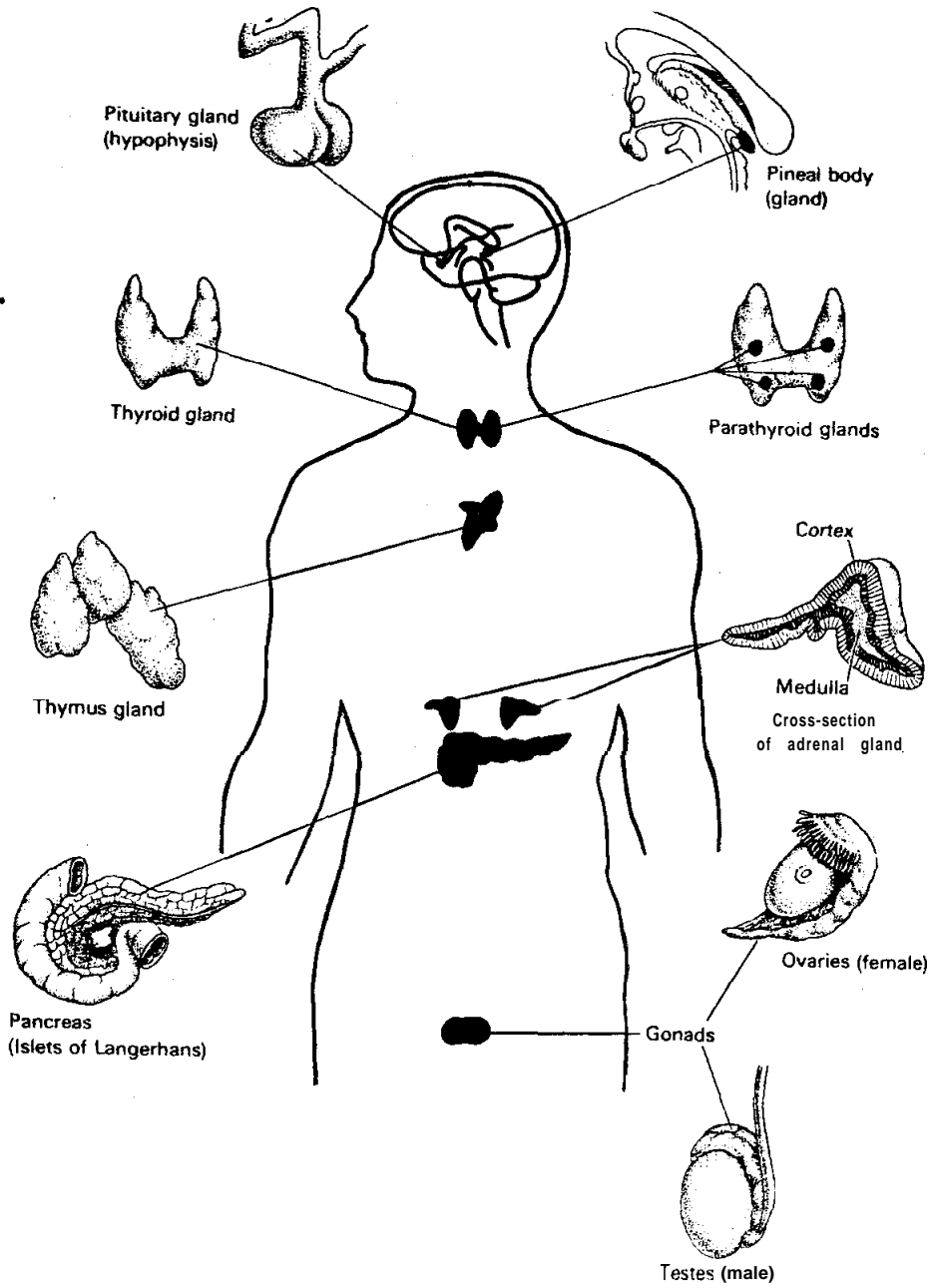


บทที่ 6 ฮอร์โมน (Hormones)

ในสัตว์ประเภทที่มีเซลล์มากกว่าหนึ่งเซลล์และมีอวัยวะหลายส่วนนั้น การทำงานของอวัยวะต่าง ๆ จะต้องมีการประสานกันอย่างดี โดยตัวที่ทำหน้าที่เป็นตัวประสานงานนั้น แบ่งออกได้เป็น 2 ประเภทใหญ่ ๆ คือ

1. ตัวประสานงานที่ส่งไปทางเส้นประสาท ได้แก่ กระแสประสาท (impulse)
2. ตัวประสานงานที่ส่งไปตามกระแสเลือด ได้แก่ สารที่เกิดจากการสันดาป (metabolite) และฮอร์โมน โดยสารที่เกิดจากการสันดาปนั้น จะพบได้ตลอดเวลาในกระแสเลือด และเมื่อจะทำหน้าที่เป็นตัวประสานงาน ก็จะเกิดการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นขึ้น ส่วนฮอร์โมนจะพบในกระแสเลือดเฉพาะเวลาที่มีการหลั่ง (secrete) ออกมาจากต่อมไร้ท่อ (endocrine gland) เท่านั้น

