الفصل

76

هرمونات الدرقية الاستقلابية

تفرز الغدة الدرقية، التي تقع تحت الحنجرة مباشرة على جهتي الرغامى وإلى الأمام منها، هرمونين مهمين هما الثيروكسين thyroxine وثالث يود الثيرونين triiodothyronine، اللذان يسميان T_4 و T_3، ولهما تأثير كبير في زيادة سرعة الاستقلاب في الجسم. كما أنها تفرز أيضاً الكالسيتونين calcitonin، وهو هرمون مهم في استقلاب الكالسيوم الذي بحث بتفصيل في الفصل 79. ويسبب النقص التام لإفراز الدرقية في العادة هبوط سرعة الاستقلاب الأساسي لحوالي 40-50% دون المستوى السوي. كما يمكن أن تولد الزيادة المفرطة القصوية للدرقية ارتفاع معدل الاستقلاب الأساسي إلى ما يصل إلى 60-100% فوق المستوى السوي. ويُحكَم إفراز الدرقية مبدئياً بالهرمون المنبه للدرقية (TSH) الذي يُفرَز من غدة النخامى الأمامية.

إن هدف هذا الفصل هو بحث تكوين وإفراز هرمونات الدرقية، ووظائفها في الخطة الاستقلابية للجسم، وتنظيم إفرازاتها.

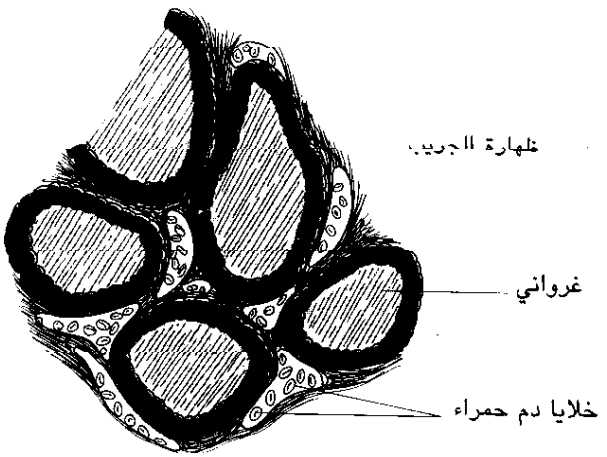
تكوين وإفراز هرمونات الدرقية

يكوّن الثيروكسين حوالي 93% من الهرمونات الفعالة استقلابياً التي تفرزها الدرقية، ويكوّن ثالث يود الثيرونين حوالي 7% منها. ولكن معظم الثيروكسين يحوّل إلى ثالث يود الثيرونين في الأنسجة، ولهذا فإن كليهما مهمان وظيفياً. وتعتبر وظائف هذين الهرمونين نوعياً واحدة، ولكنها تختلف في السرعة وشدة الفعل. فثالث يود الثيرونين أشد فاعلية بأربعة أضعاف من الثيروكسين، ولكنه يوجد في الدم بكميات أصغر ولوقت أقصر من الثيروكسين.

التشريح الوظيفي للغدة الدرقية. تتكون الغدة الدرقية، كما هو مبين في الشكل 76-1، من أعداد كبيرة من جُرَيْبات مغلقة (بأقطار 100-300 ميكرومتر) وهي ممتلئة بمادة إفرازية تسمى الغرواني colloid ومبطنة بخلايا ظهارانية مكعبة تفرز إلى داخل الجريبات. والمكون الرئيسي للغرواني هو البروتين السكري الغلوبلين الدرقي الكبير، الذي يحتوي على هرمونات الدرقية ضمن جزيئاته. وعند دخول الإفراز إلى الجريبات، فإنه يجب أن يمتص خلال ظهارتها عائداً إلى الدم قبل أن يتمكن من العمل في الجسم. وللغدة الدرقية جريان دموي يعادل حوالي خمسة أضعاف وزنها في الدقيقة الواحدة، وهذا هو تجهيز دموي يعادل في غزارته الكثيفة ذلك الذي لأية منطقة أخرى في الجسم ما عدا قشرة الكظر.

الحاجة لليود لتكوين الثيروكسين

تدعو الحاجة إلى تناول حوالي 50 ملغم من اليود سنوياً أو تقريباً 1 ملغم أسبوعياً بشكل يوديدات لتكوين كميات سوية من الثيروكسين. ولمنع حدوث



الشكل 76-1. المظهر المجهري للغدة الدرقية، مبيناً إفراز الغلوبلين الدرقي إلى الجريبات.

