# الهرمونات Hormones

الهرمون (من الكلمة اليونانية "بدء الحركة" **setting in motion**) وهي الإشارة التي تنتجها الغدد في الكائنات متعددة الخلايا ، والتي يتم نقلها عن طريق الجهاز الدوران لاستهداف الأعضاء البعيدة وذلك لتنظيم وظائف الأعضاء والسلوك. وللهرمونات هياكل كيميائية متنوعة.

على الرغم من أن الهرمونات تنتقل في جميع أنحاء الجسم عن طريق مجرى الدم ، إلا أنها تؤثر على نشاط الخلايا المستهدفة **target cells** فقط . وهذه الخلايا المستهدفة تمتلك مستقبلات خاصة لهرمون معين . بمجرد أن يرتبط الهرمون بالمستقبل ، تبدأ سلسلة من الأحداث التي تؤدي إلى استجابة الخلية المستهدفة.

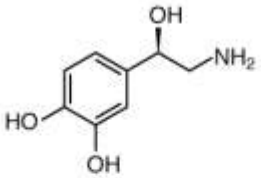
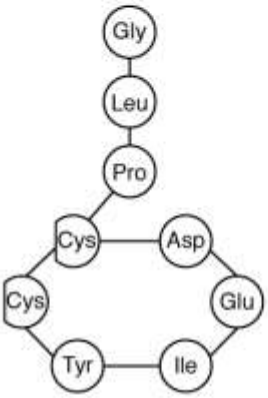
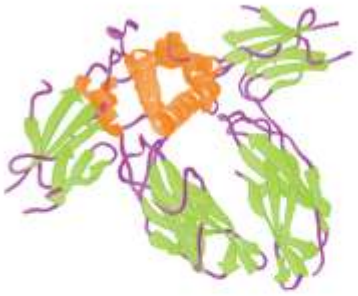
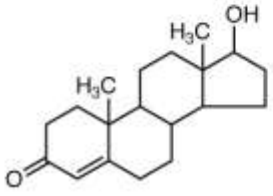
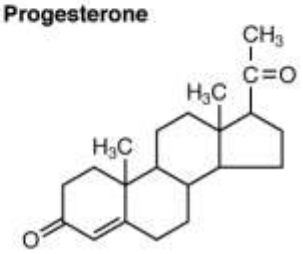
تلعب الهرمونات دورًا مهمًا في تنظيم العمليات الفسيولوجية عن طريق استجابات الخلايا المستهدفة للتحفيز. تساهم هذه الاستجابات في التكاثر ونمو وتطور أنسجة الجسم ، والتمثيل الغذائي ، وتوازن السوائل والتوازن الكهربائي ، والنوم ، والعديد من وظائف الجسم الأخرى.

## أنواع الهرمونات Types of Hormones

يمكن تقسيم هرمونات جسم الإنسان إلى مجموعتين رئيسيتين على أساس تركيبها الكيميائي. تشمل

1- الهرمونات المشتقة من الأحماض الأمينية amino acids والتي تشمل الأمينات amines والببتيدات peptides والبروتينات proteins.
2- وتلك المشتقة من الدهون lipids تشمل الستيرويد steroids

المجموعات الكيميائية تؤثر على توزيع الهرمون ، ونوع المستقبلات التي يرتبط بها ، والجوانب الأخرى لوظيفته. (الشكل أدناه).

| Hormone Class | Components | Example(s) |
|---|---|---|
| **Amine Hormone** | Amino acids with modified groups (e.g. norepinephrine's carboxyl group is replaced with a benzene ring) | **Norepinephrine**   |
| **Peptide Hormone** | Short chains of linked amino acids | **Oxytocin**   |
| **Protein Hormone** | Long chains of linked amino acids | **Human Growth Hormone**  |
| **Steroid Hormones** | Derived from the lipid cholesterol | **Testosterone**   **Progesterone**   |

