

## الفصل الرابع

هرمونات الغدة الدرقية ( ثايرويد )

*Thyroid gland Hormones*

و هرمونات غدد الدريقات ( باراثايرويد )

*Parathyroid gland Hormones*

المبحث الأول: هرمونات الغدة الدرقية Thyroid

المبحث الثاني : هرمونات غدد الدريقات ( الغدد جنب الدرقية ) Parathyroid

## المبحث الأول

### هرمونات الغدة الدرقية (الثايرويد)

#### *Thyroid gland Hormones*

#### مقدمة:

(82) الغدة الدرقية (الثايرويدية) (thyroid gland) تتكون من اثنين من الفصوص، كل واحد في جانب من جوانب القصبة الهوائية، مع وجود جزء نسيجي يسمى (البرزخ) (Isthmus) واصل بينهما مما يجعل شكلها الكلي يشبه حرف H. و تبدو جوار البلعوم وخلف القصبة الهوائية. عند البالغين الغدة الدرقية تنزن حوالي 20 جرام. و يبلغ وزنها عند المصابين بمرض (جويتر) Goiter حوالي 100 جرام. حجم الغدة بالتقريب 250 – 50 مايكرو متر.

عند عمل مقطع للغدة نجدها تتكون من فجوات أو حويصلات أو حقائب. هذه الفجوات تتكون من غشاء (سكريات عديدة mucopolysaccharides)، و طبقة واحدة من الخلايا تسمى الخلايا الفجوية أو الحوصلية، و هي خلايا

مفلطحة الشكل عند ما تكون في حالة السكون، و لكنها مكعبة الشكل عند استشارة الغدة الدرقية..

الفحوات تبدو كثقوب أسفنجية تحت المجهر.

في المقطع العرضي للغدة يتضح ان فضاءها الداخلي مملوء بمادة ( القلوبولين الدرقي) thyroglobulin الذي يشبه الجل. و هذه المادة مسئولة عن تصنيع و تخزين الهرمون الدرقي و حتى إفرازه إلى الدم.

القلوبولين الدرقي يوجد في صورتين او شكلين:

شكل غروي Colloidal : يخزن الهرمون.

شكل معلق Suspension : يفرز الهرمون.

الغدة الدرقية تفرز هرمون يسمى ( ثايروكسين Thyroxin ) أو (الهرمون

الثايرويدي). و سنستعمل مصطلح ( الهرمون الدرقي) في هذه الأطروحة بدلا عن (ثايروكسين).

رغم أن أجزاء أخرى بالجسم تقوم بإنتاج هرمونات شبيهة بالهرمون الدرقي في

خارج الغدة الدرقية، إلا أن الغدة الدرقية تبقى هي المصدر الأساسي لإنتاج هذه الهرمونات.

(83) وظائف الهرمون الدرقي، و الآليات التي يعمل بها :

نشاطات الغدة الدرقية مرتبطة تماما بأبيض عنصر اليود.

العالم الأمريكي Mr. Marine درس العلاقة بين الغدة الدرقية و الأعشاب البحرية، و لاحظ وجود اليود في الاثنين، استنتج إن الغدة الدرقية لها علاقة بالتمثيل الغذائي (الايض) لعنصر اليود. و في الحقيقة فان ملاحظة العلاقة بين الغدة الدرقية و الكائنات البحرية هو اكتشاف قديم يعود لقدماء المصريين.

الهرمون الدرقي هام بصورة خاصة كمنظم لعملية (تميز الخلايا) (differentiation) أثناء النمو. و هناك وظيفة شديدة الارتباط بهذه الوظيفة، و هي تنبيه التفاعلات التأكسدية، و التنظيم العام لمعدلات الأيض في الجسم.

و عملية تميز الخلايا هي عملية تحول الخلايا الأساسية عند الجنين ( الخلايا الجذعية) تحولها و تميزها إلى أنواع الخلايا المختلفة المتخصصة الأخرى بالجسم، كالخلايا العضلية و الخلايا العصبية و الخلايا العظمية.. الخ. أي إنها عملية تصنيع الخلايا المختلفة من الخلية الأولى الأساسية (الجذعية). تلك هي عملية تميز الخلايا التي يسهم الهرمون الدرقي في تنظيمها.

بعض البحوث وضحت ان الهرمون الدرقي يزيد من تصنيع إنزيم يسمى (hyaluronidase) في بعض الحيوانات، و هو إنزيم له صلة بعملية تميز الخلايا التي اشرنا إليها. مما يؤكد تأثير الهرمون الدرقي على هذه العملية المذكورة.

إضافة لهذه الوظيفة، و مرتبطا بها، فان الهرمون الدرقي ينبه تفاعلات الأكسدة، و التي هي غالبا تفاعلات تولد الطاقة اللازمة لعمليات النمو ( مثال: أكسدة الجلوكوز إلى مركبات اصغر في عملية جلايكوليسيس ) ( glycolysis ) و ما يلي ذلك من تفاعلات تؤدي إلى تحرر الطاقة من جزيء سكر الجلوكوز.

و يظهر الارتباط الوثيق و المنطقي بين وظيفة الهرمون الدرقي كمنظم لعملية تميز الخلايا و صنع خلايا جديدة منها، و بين دور الهرمون كمنبه لتفاعلات الأكسدة التي تولد الطاقة اللازمة لعملية تميز الخلايا. ذلك أن هذه العمليات الخلوية تحتاج للطاقة.

هرمون الثايرويد المرتفع مرتبط بازدياد استهلاك الاكسجين، درجة حرارة الجسم، النبض، ضغط الدم السستولي، النشاط العقلي و العضوي، عدم الانتظام irritability ، التحلل الدهني، و فقدان الوزن ، و انخفاض مستويات الكلسترول في الدم.

كما أن الهرمون الدرقي يعمل كمنظم عام لمعدلات العمليات الايضية بالجسم، و هذا دور واسع لان العمليات الايضية كثيرة لا سبيل لحصرها. و يبدو هنا إن الهرمون الدرقي يخلق (بيئة عمل مناسبة) تؤدي إلى جريان تنظيم التفاعلات بالجسم و حفظها في معدلاتها السوية المطلوبة. و لذلك فيمكن القول بصعوبة تحديد آلية

(واحدة) محددة يستخدمها الهرمون الدرقي للتأثير على هذا العدد الكبير من التفاعلات الايضية بمختلف طبائع هذه التفاعلات.

بمعنى آخر فان العدد الكبير من آثار الهرمون الدرقي على تفاعلات ايضية مختلفة و متنوعة تجعل من الصعوبة القول بآلية واحدة مشتركة يستخدمها الهرمون في أنشطته المتنوعة هذه.

برغم ما اشرنا إليه من عدم وجود آلية واحدة مشتركة يستخدمها الهرمون الدرقي لتنفيذ آثاره المتنوعة على الخلايا و الأنسجة، إلا إن هنالك ما يشير إلى وجود آلية تبدو أنها المفضلة لهذا الهرمون الدرقي، و هي آلية (التأثير على تصنيع البروتين في الخلية).

و نذكر هنا بان الهرمونات عموما تستخدم عدة آليات للقيام بدورها و تأثيراتها على الخلايا، منها آلية (الاتحاد بمستقبلات بروتينية في غشاء الخلية) هذا الاتحاد يؤدي إلى تغيير في غشاء الخلية، يقود إلى التأثير على نفاذية غشاء الخلية لمواد معينة، فيزيد عبور هذه المواد الى داخل الخلية ( مثال: دخول الجلوكوز إلى داخل الخلية عبر غشاءها بعد اتحاد هرمون الأنسولين بمستقبلات بغشاء الخلية).

هرمونات ثايرويد تعمل ببطء نسبي، مما يدل على ان عملها الأساسي، ان لم يكن الكلي، يكون في تصنيع البروتين في الخلية المستهدفة.

على عكس الستيرويدات فان هرمونات ثايرويد تر بتط مباشرة مع بروتين يرتبط مع كروماتين النواة دون ارتباط وسطي مع مستقبل سايتوسولي. البروتينات النووية التي يرتبط بها هي بروتينات حمضية و ليست هستونية في طبيعتها و هي مرتبطة مع DNA النووي حيث تخدم كمستقبلات متخصصة لهرمون ثايرويد.

الآلية المفضلة للهرمون الدرقي، كما ذكرنا، هي آلية التأثير على تصنيع البروتين داخل الخلية. و هذه الحقيقة العلمية تم استنتاجها من الآتي:

الهرمونات التي تستخدم آليات مثل: الاتحاد مع مستقبلات بغشاء الخلية، يظهر تأثيرها سريعا، أما في حالة إعطاء جرعات من الهرمون الدرقي فان الآثار لا تظهر بهذه السرعة على الإنسان، بل تستغرق وقتا أطول قد يستمر لعدة أيام، و هذا يدل على أن الآلية التي يتبعها الهرمون الدرقي هي آلية بطيئة، إذا فهي ليست آلية اتحاد الهرمون بمستقبلات غشاء الخلية، و إنما هي آلية الدخول إلى داخل الخلية و القيام بأعمال تؤدي إلى التأثير في عملية تصنيع البروتين ( protein biosynthesis ) (و هي عملية بطيئة)، و من ثم تظهر الآثار.

و الآن، بعد أن اتفقنا على أن الهرمون الدرقي يدخل إلى داخل الخلية و يقوم بأعمال تؤدي إلى التأثير على عملية تصنيع البروتين، نحاول فيما يلي التعرف على هذه الأعمال التي يقوم بها الهرمون داخل الخلية.

إن الهرمون الدرقي يرتبط مباشرة مع بروتينات في الشبكة الكروماتينية بنواة الخلية. و هي بروتينات حمضية في طبيعتها ( و نذكر هنا بان نواة الخلية بها بروتينات قاعدية تسمى هستونات، و بروتينات أخرى، منها هذه البروتينات الحمضية التي يتحد معها الهرمون الدرقي موضوع دراستنا هذه). هذه البروتينات الحمضية مرتبطة مع الحمض النووي DNA ، و تعتبر مستقبلات متخصصة للهرمون الدرقي، أي انه ليس لها وظيفة أخرى سوى كونها مستقبلات للهرمون الدرقي.

نلاحظ هنا أن الهرمون الدرقي يدخل إلى نواة الخلية دون أن يرتبط بمستقبلات متخصصة في غشاء الخلية ( كما يفعل هرمون الأنسولين)، و لا مستقبلات في الساييتوسول ( كما تفعل هرمونات ستيرويد).

ذكرنا أن الهرمون الدرقي يسبب عدة تغيرات حيوية على مستوى الخلية ( و هو ما سميناه آليات عمل الهرمون أو طريقة عمل الهرمون)، و بالتالي تغيرات فسيولوجية على مستوى الجسم ( و هي ما تعارفنا عليه بالآثار التي يسببها الهرمون). و كلها تغيرات بنائية ( anabolic) باتجاه زيادة تصنيع البروتين، و ليست تغيرات هدمية (catabolic). و بالتالي تنشيط عمليات حيوية تعتمد على هذه البروتينات ( هذه البروتينات ممكن أن تكون إنزيمات تدخل في تفاعلات، أو أن تكون هرمونات أخرى تقوم بوظائف بنائية مختلفة...الخ).

ان ارتفاع m RNA و ارتفاع تصنيع البروتين ينتجان و يعبران عن الأثر الأيضي البنائي anabolic العام لهرمون الثايرويد. انزيمات مبلورة RNA ، RNA الرايبوسومي ، t RNA ، تزداد ايضا، مما يشير الى ان هرمون ثايرويد قد يزيد التعبير الجيني على المستوى transcriptional . تصنيع البروتين في المايتوكوندريا يزداد ايضا و قد يشير الى بعض التأثيرات الهرمونية على عملية الـترانس. ان فعلا تخصصيا لرفع كلا m RAN مشقّر هرمون النمو و انتاج هرمون النمو قد تفسر جزء من التأثير الأيضي البنائي لهرمونات ثايرويد في الحيوان الكامل. الهرمون ايضا يزيد من تصنيع hyaluronidase في الضفادع الصغيرة، و الذى نسب الى المعدل المرتفع لعملية تمايز الخلايا .

أظهرت الفحوصات ان الهرمون الدرقي بالدم يكون مرتفعا في حالات فسيولوجية مثل ازدياد استهلاك الأوكسجين، و مثل ازدياد معدل نبض القلب، و ضغط الدم السستولي، و ارتفاع النشاط العقلي و العضوي لدى الشخص، و كذلك ارتفاع معدلات تحلل الدهون. هذا يشير إلى أن الهرمون الدرقي يتسبب في هذه الزيادات أو يساهم فيها.