عوز اليود يضاف إلى ملح الطعام جزء واحد من يوديد الصوديوم لكل 100000 جزء من كلوريد الصوديوم.

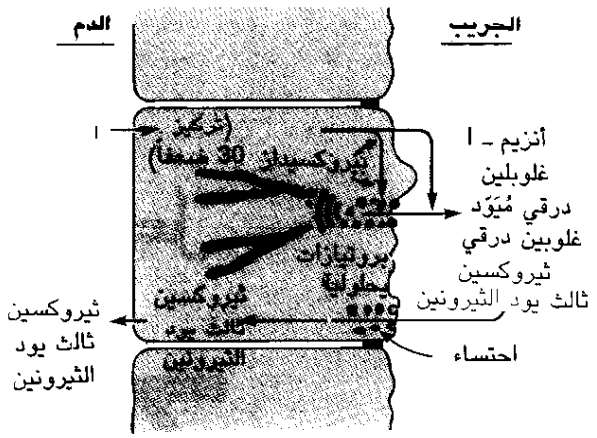
مصير اليود المتناول. تمتص اليوديدات التي تتناول بالفم من السبيل المعدي المعوي إلى الدم بنفس الطريقة تقريباً التي تمتص بها الكلوريدات. ولكن معظم هذه اليوديدات يفرغ من الكليتين بعد أن يزال خمسها تقريباً انتقائياً من دم الدوران إلى خلايا الغدد الدرقية ليستعمل في تصنيع هرمونات الدرقية.

مضخة اليوديد (اصطياد اليوديد)

إن المرحلة الأولى لتكوين هرمونات الدرقية، كما هو مبين في الشكل 76-2 هو نقل اليوديدات من الدم إلى الخلايا والجريبات الغدية الدرقية. وللغشاء القاعدي للخلية الدرقية قدرة نوعية على ضخ اليوديد بفاعلية إلى داخل الخلية. ويسمى ذلك اصطياد اليوديد iodide trapping. وتركز مضخة اليوديد في الغدة السوية اليوديد لحوالي 30 ضعفاً من تركيزه في الدم، ولكن عندما تصبح الغدة الدرقية فعالة بإفراط فمن الممكن أن ترتفع نسبة التركيز إلى علو 250 ضعفاً.

الغلوبلين الدرقي وكيمياء تكوين الثيروكسين وثالث يود الثيرونين

تكوين وإفراز الغلوبلين الدرقي من الخلايا الدرقية. الخلايا الدرقية خلايا غدية نمطية مفرزة للبروتين، كما يبينها الشكل 76-2. إذ تصنع الشبكة الهيولية الباطنة وجهاز غولجي ويفرزان إلى الجريب



الشكل 76-2. الآليات الخلوية الدرقية لنقل اليود ولتكوين الثيروكسين وثالث يود الثيرونين، وتحرير الثيروكسين وثالث يوديد الثيرونين إلى الدم.

جزيء بروتين سكري كبير يسمى الغلوبلين الدرقي thyroglobylin، الذي يبلغ وزنه الجزيئي حوالي 335000.

ويحوي كل جزيء من الغلوبلين الدرقي 70 حمضاً أمينياً تيروزينياً، وهي ركيزات رئيسية تتحد مع اليود لتكون الهرمونات الدرقية. وتتكون هذه الهرمونات ضمن جزيء الغلوبلين الدرقي. أي أن هرموني الثيروكسين وثالث يود الثيرونين المكوَّنان من الحموض الأمينية التيروزينية يبقيان كجزء من جزيء الغلوبلين الدرقي أثناء تصنيع هرمونات الدرقية وحتى بعد خزنها بعد ذلك كهرمونات مخزونة في غرواني الجريبات.

وبالإضافة لإفراز الغلوبلين الدرقي فإن الخلايا الغدية تعامل اليود وتجهز الأنزيمات والمواد الأخرى الضرورية لتصنيع هرمونات الدرقية.

