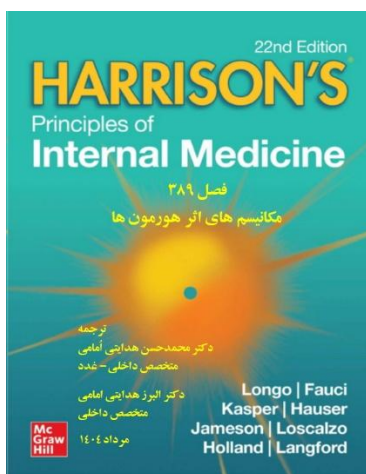


قسمت ۱۲
اندوکرینولوژی و متابولیسم
بخش ۱
اندوکرینولوژی

فصل ۳۸۹
مکانیسم‌های اثر هورمون‌ها



فصل ۳۸۹
مکانیسم‌های
اثر هورمون‌ها

J. Larry Jameson

از کتاب هاریسون ۲۲، ۲۰۲۵

ترجمه
دکتر محمدحسن هدایتی امامی
متخصص داخلی - غدد

دکتر البرز هدایتی امامی
متخصص داخلی

مرداد ۱۴۰۴

مکانیسم اثر هورمون‌ها

۴	دسته‌بندی هورمون‌ها	
۵	خانواده هورمون‌ها و گیرنده‌ها	
۱۲	ساختن هورمون و آماده کردن آن	
۱۶	ترشح، جابجایی، و تجزیه هورمون‌ها	
۲۳	اثر هورمون از راه گیرنده‌ها	
۲۴	گیرنده‌های غشائی	
۳۸	گیرنده‌های هسته‌ای	
۴۴	کار هورمون‌ها	
۴۵	رشد	
۴۶	تامین هوموستاز	
۴۸	تولید مثل	
۵۰	نظام تنظیم فید بک هورمون‌ها	
۵۳	کنترل پاراکرین و اتوکرین	
۵۶	ریتیم در دستگاه اندوکرین	
۶۱	FURTHER READING	

. دستگاه اندوکرین، متشکل از غده‌های گوناگون و هورمون‌های تولیدی آن‌ها، رشد، متابولیسم، هوموستاز، و تولید مثل را تنظیم می‌کند. هورمون‌ها در خون می‌چرخند و از طریق گیرنده بر بافت‌های هدف اثر می‌کنند و از همین راه است که واکنش‌های فیزیولوژیک نسبت به دستورات خارجی یا داخلی را هماهنگ می‌کنند. به این نمونه توجه بکنید. دستگاه بینائی چرخه روشنائی - تاریکی را درک می‌کند؛ دستوری به هیپوتالاموس می‌رود، از آن‌جا هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (CRH) رها می‌شود، که بر هیپوفیز اثر می‌کند و ترشح هورمون کورتیکوتروپین (ACTH) آن زیاد می‌شود؛ این هورمون به‌نوبه خود، قشر آدرنال را وادار به تولید کورتیزول می‌کند. همه این اتفاقات در زمان بیدار شدن از خواب صبحگاهی روی می‌دهد. اکنون این کورتیزول اضافه در سرتاسر بدن جریان می‌یابد، بر گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی هسته یاخته‌ها اثر می‌کند، تعدادی برنامه ژنتیکی را به فعالیت در می‌آورد و از این راه، متابولیسم،

دستگاه قلب و عروق، رفتار، و دستگاه ایمنی را تحت تاثیر خود قرار می دهد.

در این فصل نگاهی کلی خواهیم داشت به انواع مختلف هورمون و چگونگی کار آنها در سطح یاخته ها، و چگونگی کنترل آنها بر جریان های فیزیولوژیک پُر شمار بدن.

دسته بندی هورمون ها

هورمون ها را می توان به پنج دسته اصلی تقسیم کرد:

(۱) - مشتق اسیدهای آمینه، مثل دوپامین، کاتکول آمین، هورمون تیروئید.

(۲) - نوروپپتیدهای کوچک. مثل هورمون آزادکننده گنادو تروپین (GnRH)، هورمون آزاد کننده تیروتروپین (TRH)، سوماتو استاتین، و وازوپرسین.

(۳) - پروتئین های بزرگ. مثل انسولین، هورمون محرک جسم زرد (LH)، و هورمون پاراتیروئید (PTH).

(۴) - هورمون های استروئیدی. مثل کورتیزول و استروژن که از پیشتازهای منشاء گرفته از کلسترول ساخته می شوند.

(۵) - مشتق ویتامین ها. مثل رتینوئیدها (ویتامین A) و ویتامین D.

تعدادی فاکتور رشد پپتیدی، نظیر فاکتور رشد انسولین مانند ۱ (IGF1)، اثراتی مثل هورمون‌ها دارند، با این تفاوت که قلمرو کارشان اغلب محدود است.

هورمون‌هایی که از اسید آمینه مشتق شده‌اند، یا خود پپتید هستند، علی‌الاصول به گیرنده‌های سطح غشاء می‌چسبند. استروئیدها، هورمون‌های تیروئید، ویتامین D، و رتینوئیدها، موادی محلول در چربی‌اند و به گیرنده‌های درون هسته یاخته می‌چسبند، گرچه بسیاری از آن‌ها با گیرنده‌های غشائی یا پروتئین‌های مجری یا فرمان‌بر درون یاخته‌ای هم ارتباط می‌گیرند.

خانواده هورمون‌ها و گیرنده‌ها

هورمون‌ها و گیرنده‌ها را می‌توان در گروه‌های خانوادگی دسته‌بندی کرد، زیرا از نظر ساختمان، شباهت‌هایی باهم دارند و دارای مسیر تکاملی یکسانی هستند (جدول ۳۸۹-۱). در مسیر تکامل این خانواده‌ها، راه‌های تاثیر هورمون هم متنوع، هم بسیار اختصاصی می‌شود. با شناخت این روابط، اکنون دانشمندان می‌توانند با سهولت بسیار یافته‌های مربوط به یک هورمون یا یک گیرنده را به اعضای دیگر همان خانواده تعمیم بدهند.

جدول ۳۷۷-۱- نمونه هائی از خانواده گیرنده غشائی
و راههای اجرای دستورات

Receptors	Effectors	Signalling Pathways
G- Protein- Coupled Seven-Transmembrane Receptor (GPCR)		
LH, FSH, TSH β -Adrenergic	$G_s\alpha$, Adenylate cyclase	Stimulation of Cyclic AMP Production, protein kinase A
Glucagon, PTH, PTHrP, ACTH, MSH, GHRH, CRH	Ca^{++} channels	Calmodulin, Ca^{++} - dependent kinases
Somatostatin α -Adrenergic	$G_i\alpha$	Inhibition of cyclic AMP production Activation of K^+ , Ca^{++} Channels
TRH, GnRH	G_q , G_{11}	Phospholipase C, Diacylglycerol, IP, Protein kinase C, Voltage- dependent Ca^{++} channels
Receptor Tyrosine Kinase		
Insulin, IGF-I	Tyrosine Kinases, IRS	MAP kinases, PI3-kinases: AKT
Cytokine Receptor- Linked Kinase		
GH, PRL	JAK, Tyrosine Kinases	STAT, MAP kinase, PI3-kinase, IRS-1
Serine Kinase		
Activin, TGF- β , MIS	Serine Kinase	Smads
توجه داشته باشید که اکثر گیرنده‌ها با چند مامور اجرا ارتباط می‌گیرند و شبکه‌ای از راه‌های اجرای دستورات را به فعالیت در می‌آورند.		

خانواده هورمون‌های گلیکوپروتئینی، شامل هورمون
محرک تیروئید (TSH)، هورمون محرک فولیکول (FSH)،
هورمون محرک جسم زرد (LH)، و گنادوتروپین جفتی انسان

(hCG)، بسیاری از خصوصیات هورمون‌های خویشاوند تکاملی خود را نشان می‌دهد. هورمون‌های گلیکوپروتئینی دو مولکولی هستند، از دو مولکول تشکیل می‌شوند؛ یک مولکول، همان جزء α ، در همه یکسان است. جزء β در هریک از این هورمون‌ها با بقیه فرق دارد و همان است که اثرات بیولوژیک خاص آن هورمون را بروز می‌دهد. ساختمان سه بُعدی کلی جزء بتای این هورمون‌ها شبیه هم است و این نشان می‌دهد که مکان‌های قرار گرفتن پیوندهای دی‌سولفیدی در این چهار جزء بتا تغییر نکرده است؛ همین پیوندهای دی‌سولفیدی هستند که شکل فضائی مولکول‌ها را با ثبات نگه می‌دارند. از روی تجزیه و تحلیل داده‌های تکاملی می‌گویند ژن‌های جزء β انواع مختلف جانوران، از ژن باستانی مشترکی منشاء گرفته است و اول با دوگانه شدن ژن، سپس واگرایی ژنی و پیدایش تغییرات جزئی در آن، صاحب اثرات بیولوژیک تازه‌ای شده‌اند.

همان زمان که خانواده هورمون‌ها، با واگرایی بزرگ و متنوع می‌شود، گیرنده‌های مربوط به آن‌ها هم راه تکامل در پیش می‌گیرند تا صاحب اثرات بیولوژیک تازه‌ای شوند. به عنوان مثال برای هر هورمون گلیکوپروتئینی، گیرنده GPCR خاصی تکامل یافته است. این گیرنده‌ها هم، خویشاوند و از نظر ساختمانی شبیه یکدیگرند، و هریک عمدتاً همبسته‌ی راه صدور/اجرای دستورات Gsα هستند. چون در مسیر دست یافتن به ویژگی، همراه با هورمون

های مربوطه راه تکاملی مشترکی طی شده است، در چسبیدن این چهار هورمون به گیرنده، اندکی تداخل وجود دارد. مثلاً TSH با ویژگی بسیار بالا به گیرنده TSH می چسبد، لیکن می تواند اندکی هم به گیرنده LH یا FSH متصل شود. با این چسبیدن به گیرنده هورمون های خویشاوند، گاه اثرات بیولوژی جزئی ظاهر می شود. اگر غلظت هر یک از این هورمون ها زیاد باشد، تاثیر بر خویشاوند، نمود آزمایشگاهی یا حتی بالینی پیدا می کند. افزایش بسیار زیاد hCG در دوران آبستنی، گیرنده TSH را تحریک می کند و سطح هورمون تیروئید را در خون مادر افزایش می دهد، در جبران آن، با مهار فیدباک، TSH کاهش می یابد.

دو پروتئین IGF1 و IGF2 شباهت های ساختمانی با هم دارند، اگر شکل های پیشتاز این دو فاکتور را با هم مقایسه کنیم، شباهت شان عیان تر می شود. برخلاف ویژگی بسیار بالائی که هورمون های گلیکوپروتئینی دارند، در نقطه مقابل، اعضاء خانواده انسولین / IGF تا حدی متوسط بر گیرنده های یکدیگر اثر می کنند. تومورهای هستند (مثل سارکوم ها) که مقدار بسیار زیادی پیشتازهای IGF2 تولید می کنند و این پیشتازها عمدتاً از طریق چسبیدن به گیرنده های انسولین و IGF1، باعث هیپوگلیسمی می شوند. انسولین وقتی غلظتش خیلی زیاد است نیز به گیرنده IGF1 می چسبد؛ نمود آن به صورت برخی از تظاهرات بالینی در هیپرانسولینمی مزمن قابل مشاهده است.