و رغم ذكرنا أن وظائف هذا الهرمون تأخذ الصفة البنائية، إلا أن فعله المتعلق بزيادة استهلاك الأوكسجين ( و بالتالي زيادة حرق السكريات بالجسم) و زيادة تحلل الدهون و النشاط الجسمي.. كلها قد تتسبب في فقدان الوزن و انخفاض مستوى

كلسترول الدم.. و رغم أن هذين الأخيرين يبدوان كأفعال هدميه و ليست بنائية، إلا أنها قد تكون مفيدة أيضا للجسم.

و يبرز تساؤل هنا: هل إن ارتفاع معدلات هذه العمليات ( عندما تحدث بأسباب أخرى) هي التي تؤدي إلى ارتفاع معدلات الهرمون الدرقي بالدم أم العكس، أي إن ارتفاع الهرمون هو الذي يسببها!

فالإجابة هي أن إفراز الهرمون الدرقي يسبب هذه الظواهر عموما. أما إذا حدثت بعض هذه الظواهر لأسباب أخرى غير الهرمون الدرقي، فإن الغدة الدرقية تفرز الهرمون أيضا لمقابلة الآثار الناتجة عن تلك النشاطات.

رغم أن هذه الحالة الأخيرة ليست من الأهمية التي تجعلنا نتناولها بالدراسة هنا، ذلك لان هرمونات أخرى تؤدي أدوارا متعلقة بمقابلة مثل تلك النشاطات و الظواهر.

و هنا قد يبرز سؤال آخر (لا يسأله إلا الأذكياء): كيف نقول بان الهرمون الدرقي سيفرز في حالة حدوث ظاهرة ما ( مثلا: زيادة استهلاك الأوكسجين) في حين أن وظيفة الهرمون هي زيادة استهلاك الأوكسجين! أي أن الجسم سوف لن يحتاج لإفراز الهرمون لان استهلاك الأوكسجين قد ارتفع أصلا!

و هنا تصعب الإجابة، إذ أننا نضطر للقول بتداخل و تكامل وظائف الهرمونات و العمليات الايضية بالجسم، و ذاك مبحث كامل يتعلق بتكاملية العملية الايضية بالجسم ( هرموناتها، و انزيماتها، و طاقتها، و مساراتها التفاعلية المتقاطعة

حيناً و المتصلة بعضها حيناً آخر) نعرض له في أطروحات أخرى. و لكننا نشيد  
بذكاء السائل، لان السؤال يدل على متابعة و فهم عميق لما نحاول طرحه.

و عموماً، فان كثيراً من الظواهر الفسيولوجية و البايوكيميائية يقود احدها للآخر  
فيصعب التمييز بين السبب و المسبب.

و هكذا، فان الهرمون الدرقي يسبب آثاراً ايضية بنائية في العموم، و قليل من  
الآثار الهدمية، ربما تكون ناتجة عن تلك الآثار البنائية، أو أن تكون تلك الأعمال  
الهدمية ثمناً لحدوث تلك الأعمال البنائية ( فلكي تبني شيئاً قد تحتاج لتحطيم آخر  
ليبنى على حسابه).

كل ما ذكرنا أعلاه يحدث في حالة الإفراز الطبيعي السوي للهرمون الدرقي  
بمعدلاته الطبيعية، و تكون الغدة الدرقية في حالتها السوية، لا إفراط في نشاطها و لا  
تفريط.

و لكن ماذا في حالة الجرعات العالية للهرمون سواء المفروز من الغدة النشطة أو تلك  
الجرعات المحقونة!

لوحظ انه عند التراكيز المرتفعة للهرمون الدرقي، يحدث توازن نيتروجيني  
سالب، يؤدي لانخفاض تصنيع البروتين، و يبدو هذا التأثير معاكس تماماً للآثار التي  
يسببها الهرمون الدرقي في مستوياته الطبيعية، و التي تتجه للبناء و ليس تخفيض  
تصنيع البروتين.. هرمون ثايرويد يقوم بعملية "فك ازدواجية uncouple" في مسار

الفسفرة التأكسدية و يزيد تورم المايتوكوندرريا. مثل هذا الفعل يتسبب في انتاج حرارة بدلا عن تخزين الطاقة في شكل ATP . عموما، فهذه التأثيرات قد لوحظت فقط عند التراكيز الهرمونية العالية جدا، و قد لا تعكس صورة عن تأثير الجرعات الفسيولوجية الصغيرة التي تكون عادة في الحيوان الكامل.

أوضحت التجارب ان الهرمون الدرقي يتسبب في ازدياد الحمض النووي المرسل m RNA ، هذا الحمض يعتبر من اللاعبين الأساسيين في عملية تصنيع البروتين بالخلية. و بالتالي لوحظ ارتفاع معدلات تصنيع البروتين بالخلية نتيجة لذلك. هذه الحقيقة توضح لنا أن الهرمون الدرقي له تأثير ابيضى بنائى كما اشرنا و ليس تأثير هدمى. أي انه يعمل باتجاه بناء و ليس تكسير البروتين. و لكن تجدر الإشارة إلى أن هذا التأثير البنائى يتم بشكل متخصص، أي انه لا يشمل كل أنواع البروتينات بالخلية، بمعنى أن الهرمون قد يتسبب في رفع معدلات تصنيع بروتين معين دون بروتين آخر في خلية معينة.

لوحظ أيضا أن الهرمون الدرقي يسبب ازدياد إنزيمات معينة داخل الخلية هي إنزيمات ( مبلورة RNA)، و يسبب كذلك ازدياد الأحماض النووية r RNA و t RNA . هذه كلها مكونات عملية تصنيع البروتين بالخلية. و تأثير الهرمون على هذه المكونات بالذات يدل على انه يؤثر في خطوة تسمى transcription و هي

خطوة هامة في تصنيع البروتين، يتم فيها ترجمة الشفرة الموجودة في الجين (الكروموسوم) إلى البروتين الجديد المصنّع ( هذا يسمى أيضا: التعبير الجيني).

الهرمون الدرقي يمكن ان يزيد من انزيم ATP ase المرتبط بمضخات الأيونات. و عليه فان الفعل الأساسي للهرمون قد يكون هو رفع استخدام و الاستفادة من ATP ، الانخفاض الناتج في ATP هو المسئول عن انتاج الحرارة الملحوظ و أخذ الاكسجين المتزايد. الهرمون الدرقي ايضا يشحذ عمل هرمون جلوكاقون و هرمونات أمينات الكاتيكول. هذا يمكن تفسيره بمقدرته على رفع c AMP عبر تنشيط مؤثرات B-adrenergic .

اذا فالهرمون الدرقي يسبب ازدياد تصنيع البروتين داخل (المائتوكندريا) بالخلية بشكل ملحوظ ( المائتوكندريا هي احد مكونات الخلية توجد بالسلايتوبلازم خارج النواة، و تعتبر هي مركز العمليات التنفسية التي تنتج منها الطاقة الحيوية، و لذلك تسمى هذه المائتوكندريا : بيت الطاقة بالخلية). الهرمون الدرقي يرفع معدلات تصنيع البروتين بهذه المائتوكندريا بالخلية. هذا الأثر قد يكون هو سبب الآثار ( التنفسية ) التي يسببها هذا الهرمون في العملية الحيوية بالجسم. ذلك لان المائتوكندريا تمثل المسرح الأولي للعملية التنفسية بالخلية و التي هي أولى مراحل التنفس العام بالجسم. و رأينا كيف إن الهرمون يؤثر على هذه المائتوكندريا عبر تأثيره على تصنيع البروتين فيها.

و هذه البروتينات المصنعة هنا قد تكون إنزيمات تدخل في عملية التنفس بالميتوكوندريا. هذا تفسير محتمل حول آلية تأثير الهرمون الدرقي على عملية التنفس بالجسم.

و قبل أن نغادر محطة المايكوكوندريا هذه، نذكر معلومة نعتقد أنها مهمة:

نعم، قلنا أن الهرمون الدرقي يساعد العملية التنفسية بالميتوكوندريا و ذلك بتصنيع بروتينات بالميتوكوندريا تدخل في هذه العملية التنفسية.. و لكن.. عند المعدلات و التراكيز المرتفعة لهذا الهرمون الدرقي يصبح الهرمون نفسه معوق للعملية التنفسية ( زيادة الهرمون تؤدي لبعض الأفعال القبيحة بعد أن كان مفيدا في مستوياته السوية). هذا التعويق للعملية التنفسية بالميتوكوندريا يتم كالاتي:

في حالة ارتفاع معدلات الهرمون الدرقي بالخلية فانه يتداخل مع سلسلة التفاعلات الأخيرة في العملية التنفسية بالخلية، هذه السلسلة من التفاعلات تسمى : (الفسفرة التأكسدية) (oxidative phosphorylation) .. هذه الفسفرة التأكسدية هي عملية معقدة جدا، ينتقل فيها إلكترون و يقفز من مركب إلى آخر، و ينتج عن ذلك طاقة تؤدي إلى تكون رابطة فسفورية، تحول مركب ADP إلى مركب ATP الذي يعتبر " عملة الطاقة" بالجسم، حيث يحمل بين طياته الطاقة المطلوبة لمعظم التفاعلات الايضية بالجسم، و تكون هذه الطاقة مخزنة في الرابطة

الفسفورية التي تربط مجموعة الفوسفات الثالثة في مركب ATP هذا ( ادينوسين ثلاثي الفوسفات).

قلنا إن هذه الفسفرة التاكسدية تنتج مركب ATP . و في نفس هذه العملية التاكسدية يضاف الهيدروجين الى نصف جزيء الأوكسجين الوارد من تنفسنا الرئوي العادي، ليتحول هذا الأوكسجين إلى ماء.

على كل حال، ما يهمنا من أمر (الفسفرة التاكسدية) هذه، هو ان الهرمون الدرقي قد يؤثر سلبا على هذه العملية الحيوية بالخلية، و هذه العملية كما ذكرنا تحدث داخل المايوتوكندريا. و عندما يتداخل الهرمون في هذه العملية التاكسدية، ينتج عن ذلك تقليل أو انعدام تكون ATP ، و بالتالي تذهب الطاقة التي كان من المفترض تخزينها في هذا المركب، و تهدر كطاقة حرارية متبددة داخل المايوتوكندريا، و ترتفع درجة الحرارة بالتالي. هذا يفسر لنا آلية ارتفاع درجات الحرارة المسببة بالجرعات العالية من الهرمون الدرقي. و نشير أيضا إلى أن المايوتوكندريا تتضخم و يزيد حجمها عند حدوث هذا الموقف.

بالنظر للفقرة السابقة يتضح لنا أن الهرمون الدرقي قد تسبب في منع أو تقليل إنتاج مركب الطاقة ATP . و لكننا نشير إلى أمر هام هو أن الهرمون الدرقي يفعل ذلك الفعل (القيح) عندما يتواجد بمعدلات و تراكيز مرتفعة جدا.. في حين انه يفعل العكس تماما عند معدلاته الطبيعية السوية، انه يزيد و يرفع معدلات ATP؛

الذي يعتبر هو عُملة الطاقة ( عُملة: بمعنى نقود) المستخدمة في العمليات الحيوية بالجسم.

نذكر انه من المهم التفريق بين الآلية التي يقلل بها الهرمون الدرقي إنتاج ATP ، و الآلية التي يزيد بها إنتاجه . لقد فهمنا مما ورد أعلاه إن الهرمون الدرقي يرفع معدلات ATP عن طريق آلية تخفيز تصنيع بروتينات في المايتوكوندريا. ونفس الهرمون الدرقي إذا توافر بمعدلات عالية يشبط إنتاج ATP عبر آلية التدخل في مسار الفسفرة التأكسدية.

هنالك آلية ثالثة يزيد بها الهرمون الدرقي من إنتاج ATP أيضا: الهرمون يزيد من إنتاج إنزيم يسمى ( ATP ase )، و هو إنزيم مرتبط بمضخات الايونات في أغشية الخلايا، و بهذه الآلية يزيد الهرمون الدرقي من استخدام و الاستفادة من مركب ATP.

تلاحظ أن الهرمون الدرقي يسبب ارتفاعا في إنتاج ( هرمون النمو ) ( و ذلك عبر تنشيط إنتاج الحمض النووي RNA الناقل لشفرة تصنيع هرمون النمو (هرمون النمو هو هرمون بروتيني) من الجين الخاص بهرمون النمو في النواة لتتم عملية ترجمته و تصنيعه.

إن التأثير الايجابي للهرمون الدرقي على إنتاج هرمون النمو، يتسق مع حقيقة أن الهرمون الدرقي يملك مقدرات متنوعة على دعم الايض البنائي في الحيوان الكامل.