ฮอร์โมนเป็นสารเคมีซึ่งถูกสังเคราะห์ขึ้นจากต่อมไร้ท่อต่าง ๆ (รูปที่ 6 - 1) และเมื่อมีตัวมากระตุ้น ต่อมไร้ท่อเหล่านี้ก็จะหลั่งฮอร์โมนออกไปในกระแสเลือด ซึ่งจะขนส่งฮอร์โมนไปยังเซลล์เป้าหมาย (target cell) อีกทอดหนึ่ง

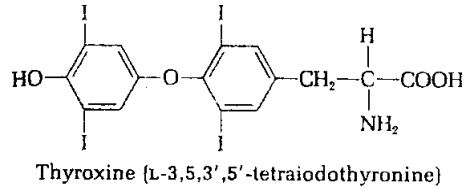
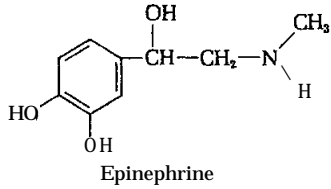


รูปที่ 6 - 1 ระบบต่อมไร้ท่อของมนุษย์

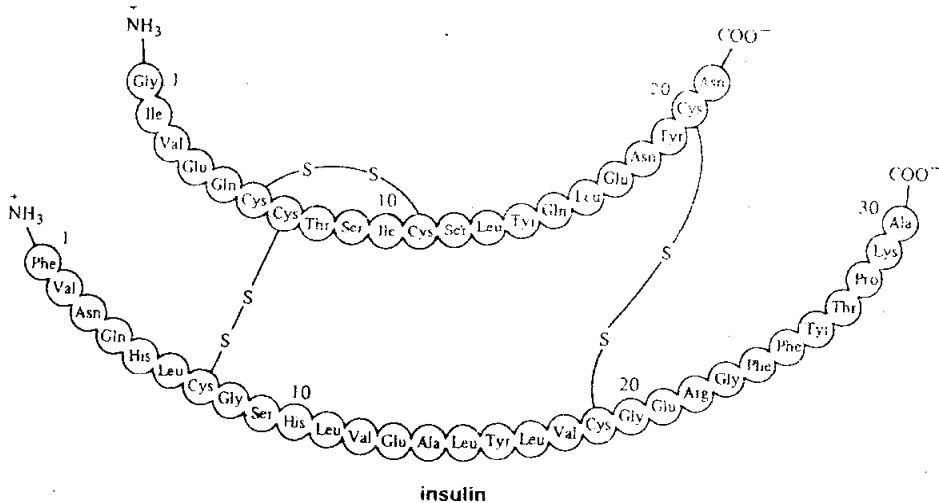
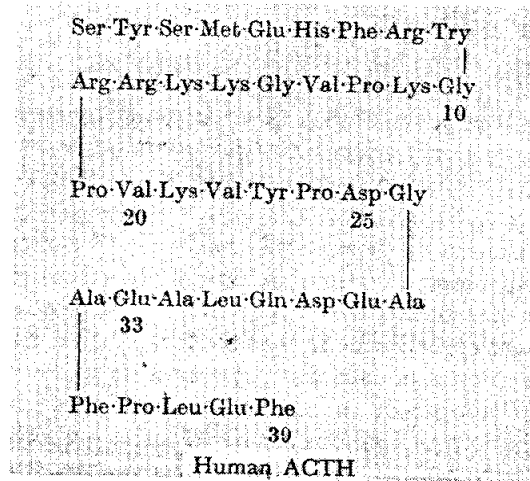
โครงสร้างทางเคมีของฮอร์โมน

โครงสร้างของฮอร์โมนจะมีความแตกต่างกันเป็น 3 ประเภท คือ

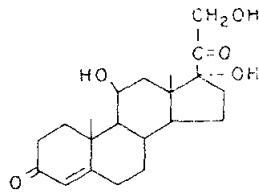
1. ฮอร์โมนประเภทที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นมาจากกรดอะมิโน ตัวอย่างเช่น อีพิเนฟริน (epinephrine) และไทรอกซีน (thyroxine) ซึ่งต่างก็เป็นอนุพันธ์ของไทโรซีน



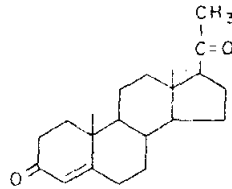
2. ฮอร์โมนประเภทที่เป็นโพลีเปปไทด์หรือโปรตีน ตัวอย่างเช่น อดรีโนคอร์ติโคโทรปิน (adrenocorticotropin, ACTH) และอินซูลิน