نمونه پراهمیت دیگر در مورد تاثیر هورمون‌ها بر گیرنده یکدیگر، رابطه هورمون پاراتیروئید (PTH) با پتید خوشاوند هورمون پاراتیروئید (PTHrP) است (فصل ۴۲۲). PTH را غده پاراتیروئید می‌سازد، در حالیکه PTHrP در جریان تکوین جنین به مقدار زیاد بیان می‌شود و تومورهای گوناگونی بعداً قادر به تولید مقدار زیادی از آن می‌شوند (فصل ۹۸). این دو هورمون در توالی اسیدهای آمینه، شباهت‌هایی با هم دارند؛ این شباهت در مناطق انتهائی آمینه بیشتر است. این دو هورمون به گیرنده PTH1R می‌چسبند؛ این گیرنده در استخوان و کلیه بیان می‌شود. در پی تولید بیش از اندازه هریک از این دو هورمون، کلسیم خون زیاد و فسفات خون کم می‌شود؛ به‌همین علت است که تنها از روی آزمایش بیوشیمیائی سرم، تمیز **پرکاری پاراتیروئید از هیپرکلسمی ناشی از بدخیمی** دشوار می‌شود. البته امروزه که آزمون‌هایی با ویژگی و حساسیت خوب، جداگانه برای PTH و PTHrP فراهم شده است، تمیز این دو از یکدیگر کار ساده‌ای است.

خانواده گیرنده‌های هسته‌ای را به دو دسته تقسیم می‌کنند. مبنای این دسته‌بندی خصوصیت ویژه آن‌هاست در چسبیدن به جا‌های معینی بر DNA.

گیرنده‌های نوع ۱ که به استروئیدها می‌چسبند و شامل گیرنده‌های زیر است:

● گیرنده گلوکوکورتیکوئید

● گیرنده مینرالوکورتیکوئید

● گیرنده آندروژن

● گیرنده استروژن

● گیرنده پروژسترون

گیرنده‌های نوع ۲ که به هورمون تیروئید، ویتامین D، اسید

رتینوئیک، و مشتقات چربی‌ها می‌چسبند، و شامل گیرنده‌های زیر

است:

● گیرنده هورمون تیروئید

● گیرنده ویتامین D

● گیرنده اسید رتینوئیک

● گیرنده Peroxisome proliferator activated

بعضی از پاره‌های فعال گیرنده‌های هسته‌ای، مثل پاره‌های

انگشتی روی دار چسبنده به DNA (معروف به zinc finger

domains) در رده‌های تکاملی جانوران، شالوده ساختمانی

خود را خوب حفظ کرده است، لیکن وجود تفاوت‌های معین در

ردیف اسیدهای آمینه همین پاره پروتئینی، باعث شده است که

توالی DNA هم حالت اختصاصی به‌خود بگیرد. پاره‌های پروتئینی

هورمون‌ها که کار چسبیدن را انجام می‌دهند، تنوع بیشتری دارند،

به‌همین دلیل مجموعهٔ مولکول‌های کوچکی که توان چسبیدن به

گیرنده‌های هسته‌ای مختلف را دارند، تنوع عظیمی پیدا می‌کند. چسبیدن هورمون به هریک از این انواع گیرنده هسته‌ای، بسیار اختصاصی است؛ البته چند استثناء وجود دارد. یکی از این استثناء ها مربوط به دو گیرنده گلوکوکورتیکوئید و مینرالوکورتیکوئید است. گیرنده مینرالوکورتیکوئید با میل فراوان به گلوکوکورتیکوئید هم می‌چسبد. برای آن که در کار کلیه مشکلی پیش نیاید، یک آنزیم در یاخته‌های لوله کلیوی، (به نام ۱۱ بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناژ) گلوکوکورتیکوئیدها را در محل بی‌اثر می‌کند، و از این راه در محل فقط مینرالوکورتیکوئیدهایی مثل آلدوسترون باقی می‌مانند تا اثر انتخابی خود را اعمال کنند. در موارد مرضی مثلاً در سندروم کوشینگ غلظت گلوکوکورتیکوئیدها آن‌چنان زیاد می‌شود که دیگر آن راه تجزیه کننده گلوکوکورتیکوئید، قادر به خنثی کردن آن نیست، سطح کورتیزول در محل، بسیار زیاد می‌شود، به گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئیدی می‌چسبد، سدیم را نگه می‌دارد و پتاسیم را دفع می‌کند. چنین وضعی در سندروم‌های ACTH نابجا، مخصوصاً عیان‌تر است (فصل ۳۹۸). نمونه دیگر "آسان‌گیری" گیرنده، گیرنده هسته‌ای استروژن است. این گیرنده به تعداد بسیار زیادی از مواد می‌چسبد؛ برخی از آن‌ها حتی شباهت ساختمانی

اندکی به چسبانه اختصاصی آن - استرادیول - دارند. با همین خصوصیت است که گیرنده استروژن توسط استروژن‌های محیطی نظیر Octylphenol، Resveratrol، و بسیاری از هیدروکربن‌های آروماتیک دیگر فعال می‌شود. دانشمندان با غنیمت شمردن همین آسان‌گیری گیرنده استروژن، توانسته‌اند هم آگونیست و هم آنتاگونیست‌هایی برای آن بسازند. یک آنتاگونیست مفید آن تاموکسیفن است و یک تغییردهنده انتخابی پاسخ استروژن، رالوکسیفن نام دارد. این هر دو، جزء داروهای سودمند پرمصرف هستند. این مواد، شالوده فضائی گیرنده استروژن را به نحوی تغییر می‌دهند که رابطه گیرنده با اجزاء ماشین رونویسی را دگرگون می‌کنند و از همین راه آن تاثیر اختصاصی‌شان بروز پیدا می‌کند.

ساختن هورمون و آماده کردن آن

هورمون‌های پتیدی و گیرنده آن‌ها با بیان ژن‌های مربوطه، طبق روال کلاسیک مشخصی ساخته می‌شوند: اول رونویسی است، بعد mRNA مخصوصی ساخته می‌شود، از روی آن پروتئین تولید می‌شود، در یک یا چند فرایند بعدی، این مولکول پروتئینی آماده می‌شود، مولکول‌های حاصله در درون یاخته دسته‌بندی می‌شوند، سرانجام در غشاء ادغام یا به بیرون ترشح می‌شوند.

بسیاری از هورمون‌های پروتئینی در ابتداء به صورت پیشتازی بزرگ تولید می‌شوند، سپس تجزیه می‌شوند تا هورمون (های) فعال از دل آن بیرون بیاید. چند نمونه ذکر می‌شود. پرواوپیوملانوکورتین (POMC) به ACTH. پروگلوکاگن به گلوکاگن، پروانسولین به انسولین، و پرو PTH به PTH. برخی از این پیشتازها، مثل POMC و پروگلوکاگن، با تجزیه خود هر کدام چند ماده دارای اثر بیولوژیک متفاوت می‌سازند. به عنوان مثال پروگلوکاگن هم گلوکاگن می‌سازد، هم پتید گلوکاگن مانند ۱ (GLP1) و هم چند پتید دیگر. پیشتازهای هورمون‌ها قاعداً فاقد اثر بیولوژیک‌اند، این یک مزیت است، زیرا در امر آماده کردن هورمون یک مرحله کنترلی دیگر اضافه شده است. فقط هورمون-های پتیدی نیستند که از اول پروهورمون‌ند، بعد به هورمون تبدیل می‌شوند. برخی از استروئیدها (تستوسترون به دی‌هیدرو تستوسترون) و هورمون تیروئید (T4 به T3) هم چنین وضعی دارند.

جریان آماده کردن پیشتاز پتیدی، در درون یاخته ارتباط تنگاتنگی با مسیرهایی دارد که برای دسته‌بندی آن‌ها طی می‌شود: پروتئین‌ها به درون وزیکول‌هایی برده می‌شوند که آنزیم‌های لازم برای تجزیه آن را دارند؛ پس از یک یا چند مرحله تقسیم پی‌درپی،

پروتئین حاصله به نحو خاصی تا می خورد، بعد به درون وزیکول ترشحی رانده می شود. هورمونی که قرار است ترشح شود در درون رتیکولوم اندوپلاسمیک جابجا می شود؛ هادی این جابجائی قطعه نشاندار انتهای آمینه آن است؛ این قطعه در پایان از مولکول هورمون جدا می شود. گیرنده های سطحی در درون غشاء جاسازی می شوند؛ این کار توسط قطعات کوتاهی از اسید آمینه های هیدروفوب که در درون دولایه چربی غشاء جابخوش می کنند، انجام می شود. هورمون ها و گیرنده ها هنگام جابجائی در گُلژی و رتیکولوم اندوپلاسمیک، دستخوش چندین تغییر پس از ترجمه می شوند. این تغییرات شامل اضافه کردن قندهای ساده (گلیکوزیلاسیون) و فسفات (فسفوریلایسیون) است. با این تغییرات، شکل فضائی پروتئین تغییر می کند، نیمه عمرشان در خون کم و زیاد، و فعالیت بیولوژیک شان دگرگون می شود.

پیش از هورمون های استروئیدی، کلسترول است. اکثر هورمون های استروئیدی با ایجاد تغییرات در مولکول کلسترول ساخته می شوند. چندین مرحله آنزیمی منظم پی در پی، وارد عمل می شوند تا تستوسترون (فصل ۴۰۳)، استرادیول (فصل ۴۰۴)، کورتیزول (فصل ۳۹۸)، و ویتامین D (فصل ۴۲۱) ساخته شود.

همین تعداد مراحل استروئیدسازی، زمینه مناسبی است برای وقوع انواع بیماری‌های ژنتیکی و اکتسابی در مسیر آن.

ژن‌های اندوکرینی، مثل بسیاری از ژن‌های دیگر دارای "عناصر DNA تنظیم کننده" هستند. تفاوت در این است که این عناصر تحت کنترل دقیق و ظریف خود هورمون‌ها قرار دارند؛ به عبارت دیگر عناصر پاسخدهی ویژه‌ای نسبت به هورمون‌ها وجود دارد. به عنوان مثال ژن TSH توسط هورمون‌های تیروئید مهار و متوقف می‌شود؛ این کار توسط گیرنده هورمون تیروئید (TR) که عضوی از خانواده گیرنده‌های هسته‌ای است انجام می‌شود. برای بیان ژن آنزیم استروئیدساز، حضور چند فاکتور رونویسی خاص نظیر فاکتور استروئید ساز ۱ (SF1) ضروری است؛ این فاکتورها در همراهی با دستوراتی که هورمون‌های تروفیک (مثل ACTH یا LH) صادر می‌کنند، کار خود را انجام می‌دهند. به محض به فعالیت در آمدن این جریان، SF1 کار خود را به عنوان سرور همه تنظیم کننده‌ها شروع می‌کند، مجموعه‌ای بزرگ از ژن‌ها را به حرکت در می‌آورد و باعث بیان آن‌ها می‌شود؛ محصول این ژن‌ها همان مواد اولیه‌ای است که برای استروئیدسازی و راه افتادن راه‌های متابولیک مربوطه برای ساختن این یا آن استروئید لازمند. در مورد برخی از هورمون‌ها، امر تنظیم در همان مرحله ترجمه، آن هم با

کفایت خوب انجام می‌شود. تولید انسولین گرچه نیازمند رونویسی از ژنی آماده است، لیکن عمدتاً در دو مرحله ترجمه و ترشح، آن هم در پاسخ به سطح گلوکز یا اسید آمینه‌های خون تنظیم می‌شود.

ترشح، جابجائی، و تجزیه هورمون‌ها

سطح هورمون در خون توسط دو عامل تعیین می‌شود:

میزان ترشح و نیمه عمر آن. هورمون‌های پپتیدی (مثل GnRH

انسولین، هورمون رشد) پس از پشت سر گذاشتن مرحله آماده شدن پروتئین اولیه، در گرانول‌های ترشحی ذخیره می‌شوند.