## 1- هرمونات الأمين Amine Hormones

يطلق على الهرمونات المشتقة من الأحماض الأمينية المعدلة the modified amino acids بالهرمونات الأمينية.حيث يتم تعديل الهيكل الأصلي للحمض الأميني amino acid بحيث تتم إزالة مجموعة COOH− أو الكربوكسيل carboxyl ، بينما تبقى $NH^{+}_{3}$ أو مجموعة الأمين amine group الهرمونات الأمين تصنع من الأحماض الأمينية التربتوفان tryptophan أو التيروزين tyrosine. مثال على هرمون مشتق من التربتوفان هو الميلاتونين melatonin ، الذي تفرزه الغدة الصنوبرية pineal gland ويساعد على تنظيم إيقاع الساعة البيولوجية. ومثال على مشتقات التيروزين هو هرمونات الغدة الدرقية التي تنظم عملية التمثيل الغذائي ، بالإضافة إلى الكاتيكولامينات catecholamines ومثلاً عنها هي الإبينفرين epinephrine والنورابينفرين norepinephrine والدوبامين dopamine. يفرز النخاع الكظري adrenal medulla الإبينفرين والنورابينفرين اللذان يلعبان دورًا في استجابة للهروب أو القتال (fight-or-flight) ، بينما تفرز الغدة النخامية hypothalamus هرمون الدوبامين الذي يمنع إفراز هرمونات الغدة النخامية الأمامية anterior pituitary hormones.

## 2- هرمونات الببتيد والبروتين Peptide and Protein Hormones

في حين أن الهرمونات الأمينية مشتقة من حامض أميني واحد ، فإن هرمونات الببتيد والبروتين تتكون من أحماض أمينية متعددة ترتبط لتشكل سلسلة من الأحماض الأمينية. حيث تتكون هرمونات الببتيد من سلاسل قصيرة من الأحماض الأمينية ، في حين أن الهرمونات البروتينية هي ببتيدات متعدة تكون سلسلة أطول. يتم تصنيع كلا النوعين بنفس طريقة تكوين بروتينات الجسم الأخرى: حيث يتم نسخ الحامض النووي DNA إلى mRNA ، والذي يترجم إلى سلسلة من الأحماض الأمينية.

من ألامثلة على الهرمونات الببتيدية peptide hormones هو الهرمون المضاد لإدرار antidiuretic hormone (ADH) ، وهرمون الغدة النخامية pituitary hormone المهم في توازن السوائل fluid balance، وكذلك هرمون الببتيد الأذيني الناتريورتيك atrial-natriuretic peptide، الذي ينتجه القلب ويساعد على خفض ضغط الدم. بعض الأمثلة على هرمونات البروتين protein hormones تشمل هرمون النمو growth hormone، الذي تنتجه الغدة النخامية pituitary gland، وهرمون تحفيز الجريب follicle-stimulating hormone (FSH)، الذي يحتوي على مجموعة كربوهيدرات مرتبطة carbohydrate

group، وبالتالي يصنف على أنه بروتين سكري glycoprotein. يساعد FSH على تحفيز نضوج البويضات eggs في المبايض ovaries والحيوانات المنوية sperm في الخصيتين testes.

### 3- هرمونات الستيرويد Steroid Hormones

الهرمونات الأولية المشتقة من الدهون هي الستيرويدات steroids. هرمونات الستيرويد Steroid hormones مشتقة من الكولسترول الدهني lipid cholesterol. على سبيل المثال ، الهرمونات التناسلية reproductive hormones التستوستيرون testosterone والإستروجين estrogens التي تنتجها الغدد التناسلية (الخصيتين والمبايض) - هي هرمونات ستيرويد. الغدة الكظرية adrenal glands تنتج هرمون الستيرويد الألدوستيرون aldosterone الذي يشارك في تنظيم التناضح osmoregulation ، والكورتيزول cortisol ، الذي يلعب دورًا في التمثيل الغذائي metabolism

