

هورمون‌های بی‌غده

فرزانه نصوحی

دبير زیست‌شناسی شهرستان مبارکه
عضو گروه زیست‌شناسی استان اصفهان

اشاره

در فصل ۴ کتاب زیست‌شناسی و آزمایشگاه ۲، غده‌های درون‌ریز اصلی بدن به اختصار معرفی شده‌اند، اما در مورد سلول‌های درون‌ریز، به یک اشاره اکتفا شده است. این نوشه کوششی است در جهت بررسی فیزیولوژیک بافت‌های درون‌ریز و هورمون‌های آن‌ها که در اغلب موارد تأثیرات بسیار گسترده و مهمی بر بدن دارند.

کلیدواژه‌ها: دستگاه درون‌ریز، هورمون، رنین، گاسترین، سکرتین، کوله سیستوکینین، اریتروپویتین، لپتین.

همانگ، بسیاری از اعمال بدن را تنظیم می‌کنند. سلول‌های درون‌ریز بدن انسان و هورمون‌های بی‌غده در جدول ۱ به‌طور خلاصه معرفی شده‌اند.

هورمون‌های بی‌غده بدن
دستگاه درون‌ریز شامل غده‌ها و سلول‌های درون‌ریز است. اجزای این دستگاه با آزاد کردن هورمون‌های مختلف به صورت

| بافت | هرمون | اعمال اصلی هورمون | ساختار شیمیابی |
|------|-------------------------------|---|----------------|
| | رنین | تبديل آنزیوتانسینوز به آنزیوتانسین ۱ را کاتالیز می‌کند (به عنوان آنزیم عمل می‌کند). | پپتید |
| کل | ۲۵،۱ کلسفیرون | جذب روهای کلسیم و معدنی شدن استخوان را افزایش می‌دهد. | استروژن |
| معده | گاسترین | تولید اریتروپویتین‌ها را افزایش می‌دهد. | پپتید |
| GIP | پپتید ناتریوپریک دهلیزی | دفع سدیم توسط کلیه‌ها را افزایش می‌دهد، فشار خون را پایین می‌آورد. | پپتید |
| معده | گاسترین | ترشیح کلیدریک اسید را توسط سلول‌های دیواره‌ای تحیریک می‌کند. | پپتید |
| | سکرتین | سلول‌های آسینی لوزالمعده را تحیریک و واکار به آزاد کردن بیکربنات و آب می‌کند. | پپتید |
| | کوله‌سیستوکینین | انقباض کیسه صفراء و آزاد شدن آنزیم‌های لوزالمعده را تحیریک می‌کند. | پپتید |
| روده | GIP پلی‌پپتید مهار کننده معده | حرکات و ترشحات معده را مهار می‌کند و احتمال‌نقش اصلی آن ترشیح انسولین است. | پپتید |
| | VIP بلی‌پپتید و ازوکسیروده | در حرکات روده‌ای، شل شدن اسفنجت و در سرعت جریان خون دخالت دارد. | پپتید |
| | گلوکاگون روده | باعث تولید گلوکز از متایخ ذخیره شده ارزی می‌شود. | پپتید |
| بافت | لپتین | باعث کاهش تولید محرك‌های اشتها در هیپوتالاموس، افزایش تولید موادی در هیپوتالاموس که مقدار خوردن غذا را کاهش می‌دهد، افزایش فعالیت اعصاب سمهیاتیک و کاهش ترشیح انسولین به منظور کاهش انبار کردن ارزی می‌شود. | پپتید |

جدول ۱. هورمون‌های بی‌غده بدن



از طریق مکانیسم حجم مایع خارج سلولی عمل می‌کند، از نظر بازگرداندن نهایی فشار شریانی به سوی حد طبیعی بعد از یک واقعهٔ فشار خون پایین حتی پرقدرت تراز مکانیسم تنگ کننده رگ حاد است.

● تنظیم تولید ۲۵-دی‌هیدروکسی ویتامین D در کلیه‌ها

چندین ترکیب مشتق از استرول‌ها به خانواده ویتامین D تعلق دارند و کلیهٔ این مواد اعمال کم و بیش مشابهی انجام می‌دهند. مهم‌ترین این مواد موسوم به ویتامین D₃ یا کوله کلسیفروول است و در پوست بر اثر تابش پرتوهای فرابنفش نور خورشید روی ۷-دھیدروکلسترول، یعنی ماده‌ای که به‌طور طبیعی در پوست وجود دارد، تشکیل می‌شود. در نتیجه، قرارگرفتن مناسب در معرض نور خورشید از کمبود ویتامین D جلوگیری می‌کند.

نخستین مرحله در فعل شدن کوله کلسیفروول تبدیل آن به ۲۵-هیدروکسی کوله کلسیفروول است که در کبد انجام می‌شود. این روند واکنشی محدود است، زیرا ۲۵-هیدروکسی کوله کلسیفروول اثربنده‌کی مهاری بر واکنش‌های تبدیلی دارد. ۲۵-هیدروکسی کوله کلسیفروول در توبول‌های ابتدایی کلیه‌ها به تبدیل می‌شود که فعال ترین شکل ویتامین D₃ است. بنابراین در غیاب کلیه‌ها ویتامین D تقریباً همهٔ تأثیر خود را از دست می‌دهد. این تبدیل همچنین نیاز به هورمون پاراتیروئید دارد و در غیاب آن ماده ۱-۲۵-دی‌هیدروکسی کوله کلسیفروول تشکیل نخواهد شد. بنابراین هورمون پاراتیروئید تأثیر پرقدرت در تعیین اثرهای عملی ویتامین D در بدن دارد. غلظت یون کلسیم تشکیل ۱-۲۵-دی‌هیدروکسی کوله کلسیفروول را کنترل می‌کند. در غلظت‌های کلسیم پایین (زیر ۹ تا ۱۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر)، هورمون پاراتیروئید موجب پیشبرد تبدیل