گرانول‌های ترشحی هر وقت کامل شدند به زیر غشای یاخته رانده می‌شوند و منتظر می‌مانند تا دستور ترشح هورمون مربوطه صادر

شود. در اکثریت موارد، محرک ترشح هورمون، یا هورمونی آزاد کننده است یا دستوری عصبی که باعث تغییر سریع در فعالیت

کانال دارای دریچه ولتاژی می‌شود یا غلظت کلسیم درون یاخته

را به سرعت تغییر می‌دهد؛ نتیجه آن پیوستن گرانول ترشحی است

به غشاء پلاسمائی. پس از آن محتویات گرانول به محیط خارج

یاخته و به درون گردش خون ریخته می‌شود. برعکس آن، هورمون

های استروئیدی به محض تولید به درون گردش خون راه پیدا می

کنند. بنابراین میزان ترشح آن‌ها رابطه نزدیکی با میزان تولیدشان

دارد. به این نمونه توجه کنید. ACTH و LH با به فعالیت درآوردن پروتئین StAR (پروتئین تنظیم کننده سریع استروئیدسازی) ، استروئیدسازی را شروع می کنند. این پروتئین، کلسترول را به درون میتوکندری می برد. مرحله های آنزیمی سرعت نگاه دار راه استروئیدسازی (مثل آنزیم تجزیه کننده زنجیره جانبی کلسترول، CYP11A1) هم در این امر دخالت می کنند.

سرعت ازبین رفتن تاثیر هورمون، به دو عامل بستگی دارد: جابجائی هورمون و تجزیه آن. تاثیر بعضی از هورمون ها زودگذر است (مثل سوماتواستاتین)، تاثیر برخی دیگر مدتی طولانی دوام می کند (مثل TSH). سوماتواستاتین عملاً روی همه بافت ها اثر می کند، عمر کوتاه آن، مزیتی برای بدن است، زیرا می تواند غلظت و تاثیر آن را در همان محل تحت کنترل خود در بیاورد. دانشمندان توانسته اند با ایجاد تغییراتی در ساختمان مولکولی سوماتواستاتین، مانع نابودی سریع آن شوند و داروی مفیدی با اثر درازمدت به نام Octreotide بسازند (فصل ۳۹۲). در نقطه مقابل آن TSH قرار می گیرد که اختصاصاً فقط بر غده تیروئید اثر می کند. نیمه عمر طولانی TSH ، سطح نسبتاً با ثباتی در سرم ایجاد می کند، و این درحالی است که ترشح TSH ضربانی است.

در درمان جانشینی با هورمون‌ها، برای آن که به حالت فیزیولوژیک نزدیک شویم، باید از نیمه عمر هورمون مربوطه در خون آگاه باشیم. با این آگاهی است که می‌توانیم دفعات دوز را تعیین کنیم و دریابیم که چه موقع به سطح خونی ثابتی می‌رسیم؛ همه این‌ها به سرعت تجزیه هورمون مرتبط است. مثلاً نیمه عمر T4 در خون، هفت روز است. بنابراین بیش از یک ماه وقت لازم است تا سطح این هورمون به حالت ثابت تازه‌ای برسد، و تجویز یکبار در شبانه روز آن هم، کفایت می‌کند. در مقابل آن، T3 نیمه عمری یک روزه دارد. با تجویز آن، سطح هورمون در خون خیلی بالا/پائین می‌رود، لذا باید آن را دو تا سه بار در روز به بیمار داد. گلوکوکورتیکوئیدهای صنعتی هم نیمه عمر بسیار متنوع و متفاوتی دارند. آن‌هایی که نیمه عمر طولانی‌تری دارند (مثل دگزامتازون) محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال را بیشتر سرکوب می‌کنند اکثر هورمون‌های پروتئینی (نظیر ACTH, GH, پرولاکتین، PTH، و LH) نیمه عمر نسبتاً کوتاه (کمتر از بیست دقیقه‌ای) دارند. به همین دلیل غلظت آن‌ها در خون، با ترشح، تند بالا می‌رود و با تجزیه، سریع پائین می‌آید. دفعات ضربان ترشحی و ارتفاع هر ضربان این هورمون‌ها را تنها هنگامی می‌توان دقیق تعیین کرد که در مدتی طولانی (۸ الی ۲۴ ساعته) مکرر، مثلاً هر ده دقیقه یا

کمتر، یک نمونه از خون بیمار بگیرید و سطح هورمون را در همه آن نمونه‌ها اندازه بگیرید. در کارهای بالینی انجام چنین کاری عملاً ممکن نیست. به جای آن هر حدود سی دقیقه یکبار، سه یا چهار نمونه خون با حجم مساوی را با هم مخلوط می‌کنند و سطح هورمون را در آن نمونه مخلوط اندازه می‌گیرند. در غیر این صورت در هنگام تفسیر نتیجه آزمایش باید دامنه طبیعی نسبتاً وسیع‌تری را مدنظر قرار داد.

همان تجزیه سریع هورمون، در برخی از موارد بالینی سودمند است. مثلاً PTH را در نظر بگیرید. نیمه عمر کوتاه آن به جراح کمک می‌کند تا در همان جلسه عمل، بفهمد آیا آدنوم پاراتیروئید را به طور کامل برداشته است یا نه. در مواردی که احتمال وجود چند آدنوم پاراتیروئید، یا هیپرپلازی غده‌های پاراتیروئید مطرح است، مثلاً در مورد نئوپلازی اندوکروینی چندگانه (MEN) یا نارسائی کلیه، اهمیت تشخیصی این کار مخصوصاً زیاد است.

بسیاری از هورمون‌ها همراه با پروتئین‌های چسبنده در خون می‌چرخند. چند نمونه ذکر می‌شود:

(۱) - T4 و T3 به گلوبولین چسبنده به تیروکسین (TBG)، آلبومین و پره‌آلبومین چسبنده به تیروکسین (TBPA) می‌چسبند.

(۲) - کورتیزول به گلبولین چسبنده به کورتیزول (CBG) می چسبد.

(۳) - آندروژن ها و استروژن ها به گلبولین چسبنده به هورمون های جنسی (SHBG) می چسبند.

(۴) - IGF1 و IGF2 به چندین پروتئین چسبنده به IGF (IGFBP) ها می چسبند

(۵) - هورمون رشد با پروتئین چسبنده به هورمون رشد (GHBP) کنش/واکنش دارد. این پروتئین چسبنده، بخشی از پاره خارج یاخته ای گیرنده هورمون رشد است.

(۶) - آکتیوین به فولیستاتین می چسبد.

این کنش/واکنش ها چند فایده دارد:

- مخزنی ذخیره ای برای هورمون فراهم می کند

- مانع تجزیه سریع هورمون های چسبیده می شود

- رسیدن هورمون به بعضی جاها را محدود می کند (مثل

IGFBP ها)

- سطح هورمون نچسبیده یا "آزاد" را متعادل نگه میدارد.

معلوم شده پروتئین های چسبنده ناهنجاری های متنوعی

پیدا می کنند، اکثر آن ها عواقب بالینی ندارند، ولی ممکن است

تفسیر نتایج آزمایشات را دشوار کنند. مثلاً کمبود TBG سطح

هورمون های تیروئید را به شدت کم می کند، ولی غلظت T4 و T3

آزاد طبیعی باقی می ماند. بیماری کبد و برخی از داروها نیز سطح پروتئین چسبنده را تغییر می دهند (مثلاً استروژن، TBG را زیاد می کند)، برخی هم هورمون ها را از پروتئین چسبنده جدا می کنند (مثلاً سالسالات T4 را از TBG جدا می کند). کلاً تنها هورمون نچسبیده است که به گیرنده متصل می شود و بر آن تاثیر می گذارد و باعث پاسخی بیولوژیک می شود. بالا و پائین رفتن کوتاه مدت پروتئین های چسبنده، غلظت بخش آزاد هورمون را تغییر می دهد، مکانیسم فیدبک وارد میدان می شود و بهم ریختگی را جبران می کند. تغییرات SHBG در زنان استثنائی است بر این مکانیسم جبرانی خودبخودی. زمانی که در اثر مقاومت نسبت به انسولین یا زیادی آندروژن، غلظت SHBG کم می شود، غلظت تستوسترون آزاد (نچسبیده) افزایش می یابد و در زنان مبتلاء به سندروم تخمدان پلی کیستی، بالقوه می تواند باعث هیرسوتیسم شود. (فصل ۴۰۶). در زنان، زیادی سطح تستوسترون آزاد نمی تواند مکانیسم فیدبک جبرانی کافی برای اصلاح آن فراهم کند، زیرا در زنان این استروژن است که تنظیم کننده اصلی محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - تخمدان است، نه تستوسترون.

یک استثنای دیگر در مورد فرضیه هورمون نچسبیده، به Megalin ربط پیدا می کند. مگالین یکی از اعضای خانواده گیرنده

LDL است. مگالین روی غشاء بسیاری از یاخته‌های پوششی وجود دارد. کارش عبارتست از راه انداختن اندوسیتوز؛ در واقع گیرنده اندوسیتوزی است. در اندوسیتوز مواد زیر دخالت دارد: تیروگلوبولین، ناقل چسبیده به ویتامین A و D، SHBG چسبیده به آندروژن‌ها و استروژن‌ها. پروتئین‌های ناقل پس از آن که به درون یاخته برده شدند، در درون لیزوزوم‌ها تجزیه می‌شوند، هورمون‌های چسبیده به آن‌ها در درون یاخته رها می‌شوند. برای هورمون‌های تیروئید، جابجاکننده‌های غشائی دیگری هم یافته‌اند.

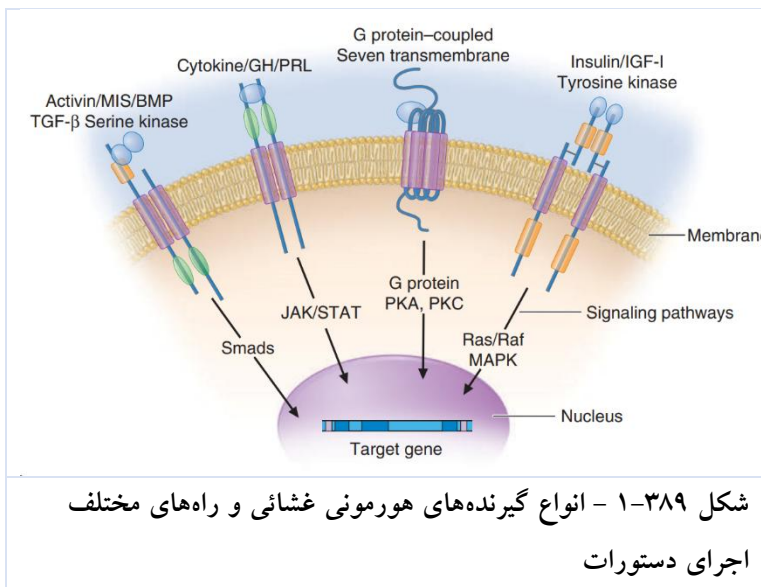
تجزیه هورمون یکی از مکانیسم‌های پراهمیت تنظیم موضعی غلظت آن‌هاست. همان‌طور که در بالا به آن اشاره شد، دهیدروژناز ۱۱ بتا هیدروکسی استروئید در یاخته‌های لوله کلیوی، گلوکوکورتیکوئیدها را بی‌اثر می‌کند و مانع می‌شود که این دسته از هورمون‌ها بر گیرنده مینرالوکورتیکوئیدی اثر بکنند. یُدکن‌های هورمون تیروئید (Deiodinase ها)، T4 را به T3 تبدیل می‌کنند و می‌توانند T3 را بی‌اثر کنند. در جنینی که دختر است، با دخالت پر قدرت اسید رتینوئیک، یاخته‌های ژرمینال اولیه تکثیر پیدا می‌کنند و وارد میئوز می‌شوند، در حالی که در بیضه جنینی که پسر است، سطح آنزیم Cyp26b1 بسیار زیاد می‌شود؛ این آنزیم اسید رتینوئیک را تجزیه می‌کند، یاخته‌های ژرمینال اولیه بیضه

در حال تکوین، از این محرک پر قدرت محروم می ماند و نمی تواند وارد مرحله تقسیم میئوزی شود.