الهرمون الدرقي يدعم عمل هرمون (جلوكاقون) المفروز من البنكرياس، و يدعم عمل هرمونات (أمينات كاتيكلول). هذا التأثير قد تمت ملاحظته. و لكن بأي آلية يؤثر الهرمون الدرقي على هذه الهرمونات!

ان الهرمون الدرقي ينشط بعض الأفعال الكظرية من النوع بيتا ( الأفعال الكظرية منها ألفا و منها بيتا). و يجبر هذه الأفعال على تسريع رفع معدلات مركب وسطي يسمى AMP الدائري، (هذه الأفعال الكظرية في العادة تؤدي لرفع معدلات هذا المركب الوسيط، و لكن الهرمون الدرقي يجبرها على التسريع).

و بما أن هذا المركب الوسيط AMP الدائري هو الأداة التي يستخدمها هرمون (جلوكاقون) و هرمونات (أمينات كاتيكلول) في أداء وظائفها. هكذا يكون الهرمون الدرقي قد دعم هذه الهرمونات في زيادة نشاطها.

(انظر جدول رقم 3 في نهاية مبحث الغدة الدرقية هذا ، يبين الفرق بين صفات الشخص المصاب بفرط نشاط الغدة الدرقية، اي زيادة افراز الهرمون الدرقي، و الشخص المصاب بنقص في الهرمون الدرقي)

تعمل الهرمونات الدرقية عن طريق الارتباط بمستقبلات سايتوسولية تشابه مستقبلات الهرمونات الستيرويدية، و لهذا السبب فان T3 و T4 يتم تصنيفهم معمليا احيانا مع الهرمونات الستيرويدية الغير محبة للماء. الوظائف الاساسية لهرمونات الدرقية تشابه ايضا وظائف الهرمونات الستيرويدية.

#### (84) تصنيع وكيمياء الهرمون الدرقي

فصوص الغدة الدرقية تتكون من فجوات follicle هي عبارة عن طبقة واحدة من خلايا ابيثيليال epithelial تحيط بتجويف أو فراغ. هذا التجويف مليء بمادة بروتينية، هي المادة الخام للهرمون الدرقي، نذكر قصتها فيما يلي:

هنالك مادة خام أولية يصنع منها الهرمون الدرقي ، هذه المادة الخام هي عبارة عن بروتين سكري ( جلايكوبروتين 19S )، وزنه الجزيئي 330000، يتكون من وحدتين من الببتيد العديد ، كل واحدة من هاتين الوحدتين تحتوي علي نسبة 10% سكريات .

هذه المادة الخام للهرمون الدرقي تسمى (جلوبيولين - درقي - أيودي)

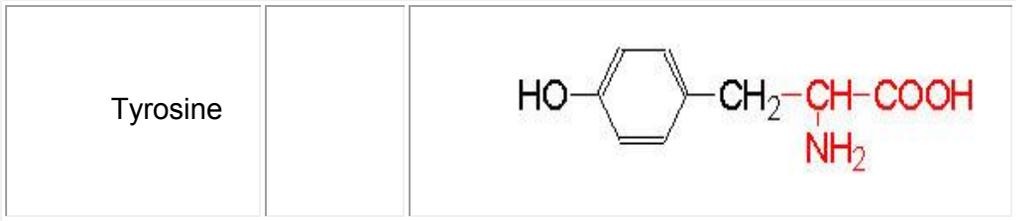
iodothyroglobulin وهي سلاسل بيتيدية يتم تصنيعها في الشبكة

الأندوبلازمية بالخلية ، و يضاف لها بعض السكريات الطرفية في السلسلة . تأتيها

أيضاً بعض السكريات المعقدة من خارج الشبكة الاندوبلازمية.

القلوبيولين الدرقي ينتج في الشبكة الاندوبلازمية الخشنة له وزن جزيئي 660000. انه يحتوي جزيئات سكرية و يحتوي على أكثر من 100 وحدة حمض أميني تايروسين، و التي تتأيد فيما بعد و تستخدم لصنع T3 و T4.

يفرز القلوبويولين الدرقي عبر الغشاء العلوي للفراغات الدرقية، حيث يتجمع هناك ممثلا البروتين الرئيسي للدرقية، و هناك يحدث النضج. كل جزيئي من هذه المادة يحتوي علي 115 وحدة من الحمض الاميني (تايروسين). هذا الحمض الاميني هو الذي سيرتبط به عنصر اليود عند تكون الهرمون النهائي فيما بعد.



شكل رقم (8) الحمض الاميني تايروسين، المادة الخام للهرمون الدرقي.

لا زلنا نتحدث عن المادة الخام الأولية للهرمون الدرقي ، هذه المادة تكون محفوظة في أوعية ، إلى حين إفرازها بعملية تسمى : التفريغ الخلوي، من الخلايا التي تصنع بها إلى داخل فجوات الغدة الدرقية.

عملية تفريغ المادة الخام من الأوعية إلى الفجوة ، يتم حفزها وتيسيرها بواسطة هرمون يأتي من الغدة النخامية هو : الهرمون المنبه للإفراز الدرقي ، ويسمى أيضاً (ثايروتروبين) ويختصر (TSH).

والآن عرفنا تركيب وطريقة تكوين و إفراز المادة الأولية للهرمون الدرقي.

(85) نتحدث الآن عن عنصر اليود ، الذي يعتبر مكون أساسي للهرمون الدرقي كما سنري فيما بعد.

إن اليود الذي نتناوله في وجباتنا يكون غالبا في شكل يود غير عضوي، أي لم يتحد مع المركب العضوي الخام المذكور أعلاه . هذا اليود غير العضوي لا يدخل إلى الخلايا الدرقية بسهولة ، ذلك لان تركيز اليود داخل الخلية يكون أكبر من تركيزه في المسافات بين - خلوية .

و حتى يتمكن هذا اليود من الدخول للخلية (وهو انتقال عكس تدرج التركيز)

فهو يحتاج لعوامل مساعدة ، ويحتاج لطاقة احتياطية (ويسمى هذا الانتقال بعملية النقل النشط active transport)، (معلوم ان الوضع الطبيعي هو أن المواد تنتقل من منطقة التركيز العالي إلى منطقة التركيز الأقل) (الخاصية الاسموزية).. وبهذه العملية

( النقل النشط) يدخل إلي خلايا الغدة الدرقية حوالي 15 ملغم من مجمل 50 ملغم من اليود الكلي بالجسم .

من العوامل التي تساعد دخول اليود للخلايا ، هرمون TSH (والذي عرفنا قبل قليل انه أيضا ينبه وييسر عملية إفراز المادة الخام من الأوعية إلي فجوات الغدة ) . هذا الهرمون ييسر دخول اليود ، أو أخذ اليود من الدم إلي داخل خلايا الغدة الدرقية .

ولكن ما هي الآلية التي يستخدمها هرمون TSH لمساعدة اليود كي يدخل للخلايا ؟.. إن هذا الهرمون النخامي TSH يعمل علي صنع بروتين ناقل لليود ، ليقوم هذا البروتين المتخصص بمساعدة اليود في الدخول للخلايا.

هنالك مادة تسمى (بيورومايسين) يمكنها تثبيط تصنيع هذا البروتين الناقل، وبالتالي يمكنها تقليل مقدرة هرمون TSH علي مساعدة اليود للدخول للخلايا.

معلوم أن مادة ( الفينول ثنائي النيتروجين) ( di nitro phenol ) ؛ ومركب السيانيد يثبطان عمليات توفير الطاقة بالخلية ، وهما بالتالي يقللان من دخول اليود لداخل الخلايا ، لان هذا الدخول يحتاج لطاقة إضافية كما ذكرنا.

عملية الأخذ أيضا تثبط بواسطة مادة تسمى أوابين ouabain .

بالرغم من تأثير التركيز العالي هذا فان اليود الحر يمثل حوالي 1% من مجمل يود الثايرويد. ثايوسيانيت، بيركلوريت و بيرتكينيت تنافس اليود في آلية الأخذ و تسبب تفريغا سريعا لليود القابل للتبادل من الغدة الدرقية.

ذكرنا إن عملية دخول اليود للخلية (تسمى أيضا : عملية أخذ اليود) عملية تتم عكس تدرج التركيز الطبيعي. وذكرنا كذلك ان هذه العملية – بالنسبة لليود – تحتاج لعوامل مساعدة ذكرنا منها البروتين الناقل ، والطاقة الإضافية، ونذكر هنا عاملاً آخر هو وجود مضخة تخدم دفع اليود لداخل الخلية عبر الغشاء ، وهي مضخة تسمى (مضخة الصوديوم النشطة).

تقوم الخلايا الدرقية بتركيز اليود بداخلها عبر عملية تسمى : مضخة اليود. هذه المضخة تستخدم إنزيم ( Na –K activated. Mg dependent ATP ase )

ينتقل اليود الى الخلايا الفجوية عن طريق آلية النقل التلقائي passive transportation الذي لا يحتاج لطاقة إضافية ( ذكرنا أن النقل النشط active transportation الذي يحدث عكس تدرج التركيز يحتاج لطاقة إضافية). و نلاحظ هنا ان هذه العملية يمكن تثبيطها و توقيفها بعدة مواد كيميائية مثل:

chlorates (  $CClO_4$  ) & nitrates (  $NO_3^-$  ) & thiocyanate (  $SCN^-$  ) & 2,4 dinitrophenol,  $BF_4$ .

فعند وجود مثل هذه المواد، لا ينتقل اليود، و بالتالي لا يصنع الهرمون الدرقي . لذلك فهي مواد سامة.

بعد أن تأخذ خلايا الغدة الدرقية ( الخلايا الفجوية) عنصر اليود إلى داخلها ، فان اليود يرتبط إلى وحدات الحمض الاميني تايروسين النشطة والمتاحة الموجودة في المادة الخام للهرمون الدرقي (والتي ذكرنا أنها 115 وحدة). اتحاد اليود مع وحدات حمض تايروسين يتم بمساعدة إنزيم يسمى (بيروكسايديز) ، ومن اسم الإنزيم يتضح انه يقوم بأكسدة اليود ومن ثم ربطه بوحدات التايروسين .

إنزيم (بيروكسايديز) يحتوي في تركيبه علي تركيب حيوي معروف هو مركب (الهيم) ، وهو تركيب متعدد الحلقات يتوسطها عنصر الحديد . إن إنزيم (بيروكسايديز) الخاص بالدرقية هذا ، هو مركب من أربعة وحدات بوزن جزيئي ي 60000 ، وهو يحتاج إلى عنصر الهيدروجين في عمله يأخذه من NADPH . إضافة إلى أن الغدة الدرقية تحتوي على (فوق أكسيد الهيدروجين  $H_2O_2$ ).

عليه، فان أكسدة اليود تشمل كلا عمليتي انتاج البيروكسايديز و أكسدة اليود بانزيم بيروكسايديز. اليود الحر ليس هو الفصييلة التي تقوم بعملية "التأيد" في تفاعل، و لكن بدلا عن ذلك، فان الوحدات النشطة من اليود و التايروسين تتحدان في المنطقة الفعالة بالانزيم.

إذا يتأكسد اليود و ينقل الى وحدات حمض التايروسين النشطة الملتصقة في القلوبولين الثايرويدي بواسطة انزيم بيروكسايديز المحتوي على الهيم. مركب البيروكسايديز الثايرويدي يرتبط مع جدار الخلية المواجه للفضاء الفجوي .

(86) عملية تأيّد التايروسين

Organization of iodine : (Iodination of Tyrosine )

تجارب النظائر المشعة وضحت ان عملية "التأيّد " (الاتحاد مع اليود) هذه تكون سريعة و قد تحدث خارج الخلية، و عليه فان القلوبولين الثايرويدي يتم "تأيّده" في الفضاء الداخلي بعد ان يفرز.

يحدث بأن يرتبط اليود بموضع رقم (3) في الحلقة الأروماتية في حمض

التايروسين. ليتكون بذلك الشكل: تايروسين آحادي اليود MIT . I Tyr

تحويل و تنشيط اليود : Conversion & activation of Iodine

ثم في خطوة تالية ترتبط ذرة يود آخري بموضع رقم (5) في نفس الحلقة فينتج

الشكل (تايروسين ثنائي اليود) DIT . I<sub>2</sub> Tyr

عادة فان هذين الشكلين (تايروسين آحادي اليود وثنائي اليود) يتواجدان بتراكيز متساوية بالخلية . ولكن في حالات نقص اليود بالخلية يكون الشكل الآحادي هو الأكثر.