شوند. رنین به مدت ۳۰ دقیقه تا یک ساعت در خون باقی می‌ماند و به تشکیل باز هم بیشتر آنژیوتانسین ۱ در همهٔ این مدت ادامه می‌دهد. در ظرف چند ثانیه پس از تشکیل آنژیوتانسین ۱، دو آمینواسید دیگر از آن جدا می‌شوند تا پیتید ۹ آمینواسیدی آنژیوتانسین ۲ را تشکیل دهند. این تبدیل به‌طور تقریباً کامل در ریه‌ها در چند ثانیه‌ای که خون در رگ‌های کوچک ریه‌ها سیر می‌کند، به انجام می‌رسد و توسط آنژیمی به نام تبدیل کننده که در آندوتیلوم رگ‌های ریوی وجود دارد، کاتالیز می‌شود.

آنژیوتانسین ۲ تنگ کننده فوق العاده پرقدرت رگ است و اثرهای دیگری نیز دارد و بر گردش خون تأثیر می‌گذارد، اما این ماده فقط برای یک تا دو دقیقه در خون باقی می‌ماند، زیرا به سرعت

توسط آنژیم‌های متعدد خونی و بافتی که روی هم آنژیوتانسین‌یاز نامیده می‌شوند، غیرفعال می‌شود. آنژیوتانسین ۲ دو اثر عمده در خون دارد که می‌توانند فشارخون را بالابرند. اولین اثر، یعنی تنگی رگ، بسیار سریع به وجود می‌آید. تنگی رگ در آرتربول‌ها بسیار شدید ولی در وریدها کمتر است. تنگ‌شدن آرتربول‌ها مقاومت کل محیطی را افزایش می‌دهد و از این راه، فشار شریانی را بالا می‌برد. هم‌چنین، تنگی خفیف وریدها موجب افزایش بازگشت وریدی خون به قلب می‌شود و از این راه به قلب کمک می‌کند تا بتواند در برابر فشار افزایش یافته، خون را تلمبه بزند.

روش عمده دوم که توسط آن آنژیوتانسین ۲ فشار شریانی را افزایش می‌دهد، عمل کردن مستقیم روی خود کلیه‌ها برای کاهش دادن دفع نمک و آب هر دو است. این امر به آهستگی حجم مایع خارجی سلولی را افزایش می‌دهد که سپس فشار شریانی را به آهستگی طی ساعتها و روزها افزایش می‌دهد. این اثر درازمدت که

● سیستم رنین آنژیوتانسین و کنترل فشار خون

رنین آنژیمی پروتئینی و کوچک است که هرگاه فشار شریانی به مقدار بیش از حد پایینی سقوط کند، از کلیه‌ها آزاد می‌شود. رنین به نوبهٔ خود از چندین راه فشار شریانی را بالا می‌برد و به این ترتیب به تصحیح سقوط ابتدایی فشار خون کمک می‌کند.

رنین به شکل مادهٔ غیرفعالی موسوم به پرورنین در سلول‌های دستگاه جنب گلومرولی کلیه‌ها ساخته و ذخیره می‌شود. سلول‌های جنب گلومرولی، سلول‌های عضلاتی صاف تغییر یافته‌اند که در دیواره

● رنین به شکل مادهٔ غیرفعالی موسوم به پرورنین در سلول‌های دستگاه جنب گلومرولی کلیه‌ها ساخته و ذخیره می‌شود

شریانچه‌های آوران، بلافصله قبل از گلومرول‌ها واقع شده‌اند. هنگامی که فشار شریانی سقوط می‌کند، واکنش‌های داخلی در خود کلیه‌ها موجب می‌شوند که تعداد زیادی از مولکول‌های پرورنین در سلول‌های جنب گلومرولی تجزیه شوند و رنین آزاد شود. قسمت اعظم رنین وارد خون کلیوی می‌شود و سپس کلیه‌ها را ترک و وارد گردش خون می‌شود تا در سراسر بدن گردش کند. اما مقدار کمی از رنین در میانات موضعی کلیه‌ها باقی می‌ماند و درون کلیه‌ها چندین عمل انجام می‌دهد.

رنین نوعی آنژیم است و ماده‌ای مؤثر بر عروق نیست، بلکه به روش آنژیمی بر پروتئین پلاسمایی دیگری که یک گلوبولین موسوم به سوبیسترای رنین یا آنژیوتانسینورن است عمل می‌کند تا پیتیدی ده آمینواسیدی موسوم به آنژیوتانسین ۱ را آزاد کند. آنژیوتانسین ۱ خواص تنگ‌کننده‌گی خفیفی بر رگ‌ها دارد، اما این اثرها به اندازه‌ای نیستند که موجب تغییر قابل ملاحظه‌ای در گردش خون

● اریتروپویتین

فاکتور اصلی تحریک کننده تولید گویچه‌های سرخ خون، هورمونی گردش خونی موسوم به اریتروپویتین^۱ است که یک گلیکوپروتئین با وزن مولکولی حدود ۳۴۰۰۰ است. هیپوکسی در غیاب اریتروپویتین، هیچ‌گونه اثرات تحریکی روی تولید گویچه‌های سرخ ندارد یا اثر بسیار کمی دارد. بر عکس، هنگامی که سیستم اریتروپویتین فعال است، هیپوکسی موجب افزایش بارز تولید اریتروپویتین می‌شود و ارتیروپویتین به نوبه خود تولید گویچه‌های سرخ را تازمان دفع هیپوکسی تشدید می‌کند.