اثر هورمون از راه گیرنده ها

گیرنده هورمون ها را به دو دسته تقسیم می کنند: گیرنده- های غشائی و گیرنده های هسته ای. گیرنده های غشائی اصلاً به هورمون های پپتیدی و کاتکول آمین ها می چسبند. گیرنده های هسته ای به مولکول های کوچکی می چسبند که قادرند از غشاء یاخته بگذرند، مثل استروئیدها و ویتامین D. چند اصل کلی در مورد کنش/واکنش های گیرنده هورمون ها، چه غشائی، چه هسته- ای، صدق می کند. چسبیدن اختصاصی هورمون ها به گیرنده ها، و میل ترکیب آن ها کلاً مطابق محدوده غلظتی هورمون فعال در خون است. هورمون های آزاد با غلظت شان کم شان، (معمولاً در محدوده 10^{-12} الی 10^{-9} مول) در یک واکنش دوجانبه، به سرعت به گیرنده می چسبند و از آن جدا می شوند، به نحوی که اشغال گیرنده در هر لحظه، تابعی از غلظت هورمون و میل ترکیبی گیرنده نسبت به آن هورمون است. تعداد گیرنده های بافت های هدف مختلف، بسیار باهم تفاوت دارد. همین تفاوت تعداد گیرنده، یک عامل تعیین کننده مهم پاسخ هر بافت خاص به هورمون موجود در خون است. به عنوان مثال گیرنده ACTH تقریباً منحصراً در قشر

آدرنال وجود دارد و گیرنده LH عمدتاً در گنادها یافت می‌شود. در مقابل آن انسولین و گیرنده هورمون تیروئید در سرتاسر بدن وجود دارند و این پراکندگی وسیع، نشان می‌دهد که همه بافت‌ها نیازمند واکنش‌های متابولیک هستند.



گیرنده‌های غشائی

گیرنده غشائی هورمون‌ها دارای چند دسته اصلی‌اند (شکل ۳۸۹-۱):

- گیرنده‌های همبسته با پروتئین G (GPCR) دارای هفت پاره داخل غشائی
- گیرنده‌های تیروزین کینازی

● گیرنده‌های سیتوکینی

● گیرنده‌های سرین کینازی

خانواده گیرنده همبسته با پروتئین G با هفت پاره داخل

غشائی به مجموعه عظیمی از هورمون‌ها، شامل پروتئین‌های بزرگ

(مثل LH و PTH)، پپتیدهای

GPCR

G protein-coupled receptor

گیرنده همبسته با پروتئین G

کوچک (مثل TRH،

سوماتواستاتین)، کاتکول-

آمین‌ها(اپی نفرین، دوپامین)، و حتی مواد معدنی (مثلاً کلسیم)

می‌چسبند. اندازه بخش‌هایی خارج یاخته‌ای گیرنده‌های GPCR

بسیار متفاوت است؛ محل اصلی چسبیدن هورمون‌های بزرگ،

همین پاره‌های خارج یاخته‌ای هستند. بخش‌های داخل غشائی که

در درون غشای دولایه چربی قرار گرفته است، از بیرون تا درون

امتداد دارد و از پاره‌های پروتئینی مارپیچ آلفای هیدروفوب

تشکیل شده است. می‌گویند این پاره‌های پروتئینی، همانند برخی

از کانال‌ها، دایره‌وار کنارهم قرار می‌گیرند و حفره‌ای در درون

خود بوجود می‌آورند که چسبانه‌های کوچکی در آن جا می‌گیرند.

با چسبیدن هورمون به این پاره‌ها، شکل فضائی‌شان تغییر می‌کند؛

این تغییرات به نوبه خود تغییراتی ساختمانی در پاره‌های درون

یاخته‌ای ایجاد می‌کنند پاره‌های درون یاخته‌ای، لنگرگاه پروتئین - های G هستند.

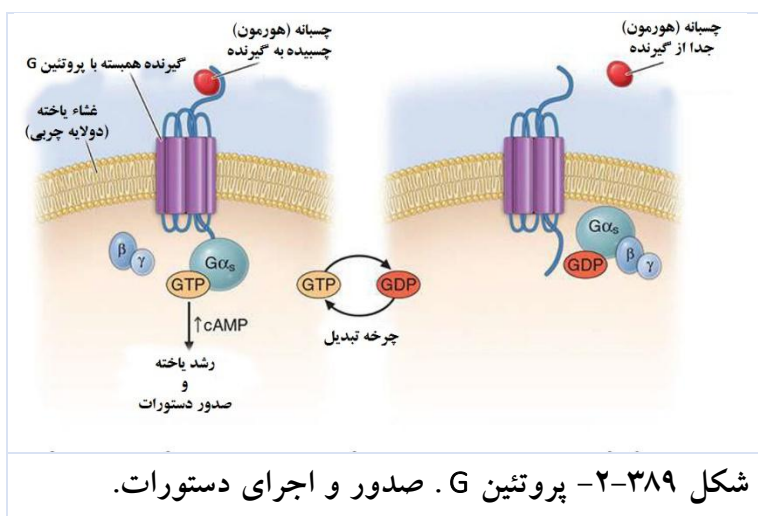
پاره پروتئینی Protein domain

عبارتست از بخشی از زنجیره پلی‌پپتیدی پروتئین‌ها. این بخش خود قادر به باثبات نگهداشتن خود است و جدا از بخش‌های دیگر تا می‌خورد. هر پاره پروتئینی، ساختمان سه بعدی خاصی می‌سازد و به صورت نواری یا مارپیچ در می‌آید.



خانواده بزرگ پروتئین‌های G را چون به نوکلئوتیدهای گوانین (GDP و GTP) می‌چسبند، به این نام می‌خوانند. پروتئین‌های G با گیرنده‌های پرشمار و متنوع راه‌های اجرای دستورات (Signalling Pathway) همبسته می‌شوند. پروتئین G مجموعه‌ای متشکل از سه مولکول متفاوت α و $\beta\gamma$ است (شکل ۳۸۹-۲). جزء α حاوی جایگاه چسبنده به نوکلئوتید گوانین و دارای GTPase ذاتی است که GTP را به GDP هیدرولیز می‌کند. جزء $\beta\gamma$ محکم به جزء α چسبیده است، و فعالیت آن را تغییر می‌دهد و در عین حال دارای راه صدور/اجرای دستورات ویژه خود است. فعالیت پروتئین G توسط یک چرخه تنظیم می‌شود؛ این چرخه شامل هیدرولیز GTP

و کنش/واکنش دینامیک سه جزء α و $\beta\gamma$ است. با چسبیدن هورمون به گیرنده، GDP جدا می‌شود، زمینه جدا شدن $G\alpha$ از مجموعه $\beta\gamma$ و چسبیدن آن به GTP را فراهم می‌کند. تحت این شرایط، جزء $G\alpha$ به فعالیت درمی‌آید و واسطه صدور دستوراتی می‌شود، که در جریان آن آنزیم‌های گوناگون، نظیر سیکلاز آدنیلات و فسفولیپاز C دخالت دارند. هیدرولیز GTP به GDP، شرایط را برای چسبیدن به دوجزء $\beta\gamma$ فراهم می‌کند و وضع به همان حالت غیرفعال برمی‌گردد. پروتئین‌های G با سایر پروتئین‌های یاخته، از جمله با کینازها، کانال‌ها، گیرنده‌های کینازی همبسته با پروتئین G (GRK)، و آرس‌تین‌ها کنش/واکنش پیدا می‌کند، و واسطه صدور دستوراتی نظیر خشی ماندن گیرنده و راه افتادن آن چرخه می‌شود.



آنچه در شکل ۳۸۹-۲ می بینید، یک نمونه است. GPCR چسبیده به هورمون باعث می شود GDP جدا شود، شرایط را برای چسبیدن $G\alpha$ به GTP فراهم می کند تا از دو جزء چسبیده بهم $\beta\gamma$ جدا شود. GTP چسبیده به $G\alpha$ با فعال کردن آدنیلیل سیکلاز، تولید cAMP را افزایش می دهد و از این طریق، "راه پروتئین کیناز A" را به فعالیت در می آورد. راه اجرای دستورات دیگری هم که در شکل فوق نشان داده نشده است، توسط مجموعه $\beta\gamma$ فعال می شود. وقتی GTP توسط GTPase ذاتی خودش به GDP تبدیل می شود، مجموعه $\beta\gamma$ دوباره با $G\alpha$ مجموعه چسبیده به GDP یکی می شود و مجموعه به حالت غیرفعال در می آید. در پائین تر توضیح داده می شود که ظهور جهش هائی در $G\alpha$ که فعالیت GTPase ی آن را حذف می کند، منجر به فعال ماندن خودبخودی راه صدور و اجرای دستورات گیرنده می شود، زیرا $G\alpha$ چسبیده به GTP نمی تواند خود را به حالت غیرفعال چسبیده به GDP در بیاورد.

جهش در GPCR ها که ارتباط گیری آن با پروتئین های G را دگرگون می کند، باعث بیماری های اندوکرینی متنوعی می شود (جدول ۳۸۹-۲). جهش هائی که کار گیرنده را حذف می کنند (جهش های حذف کار)، عموماً ژنی مغلوبند و راه صدور و اجرای دستورات هورمونی مربوطه را از فعالیت می اندازند.

بسیاری از این گیرنده ها در دوره جنینی برای رشد و نمو، بعداً هم برای صدور و اجرای دستورات ضروری‌اند، به همین دلیل تظاهرات بالینی آن‌ها شبیه سندروم‌های نارسائی غدد اندوکرین است (مثلاً جهش در گیرنده LH ، FSH ، و TSH). جهش‌های فعال-سازی پیچیده‌ترند. تعدادی از **جهش‌های فعال‌ساز** آن‌چنان تغییری در شکل فضائی GPCR ایجاد می‌کنند که به شکل فعال در می‌آیند، گوئی مثل حالت طبیعی، هورمون به آن چسبیده باشد. این جهش-های فعال ساز، راه صدور و اجرای دستورات را دائم در حال فعالیت نگه می‌دارند. همبسته شدن با پروتئین G، راه‌های اجرای دستورات یاخته را تحریک می‌کند، در این نوع آشفتگی‌ها، رایج-ترین راه از طریق CAMP و پروتئین کیناز A است. هرگاه این جهش‌ها در یاخته‌های ژرمینال اتفاق بیفتد، مرض حاصله ارثی می‌شود و در همان اوایل زندگی خودنمائی می‌کند (مثلاً در گیرنده LH و TSH). امکان دارد گاه و بیگاه یاخته سوماتیکی دچار چنین جهش‌هایی شود و کلونی بزرگ از یاخته‌های پرکار بوجود بیاورد.