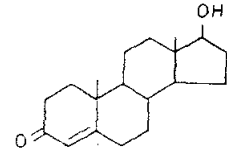
3. สเตอรอยด์ประเภทที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นจากโคเลสเตอรอล (cholesterol) ซึ่งได้แก่พวก สเตียรอยด์ (steroids) เช่น คอร์ติซอล (cortisol), โปรเจสเตอโรน (progesterone) และ เทสโทสเตอโรน (testosterone)



Cortisol



Progesterone



Testosterone

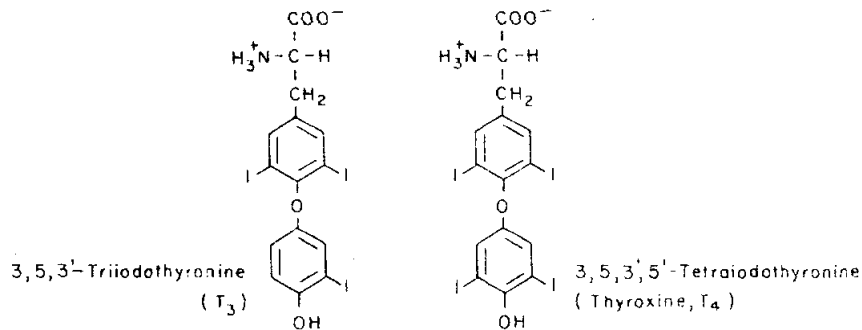
การสังเคราะห์ฮอร์โมน

ในบางครั้งต่อมไร้ท่อจะมีได้สังเคราะห์ฮอร์โมนขึ้นมาโดยตรง แต่จะสังเคราะห์ในรูปแบบของ สารเริ่มต้นที่เรียกว่าโปรฮอร์โมน (prohormone) ก่อน ซึ่งสารนี้แทบจะไม่มีคุณสมบัติของ ฮอร์โมนอยู่แล้ว โปรฮอร์โมนที่พบมี 2 ประเภท ได้แก่

1. ประเภทที่เป็นโพลีเปปไทด์ ซึ่งจะถูกลดเปลี่ยนให้เป็นฮอร์โมนต่อไปในเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการหลั่ง (secretory cell) และ
2. ประเภทที่เป็นโมเลกุล ซึ่งจะถูกลดเปลี่ยนให้เป็นฮอร์โมนต่อไปในเซลล์เป้าหมาย

ตัวอย่างของประเภทแรกพบในการสังเคราะห์อินซูลิน โดยพบว่าเริ่มแรกอินซูลินจะถูกสังเคราะห์ขึ้นที่ไรโบไซมของเบต้าเซลล์ ใน Islets of Langerhans ของตับอ่อน ในรูปของ โปรฮอร์โมนตัวหนึ่งคือพรีโปรอินซูลิน ซึ่งเป็นโพลีเปปไทด์สายเดี่ยว จากนั้นพรีโปรอินซูลิน จะถูกนำไปยัง endoplasmic reticulum แล้วกรดอะมิโน 23 ตัวทางปลายอะมิโนของสายโพลีเปปไทด์จะถูกตัดออก ก็จะทำให้เกิดการสร้างพันธะไดซัลไฟด์ขึ้น 3 พันธะ ได้เป็นโปรฮอร์โมน อีกตัวหนึ่ง คือโปรอินซูลิน ซึ่งจะถูกลดส่งต่อไปยัง golgi apparatus แล้ว ณ ที่นี้ส่วนเปปไทด์เชื่อม (connecting peptide) ก็จะถูกตัดออก เกิดเป็นอินซูลินขึ้น ซึ่งจะถูกลดเก็บไว้ในรูปที่ทำผลึกกับ Zn^{++} เมื่อระดับของกลูโคสในเลือดสูง ก็จะมีสัญญาณไปทำให้เกิดการหลั่งอินซูลินออกจาก golgi apparatus ผ่านเยื่อเซลล์ไปยังกระแสเลือด เพื่อทำหน้าที่ลดระดับของกลูโคสต่อไป

ไทรออร์โมนประเภทที่สอง พบในการสังเคราะห์ 3,5,3'-ไทรไอโอดไทโรนีน (3,5,3'-triiodothyronine, T₃) และไทรอ็อกซีน (T₄) ของต่อมไทรอยด์ ต่อมานี้จะหลั่งฮอร์โมน T₄ ออกสู่กระแสเลือดในปริมาณที่สูงกว่า T₃ มาก แต่ T₄ มีความว่องไวต่ำกว่า T₃ และพบว่า T₄ จะเป็นไทรออร์โมนของ T₃ โดยที่ T₄ จากต่อมไทรอยด์เมื่อไปถึงเซลล์เป้าหมายแล้ว จะต้องถูกเปลี่ยนให้เป็น T₃ ก่อน จึงจะไปแสดงผลต่อเมตาบอลิซึมของเซลล์เป้าหมายได้