نقش کلیه‌های در تشکیل اریتروپویتین
در اشخاص عادی، حدود ۹۰ درصد همه اریتروپویتین‌ها در کلیه‌ها و باقیمانده به طور عمده در کبد تشکیل می‌شود. دقیقاً معلوم نیست که اریتروپویتین در چه بخشی از کلیه تشکیل می‌شود. محتمل است که سلول‌های اپیتلیال توبول‌های کلیوی اریتروپویتین ترشح می‌کنند، زیرا خون آنمیک قادر نیست مقدار کافی اکسیژن از مویرگ‌های دور توبولی به

عمل این هورمون روی جذب کلسیم ناشی شود و کلسیم به نوبه خود به عنوان میانجی انتقال برای فسفات عمل کند.

ویتامین D همچنین جذب کلسیم و فسفات از سلول‌های اپیتلیال توبول‌های کلیوی را افزایش می‌دهد و از این راه تمایل دارد که دفع این مواد را در ادرار کاهش دهد. اما باید دانست که این اثر یک اثر ضعیف است و احتمالاً اهمیت عمده‌ای در تنظیم غلظت این مواد در مایع خارج سلولی ندارد.

اثر ویتامین D بر استخوان و رابطه آن با فعالیت هورمون پاراتیروئید

ویتامین D نقش مهمی در جذب استخوان و نیز تشکیل استخوان دارد. تجویز مقادیر فوق العاده زیاد ویتامین D موجب جذب استخوان می‌شود. در غیاب ویتامین D، اثر هورمون پاراتیروئید در ایجاد جذب استخوان شدیداً کاهش می‌یابد، یا از اثر آن جلوگیری می‌شود. مکانیسم این عمل ویتامین D معلوم نیست، اما معتقدند که از اثر ۱-۲۵-دی‌هیدروکسی کوله کلسیفروول در افزایش دادن انتقال کلسیم از غشای سلول‌ها ناشی

می‌شود. ویتامین D به مقادیر کمتر موجب پیشبرد کلسیفیکاسیون استخوان‌ها می‌شود. یکی از راههایی که توسط آن ویتامین D این عمل را به انجام می‌رساند، افزایش

دادن جذب کلسیم و فسفات از لوله گوارش است. با وجود این، ویتامین D حتی در غیاب چنین افزایشی، معدنی شدن استخوان‌ها را تشدید می‌کند. مکانیسم این اثر نیز روش نشده است، اما احتمالاً از توانایی ۱-۲۵-دی‌هیدروکسی کوله کلسیفروول در پیشبرد انتقال یون‌های کلسیم از غشاهای سلولی (اما در این مورد شاید در جهت مخالف از غشای سلول‌های اوستئوبلاست یا اوستئوپویتیت) ناشی می‌شود.

۲۵-هیدروکسی کوله کلسیفروول به ۱-۲۵-دی‌هیدروکسی کوله کلسیفروول در کلیه‌ها می‌شود. در غلظت‌های کلسیم بالاتر که هورمون پاراتیروئید کاهش می‌یابد، ۱-۲۵-هیدروکسی کوله کلسیفروول به ترکیب متفاوتی یعنی ۲۴-۲۵-دی‌هیدروکسی کوله کلسیفروول تبدیل می‌شود که تقریباً فعالیت ویتامین D ندارد. بنابراین هنگامی که غلظت یون کلسیم بیش از حد بالاست، تشکیل ۱-۲۵-دی‌هیدروکسی کوله کلسیفروول شدیداً تضعیف می‌شود. فقدان این ماده به نوبه خود جذب کلسیم از روده‌ها، استخوان‌ها و از توبول‌های کلیوی را کاهش می‌دهد و به این ترتیب موجب می‌شود که غلظت یون کلسیم به حد طبیعی خود سقوط کند.

اعمال ویتامین D

۱-۲۵-دی‌هیدروکسی کوله کلسیفروول خود به عنوان یک هورمون جهت جذب روده‌ای کلسیم عمل می‌کند و این کار را به طور عمده با افزایش دادن تشکیل یک پروتئین گیرنده کلسیم در سلول‌های اپیتلیال روده در طی مدتی حدود دو روز به انجام می‌رساند. این پروتئین در لبۀ بروسی این سلول‌ها قرار دارد و کلسیم را به داخل سیتوپلاسم سلول‌ها انتقال می‌دهد و سپس کلسیم به روش انتشار تسهیل شده از طریق غشای قاعده‌ای - جانبی سلول‌ها خارج می‌شود. میزان جذب کلسیم نسبت مستقیم با مقدار این پروتئین گیرنده دارد. به علاوه، از این پروتئین برای چند هفته بعد از حذف ۱-۲۵-دی‌هیدروکسی کوله کلسیفروول از بدن، در سلول‌ها باقی می‌ماند و به این ترتیب اثری طولانی بر جذب کلسیم اعمال می‌کند. ویتامین D موجب پیشبرد جذب فسفات از روده می‌شود. اگرچه جذب فسفات عموماً آسان است، اما عبور فسفات از اپیتلیوم روده با ویتامین D تشدید می‌شود. برخی معتقدند که این امر از اثر مستقیم ۱-۲۵-دی‌هیدروکسی کوله کلسیفروول ناشی می‌شود، اما امکان دارد که به طور ثانویه از