هرمونات الستيرويد تشبه الكوليسترول حيث انها غير قابلة للذوبان في الماء (فهي كارهة للماء hydrophobic). لأن الدم أساسه الماء لذا يجب أن تنتقل الهرمونات المشتقة من الدهون إلى الخلية المستهدفة عن طريق ربطها ببروتين ناقل. هذا الهيكل الأكثر تعقيدًا يطيل عمر النصف half-life لهرمونات الستيرويد لفترة أطول بكثير من الهرمونات المشتقة من الأحماض الأمينية. نصف عمر الهرمون هو الوقت اللازم لانحلال نصف تركيز الهرمون. على سبيل المثال ، يبلغ نصف عمر هرمون الكورتيزول المشتق من الدهون lipid-derived hormone cortisol حوالي 60 إلى 90 دقيقة. بالمقابل ، فإن نصف عمر هرمون الإبينفرين المشتق من الأحماض الأمينية the amino acid–derived hormone epinephrine يبلغ حوالي دقيقة واحدة.

## مسارات العمل الهرموني Pathways of Hormone Action

يتم استقبال الرسالة التي يرسلها الهرمون عن طريق مستقبلات الهرمونات ، وهي بروتينات موجود إما داخل الخلية أو ضمن غشاء الخلية cell membrane. المستقبل سيعالج الرسالة عن طريق أحداث إشارات أخرى أو آليات خلوية تؤدي إلى استجابة الخلية المستهدفة. تتعرف مستقبلات الهرمونات على الجزيئات ذات الأشكال المحددة والمجموعات الجانبية ، وتستجيب فقط لتلك الهرمونات التي يتم التعرف عليها. قد يوجد نفس النوع من المستقبلات في خلايا أنسجة الجسم المختلفة ، ويؤدي إلى استجابات مختلفة نوعًا ما. وبالتالي ، فإن الاستجابة التي يسببها الهرمون لا تعتمد فقط على الهرمون ، ولكن أيضًا على الخلية المستهدفة.

بمجرد أن تتلقى الخلية المستهدفة إشارة الهرمون ، يمكنها الاستجابة بعدة طرق. قد تشمل الاستجابة تحفيز تخليق البروتين protein synthesis ، وتنشيط أو تثبيط الإنزيمات activation or deactivation of enzymes ، وتغيير نفاذية غشاء الخلية alteration in the permeability of the cell membrane ، وتغيير معدلات الانقسام ونمو الخلايا altered rates of mitosis and cell growth ، وتحفيز إفراز المنتجات stimulation of the secretion of products.

ملاحظة ، قد يكون هرمون واحد قادرًا على إحداث استجابات مختلفة في خلية معينة.