กลไกการทำงานของฮอร์โมน

เมื่อฮอร์โมนถูกส่งไปถึงเซลล์เป้าหมายแล้ว ก็จะทำให้เกิดการจับตัวกับอวัยวะสัมผัสหรือรีเซปเตอร์ (receptor) ก่อน แล้วจึงจะส่งผลต่าง ๆ กับเซลล์เป้าหมายนี้ได้ ฮอร์โมนสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 จำพวก ตามชนิดของเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นหลังจากจับตัวกับรีเซปเตอร์แล้ว คือ

1. ฮอร์โมนบางชนิด เช่น พวกที่เป็นเปปไทด์ฮอร์โมนทั้งหมด ตัวอย่างได้แก่ อินซูลิน, กลูคากอน (glucagon) และฮอร์โมนจากต่อมพิทูอิทารี (pituitary gland) รวมทั้งพวกแคทโคลามีน (catecholamine) และพรอสตาแกลนดิน (prostaglandin) จะมีผลขั้นแรกต่อคุณสมบัติของเยื่อหุ้มเซลล์เป้าหมาย (target plasma membrane)

2. ฮอร์โมนบางชนิด เช่น T₃ จากต่อมไทรอยด์ และสเตียรอยด์ฮอร์โมนทั้งหมด จะสามารถเข้าไปในไซโตซอลของเซลล์เป้าหมายได้ จากนั้นจะเข้าไปแสดงผลในนิวเคลียส โดยไปเปลี่ยนแปลงอัตราเร็วของการทำงานของยีน

ผลของฮอร์โมนที่เชื่อมเซลล์เป้าหมาย

ฮอร์โมนที่มีผลต่อคุณสมบัติของเยื่อหุ้มเซลล์นั้น อาจทำได้โดย

1. กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์อะดีนีนเลทไซเคเลส (adenylate cyclase) ให้สร้าง cAMP ขึ้น แล้ว cAMP จะเป็นตัวทำหน้าที่ภายในเซลล์เป้าหมายแทนฮอร์โมนอีกทอดหนึ่ง ตัวอย่างของฮอร์โมนในกรณีนี้ได้แก่ อีพิเนฟริน และกลูคากอน

2. กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์กัวนิเลทไซเคเลส (guanylate cyclase) ให้สร้าง cGMP ขึ้นเพื่อทำงานแทนฮอร์โมนต่อไป

cAMP และ cGMP เป็นนิวคลีโอไทด์วงปิด (cyclic nucleotide) เพียงสองตัวเท่านั้นที่จะมีผลเกี่ยวข้องกับการทำงานของฮอร์โมนในยูคาริโอท โดยที่ปริมาณของ cAMP จะสูงกว่าปริมาณของ cGMP ประมาณ 10-50 เท่า และพบว่าฮอร์โมนส่วนมากจะใช้ cAMP ในการทำงานมากกว่าที่จะใช้ cGMP

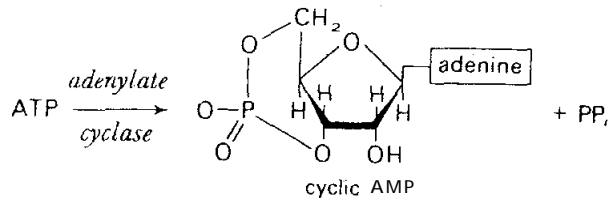
3. เปลี่ยนแปลงการซึมผ่านของเยื่อหุ้มเซลล์ (membrane permeability) ตัวอย่างเช่น อินซูลิน จะไปช่วยเพิ่มให้กลูโคสและกรดอะมิโนซึมผ่านเยื่อหุ้มเข้าไปในเซลล์บางชนิดได้มากขึ้น หรือแคลโคลามีनจะทำให้อนุมูลแคลเซียมผ่านเข้าไปในเซลล์ได้มากขึ้น เป็นต้น

ผลของฮอร์โมนที่มีต่อการทำงานของยีน

ฮอร์โมนประเภทที่สามารถผ่านเข้าไปในเซลล์เป้าหมายได้นั้น จะเข้าไปรวมตัวกับรีเซปเตอร์ในไซโตซอลก่อน จากนั้นคอมเพล็กซ์ที่ได้จะเข้าไปยังนิวเคลียส เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างขึ้น แล้วจึงจับตัวกับสาย DNA ซึ่งจะมีผลไปเพิ่มความว่องไวของเอนไซม์ RNA โพลีเมอเรส ในขบวนการทรานสคริปชัน ทำให้ได้ผลสุดท้ายคือเกิดการสร้างโปรตีนเพิ่มมากขึ้น