## مرحلة التزاوج: Coupling

فيما بعد، فان اثنين من جزيئات (تايروسين ثنائي اليود) ( $I_2 \text{ Tyr}$ ) يتزاوجان برابطة بتيدية ليشكلان جزيئي رباعي اليود ، ويسمي هذا الشكل : (ثايرونين رباعي اليود) (لاحظ التسمية: ليست تايروسين وإنما ثايرونين). وهذا المركب (ثايرونين رباعي اليود) يسمي أيضا : (ثايروكسين Thyroxin ) ويرمز له بالرمز T4 .

وبالمثل أيضا يحدث تزاوج (تايروسين آحادي اليود) ( $I_2 \text{ Tyr}$ ) مع (تايروسين ثنائي اليود) ليشكلان (ثايرونين ثلاثي اليود) ويرمز له بالرمز T3 .

تحدث كل هذه التزاوجات داخل جزيئي مادتنا الخام البروتينية الجلوبيولين الدرقي .

ذكرنا سابقاً أن اليود عندما يتحد مع وحدات حمض التايروسين فان عملية

الاتحاد تلك تتم بمساعدة إنزيم (بيروكسايديز)، وذكرنا أن هذا الإنزيم يحتاج الي عامل

مساعد له هو جزيئ  $NADPH$ ، والعملية ككل دون الدخول في تعقيدات

الكيمياء الحركية هي عملية تاكسدية.

وانتقلنا بعد ذلك وقلنا عن آلية تزاوج اثنين من التايروسين الايودي (الذي اتحد معه اليود). ونشير إلى أن هذه العملية التزاوجية ايضاً هي عملية أكسدة تحتاج لإنزيم بيروكسايديز آخر شبيه أو مماثل لذلك المستخدم في الأكسدة الأولى لليود.

العمليتان (عملية اتحاد اليود مع التايروسين، و عملية تزاوج اثنين من التايروسين المتأيد) يمثلان في الحقيقة تحولاً لعنصر اليود من شكله الغير عضوي إلى الشكل العضوي. وفي العملية الأولى يتحد اليود مع حمض التايروسين وهو حمض أميني عضوي بالطبع ، وفي الثانية يتزاوج مركبان عضويان يحملان اليود. لهذا يمكن وصف العملية المزدوجة بعملية: تحول اليود للشكل العضوي Organofication .

ولان العمليتين المذكورتين كلاهما عمليات تاكسدية ويستخدمان انزيما مماثلاً ، فان هنالك عوامل مشتركة تؤثر فيهما الاثنين معاً مثل:

- الهرمون المنبه للدرقية المفروز من النخامية TSH .

- كمية اليود المتوفرة .

- بعض العقاقير المثبطة للعملية مثل اليوراسيل الفينولي الكبريتي

.phenylthiouracil

و هذا الجزء المفصول هو عبارة عن وحدات حمض تايروسين متحدة مع عنصر اليود، إما في شكل T3 (ثايرونين ثلاثي اليود) ، او في شكل T4 (ثايرونين رباعي اليود، و الذي يسمى : ثايروكسين).

ثم يتم إفراز T3 و T4 من الغدة عبر انيبيبات او خييطات صغيرة.

هكذا رأينا ان التحلل المائي للقلويولين ادى الى تحرر ( تايروسين المتأيد و المتزواج) T3 و T4 ، و هما الشكلان النهائيان للهرمون الدرقي.

(87) ان التوزيع التقريبي لليود العضوي في الغدة الدرقية الطبيعية هو كالأتي:

جدول رقم (2) التوزيع التقريبي لليود العضوي في الغدة الدرقية الطبيعية

المادة	نسبة اليود
I Tyr	17- 28%
I <sub>2</sub> Tyr	24 – 42%
T3	5 – 8 %
T4	35 %

(88) و هكذا يتضح أن هنالك خلايا بالغدة الدرقية تحتوي على (فجوات)

يدخل إليها المحلول الغروي المحتوي على المادة الخام البروتينية (القلويولين الدرقي).

دخول هذا المحلول الى تلك الخلايا يتم عبر عملية ( الابتلاع الخلوي) . و يحدث هذا الابتلاع نتيجة لإشارة تنبيه ( مثل التنبيـه بواسطة هرمون (ثايروتروبين) القادم من الغدة النخامية).

حوالي 20% من وحدات الثايروسين الموجود في القلوبوليين الثايرويدي تكون متأيدة (متحدة مع اليود).

عند عملية الحث (مثلا بواسطة ثايروتروبين)، فان الغروي المحتوي على القلوبوليين الثايرويدي يتم اخذه بواسطة الخلايا الفجوية عبر عملية الابتلاع الخلوي. القطرات الافرازية الناتجة تتحد بصورة عابرة مع اللايسوسومات. الأخيرة هذه تمدنا بانزيمات التحلل التي تقوم بكسر القلوبوليين الثايرويدي. ان تحلل هذا القلوبوليين قد يتم دعمه و تسهيله بخطوة كسر رابطة جسرية كبريتية ثنائية مستخدمة انزيم ناقل للهايـدروجين محفز بواسطة قلوثاينون، شبيه بذلك الذي يقلل الأنسولين في الكبد. الثايروكسين و الثايرونين ثلاثي اليود المتولدان بواسطة كسر القلوبوليين الأيودي الثايرويدي، يتم افرازهما بعد ذلك من الغدة بواسطة عملية افراز عبر الأنبيبات macro و الخييطات micro . ان التحلل المائي لهذا القلوبوليين يحرر ايضا I Tyr و I<sub>2</sub> Tyr . اذا فقد هذان الحمضان الأمينيان " المتأيدان" من الغدة، فان كمية معتبرة من اليود تصبح غير متاحة بايولوجيا لتصنيع الهرمون النشط.

المحلول الغروي يبقى في شكل قطرات في داخل الفجوات بالخلايا. هذه القطرات ( نتذكر هنا انها تحتوي على المحلول الغروي الذي يحتوي على المادة البروتينية الخام، و التي بدورها قد اتحدت مع اليود)، تلتصق هذه القطرات بأجسام في الخلية تسمى ( لايسوسومات )، ( هذه الأجسام وظيفتها بالخلية إفراز إنزيمات تقوم بتحليل و تكسير بعض البروتينات)، و في حالتنا هذه، فان اللايسوسومات التي التصقت بها مادتنا الخام، تقوم بإفراز إنزيمات التحلل التي تقوم بكسر القلوبوليين الدرقي - و ذلك عن طريق كسر رابطة جسريه كبريتية بالمركب -.

هذا الإنزيم الذي يضرب القلوبوليين الدرقي، هو إنزيم من النوع الناقل للهدروجين، و هو إنزيم يمكن تخفيزه بمادة تسمى ( قلوثاايون).

و هكذا فقد تابعنا عمليات: أخذ اليود بواسطة الخلايا، ثم اتحاد اليود مع حمض التايروسين في جزيء المادة الخام البروتينية ( القلوبوليين الدرقي)، ثم تزاوج اثنين من وحدات تايروسين المتأيدة، ثم كسر الجزء المتحد مع اليود عن بقية البروتين الدرقي هذا..

و لكننا نشير إلى أن هنالك بعض ( التايروسين المتأيد )، لا تحدث له عملية تزاوج، فيبقى على الصورة  $I Tyr$  و  $I_2 Tyr$ ، يتحرر أيضا مع  $T3$  و  $T4$ .

نعم، الحمضين الامينيين المتأيدين I Tyr و I<sub>2</sub> Tyr يتحرران من جزيء القلوبولين، فإذا هربا من الخلية بهذا الشكل غير المتزواج، فان الخلية ستفقد جزء معتبر من اليود، و هذا يقلل من كمية اليود المتاح للاستخدام في صنع الهرمون عند الحاجة الي اليود.

و لكن ، و لحسن الحظ، فان هنالك إنزيمات توجد في الدرقية يمكنها فك اليود من هذا التايروسين المتأيد الهارب من الخلية ( إنزيمات مزيلة للهالوجينات). و هذا يحرر اليود و يجعله متاحاً للاستخدام مرة أخرى لصنع الهرمون. و يمكن القول بان ثلث كمية اليود في الدرقية يتم إعادة استخدامه بهذا الطريقة.

كل الهرمون الدرقي بالشكلين T3 و T4 يتنقل داخل البلازما مرتبطاً ببروتين ناقل متخصص يسمى بروتين ( الاتحاد مع الثايروكسين). هذا البروتين المتخصص هو من النوع ( قلوبولين ) ( أيضا مثل القلوبولين الدرقي)، و هو نوع من بروتينات الدم المعروفة.

عند وجود كميات كبيرة من T3 و T4 بالبلازما، بحيث تفوق كميتها كميات البروتين قلوبولين الناقل، فان الفائض منهما يتحد مع بروتين الدم: ألبومين. و لا يتبقى سوى 0.05% فقط من الهرمون في حالة حرة غير متحد مع بروتينات ناقلة بالدم.

و يلاحظ أن هذه الكميات الضئيلة من الهرمون الحر تمارس نشاطها الهرموني بالبلازما. و عليه، فان الهرمون المرتبط بروتينات النقل، يكون بمثابة مخزن جاهز لمد الأنسجة المستهدفة بالهرمون في حالات الانخفاض العابرة في وظيفة الغدة الدرقية.

على كل حال، فان انزيمات ثايرويدية معينة مزيلة لليود (او مزيلة للهالوجينات) تقوم بازالة اليود بسرعة و تسمح باعادة استخدامه لتصنيع هرمون جديد. بالتقريب فان ثلث اليود الكلي في الثايرويد يتم اعادة استخدامه بهذه الطريقة.

ان كلا الهرمون النخامي المنبه لافراز الثايرويد، و التعرض لجو بارد، يثخان الابتلاع الخلوي للقلوبيولين الثايرويدي، و كسره، و افراز الهرمون النشط. ان كسر القلوبيولين الثايرويدي يتم تشييطه مباشرة بواسطة اليود.

القلوبيولين الثايرويدي الممتثل يستطيع ان يدخل لدورة الدم اثناء التدخل الجراحي او التهابات الغدة الدرقية.

ان عملية تراكم اليود الغير عضوي و تحوله الى قلوبيولين ثايرويدي ايودي في الغدة الدرقية، تكتمل في مدة اكثر من 48 ساعة. و لكن اليود المرتبط بروتين مشع لا يظهر في البلازما لعدة ايام بعد الحقن الأصلي لليود المشع. ان غالبية الهرمون المفرز هو T4.

في داخل البلازما ، فان T3 و T4 ينقلان غالبا بشكل كامل بالارتباط مع اثنين من البروتينات يسميان بروتينات " الاتحاد مع الثايروكسين " ، و اللذان يعملان كعوامل حمل متخصصة للهرمونات.

بروتينات النقل الضخمة مهمة بالذات لمنع التصفية السريعة و التحطيم اللذان قد يحدثا للهرمون T3 و T4 بواسطة الكلية.

بروتين " قلوبولين الاتحاد مع الثايروكسين " هو الناقل الرئيسي ، و هو بروتين سكري (وزن جزيئ 50000) يهاجر في وسط كهربائي متأين الكترولفوريسي في المنطقة بين قلوبولين ألفا و قلوبولين ألفا 2 . و بروتين آخر ، " ألبومين اولي للاتحاد مع الثايروكسين " يمكن ملاحظته في الوسط الالكترولفوريسي مباشرة جوار شريط الالبومين .. عند وجود كميات كبيرة من T3 و T4 ، و عندما تفوق كميتهما سعة بروتينات الاتحاد، فان الهرمون يتحد مع ألبومين الدم. تقريبا فان 0.05% من الثايروكسين بدورة الدم يكون في حالة حرة غير متحدة. ان T3 و T4 " الحران " هما الهرمونان النشطان أيضاً في البلازما، عموما فان الشكل الحر و الشكل المتحد للهرمونين في حالة اتزان سريعة.

و عليه فان الهرمون المتحد يخدم كمخزن جاهز لمد الانسجة المستهدفة بالهرمون في حالات الانخفاض العابرة في وظيفة الغدة الدرقية. البروتينات الاتحادية الضخمة

مهمة بالذات لمنع التصفية السريعة و التحطيم اللذان قد يحدثا ل T3 و T4 بواسطة الكليلة.

و الآن لدينا صورتين للهرمون الدرقي النشط، هما T3 و T4 . و قد تم فصلهما عن البروتين الخام الأولي القلوبولين. و تحدثنا عن العوامل التي تسهل و تساعد على فصل الهرمون عن هذا القلوبولين. ثم إفراز الهرمون و ارتباطه ببروتينات الدم الناقلة.

