۱۵۰۰ لیتر در روز است

۲. تقریباً ۴۰۰-۳۰۰ میکروگرم DHT در خارج از بیضه‌ها سنتز می‌شود.

۳. بیشتر استرادیول خون در مردان از اروماتیزه‌شدن تستوسترون مترشحه ایجاد می‌شود.

جدول ۲-۱۲ اثرات بیولوژیکی آندروژن‌ها

اثرات	واسطهٔ آندروژنی مدنظر
۱) اعمال آندروژنی روی مجرای تناسلی نر تمایز و رشد مجرای تناسلی نر: اپیدیدیم ،پروستات، سمینال وزیکول، مجاری دفران، غدد پیاز پیشاب راهی	DHT
۲) تحریک آندروژنی صفات ثانویهٔ جنسی نر رشد اندام‌های تناسلی خارجی بم‌شدن صدا از طریق کشیدگی حنجره و ضخیم شدن طنابهای صوتی، رویش و پخش مو در بدن	T
۳) اعمال آنابولیکی، رشد اسکلت ،رشد ماهیچه‌های اسکلتی، پراکنش چربی زیرپوست، رشد اندام‌های فرعی پروستات سمینال وزیکول	T DHT T, DHT
۴) عمل در سیستم اعصاب مرکزی و مغز تمایز نواحی گزینش‌شدهٔ (هیپوتالاموس،منطقهٔ پیش بصری،کورتکس مغز) گسترش میل جنسی	متابولیسم T به E

T= تستوسترون
DHT = دی‌هیدروتستوسترون
E = استرادیول

فصل نهم

استروژن‌ها و پروژستین‌ها

مقدمه

الف) شرح عمومی

فیزیولوژی آندوکرین در جنس ماده و دخالت بسیاری از هورمون‌ها در تعیین جنسیت، بارداری، نمو جنینی، تولد، رشد، بلوغ و در نهایت قاعدگی، پیچیدگی و اثرات این سیستم فوق‌العاده تمایزیافته را به‌خوبی شرح می‌دهد. اعمال وابسته به میانکنش پیام‌ها (هر دوی عصبی وهورمونی) بین سیستم اعصاب مرکزی(CNS)، هیپوفیز و تخمدان می‌باشد (تصویر).

عقیده بر این است که گنادوتروپین‌ها (هورمون محرک فولیکول(FSH)و LH)، و هورمون‌های آزادکنندهٔ گونادوتروپین (به‌خصوص GnRH)، به‌استثنای اعمال خاصی که روی هیپوفیز و تخمدان‌ها اعمال می‌کنند، فاقد اثرات مستقیم بر عملکرد بدن هستند در مقایسه، هورمون‌های استروئیدی، استروژن و پروژسترون، دارای نقش‌های گسترده‌ای در بسیاری از بافت‌ها می‌باشند. در نهایت، هورمون‌های اختصاصی مانند ریلاکسین پلاکسین(Relaxin)، لاکتوژن جفتی، وگونادوتروپین کوریونی انسان نقش حیاتی را در ایجاد اثرات اساسی آندوکرین و شناخت آنها مورد استفاده قرار می‌دهند. این فصل راجع به بیولوژی و بیوشیمی استروژن‌ها وپروژستین‌ها در زنان غیرباردار بحث می‌کند.

ب) خصوصیات جنس ماده

همان‌طور که در فصل بعد بحث می‌شود، گنادهای هردوی جنس نر و ماده در مرحلهٔ

ابتدایی جنین از لحاظ مورفولوژیکی یکسانند. درست بعد از مرحلهٔ تمایز جنینی به دنبال بیان اطلاعات ژنتیکی واقع برکرموزوم‌های XX (جنس ماده)XY (جنس نر) گوناد تمایزنیافته به تخمدان جنینی در جنس ماده یا بیضه در جنس نر تبدیل می‌شوند.