เอนไซม์อะดีนีนเลทไซเคเลสและ cAMP

ฮอร์โมนส่วนมากที่มีรีเซปเตอร์อยู่ที่เยื่อหุ้มเซลล์เป้าหมายนั้น เมื่อฮอร์โมนจับตัวกับรีเซปเตอร์แล้ว จะไปกระตุ้นให้เอนไซม์อะดีนีนเลทไซเคเลสที่ผิวในของเยื่อหุ้มเซลล์เกิดความว่องไวขึ้น ทำให้เกิดปฏิกิริยาการสร้าง cAMP จาก ATP



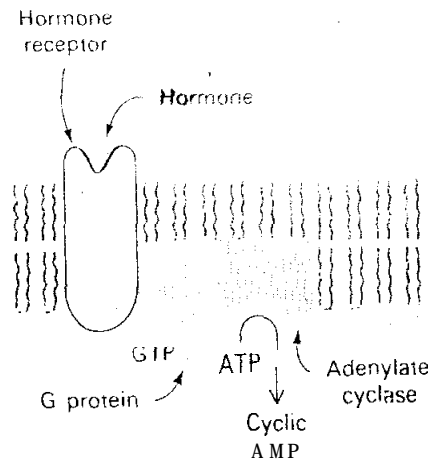
cAMP ที่เกิดขึ้นจะเป็นตัวสื่อสาร (messenger) แทนฮอร์โมน ซึ่งไม่จำเป็นต้องเข้าไปทำงานด้วยตัวเองภายในเซลล์เป้าหมายเลย แต่ก็สามารถควบคุมเมตาบอลิซึมต่างๆ ของเซลล์เป้าหมายได้โดยอาศัยการทำงานของ cAMP ตัวอย่างของฮอร์โมนที่ใช้ cAMP ทำงานแทนนี้ก็เช่น กลูคากอน อีพิเนฟริน วาโซเพรสซิน (vasopressin) เป็นต้น ฮอร์โมนเหล่านี้ถูกเรียกว่าเป็นตัวสื่อสารตัวแรก (first messenger) และ cAMP จะเป็นตัวสื่อสารตัวที่สอง (second messenger)

cAMP จะทำงานโดยไปเพิ่มหรือลดความว่องไวของเอนไซม์ที่ใช้ในขบวนการต่างๆ ทำให้ขบวนการเหล่านั้นเกิดได้มากขึ้นหรือน้อยลง ตัวอย่างเช่น ช่วยให้เกิดการสลายสารที่ให้พลังงานแก่ร่างกาย ช่วยเพิ่มการหลั่งกรดเกลือของกระเพาะอาหาร ช่วยทำให้เม็ดสีของเมลานินกระจายออกไป และช่วยทำให้เกล็ดเลือดที่มารวมตัวกันอยู่นั้นมีจำนวนลดน้อยลง

กลไกการทำงานของอดีนีนเลทไซเคลส

จากที่กล่าวมาแล้วว่าฮอร์โมนจะจับตัวกับรีเซปเตอร์ที่ผิวนอกของเยื่อหุ้มเซลล์เป้าหมายแล้วจะมีผลไปกระตุ้นเอนไซม์อดีนีนเลทไซเคลสที่ผิวในของเยื่อหุ้มเซลล์ได้นั้น การกระตุ้นเอนไซม์นี้มิได้เกิดจากการรวมตัวระหว่างฮอร์โมนและรีเซปเตอร์โดยตรง แต่เป็นผลเนื่องมาจากโปรตีนอีกตัวหนึ่งซึ่งถูกเรียกว่าโปรตีน G (G protein) ทั้งนี้เพราะโปรตีนตัวนี้สามารถจับกับนิวคลีโอไทด์ที่มีเบสกวีนีนได้ โปรตีน G จะทำหน้าที่เป็นตัวกลางระหว่างฮอร์โมนรีเซปเตอร์และอดีนีนเลทไซเคลส โดยเมื่อเวลาที่ฮอร์โมนมีระดับต่ำและไม่เกิดการจับตัวที่รีเซปเตอร์นั้น โปรตีน G ส่วนใหญ่จะอยู่ในรูปที่เกิดคอมเพล็กซ์กับ GDP ซึ่งไม่มีความว่องไว ดังนั้นก็จะไม่ไปกระตุ้นการทำงานของอดีนีนเลทไซเคลส แต่ถ้าเมื่อไรที่ฮอร์โมนมีระดับสูงขึ้น และไปจับตัวที่รีเซปเตอร์แล้ว ฮอร์โมน-รีเซปเตอร์คอมเพล็กซ์จะทำให้โปรตีน G จับตัวกับ GTP (รูปที่ 6-2) แล้วสามารถไปกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์นี้ได้ ดังนั้นจะเห็นว่าโปรตีน G จะเป็น