جدول ۳۸۹-۲ - علل ژنتیکی بیماری‌های گیرنده پروتئین G	
LH	
هیپوپلازی یاخته لیدیگ (پسران)	بیماری
مغلوب اتوزومی، جهش‌های حذف فعالیت	مبنای ژنتیک

بیماری	آمنوره اولیه، مقاومت به LH (دختران)
مبنای ژنتیک	مغلوب اتوزومی، جهش‌های حذف فعالیت
بیماری	بلوغ زودرس پسرانه خانوادگی (پسران)
مبنای ژنتیک	غالب اتوزومی، جهش‌های فعال ساز
بیماری	آدنوم یاخته لیدیگ، بلوغ زودرس (پسران)
مبنای ژنتیک	تک گیر، جهش‌های فعال ساز
FSH	
بیماری	نارسائی تخمدان از نوع هیپرگنادوتروپینی (دختران)
مبنای ژنتیک	مغلوب اتوزومی، جهش‌های حذف فعالیت
بیماری	هیپواسپرمی (پسران)
مبنای ژنتیک	مغلوب اتوزومی، جهش‌های حذف فعالیت
بیماری	هیپراستیمولاسیون تخمدان (دختران و زنان)
مبنای ژنتیک	تک گیر، جهش‌های فعال ساز
TSH	
بیماری	کم کاری مادرزادی تیروئید، مقاومت به TSH
مبنای ژنتیک	مغلوب یا غالب اتوزومی، جهش‌های حذف فعالیت
بیماری	پرکاری غیر خودایمنی خانوادگی تیروئید

مبنای ژنتیک	غالب اتوزومی، جهش‌های فعال ساز
بیماری	آدنوم پرکار تیروئید
مبنای ژنتیک	تک گیر، جهش‌های فعال ساز
GnRH	
بیماری	هیپوگنادی هیپوگنادوتروپینی
مبنای ژنتیک	مغلوب اتوزومی، جهش‌های فعال ساز
Kisspeptin	
بیماری	هیپوگنادی هیپوگنادوتروپینی
مبنای ژنتیک	مغلوب اتوزومی، جهش‌های حذف فعالیت
بیماری	بلوغ زودرس
مبنای ژنتیک	غالب اتوزومی، جهش‌های فعال ساز
Prokineticin	
بیماری	بلوغ زودرس
مبنای ژنتیک	تک گیر، جهش‌های فعال ساز
TRH	
بیماری	کم کاری مرکزی تیروئید
مبنای ژنتیک	مغلوب اتوزومی، جهش‌های حذف فعالیت
GHRH	
بیماری	کمبود هورمون رشد

مبنای ژنتیک	مغلوب اتوزومی، جهش‌های حذف فعالیت
PTH	
بیماری	کندرو دیسپلازی Blomstrand
مبنای ژنتیک	مغلوب اتوزومی، جهش‌های حذف فعالیت
بیماری	کندرو دیسپلازی متافیزی Jensen
مبنای ژنتیک	غالب اتوزومی، جهش‌های فعال ساز
گیرنده حساس به کلسیم	
بیماری	هیپرکلسمی هیپوکلسیوری خانوادگی
مبنای ژنتیک	مغلوب اتوزومی، جهش‌های حذف فعالیت
بیماری	هیپرپاراتیروئید نوزادی شدید
مبنای ژنتیک	مغلوب اتوزومی، جهش‌های حذف فعالیت
بیماری	هیپرکلسیوری هیپوکلسمیک خانوادگی
مبنای ژنتیک	غالب اتوزومی، جهش‌های فعال ساز
گیرنده آرژنین وازوپرسین ۲	
بیماری	دیابت بی مزه نفروژنیک
مبنای ژنتیک	وابسته به X ، جهش‌های حذف فعالیت
بیماری	SIADH نفروژنیک
مبنای ژنتیک	وابسته به X ، جهش‌های فعال ساز

ACTH	
مقاومت به ACTH خانوادگی	بیماری
مغلوب اتوزومی، جهش‌های حذف فعالیت	مبنای ژنتیک
سندروم کوشینگ ناوابسته به ACTH	بیماری
تک گیر، جهش‌های فعال ساز	مبنای ژنتیک
ملانوکورتین ۴	
چاقی شدید	بیماری
غالب مشترک، جهش‌های حذف فعالیت	مبنای ژنتیک

انواع و اقسام جهش در گیرنده TSH، همه نوع عواقب بالینی احتمالی ناشی از جهش در گیرنده همبسته با پروتئین G (GPCR) را نمایان می سازد. جهش‌های مغلوب حذف فعالیت در گیرنده TSH باعث کم کاری مادرزادی تیروئید، هیپوپلازی غده تیروئید، و مقاومت نسبت به TSH می شود. نتیجه آزمایش این بیماران شبیه کم کاری اولیه تیروئید، با T4 پائین ، و TSH بالا است. در نقطه مقابل، جهش فعال ساز در یاخته ژرمینال، باعث پرکاری مادرزادی می شود. این بیماری غالب اتوزومی است، زیرا پیدایش جهش فعال ساز تنها در یک آلل گیرنده TSH کافی است تا یاخته ها پرکار شوند و بیماری بوجود آید. چون در یکایک

یاخته‌های تیروئید، گیرنده‌های TSH فعال می‌شوند، غده تیروئید یکنواخت بزرگ و پرکار می‌شود، نمای آسیب‌شناسی آن همانی می‌شود که در بیماری Graves مشاهده می‌کنیم. این بیماری غیرمعمول، در شیرخوارگی آشکار می‌شود و باید آن را از سندروم بالینی شایع‌تری تمیز داد که در فرزندان مادران مبتلا به گریوز، چه فعال، چه درمان شده خاموش، اتفاق می‌افتد و آن ناشی از عبور آنتی‌بادی‌های محرک تیروئید از طریق جفت مادر به جنین است. هرگاه جهش فعال ساز گیرنده TSH سال‌ها پس از تولد در بافت سوماتیک اتفاق بیفتد، تیروسیست‌های حاوی این جهش، تکثیر پیدا می‌کنند و به صورت مجموعه بزرگی در می‌آیند، سرانجام به گره تیروئید پرکار تبدیل می‌شوند. خوب است همین جا گفته شود که پیدایش جهش سوماتیک در $Gs\alpha$ هم نمای بالینی مشابهی ایجاد می‌کند. در این مورد $Gs\alpha$ GTPase از فعالیت می‌افتد و امکان تبدیل GTP به GDP از بین می‌رود. لذا در این رده یاخته‌های خاص، راه صدور و اجرای دستورات مربوط به $Gs\alpha$ دائم فعال باقی می‌ماند، حالتی شبیه تحریک مداوم توسط TSH اتفاق می‌افتد؛ اینجا هم، آن کلون یاخته تکثیر پیدا می‌کند، به صورت توده‌ای بزرگ در می‌آید و نمود بالینی آن پیدایش گره خودمختار در تیروئید است. حدود یک سوم گره‌های پرکار ("داغ") خودمختار

تیروئید در یکی از این دو جا، داری جهش‌های تک‌گیر هستند: گیرنده TSH یا G_{α} . (جهش در گیرنده TSH شایع‌تر است).

جهش G_{α} در بافت‌های غیر از تیروئید هم باعث بیماری اندوکرینی می‌شود. به عنوان مثال، جهش G_{α} در سوماتوتروپ‌های هیپوفیز، مثل تحریک با هورمون آزاد کننده هورمون رشد (GHRH) عمل می‌کند و باعث پیدایش آدنوم‌های سازنده هورمون رشد و آکرومگالی می‌شود. به ندرت جهش در اجزای دیگر راه پروتئین کیناز A سوماتوتروپ‌ها نیز می‌تواند آدنوم‌های سازنده هورمون رشد بوجود آورند. جهش در G_{α} در مراحل اولیه تکوین جنین (که معمولاً در این جا به صورت موزائیک است)، باعث سندروم McCune-Albright می‌شود (فصل ۴۱۲). نمای بالینی آن متنوع است، زیرا فعال شدن راه پروتئین G در بافت‌های مختلف، اثر هورمون‌های مختلف (PTH, MSH, TSH, GHRH) را تقلید می‌کند.. جهش‌های G_{α} حذف فعالیت در یاخته‌های ژرمینال، دامنه‌ای وسیع از بیماری‌ها ایجاد می‌کنند که به شیوه‌های پیچیده به ارث می‌رسند و نمود بالینی گوناگونی پیدا می‌کنند، زیرا جایگاه ژن آن‌ها به این وابسته است که از مادر آمده است یا از پدر (فصل ۴۱۰). استئودیستروفی ارثی آلبرایت (AHO)، هیپوپاراتیروئیدی

کاذب کاذب (PPHP)، و هیپوپاراتیروئید کاذب نوع 1b ، 1c و ۲ جزء این دسته از بیماری‌ها هستند.

گیرنده‌های تیروزین‌کیناز اجرای دستورات انسولین و فاکتورهای رشد گوناگون ، نظیر IGF، فاکتور رشد اپیدرم، فاکتور رشد عصب، فاکتور رشد پلاکتی، و فاکتور رشد فیروبلاست را به عهده دارند. پاره‌های خارج یاخته سرشار از سیستین آن، همان جایگاه‌های چسبیدن فاکتورهای رشد است. این دسته از گیرنده ها پس از آن که چسبانه به آن متصل شد، خود را فسفوریله می کنند، با پروتئین‌های حد واسطه درون یاخته، پروتئین‌هایی مثل Shc و سوبسترای‌های گیرنده انسولین (IRS) وارد کنش می‌شوند. در مورد گیرنده انسولین باید گفت که کینازهای متعددی را به فعالیت در می‌آورند؛ در بین همه آن‌ها می توان از راه Raf-Ras-MAPK و Akt/protein kinase B نام برد. گیرنده های تیروزین کیناز نقش برجسته ای در رشد و تمایز یاخته‌ها دارند و بر متابولیسم واسطه ای هم بسیار موثرند.

گیرنده هورمون رشد و پرولاکتین به خانواده گیرنده سیتوکین تعلق دارند. این گیرنده‌ها هم همانند گیرنده‌های تیروزین کیناز، پس از اتصال چسبانه به آن‌ها با کیناز درون یاخته، کیناز های Janus (JAK ها) وارد کنش/واکنش می‌شوند. اعضاء خانواده

STAT را فسفوریله و بر راه‌های دیگر از جمله Ras ، PI3-K ، و MAPK هم اثر می‌کنند. پروتئین‌های فعال شده STAT به درون هسته برده و باعث بیان ژن‌های هدف می‌شوند.

گیرنده‌های سرین کیناز واسطه تاثیر آکتیوین‌ها، $TGF \beta$ ، هورمون آنتی مولرین (با نام دیگر ماده مهارکننده مجرای مولر)، و BMP هستند. گیرنده‌های این خانواده، دارای دو جزء نوع I و II ، دستورات را از طریق پروتئین‌هایی به نام *smads* اجراء می‌کنند. پروتئین‌های *smads* همانند پروتئین‌های STAT، دارای نقشی دو گانه اند: هم اجراکننده دستورات گیرنده‌اند، هم فاکتور رونویسی هستند. چندکاره بودن این فاکتورهای رشد، ایجاب می‌کند که اصولاً به صورت موضعی (پارکرین یا اتوکرین) کار بکنند. کار پروتئین‌های چسبنده‌ای مثل فولیستاتین (که به آکتیوین و اعضاء دیگر این خانواده می‌چسبند) آن است که فاکتورهای رشد را از کار بیندازد و مانع پخش‌شان شود.

