

اصول شیمی بالینی و روش‌های تشخیص مولکولی تیتز (جلد ۲)

ویرایش هشتم

تألیف

نادر ریفای
آندرا ریتا هوروث
کارل ویتور

ترجمه

دکتر زیبا مجیدی
دکتر هوشنگ امیررسولی

با مقدمه

دکتر پروین پاسالار
دکترای بیوشیمی بالینی
استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

زیر نظر

دکتر هوشنگ امیررسولی
دکترای بیوشیمی بالینی و متخصص آزمایشگاه
دانشیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
مدیر گروه علوم آزمایشگاهی دانشکده پیراپزشکی



فهرست

۱۰۱ بررسی کمبود هورمون رشد
۱۱۰ خلاصه‌ای از اختلالات مرتبط با هیپوفیز

فصل ۲۶: قشر فوق کلیه ۱۱۳

۱۱۵ آناتومی
۱۱۸ فیزیولوژی و هورمون‌های قشر فوق کلیه
۱۲۰ هورمون‌های قشر فوق کلیه در گردش خون
۱۲۰ اختلالات قشر فوق کلیه
۱۲۴ کاهش آلدوسترون خون
۱۳۶ ارزیابی آزمایشگاهی عملکرد قشر فوق کلیه

فصل ۲۷: بیماری‌های تیروئید ۱۴۷

۱۴۹ آناتومی
۱۵۰ هورمون‌های تیروئید
۱۵۵ اختلالات ید و تیروئید
۱۵۸ فاکتورهای خارج تیروئیدی اثرگذار بر عملکرد تیروئید
۱۶۰ ارزیابی عملکرد تیروئید
۱۶۵ بیماری‌های تیروئید
۱۷۴ اختلالات تیروئید در بارداری و پس از زایمان
۱۷۵ بیماری گریوز در بارداری
۱۷۶ نئوپلازی تیروئید
۱۷۸ بیماری تیروئید در کودکان
۱۷۹ ژنتیک

فصل ۲۸: اختلالات مربوط به تولیدمثل ۱۸۳

۱۸۴ زمینه
۱۸۴ زیست‌شناسی تولیدمثل در مردان
۱۸۴ محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - غدد جنسی
۱۹۰ زیست‌شناسی تولیدمثل در زنان
۲۰۸ ناباروری
۲۱۵ روش‌های تحلیلی برای هورمون‌های تولیدمثل
۲۱۵ روش‌های اندازه‌گیری تستوسترون تام در خون

۷ مقدمه ترجمه فارسی
۹ پیش‌گفتار

فصل ۲۲: هورمون‌ها ۱۱

۱۲ پس زمینه
۱۷ تولید، انتشار و عمل هورمون‌ها
۱۹ مکانیسم‌های پیام‌رسانی سلول در گیرنده‌های هورمونی
۱۹ انتقال پیام از گیرنده‌های جفت شده با پروتئین G سطح سلولی
۲۰ انتقال پیام از گیرنده‌های جفت شده با آنزیم سطح سلولی
۲۱ اختلالات بالینی در عملکرد هورمون
۲۲ روش‌های اندازه‌گیری هورمون‌ها و آنالیت‌های مرتبط
۲۳ ملاحظات نمونه

فصل ۲۳: کاتکول‌آمین‌ها و سروتونین ۲۵

۲۸ ساختار شیمیایی، بیوسنتز، رهاسازی، و متابولیسم
۳۱ فیزیولوژی کاتکول‌آمین‌ها و سیستم‌های سروتونینی

فصل ۲۴: متابولیسم مواد معدنی و استخوان ۴۹

۵۱ مرور کلی بر متابولیسم اسکلتی
۵۳ کلسیم
۶۲ کلسیم ادرار
۶۲ فسفات
۶۵ منیزیم
۶۸ هورمون‌های تنظیم‌کننده متابولیسم استخوان و مواد معدنی
۸۲ مارکرهای بیوشیمیایی بازگردش استخوان
۸۸ بیماری‌های متابولیک استخوان

فصل ۲۵: اختلالات غده هیپوفیز ۹۳

۹۵ پس زمینه
۹۵ محتوا
۹۵ آناتومی
۹۶ تنظیم هیپوتالاموسی
۹۸ هیپوفیز قدامی

فصل ۲۹: بارداری و آزمایش‌های مربوط به بارداری و پیش از تولد..... ۲۲۳

۲۲۶..... حاملگی در انسان
۲۲۹..... سازگاری مادر.....
۲۳۰..... تغییرات بیوشیمیایی.....
۲۳۲..... تکامل عملکردی جنین.....
۲۳۳..... ارزیابی سلامت جنین و مادر.....
۲۳۵..... مشکلات زمان بارداری.....
۲۳۸..... بیماری همولیتیک نوزادی.....
۲۴۰..... غربالگری پیش از تولد برای نقایص جنینی.....
۲۴۲..... تست‌های غربالگری پیش از تولد.....
۲۴۷..... روش‌شناسی تحلیلی.....
۲۵۱..... آلفا میکروگلوبین ۱- جفتی.....

فصل ۳۰: غربالگری نوزادان و خطاهای مادرزادی متابولیسم..... ۲۵۵

۲۵۸..... الگوی توارث اختلالات متابولیک.....
۲۵۹..... غربالگری نوزادان.....
۲۶۱..... خطاهای مادرزادی متابولیسم.....
۲۷۴..... تست‌های تشخیصی برای ناهنجاری‌های متابولیکی وراثتی.....

فصل ۳۱: فارماکوژنتیک..... ۲۷۹

۲۸۰..... اصول فارماکوژنتیک.....
۲۸۶..... مثال‌های خاص ارتباطات فارماکوژن.....
۲۹۹..... دستورالعمل‌های آینده.....

فصل ۳۲: اصول مولکولی..... ۳۰۱

۳۰۴..... اصول بیولوژی مولکولی.....
۳۰۵..... ساختار و عملکرد اسید نوکلئیک.....
۳۰۸..... قاعده اصلی زیست‌شناسی مولکولی.....
۳۱۲..... ترجمه.....
۳۱۲..... اپی‌ژنتیک.....
۳۱۵..... ژنوم مرجع انسانی.....
۳۱۷..... پروژه‌های الهام گرفته از پروژه ژنوم انسانی.....
۳۱۸..... ژنوم غیرانسانی.....
۳۱۸..... تنوع در ژنوم انسان.....

۳۲۱..... نام‌گذاری کروموزوم‌ها، ژن‌ها و واریانت‌ها.....
۳۲۱..... پایگاه داده واریانت‌ها.....
۳۲۲..... بیوانفورماتیک.....
۳۲۳..... ژنومیک سرطان.....
۳۲۶..... توالی‌یابی حجیم موازی در نمونه‌های تومور جامد.....
۳۳۰..... گرایش‌ها در ژنومیک سرطان.....

فصل ۳۳: تکنیک‌های مولکولی..... ۳۳۵

۳۳۷..... آماده‌سازی اسید نوکلئیک.....
۳۳۸..... تکنیک‌های تکثیر.....
۳۴۶..... تکنیک‌های تشخیص.....
۳۴۷..... روش‌های تفکیک.....

فصل ۳۴: کاربردهای مولکولی..... ۳۷۳

۳۷۵..... بیماری‌های عفونی.....
۳۷۷..... عفونت‌های مقاربتی.....
۳۷۹..... عفونت دستگاه تنفسی.....
۳۸۱..... میکروبیوم انسان و متاژنومیک.....
۳۸۳..... ژنتیک.....
۳۹۰..... توالی‌یابی حجیم موازی.....
۳۹۱..... توالی‌یابی کل اگزوم.....
۳۹۳..... ژنتیک بدخیمی‌های هماتوپوئیتیک.....
۳۹۳..... ناهنجاری‌های کروموزومی عددی.....
۳۹۴..... جابجایی‌های مکرر.....
۳۹۶..... جهش‌های ژنتیکی در بدخیمی‌های هماتوپوئیتیک.....
سلول‌های توموری در گردش و DNA آزاد سلول‌های توموری در گردش.....
۳۹۹.....
۴۰۲..... DNA آزاد سلول‌های توموری در گردش.....
۴۰۶..... اسیدنوکلئیک‌های در گردش برای تشخیص‌های پیش از تولد.....
بیولوژی اسیدنوکلئیک‌های جنینی بدون سلول در گردش در پلاسمای مادر.....
۴۰۷.....
۴۱۰..... جنبه‌های تحلیلی.....
۴۱۱..... قدردانی.....