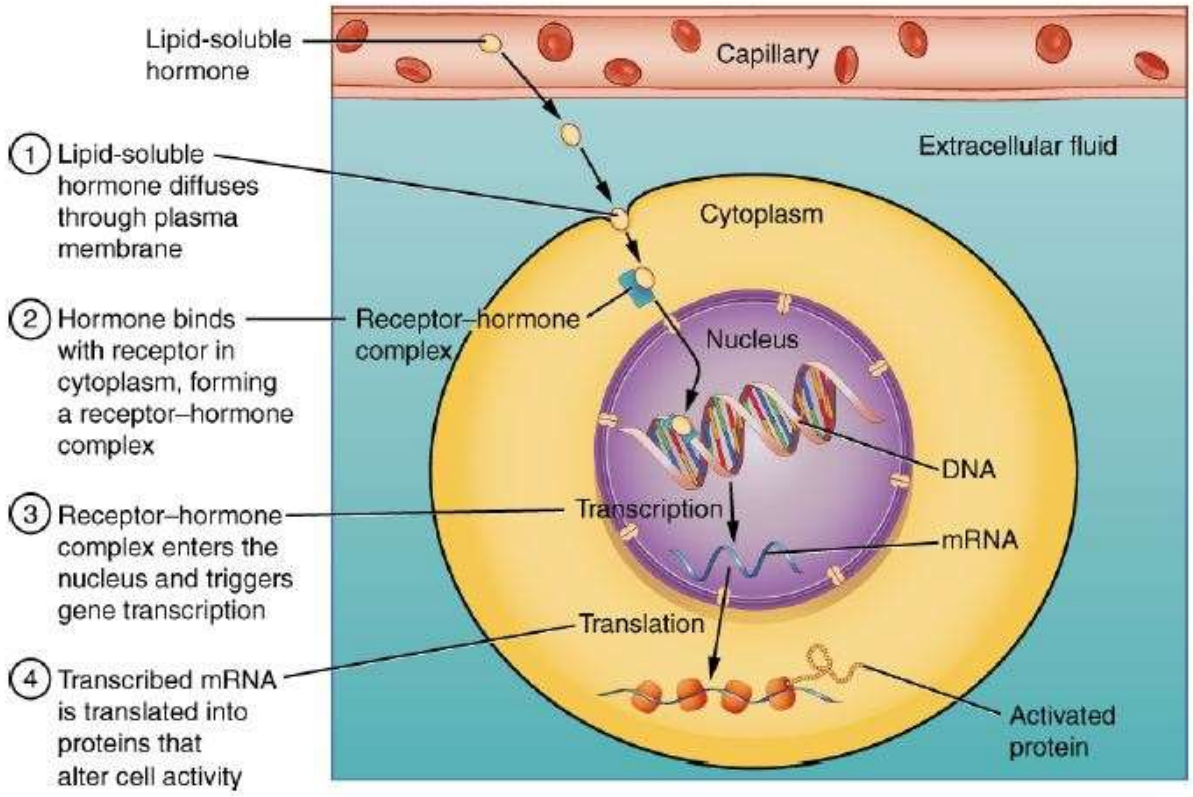
## المسارات التي تنطوي على مستقبلات الهرمونات داخل الخلية:

## Pathways Involving Intracellular Hormone Receptors

المستقبلات الهرمونية خلوية الداخلية Intracellular hormone receptors توجد داخل الخلية. يجب أن تكون الهرمونات التي ترتبط بهذا النوع من المستقبلات قادرة على عبور غشاء الخلية cell membrane. هرمونات الستيرويد Steroid hormones تُشتق من الكوليسترول cholesterol ، وبالتالي يمكن أن تنتشر بسهولة من خلال الطبقة الدهنية الثنائية lipid bilayer لغشاء الخلية للوصول إلى المستقبلات داخل الخلايا (الشكل 1). هرمونات الغدة الدرقية Thyroid hormones ، التي تحتوي على حلقات بنزين benzene rings مرصعة باليود iodine ، قابلة للذوبان في الدهون lipid-soluble وبالتالي يمكنها أن تدخل الخلية.

يختلف موقع ارتباط الستيرويد وهرمون الغدة الدرقية steroid and thyroid hormone قليلاً: قد يرتبط هرمون الستيرويد بمستقبلاته داخل العصارة الخلوية cytosol أو داخل النواة nucleus. في كلتا الحالتين ، يولد هذا الارتباط معقدًا للمستقبلات الهرمونية hormone-receptor complex الذي يتحرك نحو الكروماتين chromatin في نواة الخلية ويرتبط بجزء معين من الحمض النووي للخلية cell's DNA. في المقابل ، هرمونات الغدة الدرقية thyroid hormones ترتبط بمستقبلات مرتبطة بالفعل بالحمض النووي DNA. بالنسبة لكل من هرمونات الستيرويد steroid والغدة الدرقية thyroid، ارتباط معقد مستقبلات الهرمونات مع الحمض النووي DNA يؤدي إلى نسخ الجين المستهدف إلى mRNA والذي ينتقل إلى العصارة الخلوية cytosol ويوجه بتخليق البروتين عن طريق الريبوسومات ribosomes.