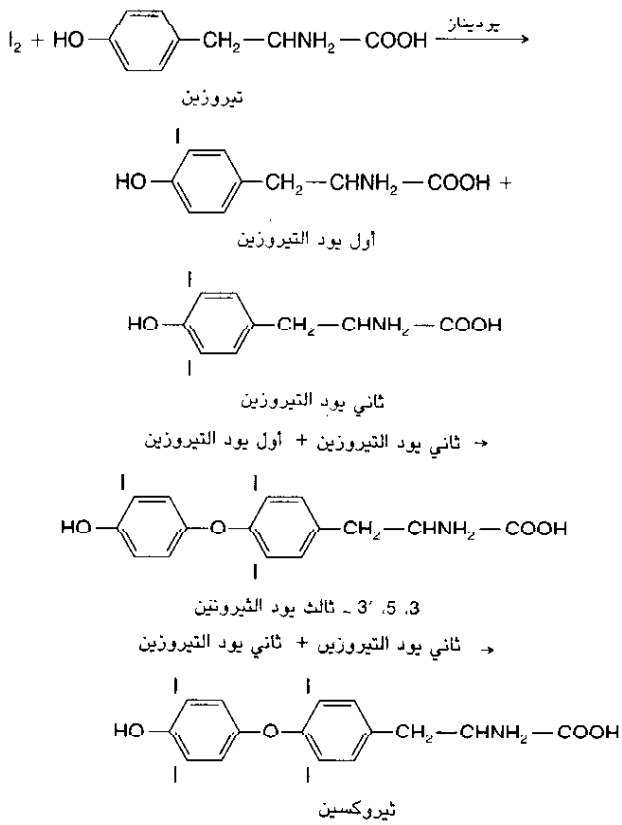
أكسدة أيون اليوديد. إن الخطوة الضرورية الأولى في تكوين هرمونات الدرقية هي تحويل أيونات اليود إلى شكل يود مؤكسد، إما إلى يود وليد (I^0) أو (I_3^-) الذي يكون عند ذاك قادراً على الاتحاد مباشرة مع الحمض الأميني التيروزين.

وتُعزَّز أكسدة اليود هذه بالأنزيم بيروكسيداز ومرافقه بيروكسيد الهيدروجين، اللذين يوفران نظاماً قوياً قادراً على أكسدة اليوديدات. ويقع البيروكسيداز إما في الغشاء القمي أو ملتصقاً به، فيوفر بذلك اليود المؤكسد تماماً في نقطة الخلية التي ينبعث منها جزيء الغلوبلين الدرقي من جهاز غولجي ومن ثم خلال

الغشاء إلى الغرواني المخزون. وعندما يحصر نظام البيروكسيداز أو عندما يكون مفقوداً وراثياً من الخلايا، يهبط معدل تكوين هرمونات الدرقية إلى الصفر.

يَوْدَنة iodination التيروزين وتكوين الهرمونات الدرقية ــ «تعضي» الغلوبلين الدرقي. يسمى ارتباط اليود مع جزيء الغلوبلين الدرقي تعضي organification الغلوبلين الدرقي. ويرتبط اليود المؤكسد، حتى بشكله الجزيئي، مباشرة ولكن ببطء مع الحمض الأميني، التيروزين. ولكن في خلايا الغدة الدرقية يترافق اليود المؤكسد مع أنزيم يوديناز (الأنزيم 1 في الشكل 76-2) الذي يولد العملية خلال ثوان أو دقائق. ولهذا فبنفس السرعة التي يُحرَّر بها جزيء الغلوبلين الدرقي تقريباً من جهاز غولجي أو بمجرد إفرازه من الجزء القمي لغشاء الخلية إلى الجريب، يرتبط اليود عند ذاك مع حوالي سدس الحموض الأمينية التيروزينية ضمن جزيء الغلوبلين الدرقي.

ويبين الشكل 76-3 المراحل المتتالية ليودنة التيروزين والتكوين النهائي لهرموني الدرقية المهمين الثيروكسين وثالث يود الثيرونين. ويُوَدَّن التيروزين أولاً إلى أول يود التيروزين، ومن ثم إلى ثاني يود التيروزين، ومن ثم خلال الدقائق أو الساعات أو حتى الأيام القليلة التالية تقترن ثُمالات residues أكثر وأكثر من ثاني يود التيروزين مع بعضها البعض. وآلية الاقتران هذه هي غير مفهومة، ولكنها يمكن أن تنشأ على الأرجح من الاقتران بين جزيئي غلوبلين درقي متجاورين وذلك لأن للغلوبلين الدرقي الجريبي المخزَّن نهائياً وزناً جزئياً يبلغ حوالي 670000، وهو ضعف ذلك الذي للغلوبلين الدرقي المُفرزَ في الأصل.



الشكل 76-3. كيمياء تكوين الثيروكسين وثالث يود الثيرونين.