يمكن أن يحدث فصل T3 و T4 عن البروتين الناقل المتحد بهما بواسطة ايونات موجبة مثل (سلسلات الفينيتوين) phenytoin salicylate ، او (الفيينول ثنائي الهايدروجين). فهذه الايونات تنافس الهرمون لتحل محله و ترتبط بالبروتين، و بهذه الآلية التنافسية أيضا يتحرر الهرمون و ينفك من البروتين.

ارتباط T3 ببروتينات الدم الناقلة يكون اضعف من ارتباط T4 بهذه البروتينات، لذلك فان T3 يتحرر من هذه البروتينات أسهل و أسرع من T4 . إن T3 يتحرر من بروتينات النقل بسرعة تفوق سرعة تحرر T4 بعشرين ضعف. و يذكر هنا أن نصف حياة T4 في الدم هي 6 إلى 7 يوم.

إن T3 أنشط بيولوجيا بثلاثة إلى خمسة مرات من T4 .

T3 هو الشكل النشط الرئيسي للهرمون الدرقي، حيث أن له إلفة اتحادية أكبر مع مستقبلات الهرمون الدرقي في نواة الخلية.

ان معظم T4 يتحول في الأنسجة الطرفية بالجسم إلى T3 ( 3,5,3 triiodothyronin ) .

نعم، T3 أنشط من T4 . و لكن كميات T3 نفسها منها جزء نشط و جزء اقل نشاطا يسمى: T3 الراجع. و يعتبر T4 هو المادة الخام الأولية لكلا الشكلين T3 النشط، و T3 الراجع الأقل نشاطا.

يعتقد ان T3 الراجع يتحد بصورة ضعيفة مع مستقبلات T3 النشط، و ينافسها أحيانا في هذا الاتحاد.

إذا تمكنا من تنظيم عمليات إزالة اليود عن T4 في الأنسجة الطرفية، يمكننا بالتالي أن نتحكم على إنتاج T3 من T4. و بالتالي التحكم على نشاط الهرمون الدرقي في الأنسجة الطرفية.

ذكرنا من العوامل التي تساعد على فصل T3 و T4 عن البروتين الناقل، بعض الايونات الموجبة مثل (سلسلات الفينيتوين) . و قد وجد أيضا إن تحول T4 إلى T3 يتزايد بواسطة الفينيتاينون ، و يتناقص عند الأفراد المتقدمين في السن. T3 الراجع يكون كثيرا عند الولادة، و أثناء المجاعة الكاملة عند البالغين، أو عند إعطاء جرعات من ( اليوراسيل الكبريتي البرويلي) او الكورتيكويد السكري.

بعد أداء مهامهما الهرمونية، فإن T3 و T4 يتعرضان لعمليات التحطيم و الإخراج ليتخلص الجسم مما تبقى من الهرمون. و يتم هذا التحطيم بعدة طرق و آليات:

ففي الأنسجة الطرفية تزال عنهما مجموعة (أمين) أو مجموعة (كاربوكسيل)، و يتحولان إلى حمض الخل رباعي tetraiodothyroacetic acid أو ثلاثي اليود. و أيضا ضمن عمليات التحطيم تحدث إزالة لليود في الأنسجة الطرفية، و هذا اليود المتحرر يتم إفرازه بالبول.

و في الكبد فان التخلص من متبقي الهرمون يتم عبر اتحاد مع حمض جلوكورونيك أو مع الكبريتات ( عملية معروفة بالكبد تسمى: عملية التعاشق)، و تتكون نتيجة لهذه العملية معقدات خاملة تفرز مع عصارة البابل أو عن طريق الكلية للخارج كمعقد كامل.

يمكن تلخيص أيض اليود في الغدة الدرقية في الخطوات:

- 1 - امتصاص أو اخذ أو اصطياد اليود الى داخل خلايا الدرقية ( امتصاصه و تركيبه). by active transport in the follicle cells.
- 2 - تنشيط اليود.

3 - إضافة اليود لحمض تايروسين Iodination of Tyrosine ، و

تسمى عملية تعضية اليود أو تحويله للشكل العضوي.

organification of iodine

4 - تصنيع الهرمون الدرقي، تخزينه و إفرازه.

(89) تخزين و إفراز الهرمون الدرقي Storage & Release of thyroid

hormone:

الهرمون الدرقي يخزن في القلوبولين الدرقي مباشرة بعد تصنيعه. ( و نلاحظ

هنا اننا كنا نسمي القلوبولين الدرقي بالمادة الخام التي يبدأ عندها أو بها تصنيع

الهرمون الدرقي). هذا القلوبولين - كما ذكرنا في بداية المبحث - له وظيفتين

هامتين: المساهمة في تصنيع الهرمون الدرقي. و تخزين الهرمون الدرقي.

التحول الكيميائي و الفيزيائي من الشكل الغروي للشكل المستحلب او المعلق،

يتم بواسطة ( انزيمات تحلل البروتين ) داخل القلوبولين الدرقي نفسه.

(90) التحكم في إفراز الهرمون الدرقي:

اشرنا فيما سبق إلى بعض العوامل التي تزيد أو تقلل من تصنيع الهرمون

الدرقي، و تؤثر كذلك في إفرازه.. و ما ذكرنا هو جزء من عملية التحكم في إفراز

الهرمون.

و لكن عندما نتحدث عن التحكم في إفراز الهرمون الدرقي، فان العامل الأبرز هو : هرمون خاص متخصص في هذا التحكم على هذا الهرمون، انه هرمون آخر يفرز من الغدة النخامية خصيصا لهذا الغرض. يسمى هذا الهرمون النخامي: الهرمون المنبه لإفراز الهرمون الدرقي و يختصر TSH و سنستخدم هذا الاختصار في الصفحات التالية في هذه الأطروحة.

هذا الهرمون النخامي TSH ينبه تقريبا كل مراحل تصنيع الهرمون الدرقي، بما في ذلك مرحلة اخذ اليود بواسطة خلايا الدرقية في مراحل التصنيع الأولى، و مرحلة تصنيع و إفراز المادة الخام الأولية القلوبولين الدرقي و إفرازه في شكل غروي، و مرحلة تحويل اليود للشكل العضوي ( اتحاد اليود مع حمض تايروسين)، و مرحلة الإفراز النهائي للهرمونات الدرقية.

عندما يصل هذا الهرمون المنبه TSH للغدة الدرقية فانه يؤثر في جميع هذه المراحل، فيزداد إفراز الهرمون الدرقي، لذلك فان التأثير الأولي لهرمون TSH يسبب انخفاضاً مفاجئاً في كميات اليود بالدرقية.

الهرمون المنبه للغدة الدرقية يعمل من ناحية على رفع مستوى c AMP الثايرويدي و من ناحية على تغيير توزيع الكالسيوم بين خلوي. هذا ينتج تأثيرات سريعة مثل رفع معدل تحول اليود للشكل العضوي مع التصنيع المصاحب للقلوبولين

الثايرويدي الأيودي و رفع كلا الافراز المطلوب و اعادة الامتصاص الى داخل الغروي  
الضروريان لإفراز T3 و T4 .

هذا الافراز المرتفع يبين لماذا ان التأثير الأولي الذي يسببه TSH هو خفض  
اليود الثايرويدي. يقوم TSH ايضا برفع العملية الاكثر بطئا لتصنيع بتيد القلوبولين  
الثايرويدي. ان التصنيع المرتفع لبروتينات او بروتين حمل اليود هو المسئول غالبا عن  
الارتفاع المتأخر و لكنه فجائي للاخذ الغدي لليود كاستجابة لTSH .

و في الحقيقة فان تأثير هرمون TSH النخامي على نشاط الغدة الدرقية لا  
يظهر سريعا بل يستغرق بعض الوقت - ربما عدة أيام، ذلك لان TSH يستخدم  
آلية التأثير على تصنيع البروتينات المتعلقة بالدرقية، و معروف أن عملية تصنيع  
البروتين تستغرق هذا الوقت. نتيجة هذا التأثير تظهر متأخرة و لكنه ظهور مفاجئ و  
حاد.

و لكن.. إضافة للظهور المتأخر لآثار هرمون TSH على الغدة الدرقية، فإننا  
قد نجد بعض هذه الآثار تظهر سريعا و لا تستغرق هذا الوقت. ذلك لان هرمون  
TSH يستخدم أيضا آليات أخرى غير آلية تصنيع البروتين البطيئة التي اشرنا إليها.  
مثلا فان TSH يرفع من معدلات المركب c AMP بالخلايا، و يغير من توزيع  
الكالسيوم البين خلوي.. مثل هاتين الآليتين الأخيرتين تؤثران سريعا في رفع معدل

تحول اليود للشكل العضوي، و على حركة القلوبولين الدرقي الايودي إلى داخل الغروي. هذا مما يسبب زيادة ملحوظة في إفراز الهرمون الدرقي T3 و T4.

إذا، فبعض آثار هرمون TSH على الغدة الدرقية قد تظهر سريعا - مما يسبب بعض النشاط الدرقي - كما إن بعضة يظهر متأخرا بسبب أن هرمون TSH يتبع آليات تصنيع البروتين البطيئة، ( و قد اشرنا إلى أن الآثار البطيئة هي الأكثر حدة و ظهورا).

لوحظ أن تعرض الإنسان للبرد يسبب إفراز الهرمون الدرقي.

و لكن هذا التأثير ينظم غالبا بواسطة TSH المفروز من الغدة النخامية. أي أن الجو البارد منخفض درجة الحرارة، يؤثر على الغدة النخامية و يجعها تفرز هرمون TSH الذي يؤثر بدوره على الغدة الدرقية لتفرز بعض هرموناتها ( و هذا مثال لعلاقة المؤثرات الخارجية مثل درجة حرارة الجو على أنشطة الغدد الصماء عبر الجهاز العصبي).

و هذا المثال الأخير يقودنا للتذكير بان هرمون TSH المفروز من النخامية لينظم نشاطات الغدة الدرقية، هذا TSH نفسه محكوم بمادة أخرى تسمى ( الهرمون المنبه للثايروترويين) ( TRH ) . و الأخير هذا هو احد المواد التي يفرزها الوطاء ( تحت المهاد البصري) ( هايوثالاماس) لتنبيه الغدد أو تنشيطها. إن TRH هو مادة ذات طبيعة ببتيدية ( شكل سلسلي من وحدات أحماض امينية مترابطة).

الهرمون الدرقي (ثايروكسين) عندما يفرز بكميات وفيرة، فانه يقوم بتثبيط إفراز TSH من الغدة النخامية، وبالتالي يتوقف TSH عن تنبيه الغدة الدرقية لإنتاج المزيد من الهرمون الدرقي. بهذه الآلية المعروفة ب (التلقيم الراجع) feedback inhibition ، فان الهرمون الدرقي نفسه يعتبر احد العوامل التي تؤثر على زيادة كميته أو نقصانها في الدم.

إن إفراز TSH ، (الهرمون البروتيني السكري)، يتم تنبيهه بواسطة TRH من الهايبوثالاماس. رغم أن c AMP يسبب إفرازا مرتفعا لهرمون TSH بواسطة الخلايا الدرقية. إلا انه ليس من المؤكد بعد أن c AMP هو الإشارة الفسيولوجية التي تنظم إنتاج هرمون TSH .

هرمون TSH الدائر بالدم يتحد الى مستقبلات في الغشاء القاعدي للفجوات الدرقية. المستقبلات متزاوجة مع c AMP . ينتج إفرازا مرتفعا لهرمون ثايروكسين T4 و T3. الاستثارة المستمرة للمستقبلات تسبب ارتفاعا في تصنيع المادة الخام الأساسية لهرمون الدرقي، القلوبولين الدرقي.

باختصار، تقوم مضخة انزيم ( صوديوم - بوتاسيوم - ATP ) بعمليات تركيز لايون اليود (I-) بخلايا الدرقية و ينقل اليود الى فراغ الفجوات. هناك يتأكسد الى ايون يود موجب بواسطة انزيم (فوق الاكسيد الدرقي) thyroperoxidase و الذي يوجد فقط في الدرقية.

ان اضافة ايون اليود الموجب لحمض التايروسين بالقلوبيولين الدرقي تتم بواسطة نفس الانزيم مما يؤدي الى انتاج القلوبيولين الدرقي المحتوي على وحدات تايروسين ثنائية اليود او احادية اليود monoiodotyrosyl (MIT) and diiodotyrosyl (DIT). تتحد وحدات MIT و DIT ليكونان الثايرونين الثلاثي T3 و الرباعي T4 في القلوبيولين الدرقي.

القلوبيولين الدرقي الناضج يتم اخذه بواسطة خلايا الدرقية الى حويصلات، و من ثم تندمج مع اللايسوسومات. تقوم انزيمات تحليل البروتين الموجودة في اللايسوسومات بفك الاحماض الامينية و T3 و T4 من القلوبيولين الدرقي، و يتم افرازها الى الدم.