**شكل 1 : ربط للهرمونات القابلة للذوبان في الدهون Binding of Lipid-Soluble Hormones**




هرمون الستيرويد يبدأ مباشرة في إنتاج البروتينات داخل الخلية المستهدفة. تنتشر هرمونات الستيرويد بسهولة من خلال غشاء الخلية ، حيث يرتبط الهرمون بمستقبلاته في العصارة الخلوية cytosol ، مكونة معقد مستقبلات هرمونية receptor–hormone complex. ثم يدخل معقد المستقبل-الهرموني إلى النواة ويرتبط بالجين المستهدف الموجود على الحمض النووي. نسخ الجين Transcription of the gene يقوم بانتاج المرسال messenger RNA الذي يترجم إلى البروتين المطلوب داخل السيتوبلازم .

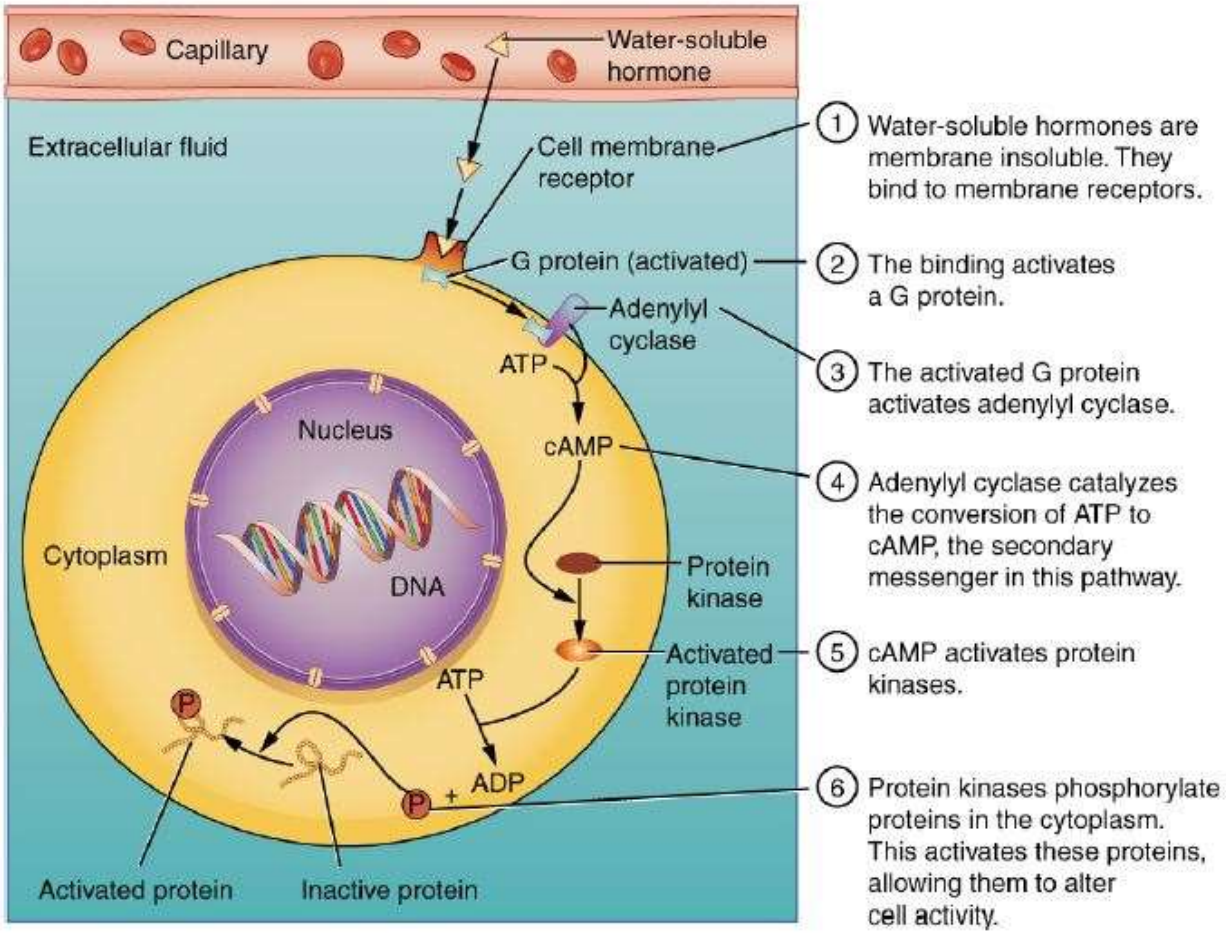
## المسارات وتشمل مستقبلات الهرمون في الغشاء الخلوي