• • • • • ویتامین D نقش مهمی در جذب استخوان و نیز تشکیل استخوان دارد. تجویز مقادیر فوق العاده زیاد ویتامین D موجب جذب استخوان می‌شود

سلول‌های توبولی که مصرف اکسیژن آن‌ها بسیار زیاد است برساند و به این ترتیب ترشح اریتروپویتین تحریک می‌شود. گاهی هیپوکسی در دیگر قسمت‌های بدن (اما نه در کلیه‌ها) نیز ترشح اریتروپویتین را تحریک می‌کند. بنابراین ممکن است یک گیرندهٔ غیرکلیوی وجود داشته باشد که یک سیگنال اضافی برای تولید این هورمون، به کلیه‌ها می‌فرستد. بویژه، نوراپینفرین، اپینفرین و چند پروستاگلاندین تولید



از جاهای دیگرند (حدود ۶۰۰ گرانول در هر سلول)، ولی در دهیز چپ، بطنها و بسیاری از نقاط دیگر بدن نیز یافت می‌شوند. این گرانول‌های دهیزی حاوی پیش‌ساز (با وزن مولکولی بالا) هورمونی موسوم به فاکتور ناتریوپوتیک (دافع سدیم) دهیزی، اوریکولین^۳ یا آتریوپوتین^۴ یا کاردیوناترین^۵ است. هنگامی که حجم داخل عروقی افزایش یابد، این پیش هورمون ترشح می‌شود که قطعه‌ای از انتهای کربوکسیل آن جدامی شود و قطعه‌ای مزبور (حدود ۳۰ آمینواسید) هورمون فعل را تشکیل می‌دهد، فاکتور ناتریوپوتیک دهیزی بر کلیه‌ها اثر می‌کند و باعث اتلاف سدیم و آب (ناتریورزودیورز) می‌شود، یعنی اثر هورمون مزبور، متضاد عمل هورمون آلدسترون و هورمون آنتیدیورتیک است که اثرشان بر کلیه، منجر به احتباس سدیم و آب می‌شود.

تغییرات غلظت پپتید ناتریوپوتیک دهیزی^۶ (ANP) احتماً در به حداقل رساندن تغییرات حجم خون در جریان اختلالات مختلف از قبیل افزایش خوردن نمک و آب نقش کمکی دارد. اما تولید بیش از حد ANP یا حتی فقدان کامل آن، موجب تغییرات عمدۀای در حجم خون نمی‌شود، زیرا این اثرها می‌توانند به آسانی توسط تغییرات مختصر در فشار خون که از طریق مکانیسم ناتریورز فشاری عمل می‌کنند، خنثی شوند. به عنوان مثال، تزربیق‌های مدادام مقادیر زیاد ANP در ابتدا برخون ده ادراری نمک و آب را بالا می‌برد و موجب کاهش مختصری در حجم خون می‌شوند. در ظرف کمتر از ۲۴ ساعت، این اثر با یک کاهش مختصر در فشار خون خنثی می‌شود که برخون ده ادراری را با وجود ادامه یافتن مقدار بیش از حد ANP، به سوی مقدار طبیعی باز می‌گرداند. براساس یافته‌های جدید، به نظر می‌رسد پپتیدهای ناتریوپوتیک آندوزن از طریق بلوک‌کردن سیستم رنین آژنیوتانسین آلدسترون و تحریک کاتالالهای پتانسیم حساس آندوزین تری‌فسفات (ANP) میتوکنندی که مرحله

وجود باقی‌ماندن هیبوکسی تولید شود، ادامه می‌یابد. پس از تولید تعداد کافی گویچه‌های سرخ سرعت تشکیل اریتروپوتین کاهش می‌یابد و به حدی می‌رسد که برای حفظ تعداد مورد نیاز گویچه‌های سرخ و نه مازاد بر آن کافی باشد. در غیاب اریتروپوتین تعداد محدودی گویچه سرخ توسط مغز استخوان ساخته می‌شوند. از طرف دیگر، هنگامی که مقادیر فوق العاده زیاد اریتروپوتین تشکیل می‌شود، اگر آهن فراوان و دیگر مواد غذایی مورد نیاز در دسترس باشند، سرعت تولید گویچه‌های سرخ می‌تواند شاید به ده برابر طبیعی یا بیشتر برسد. بنابراین، مکانیسم کنترلی اریتروپوتین برای تولید گویچه‌های سرخ یک مکانیسم پرقدرت است.

• **پپتید ناتریوپوتیک دهیزی**

از عضلات دهیزی قلب دو نوع هورمون به نامهای کاردیوناترین و کاردیوبلاتین کشف

شده است. کاردیوناترین خاصیت زیاد کردن ادرار (دیورتیک) و دفع سدیم (натریوپوتیک) دارد و به طور کلی فشار اسمزی مایعات و الکترولیت‌های بدن را تنظیم می‌کند. کاردیوبلاتین با انبساط عضلات جدار رگ‌ها، باعث کم کردن فشار خون می‌شود. از نظر ساختاری تفاوت‌های ناچیزی بین ماهیچه‌های دهیزی و بطن‌های قلب وجود دارد. ترتیب استقرار میوفیلامن‌ها در این دو نوع ماهیچه قلبی یکسان است. اما تعداد توبول‌های T در ماهیچه دهیزی به مقدار قابل ملاحظه‌ای کمتر و سلول‌های آن نسبتاً کوچک‌ترند. در هر دو قطب هسته‌های ماهیچه قلبی و همراه با دستگاه گلزاری موجود در این ناحیه، گرانول‌های محدود در غشایی به قطر تقریباً ۰/۲ تا ۰/۳ میکرون یافت می‌شوند. گرانول‌های مزبور در سلول‌های ماهیچه‌ای متعلق به دهیز راست فراوان تر