هذه المركبات (غير المحبة للماء) تحتاج الى بروتين ناقل ليحملها الى الانسجة المستهدفة. في البلازما يتحد كل من T3 و T4 الى بروتين سكري ناقل يسمى: (قلوبيولين الاتحاد مع التايروكسين) و ينتشران عبر الجسم في هذا الشكل.

و هكذا، عرفنا أن الهرمون الدرقي (تايروكسين) نفسه يمكن اعتباره هو احد العوامل التي تؤثر على إفرازه. و ذلك عبر تأثيره على إفراز هرمون TSH من الغدة النخامية. هذا التأثير التحكمي الذي يفعله الهرمون الدرقي على إفراز TSH النخامي يحدث في دقائق معدودة، فهو تأثير سريع يؤدي مباشرة لتوقيف إفراز TSH من النخامية. و هذا يدل على انه لا يتبع آلية تصنيع البروتين، بل هو يتبع آليات أخرى تؤدي لظهور الآثار بصورة أسرع.

يمكن اعتبار عنصر اليود هو أيضا احد العوامل التي تؤثر في نشاط الغدة

الدرقية، بحيث أن توافره أو نقصه يؤثران في إنتاج الهرمونات الدرقية.

ففي حالة انخفاض كميات اليود العضوي ( المتحد مع تايروسين) فان الخلية

تزيد من نشاط اخذ المزيد من عنصر اليود حتى تتمكن من تصنيع المزيد من اليود العضوي.

و كذلك عندما تشعر الخلية بانخفاض في معدلات اليود العضوي فإنها تسرع

من عملية تكسير القلوبوليون الدرقي الايودي إلى T4، استشعارا من الخلية بخطورة الموقف الناتج عن نقص اليود.

أيضا هنالك عوامل أخرى – أو مواد تنبه مباشرة إفراز الهرمون الدرقي مثل:

الأمينات الكاتيكولية.

و على العكس من ذلك، فهنالك مواد و عقاقير تعمل كعوامل مضادة لإفراز

الهرمون الدرقي (ثايروكسين)، و هي مواد تثبط إنتاج الهرمون الدرقي على مستوى

خطوة اتحاد اليود مع الحمض الاميني تايروسين، و تثبط أيضا على مستوى خطوة

تزاوج T3 و T4.

من أمثلة هذه العقاقير المثبطة للنشاط الدرقي: مواد تسمى ( goitrogens )

أي انها تسبب مرض (جويتر) المتعلق بالغدة الدرقية، اليوراسيل الكبريتي

thiouracil . اليوراسيل الكبريتي البروييلي ، اليوراسيل الكبريتي الميثيلي ،  
carbimazole ، اليوري الكبريتية thiourea و methimazole .

اليوراسيل الكبريتي سام نسبياً، و المركبات الأخرى اقل سمية.

(91) تحطيم الهرمون الدرقي بعد أداء مهامه: (التخلص)

## Degradation of thyroid H.

ميكانية (1):

عندما لا يكون الجسم محتاجا للهرمون فانه يتم إفرازه في الكبد (بالتعاشق) مع  
مركبات الكبد المتخصصة ( حمض جلو كورونيك. و السلفات). حتى يتم إخراج  
من الجسم.

ميكانية (2):

إزالة اليود من الشكلين T3 و T4 يجعل الهرمون غير فعال كهرمون. و هذا يمكن  
حدوثه في عدة أنسجة بالجسم.

ميكانية (3):

إبطال فعالية الهرمون يمكن أن تتم أيضا بواسطة تفاعلات إزالة مجموعة الأمين في  
الكلى. إنزيمات إزالة مجموعة الأمين تنشط في الكبد و الكلى. و هي تستخدم T3

و T4 بدلا عن الأحماض الامينية و الحمض الكيتوني ألفا 7 . و هي عندما تزيل مجموعة الأمين من T3 و T4 ينتج المقابل الكيتوني لهما، و هو مركب عدم الفاعلية الهرمونية.

اليود المرتبط بالبروتين، او يود الارتباط بالبروتين Protein Bound  
Iodine: (P.B.I). كمية لها دلالات طبية. ففي الشخص السوي يكون =  
8.5 - 3.5 مايكرو غرام / 100 مل. إذا انخفض عن هذا المعدل، يوصف  
الشخص بأنه مصاب بانخفاض الدرق، و العكس، إذا زاد فالشخص مصاب بارتفاع  
النشاط الدرقي.

يمكن في المعمل استخلاص هذا البروتين من الدم بواسطة البيوتانول الحمضي،  
ثم يمكن قياسه بعد ذلك.

## (92) اختلال الوظيفة الدرقية Abnormalities:

اختلال نشاط الغدة الدرقية يؤدي لواحد من أمرين: إما زيادة إفراز الهرمونات  
الدرقية، و هذا في حالة فرط نشاط الغدة. أو قلة و نقصان إفراز الهرمونات الدرقية،  
و هذا في حالة خمول الغدة الدرقية.

أ/ حالات انخفاض الهرمون الدرقي (قصور الثايرويد): hypothyroidism

حالات انخفاض الهرمونات الدرقية يسبب بعض الأمراض أو ( المتلازمات syndrome). و تتفاوت حدة الأعراض حسب درجة انخفاض كميات الهرمون و حسب عمر الشخص، نذكر أكثر هذه الحالات انتشارا فيما يلي:

- 1 - cretinism: توصف بالتخلف العقلي و اختلال النمو، ناجمة من عدم اكتمال نمو الغدة الدرقية او غيابها الوراثي. إن الاختلال الوراثي في عملية اخذ اليود، و عملية التحول للشكل العضوي، و عملية التزاوج، و عملية إزالة اليود و إفراز الهرمون، كلها حالات تحدث، رغم ندرتها.
- 2 - الانخفاض الثايرويدي الطفولي: childhood hypothyroidism : تظهر في عمر متقدم عن ال cretinism و هي اقل حدة.
- 3 - Myxedema : تحدث نتيجة للانخفاض الثايرويدي عند البالغين.
- 4 - مرض هاشموتو: Hashimoto disease : نوع من الانخفاض الثايرويدي، قد تختل فيه ايا من الوظائف الثايرويدية. و هو قد صنف الآن كمرض من امراض المناعة الذاتية autoimmune ، تكون فيه الغدة الدرقية قد تعرضت للهجوم بواسطة نظام المناعة.
- 5 - جويتير البسيط: simple (endemic or colloid) goiter : من امراض النقص، يحدث نتيجة لنقص امداد اليود في الغذاء. الانتاج المنخفض للثايرويد يسبب حث أكثر من الطبيعي للغدة بسبب ارتفاع انتاج TSH النخامي المصاحب لنقص او انعدام تأثير هرمون الثايرويد في تلك الحالة.

ب/ حالات إزدياد (فرط) الثايرويد: hyperthyroidism

حالات ازدياد (فرط) الهرمونات الدرقية يسبب بعض الأمراض أو ( المتلازمات syndrome). و تتفاوت حدة الأعراض حسب درجة الازدياد في كمية الهرمون و حسب عمر الشخص، نذكر أكثر هذه الحالات انتشارا فيما يلي:

مرض: جويتر السام : يختلف عن جويتر البسيط بان تضخم الغدة يكون مصحوبا بإفراز كميات كبيرة من الهرمون الدرقي. تعبير "سام" لا يعود إلى إفراز الغدة و لكن يعود إلى الأعراض التسممية المصاحبة للارتفاع الدرقي. الأعراض تشمل العصبية، الإرهاق، نقص الوزن، ارتفاع حرارة الجسم مع العرق الغزير و ازدياد معدل القلب.

احد الأشكال المعروفة لجويتر السام (مرض جرافيس) يشخص بوجود مادة تقوم بتثبيته الغدة الدرقية لفترات طويلة نسبيا، هذه المادة تسمى (المنبه الدرقي طويل الأثر. و تختصر LATS). المادة LATS هي جسم مضاد يصنع بالجسم كظاهرة مناعة ذاتية ضد مستقبلات TSH في النخامية.

يتحد LATS مع مستقبلات هرمون TSH الموجودة بالغدة الدرقية، و هو بالتالي ينافس هرمون TSH في الارتباط بهذه المستقبلات، مما يقلل من كميات هرمون TSH التي ترتبط بالمستقبلات في الغدة الدرقية، و بالتالي يقلل من تأثيراته على الغدة الدرقية.

مادة (الاجسام المضادة الذاتية المنبئه للدرقية) Thyroid stimulating (TSH) ، تنشط ايضا مستقبلات هرمون TSH ، مما يؤدي لانتاج حالة فرط الدرقية في مرض جرافيس Graves' disease ، هذه المادة (TSAb) تتحد مع مستقبلات TSH و يشابه عملها عمل التنبيه الذي يقوم به TSH للدرقية و ذلك عبر زيادة cAMP الخلوي.

المرضى بلارتفاع الدرقي يمكن أن يعاملوا بالإزالة الجراحية للغدة الدرقية أو باليود المشع (I 131) و يعالجوا أيضا بالعقاقير المضادة للدرق (goitrogens) و التي تمنع الغدة من إدخال اليود الغير عضوي إلى الأشكال العضوية، أو بواسطة عوامل مثل السيانيت الكبريتي أو البيركلوريت الذي ينافس اليود في ميكانية الأخذ.

اختلالات مصاحبة للمولود ( خلقية): congenital defects:

Errors of metabolism related to Thyroid hormone:

بعض الأشخاص يولدون بخلل في مقدرتهم على الاستفادة من اليود، إن غدتهم الدرقية لا تستطيع اخذ اليود ( ربما بسبب خلل في مضخة اليود). هؤلاء قد يصابون بمرض جويتز.

خلل في مستوى إنزيم فوق أكسيد الهيدروجين peroxidase level : في هذه الحالة يكون هنالك وفرة من عنصر اليود، و لكن هنالك خلل في تنشيط هذا اليود حتى تتم الاستفادة منه. هؤلاء أيضا قد يصابون بمرض جويتز أو خلل عقلي.

Pendral وهناك خلل خلقي (يظهر في المولود) يسمى متلازمة بندرال syndrome هؤلاء الأشخاص يظهرون أعراض مرض جويتير، و خلل عصبي و خلل في المقدرات السمعية و النطقية.

التركيز العالي من هرمون ثايروكسين T4 يثبط عملية الفسفرة التأكسدية، مما يقلل من إنتاج ATP. فيشعر الشخص انه في حوجه مستمرة للطاقة.

حالات الارتفاع الحاد للهرمون الدرقي، تقود لحالة تسمى: التسمم الدرقي

thyrotoxicosis ، و هذا يعيق النمو الطبيعي للشخص. و قد تؤدي لمرض

جرافيس Grave's disease الذي يتميز بالارتفاع العالي المستمر لتركيز الهرمون

الدرقي. فيشعر الشخص بحوجة دائمة لشيء ما ليأكله خاصة المواد السكرية.

يكون فيها T3 أكثر من T4، فان الهرمون الدرقي يظهر نشاطا فوق العادة.

و هي حالة ( يأكل فيها الشخص أنسجته) طبعا ببعض النشاطات الايضية و ليس غير ذلك.

في المناطق ذات الاراضي المسطحة ( ليس بها مرتفعات او جبال) فان سكانها لا يعانون من نقص اليود.

و لكن في مناطق المرتفعات، فان الماء يغسل التربة من عنصر اليود الذي يذهب

الى المحيطات. فتصبح الحيوانات و النباتات فقيرة لعنصر اليود، و كذلك الناس الذين

يأكلون هذه الحيوانات.

مرض (جويتر الغدي): هو نوع من مرض جويتر ينتج عن نقص عنصر اليود. و هو نوع يرتبط بالامكنة و المناطق. ( مرتفعات + امطار <= جويتر غدي).

و يلاحظ ايضا ان مرض جويتر الغدي لا ينتشر وسط السكان الذين يتناولون السمك في غذائهم، ذلك لان السمك البحري يحتوي على عنصر اليود.

(93) الجدول التالي يبين الفرق بين صفات الشخص المصاب بفطر نشاط الغدة

الدرقية، أي زيادة إفراز الهرمون الدرقي، و الشخص المصاب بنقص في الهرمون الدرقي.

جدول رقم (3) مقارنة بين حالي فرط نشاط الغدة الدرقية و نقص نشاط الغدة الدرقية.