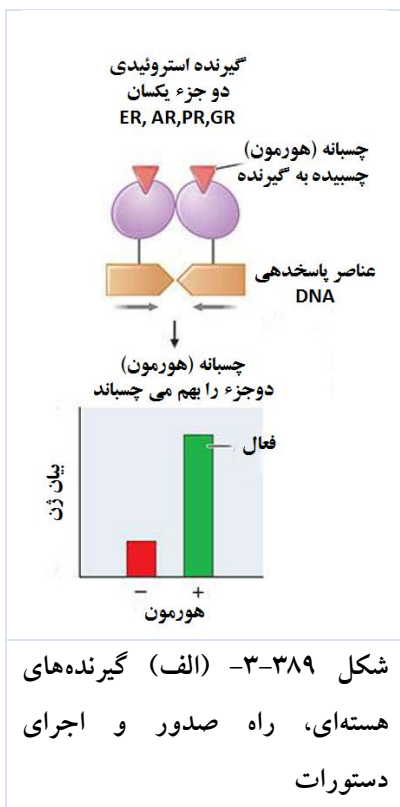
در یکایک این دسته از گیرنده‌ها، جهش‌های بیماری‌زا روی می‌دهد. مثلاً، جهش‌های گیرنده انسولین باعث مقاومت فوق العاده شدید نسبت به انسولین می‌شود. جهش‌های گیرنده هورمون رشد، فرد را دچار کوتولگی لارونی می‌کند؛ در آنان IGF1 کم و هورمون رشد زیاد است. جهش‌های گیرنده AMH باعث می‌شود

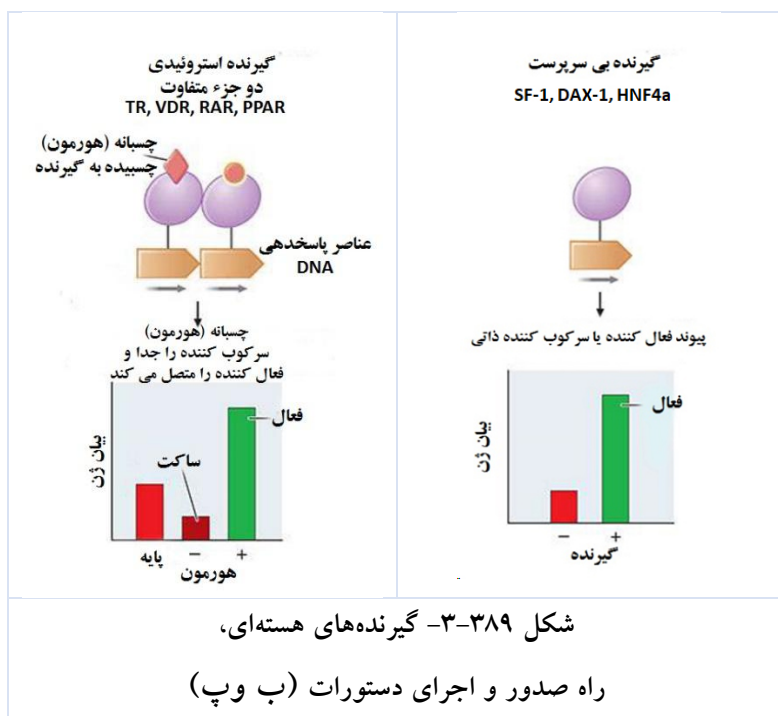
که مجرای مولر در بدن بیمار همچنان باقی بماند. این سندروم- های مقاومت نسبت به هورمون ، مغلوب اتوزومی و نسبتاً ناشایع هستند. برخلاف GPCR ها، در این نوع گیرنده‌ها جهش‌های فعال کننده، غیرمعمول است. مورد استثناء جهش در گیرنده تیروزین کیناز RET است که باعث MEN نوع ۲ می‌شود که غالب اتوزومی است (فصل ۳۸۸).

گیرنده‌های هسته‌ای

خانواده گیرنده‌های هسته‌ای اکنون بزرگ شده و شامل نزدیک به ۱۰۰ عضو است؛ چسبانه بسیاری از آن‌ها، شاید وجود داشته باشند، هنوز پیدا نشده است. این گیرنده‌های بدون چسبانه مشخص را گیرنده‌های "بی سرپرست" می‌نامند. (شکل ۳۸۹-۳). با این حال اکثر گیرنده‌های هسته‌ای را بر مبنای چسبانه‌شان دسته بندی می‌کنند. گرچه همه گیرنده‌های هسته‌ای کارشان در نهایت این است که رونویسی ژن‌هایی را زیاد یا کم کنند، لیکن برخی (مثل گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی) اصولاً در سیتوپلاسم قرار دارند و جای برخی دیگر (مثل گیرنده هورمون تیروئید) در درون هسته است. گیرنده‌هایی که در درون سیتوپلاسم قرار دارند، پس از اتصال به چسبانه، به درون هسته منتقل می‌شوند. مدارک روبه افزایشی وجود دارد که برخی از گیرنده‌های هسته‌ای (مثل

گلوکوکورتیکوئیدها، استروژن‌ها) روی غشاء یا روی اجزائی در سیتوپلاسم اثر و راه‌های صدور و اجرای دستورات را فعال یا مهار می‌کنند و مکانیسمی برای "گفتگوی" گیرنده‌های غشائی و گیرنده‌های هسته‌ای باهم بوجود می‌آورند.





شکل ۳۸۹-۳- گیرنده های هسته ای،

راه صدور و اجرای دستورات (ب و پ)

ساختمان گیرنده های هسته ای را، از جمله با کمک کریستالوگرافی پرتو X خیلی خوب بررسی کرده اند. پاره چسبیده به DNA آن شامل دو بخش **انگشتی روی دار** است؛ با کمک آن، روی ژن های هدف، به توالی های نوکلئوتیدی ویژه ای از DNA که کارش شناسائی است، تماس می گیرد. اکثر گیرنده های هسته ای به صورت مجموعه ای دو مولکولی به DNA متصل می شوند. بدین ترتیب هر مولکول گیرنده، یک ردیف DNA را شناسائی می کند؛ آن ردیف را "نیمه جایگاه" می نامند. گیرنده های استروئیدی از

جمله گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدها، استروژن‌ها، پروژسترون-ها، و آندروژن‌ها به صورت گیرنده‌ای با دو جزء یکسان به DNA می‌چسبند. مطابق این تقارن دوسویه، "نیمه جایگاه" شناسائی DNA هم، تقارن رودررو دارند. گیرنده تیروئید، رتینوئید، PPAR، و ویتامین D ترجیحاً به صورت دو جزء متفاوت با یکدیگر به DNA می‌چسبند: یک جزء، خود این گیرنده‌ها هستند و جزء دیگر، گیرنده‌های رتینوئید X (RXR ها) است. نیمه جایگاه DNA آن‌ها به صورت تکرار مستقیم، دنبال هم قرار می‌گیرند.

انتهای کربوکسی پاره چسبنده هورمون است که رونویسی را کنترل می‌کند. در مورد گیرنده‌های نوع II، مثل گیرنده تیروئید و گیرنده اسید رتینوئیک (RAR) اگر چسبانه‌ای به گیرنده متصل نشده باشد، پروتئین‌های سرکوب‌کننده مشترک به گیرنده می‌چسبند و ژن رونویسی را **ساکت** می‌کنند. چسبیدن هورمون، شکل فضائی گیرنده را تغییر می‌دهد، سرکوب‌کننده‌های مشترک را رها می‌کند، فعال‌کننده‌های مشترک را فرا می‌خواند تا رونویسی را تحریک کنند. بنابراین این گیرنده‌ها می‌توانند واسطه تغییرات دینامیک در شدت فعالیت ژن باشند. با پیدایش نقص در تنظیم این رویدادها، بیماری‌هایی ایجاد می‌شود. به عنوان مثال در لوسمی پرومیلوسیتی، چسبیدن $RAR\alpha$ به پروتئین‌های هسته‌ای

دیگر، باعث می‌شود که ژنی نابجا ساکت شود و این تغییر هم، از تمایز یافتگی طبیعی یاخته‌ها جلوگیری می‌کند. درمان با اسید رتینوئیک این وضع را به حال عادی برمی‌گرداند، یاخته‌ها تمایز پیدا می‌کنند و آپتوز هم راه می‌افتد. اکثر گیرنده‌های استروئیدی نوع ۱ تمایل ناچیزی در چسبیدن به سرکوب کننده‌های مشترک دارند، ولی چسبیدن هورمون به آن‌ها هم‌چنان زمینه پیوند به تعداد زیادی فعال کننده مشترک را فراهم می‌کند. با کریستالوگرافی پرتو X معلوم شد که SERM ها تغییر فضائی ویژه‌ای در گیرنده استروژن ایجاد می‌کنند. پاسخ‌های اختصاصی بافت‌های مختلف به این دسته مواد، نشانه آن است که در پستان، استخوان، و زهدان به فعال کننده‌های مشترک خاص هر عضو می‌چسبند. مجموعه گیرنده - فعال کننده مشترک، از چندین راه رونویسی ژن‌ها را تحریک می‌کنند:

(۱) - فراخوان آنزیم‌هایی (مثل هیستون آسیل ترانسفراز)

که ساختمان کروماتین را تغییر می‌دهند.

(۲) - تاثیر بر سایر فاکتورهای رونویسی متعلق به ژن‌های

هدف،

(۳) - تاثیر مستقیم بر اجزائی از دستگاه رونویسی عمومی،

به منظور افزودن بر سرعت رونویسی وابسته به RNA پلی مرز ۲.

مطالعات در مورد رونویسی وابسته به گیرنده هسته‌ای نشان داد که چرخه کمپلکس رونویسی، در مورد هریک از ژن‌های هدف، نسبتاً سریع (۳۰ تا ۶۰ دقیقه) است.

جهش در گیرنده هسته‌ای از علل مهم بیماری‌های اندوکرینی است. جهش در گیرنده آندروژن باعث سندروم عدم پاسخدهی به آندروژن‌ها می‌شود (فصل ۴۰۲). چون گیرنده آندروژن روی کروموزوم X قرار دارد، تظاهر بالینی آن شایع‌تر از همه بیماری‌های سایر گیرنده‌های هسته‌ای است. افراد مبتلا به عدم پاسخدهی به آندروژن، ظاهر دخترانه دارند، و کاریوتیپ شان XY است. دارای بیضه هستند و سطح تستوسترون شان در حد مردان است. برحسب شدت جهش، عدم پاسخدهی بافت‌ها به آندروژن متفاوت است. ساختمان‌های مربوط به مجرای مولر وجود ندارد، زیرا یاخته‌های سرتولی بیضه در دروان جنینی بقدر کافی AMH تولید می‌کنند. دخترانی که ناقل جهش در گیرنده آندروژن هستند، ظاهر طبیعی دارند. جهش‌های مغلوب در گیرنده استروژن، گلوکوکورتیکوئید، و ویتامین D هم به ندرت اتفاق می‌افتد.

جهش در جزء بتای گیرنده هورمون تیروئید (TR β) فیزیوپاتولوژی غیرمعمولی دارد. جهش‌های آن غالب اتوزومی است و از طریق مکانیسم "غالب منفی" عمل می‌کند تا باعث

مقاومت نسبت به هورمون تیروئید شود (فصل ۳۹۴). جهش در منطقه‌های معینی از پاره چسبنده TR β اتفاق می‌افتد. علی‌رغم این جهش، گیرنده جهش‌یافته همچنان می‌تواند با RXR جفت شود، با عامل‌های بازدارنده مشترک کنش کند و به جایگاه‌های تنظیم کننده DNA متصل شود. گیرنده‌های جهش‌یافته ضد نسخه سالم ژن TR β گیرنده‌ها عمل می‌کنند. سطح T4 و T3 خون افراد مبتلاء زیاد است و سطح TSH هم نامتناسب بالاست (در واقع سرکوب نشده است). بدین ترتیب معلوم می‌شود تنظیم فیدبک محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - تیروئید خوب کار نمی‌کند. برحسب این که در این یا آن عضو هر دستگاه بدن، کدامیک از دو ژن TR β و TR α بیشتر بیان شده باشند و مقاومت در چه حد باشد، علائم و نشانه‌های دستگاهی متفاوت و متنوع خواهد بود. جهش در ژن - های رمزگذار TR α و PPAR γ هم می‌توانند با تاثیر بر مبنائی مشابه غالب منفی، باعث بیماری‌هایی بشوند.

کار هورمون‌ها

کارهای یکایک هورمون‌ها در فصل‌های مربوط به خود آن غده‌های سازنده آن‌ها به تفصیل شرح داده می‌شود. با این حال خوب است نشان بدهیم که چگونه در مورد اکثر پاسخ‌های بیولوژیک، همبستگی فعالانه چندین راه هورمونی متفاوت

ضروری است. کارهای فیزیولوژیک هورمون‌ها را می‌توان در سه نوع کلی زیر دسته‌بندی کرد:

(۱) رشد و تمایز

(۲) تامین هوموستاز

(۳) تولید مثل

رشد

هورمون‌ها و فاکتورهای تغذیه‌ای متعددی بر پدیده پیچیده رشد تاثیر دارند (فصل ۳۹۰). کمبود هورمون رشد، کم-کاری تیروئید، سندروم کوشینگ، بلوغ زودرس، سوء تغذیه، بیماری‌های مزمن، و ناهنجاری‌های ژنتیکی موثر بر صفحه رشد اپی‌فیز (مثل جهش‌های *FGFR3* و *SHOX*) باعث کوتاهی قد می‌شوند. بسیاری از فاکتورها (مثل هورمون رشد، IGF1، هورمون-های تیروئید) رشد را تحریک می‌کنند، و در نقطه مقابل آن‌ها هورمون‌هایی هم (مثل استروئیدهای جنسی) باعث بسته شدن اپی‌فیز می‌شوند. دانستن این اثرات متقابل هورمون‌ها در تشخیص و درمان اختلالات رشد حائز اهمیتند. به عنوان مثال به عقب انداختن تماس با غلظت زیاد استروئیدهای جنسی، ممکن است تاثیر درمان با هورمون رشد را افزایش دهد.