والنتاج الهرموني الرئيسي للتفاعل الاقتراني هو جزيء الثيروكسين الذي يبقى أيضاً كجزء من جزيء الغلوبلين الدرقي. أو يقترن جزيء واحد من أول يود التيروزين مع جزيء واحد من ثاني يود التيروزين ليشكلا ثالث يود الثيرونين، الذي يمثل حوالي 1/15 من الهرمون المخزون، ليولدا ثالث يوديد التيروزين.

خزن الغلوبلين الدرقي. بعد انتهاء مراحل تكوين هرمونات الدرقية، يحوي بعد ذاك كل جزيء غلوبلين درقي 1 إلى 3 جزيئات ثيروكسين، وبمعدل جزيء واحد من ثالث يود الثيرونين لكل أربعة عشر جزيئاً من الثيروكسين. وتخزن هرمونات الدرقية بهذا الشكل في الجُرَيْبات بكمية كافية لتجهيز الجسم بحاجاته السوية من الهرمونات الدرقية لمدة 2 إلى 3 شهور. ولهذا فلن تلاحظ تأثيرات عوز الهرمون الدرقي عندما يتوقف تكوينه بصورة تامة لعدة شهور.

تحرير الثيروكسين وثالث يود الثيرونين من الغدة الدرقية

لا يُحرر في العادة غلوبلين الدرقية نفسه إلى دم الدوران بكمية ملحوظة. بل عوضاً عن ذلك ينشطر أولاً الثيروكسين وثالث يود الثيرونين من جزيء الغلوبلين الدرقي قبل أن تحرر هذه الهرمونات الحرة. وتتم هذه العملية كما يلي: ترسل السطوح القمية للخلايا الدرقية امتدادات لأرجل كاذبة تنغلق حول أجزاء صغيرة من الغرواني لتكوّن حويصلات احتسائية pinocytic vesicles تدخل إلى قمة الخلية الدرقية. ومن ثم تلتحم الجسيمات الحالة (اليحلولات) مباشرة مع هذه الحويصلات لتكون حويصلات هضمية تحوي الأنزيمات

الهضمية التي تتولد من امتزاج الجسيمات الحالة مع الغرواني. ويهضم البروتيناز من بين هذه الأنزيمات جزيئات الغلوبلين الدرقي ويحرر الثيروكسين وثالث يود الثيرونين اللذين ينتشران خلال قاعدة الخلية الدرقية إلى الشعيرات المحيطة بها. وبهذا تُحرَّر هرمونات الدرقية إلى الدم.

ويبقى ما يقارب ثلاثة أرباع التيروزين المُيَوَّد في الغلوبلين الدرقي من دون أن يتحول أبداً إلى هرمونات درقية ولكنه يبقى بشكل أول يود التيروزين ثاني يود التيروزين. كما تتحرر هذه التيروزينات الميودة من جزيئات الغلوبلين الدرقي أثناء هضم جزيء الغلوبلين الدرقي الذي يحرر الثيروكسين وثالث يود الثيرونين. ولكن هذه التيروزينات الميودة لا تفرز إلى الدم ولكن يودها ينشطر عنها بفعل أنزيم نازع لليود deiodinase enzyme، الذي يحرر معظم اليود ويوفره ثانية لإعادة تدويره في الغدة لتكوين هرمونات درقية إضافية. وفي حالة الغياب الخلقي لهذا الأنزيم النازع لليود، يصبح الشخص معوزاً لليود، بسبب فشل عملية إعادة تدوير اليود هذه.

معدل الإفراز اليومي للثيروكسين وثالث يود الثيرونين. يشكل الثيروكسين في العادة حوالي 93% من الهرمونات التي تحررها الغدة الدرقية ويشكل ثالث يود الثيرونين 7% منها فقط. ولكن خلال الأيام القليلة اللاحقة، ينزع يود معظم الثيروكسين تدريجياً ليولد ثالث يود ثيرونين إضافي. ولهذا، فإن الهرمون الذي يوصل في النهاية إلى الأنسجة لاستعمالها هو ثالث يود الثيرونين بصورة رئيسية، ويبلغ مجموع ما يصل منه حوالي 35 ميكروغراماً يومياً. (وتتشكل 35 ميكروغراماً أخرى مما يسمى ثالث يود الثيرونين العكسي كل يوم بواسطة إزالة يود واحد من يودات الثيروكسين من الموضع الخاطىء على الجزيء، أي من القرب من نهايته الكربوكسيلية بدلاً من نهايته الهيدروكسيلية. ولكن ثالث يود الثيرونين العكسي هذا غير فعال بالمرة تقريباً ولذلك فإنه يتلف في النهاية).