اریتروپوتین را تحریک می‌کنند. هنگامی که هر دو کلیه از بدن خارج می‌شوند یا توسط بیماری‌های کلیوی منهدم می‌شوند، شخص همیشه بسیار کم خون می‌شود، زیرا ۱۰ درصد اریتروپوتینی که در دیگر بافت‌ها (به طور عمدۀ کبد) تشکیل می‌شود فقط برای تشکیل یک سوم تا یک دوم تعداد گویچه‌های سرخ مورد نیاز بدن کافی است.

اثر اریتروپوتین بر تولید گویچه‌های سرخ

بعد از قرار دادن جانور یا انسان در محیط کم اکسیژن، اریتروپوتین در ظرف

亨گامی که مقادیر فوق العاده زیاد اریتروپوتین تشکیل می‌شود، اگر آهن فراوان و دیگر مواد غذایی مورد نیاز در دسترس باشند، سرعت تولید گویچه‌های سرخ می‌تواند شاید به ده برابر طبیعی یا بیشتر برسد

چند دقیقه تا چند ساعت شروع به تولید می‌کند و حداکثر تولید آن در ظرف ۲۴ ساعت انجام می‌شود. با این وجود، تقریباً هیچ‌گونه گویچه سرخ جدیدی تا حدود ۵ روز بعد در خون ظاهر نمی‌شود. از این واقعیت و همچنین دیگر مطالعات مشخص شده است که اثر مهم اریتروپوتین تحریک تولید پرواریتروبلاستها از سلول‌های مادر خون‌ساز در مغز استخوان است. علاوه بر آن، به مجرد این که پرواریتروبلاستها تشکیل شدند، اریتروپوتین سبب می‌شود که این سلول‌ها نیز با سرعت بیشتری از حد طبیعی از مراحل مختلف اریتروبلاستیک عبور کنند و به این ترتیب تولید گویچه‌های جدید را باز هم سریع‌تر می‌کند. تولید سریع گویچه‌ها تا زمانی که شخص در محیط کم اکسیژن باقی بماند، یا تا هنگامی که تعداد کافی گویچه سرخ برای حمل مقادیر کافی اکسیژن به بافت‌ها با

کلیدی مرگ یاخته است و آن را بلوک و از میوکارد حفاظت می کند.

چون نارسایی قلبی همیشه موجب افزایش بیش از حد فشارهای دهلیزهای راست و چپ می شود که دیواره آنها را تحت کشش قرار می دهد، لذا مقدار ANP در گردن خون در نارسایی شدید قلبی ۵ تا ۷ برابر افزایش می یابد. ANP به نوبه خود، اثری مستقیم روی کلیه ها از نظر افزایش دادن شدید دفع نمک و آب دارد. بنابراین، ANP دارای یک نقش طبیعی برای کمک به جلوگیری از علائم احتقانی فوق العاده شدید نارسایی قلبی دارد. اما متاسفانه دیگر عوامل متعددی که موجب پیشبرد نارسا شدن قلب می شوند، به سرعت این اثر ANP را تحت الشعاع قرار می دهد.

● گاسترین

عوامل پایه ای که ترشح معده را تحریک می کنند، شامل استیل کولین، گاسترین و هیستامین اند. استیل کولین ترشح همه نوع سلول ترشحی در غدد معده را تحریک می کند که شامل ترشح پیسینوژن توسط سلول های پیتیک، اسید کلریدریک توسط سلول های دیواره ای و موکوس توسط سلول های موکوسی است. به عکس، گاسترین و هیستامین هر دو ترشح اسید توسط سلول های دیواره ای را به طور ویژه و قوی تحریک می کنند، اما اثر اندک در تحریک دیگر سلول های ترشحی معده دارند.

تحریک ترشح اسید توسط گاسترین

گاسترین پلی پپتیدی درشت با وزن مولکولی تقریباً ۴۲۰۰ است که از سلول های گاسترینی یا سلول های G ترشح می شود. این سلول ها در غدد پیلوری، در انتهای پایین معده واقع شده اند. گاسترین به دو نوع ترشح می شود، یک نوع بزرگ موسوم به G-۳۴ که محتوی ۳۴ آمینو اسید است و یک نوع کوچکتر که موسوم به G-۱۷ که محتوی ۱۷ آمینو اسید است. اگرچه هر دو نوع مهم

سدیم توسط اپیتلیوم مجرای لوزالمعده را تحریک می کند، اما مسئول تقریباً هیچ گونه تحریک ترشح آنزیمی نیست.

سکرتین ترشح مقادیر فراوان بی کربنات را تحریک می کند (خنثی کردن کیموس اسیدی معده). سکرتین یک پلی پپتید محتوی ۲۷ آمینو اسید با وزن مولکولی حدود ۳۴۰۰ کمتر از ۴/۵ تا ۵ از معده به دوازده، موجب آزاد و فعال شدن سکرتین می شود که به دنبال آن جذب خون می شود. اجزای دیگر از قبیل اسیدهای چرب نیز، به طور مختصر به آزاد شدن آن کمک می کنند.