نمایه..... ۴۱۵

مقدمه ترجمه فارسی

فصل از کتاب اصلی می‌باشد. شماره فصول کتاب حاضر منطبق با نسخه اصلی نبوده، اما ترتیب پیشرفت فصول و ارائه مطالب براساس نسخه اصلی تنظیم گردیده است. گفتنی است که نسخه جدید کتاب تیتز علاوه بر مطالب جدید، تقسیم‌بندی به نسبت متفاوتی از موضوعات را در مقایسه با نسخه قبلی ارائه نموده تا ضمن حفظ پیوستگی، فهم بهتر مباحث را نیز تسهیل نماید. از این رو خواندن نسخه جدید کتاب درک بهتر و عمیق‌تر مباحث پایه‌ای رشته بیوشیمی بالینی را میسر می‌نماید. امید است که این تلاش هر چند کوچک بتواند سهم به‌سزایی در آموزش دانشجویان و کمک به دانش پژوهان رشته بیوشیمی بالینی داشته باشد.

دکتر پروین پاسالار
تابستان ۱۳۹۹

بی‌تردید پرداختن به مباحث پایه‌ای در علوم تجربی از اهمیت والایی برخوردار است و این مهم با کوشش و قلم دانشمندان به جهان علم عرضه می‌گردد. با توجه به اینکه غالب این متون به زبان‌های خارجی منتشر می‌شود، ترجمه و ویرایش این آثار به زبان فارسی در راستای دسترسی طیف وسیع دانشجویان و دانش پژوهان فارسی زبان ضروری است. بار این زحمات بر دوش مترجمان تخصصی این حوزه می‌باشد.

درست است که ترجمه کتب دانشگاهی همواره با چالش‌های ناشی از انتقال مفاهیم میان دو زبان کاملاً متفاوت همراه می‌باشد و از خطا مصون نیست، اما قدم مهمی در انتقال دانش به جویندگان آن است.

اثر حاضر ترجمه نسخه هشتم (۲۰۱۹) کتاب تیتز بوده و حاوی یافته‌ها و معلومات پایه‌ای در رشته بیوشیمی بالینی می‌باشد. به فراخور نیاز و اهمیت مطالب، ۳۴ فصل از کتاب اصلی در قالب مجموعه‌ای دو جلدی ترجمه و ارائه گردیده است. جلد اول این مجموعه شامل ۲۱ فصل و جلد دوم شامل ۱۳

پیش‌گفتار

محصول بین‌المللی، و نه صرفاً آمریکایی، خلق کنیم که بتواند فعالیت‌های علمی سرتاسر جهان را بازتاب دهد: برای مثال، تمامی مقیاس‌های اندازه‌گیری به دو شکل سنتی و دستگاه بین‌المللی یکا (SI) ارائه شده است.

علاوه بر نسخه چاپی کتاب، مجموعه ارزشمندی از مطالب آموزشی تکمیلی از جمله مطالعات مورد بالینی، محاسبات بیوشیمیایی، سؤالات چند گزینه‌ای و منابع در تارنمای Elsevier در دسترس است که می‌تواند سطح آموزش را ارتقاء دهد.

این پروژه تلاشی جمعی است که اندیشه، دانش و تجربه نزدیک به ۱۲۰ متخصص را از ۱۳ کشور مختلف بازتاب می‌دهد. امیدواریم این محصول بتواند منبع آموزشی مفیدی برای دانشمندان آزمایشگاهی بالینی در سرتاسر جهان باشد.

نادر ریفای

آندرا ریتا هوروت

کارل تی. ویتور

خوشحالیم که ویرایش هفتم کتاب *اصول شیمی بالینی و روش‌های تشخیص مولکولی* تیترا را به شما معرفی می‌کنیم. ما کار خود را بر مبنای تلاش ارزشمند نویسندگان پیشین بنا کرده‌ایم و از ابزارهای الکترونیکی بهره برده‌ایم تا کتاب پیشرویی تهیه کنیم که می‌تواند مورد استفاده دانشجویان، کارآموزان و دانشمندان آزمایشگاهی و بالینی قرار گیرد.

فصل‌های کتاب به‌طور گسترده به روز شده‌اند و بیش از ۶۰ نویسنده در نگارش مطالب با یکدیگر همکاری کرده و تازه‌ترین اطلاعات موجود در هر زمینه را ارائه داده‌اند. قصد ما این بوده است که طرز ارائه مطالب را در تمامی فصل‌ها یکدست کنیم و در عین حال سبک خاص هر نویسنده را حفظ نماییم، تا بتوانیم متنی آموزنده و قابل فهم عرضه کنیم.

برخلاف بسیاری از دیگر درس‌نامه‌ها، درس‌نامه‌ها، تمامی فصل‌های این کتاب توسط سه نفر بازبینی شدند: یک منتقد، یک کمک ویراستار و یک ویراستار ارشد. معتقدیم که این تلاش‌ها منجر به تولید محصول بهتری شده است. به علاوه، تلاش جمعی ما مبنی بر این بود که

هورمون‌ها

Timothy James Cole

اهداف

- اصطلاحات زیر را تعریف کنید:
 - هورمون مشتق از اسیدآمینه • گیرنده هورمون
 - سیستم اتوکراین • هورمون اینکرتین (Incretine)
 - سیستم اندوکراین • سیستم پاراکراین
 - بررسی غدد درون‌ریز • هورمون پروتئینی یا پلی‌پپتیدی
 - هورمون • هورمون استروئیدی
- سه دسته‌بندی هورمون‌ها از جمله مثال‌های هر کدام، ساختارهای شیمیایی، خصوصیات، نیمه عمر و بافت مرجع را شرح دهید.
- فهرست سه عملکرد فیزیولوژیک هورمون‌ها از جمله نقش هورمون‌ها در هر دسته را نام برده و شرح دهید و برای
- هورمون‌های هر دسته مثال بیاورید.
- دو نوع واکنش متقابل بین هورمون و گیرنده و همچنین مثال‌هایی از مکانسیم‌های فیدبک در سیستم اندوکراین بنویسید. اثر ویژه‌ای را که هر یک از آن واکنش‌ها در یک سلول ایجاد می‌کنند، ذکر کنید.
- مثال‌هایی از مکانسیم‌های فیدبک در سیستم اندوکراین بنویسید.
- چهار روش مورد استفاده برای بررسی هورمون‌ها و همچنین قوانین پایه، نمونه‌های مورد نیاز و مزایای هر روش را نام برده و توضیح دهید.

واژه‌های کلیدی و تعاریف

- سلولی است که فعالیت بسیاری از هورمون‌های پپتیدی یا آمینی را میانجی‌گری می‌کند.
- سیستم غدد درون‌ریز^۲** سیستمی مرکب از غددی که ترشحات (هورمون‌های) خود را مستقیماً به داخل گردش خون می‌ریزند. این سیستم، علاوه بر غدد درون‌ریز، سیستم کرومافینی و سیستم‌های ترشحی عصبی را نیز شامل می‌شود.
- بررسی غدد درون‌ریز** بررسی علمی عملکرد و پاتولوژی غدد
- اتوکراین** شیوه‌ای از عمل هورمونی که در آن یک هورمون به گیرنده‌های داخل یا سطح سلولی که آن را تولید کرده است، متصل شده و بدین طریق بر روی عملکرد آن سلول تأثیر می‌گذارد.
- ریتم زیستی^۱** تکرار دوره‌ای پدیده‌های خاص در ارگانیسم‌های زنده در هر روز.
- آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP)** نوکلئوتید حلقوی داخل سلولی و در برخی موارد "پیام‌رسان ثانویه" خارج

2- Endocrine system

1- Circadian rhythmus

درون ریز.

گنادوتروپین هر هورمونی که غدد را تحریک کند.

G- پروتئین ها پروتئین های متصل به نوکلئوتید گوانین (G- پروتئین ها) که خانواده ای از پروتئین های درگیر در انتقال سیگنال های شیمیایی به خارج سلولی هستند و منجر به تغییرات داخل سلول می شوند. این پروتئین ها میان سیگنال های بسیاری از هورمون ها، انتقال دهنده های عصبی^۱ و سایر عوامل پیام رسان ارتباط برقرار می کنند.