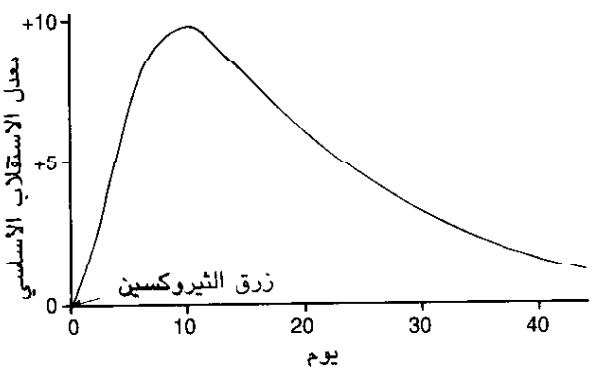
نقل الثيروكسين وثالث يود الثيرونين إلى الأنسجة

ارتباط الثيروكسين وثالث يود الثيرونين ببروتينات البلازما. عند دخول الثيروكسين وثالث يود الثيرونين إلى الدم يرتبط معظمهما، ما عدا 1% منهما، مباشرة مع عدة بروتينات بلازمية. وهما يرتبطان بصورة رئيسية مع الغلوبلين الرابط للثيروكسين thyroxine-binding globulin ولدرجة أقل كثيراً مع طليعة الألبومين الرابط للثيروكسين thyroxine-binding prealbumin والألبومين.

التحرير البطيء للثيروكسين وثالث يود الثيرونين إلى خلايا الأنسجة. تسبب هذه الألفة العالية لبروتينات الارتباط البلازمية لهرمونات الدرقية التحرير البطيء لهذه المواد ـ وخاصة الثيروكسين ـ إلى خلايا الأنسجة. ويُحرَّر نصف الثيروكسين الموجود في الدم إلى خلايا الأنسجة كل ستة أيام تقريباً، بينما يُحرَّر نصف ثالث يود الثيرونين ـ بسبب ألفته الأضعف ـ إلى الخلايا بمعدل يوم واحد تقريباً.

وعند دخول هذين الهرمونين إلى الخلايا يرتبطان ثانية مع بروتينات داخل الخلايا. ويرتبط الثيروكسين مرة أخرى بدرجة أشد من ارتباط ثالث يود الثيرونين. ولذلك فإنهما يخزنان، ولكن هذه المرة في الخلايا الوظيفية نفسها، فيستعملان ببطء خلال فترة أيام أو أسابيع.

كمون الهرمونات الدرقية ومدة عملها. بعد زرق كمية كبيرة من الثيروكسين إلى الإنسان، لايلاحظ في الواقع أي تأثير على سرعة الاستقلاب لمدة يومين أو ثلاثة أيام. ويبين ذلك أن هناك فترة كمون طويلة قبل أن تبدأ فعالية الثيروكسين بالظهور. ولكن متى ما بدأت الفعالية، فإنها تزداد تدريجياً وتصل إلى أقصاها خلال 10-12 يوماً، كما هو مبين في الشكل 76-4، ومن ثم تنقص بمعدل عمر نصفي يبلغ حوالي 15 يوماً، وقد تدوم بعض الفعالية لمدة 6 أسابيع إلى شهرين بعد ذلك.



الشكل 76-4. التأثير الطويل التقريبي على معدل الاستقلاب الأساسي الذي يتولد عن إعطاء جرعة واحدة كبيرة من الثيروكسين.

وتتم أفعال ثالث يود الثيرونين بأربعة أضعاف سرعة الثيروكسين مع فترة كمون تقصر لحد 6-12 ساعة، وتحدث أقصى فعاليته الخلوية خلال يومين إلى ثلاثة أيام.

ومن المحتمل أن معظم الكمون وفترة الفعالية الطويلة لهذين الهرمونين ينتجان عن ارتباطهما بالبروتينات في البلازما وفي خلايا الأنسجة بعد تحريرهما البطيء. ولكننا سنرى في دراستنا القادمة بأن بعض هذا الكمون يتولد عن الطريقة التي تقوم بها هذه الهرمونات بوظائفها في الخلايا نفسها.

