

فصل اول: مقدمه ای بر غدد درون ریز هماهنگ سازی اعمال بدن با پیکهای شیمیایی

فعالتهای متعدد سلولها، بافتها و اعضای بدن با تاثیر متقابل چند نوع دستگاه ارتباطی هماهنگ می شوند، از جمله:

- ۱- **میانجیهای عصبی** از پایانه های آکسونی نورونها به درون پیوستگاه های سیناپسی آزاد می شوند و با اثر موضعی خود اعمال سلولهای عصبی را کنترل می کنند.
 - ۲- **هورمونهای درون ریز** از غدد یا سلولهای تخصص یافته به درون گردش خون می ریزند تا بر کار سلولهایی در جای دیگری دور از سلول اندوکرین اثر کنند.
 - ۳- **هورمونهای نورواندوکرین**: از نورونها به درون گردش خون می ریزند و بر کار سلولهای جای دیگری از بدن اثر می کنند.
 - ۴- **پاراکرینها** انتقال سیگنال های مولکولی از یک نوع سلول به سلول مجاور از راه انتشار از میان مایع بین سلولی یا اتصالات شکافدار.
 - ۵- **اتوکرین ها** از سلول ها به مایع خارج سلولی ترشح می شوند و با اتصال به گیرنده های سطحی موجود در سلول های تولید کننده خود، اثر خود را اعمال می کنند.
 - ۶- **سیتوکینها** از سلولهای ایمنی به درون مایع خارج سلولی ترشح می شوند و می توانند به صورت اتوکرین، پاراکرین و هورمون درون ریز (اندوکرین) عمل کنند. اینترلوکینها و سایر لنفوکینها که از سلولهای کمکی ترشح می شوند و بر سایر سلولهای دستگاه ایمنی اثر می کنند از جمله سیتوکینها هستند. گاهی به هورمونهای سیتوکینی (مانند لپتین) که در سلولهای چربی تولید می شوند آدیپوکین می گویند.
- دستگاه های هورمونی متعدد بدن نقشی کلیدی در تنظیم تقریباً تمام اعمال بدن از جمله متابولیسم، رشد و تکامل، تعادل آب و الکترولیت، تولیدمثل، و رفتار دارند.

ساختمان شیمیایی و ساخت هورمونها:

۳ دسته کلی هورمون وجود دارد: (۱) پروتئینها و پلی پپتیدها، شامل هورمونهای ترشح شده از غدد هیپوفیز قدامی و خلفی، لوزالمعده (انسولین و گلوکاگن)، غده پاراتیروئید و چندین هورمون دیگر (۲) استروئیدهای ترشح شده از قشر فوق کلیه (کورتیزول و آلدوسترون)، تخمدان (استروژن و پروژسترون)، بیضه (تستوسترون) و جفت (استروژن و پروژسترون) (۳) مشتقات اسید آمینه تیروزین که از تیروئید (تیروکسین و تری یدوتیروزین) و مدولای فوق کلیه (اپی نفرین و نوراپی نفرین) ترشح می شوند.

مرکز تخصصی خدمات آموزشی گروه پزشکی فرهنگ گستر نخبگان

هورمونهای پلی پپتیدی و پروتئینی در شبکه اندوپلاسمی و به صورت پره پروهورمون ساخته می شوند که از نظر زیستی فعال نیستند و پس از ساخته شدن در وزیکول ذخیره می شوند و توسط آنزیم های درون وزیکول به قطعات کوچکتر می شکنند و به صورت فعال در می آیند. اکثر هورمونهای بدن پلی پپتید یا پروتئین هستند. به طور کلی پلی پپتیدهای دارای حداقل ۱۰۰ اسید آمینه را پروتئین و پلی پپتیدهای دارای کمتر از ۱۰۰ اسید آمینه را پپتید می نامند.

برای ترشح هورمونها وزیکولهای ترشحی باید به غشای سلول اتصال یابند و محتویات گرانولر خود را طی فرآیند اگزوسیتوز به مایع میان بافتی، یا مستقیماً به جریان خون بریزند. محرک ترشح هورمون غالباً افزایش کلسیم داخل سلولی با تغییرات در آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP) در سلول است.