گیرنده های متصل به پروتئین (GPCR G) ابرخانواده بزرگی از گیرنده های غشایی که در آنها نیروهای داخل سلولی توسط پروتئین های G میانجی گری می شوند.

نیمه عمر در بررسی غدد درون ریز به زمان مورد نیاز برای کاهش غلظت یک هورمون به میزان نصف غلظت آن در گردش خون یا سایر مایعات خاص در بدن گفته می شود.

هموستاز فرایند حفظ محیط داخلی پایدار برای بدن در پاسخ به تحریکات خارجی.

هورمون یک ماده شیمیایی که یک اثر تنظیم کننده خاص روی فعالیت یک عضو یا اعضای معین یا انواع خاصی از سلول ها دارد.

پاراکراین یک نوع عملکرد هورمونی که در آن، هورمون تولید شده در داخل یک نوع سلول، پس از رها شدن از آن سلول، به گیرنده هورمونی سلول های مجاور که متفاوت از سلول مترشحه هستند، متصل گردیده و بر روی عملکرد

آنها اثر می گذارد.

فسفولیپاز C هر استرازی که هیدرولیز فسفوریک استر متصل به فسفولیپید غشایی را کاتالیز می کند و یک الکل فسفوریله و دی آسپل گلیکول را به وجود می آورد.

غده هیپوفیز غده گرد کوچک متصل به پایه مهره ای مغز و متشکل از لوب قدامی و یک لوب خلفی (به عنوان جسم هیپوفیزی هم شناخته می شود).

گیرنده یک ساختار مولکولی در داخل یک سلول یا بر روی سطح آن که مشخصات آن عبارت است از: (۱) اتصال انتخابی یک ماده خاص به آن و (۲) یک اثر خاص فیزیولوژیک که با این اتصال همراه است؛ نمونه های آن (۱) گیرنده های سطحی سلول برای هورمون های پپتیدی، انتقال دهنده های عصبی، آنتی ژن ها، قطعات کمپلمان، و ایمونوگلوبولین ها و (۲) گیرنده های سیتوپلاسمی برای هورمون های استروئیدی هستند.

پیام رسان ثانویه هر کدام از دسته های متعدد سیگنال های داخل سلولی که پیام های شیمیایی یا الکتریکی را از محیط (پیام رسان اول) به پاسخ های سلولی ترجمه می کنند.

موتیف انگشت روی^۲ هر کدام از پروتئین های متصل به اسیدنوکلئیک که شامل یک یا چند قسمت متصل به روی هستند (خطوطی از تکرارهای دوتایی حفظ شده از ۲۸ نوکلئوتید).

پس زمینه

موضعی، از طریق آنچه عمل **پاراکراین** نامیده می شود، اعمال می کنند. سایر هورمون ها عمل خود را بر روی سلول منشأ، با تنظیم ساخت و ترشح خودشان از طریق یک عمل **اتوکراین** اعمال می کنند. هورمون های اندوکراین کلاسیک شامل انسولین، تیروکسین و کورتیزول هستند. انتقال دهنده های عصبی و هورمون های عصبی، مثال هایی از سیستم پاراکراین، و برخی از عوامل رشد که ساخت و ترشح هورمون های واقعی را از یک سلول یکسان تحریک می کنند، نمونه هایی از سیستم های اتوکراین هستند. در جدول ۱-۲۲ فهرست هورمون هایی که به

هورمون یک پیام رسان شیمیایی در بدن است که توسط غدد درون ریز، اندام ها یا سلول های جدا تولید و ترشح می شود و دارای تأثیر تنظیمی اختصاصی بر فعالیت سلول هدف می باشد. هورمون ها در یک محل در داخل بدن تولید می شوند و عمل خود را در مکان های دورتر، از طریق آنچه **سیستم درون ریز** نامیده می شود، اعمال می کنند. این موضوع به طور فزاینده شناخته شده است که بسیاری از هورمون ها عمل خود را به طور

1- Neurotransmitters

2- Zinc finger motif

جدول ۱-۲۲ هورمون‌های درون‌ریزی که غالباً اندازه‌گیری می‌شوند

هورمون و عضو اندوکرین	ماهیت شیمیایی هورمون	محل اصلی عمل	اعمال اصلی
مغز - هیپوتالاموس			
هورمون آزادکننده تیروتروپین (TRH)	پپتیدی ^a (3aa, Glu-His-Pro)	هیپوفیز قدامی	رهاسازی TSH و پرولاکتین (PRL)
هورمون آزادکننده گنادوتروپین (Gn-RH)	پپتیدی (10aa)	هیپوفیز قدامی	رهاسازی LH و FSH
هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (CRH)	پپتیدی (41aa)	هیپوفیز قدامی	رهاسازی ACTH و هورمون β لیپوتروپیک (LPH)
هورمون آزادکننده هورمون رشد (GH-RH)	پپتیدی (40,44aa)	هیپوفیز قدامی	رهاسازی هورمون رشد (GH)
نوروپپتید Y	پپتید ۳۶ اسید آمینه‌ای به‌طور عمده از نورون‌های پاراوتیکولار	هیپوتالاموس، تالاموس، هیپوکامپ و مجاری گوارشی	افزایش دریافت غذا، ذخیره انرژی، کاهش اضطراب و استرس
پپتید رهاکننده پرولاکتین Kisspeptin	پپتید (۲۰aa)	هیپوفیز قدامی	رهاسازی PRL
	پپتید ۵۴aa پیش‌ساز که به پپتیدهای فعال ۱۳ و ۱۴ aa Gn-RH تجزیه می‌شود)	نورون‌های هیپوتالاموس	تحریک انتشار Gn-RH از طریق گیرنده جفت شده با پروتئین GPR54-G
لوب قدامی هیپوفیز			
تیروتروپین یا هورمون محرکه تیروئید (TSH)	هترودیمر گلیکوپروتئینی ^b (α , 92aa; β , 112aa)	غده تیروئید	تحریک تولید و ترشح هورمون تیروئید
هورمون محرکه فولیکول (FSH)	هترودیمر گلیکوپروتئینی ^b (α , 92aa; β , 117aa)	تخمدان‌ها	رشد فولیکول‌ها با LH، ترشح استروژن‌ها، و تخمک‌گذاری
هورمون لوتینه‌کننده (LH)	هترودیمر گلیکوپروتئینی ^b (α , 92aa; β , 121aa)	بیضه‌ها تخمدان‌ها	تکامل لوله‌های منی‌بر؛ اسپرماتوژن تخمک‌گذاری؛ تشکیل جسم زرد، ترشح پروژسترون
پرولاکتین (PRL)	پپتیدی (199aa)	غدد پستانی	تحریک بافت بینابینی؛ ترشح آندروژن-ها
هورمون رشد (GH) یا سوماتوتروپین	پپتیدی (191aa)	کبد	افزایش غدد پستانی؛ آغاز ترشح شیر؛ مخالف عمل انسولین
کورتیکوتروپین یا ACTH	پپتیدی (39aa)	کبد و بافت‌های محیطی قشر فوق کلیه	تولید IGF-I (کمک به رشد) ضدانسولین و دارای اثرات آنابولیک
α -هورمون محرک ملانوسیت (α -MSH)	پپتید (13aa)	پوست	تحریک تولید و ترشح استروئید قشر فوق کلیه
لوب خلفی هیپوفیز			
واژوپرسین یا هورمون ضدادراری (ADH)	پپتید (9aa)	شریانچه‌های توبول‌های کلیوی	پراکندگی گرانول‌های پیگمانته، تیره شدن پوست