منطقة ظهور الآثار	حالة انخفاض معدل الهرمونات الدرقية	حالة ازدياد (فرط) معدل الهرمونات الدرقية
السلوك:	- خمول ذهني (أو تخلف) - بطء الحركة. حساسية للجو البارد.-	- نشاط ذهني عالي. - كثرة الحركة المستمرة هنا و هناك. - حساسية مفرطة للحرارة.
آثار عامة:	- خلل في النمو ( توازن نيتروجيني وحب).	- توازن نيتروجيني سالب. - معدل حاصل تنفسي

<p>ايضي عالي .</p> <p>- انخفاض معدلات الكلسترول بالدم.</p>	<p>- معدل حاصل تنفسي ايضي منخفض.</p> <p>- ارتفاع معدلات كلسترول الدم.</p>	
<p>- ناتج دموي قلبي عالي .</p> <p>- ارتفاع ضغط الدم.</p> <p>- ازدياد سرعة نبضات القلب .</p>	<p>- ناتج دموي قلبي منخفض.</p> <p>- انخفاض ضغط الدم.</p> <p>- انخفاض سرعة نبضات القلب .</p>	<p>الجهاز الدوري القلبي:</p>
<p>- إسهال ( سيولة التبرز )</p> <p>- ارتفاع امتصاص الجلوكوز .</p>	<p>- إمساك ( صعوبة التبرز )</p> <p>- انخفاض امتصاص الجلوكوز .</p>	<p>الجهاز الهضمي:</p>
<p>- ضعيفة</p> <p>- سرعة انقباض و انبساط العضلات و كثرة حدوثها.</p>	<p>- ضعيفة.</p> <p>- بطء في عمليات انقباض و انبساط العضلات.</p>	<p>العضلات:</p>
<p>- عرضة للإصابة بالالتهابات الميكروبية.</p>	<p>- عرضة للإصابة بالالتهابات الميكروبية.</p>	<p>الجهاز المناعي:</p>
<p>- استهلاك الأوكسجين عالي .</p>	<p>استهلاك الأوكسجين منخفض -</p>	<p>الأنسجة، الكبد، الكلى و العضلات:</p>

الدماغ، الخصيتين، شبكة العين:	- استهلاك الأكسجين لا يتأثر	- استهلاك الأكسجين لا يتأثر
إنزيمات الأكسدة:	- نشاطها منخفض.	- نشاطها مرتفع.

الجدول السابق مترجم باللغة الانجليزية

	hypothyroidism	hyperthyroidism
Behavioral	<ul style="list-style-type: none"> <li>- mentally retarded</li> <li>-sluggish (slow)</li> <li>- sensitive to cold</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- mentally quick</li> <li>- Restless (moving around)(hyperkinetic)</li> <li>- sensitive to heat</li> </ul>
Whole individual	<ul style="list-style-type: none"> <li>- defective growth (+ve nitrogen balance)</li> <li>- low B.M.R.</li> <li>- hypercholesteremia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- -ve nitrogen balance</li> <li>- high B.M.R.</li> <li>- hypocholesterolemia (level of cholesterol in blood)</li> </ul>

<b>Cardiovascular system</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- low cardiac output</li> <li>-low blood pressure</li> <li>- brady cardia (slow heart beats)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- high cardiac output</li> <li>-high blood pressure</li> <li>- tacky cardia (quick heart beats)</li> </ul>
<b>Gastrointestinal system</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Constipation</li> <li>- low glucose absorption</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- diarrhea</li> <li>- high</li> </ul>
<b>Muscles</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- weak</li> <li>- hypotonic (expand and contract at a lower range)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Weak</li> <li>- hypertonic (always twitching, tremors)</li> </ul>
<b>Immune system</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infection susceptible (easy to infect by microorganisms)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infection susceptible also</li> </ul>
<b>Tissue, liver, Kidney and</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- oxygen consumption is low</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- high</li> </ul>

muscles		
Brain, Testis, Retina	- oxygen consumption is not affected	- oxygen consumption is not affected also
Oxidative Enzymes	- low activity	- high activities

(94) هرمون كالسيٲونين calcitonine (ٲايروكالسيٲونين)

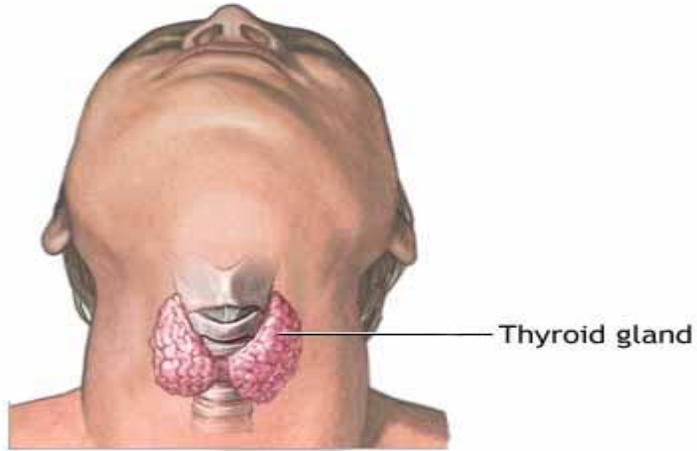
كالسيٲونين او ٲايروكالسيٲونين هو هرمون خافض للكالسيوم ينشأ من خلايا C للغدة الدرقية. ان افراز كالسيٲونين يتم تحفيزه و حثه بالمستويات العالية من الكالسيوم المتأين في الدم. الكالسيٲونين يؤثر مباشرة على العظام، حيث يقوم بانتاج ٲاثيرات ايجابية معاكسة لٲاثيرات PTH رغم انه لا يعمل بنفس الميكانيكة، ( هرمون PTH هو هرمون الغدة الباراثايرويدية – مشروح بالمبحث القادم). الكالسيٲونين يعمل على مستويات الكالسيوم الدائر اسرع مما يعمل PTH ، و لكن الٲاثيرات عموما هي اقل و مدتها الزمنية اقصر. ان نصف الحياة للكالسيٲونين هي 4-12 دقيقة، اي انها حوالي نصف التي لل PTH . الكالسيٲونين، بذلك، قد يكون مشمول بصورة تخصصية في حفظ ثبات ايون الكالسيوم في البلازما فقط عند

حدوث تغيرات طفيفة و ثانوية. الهرمون يخفض الكالسيوم عبر الاليات التالية: تثبيط نشاط osteoclast بالعظام. تثبيط نشاط osteoblastic بالعظام. ثم تثبيط عملية اعادة امتصاص الكالسيوم بواسطة الخلايا tubular الكلوية مما يسمح للكالسيوم بالخروج مع البول.

بتثبيط اعادة امتصاص الطور العضوي للعظام، فان الكالسيونين يخفض اخراج حمض هايدروكسي بربولين البولي. الحيوانات صغيرة السن تكون اكثر تأثرا بمقدار 50-100 مرة من الحيوانات البالغة بهذا الهرمون.

في اغلب الفصائل، بما فيها الانسان، فان الكالسيونين هو بيتيد عديد بوزن جزيئي 3600 (32 حمض اميني). على غير PTH، فان التركيب الكلي الكامل للكالسيونين يكون مطلوبا للنشاط البايولوجي، رغم وجود اختلافات كبيرة في تركيب الأحماض الأمينية بين الفصائل المختلفة.

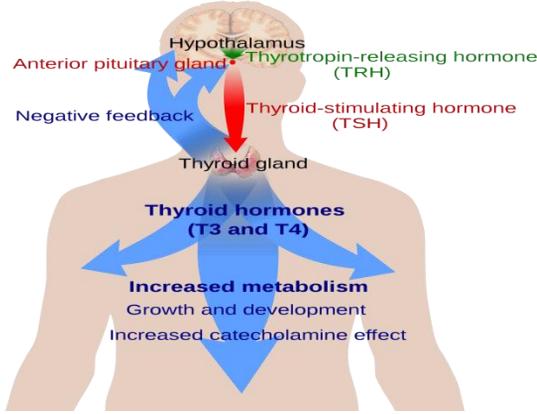
سرطان النخاع الثايرويدي، هو خلل في خلايا C، يؤدي الى ارتفاع غير طبيعي في انتاج كالسيونين.



[www.Citizensmoemorial.adam.com](http://www.Citizensmoemorial.adam.com)

شكل رقم (9) يوضح الوضع التشريحي للغدة الدرقية.

## Thyroid system

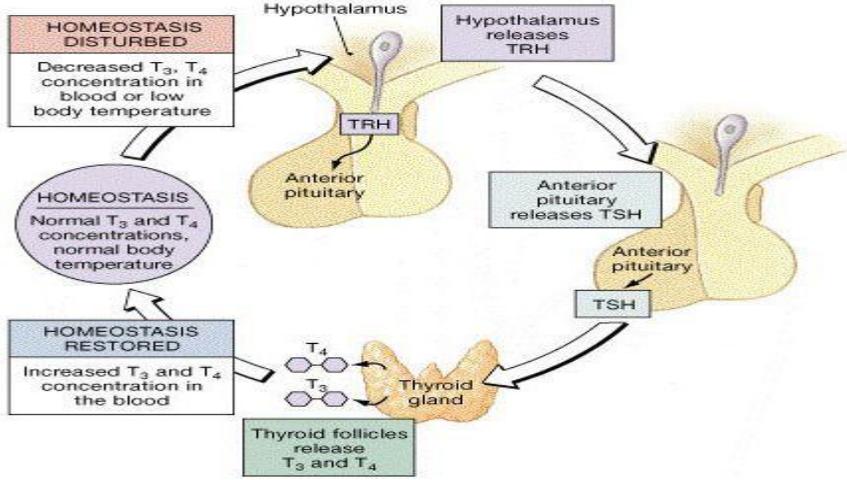


<https://www.slideshare.net/intelligentkhuram/thyroid-gland-12613664>

شكل رقم (10) يوضح النظام الثايرويدي (الدريقي).

النظام الدريقي الموضح بشكل رقم (10) يقصد به موضع الغدة الدرقية و مسار الهرمونات المتعلقة بها. يفرز الوطاء هرمون ( TRH ) ينبه الغدة النخامية الامامية لكي تفرز هرمون ( TSH ) ينبه الغدة الدرقية لكي تفرز هرموناتها الثايرويدية ( T3 & T4 ). هذه الهرمونات الثايرويدية تسبب ارتفاعا في العملية الايضية، و بالتالي ازديادا في النمو و التطور، و زيادة ايضا في معدلات تأثير هرمونات كاتيكول أمين.

و يلاحظ انه عند الاكتفاء من افراز الهرمون الدريقي، يحدث "إطفاء" لافرازات الوطاء و النخامية للهرمونات المنبهة، و هذا ما يعرف بالثبيط بميكانيكية التلقيم الراجع feedback inhibition .



<https://www.precisionnutrition.com/all-about-thyroid>

### شكل رقم (11) توازن محور النخامية – الدرقية

يوضح الشكل (11) : الوطاء يفرز هرمون تنبيه افراز الثايرويد (TRH)، يذهب هذا الى النخامية الامامية، فتقوم هذه بافراز هرمون تنبيه الثايرويد (TSH). يذهب هذا الى الغدة الدرقية فتقوم بافراز هرموناتها T<sub>3</sub> و T<sub>4</sub>. تحدث استعادة توازن homeostasis لتركيز هرموني T<sub>3</sub> و T<sub>4</sub> بالدم. التركيز الطبيعي لهذين الهرمونين و درجة الحرارة الطبيعية للجسم. عندما يحدث خلل في التوازن، أي عند انخفاض تراكيز الهرموني ن او عند انخفاض درجة حرارة الجسم، يقوم الوطاء مرة اخرى بافراز هرمون تنبيه افراز الثايرويد كما فعل اولاً.. هكذا يتم حفظ هذا التوازن.