غده	هورمون	کار اصلی	ساختار شیمیایی
هیپوتالاموس	هورمون آزاد کننده تیروتروپین (TRH) هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین (CRH)	تحریک ترشح TSH و پرولاکتین تحریک آزاد شدن ACTH	پپتید
	هورمون آزاد کننده هورمون رشد (GHRH) هورمون بازدارنده هورمون رشد (GHIH) یا سوماتواستاتین	تحریک آزاد شدن هورمون رشد مهار آزاد شدن هورمون رشد	پپتید
	هورمون آزاد کننده گنادوتروپین (GnRH) دوپامین یا فاکتور بازدارنده پرولاکتین (PIF)	تحریک آزاد شدن LH و FSH مهار آزاد شدن پرولاکتین	پپتید
	هورمون رشد (GH)	تحریک پروتئین سازی و رشد کلی اکثر سلولها و بافتها	پپتید

مرکز تخصصی خدمات آموزشی گروه پزشکی فرهنگ گستر نخبگان

پتید	تحریک ساخت و ترشح هورمونهای تیروئید (تیروکسین و تری یدوتیروئین)	هورمون محرک تیروئید (TSH)	
پتید	تحریک ساخت و ترشح هورمونهای قشر فوق کلیه (کورتیزول، آندروژن و آلدوسترون) پیشبرد تکامل پستانها و ترشح شیر در زن	هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک (ACTH)	پرولاکتین
پتید	تحریک رشد فولیکولهای تخمدان و بلوغ اسپرم در سلولهای سرتولی بیضه	هورمون محرک فولیکول (FSH)	
پتید	تحریک ساخت تستوسترون در سلولهای لیدینگ بیضه، تحریک تخمک گذاری، تشکیل جسم زرد و ساخت استروژن و پروژسترون در تخمدان	هورمون مولد جسم زرد (LH)	
پتید	افزایش باز جذب کلیوی آب و تحریک انقباض عروق و افزایش فشار شریانی تحریک تخلیه شیر از پستانها و انقباضات رحم	هورمون آنتی دیورتیک (ADH) یا وازوپرسین اکسی توسین	هیپوفیز خلفی
آمین	افزایش سرعت واکنشهای شیمیایی اکثر سلولها و در نتیجه ازدیاد میزان متابولیسم بدن.	تیروکسین (T _۴) و تری یدوتیروئین (T _۳)	تیروئید

مرکز تخصصی خدمات آموزشی گروه پزشکی فرهنگ گستر نخبگان

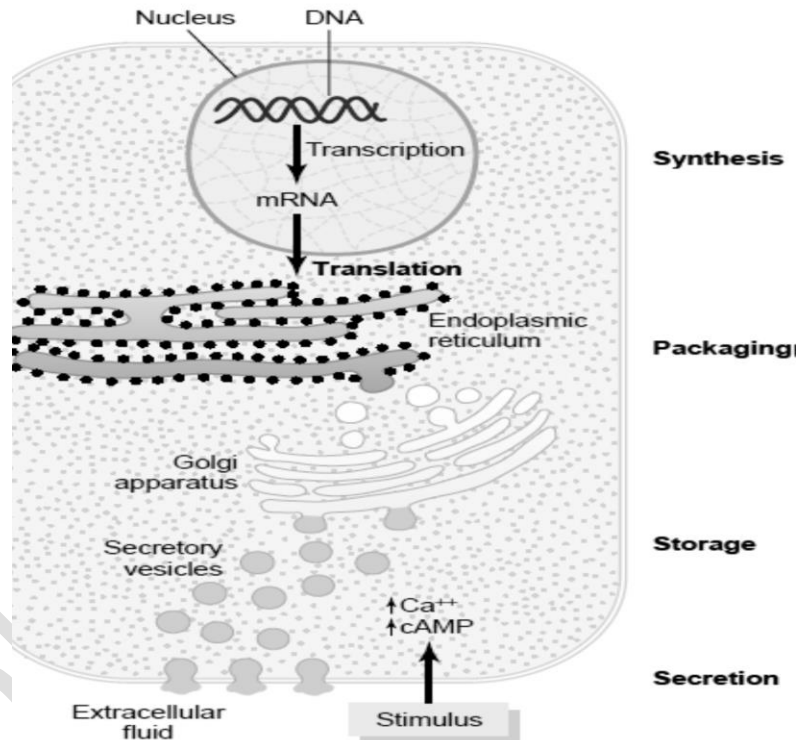
پیتید	پیشبرد رسوب کلسیم در استخوانها و کاهش غلظت یون کلسیم خارج سلولی	کلسیتونین	
استروید	اعمال متابولیک متعدد در کنترل متابولیسم پروتئین، کربوهیدرات و چربی، اثر ضد التهاب. افزایش باز جذب کلیوی سدیم، ترشح پتاسیم و ترشح یون هیدروژن	کورتیزول	قشر فوق کلیه
استروید		آلدوسترون	
آمین	همانند اثرات تحریک سمپاتیکی	نوراپی نفرین، اپی نفرین	مدولای فوق کلیه
پیتید	پیشبرد ورود گلوکز به بسیاری از سلولها و در نتیجه کنترل متابولیسم کربوهیدرات.	انسولین (سلولهای بتا)	لوزالمعده
پیتید	افزایش ساخت و آزادی گلوکز از کبد به مایعات بدن	گلوکاگن (سلولهای آلفا)	
پیتید	کنترل غلظت سرمی یون کلسیم با افزایش باز جذب روده ای و کلیوی آن و آزادی کلسیم از استخوانها	هورمون پاراتیروئید (PTH)	پاراتیروئید
استروید	پیشبرد تکامل دستگاه تناسلی مرد و صفات ثانویه جنسی مرد	تستوسترون	بیضه ها
استروید	پیشبرد رشد و تکامل دستگاه تناسلی، پستان و صفات ثانویه جنسی زن	استروژن	تخمدانها
استروید	تحریک ترشح «شیره رحمی» از غدد اندومتر رحم و پیشبرد تکامل دستگاه ترشحي پستان	پروژسترون	