جدول ۱-۲۲ هورمون‌های درون‌ریزی که غالباً اندازه‌گیری می‌شوند ادامه			
هورمون و عضو اندوکرین	ماهیت شیمیایی هورمون	محل اصلی عمل	اعمال اصلی
اکسی‌توسین	پپتید (9aa)	عضلات صاف (رحم، غده پستانی)	انقباض؛ عمل در زایمان و انتقال اسپرم؛ خروج شیر
غده صنوبری ^۱			
ملاتونین	ایندول آمین	هیپوتالاموس	سرکوب ترشح گنادوتروپین و GH؛ القای خواب
غده تیروئید			
تیروکسین و تری‌یدوتیرونین (T ₄)	یدوآمینواسید	بافت عمومی بدن	تحریک مصرف اکسیژن و سرعت متابولیک بافت
کلسی‌تونین یا تیروکلسی‌تونین	پپتید (32aa)	اسکلت	نامشخص در انسان‌ها
غده پاراتیروئید			
هورمون پاراتیروئید (PTH) یا پاراتیترین	پپتیدی (84aa)	کلیه	افزایش بازجذب کلسیم، مهار بازجذب فسفات؛ افزایش تولید ۱,۲۵ دی‌هیدروکله‌کلسی‌فرول
		اسکلت	افزایش تجزیه استخوان
قشر آدرنال			
آلدوسترون	استروئیدی	کلیه	تعادل نمک و آب
کورتیزول	استروئیدی	محل‌های متعدد	متابولیسم کربوهیدرات‌ها، پروتئین‌ها، و چربی‌ها؛ اثرات ضدالتهابی؛ سایر اعمال
دهیدرواپی‌اندروسترون (DHEA) و دهیدرواپی‌اندروستن‌دیون سولفات (DHEAS)	استروئیدی	پیش‌ساز هورمونی	به استروژن‌ها و تستوسترون تبدیل می‌شود
قسمت مرکزی آدرنال			
نوراپی‌نفرین و اپی‌نفرین	آمین حلقوی	گیرنده‌های سمپاتیک	تحریک سیستم عصبی سمپاتیک
اپی‌نفرین	آمین حلقوی	کبد و عضله، بافت چربی	گلیکوژنولیز لیپولیز
تخمندان			
اکتیوین A	پپتیدهای ^c زیرواحد $2\beta_A$	هیپوفیز، فولیکول تخمدان	تحریک رهاسازی FSH؛ افزایش فعالیت FSH؛ مهار تولید آندروژن توسط سلول‌های تکا
اکتیوین B	پپتیدهای ^c زیرواحد بتای $2\beta_B$	مشابه اکتیوین A در بالا	مشابه اکتیوین A در بالا
استروژن‌ها	استروئیدهای فنولی	اعضای جنسی فرعی در زنان	پیدایش صفات ثانویه جنسی
		استخوان	کنترل بلوغ اسکلتی
فولیستاتین	پپتیدها (288aa و 315aa)	هیپوفیز، فولیکول‌های تخمدان	مهار سنتز و ترشح FSH توسط اتصال به اکتیوین

جدول ۱-۲۲ هورمون‌های درون‌ریزی که غالباً اندازه‌گیری می‌شوند ادامه			
هورمون و عضو اندوکراین	ماهیت شیمیایی هورمون	محل اصلی عمل	اعمال اصلی
اینهیبین A	پپتیدی (زیرواحد α و زیرواحد β_A)	هیپوتالاموس، فولیکول تخمدان	مهار ترشح FSH؛ تحریک تولید آندروژن سلول تکا
اینهیبین B	پپتیدی (زیرواحد α زیرواحد β_B)	مشابه اینهیبین A در بالا	مشابه اینهیبین A در بالا
پروژسترون	استروئیدی	ساختمان‌های فرعی جنسی در زنان	آماده‌سازی رحم برای لانه‌گزینی سلول تخم، حفظ حاملگی
Relaxin	پپتیدی**	رحم	مهار انقباض میومتر
بیضه			
اینهیبین B	به بالا رجوع کنید	هیپوفیز قدامی، هیپوتالاموس	کنترل ترشح LH و FSH
تستوسترون	استروئیدی	اعضای فرعی جنسی در مردان	پیدایش صفات ثانویه جنسی، بلوغ و عملکرد طبیعی
پانکراس			
آمیلین	پپتیدی (29aa)	پانکراس	مهار ترشح گلوکاگون و انسولین
گلوکاگون	پپتیدی (20 aa)	کبد	گلیکوژنولیز
انسولین	پپتیدی ^e	کبد، چربی، عضله	تنظیم متابولیسم کربوهیدرات؛ لیپوژنز
دستگاه گوارش			
گاسترین ^f	پپتیدی (17aa)	مده	ترشح اسید مده، رشد مخاط مده
گرلین (GHRP) ^f	پپتیدی (28aa)	هیپوفیز قدامی	ترشح GH
سکرتین	پپتیدی (27aa)	پانکراس	ترشح بی‌کربنات پانکراس و آنزیم‌های هضمی
پپتید مهاری مده (GIP)	پپتیدی (42aa)	دستگاه گوارش	مهار ترشح و تحرک مده؛ افزایش ترشح انسولین
کلیه			
و ^g ۲۵- (OH) ₂ کوله کلسیفرول	استرول	روده	تسهیل در جذب کلسیم و فسفر؛ افزایش انحلال استخوانی به همراه PTH
		استخوان	
		کلیه	افزایش بازجذب کلسیم فیلترشده
		مغز استخوان	تحریک تولید گلبول قرمز
اریتروپوئیتین	پپتیدی (165 aa)	رئین (از کلیه) هیدرولیز	افزایش فشارخون و تحریک ترشح آلدوسترون (به فوق کلیه رجوع کنید)
سیستم رنین- آنژیوتانسین - آلدوسترون	پپتیدی (رنین، Ang I، 297aa، 8aa، Ang II؛ 10aa، از طریق آنزیم مبدل آنژیوتانسین از Ang I تولید می‌شود)	آنجیوتانسینوزن (از کبد، 485aa) به Ang I در فضای داخل عروقی را کاتالیز می‌کند.	توسط Ang II
کبد			
IGF-1، سابقاً سوماتواستاتین	پپتیدی (70aa)	اکثر سلول‌ها	تحریک رشد سلولی و خطی

جدول ۱-۲۲ هورمون‌های درون‌ریزی که غالباً اندازه‌گیری می‌شوند ادامه			
هورمون و عضو اندوکرین	ماهیت شیمیایی هورمون	محل اصلی عمل	اعمال اصلی
پپتید ناتریورتیک نوع B (BNP)	پپتیدی با اتصال دی‌سولفیدی داخل زنجیره (32aa)	بافت‌های عروقی، کلیوی، و آدرنال	تنظیم حجم خون و فشارخون
بافت چربی			
آدیپونکتین	الیگومرهای پپتیدی دارای زیرواحدهای ۳۰ کیلودالتونی	عضله کبد	افزایش اکسیداسیون اسید چرب مهار تشکیل گلوکز
لپتین	پپتیدی (167aa)	هیپوتالاموس	مهار اشتها، تحریک متابولیسم
رزیستین	پپتیدی (94aa)	کبد	مقاومت به انسولین
فاکتور نکروز بافتی - آلفا	پروتئین ترشحی ۱۵۷aa	بافت چربی به شکل اتوکرین یا پاراکرین	سایتوکاین چند منظوره با طیف گسترده‌ای از عملکرد
استخوان			
استئوکلسین	۴۹aa	استخوان، بافت چربی پانکراس	معدنی کردن استخوان و هموستاز کلسیم، متابولیسم کلی
استئوپونکتین	۳۱۴aa	استخوان، پانکراس، نوتروفیل‌ها	بازآرایی استخوان، عملکرد ایمنی، کموتاکسی
استئونکتین	۲۸۵aa	استخوان، عملکرد پاراکرین	معدنی کردن استخوان
عضلات اسکلتی			
میوستاتین	نومر ۱۰۹aa، به حالت دایمر فعال است	عضلات اسکلتی؛ عملکرد پاراکرین	مهار تمایز و رشد عضلات

^a aa بقایای اسیدآمین.

^b هورمون‌های گلیکوپروتئینی متشکل از دو پپتید متفاوت هستند. زنجیره آلفا یکسان یا مشابه است؛ زنجیره بتا در میان هورمون‌ها اختلاف دارد و موجب اختصاصیت می‌شود.

^c هر آکتیوین و اینهیبین در شکل‌های مختلف یافت می‌شود.

^d دو زنجیر با دو پیوند دی‌سولفید متصل می‌شوند: آلفا، 24aa؛ بتا، 29aa.

^e دو زنجیر با دو پیوند دی‌سولفید متصل می‌شوند: آلفا، 21aa؛ بتا، 30aa.

^f همچنین در مغز تولید می‌شود.