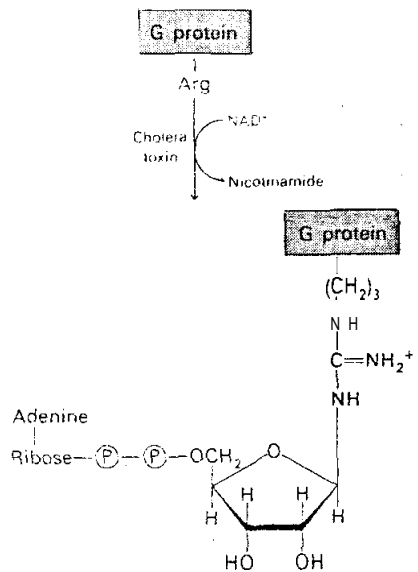
โปรตีนที่ควบคุมความว่องไวของเอนไซม์อดีนีนเลทไซเคลสโดยตรง



รูปที่ 6-2 กลไกการกระตุ้นเอนไซม์อดีนีนเลทไซเคลส โดยโปรตีน G

การทำงานของอดีนีนเลทไซเคลสที่เกี่ยวข้องกับเรื่องของโรคภัยไข้เจ็บก็คืออหิวาตกโรค โรคนี้เกิดจากแบคทีเรียชนิดแกรมลบ (gram - negative bacteria) ตัวหนึ่งคือ *Vibrio cholerae* ซึ่งสามารถสร้างสารพิษอหิวาต์ (cholera toxin) ได้ สารพิษนี้จะกระตุ้นให้อดีนีนเลทไซเคลสที่เซลล์บุผนังลำไส้เล็กทำงานได้เพิ่มขึ้น ดังนั้นปริมาณ cAMP ในบริเวณนี้ก็จะสูงขึ้นอย่างผิดปกติ ซึ่งจะมีผลไปทำให้เกิดการขับอนุโมลโซเดียมและน้ำออกมาในลำไส้เพิ่มขึ้นมาก ทำให้เกิดอาการท้องร่วงอย่างรุนแรง อาจถึงขั้นเกิดการช็อคและตายได้

เชื้อพิษอหิวาต์จะทำงานโดยไปกระตุ้นปฏิกิริยาระหว่างโปรตีน G กับ NAD^+ (รูปที่ 6-3) ทำให้เกิดการเคลื่อนย้ายส่วน ADP-ไรโบสจาก NAD^+ มาต่อกับส่วนอาร์จินีนของโปรตีน G โปรตีน G ที่ถูกดัดแปลงนี้ จะหมดความสามารถในการควบคุมการทำงานของอดีนีนเลทไซเคลส กล่าวคือจะทำให้คอมเพล็กซ์ระหว่างตัวโปรตีนและกัวนิลนิวคลีโอไทด์ อยู่ในรูปของโปรตีน G-GTP เพียงรูปเดียวเท่านั้น ดังนั้นอดีนีนเลทไซเคลสก็จะถูกกระตุ้นให้สร้าง cAMP ขึ้นตลอดเวลา แม้ว่าจะไม่มีฮอร์โมนอยู่ก็ตาม