مرکز تخصصی خدمات آموزشی گروه پزشکی فرهنگ گستر نخبگان

پتید	پیشبرد رشد جسم زرد و ترشح استروژنها و پروژسترون از جسم زرد	انسان	گنادوتروپین جفتی (HCG)	جفت
پتید	احتمالاً کمک به پیشبرد تکامل برخی بافتهای جنینی و پستانهای مادر		سوماتو ماموتروپین انسان	
استروئید	اثرات استروژنها در تخمدان را ببینید		استروژنها	
استروئید	اثرات پروژسترونها در تخمدان را ببینید		پروژسترونها	
پتید	تبدیل آنزیمی آنژیوتانسینوژن به آنژیوتانسین I		رنین	کلیه
استروئید	افزایش جذب روده ای کلسیم و معدنی شدن استخوانها		۱، ۲۵- دی هیدروکسی - کوله کلسیفرول	
پتید	افزایش تولید گلبول قرمز		اریتروپویتین	
پتید	افزایش دفع کلیوی سدیم و کاهش فشار خون	دهلیزی	پتید ناتریورتیک (ANP)	قلب
پتید	تحریک ترشح HCl از سلولهای کناری		گاسترین	معده
پتید	تحریک سلولهای آسینی در آزادسازی بیکربنات و آب		سکرتین	روده باریک
	تحریک انقباض کیسه صفرا و آزادسازی آنزیمهای			

پتید	لوزالمعدی	کوله سیستو کینین (CCK)	
پتید	مهاری اشتها، تولید حرارت	لپتین	سلولهای چربی

سنتز و ترشح هورمون های پپتیدی. محرک ترشح هورمون غالباً افزایش کلسیم داخل سلولی با تغییرات در آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP) در سلول است.



هورمونهای استروئیدی معمولاً از کلسترول ساخته می شوند و ساختمان شیمیایی آن ها شبیه کلسترول است و محلول در چربی هستند. اگرچه سلولهای درون ریز استروئیدساز معمولاً هورمون بسیار ناچیزی می اندوزند، ولی پس از رسیدن محرک می توانند ذخایر بزرگ استرهای کلسترول در واکولهای سیتوپلاسمی را سریعاً آزاد کنند تا هورمون بسازند. بخش زیادی از کلسترول درون سلولهای استروئیدساز از پلاسما می آید ولی کلسترول در خود این سلولها هم ساخته می شود استروئیدها در لیپیدها بسیار محلولند و لذا به محض ساخت، به راحتی از غشای سلولی انتشار می یابند و وارد مایع میان بافتی و سپس خون می شوند.

هورمونهای آمینی از تیروزین مشتق می شوند. گروه هورمون مشتق از تیروزین شامل هورمونهای تیروئید و مدولای فوق کلیه است. اپی نفرین و نوراپی نفرین در مدولای فوق کلیه ساخته می شوند. میزان ترشح طبیعی اپی نفرین ۴ برابر نوراپی نفرین

است. این کاتکول آمینها جذب وزیکولهای پیش ساخته می شوند و تا زمان ترشح در آنها اندوخته می مانند. کاتکول آمینها شبیه هورمونهای پروتئینی اندوخته در گرانولهای ترشحی، با آگزوسیتوز از سلولهای مدولای فوق کلیه آزاد می شوند. آنها پس از ورود به گردش خون می توانند به حالت آزاد بمانند یا به صورت مزدوج (کنژوگه) با سایر مواد در آیند.