سکرتین سبب می شود که لوزالمعده مقادیر زیادی مایع محتوی غلظت زیاد یون بی کربنات، اما غلظت اندکی از یون کلر ترشح کند. هنگامی که لوزالمعده فقط به وسیله سکرتین تحریک می شود، این مایع محتوی آنزیم اندکی است؛ زیرا سکرتین به تهایی اثر اندکی در تحریک ترشح سلول های آسینی دارد.

هستند، اما نوع کوچکتر فراوان تر است. فعالیت گاسترین مربوط به چهار آمینواسید آخر آن است. یک گاسترین صناعی مشتمل از چهار آمینواسید انتهایی گاسترین طبیعی به اضافه آمینواسید آلانین دارای همان خواص فیزیولوژیک گاسترین طبیعی است و این محصول پنتا گاسترین نامیده می شود. هنگامی که گوشت یا دیگر مواد غذایی پروتئین دار به انتهای آنترال معده می رساند، بعضی از پروتئین های این غذاها دارای اثری تحریکی مستقیم و ویژه روی سلول های گاسترینی در غدد پیلوری هستند و موجب آزاد شدن گاسترین به داخل شبکه های گوارشی معده می شوند. محلوظشدن شدید شبکه های معده، گاسترین را به سرعت به سلول های آنتروکرومافین در تنۀ معده منتقل می دهد و موجب آزاد شده هیستامین مستقیماً به داخل غدد عمقی معده می شود. هیستامین به سرعت وارد عمل می شود و ترشح کلریدریک اسید معده را تحریک می کند.

● سه محرك پایه برای تشرح لوزالمعده: سکرتین، کوله سیستوتکینین و استیل کولین

فاکتور اصلی تحریک کننده تولید گویچه های سرخ خون، هورمونی گردش خونی موسوم به اریتروپویتین است که یک گلیکوپروتئین با وزن مولکولی حدود ۳۴۰۰ است

مکانیسم سکرتین به دو علت اهمیت ویژه دارد: اولاً هرگاه pH ۴/۵ محتویات دوازده از ۴/۵ کمتر می شود، سکرتین شروع به آزاد شدن از مخاط روده می کند و به تدریج که pH به ۳ سقوط می کند و اسید بیشتر و بیشتری به نواحی عمیق تری از دوازده و زیونوم می رسد، ترشح آن به مقدار بسیار زیاد افزایش می یابد. این موضوع بلا فاصله سبب ترشح مقادیر زیاد شیره لوزالمعده

فاکتور اصلی تحریک کننده تولید گویچه های سرخ خون، هورمونی گردش خونی موسوم به اریتروپویتین است که یک گلیکوپروتئین با وزن مولکولی حدود ۳۴۰۰ است

مکانیسم سکرتین به دو علت اهمیت ویژه دارد: اولاً هرگاه pH ۴/۵ محتویات دوازده از ۴/۵ کمتر می شود، سکرتین شروع به آزاد شدن از مخاط روده می کند و به تدریج که pH به ۳ سقوط می کند و اسید بیشتر و بیشتری به نواحی عمیق تری از دوازده و زیونوم می رسد، ترشح آن به مقدار بسیار زیاد افزایش می یابد. این موضوع بلا فاصله سبب ترشح مقادیر زیاد شیره لوزالمعده

معنی که این پپتید احتمالاً هورمون محرک سلول‌های β است، اما فقط در صورتی قادر به انجام عمل فیزیولوژیک خود است که همزمان با آن غلظت گلوکز در خون نیز افزایش یافته است.

● پلی‌پپتید واژواکتیو روده‌ای (PLP) پلی‌پپتید واژواکتیو روده‌ای⁷ (VIP) پپتیدی است قیلایی با آمینواسید که هنوز نقش فیزیولوژیک آن به خوبی شناخته نشده است. این پپتید در رشته‌های عصبی موجود در شبکه مخاطی⁸ شبکه میانتری⁹ و دیواره رگ‌های خونی وجود دارد. این پپتید احتمالاً در حرکات روده‌ای، شل شدن اسفنجت و در سرعت جریان خون دخالت دارد. غلظت‌های زیاد آن، ترشحات لوزالمعده و روده کوچک را تحریک می‌کند. تومورهای تولیدکننده این پپتید (VIPomas) با اسهال آبکی، کاهش پتابسیم خون و فقدان کلریدریک اسید در شیره معده همراه است.

● گلوکagon روده‌ای این پپتید توسط سلول‌های A در معده و دوازدهه و همچنین توسط سلول‌های A¹⁰ لوزالمعده ساخته و ترشح می‌شود.

● دیگر پپتیدهای دستگاه گوارش ماده P¹¹ با ۱۱ آمینواسید نخستین پپتیدی بود که هم در روده‌ها و هم در مغز پیدا شد. پنج آمینواسید آخر از جهت C-انتهایی این پپتید، برای بروز اثرهای آن ضروری هستند. این پپتید ظاهراً باعث انقباض عضلات صاف روده‌ها می‌شود.