รูปที่ 6-3 การทำงานของเชื้อพิษอหิวาต์ ในการกระตุ้นโปรตีน G และ NAD^+

ฮอร์โมนของมนุษย์

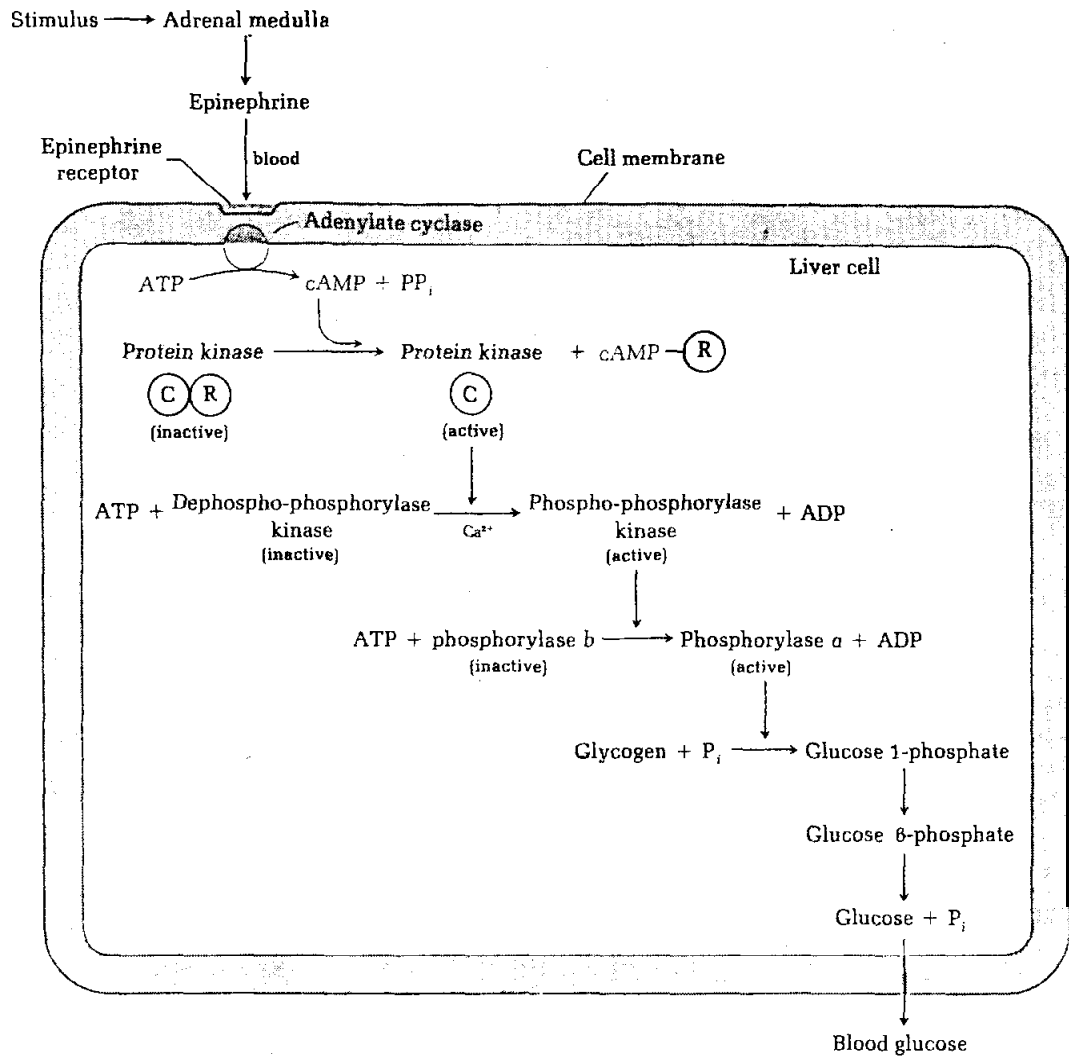
ฮอร์โมนในมนุษย์มีมากมายหลายชนิด ทั้งนี้เพราะมนุษย์มีต่อมไร้ท่ออยู่มากดังแสดงในรูปที่ 6-1 และแต่ละต่อมก็สามารถผลิตฮอร์โมนได้มากกว่าหนึ่งชนิด ในที่นี้จะยกตัวอย่างเฉพาะบางชนิดเท่านั้น

1. ฮอร์โมนจากต่อมไทรอยด์ ตัวที่มีความอ่อนไหวมากได้แก่ T_3 ซึ่งจะช่วยป้องกันโรคคอพอก

2. ฮอร์โมนจากต่อมหมวกไต เช่นอีพิเนฟรินและสเตรอยด์ฮอร์โมน

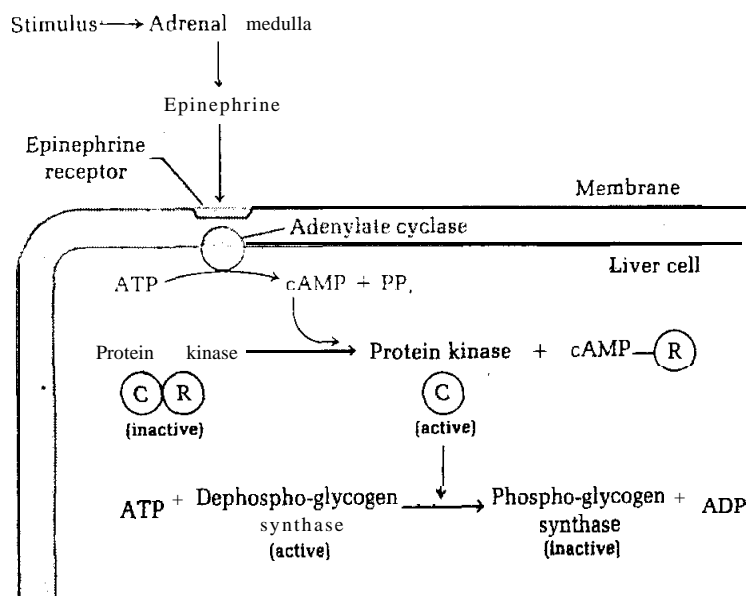
อีพิเนฟรินจะทำหน้าที่กระตุ้นให้กลัยโคเจนในตับสลายตัวเป็นกลูโคสออกสู่กระแสเลือด และจะยับยั้งการสังเคราะห์กลัยโคเจนในตับด้วย สำหรับการกระตุ้นให้กลัยโคเจนสลายตัวนั้นเกิดขึ้นโดย เมื่อมีสัญญาณส่งไปยังต่อมหมวกไตให้หลั่งอีพิเนฟรินออกมา อีพิเนฟรินก็จะถูกส่งไปตามกระแสเลือดจนถึงผิวหนังของเซลล์เป้าหมาย ซึ่งได้แก่เซลล์ตับ (รูปที่ 6-4) แล้วเกิดการจับตัวกับรีเซปเตอร์ ทำให้อดีนีนเลทไซเคลสถูกกระตุ้นโดยกลไกตามที่กล่าวมาแล้ว เกิด