ترشح، حمل و کلیانس خونی هورمونها

شروع ترشح هورمون پس از تحریک، و مدت اثر هورمونهای مختلف: برخی هورمونها مانند اپی نفرین و نوراپی نفرین ظرف ثانیه هایی پس از تحریک غده ترشح می شوند و ممکن است اثر آنها طی چند ثانیه تا دقایقی بعد کامل شود، اثرگذاری کامل برخی از هورمونها مانند تیروکسین یا هورمون رشد ممکن است ماهها طول بکشد.

کنترل فیدبکی ترشح هورمونها

۱- **فیدبک منفی مانع از پرکاری دستگاه های هورمونی می شود:** اگرچه غلظت پلاسمایی بسیاری از هورمونها در پاسخ به محرکهای مختلف در طول روز نوسان دارد، این کنترل در اکثر موارد از طریق مکانیسمهای فیدبک منفی اعمال می شود که میزان درست فعالیت هورمون در بافت هدف را تضمین می کنند. پس از آزادی هورمون بر اثر محرک، شرایط یا محصولات ناشی از اثر هورمون معمولاً مانع از آزادی بیشتر آن می شوند.

۲- **فیدبک مثبت می تواند باعث جهش هورمونی شود:** فیدبک مثبت در چند مورد اتفاق می افتد، بدین معنا که اثر زیستی هورمون موجب ترشح بیشتر هورمون می شود. نمونه ای از آن جهش هورمون مولد جسم زرد (LH) است که به واسطه اثر تحریکی استروژن بر هیپوفیز قدامی پیش از تخمک گذاری رخ می دهد. سپس LH ترشح شده، تخمدانها را وادار به ترشح بیشتر استروژن می کند و آن هم ترشح LH را افزایش می دهد. مثال دیگر در این مورد آزاد سازی اکسی توسین در هنگام زایمان می باشد.

کنترل عصبی برای برانگیختن یا سرکوب کردن ترشح هورمون: هورمون ممکن است توسط محرک های بینایی، شنوایی، بویایی، لامسه یا فشاری افزایش یابد. درد، هیجان، تهییج جنسی، ترس، آسیب، استرس و تغییرات حجم خون همگی می توانند ترشح هورمون را از راه مکانیسم های عصبی تعدیل کنند مانند ترشح اکسی توسین هنگام مکیدن نوزاد و آزاد سازی آلدسترون که حجم خونی را در پاسخ به وضعیت ایستاده تقویت می کند.

آزادی هورمونها تغییرات چرخه ای دارد: علاوه بر کنترل ترشح هورمونها با فیدبک منفی و مثبت، آزادی هورمونها دارای تغییراتی دوره ای است که تحت تاثیر تغییرات فصلی، مراحل مختلف سنی و تکاملی، چرخه شبانه روزی، یا خواب می باشد. مثلاً ترشح هورمون رشد طی اوایل خواب به شدت افزایش می یابد و در مراحل بعدی خواب کم می شود و ترشح

کورتیزول در اوایل صبح در حداکثر میزان خود است. هورمون ملاتونین نیز که از تریپتوفان ساخته می شود و از غده پینه آل ترشح می شود یک ریتم سیرکادین (شبانه روزی) دارد (ساخت ملاتونین توسط روشنایی مهار می شود) ساعت بیولوژیک بدن یا چرخه ذاتی ۲۴-۲۵ ساعته بدن در هسته فوق کیاسمایی هیپوتالاموس قرار دارد. این تغییرات چرخه ای ترشح هورمون در بسیاری از موارد ناشی از تغییرات فعالیت مسیرهای عصبی دخیل در کنترل آزادسازی هورمون است.

حمل خونی هورمونها

هورمونهای محلول در آب (پپتیدها و کاتکول آمینها) در پلاسما حل می گردند و از محل ساخت به بافتهای هدف حمل می شوند، سپس به بیرون از مویرگها و درون مایع میان بافتی انتشار می یابند تا به سلولهای هدف برسند. برعکس، هورمونهای استروئیدی و تیروئیدی در خون عمدتاً به صورت متصل به پروتئینهای پلاسما گردش می کنند. معمولاً کمتر از ۱۰ درصد از هورمونهای استروئیدی یا تیروئیدی پلاسما به صورت آزاد در محلول است. مثلاً بیش از ۹۹ درصد از تیروکسین خون به پروتئینهای پلاسما اتصال دارد. البته هورمونهای متصل به پروتئین به راحتی نمی توانند از غشای مویرگها منتشر شوند و به سلولهای هدف خود دست یابند و لذا تا زمانی که از پروتئینهای پلاسما آزاد نشده اند فعالیت زیستی ندارند. مقدار نسبتاً زیاد هورمونهای متصل به پروتئینها نقش مخزن را دارد و در هنگام نیاز از پروتئین ها جدا و وارد گردش خون می شوند. اتصال هورمونها به پروتئینهای پلاسما باعث کندی زیاد کلیرانس آنها از پلاسما نیز می شود.