بومبزین¹¹ پپتیدی است که در پوست قوریاغه پیدا شده است، اما پپتید مشابهی معروف به GRP یا پپتید رها کننده گاسترین¹² از سلول‌های آندوکرین روده‌ای، سلول‌های عصبی روده و از مغز جدا شده است. آمینواسیدهای ردیف ۵ تا ۱۴ بومبزین با آمینواسیدهای ردیف ۱۸ تا ۲۷ پپتید رها کننده گاسترین (به استثنای یک ریشه آمینواسید) مشترک‌اند. بومبزین ترشحات

کوله سیستوکینین مانند سکرتین از راه خون به لوزالمعده می‌رسد، اما به جای ترشح بی‌کربنات سدیم، به طور عمده موجب ترشح مقادیر زیادی از آنزیم‌های هضمی توسط سلول‌های آسینی می‌شود

زیادی از آنزیم‌های هضمی توسط سلول‌های آسینی می‌شود. این اثر نظری تأثیر تحریک واگ، اما از آن هم بازتر است و مسئول ۸۰ تا ۷۰ درصد ترشح کل آنزیم‌های لوزالمعده بعد از صرف یک وعده غذا به شمار می‌رود.

تخلیه کیسهٔ صfra، تحریک‌کننده

● کوله سیستوکینین هنگامی که هضم غذا در قسمت بالای لوله گوارش آغاز می‌شود، کیسهٔ صfra نیز، بهویشه هنگامی که غذایی چرب حدود ۳۰ دقیقه بعد از صرف یک وعده غذا به دوازدهه می‌رسند، شروع به تخلیه می‌کند. علت تخلیه کیسهٔ صfra انقباضات ریتمی دیواره کیسهٔ صفراست، اما تخلیه مؤثر، نیاز به شل شدن همزمان اسفنجت اوی دارد که از محل خارج مجرای مشترک صفراوی به داخل دوازدهه حفاظت می‌کند. پرقدرت‌ترین محرك برای ایجاد انقباضات کیسهٔ صfra هورمون کوله سیستوکینین است. این ماده همان کوله سیستوکینینی است که موجب افزایش ترشح آنزیم‌های گوارشی توسط سلول‌های آسینی لوزالمعده می‌شود. محرک برای آزادشدن کوله سیستوکینین از مخاط دوازدهه به داخل خون به طور عمده، خود غذاهای چربی‌داری است که وارد دوازدهه می‌شوند.

● پلی‌پپتید مهارکننده معده‌ای پلی‌پپتید مهارکننده معده‌ای¹³ (GIP) پپتیدی است با ۴۳ آمینواسید که تحت اثر محرک گلوکز توسط سلول‌های مخاطی دوازدهه و روده باریک ترشح می‌شود. اگرچه این پپتید حرکات و ترشح معده را مهار می‌کند با وجود این به نظر می‌رسد که نقش اصلی آن تحریک ترشح انسولین باشد، بدین

کوله سیستوکینین مانند سکرتین از راه خون به لوزالمعده می‌رسد، اما به جای ترشح بی‌کربنات سدیم، به طور عمده موجب ترشح مقادیر زیادی از آنزیم‌های هضمی توسط سلول‌های آسینی می‌شود

محتوی مقادیر فراوان بی‌کربنات سدیم می‌شود. بی‌کربنات به کربنیک اسید و سدیم کلرید تبدیل و سپس کربنیک اسید بلافضلله به کربن دی‌اسید و آب تجزیه می‌شود. کربن دی‌اسید وارد خون و از طریق ریه‌ها دفع می‌شود و به این ترتیب یک محلول سدیم کلرید خنثی در دوازدهه باقی می‌گذارد. محتویات اسیدی که از معده به داخل دوازدهه تخلیه می‌شوند، به این روش خنثی می‌شوند و فعالیت پپتیک بیشتر شیره معده بلافضلله متوقف می‌شود. چون مخاط روده باریک نمی‌تواند در برابر عمل هضمی شیره معده مقاومت کند، لذا عمل بالا یک مکانیسم حفاظتی ضروری در برابر پیدایش اولسرهای دوازدهه است.

ثانیاً، ترشح یون بیکربنات توسط لوزالمعده pH مناسب برای عمل آنزیم‌های لوزالمعده را نیز تأمین می‌کند که به طور بهینه در محیط خنثی یا کمی قلیلی عمل می‌کند. خوشبختانه، pH ترشح بی‌کربنات سدیم به طور متوسط ۸ است.

● کوله سیستوکینین (کنترل ترشح آنزیمی لوزالمعده) وجود غذا در قسمت فوقانی روده باریک، هم‌چنین موجب آزاد شدن هورمون دیگری به نام کوله سیستوکینین از گروه متواتوتی از سلول‌ها موسوم به سلول‌های I در مخاط دوازدهه و قسمت بالای ژژنوم می‌شود که پلی‌پپتید محظوظ ۳۳ آمینواسید است. آزادشدن کوله سیستوکینین، به خصوص ناشی از وجود پروتئوزه‌ها و پیتون‌ها که فراورده‌های هضم نسبی پروتئین‌ها هستند و اسیدهای چرب بازنگیر دراز است. کلریدریک اسید از شیره‌های معده نیز موجب آزاد شدن آن به مقادیر کمتر می‌شود.



می‌یابد. بنابراین، عده‌ای از دانشمندان معتقدند که رسپتورهای لپتینی یا مسیرهای سیگنالی بعد از رسپتور که به طور طبیعی توسط لپتین فعال می‌شوند، ممکن است در افراد چاق که با وجود غلظت‌های بسیار بالای لپتین به خوردن ادامه می‌دهند، معیوب باشند. توجیه دیگر برای ناتوانی لپتین در جلوگیری از افزایش چربی در افراد چاق آن است که سیستم‌های اضافی متعددی وجود دارند که رفتار تغذیه‌ای را کنترل می‌کنند و نیز عوامل اجتماعی-فرهنگی وجود دارند که می‌توانند موجب ادامه خوردن غذای بیش از حد، حتی در حضور غلظت‌های بالای لپتین شود.