## Pathways Involving Cell Membrane Hormone Receptors

الهرمونات المحبة للماء Hydrophilic أو القابلة للذوبان في الماء water-soluble لا تستطيع أن تنتشر من خلال الطبقة الدهنية الثنائية لغشاء الخلية وبالتالي يجب أن تنقل رسالتها إلى مستقبل موجود على سطح الخلية.

باستثناء هرمونات الغدة الدرقية thyroid ، التي تذوب في الدهون ، ترتبط جميع الهرمونات المشتقة من الأحماض الأمينية بمستقبلات غشاء الخلية cell membrane receptors الموجودة على الأقل جزئيًا ، على السطح الخارجي لغشاء الخلية cell membrane. لذلك ، فهي لا تؤثر بشكل مباشر على نسخ الجينات المستهدفة ، ولكن بدلاً من ذلك تبدأ سلسلة إشارات يتم تنفيذها بواسطة جزيء يسمى المرسل الثاني. في هذه الحالة يسمى الهرمون المرسل الأول.

المرسل الثاني الذي تستخدمه معظم الهرمونات هو أحادي فوسفات الأدينوسين الدوري cyclic adenosine monophosphate (cAMP). في cAMP نظام المرسل الثاني ، يرتبط الهرمون القابل للذوبان في الماء water-soluble hormone بمستقبلاته في غشاء الخلية cell membrane (الخطوة 1 في الشكل ادناه). هذا المستقبل يرتبط بمكون داخل الخلايا يسمى بروتين G (G protein )، وينشط ارتباط الهرمون مكون البروتين G (الخطوة 2). بروتين G المنشط يقوم بدوره بتنشيط إنزيم يسمى adenylyl cyclase ، والذي يُعرف أيضًا باسم adenylate cyclase (الخطوة 3) ، والذي يحول ثلاثي فوسفات الأدينوسين adenosine triphosphate (ATP) إلى cAMP (الخطوة 4). ، cAMP باعتباره المرسل الثاني يقوم بتنشط نوعًا من الإنزيم يسمى بروتين كيناز protein kinase الموجود في العصارة الخلوية cytosol (الخطوة 5). كينازات البروتين المنشط Activated protein kinases تبدأ سلسلة فسفرة phosphorylation cascade ، حيث تضيف مجموعة فوسفات (multiple protein kinases phosphorylate) إلى العديد من البروتينات الخلوية المتنوعة بما في ذلك الإنزيمات الأخرى (الخطوة 6).




للهرمونات القابلة للذوبان في الماء لا يمكن أن تنتشر عبر غشاء الخلية. هذه الهرمونات يجب أن ترتبط بمستقبلات غشاء الخلية السطحية. المستقبل يبدأ بعد ذلك مسارًا لإشارات الخلية داخل الخلية يتضمن بروتينات G( proteins)، و adenylyl cyclase ، و the secondary messenger cyclic AMP (cAMP) ، و بروتين كينازات protein kinases. في الخطوة الأخيرة ، هذه البروتينات تضيف مجموعة فوسفات للبروتينات kinases phosphorylate proteins في السيتوبلازم cytoplasm. هذا ينشط البروتينات في الخلية التي تقوم بالتغيرات التي يحددها الهرمون.