تامین هوموستاز

البته همه هورمون‌ها در تامین هوموستاز نقش ایفاء می‌کنند، ولی مهم‌ترین آن‌ها از این نظر عبارتند از:

(۱) هورمون تیروئید - کنترل حدود ۲۵٪ متابولیسم پایه اکثر بافت‌ها تحت کنترل این هورمون است.

(۲) کورتیزول - علاوه بر اثرات اختصاصی مستقیم خود، تسهیل‌کننده کار بسیاری از هورمون‌هاست.

(۳) PTH - سطح کلسیم و فسفر را تنظیم می‌کند.

(۴) وازوپرسین - با کنترل کردن کلیرانس آب خالی در کلیه، اسمولالیت سرم را تنظیم می‌کند.

(۵) مینرالوکورتیکوئیدها - حجم داخل عروقی و غلظت الکترولیت‌ها (سدیم و پتاسیم) را در کنترل دارد.

(۶) انسولین - در همه وقت (ناشتا و پس از خوردن) سطح گلوکز خون را متعادل نگه‌میدارد.

دفاع در برابر اُفت قند خون، نمونه‌ای تحسین برانگیز و آموزنده از همبستگی تأثیر هورمون‌هاست (فصل ۴۱۸). در پاسخ به حالت ناشتا و پائین آمدن سطح گلوکز خون، ترشح انسولین سرکوب می‌شود؛ در اثر آن یاخته‌ها، گلوکز کمتری از خون برمی‌دارند و از طرف دیگر گلیکوژنولیز، لیپولیز، پروتئولیز، و

گلوکونئوژنز افزایش می‌یابد تا اگر هیپوگلیسمی رخ داد، منابع سوخت کافی آماده مصرف، وجود داشته باشد (علت معمول اُفت گلوکز، مصرف انسولین یا سولفونیل‌اوره‌ها است). مجموعه‌ای سازمان یافته از واکنش‌های مخالف اُفت قند، وارد میدان می‌شوند: گلوکاگن و اپی‌نفرین فوراً گلیکوژنولیز و گلوکونئوژنز را تحریک می‌کنند. طی چندساعت بعدی، هورمون رشد و کورتیزول است که وارد میدان می‌شود و سطح گلوکز خون را زیاد و ضد انسولین عمل می‌کنند.

کلیرانس آب خالی گرچه در اصل توسط وازوپرسین کنترل می‌شود، ولی کورتیزول و هورمون تیروئید هم از این نظر پراهمیت‌اند و کمک می‌کنند تا لوله کلیوی به وازوپرسین بهتر واکنش نشان بدهد (فصل ۳۹۳). PTH و ویتامین D با همکاری یکدیگر متابولیسم کلسیم را کنترل می‌کنند (فصل ۴۲۱). PTH کلیه را وامی‌دارد ۲۵،۱ - دهیدروکسی ویتامین D بسازد، این ماده به نوبه خود باعث افزایش جذب کلسیم در روده می‌شود و تاثیر PTH بر استخوان را هم زیاد می‌کند. کلسیم زیاد همراه با ویتامین D ، با مکانیسم فیدباک، سطح PTH را پائین می‌آورند و تعادل کلسیم را برقرار نگه می‌دارند.

استرس هم، مجموعه‌ای از پاسخ‌های هورمونی راه می‌اندازد. هورمون‌ها و راه‌های سیتوکینی متعددی فعال می‌شوند تا بدن پاسخ فیزیولوژیکی متناسبی به آن استرس بدهد. عامل تعیین‌کننده، یکی شدت استرس است و دیگری حاد یا مزمن بودن استرس. اگر استرس شدید باشد، مثل تروما یا شوک، دستگاه عصبی سمپاتیک هم فعال می‌شود، و کاته‌کول‌آمین‌ها رها می‌شوند؛ نتیجه این واکنش‌ها، یکی افزایش برون‌ده قلب است، دیگری آماده شدن دستگاه عضلانی-استخوانی. کاته‌کول‌آمین‌ها، فشارخون متوسط را زیاد و تولید گلوکز را زیاد می‌کنند. راه‌های متعددی که در اثر استرس به فعالیت در می‌آیند روی هیپوتالاموس انعکاس پیدا می‌کنند، ترشح چندین هورمون از جمله وازوپرسین و CRH تحریک می‌شود. این هورمون‌ها، به علاوه سیتوکین‌ها ($TNF\alpha$)، انترلوکین ۲، انترلوکین ۶، تولید ACTH و هورمون رشد را افزایش می‌دهند. ACTH قشر آدرنال را وادار به ترشح کورتیزول می‌کند؛ کورتیزول هم به‌نوبه خود فشارخون را در حد مناسب حفظ می‌کند و واکنش‌های التهابی را تخفیف می‌دهد. وازوپرسین ترشح شده هم، آب خالی را حفظ می‌کند.

تولید مثل

تولید مثل شامل مراحل زیر است:

۱) تمایز جنسیت در دوران تکوین در جنین (فصل ۴۰۲)

۲) بلوغ جنسی در دوران بلوغ (دو فصل ۴۰۳ و ۴۰۴)

۳) لقاح، آبستنی، شیردهی، و بزرگ کردن فرزند (فصل ۴۰۴)

۴) خاتمه توانائی تولید مثل در یائسگی (فصل ۴۰۷)

در هریک از این مراحل هورمون‌های متعددی هماهنگ با یکدیگر دخالت می‌کنند؛ نمونه کامل این دخالت سازمان یافته هماهنگ، همان تغییرات پویای هورمونی است که در هر سیکل ۲۸ روزه قاعدگی اتفاق می‌افتد. در مرحله فولیکولی ابتدائی، ترشح ضربانی LH و FSH باعث می‌شود که فولیکول تخمدان روزبروز رسیده‌تر شود. نتیجه آن افزایش تدریجی سطح استروژن و پروژسترون است که منجر به افزایش پاسخدهی هیپوفیز به GnRH می‌شود؛ در همین زمان ترشح GnRH هم افزایش می‌یابد. دو اتفاق مذکور (افزایش پاسخدهی هیپوفیز به GnRH و افزایش ترشح GnRH) با کمک یکدیگر باعث می‌شوند سطح LH اوج بگیرد و فولیکولی که اکنون رسیده است پاره شود. Inhibin، پروتئینی که توسط یاخته‌های گرانولوزا ترشح می‌شود، رشد فولیکول را زیاد می‌کند و با اعمال فیدبک انتخابی بر هیپوفیز، اختصاصاً ترشح FSH را از هیپوفیز سرکوب می‌کند، بی‌آن که تاثیری بر ترشح LH داشته باشد. چند فاکتور رشد، مثل EGF و

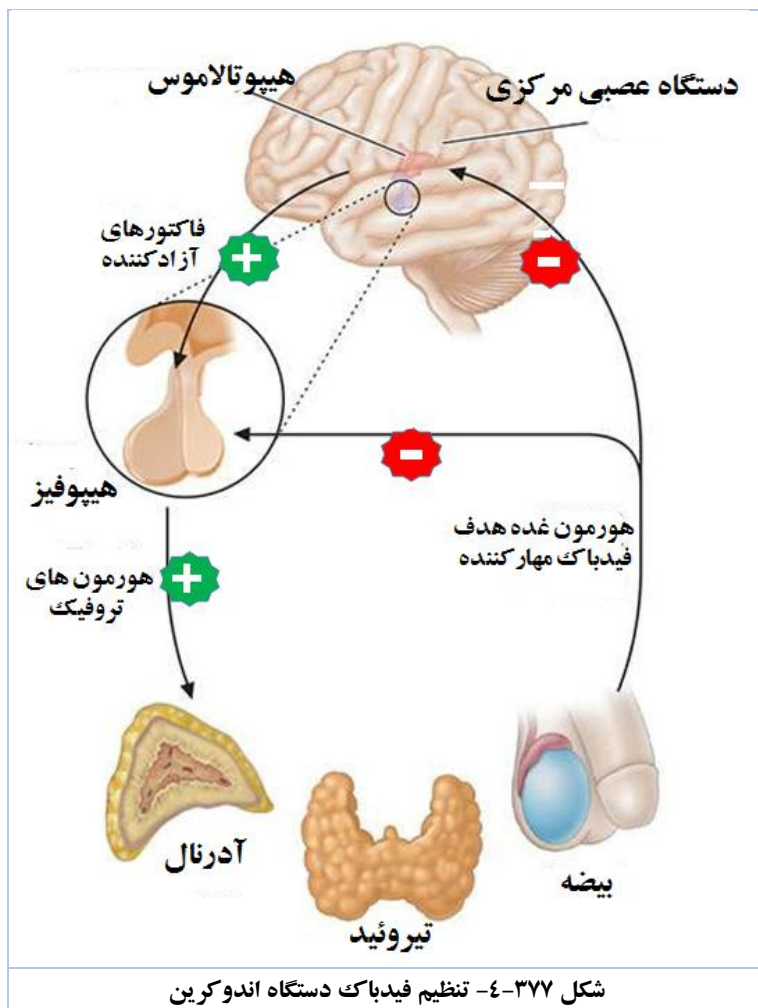
IGF1 ، توان پاسخدهی فولیکول به گنادوتروپین‌ها را دگرگون می‌کنند. فاکتور رشد اندوتلیوم عروق و پروستاگلاندین‌ها هم در پیدایش رگ در فولیکول و در پاره شدن آن نقش‌هایی دارند.

در دوران آبستنی، زیاد شدن تولید پرولاکتین، همراه با استروئیدهای (استروژن و پروژسترون) که از جفت ترشح می‌شوند، پستان را برای شیرسازی آماده می‌کنند. استروژن‌ها تعداد گیرنده پروژسترون را زیاد می‌کنند، بالتیجه پاسخدهی بافت‌های مربوطه به پروژسترون افزایش می‌یابد. علاوه بر این هورمون‌ها و هورمون‌های دیگر، دستگاه عصبی و اکسی‌توسین هم واسطه پاسخ به مکیدن و جاری شدن شیر به بیرون می‌شوند.

نظام تنظیم فیدبک هورمون‌ها

کنترل فیدبک، هم فیدبک منفی، هم فیدبک مثبت از خصوصیات بنیادی دستگاه‌های اندوکرین است. هریک از محورهای اصلی هیپوتالاموس-هیپوفیز-هورمون توسط فیدبک منفی رهبری می‌شود؛ و در جریان آن سطح هورمون‌ها در محدوده نسبتاً باریکی نگه‌داشته می‌شود (فصل ۳۹۰). نمونه‌های فیدبک منفی هیپوتالاموس-هیپوفیز (شکل ۳۸۹-۴) عبارتند از:

- (۱) هورمون‌های تیروئید بر محور TSH – TRH
- (۲) کورتیزول بر محور ACTH– CRH
- (۳) استروئیدهای گنادی بر محور LH/FSH – GnRH
- (۴) IGF1 بر محور GHRH – هورمون رشد



این حلقه‌های تنظیمی شامل هم تاثیر مثبت است (مثل TRH ، TSH) ، هم تاثیر منفی (مثل T3، TSH) . توسط آن‌ها سطح هورمون‌ها بسیار دقیق کنترل می‌شوند. به عنوان مثال، کاهش اندک در سطح هورمون تیروئید، جرقه‌ای می‌زند و ترشح TRH و TSH به سرعت افزایش می‌یابد. نتیجه آن تحریک غده تیروئید است برای تولید هورمون-های تیروئیدی بیشتر. هنگامی که سطح هورمون تیروئید به حد طبیعی می‌رسد، بر هیپوتالاموس و هیپوفیز فیدباک، و ترشح TRH و TSH را سرکوب می‌کند و حالت باثبات تازه‌ای برقرار می‌شود.