شدن انرژی را از طریق عمل لپتین کشف می‌کند. هنگامی که بافت چربی افزایش می‌یابد (که علامت دهنده ذخیره انرژی بیش از حد است)، آدیپوسیت‌ها مقادیر بیشتری لپتین تولید می‌کنند که به داخل خون آزاد می‌شود. سپس لپتین از طریق گردش خون به مغز می‌رسد و در آنجا به روش انتشار تسهیل شده از سد بین خون و مغز عبور می‌کند و رسپتورهای لپتینی را در نقاط متعدد در هیپوتalamوس، بهویژه در هسته‌های قوسی و پاراونتیکولار اشغال می‌کند. تحریک رسپتورهای لپتینی در این هسته‌های هیپوتalamوسی موجب بروز اعمال متعددی می‌شود که انبارکردن چربی را کاهش می‌دهند:

1. کاهش تولید محرك‌های اشتها از قبیل نوروپیتید Y در هیپوتalamوس
2. افزایش تولید موادی در هیپوتalamوس باشند
3. افزایش فعالیت عصبی سمپاتیک (از از قبیل هورمون‌های آزادکننده کورتیکوتروپین که مقدار خوردن غذا را کاهش می‌دهند).

4. کاهش ترشح انسولین توسط سلول‌های بتای لوزالمعده که انبارکردن انرژی را کاهش می‌دهد. به این ترتیب، لپتین ممکن است یک وسیله مهم برای علامت‌دادن بافت چربی به مغز باشد که مقدار کافی انرژی انبار شده و خوردن غذا دیگر لازم نیست.

در موش‌های دچار موتاسیون‌هایی که سلول‌های چربی آن‌ها را در تولید لپتین ناتوان می‌سانند و موجب تولید رسپتورهای معیوب لپتینی می‌شوند، پرخوری بارز کشند که وجود می‌آید. اما به نظر نمی‌رسد که کمبود لپتین در بیشتر انسان‌های چاق وجود داشته باشد، زیرا غلظت لپتین پلاسمای به طور متناسب با افزایش چربی بدن افزایش

معده‌ای و لوزالمعده‌ای را تحریک و حرکات دودی شکل روده و انقباضات کیسه‌های صفراء را زیاد می‌کند.

موتیلین^{۱۳} پیتیدی دیگری است با ۲۲ آمینواسید که توسط سلول‌های مخاطی روده ساخته می‌شود و ترشح اسید و پیپسین توسط سلول‌های مخاط معده را تحریک می‌کند و ضمناً باعث انقباض عضلات صاف روده می‌شود.

D سوماتوتستاتین توسط سلول‌های معده ساخته می‌شود و ترشح گاسترین، سکرتین، CCK، موتیلین و GIP را مهار می‌کند (اثر پاراکرین).

گلوکاگون توسط سلول‌های A معده ساخته می‌شود و به نظر می‌آید همانند گلوکاگون لوزالمعده در واکنش‌های متابولیسمی شرکت کنند. پیتیدهای دیگری که از نظر خواص آنتی‌ژنی شباخته‌هایی با گلوکاگون دارند^{۱۴} (GLI)، از سلول‌های L ایلیوم و روده بزرگ به دست آمده‌اند. قسمت اصلی مولکول این ترکیبات یک رشته طویل ۱۰۰ آمینواسیدی است به نام گلیسانتین که ردیف کامل آمینواسیدهای گلوکاگون را دربردارد. گلیسانتین قادر است اثر متابولیسمی گلوکاگون را تقلید کند.

نوروتانسین^{۱۵} پیتیدی با ۱۳ آمینواسید، مت‌ولو-انکفالین^{۱۶} و سروتونین نیز در سلول‌های روده‌ای وجود دارند و احتمال داده می‌شود که در این گونه بافت‌ها فعالیتی داشته باشند. تاکنون بیش از ۴۰ پیتید دیگر در بافت‌های عصبی یافته شده و پیش‌بینی می‌شود پیتیدهای دیگری نیز در بافت‌های دستگاه گوارش کشف شوند.

● لپتین

لپتین از کلمه یونانی لپتوز به معنی لاغر گرفته شده است. لپتین که در سلول‌های چربی (آدیپوسیت‌ها) تولید می‌شود، پروتئین کوچکی با ۱۶۷ آمینواسید است که از طریق گردش خون به مغز می‌رود و در آنجا روی گیرنده‌های هیپوتalamوس اثر می‌کند و سبب کاهش در اشتها می‌شود. بررسی‌های جدید پیشنهاد می‌کنند که هیپوتalamوس اینار

پی‌نوشت

1. Erythropoietin
2. Auriculin
3. Atriopeptin
4. Cardionatin
5. Atrial Natriuretic Peptide
6. Gastric Inhibitory Polypeptide
7. Vasoactive Intestinal Polypeptide
8. Submucosal Plexus
9. Myenteric Plexus
10. Substance P
11. Bombesin
12. Peptide releasing Gastrin
13. Motilin
14. Glucagon like Immunoreactivity
15. Neurotensin
16. Met-Leu Enkephalin

منابع

1. شهبازی، پرویز. مالکنیا، ناصر. بیوشیمی عمومی جلد ۲، انتشارات دانشگاه تهران، ۱۳۸۳.
2. گایتون، آرتو. فیزیولوژی پزشکی جلد ۱ و ۲. ترجمه فرخ شادان، انتشارات چهر، تهران. ۱۳۸۱.
3. <http://gzs.blogfa.com>
4. <http://vista.ir>