أسئلة الفصل الرابع : هرمونات الغدة الدرقية ( ثايرويد )

المبحث الأول: هرمونات الغدة الدرقية (الثايرويد):

82س/ تحدث عن شكل و جوف الغدة الدرقية؟ ما هو الهرمون الذي تفرزه هذه الغدة؟

83س/ تحدث عن وظائف الهرمون الدرقي، و آليات التي يعمل بها ؟

84س/ تحدث عن تصنيع وكمياء الهرمون الدرقي؟

85س/ يعتبر عنصر اليود مكون أساسي للهرمون الدرقي ، ناقش؟

86س/ تحدث عن عملية اتحاد اليود مع الثايروسين، و عملية تزاوج اثنين من الثايروسين المتأيد؟

87س/ حدد نسبة التوزيع التقريبي لليود العضوي في الغدة الدرقية الطبيعية ؟

88س/ تحدث عن شكلي الهرمون الدرقي T3 و T4 ؟ ثم لخص ايض اليود في الغدة الدرقية؟

89س/ تحدث عن تخزين و إفراز الهرمون الدرقي؟

90س/ ناقش كيفيات التحكم في إفراز الهرمون الدرقي؟

91س/ ناقش ميكانيات تحطيم الهرمون الدرقي بعد أداء مهامه: (التخلص)؟

92س/ ناقش اختلال الوظيفة الدرقية (قصور و فرط الثايرويد)؟

93س/ ارسم جدول يبين الفرق بين صفات الشخص المصاب بفرط نشاط الغدة الدرقية، أي زيادة

إفراز الهرمون الدرقي، و الشخص المصاب بنقص في الهرمون الدرقي؟

94س/ تحدث عن هرمون كالسيتونين؟

## المبحث الثاني

هرمون غدد باراثايرويد (جنب - درقية) (الدريقات)

### Parathyroid gland Hormones

(95) غدد الباراثايرويد تسمى (الغدد جنب - درقية) او (الدريقات) هي أربعة غدد صغيرة مرتبطة بشدة مع الدرقية و هي لم تكن ملحوظة لمدة من الزمن و كانت تزال مع الازالة الجراحية للدرقية. في الانسان فان الغدد الباراثايرويدية هي اجسام يضاوية لونها احمر او بني مصفر. الغدد الأربعة مع بعضها تزن حوالي 0.05-0.3 g .

#### الكيمياء:

(96) هرمون باراثايرويد (باراثورمون) (PTH) هو ببتيد عديد خطي يتكون من 84 حمض اميني. هرمونات باراثايرويد من مختلف الفصائل تختلف اختلافات طفيفة، هرمونات البقر و الخنازير متماثلان عدا في سبعة احماض امينية. ان المتطلبات الرئيسية للنشاطات الفسيولوجية لهذه الهرمونات في كلا الأنسجة الهيكلية و الكلوية تكون مشمولة في الأحماض الأمينية الطرفية .

هرمون باراثايرويد يصنع اساسا في الخلايا chief بشكل " قبل ابتدائي preprohormone " ، يتكون من ترتيب قائد لعدد 31 حمض اميني اضافي (غالبا غير محبة للماء) مرتبطة بالنهاية N. الحمض الأميني الذي يبدأ عملية التصنيع، كما في اغلب البروتينات الأولية، هو الميثيونين. هرمون باراثايرويد القبل الابتدائي يتم تحويله في الشبكة الأندوبلازمية في دقائق معدودة الى الهرمون الابتدائي prohormone والذي يحتوي على قطعة ببتيديدية سداسية في النهاية N للهرمون. الهرمون باراثايرويد الابتدائي، من ثم، يحلل مائيا في جسم جولي الى هرمون باراثايرويد.

## (97) تنظيم افراز هرمون باراثايريويد و تحطيمه:

على غير ما يحدث لكثير من الهرمونات البروتينية، فان كمية قليلة فقط من هرمون باراثايريويد يتم تخزينها في غدة الانسان، توجد نسبيا قطرات تخزينية قليلة. و بالتالي فهو يصنع و يفرز بشكل مستمر.

ان افراز هرمون باراثايريويد يتعرض للتحكم بميك انية التحكم السليبي بالنتاج النهائي، المرتبطة بمستويات الكالسيوم المتأين في البلازما . افراز c AMP الغدي و باراثايريويد يقل فجائيا بعد حقن ايون الكالسيوم، و يرتفع عند انخفاض ايون الكالسيوم الدائر بالدم. ان فقد الكالسيوم المرتبط بمرض الكلية الحاد و الكساح ينتج ايضا ارتفاعا في هرمون باراثايريويد الدائر بالدم. رغم ان الكالسيوم يبدو كمنظم دموي هام لافراز باراثايريويد، فان التغير في كمية الفوسفات ليس له تأثير في افراز الهرمون.

بعض الببتيدات المكسرة قد تفرز ايضا من الغدة . عموما، فان اغلب هرمون باراثايريويد ينكسر في انسجته المستهدفة الى الببتيد ذو النهاية C بالاحماض الأمينية 33-34 ، و الذي هو غالبا الشكل النشط بايولوجيا للهرمون. اعادة ادارة هذا الببتيد و الببتيدات الاصغر في الدم قد ادت الى تعقيد استخدام تقنية القياس الأشعاعي المناعي لقياس مستويات باراثايريويد الدم.

مستخلصات الباراثايريويد تمت دراستها بايولوجيا بواسطة مقدرتها على رفع مستوى كالسيوم الدم في الكلاب او الفئران بعد الحقن تحت الجلدي.

## (98) عمل الهرمون:

الوظيفة الأولية لغدد باراثايريويد، و التي تم قياسها عند افرازها هرمون باراثايريويد، هي حفظ تركيز ايون الكالسيوم في البلازما في المعدل الضيق المميز لهذا الال كتروليت

بالرغم من التغيرات الواسعة التي تحدث عادة في اخذ الكالسيوم و اخراجه، و ادخاله في العظام.

المواقع المستهدفة الرئيسية ل PTH هي العظام و الكلية. في العظام يقوم الهرمون بتسبب تحرير سريع للكالسيوم و الفسفور، و الذي يرتبط بعملية اعادة الامتصاص بواسطة الخلايا العظمية . هذا التأثير شبيه بذلك المسبب بواسطة 1-ألفا - 25 كولي كالسيفيرول ثنائي الهيدروكسيل، و الذي هو شكل نشط لفايتمين D. كلا مشتق فايتمين D و PTH يعملان متآزران رغم اختلاف ميكانيات عملهما. PTH يعمل عبر c AMP .

في الكلية، PTH يزيد افراز الفوسفات و لكنه يزيد اعادة امتصاص الكالسيوم. التأثيرات المجملية لهرمون PTH عالي الكمية هي رفع مستوى كالسيوم البلازما و خفض فوسفات البلازما. في انيبيبات الكلية، يقوم PTH برفع معدل تحول 25 - هايدروكسي كولي كالسيفيرول الى 1,25 - كولي كالسيفيرول ثنائي الهيدروكسيل. هناك ايضا دليل على ان هرمون باراثايرويد يزيد معدل امتصاص الكالسيوم من الامعاء، هذا الأثر، عموما، طفيف، بالمقارنة، و ثانوي بالنسبة لدوره في رفع انتاج كولي كالسيفيرول ثنائي الهيدروكسيل في الكلية.

ان افعال PTH في العظام و في الكلية هي عمليات لا تعتمد على بعضها البعض، و دليل ذلك هو حقيقة ان الهرمون يؤثر بقوة في تحريك كالسيوم العظام في الحيوانات التي ازيلت كليتها كما يؤثر ايضا في تحريكه من الأنسجة العظمية بانبوب الاختبار .

قد يعمل PTH على حث تصنيع البروتين في خلايا العظام ، و هذا بدوره، يؤثر

على اعادة الامتصاص بالعظام. هذه الفكرة تدعم بملاحظة ان تثبيط تصنيع RNA ( و بالتالي، بصورة غير مباشرة، تصنيع البروتين) بواسطة داكينومايسين يوقف نشاط الهرمون بانبوب الاختبار. عموما، فان التأثير الحاد السريع ل PTH في عملية اعادة الامتصاص بالعظام لا يثبط بواسطة داكينومايسين ، مما يدل على ان، جزء من فعالية ثق على الأقل لا تعتمد على تصنيع RNA او تصنيع البروتين.

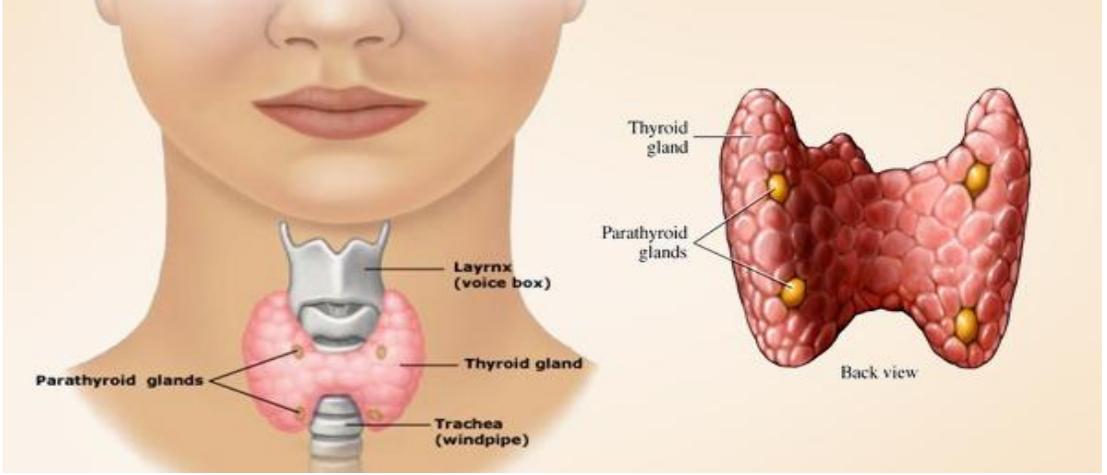
من الفعاليات الأولية ل PTH ، هي تحفيز اخذ الكالسيوم الخارج خلوي. و بالتالي، فان الكالسيوم المرتفع في السايوسول قد يسبب بدء الأحداث الأيضية في العظام و في الكلية، شاملة اعادة الامتصاص بالعظام و اعادة امتصاص الكالسيوم بالانبيبات الكلوية. يقوم C AMP ايضا برفع معدل اعادة الامتصاص بالعظام و لكنه يفعل ذلك برفع الكالسيوم عبر تحريك الكالسيوم الخارج خلوي المرتبط بالاغشية. يقوم PTH بتنشيط انزيم أدينايليت سايكليز في كلا العظام و الكلية، هذا الفعل الأخير يظهر في ارتفاع C AMP البولي. و عليه فان الهرمون له تأثير مزدوج في رفع كالسيوم السايوسول. في غياب الكالسيوم، فان PTH يظل يرفع C AMP و لكنه لا يحث اعادة الامتصاص بالعظام . ايونات الفوسفات الدائرة بالدم يمكن ان تعاكس فعل PTH ، و غالبا ما يكون ذلك بتأثير على نقل الفوسفات - كالسيوم على مستوى كلا المايتوكوندريا و اغشية الخلية.

(99) إختلالات وظيفة باراثايرويد:

أ/ الإنخفاض الباراثايرويدي (قصور الباراثايرويد) hypoparathyroidism :  
ينتج هذا عادة من الازالة الجراحية للباراثايرويد، كما يحدث عند التخريب الذي يحدث

اثناء الجراحة الدرقيّة.. اذا بدأ هذا المرض في الطفولة الباكرة، فقد يحدث خللا في النمو، يؤثر على نمو الأسنان، و التخلف العقلي.  
كالكسيوم الدم ينخفض، فوسفات الدم يرتفع، كالكسيوم البول ينخفض او ينعدم، و فوسفات البول ينخفض (في غياب الفشل الكلوي).

ب/ الارتفاع الباراثايرويدي (فرط الباراثايرويد) hyperparathyroidism :  
ارتفاع PTH عادة يعزى الى ورم في الغدة (ورم الغدة الدرقيّة PT adenoma ) في فرط الباراثايرويد الأولي، فان تخزين الكالكسيوم النسيجي ينخفض، مما يؤدي الى إزالة معادن العظام demineralization . هذا مربوط بارتفاع كالكسيوم الدم و البول اثناء فقد الايون من الجسم. اعادة امتصاص الفوسفات في الانبيبات الكلوية ينخفض، مما يؤدي الى انخفاض فوسفات الدم و لكن ارتفاع فوسفات البول.  
كنتيجة لتأثير PTH في مستويات c AMP الكلوي، فان الارتفاع الباراثايرويدي هو واحدة من الحالات القليلة التي يزيد فيها c AMP في البول بشكل ملحوظ.



www.Organsofthebody.com

### شكل رقم (12) يوضح موضع غدد الدريقات الأربعة

في شكل رقم (12) في صورة الرقبة تظهر الغدة الدرقية امام و على جانبي الحنجرة، و تظهر حبات الدريقات ملتصقة بها. الصورة الاخرى شكل مكبر مشهد خلفي للغدة الدرقية و تظهر عليه ايضا غدد الدريقات (باراثايرويد).

اسئلة الفصل الرابع

اسئلة المبحث الثاني: هرمون غدد باراثايرويد:

95س/ ما هي غدد الباراثايرويد؟

96س/ تحدث عن كيمياء هرمون باراثايرويد؟

97س/ تحدث عن تنظيم افراز هرمون باراثايرويد و تحطيمه؟

98س/ اشرح عمل هرمون PTH ؟

99س/ تحدث عن إختلالات وظيفة باراثايرويد؟