تخمدان جنس ماده دارای عمل دوگانه‌ای در پاسخ به هر دو تولید و رهاسازی سلول زایشی یا تخمک و همچنین بیوسنتز و ترشح هورمون‌های استروئیدی کلیدی، استروژن و پروژسترون می‌باشد.

این هورمون‌های استروئیدی نقش مهمی را در تمایز، رشد و نگهداری بافت که تناسلی جهت بقای گونه‌ها مورد نیاز است ایفا می‌کند.

از لحاظ جنسی جنس ماده توسط (۶) خصوصیت مشخص می‌شوند.

۱. ترکیب و ساختار کروموزومی
۲. گونادها که از لحاظ کاری و ساختاری تخمدان‌ها می‌باشند.
۳. تولید هورمون‌های زنانه
۴. دستگاه تناسلی خارجی یا داخلی که از لحاظ مورفولوژیکی برای جنس ماده متناسب شده‌اند.
۵. پرداخته شدن (درآمدن) به صورت جنس ماده
۶. خود پذیری از نقش جنس ماده

بنابر این، هویت جنس فرد ماده در چهار خصوصیت ژنتیکی و در دو خصوصیت فیزیولوژیکی در آمده دارد. مطالعات اخیر توسط B. Mcewen نقش اصلی هورمون استروئیدی جنسی استروژن را در مرحلهٔ ابتدایی نمو جنینی و پس از تولد برای رشد جنسی مغز را نشان داد.

شیمی، بیوشیمی، واثرات بیولوژیکی

جدول لیست هورمون دخیل در رشد جنس ماده، تولید مثل و شیردهی را ذکر نموده است.

هورمون‌های استروئیدی

۱. روابط ساختاری و متابولیکی

دوتا از مهمترین هورمون‌های استروئیدی در جنس ماده بالغ؛ عبارت‌انداز[1] استرادیول و

پروژسترون. به علاوه، استرون، استریول، و دی هیدرواپی آندروسترون نقش‌های مهمی را در بارداری ایفا می‌نمایند. ساختارهای این ترکیبات در تصویر ذکر شده است.

استروژن‌های موجود نوعاً استرئیدهای ۱۸کربنه‌اند که دارای حلقهٔ A آروماتیک با یک هیدروکسیل فنلی می‌باشد. سلول‌های فولیکول تخمدان در جنس مادهٔ غیرباردار جایگاه سلولی تولید استرادیول می‌باشد. همچنین مقادیر قابل توجهی استرون، و مقادیر اندکی از استرادیول –۱۷ آلفا، ۱۶ آلفا– استریول، و ۶ آلفا– هیدروکسی استرادیول–۱۷ بتا ممکن است توسط سلول فولیکولی تخمدان ترشح شود. تصویر مسیر بیوسنتز استروژن‌های عمده را در زنان غیرباردار مرور می‌نماید.

در زنان باردار استروژن اصلی استریول می‌باشد، فعالیت بیولوژیکی استریول تقریباً معادل با استرادیول –۱۷ بتا می‌باشد. استریول در جفت از پیش‌ساز دی‌هیدرواپی آندروسترون سولفات ساخته می‌شود، که توسط کورتکس غدهٔ فوق کلیوی جنین فراهم می‌شود.

پروژسترون‌های موجود دارای ۲۱ کربن با عامل اُکسو روی هر دوی کربن شماره ۳ و ۲۰ می‌باشند. پروژستین عمده‌ای که توسط جسم زرد ساخته می‌شود پروژسترون می‌باشد، همچنین، مقادیر اندکی از ۲۰ بتا– هیدروکسی پروژسترون، ۱۰آلفا –هیدروکسی پروژسترون و ۱۷ آلفا– هیدروکسی پروژسترون ترشح می‌شوند. تصویر مسیرهای بیوسنتز پروژستین‌های عمده درزنان غیر باردار را نشان می‌دهد. پروژسترون نقش بسیار اساسی را در بقای بارداری ایفا می‌نماید.

۲. میزان ترشح

میزان ترشح استروئیدهای مختلف تولید شده توسط تخمدان و جسم زرد به روش‌های زیر برآورد شده‌است.