آب هستند و به صورت یک مولکول کامل یا به صورت اجزای فعال یا غیرفعال در پلاسما به صورت آزادانه گردش می‌کنند. **نیمه‌عمر** این هورمون‌ها در پلاسما نسبتاً کوتاه است (کمتر یا مساوی با ۱۰ تا ۳۰ دقیقه) و غلظت آنها به طور چشمگیری می‌تواند بسته به شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک خاص متفاوت باشد. این هورمون‌ها پاسخ‌های سلولی را با اتصال به مجموعه-ای گسترده از **گیرنده‌های** غشایی سطح سلول در سلول‌های هدف آغاز می‌کنند و مسیرهای انتقال سیگنال داخل سلولی را فعال می‌کنند که منجر به یک اقدام خاص یا تغییر در سلول

طور رایج در بالین اندازه‌گیری می‌شوند آورده شده است. هورمون‌ها به عنوان پلی‌پپتیدها یا پروتئین‌ها، مشتقات اسیدآمینها و استروئید و یا سایر مشتقات چربی‌ها طبقه‌بندی می‌شوند.

هورمون‌های پلی‌پپتیدی یا پروتئینی

هورمون تحریک‌کننده قشر غده فوق کلیه (ACTH)، انسولین و هورمون پاراتیروئید (PTH) نمونه‌هایی از هورمون‌های پپتیدی یا پروتئینی هستند. این هورمون‌ها عموماً قابل‌حل در

دقیقه است. هورمون‌های استروئید آزاد در محل عمل، به علت آب‌گریزی آنها با انتشار غیرفعال وارد سلول می‌شوند و به NRهای داخل سلولی در سیتوپلاسم یا هسته متصل می‌شوند.

تولید، انتشار و عمل هورمون‌ها

عملکرد فیزیولوژیک هورمون‌ها به طور گسترده‌ای دسته‌بندی می‌شود (۱) اثر بر رشد، تکامل و بلوغ؛ (۲) کنترل هموستاز سیستمیک، تعادل انرژی و متابولیسم یکپارچه؛ و (۳) تنظیم تولیدمثل.

تولید و انتشار هورمون‌ها

بسیاری از هورمون‌ها در سلول‌های اختصاصی درون ریز داخل غدد درون ریز خاص تولید می‌شوند. این شرایط شامل هورمون پلی‌پپتیدی انسولین است که در سلول‌های بتای پانکراس تولید می‌شوند؛ استرادیول که در سلول‌های گرانولوزای تخمدان تولید می‌شود؛ و اپی‌نفرین (یا آدرنالین) که توسط سلول‌های کرومافین مدولاری غده فوق کلیه تولید می‌شود. برخی از هورمون‌ها نیاز به بیوسنتز از طریق مسیرهای آنزیمی پیچیده دارند مانند هورمون آلدوسترون قلبی و عروقی که از کلسترول پیش‌ساز در سلول‌های گلوومرولزا در غده فوق کلیه تولید می‌شود. سایر هورمون‌ها نیاز به تغییرات ساده‌تر در ترکیبات پیش‌ساز دارند مانند ویتامین D. تمام هورمون‌ها به یک ویژگی ساختاری دست می‌یابند که به آنها اجازه می‌دهد تا به شدت با یکدیگر ارتباط برقرار کنند و گیرنده‌های خاصی را در سلول‌های هدف فعال کنند. به طور کلی هورمون‌ها زمانی که نیاز باشد از ذخایر داخل سلولی یا با القای بیوسنتز سریع از سلول‌های غدد درون-ریز آزاد می‌شوند. مسیرهای بیوسنتز هورمون‌ها برای حفظ **هموستاز** حیاتی هستند. نقص در آنزیم‌های این مسیر می‌تواند منجر به بیماری‌های غدد درون ریز مانند اختلال ژنتیکی هیپرپلازی مادرزادی آدرنال شود که یک بیماری ناشی از جهش در آنزیم‌های بیوسنتز استروئیدهای قشر آدرنال است که برای تولید کورتیزول، آلدوسترون و پیشسازهای آندروژن از کلسترول نیاز هستند. از دست دادن تولید هورمون‌های نهایی یا ساخت نامناسب پیشسازهای استروئیدی می‌تواند منجر به

هدف می‌شود. به عنوان مثال، انسولین هنگامی که از سلول‌های بتای پانکراس آزاد می‌شود، برای جذب گلوکز از جریان خون، به گیرنده‌های انسولین سطح سلولی در بافت‌های هدف مانند چربی و عضله متصل می‌شود.

هورمون‌های مشتق از اسیدآمین

هورمون تیروئید مانند تیروکسین و کاتکول‌آمین‌ها نمونه‌هایی از هورمون‌هایی هستند که از اسیدآمین مشتق می‌شوند؛ هر دو مورد از اسیدآمین تیروزین مشتق شده‌اند. آنها محلول در آب هستند و در پلاسما با پروتئین‌های انتقال دهنده خاص (تیروکسین) منتقل می‌شوند و یا آزادانه (کاتکول‌آمین‌ها) گردش می‌کنند. تیروکسین به طور قوی به سه پروتئین اتصال‌یابی یعنی ترانس‌تیرتین، گلوبولین اتصال‌یابی تیروئید و آلبومین متصل می‌شود و نیمه‌عمر آن حدود ۷ تا ۱۰ روز است، در حالی که کاتکول‌آمین‌های با گردش آزاد مانند اپی‌نفرین دارای نیمه‌عمر یک دقیقه یا کمتر هستند. کاتکول‌آمین‌ها با یک خانواده متشکل از ۹ گیرنده آدرنرژیک سطح سلولی ارتباط نزدیکی دارند و سیستم انتقال **پیام‌رسان ثانویه** درون سلولی را آغاز می‌کنند، در حالی که هورمون‌های تیروئید آزادانه در عرض غشای سلولی حرکت می‌کنند تا دو گیرنده هسته‌ای^۱ (NR) درون سلولی خاص فعال شوند: گیرنده هورمون تیروئید آلفا و بتا.

هورمون‌های مشتق شده از استروئید و

سایر لیپیدها

هورمون‌های استروئیدی درون‌زاد مانند کورتیزول، استروژن و تستوسترون از کلسترول تولید می‌شوند، آب‌گریز هستند و غیرمحلول در آب هستند. این هورمون‌ها در پلاسما گردش می‌کنند و به طور برگشت‌پذیر به پروتئین‌های داخل پلاسمایی اختصاصی (به عنوان مثال گلوبولین اتصال‌یابی کورتیزول، گلوبولین اتصال‌یابی هورمون‌های جنسی) متصل می‌شوند و تنها بخش کوچکی از آنها که به طور آزادانه یا غیرمتصل به صورت پروتئین‌های حامل بوده و برای انجام فعالیت فیزیولوژیکی در دسترس هستند. نیمه‌عمر هورمون‌های استروئیدی ۳۰ تا ۹۰

1- Nuclear receptor

سلول‌ها پیچیده است و ممکن است شامل هورمون‌های ارگان-های مختلف باشد. به طور کلی دریافت سیستمیک مواد مغذی، اشتها، ذخیره انرژی و انتشار تحت کنترل عصبی از طریق اقدامات هورمون‌های خاص هیپوتالاموس و درون‌ریز عصبی^۱ (به عنوان مثال، لپتین و نوروپپتید Y) تحت کنترل است.

مثال‌های زیر نشانگر کنترل بازخوردی ترشح و عمل هورمون‌ها است که برای هموستاز حیاتی است:

- تنظیم غلظت قندخون: در پاسخ به اضافه بار گلوکز، انسولین به طور فوری از سلول‌های بتای پانکراس آزاد می‌شود و انتشار گلوکز به داخل سلول‌ها (چربی، عضله، کبد، مغز) برای متابولیسم موردنیاز به منظور تولید انرژی از گلوکز را تنظیم می‌کند. هم‌چنان که غلظت گلوکز در حال گردش به مقدار پیش‌بار باز گردد، سرعت ترشح انسولین کاهش می‌یابد. به منظور تنظیم بیشتر این فرایند برای اطمینان حاصل کردن از اینکه میزان گلوکز خون بسیار پایین نیفتد، تعدادی از هورمون‌هایی که عمل مخالف انسولین دارند، وارد عمل می‌گردند. این هورمون‌ها شامل گلوکاگون، کورتیزول، اپی‌نفرین، و هورمون رشد می‌شوند.
- تنظیم متابولیسم آب و الکترولیت: این مسیر توسط هورمون استروئیدی آلدسترون رها شده از غده فوق کلیه، رنین کلیوی و آازوپرسین (هورمون ضدادراری) بخش خلفی غده هیپوفیز تنظیم می‌شود.