تنظیم افزایشی و کاهشی: افزایش میزان هورمون، تعداد گیرنده های آن را در سلول پایین می آورد که به این فرآیند، تنظیم کاهش می گویند این نوع تنظیم کاهش گیرنده ها می تواند ناشی از عوامل زیر باشد: (۱) غیرفعال شدن برخی از ملکولهای گیرنده، (۲) غیرفعال شدن برخی از ملکولهای پروتئنی پیام رسان داخل سلولی (۳) احتباس موقت گیرنده ها داخل سلول و به دور از محل اثر هورمونهای که با گیرنده های غشای سلول تعامل می کنند. (۴) تخریب گیرنده ها توسط لیزوزومها پس از وارد شدن آنها (۵) کاهش تولید گیرنده ها. در هر صورت تنظیم منفی گیرنده ها باعث کاهش پاسخ دهی بافت هدف به هورمون می شود و از طرفی غلظت های پایین هورمون باعث افزایش تعداد گیرنده های فعال می شود که به این پدیده نیز تنظیم افزایشی می گویند.

«کلیرانس» هورمونها از خون

۲ عامل می توانند غلظت خونی هر هورمون را افزایش یا کاهش دهند. یکی از آنها سرعت ترشح هورمون به درون خون است. عامل دوم سرعت برداشت هورمون از خون است که سرعت کلیرانس متابولیک نام دارد. سرعت مزبور را بر حسب مقدار میلی لیتری از پلاسما که در هر دقیقه از هورمون پاک می شود بیان می کنند. برای محاسبه سرعت کلیرانس، دو اندازه

گیری زیر را انجام می دهند: (۱) سرعت پاک شدن هورمون از پلاسما در دقیقه و (۲) غلظت هورمون در هر میلی لیتر پلاسما. سپس سرعت کلیرانس متابولیک را از فرمول زیر حساب می کنند:

$$\text{سرعت کلیرانس متابولیک} = \frac{\text{سرعت ناپدید شد هورمون از پلاسما}}{\text{غلظت هورمون در هر میلی لیتر پلاسما}}$$

برای بدست آوردن اعداد و جاگذاری در فرمول از هورمون نشاندار استفاده می شود. هورمونها به چند طریق از پلاسما «پاک» می شوند از جمله: (۱) تخریب متابولیک توسط بافتها. (۲) اتصال به بافتها. (۳) دفع از کبد به درون صفرا و (۴) دفع از کلیه ها به درون ادرار. کاهش سرعت کلیرانس متابولیک برخی هورمونهای معین می تواند باعث افزایش بیش از حد غلظت هورمون در مایعات در حال گردش بدن شود. مثلاً چند هورمون استروئیدی در بیماریهای کبدی دچار این حالت می شوند زیرا این هورمونها عمدتاً در کبد کنزورگه می گردند و سپس وارد صفرا می شوند تا خون از آنها پاک شود. هورمونهای متصل به پروتئینهای پلاسما با سرعت بسیار کمتری از خون برداشته می شوند و ممکن است چند ساعت یا حتی چند روز در گردش خون بماند. مثلاً نیمه عمر استروئیدهای فوق کلیوی در گردش خون ۱۰۰-۲۰ دقیقه است در حالی که نیمه عمر هورمونهای تیروئیدی متصل به پروتئین ممکن است تا ۶-۱ روز باشد.

مکانیسم اثر هورمونها

۱- گیرنده های هورمونی و فعال شدن آنها

اتصال هورمون به گیرنده هاس سطحی خود در سلولهای هدف، نخستین گام در تاثیرگذاری آن است. سلولهایی که گیرنده هورمون خاصی را ندارند به آن پاسخ نمی دهند. گیرنده های برخی از هورمونها در غشای سلول هدف هستند، در حالی که سایر گیرنده های هورمونی در سیتوپلاسم یا هسته می باشند. اتصال هورمون به گیرنده معمولاً باعث شروع آبخاری از واکنشها در سلول می شود.