۱. تعیین دقیق غلظت این استروئیدها در سیاهرگ موضعی و تخمدان همراه با سنجش جریان خون تخمدان

۲. استفاده از رادیوایزوتوپ‌ها

جدول تغییراتی را که در میزان ترشح، غلظت پلاسمایی، میزان حذف(پاکسازی) متابولیکی استروئیدهای عمده تولید شده توسط فولیکول تخمدان و جسم زرد را که در تمام مراحل مختلف سیکل قاعدگی رخ دهد لیست‌بندی نموده است. بدیهی است که اعمال گونادوتروپین‌های FSH وLH ، دارای اثرات کار آمدی بر آنزیم‌های متابولیزکنندهٔ استروئید این بافت‌ها دارد. در بخش‌های پلاسمایی استروژن‌ها

توسط پروتئین پلاسمایی خاصی، گلبولین متصل‌شونده به هورمون استروئیدی (SHBG) انتقال می‌یابند، و پروژستین‌ها توسط پروتئین پلاسمایی که گلبولین متصل‌شونده به کورتیکو استروئید (CBG) نامیده می‌شود انتقال می‌یابند. هردوی این پروتئین‌ها به‌طور مؤثری غلظت آزاد هر دو رده از استروئیدها را کاهش می‌دهند.

هورمون‌های پپتیدی

در جدول ، خانواده‌ای از هورمون‌های پپتیدی مرتبط با تولید مثل جنسی ماده خلاصه شده‌اند. در فصل هورمون‌های دوران بارداری و شیردهی به‌طور مفصل در مورد این هورمون‌ها، صحبت شده‌است. برای نمونه، گونادوتروپین‌های کوریونی، پرولاکتین، لاکتوژن جفتی انسان، اکسی توسین، وریلاکسین بحث می‌شود.

جدول هورمون‌های مربوط به نمو، تولید مثل، و شیردهی در زنان

هورمون	جایگاه تولید	بافت هدف اصلی	عمل بیولوژیکی اصلِی
هورمون‌های استروئیدی			
۱۷بتا–استرادیول	تخمدان وفولیکول	آندومتررحم	تکثیر سلولی
استرون	جفت	–	–
دی هیدرواپی اندرو سترون سولفات(DHEA)	غدهٔ فوق کلید جنین	– –	– –
استریول	جفت	آندومتر رحم،غدد پستانی	آماده شدن جهت جایگزینی بلاستوسیت‌ها و نمو سیستم آلوئولی پستان
پروژسترون	جسم زرد		
هورمون‌های پپتیدی (در حالت غیر باردار – باردار/شیرده)	هیپو فیز قدامی	سلول‌های گرانولوزاتکال (غلافدار) تخمدان	
FSH		جسم زرد	رسیدگی فولیکول تخمدان و تحریک استروژن و پروژسترون
LH	هیپو فیز قدای	هیپوتالاموس /هیپوفیز	
Inhibin	سلول گرانولوزای فولیکول		
	هیپو فیز قدامی	بافت پستان	تحریک تولید و پروژسترون
پرولاکتین (در حالت بارداری/ شیردهی)			شرکت در مهار فیدبکی ترشح FSH
گونادوتروپین کوریونی	تروفوبلاست و جفت	جسم زرد مادری	تحریک تولید شیر
لاکتوژن جفتی انسان (HPL)[همچنین به عنوان سوماتوماموتروپین](HCS) مشهور است	تروفوبلاست و جفت	بافت مادری	جهت ایجاد مقاومت در برابر انسولین موضعی در مادر
ریلاکسین	تخمدان	دهانه رحم	لزج‌کردن دهانهٔ رحم
اکسی توسین	هیپوفیز پسین	رحم و بافت پستان	ترشح شیر
GnRH	هیپوتالاموس	هیپوفیز قدامی	تحریک رهاسازی FSH وLH
دیگر هورمون‌ها پروستاگلاندین‌ها	جنین	تخمدان‌ها	