کنترل درون‌ریز تولید مثل

هورمون‌های گونادوتروپین یعنی هورمون لوتئینه‌کننده (LH) و هورمون محرکه فولیکول (FSH) از سلول‌های گنادوتروپ هیپوفیز در پاسخ به هورمون آزاد‌کننده گنادوتروپین هیپوتالاموسی برای تنظیم تکامل، رشد و عملکرد تخمدان و بیضه‌ها آزاد می‌شوند. به نوبه خود هورمون‌های تخمدان و بیضه به ترتیب استرادیول و تستوسترون، موجب شروع و تنظیم موارد زیر می‌شوند: رشد وابسته به بلوغ؛ توسعه و نگهداری ویژگی‌های ثانویه جنسی؛ رشد، تکامل و حفظ اسکلت و ماهیچه‌ها؛ و بخشی از توزیع چربی بدن.

اختلال در عملکرد پیچیده قلبی-عروقی و تولیدمثل و ابهام جنسیتی شود. نمونه‌هایی از سه دسته عملکردی هورمونی گسترده به شرح زیر ارائه شده و جنبه‌های خاصی را در زمینه تولید، انتشار، تغییر و فعالیت هورمون‌های غدد درون‌ریز را نشان می‌دهد.

رشد، تکامل و بلوغ

رشد طبیعی جنینی و رشد پس از تولد کل ارگانیسم انسانی بستگی به عملکرد یکپارچه پیچیده هورمون‌های بسیاری دارد، از جمله هورمون رشد، فاکتور رشد شبه انسولین-۱ (IGF-1)، تیروکسین، استروئیدهای جنسی (استروژن و آندروژن) و کورتیزول. هورمون‌های متعدد هیپوفیز مانند هورمون رشد، ACTH و هورمون تحریک‌کننده تیروئید (TSH) به طور خاص برای رشد و تکامل سایر غدد درون‌ریز مانند فوق کلیه، گنادها و تیروئید مسئول هستند. به عنوان مثال، هورمون رشد تولید و توسط سلول‌های سوماتوتروف هیپوفیز ترشح می‌شود و تولید و انتشار IGF-1 کبدی را تحریک می‌کند. هر دو عامل اقدامات رشد بدنی گسترده‌ای به ویژه در استخوان و غضروف دارند. بنابراین هورمون‌های هیپوفیز مسئول کنترل تولید و ترشح بسیاری از هورمون‌های ثانویه هستند. این هورمون‌ها کنترل بازخورد منفی بر ترشح هورمون‌های هیپوفیز را فراهم می‌کنند. سایر تنظیم‌کننده‌های ترشح هورمون‌های هیپوفیز شامل **ریتم‌های روزانه** و تولیدکننده‌های ضربان‌های هیپوتالاموس است که ترشح ضربانی **گنادوتروپین‌ها** را کنترل می‌کند.

هموستاز انرژی و متابولیسم یکپارچه

هموستاز انرژی و فعالیت بسیاری از مسیرهای متابولیکی در سلول‌ها به وضوح توسط تعدادی از هورمون‌های انتشار یافته سیستمیک و محلی تنظیم می‌شوند. یک تغییر مداوم در تقاضا برای مصرف و ذخیره انرژی در طول حالاتی نظیر تغذیه، ورزش، گرسنگی، عفونت، جراحی و/یا ضربه و استرس عاطفی وجود دارد. در این حالت‌ها برای تنظیم مصرف انرژی و متابولیسم مواد مغذی، تنظیم کردن ذخیره انرژی و تنظیم پاسخ-های فیزیکی و رفتاری به استرس، انتشار و فعالیت هورمون‌های بسیاری آغاز می‌شود. این مسیرهای فعال شده هورمونی در

گیرنده‌های جفت‌شونده با پروتئین G (GPCR)، شکل ۱-۲۲) گفته می‌شود. گیرنده‌های جفت‌شونده با پروتئین G (GPCR) با حدود ۸۳۰ ژن کدگذاری برای GPCR انسانی، بزرگترین خانواده گیرنده‌های سطح سلولی هستند. GPCR پروتئین‌های بزرگ با دومین هفت بار گذر از عرض غشاء، یک انتهای آمینی، دارای دومین اتصال به هورمون در خارج سلول، و دنباله انتهایی کربوکسیلی در درون سلول است. دومین کلاس اصلی از گیرنده‌های هورمون سطح سلولی، گیرنده‌های جفت‌شونده با آنزیم هستند (به شکل ۱-۲۲ مراجعه کنید). این گیرنده‌ها به شش زیر گروه گیرنده‌ها تقسیم شده‌اند که شناخته شده‌ترین خانواده، گروه گیرنده‌های تیروزین کیناز^۱ (RTK) است که اعمال بسیاری از هورمون‌های رایج و فاکتورهای رشد مانند انسولین، IGF-1، عوامل رشد اپیدرمی و عوامل رشد فیبروبلاست را میانجی‌گری می‌کنند. این گیرنده‌ها با شروع آشار کیناز داخل سلولی و تنظیم رشد و متابولیسم سلولی شناخته می‌شوند و هدف رایج برای جهش در سلول‌های توموری هستند.

انتقال پیام از گیرنده‌های جفت‌شده با پروتئین G سطح سلولی

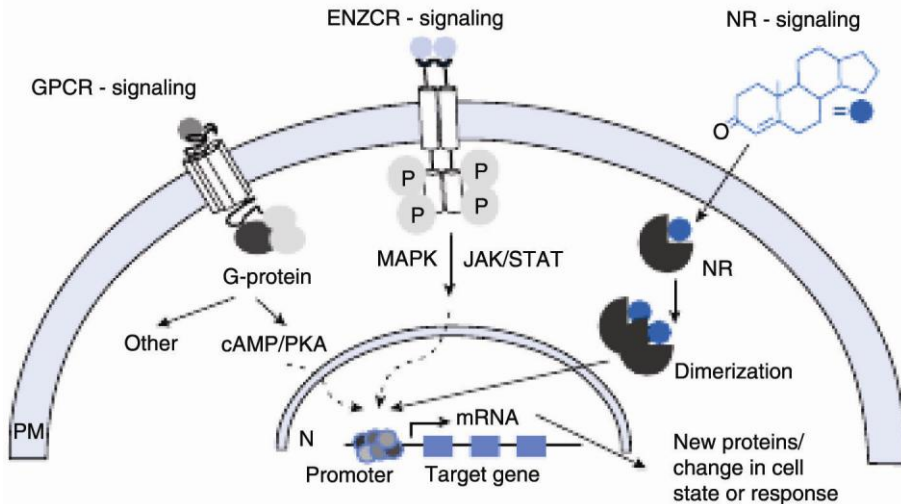
GPCR ها به چهار طبقه اصلی گروه‌بندی می‌شوند که هر کدام شامل گیرنده‌هایی برای نوع خاصی هورمون هستند. GPCR کلاس A شامل گیرنده‌های شبه ردوپسین است که شامل گیرنده‌های ترکیبات بویایی و ملاتونین هستند؛ کلاس B نشان دهنده GPCRهای شبه سکرترین (گیرنده‌های سکرترین، گلوکاگون و پلی‌پپتید وازواکتیو روده‌ای) است؛ کلاس C، بزرگترین تعداد، حاوی گلوتامات متابوتروپیک و/یا گیرنده‌های فرومون است؛ و کلاس D حاوی گیرنده‌های فرومون همجوشی قارچی است. GPCRها پروتئین‌های هفت بار گذر غشایی هستند که بر اثر اتصال با هورمون تحت تغییرات ساختاری قرار می‌گیرند، به این ترتیب امکان تعامل مستقیمی از

مکانیسم‌های پیام‌رسانی سلول در گیرنده‌های هورمونی

عمل خاص یک هورمون درون ریز بر روی بافت هدف آن، تابعی از تعامل بین آن هورمون و گیرنده آن است. انواع مختلفی از برهم کنش‌های هورمون-گیرنده در سلول‌ها رخ می‌دهند و در یک سلول ممکن است صدها گیرنده مختلف بیان و موجود باشند که ممکن است در هر زمان خاصی به هورمون‌های خاصی واکنش نشان دهند. کمپلکس هورمون-گیرنده، اختصاصی بودن بسیار بالای عمل هورمون را فراهم می‌سازد و این امکان را برای بافت هدف میسر می‌سازد که از میان مولکول‌های متعددی که آن بافت در معرض آنها قرار می‌گیرد، هورمون مناسب را تشخیص دهد. این یک امر ضروری است زیرا هورمون‌ها عموماً با غلظت‌های پیکومولار یا نانومولار (10^{-6} تا 10^{-12} مول در لیتر) در گردش هستند. گیرنده‌های هورمونی ممکن است بر روی سطح سلول یا در داخل سلول در سیتوپلاسم یا هسته باشند. گیرنده‌های سطح سلولی و گیرنده‌های هسته‌ای درون سلولی انواع مختلف پاسخ‌های سلولی پس از گیرنده را با فعال‌سازی مسیرهای انتقال پیام درون سلولی آغاز می‌کنند. این به صورت شماتیک در شکل ۱-۲۲ برای سه کلاس رایج از گیرنده‌های هورمون نشان داده شده است. اتصال هورمون یا لیگاند به گیرنده باعث فعال شدن گیرنده و شروع سیگنالینگ پایین دست می‌شود که باعث تغییرات سلولی در سیتوپلاسم و هسته می‌شود.