در آن دستگاه‌های اندوکرینی که هیپوفیز در آن‌ها دخالتی ندارد نیز، نظام فیدباک وجود دارد. مثل فیدباک کلسیم بر PTH ، نقش گلوکز در مهار ترشح انسولین، فیدباک لپتین بر هیپوتالاموس. شناخت نظام تنظیم فیدباک هورمون‌ها، به ما کمک می‌کند تا در هنگام درخواست آزمایشات هورمونی و تفسیر نتایج آن‌ها، تصمیمات مناسب بگیریم (به پائین تر نگاه بکنید).

کنترل فیدبک مثبت هم در بدن وجود دارد، ولی خوب آن را نمی شناسیم. نمونه اصلی آن در سیکل قاعدگی دیده می شود؛ در اثر تحریک با استروژن، سطح LH در میانه قاعدگی اوج می گیرد. گرچه سطح پائین ممتد استروژن، اثر مهاری دارد، لیکن وقتی سطح استروژن به تدریج افزایش می یابد، اثر تحریکی بر ترشح LH پیدا می کند. این اثر نمونه ای شاخص از وجود ریتم در دستگاه اندوکرین است (به پائین مراجعه شود). در هیپوتالاموس ضربان سازی برای ترشح GnRH وجود دارد، اثر مذکور آن را فعال می کند. علاوه بر آن گنادوتروپ هائی که در مواجهه با استروژن آماده شده اند، حساسیت فوق العاده زیادی به GnRH پیدا می کنند و آن اوج گیری LH را تقویت می کنند.

کنترل پاراکرین و اتوکرین

آنچه در سطور بالا ذکر شد نمونه هائی از کنترل فیدبک راه کلاسیک اندوکرینی بودند؛ هورمون هائی از یک غده ترشح می شوند و بر غده هدف دوردست اثر می

کنند. نظام تنظیم کننده موضعی هم وجود دارد؛ اغلب شامل فاکتورهای رشد است. زودبه زود موارد تازه ای از آن کشف می شود.

تنظیم پاراکرین عبارتست از رهاشدن فاکتوری از یک یاخته، که بر یاخته مجاور در همان بافت اثر می کنند. به عنوان مثال، سوماتواستاتین که از یاخته δ پانکراس ترشح می شود، ترشح انسولین را از یاخته های β انسولین ساز همسایه خود مهار می کند.

تنظیم اتوکرین عبارتست از حالتی که در آن، فاکتوری از یک یاخته ترشح می شود و بر خود اثر می کند. IGF1 از آن فاکتورهائی است که چنین وضعی دارد. بسیاری از یاخته ها، مثل کندروسیت ها، اپی تلیوم پستان، یاخته های گنادها IGF1 می سازند و بر خود آن ها اثر می - کند. مستند کردن اثرات پاراکرین و اتوکرین دشوار است، زیرا برخلاف اثرات اندوکرین، اندازه گیری فاکتورهای رشد در محل تولیدشان کار ساده ای نیست.

روابط تشریحی دستگاه‌های اندوکرین هم، بر نحوه تماس با هورمون‌ها تاثیر بسیار زیادی دارد.

● سازمان یافتن یاخته‌ها در درون جزیره لانگرهانس، امکان ارتباط بین آن‌ها را خیلی خوب فراهم کرده است.

● گردش خون باب دستگاه هیپوتالاموس - هیپوفیز شرایطی بوجود آورده است که یاخته‌های هیپوفیز، در معرض غلظت بالایی از هورمون‌های آزادکننده هیپوتالاموسی قرار بگیرند.

● لوله‌های منی‌ساز بیضه در معرض غلظت بالایی از تستوسترون قرار می‌گیرند، زیرا یاخته‌های لیدیگ حاضر در لابلاهای آن‌ها، آن‌را می‌سازد و ترشح می‌کند

● پانکراس اطلاعات مربوط به مواد مغذی را می‌گیرد و در عین حال موضعاً در معرض هورمون‌های پتیدی گوارشی (اینکرتین‌ها) قرار می‌گیرد. و

● کبد اولین عضوی است که مورد هدف انسولین قرار می گیرد، زیرا راه انتقال این هورمون به گردش خون عمومی از راه گردش خون باب است که از کبد می گذرد.

ریتیم در دستگاه اندوکرین

دستگاه‌های فیدبک مذکور، روی ریتیم‌های هورمونی سوار می‌شوند؛ این ریتیم‌ها برای تطابق با محیط بوجود آمده‌اند. تغییرات فصل‌ها، چرخه تاریکی/روشنائی شب و روز، خواب، غذا، و استرس‌ها نمونه‌های فراوان از رویدادهای محیطی‌اند که بر ریتیم هورمونی اثر دارند. سیکل قاعدگی به‌طورمتوسط هر ۲۸ روز یکبار تکرار می‌شود؛ در این مدت فرصت فراهم می‌شود تا فولیکول برسد، تخمک‌گذاری انجام شود، و احتمالاً جایگزینی تخمک اتفاق بیفتد (فصل ۴۰۴). اساساً تمام ریتیم‌های هورمون‌های هیپوفیز تحت تاثیر خواب و چرخه شبانه روزی هستند و الگوئی قابل پیش بینی دارند که هر

حدود ۲۴ ساعت تکرار می‌شود. مثلاً در محور HPA اوج -
های مشخصی از تولید ACTH و کورتیزول وجود دارد که
اوایل صبح اتفاق می‌افتد و در شب به پائین‌ترین حد می -
رسد. آگاهی از این ریتم‌ها در زمان تشخیص (با انجام
آزمایش‌ها) و درمان حائز اهمیت می‌شود. در بیماران
مبتلاء به سندروم کوشینگ، سطح کورتیزول نیمه شب
به‌طور مشخص زیاده‌تر از افراد سالم است (فصل ۳۹۸). در
حالی که سطح کورتیزول خون در صبحگاه در هر دو
گروه بیمار و سالم شبیه هم است، زیرا کورتیزول
صبحگاهی در افراد سالم همیشه زیاد است. محور HPA به
گلوکوکورتیکوئیدی که در شب به بیمار داده شده باشد،
حساس‌تر است و بیشتر سرکوب می‌شود، زیرا مانع می -
شود که ACTH در سحرگاه به قدر طبیعی افزایش یابد.
با دانستن این ریتم‌ها می‌توان تجویز گلوکوکورتیکوئیدها
را طوری تنظیم کرد که همان ریتم شبانه روزی را تقلید
کند؛ دوز صبحگاهی بیشتر از دوز عصرگاهی باشد. بهم
خوردن ریتم خواب ممکن است تنظیم هورمون‌ها را

دگرگونه کند. به عنوان مثال محروم کردن افراد از خواب باعث ایجاد مقاومت اندک نسبت به انسولین، میل وافر به خوردن غذا، و افزایش فشار خون می شود؛ همه این دگرگونی ها لاقلا در کوتاه مدت قابل برگشت است. راه - های ساعت شبانه روزی نه تنها چرخه خواب و بیداری را تنظیم می کند، بلکه نقشی بسیار پراهمیت عملا در مورد همه نوع یاخته دارد؛ به عنوان مثال حذف ژن های ساعت خاص بافت ها، ریتم، سطح بیان ژن و همچنین واکنش - های متابولیک را در کبد، بافت چربی، و سایر بافت ها تغییر می دهد.

ریتم های اندوکرینی دیگر، در مقیاس های زمانی سریع تری روی می دهند. بسیاری از هورمون های پتیدی به صورت ضربان های مشخصی هر چند ساعت یکبار ترشح می شوند. ترشح LH و FSH شدیداً حساس و وابسته به تعداد ضربه های ترشحي GnRH است. برای آن که هیپوفیز نسبت به GnRH همچنان حساس باقی بماند و به آن پاسخ بدهد، ترشح GnRH باید به صورت ضربان های

متناوب باشد. تماس مستمر گنادوتروپ‌های هیپوفیز با GnRH باعث می‌شود که این یاخته‌های هیپوفیزی دیگر به GnRH پاسخ ندهند. همین خصوصیت محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - گنادوتروپ مبنای ساختن داروئی سودمند شده‌است. آگونیست‌هائی برای GnRH ساخته‌اند که مدت اثر بسیار طولانی دارد. با تجویز آن به بیماران، محور هورمونی مذکور روزها و هفته‌ها سرکوب شده باقی می‌ماند؛ برای درمان بلوغ زودرس مرکزی از آن استفاده می‌کنند. در درمان سرطان پروستات به بیماران می‌دهند تا سطح تستوسترون خون کم شود. در همین موردها باید هوشیار بود و در هنگام مقایسه جواب آزمون‌ها با مقادیر و حدود طبیعی، باید ماهیت ضربانی ترشح هورمون‌ها و ریتم‌دار بودن تولید آن‌ها را در مد نظر داشت. در مورد برخی از هورمون‌ها راه کارهائی درونی مرتبط با خود نمونه فراهم کرده‌اند تا تاثیر نوسانات هورمونی را حذف کنند یا به حداقل برسانند. یکی از این راه کارها، جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته برای اندازه‌گیری

کورتیزول است؛ راه کار دیگر اندازه گیری IGF1 به عنوان شاخصی بیولوژیک از تاثیر هورمون رشد است، و راهکار دیگر اندازه گیری HbA1c به عنوان شاخصی دراز مدت (چند هفته ای یا چند ماهه) از چگونگی کنترل گلوکز خون می باشد.

اغلب نتایج آزمایش های اندوکرینی را باید در سایه نتایج اندازه گیری هورمون های دیگر تفسیر کرد. معمولاً جفت هورمون یا مواد را مورد نظر قرار می دهند. مثلاً سطح PTH را معمولاً همراه با غلظت کلسیم سرم ارزیابی می کنند. زیادی سطح کلسیم سرم همراه با زیادی سطح PTH حاکی از پرکاری پاراتیروئید است. در حالی که اگر در بیمار دچار هیپرکلسمی، غلظت PTH کم شده باشد، علت زیادی کلسیم در این بیمار، بدخیمی یا عللی دیگر است. هم چنین هرگاه غلظت T4 و T3 کم باشد، به خاطر حذف شدن فیدبک مهارکننده، سطح TSH باید افزایش یافته باشد. اگر چنین وضعی روی نداده باشد، آن وقت

باید به کم‌کاری ثانویه تیروئید توجه کرد که عارضه‌ای ناشی از بیماری در هیپوفیز است.

■ FURTHER READING

Fukami M et al: Gain-of-function mutations in G-protein-coupled receptor genes associated with human endocrine disorders. Clin Endocrinol 88:351, 2018.

Herbison AE: A simple model of estrous cycle negative and positive feedback regulation of GnRH secretion. Frontiers Neuroendocrinol 57:100837, 2020.

Kim YH, Lazar MA: Transcriptional control of circadian rhythms and metabolism: A matter of time and space. Endocr Rev 41:707, 2020.

Robertson RP (ed): *DeGroot's Endocrinology: Adult and Pediatric*, 8th ed. Philadelphia, Elsevier, 2023.

Scholtes C, Giguere V: Transcriptional control of energy metabolism by nuclear receptors. Nature Rev Mol Cell Biol 23:750, 2022.

https://t.me/MHAN_Endocrine

www.hedayatiomami.com