به طور کلی محل گیرنده های انواع مختلف هورمونها از این قرار است:

۱- در سطح غشای سلول: گیرنده های غشایی بیشتر مختص هورمونهای پروتئینی، پپتیدی و کاتکول آمینی

هستند. برخی از گیرنده های غشای پلاسمایی از لحاظ ساختمانی شبیه ایمونوگلوبولین ها هستند. افراد خاصی که مستعد بیماری خودایمنی هستند آنتی بادی هایی برای گیرنده های هورمون خودی پدید می آورند. زمانی که چنین آنتی بادی هایی با مولکول های گیرنده واکنش می دهند ممکن است دسترسی هورمون به گیرنده را بلوک کرده و باعث کم کاری سلول هدف (مانند سندروم مقاومت تخمدان) شوند برعکس ترکیب آنتی بادی- گیرنده ممکن است برهم کنش هورمون- گیرنده را تقلید کنند و باعث پرکاری سلول های هدف شوند (مانند هیپرتیروئیدیسم ناشی از بیماری گریوز).

۲- در سیتوپلاسم سلول: گیرنده های هورمونهای مختلف استروئیدی عمدتاً در سیتوپلاسم یافت شده اند.

۳- در هسته سلول: گیرنده های هورمونهای تیروئید در هسته یافت شده اند و در ارتباط مستقیم با یک یا چند کروموزوم هستند.

۲- پیام رسانی داخل سلولی پس از فعال شدن

گیرنده هورمون

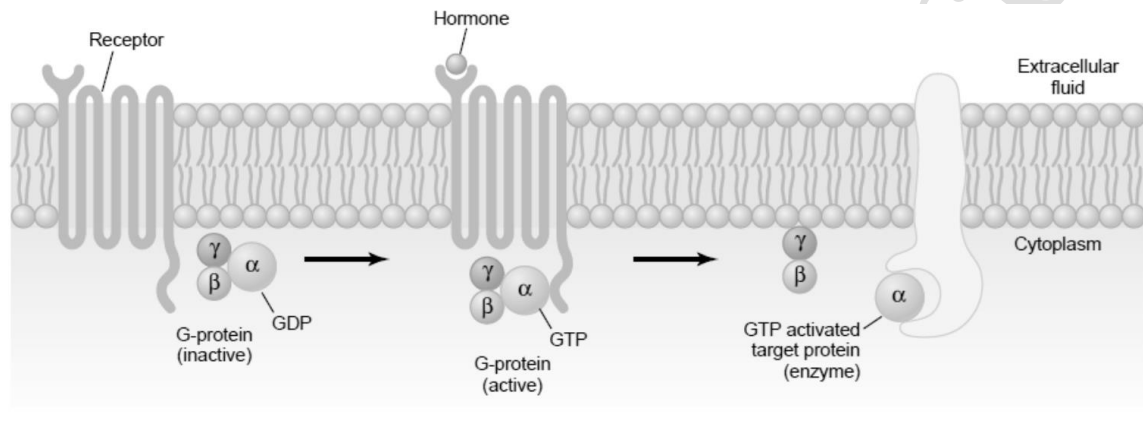
تأثیرات هورمون بر بافتهای هدفش تقریباً بدون استثنا با تشکیل کمپلکس هورمون - گیرنده آغاز می شود بدین ترتیب عملکرد خود گیرنده تغییر می کند و سپس گیرنده فعال شده باعث شروع اثرات هورمون می شود.

برخی از هورمونها نفوذپذیری غشا را تغییر می دهند. تقریباً تمام میانجیهای عصبی مانند استیل کولین و نوراپی نفرین به گیرنده های غشای پس سیناپسی اتصال می یابند. این امر تقریباً همیشه باعث تغییر در ساختمان پروتئینی گیرنده می شود که معمولاً به صورت باز یا بسته شدن کانال یونی (سدیم، پتاسیم یا کلسیم) است. آنچه که باعث اثرات بعدی بر سلولهای پس سیناپسی می شود تغییر جابجایی این یونها از غشاست. اگرچه چند تا از هورمونها می توانند برخی از اثراتشان را از طریق فعالسازی گیرنده های کانال یونی اعمال کنند ولی چنان که خواهیم دید، اکثر هورمونهایی که کانالهای یونی را باز یا بسته می کنند این کار را غیرمستقیم و از طریق جفت شدن با گیرنده های مرتبط با پروتئین G یا مرتبط با آنزیم انجام می دهند.