وظائف الهرمونات الدرقية في الأنسجة

الهرمونات الدرقية تزيد انتساخ أعداد كبيرة من الجينات

يتكون التأثير العام للهرمون الدرقي من الانتساخ النووي لأعداد كبيرة من الجينات. ولهذا تزداد في الواقع في كل خلايا الجسم الأعداد الكبيرة من أنزيمات البروتين، والبروتينات البنيوية، والبروتينات الناقلة، والعديد من المواد الأخرى. وتكون النتيجة العامة لذلك زيادة شاملة في الفعاليات الوظيفية في كل أنحاء الجسم.

تحويل الثيروكسين إلى ثالث يود الثيرونين وتنشيط المستقبلات النووية. ينزع من الثيروكسين أيون يوديد واحد قبل تأثيره على الجينات لكي تزيد الانتساخ الجيني، فيتولد بذلك ثالث يود الثيرونين الذي له بدوره ألفة ارتباطية عالية جداً لمستقبلات الهرمون الدرقي داخل الخلايا. ونتيجة لذلك فإنه يكون 90% من جزيئات هرمونات الدرقية التي ترتبط مع المستقبلات بشكل ثالث يود الثيرونين، وحوالي 10% فقط بشكل ثيروكسين.

وتوجد مستقبلات هرمون الدرقية إما ملتصقة بخيوط الدنا (DNA) الجينية أو بالقرب منها. وتنشط هذه عند ارتباطها مع هرمون الدرقية وتبدأ عملية الانتساخ، فتتكون عند ذاك أعداد كبيرة من مختلف أنواع الرنا (RNA) الرسول. ويتلو ذلك خلال بضع دقائق إلى بضع ساعات ترجمة الرنا على الرياسات الهيولية لتوليد المئات من الأنواع الجديدة من البروتينات. ولكن لا تزداد كل البروتينات بنفس النسبة — إذ يزداد البعض منها قليلاً ويزداد البعض الآخر بما لا يقل عن ستة أضعاف ذلك. ويعتقد أن معظم، إن لم يكن كل، فعاليات الهرمونات الدرقية، تنتج من الوظائف الأنزيمية والوظائف الأخرى لهذه البروتينات الجديدة.

الأنواع المهمة من زيادة الفعالية الاستقلابية الخلوية

تزيد الهرمونات الدرقية الفعاليات الاستقلابية لكل أنسجة الجسم أو لكلها تقريباً. إذ من الممكن أن تزداد سرعة الاستقلاب الأساسي إلى ما يبلغ 60-100% فوق المستوى السوي عندما تفرز كميات كبيرة من الهرمونات، كما تُسَرَّع سرعة استهلاك الطعام كثيراً لتوليد الطاقة. وبالرغم من أن سرعة تكوين البروتينات تزداد، إلا أنه في نفس الوقت تزداد سرعة تقويضه أيضاً، وتزداد سرعة نمو الأشخاص الأحداث لدرجة عالية. وتستثار العمليات الفكرية للشخص، كما تزداد أنشطة معظم الغدد الصماء.

تاثير هرمونات الدرقية على المتقدّرات. عندما يعطى الثيروكسين أو ثالث يود الثيرونين إلى الحيوان، يزداد حجم متقدّرات mitochondria معظم خلاياه كما يزداد عددها أيضاً. وبالإضافة لذلك تزداد المساحة السطحية الكلية لأغشية المتقدرات بنسبة طردية تقريباً مع زيادة سرعة استقلاب كل الحيوان. ولهذا يصبح من الواضح تقريباً الاستنتاج بإن إحدى الوظائف الرئيسية للثيروكسين يمكن أن تكون بكل بساطة زيادة عدد المتقدرات ودرجة فعاليتها، وتزيد هذه بدورها من سرعة تكوين ثلاثي فسفات الأدينوزين (ATP) ليغذي الفعالية الخلوية بالطاقة. ولكن من الملاحظ أيضاً بأن زيادة عدد المتقدرات وأنشطتها يمكن أن تنتج من زيادة فعالية الخلايا، كما يمكن أيضاً أن تكون هي السبب في زيادتها.

وعند إدخال تراكيز عالية جداً من الهرمون الدرقي، فإن المتقدرات تنتفخ لدرجة عالية جداً ويحدث عند ذاك فك اقتران عملية الفسفرة المؤكسدة مع إنتاج كميات كبيرة من الحرارة ولكن القليل من ATP. ولكن من المشكوك فيه في الحالات الطبيعية أن تصل تراكيز هرمون الدرقية بأي حال من الأحوال لدرجة عالية كافية لتوليد هذا التأثير حتى عند الأشخاص المصابين بالانسمام الدرقي.