گیرنده‌های هورمونی سطح سلولی

هورمون‌های پلی‌پپتیدی یا آب‌دوست به گیرنده‌های سطحی سلول متصل می‌شوند و تغییر ساختاری به‌وجود آمده حاصل از این اتصال یا تعامل بین پروتئین‌ها، یک سیستم عامل را فعال می‌کند، که به نوبه خود مسئول اعمال بعدی آن هورمون است (شکل ۱-۲۲). در مورد بیشتر هورمون‌های پپتیدی و پلی‌پپتیدی، عامل داخل سلولی که به وسیله تعامل بین هورمون و گیرنده فعال می‌شود، یک پروتئین G اختصاصی (پروتئین متصل‌شونده به گوانیل) است و به گیرنده سطح سلول،



شکل ۱-۲۲ پیام‌رسانی سلولی درون‌ریز توسط هر دو گیرنده‌های هورمونی سطح سلولی و داخل سلولی انجام می‌شود. گیرنده‌های سطح سلولی شامل دو کلاس اصلی پروتئین می‌باشند بنام گیرنده‌های جفت شده با پروتئین G (GPCR) و گیرنده‌های جفت شده با آنزیم (ENZCR) هستند، در حالی که گیرنده‌های هورمون درون‌سلولی سوپرفامیلی گیرنده‌های پروتئینی یعنی گیرنده‌های هسته‌ای (NR) را تشکیل می‌دهند. گیرنده‌های سطح سلولی با استفاده از یک دومین پروتئینی خارج سلولی اختصاصی به هورمون گردش متصل می‌شوند و یک سیگنال را به داخل سلول منتقل می‌کنند. در مقابل، گیرنده هورمون‌های چربی‌دوست (به عنوان مثال هورمون‌های استروئیدی) در سلول، در بسیاری از موارد در سیتوپلاسم در یک کمپلکس غیرفعال از پروتئین‌ها وجود دارد. سپس NR فعال شده به سمت هسته مورد هدف قرار می‌گیرد. *AMP*، آدنوزین مونوفسفات حلقوی؛ *JAK/STAT*، کیناز *Jak* /مسیر *STAT*؛ *MAPK*، مسیر *MAPK* کیناز؛ *N*، هسته؛ *P*، فسفات؛ *PKA*، پروتئین کیناز *A*؛ *PM*، غشای پلاسما.

دست را خاموش می‌کند.

انتقال پیام از گیرنده‌های جفت شده با آنزیم سطح سلولی

گیرنده انسولین یکی از اعضای اصلی دومین کلاس گیرنده‌های هورمونی سطح سلولی است که به عنوان گیرنده‌های جفت شده با آنزیمی نامیده می‌شوند. گیرنده‌های جفت شده با آنزیم به شش زیرخانواده طبقه‌بندی شده‌اند، که بهترین مشخصه آن خانواده بزرگ *RTK*ها هستند که خانواده‌ای با ۹۰ گیرنده ساخته شده هستند. این گیرنده‌ها عمل بسیاری از هورمون‌های فاکتور رشد رایج مانند فاکتور رشد اپیدرمال، فیبروبلاست، مشتق از پلاکت و اندوتلیال عروقی را میانجی‌گری می‌کنند.

دنباله انتهایی کربوکسیلی درون سلولی GPCR فعال با پروتئین‌های خاص G وجود دارد که پروتئین G در یک مجموعه تریمریک از زیرواحدهای آلفا، بتا و گاما سازماندهی شده است. سپس زیرواحدهای فعال شده پروتئین G با استفاده از فعال‌سازی آنزیم‌های خاص و یا تولید مولکول‌های کوچک به عنوان پیام‌رسان ثانویه شروع به آشار انتقال پیام می‌کنند که پاسخ هورمون در سلول را میانجی‌گری می‌کنند. بهترین اثرگذار شناخته شده آدنیلیل سیکلاز است، که مهم‌ترین پیام‌رسان ثانویه یعنی **آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP)** را تولید می‌کند (به شکل ۱-۲۲ مراجعه کنید). زیرواحد آلفای پروتئین G فعال به یک مولکول GTP متصل می‌شود و توسط فعالیت *GTPase* درونی غیرفعال می‌شود که GTP متصل را به GDP تبدیل می‌کند و از این طریق مسیر سیگنالینگ پایین

می‌رسانند (به شکل ۱-۲۲ مراجعه کنید). ژنوم انسان شامل یک گروه از ۴۸ ژن NR است که سوپرفامیلی گیرنده‌های هسته‌ای از گیرنده‌ها را کدگذاری می‌کنند و توسط طیف وسیعی از استروئیدهای چربی‌دوست، چربی‌های رژیم غذایی، ویتامین‌ها، اسیدهای چرب و لیگاندهای کوچک مولکول‌های خاص (مانند هورمون تیروئید) فعال می‌شوند. تعداد زیادی از این گیرنده‌ها همچنان به عنوان گیرنده‌های orphan بدون هیچ لیگاند هورمونی شناخته شده طبقه‌بندی شده‌اند و نقش عملکردی آنها در زیست‌شناسی انسان و در بیماری‌های بالینی کمتر شناخته شده است. اتصال هورمون تغییرات ساختاری ایجاد می‌کند که کمپلکس گیرنده-هورمون را قادر می‌سازد تا در هسته جاگیر شود و به عناصر پاسخ‌دهنده به هورمون^۱ (HRE) تنظیمی خاص در DNA در نزدیکی ژن‌های هدف متصل گردد. انتقال هورمون با NR سیتوپلاسمی به هسته هنگامی که فعال شده است، به وسیله یک تغییر ساختاری در گیرنده ممکن می‌شود که یک توالی جاگیری هسته‌ای را که در حالت عادی در داخل دومین اتصال به DNA وجود دارد را آشکار می‌کند. اختصاصی بودن اتصال NR فعال شده به HRE های خاص در نزدیکی ژن هدف توسط اولین **موتیف انگشت روی**^۲ در دومین اتصال به DNA در گیرنده‌ها تعیین شد. اتصال کمپلکس گیرنده-هورمون به HRE باعث جذب پروتئین‌های فعال‌کننده‌ها و برخی اوقات مهارکننده می‌شود که در نهایت باعث فعال شدن یا سرکوب رونویسی ژن می‌شود. سطوح RNA پیامبر ژن هدف می‌تواند تا ۱۰۰۰ برابر افزایش یابد و منجر به تغییرات زیادی در ساخت پروتئین‌های خاصی شود که موجب تغییرات سلولی و فیزیولوژیکی می‌شوند. علاوه بر تغییرات در بیان ژن هسته‌ای، بسیاری از گیرنده‌های هسته‌ای می‌توانند فعال شوند تا اثرات سریع به نام غیرژنومی را در سیتوپلاسم یا غشا سلولی تولید کنند.