گیرنده های هورمونی مرتبط با پروتئین G: بسیاری از هورمونها گیرنده هایی را فعال می کنند که با جفت شدن با گروههایی از پروتئینهای غشای سلول به نام پروتئینهای هتروتیمر متصل به GTP (پروتئینهای G) فعالیت پروتئینهای هدف را غیرمستقیم تنظیم می کنند. برخی از قسمتهای گیرنده که به درون سیتوپلاسم سلول برجسته شده اند با پروتئینهای G که شامل α, β, γ (یعنی تریمر) هستند جفت شده اند. هنگامی که لیگاند (هورمون) به قسمت خارج سلولی گیرنده متصل می شود، تغییری فضایی در گیرنده رخ می دهد که پروتئینهای G را فعال می کند و پیامهایی داخل سلولی با یکی از این مضامین می فرستد: (۱) باز کردن یا بستن کانالهای یونی غشای سلول (۲) تغییر فعالیت یکی از آنزیمهای سیتوپلاسم سلول. پروتئینهای تریمر G را به علت قابلیت آنها در اتصال به نوکلئوزیدهای گوانوزینی چنین نامیده اند. زیرواحدهای α, β, γ پروتئینهای G در وضعیت غیرفعال، کمپلکسی می سازند که به گوانوزین دی فسفات (GDP) روی زیر واحد α متصل می شود. پس از فعال شدن گیرنده، شکل آن دستخوش تغییری فضایی می شود که باعث پیوستن پروتئین G تریمر متصل به GDP به قسمت سیتوپلاسمی گیرنده و تبادل GDP با گوانوزین تری فسفات (GTP) می گردد. جابجایی GDP با GTP باعث جدا شدن زیر واحد α از کمپلکس تریمر و پیوستن آن به سایر پروتئینهای پیام رسان داخل سلولی می شود، این پروتئینها هم با تغییر فعالیت کانالهای یونی یا آنزیمهای داخل سلولی نظیر آدنیلیل سیکلاز، فسفولیپاز C و سیستم کلسیم-کالمودولین عملکرد سلول را تغییر می دهند.

زمانی که هورمون برداشته شود و زیر واحد α با تبدیل GTP متصل به خود به GDP، خود را غیرفعال کند، پیامرسانی به سرعت خاتمه می یابد، آنگاه زیر واحد α مجدداً به زیر واحدهای β و γ می پیوندد و پروتئین غیرفعال، تریمر و متصل به غشای G را می سازد.

برخی هورمونها با پروتئینهای مهاري G (موسوم به پروتئینهای G_i) جفت شده اند، در حالی که گروهی دیگر با پروتئینهای تحریکی G (موسوم به G_s) لذا بسته به آن که گیرنده هورمون با پروتئین مهاري G جفت شده باشد یا با پروتئین تحریکی G هورمون می تواند فعالیت آنزیمهای داخل سلولی را کاهش یا افزایش دهد.



مکانیسم فعال شدن یک رسیپتور با پروتئین G. هنگامی که هورمون رسیپتور را فعال می کند. مجموعه آلفا، بتا و گامای پروتئین G غیر فعال به رسیپتور متصل شده و با معاوضه گوانوزین دی فسفات (GDP) فعال می گردد. این امر سبب می شود که زیر واحد آلفا (که GTP به آن چسبیده است) از زیر واحد بتا و گامای پروتئین جدا شده و با پروتئین های هدف چسبیده به غشا (آنزیم ها) واکنش کند که موجب بروز سیگنال های داخل سلولی می گردد.

پروتئین های G مونومر (برن ولوی)

پروتئین های G با وزن مولکولی پایین (پروتئین های G مونومر) نقش مهمی در بیشتر مسیرهای سیگنال دارند. پروتئین های G مونومر از یک پروتئین با وزن مولکولی بین ۲۰-۴۰ کیلودالتون تشکیل شده اند و داری جزء لیپیدی بوده و به غشاء پلاسمایی متصل می شوند. مانند پروتئین های G هتروتیمر، فعالیت این پروتئین ها نیز بستگی به اتصال GTP دارد. بنابراین فعالیت آنها توسط GEFs و GAPs تنظیم می شود. پروتئین های G مونومر به ۵ خانواده Ras, Rab و Rho، Ari و Ran تقسیم می شوند. Ras GTPase بیان ژن و پرولیفراسیون، تمایز و زنده ماندن سلول را تنظیم می کنند. پروتئین های RhoGTPase، انتقال وزیکولی و حرکت پروتئین ها بین اندامک ها در

مسیرهای ترشحی و آندوسیتوز را تنظیم می کنند. RanGTPase انتقال هسته ای سیتوپلاسمی پروتئین ها و RNA را تنظیم می کنند. در نهایت ArtGTPase همانند خانواده Rab، انتقال وزیکولی را تنظیم می کند.