فسفرة البروتينات الخلوية يمكن أن تؤدي إلى مجموعة متنوعة من التأثيرات ، يبدء من التمثيل الغذائي للمغذيات nutrient metabolism إلى تخليق الهرمونات المختلفة والمنتجات الأخرى. التأثيرات تختلف وفقًا لنوع الخلية المستهدفة وبروتينات G و kinases المشاركة (kinases involved )، وفسفرة البروتينات (phosphorylation of proteins). من أمثلة على الهرمونات التي تستخدم cAMP كمرسل ثانٍ هو

كالسيتونين calcitonin ، وهو أمر مهم لبناء العظام وتنظيم مستويات الكالسيوم في الدم و الكلوكاكون الذي يلعب دورًا في مستويات السكر في الدم ؛ و هرمون تحفيز الغدة الدرقية thyroid-stimulating hormone الذي يتسبب في إطلاق T3 و T4 من الغدة الدرقية .thyroid gland

بشكل عام ، تسلسل الفسفرة يزيد بشكل كبير من كفاءة وسرعة وخصوصية الاستجابة الهرمونية ، حيث آلاف الإشارات يمكن بدء تكوينها في وقت واحد استجابةً لتركيز منخفض جدًا للهرمون في مجرى الدم. للعلم ان مدة إشارة الهرمون قصيرة ، حيث يتم إلغاء تنشيط cAMP بسرعة بواسطة إنزيم فوسفوديستيراز enzyme phosphodiesterase (PDE)، الموجود في العصارة الخلوية cytosol. عمل PDE يساعد على ضمان توقف استجابة الخلية المستهدفة بسرعة ما لم تصل هرمونات جديدة إلى غشاء الخلية.

الأهم من ذلك ، هناك أيضًا بروتينات G تقلل من مستويات cAMP في الخلية كرد لارتباط الهرمونات. على سبيل المثال ، هرمون النمو المثبط growth hormone–inhibiting hormone (GHIH) ، المعروف أيضًا باسم السوماتوستاتين somatostatin ، عندما يرتبط بمستقبلاته في الغدة النخامية pituitary gland ، ينخفض مستوى cAMP ، مما يثبط إفراز هرمون النمو البشري.

ليست كل الهرمونات القابلة للذوبان في الماء water-soluble hormones تبدأ نظام المرسل الثاني cAMP (the cAMP second messenger system ). هناك أحد الأنظمة البديلة الشائعة يستخدم أيونات الكالسيوم كمرسِل ثانٍ. في هذا النظام ، بروتينات G تنشط إنزيم فسفوليباز C enzyme phospholipase (PLC)، والذي يعمل بشكل مشابه لإنزيم .adenylyl cyclase . بمجرد تنشيطه ، فان PLC يشق الغشاء المرتبط بفوسفوليبيد (a membrane-bound phospholipid) إلى جزيئين: دياسيل جلسرين diacylglycerol (DAG) وإينوزيتول ثلاثي فوسفات inositol triphosphate (IP3). كما هو الحال مع cAMP و DAG ينشط كينازات البروتين protein kinases التي تبدأ سلسلة الفسفرة.

في نفس الوقت ، IP3 يتسبب في إطلاق أيونات الكالسيوم من مواقع التخزين داخل العصارة الخلوية cytosol داخل الشبكة الإندوبلازمية الملساء smooth endoplasmic reticulum. أيونات الكالسيوم calcium ions تعمل بعد ذلك كمرسل ثاني بطريقتين: بشكل مباشر حيث يمكنها أن تؤثر على الأنشطة الأنزيمية enzymatic والفعاليات الخلوية الأخرى activities cellular ، أو بطريقة غير مباشر: حيث يمكنها الارتباط ببروتينات مرتبطة بالكالسيوم calcium-binding proteins ، وأكثرها شيوعًا هو الكالودولين calmodulin. عند ارتباط الكالسيوم فان الكالمودولين calmodulin يكون قادرًا على تعديل بروتين كيناز

protein kinase داخل الخلية. من ألامثلة على الهرمونات التي تستخدم أيونات الكالسيوم كنظام المرسل الثانيsecond messenger system الذي يتضمن أنجيوتنسين angiotensin II 2 ، الذي يساعد على تنظيم ضغط الدم من خلال تضيق الأوعية vasoconstriction ، وهرمون النمو المطلق للهرمون growth hormone–releasing hormone (GHRH) ، الذي يتسبب في إفراز الغدة النخامية لهرمونات النمو growth hormones.