اختلالات بالینی در عملکرد هورمون

اگرچه چند فصل از این کتاب انواع اختلالات درون‌ریز را به

RTK ها پروتئین‌های یک بار گذر غشایی هستند که در اثر اتصال هورمون دایمر می‌شوند، رویدادی که پاسخ‌های پیام‌رسانی داخل‌سلولی را آغاز می‌کند (به شکل ۱-۲۲ نگاه کنید). سپس دایمر گیرنده به صورت خودکار توسط دومین کاتالیتیک تیروزین کیناز پایانه^۳ کربوکسیلی فسفریله می‌شود. باقی‌مانده‌های تیروزین (Tyr) فسفریله شده به عنوان محلی برای اتصال پروتئین‌های اثرگذار بر پیام‌رسانی مانند فسفواپنوزیتول-۳-کیناز (PI-3-kinase) و فسفولیپاز-۲^۴ عمل می‌کنند و سپس پیام را به داخل سلول منتقل می‌کنند. این پروتئین‌های اثرگذار دارای دامنه‌های SH2 هستند که به طور خاص باقی‌مانده‌های فسفوتیروزین را بر روی گیرنده فعال شناسایی می‌کنند. فعال‌سازی مسیر MAP کیناز موجب فعال شدن ژن هدف پایین دست و پس از آن تکثیر و تمایز سلول می‌شود. این مسیرها از پیام‌رسان ثانویه استفاده نمی‌کنند بلکه شامل آبشارهای فعال‌انزیمی هستند. RTK ها و اجزای سیگنالینگ پایین دست اغلب در سلول‌های سرطانی جهش یافته‌اند و پس از آن یک فنوتیپ تکثیری بالا به دست می‌آورند. جهش ژنی اغلب گیرنده‌های فعال یا پروتئین‌های سیگنالینگ مانند RAS و PI-3-kinase را تولید می‌کنند.

گیرنده‌های هسته‌ای درون سلولی و انتقال پیام

هورمون‌های محلول در چربی (به عنوان مثال استرادیول) عمدتاً به پروتئین‌های پلاسما مانند آلبومین متصل می‌شوند و تنها بخش کوچکی از هورمون به صورت آزاد و یا بدون اتصال می‌باشد. هورمون آزاد از طریق انتشار غیرفعال وارد سلول می‌شود و در اغلب موارد به گیرنده‌های هسته‌ای داخل‌سلولی در سیتوپلاسم یا در برخی موارد داخل هسته (شکل ۱-۲۲) متصل می‌شود. گیرنده‌های هسته‌ای توسط یک دومین اتصال به هورمون یا لیگاند، یک دومین اتصالی مرکزی به DNA و یک دومین متغیر پایانه آمینی شناخته می‌شوند که به فراخوان پروتئین‌های هسته‌ای مانند فعال‌کننده‌های رونویسی کمک می‌کنند. به طور کلی هورمون‌های محلول در چربی به دومین اتصال به لیگاند در گیرنده‌های هسته‌ای داخل‌سلولی متصل شده و آن را فعال می‌کنند و سپس پیام‌های خاصی را به هسته

1 Hormone response elements

2 Zinc finger motif

محیط طبیعی (in vivo) انجام می‌شوند مستلزم تزریق نمونه مورد آزمایش (مانند خون یا ادرار بیمار) به یک حیوان آماده شده، است. سپس پاسخ‌های غده هدف مانند رشد یا تولید استروئید اندازه‌گیری می‌شوند. سنجش‌های زیستی که در محیط آزمایشگاهی (in vitro) انجام می‌شوند نیازمند تولید بافت، غشاهای سلول‌های پراکنده، و رده‌های سلولی پایا در یک محیط کشت تعریف شده، همراه با اندازه‌گیری پاسخ هورمونی مناسب ایجاد شده، هستند. با این حال سنجش‌های زیستی معمولاً غیردقیق بوده و به ندرت در طب بالینی استفاده می‌شوند.

سنجش‌های گیرنده‌ای منوط به تعامل یک هورمون با گیرنده بیولوژیک آن در محیط آزمایشگاهی هستند. در این نوع سنجش هورمون نشان‌دار نشده جایگزین هورمون‌های نشان‌دار شده در محل گیرنده اختصاصی می‌شوند. به طور کلی سنجش‌های گیرنده‌ای روش‌های ساده‌تری هستند و در مقایسه با سنجش‌های زیستی از حساسیت بیشتری برخوردار هستند. همچنین سنجش‌های گیرنده‌ای در مقایسه با سنجش‌های ایمنی از این مزیت برخوردار هستند که عملکرد زیستی یک هورمون از جمله ظرفیت ترکیب با محل‌های گیرنده اختصاصی را نشان می‌دهند. در مقابل سنجش‌های ایمنی می‌توانند هورمون فعال، پیش‌هورمون‌های غیرفعال، پلیمر هورمونی، و متابولیت‌هایی که یک یا دسته‌ای شاخص آنتی‌ژنی مشترک دارند را اندازه‌گیری کنند. به طور کلی سنجش‌های گیرنده‌ای به اندازه سنجش‌های ایمنی حساسیت ندارند و آنزیم‌های پروتئولیتیک موجود در نمونه بیولوژیک ممکن است گیرنده یا ردیاب نشان‌دار شده را تخریب کند.

سنجش‌های ایمونوسوربنت متصل به آنزیم یا سنجش‌های ایمنی استاندارد که از آنتی‌بادی‌های خاص استفاده می‌کنند به طور گسترده‌ای برای اندازه‌گیری کمی هورمون‌ها استفاده می‌شوند. در حال حاضر سنجش‌های آنتی‌بادی نشان‌دار شده (ایمونوتریک) با نشانگرهای غیرایزوتوپی، روش انتخابی برای اندازه‌گیری بیشتر هورمون‌ها به ویژه پپتیدها و پروتئین‌ها هستند. سنجش‌های ایمونوتریک از غلظت‌های اشباع‌کننده دو یا چند آنتی‌بادی (معمولاً مونوکلونال) که علیه اپی‌توپ‌های مختلف مولکول پروتئین آماده شده‌اند، استفاده می‌کنند. یکی از دو آنتی‌بادی معمولاً به یک سیستم جداکننده با فاز جامد متصل

طور مفصل توضیح می‌دهد، معرفی مختصری از اختلالات درون‌ریز در اینجا ارایه شده است. به طور کلی، بیماری‌های غدد درون‌ریز ممکن است از کمبود یا افزایش یک هورمون یا چندین هورمون یا از مقاومت در برابر عمل هورمون‌ها در سلول‌های هدف حاصل شود. کمبود هورمون می‌تواند مادرزادی (به لحاظ ژنتیکی به ارث برده شود) یا اکتسابی باشد، و افزایش هورمون می‌تواند از تولید بیش از حد درون‌زاد (از درون بدن) یا برون‌زاد از طریق داروها حاصل شود. مقاومت به هورمون در چندین مرحله ممکن است رخ دهد، اما به سادگی می‌تواند به واسطه گیرنده، پس از گیرنده و یا در سطح بافت‌هدف شناخته شود. تظاهرات بالینی به سیستم هورمون متاثر شده و نوع ناهنجاری بستگی دارد. دیابت نمونه‌ای از اختلالات متابولیک غدد درون‌ریز است و شایع‌ترین اختلال غدد درون‌ریز در کشورهای غربی است. دیابت به عنوان نوع ۱ یا نوع ۲ طبقه‌بندی می‌شود. دیابت نوع ۱ ناشی از عدم توانایی پانکراس در ترشح انسولین است، اگرچه پانکراس طبیعی است. دیابت نوع ۲ به دلیل مقاومت به انسولین در بافت نهایی است که در این حالت انسولین از پانکراس در مقدار فراوان ترشح می‌شود و در غلظت‌های بالا در جریان خون گردش می‌یابد. دیابت ثانویه زمانی اتفاق می‌افتد که یک بیماری غیر غدد درون‌ریز مانند التهاب پانکراس موجب تخریب پانکراس از جمله سلول‌های ترشح انسولین می‌شود. مشخصه بیوشیمیایی دیابت افزایش قند خون است که می‌تواند در هنگام کمبود انسولین یا اضافه انسولین وجود داشته باشد و افزایش انسولین هم می‌تواند همراه با افزایش و کاهش قند خون باشد.

روش‌های اندازه‌گیری هورمون‌ها و آنالیت‌های مرتبط

هورمون‌ها با روش‌های آنالیتیک متعددی از جمله سنجش زیستی، سنجش گیرنده، سنجش ایمنی و روش‌های دستگاهی مانند طیف‌سنجی جرمی همراه با کروماتوگرافی گاز یا مایع، اندازه‌گیری می‌شوند. روش‌های سنجش زیستی براساس مشاهده پاسخ فیزیولوژیک اختصاصی برای هورمونی که اندازه‌گیری می‌شود، تعیین شده‌اند. سنجش‌های زیستی که در