در سطح سلولی (برن ولوی)

Ras GTPase در مسیرهای سیگنال زیادی نقش دارد که کنترل کننده پرولنفراسیون، تقسیم و مرگ سلولی هستند. بیشتر پروتئین های خانواده Ras، انکوژن (سرطان زا) هستند در حالی که بعضی از پروتئین های این خانواده، بر علیه تومورها عمل می کنند. موتاسیون در ژن های Ras که فعالیت GTPase آن را کاهش دهند یا باعث بیان بیش از حد پروتئین های Ras شوند و در نتیجه موجب فعالیت بیش از حد نسخه برداری از ژن ها گردند، منجر به پرولنفراسیون مداوم سلول ها می شود که یک مرحله مهم در ایجاد سرطان در بیشتر اندام ها از قبیل پانکراس، کولون و ریه می باشد. علاوه بر این، موتاسیون و بیان بیش از حد تجزیه GTP را تسریع می کند، همچنین ممکن است انکوژنیک باشد.

گیرنده های هورمونی مرتبط با آنزیم: برخی از گیرنده ها وقتی فعال شوند مستقیماً به عنوان آنزیم عمل می کنند یا با آنزیمهایی که توسط آنها فعال می شوند ارتباط تنگاتنگ دارند. این گیرنده های مرتبط با آنزیم پروتئینهایی هستند که برخلاف گیرنده های مرتبط با پروتئین G که ۷ بار از غشا می گذرد، تنها ۱ بار از غشا عبور می کنند. «جایگاه اتصال به هورمون» گیرنده های مرتبط با آنزیم بر سطح خارجی غشای سلول واقع است و «جایگاه کاتالیز یا اتصال به آنزیم» آنها در سطح داخلی. هنگامی که هورمون به بخش خارج سلولی گیرنده متصل می شود، آنزیمی که درست در سمت داخل غشا قرار گرفته فعال (یا گاهی غیرفعال) می شود. گرچه بسیاری از گیرنده های مرتبط با آنزیم خود دارای فعالیت آنزیمی هستند، ولی برخی دیگر به آنزیمهایی وابسته اند که ارتباط تنگاتنگی برای ایجاد تغییر در عملکرد سلول دارند.

گیرنده لپتین یکی از نمونه های گیرنده مرتبط با آنزیم است. هورمون لپتین از سلولهای چربی ترشح می شود و اثرات فیزیولوژیک زیادی دارد، ولی نقش آن در تنظیم اشتها و تعادل انرژی از اهمیت خاصی برخوردار است. گیرنده لپتین عضو یکی از خانواده های بزرگ گیرنده سیتوکین است که خود آنها فعالیت آنزیمی ندارند، ولی پیامشان را از طریق آنزیمهای مرتبط می فرستند. یکی از مسیرهای پیامرسانی در مورد گیرنده لپتین، از طریق یک خانواده تیروزین کیناز ژانوس کیناز به نام JAK₂ است. گیرنده لپتین به صورت دیمر (دو قسمتی) است و اتصال لپتین به قسمت خارج سلولی گیرنده باعث تغییر شکل فضایی آن می شود، بدین ترتیب، ملکولهای داخل سلولی مربوط به JAK₂ فسفریله و فعال می شوند. آنگاه مولکولهای فعال شده JAK₂ سایر اجزای تیروزین کمپلکس گیرنده لپتین - JAK₂ را فسفریله می کنند تا واسطه پیامرسانی داخل سلولی

شوند. پیامهای داخل سلولی عبارتند از فسفریلاسیون پروتئینهای مبدل پیام و فعالگر رونویسی (استات) که رونویسی از ژنهای هدف لپتین را فعال می کند. تا پروتئین سازی آغاز شود.

هورمون رشد عمل خود بر روی سلول هدف از طریق پروتئین JAK انجام می دهد.

کدام هورمون زیر عمل خود را بر روی سلول هدف از طریق پروتئین JAK انجام می دهد؟ (ارشد ۸۵)

الف) GNRH ب) پاراترومون ج) هورمون رشد د) اکسی توسین

پاسخ صحیح گزینه ج /

نکته مهم: داوطلبین محترم توجه فرمایید که با تهیه این جزوات دیگر نیاز به خرید هیچ گونه کتاب مرجع دیگری نخواهید داشت. برای اطلاع از نحوه دریافت جزوات کامل با شماره های زیر تماس حاصل فرمایید.

۰۲۱/۶۶۹۰۲۰۶۱-۶۶۹۰۲۰۳۸-۰۹۳۷۲۲۲۳۷۵۶

۰۱۳/۳۳۳۳۸۰۰۲ (رشت)

۰۱۳/۴۲۳۴۲۵۴۳ (لاهیجان)