เป็น cAMP ขึ้นซึ่งจะสามารถไปจับตัวกับหน่วยควบคุมย่อย (regulatory subunit) ของโปรตีนไคเนส (protein kinase) ได้ และทำให้บริเวณเร่งของเอนไซม์นี้หลุดออกไป เกิดเป็นโปรตีนไคเนสที่ว่องไวขึ้น ซึ่งจะไปกระตุ้นให้เอนไซม์ฟอสฟอริเลสไคเนส (phosphorylase kinase) จากรูปที่ไม่ว่องไวเปลี่ยนเป็นรูปที่ว่องไว แล้วฟอสฟอริเลสไคเนสที่ว่องไวก็จะไปเปลี่ยนฟอสฟอริเลสบีให้เป็นฟอสฟอริเลสเอ อันเป็นเอนไซม์ที่จะถูกใช้ในการสลายกลัยโคเจนให้เป็นกลูโคส-1-ฟอสเฟต ซึ่งจะถูกเปลี่ยนต่อไปจนได้กลูโคสอิสระเกิดขึ้นในตับ แล้วซึมออกสู่กระแสเลือดต่อไป



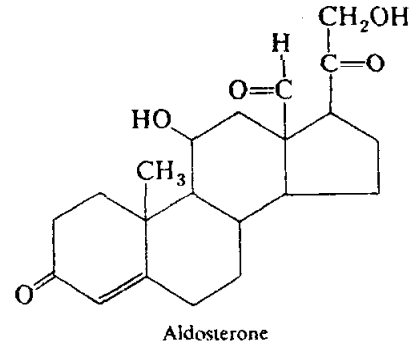
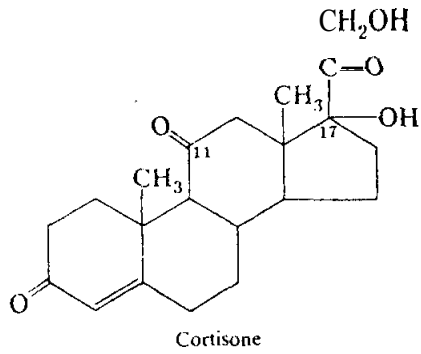
รูปที่ 6-4 การสลายกลัยโคเจนในตับให้ได้เป็นกลูโคส โดยการกระตุ้นของฮอร์โมนอีพิเนฟริน

สำหรับการยับยั้งการสังเคราะห์ไกลโคเจนนั้น ขั้นตอนต้น ๆ ก็จะคล้ายคลึงกับในกรณีแรก คือ อีพิเนฟรินจะทำให้เกิด cAMP ขึ้น แล้ว cAMP ไปทำให้ได้โปรตีนไคเนสที่ว่องไว จากนั้นจะแตกต่างกันคือ โปรตีนไคเนสจะกระตุ้นปฏิกิริยาการเปลี่ยนเอนไซม์ไกลโคเจนซินเทส (glycogen synthase) ให้ไปอยู่ในรูปที่ไม่ว่องไว (รูปที่ 6-5) ทำให้การสังเคราะห์ไกลโคเจนในตับเกิดขึ้นไม่ได้ อีพิเนฟรินนอกจากจะมีผลที่ตับแล้ว ยังมีผลต่อเซลล์กล้ามเนื้อด้วย



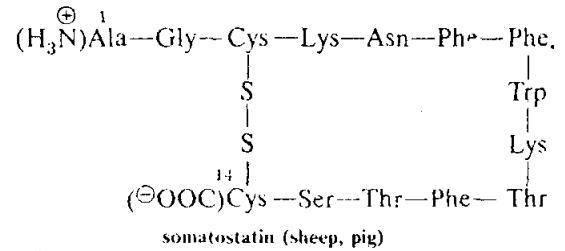
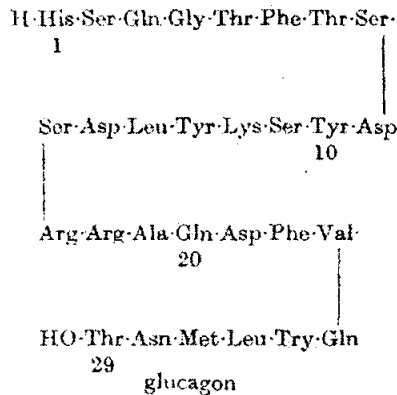
รูปที่ 6-5 การยับยั้งการสังเคราะห์ไกลโคเจนในตับ โดยฮอร์โมนอีพิเนฟริน

สเตียรอยด์ฮอร์โมนของต่อมหมวกไต บางครั้งจะถูกเรียกว่าคอร์ติคอยด์ (corticoids) ซึ่งมีทั้งหมดมากกว่า 30 ชนิด แต่จะมีเพียงไม่กี่ชนิดเท่านั้นที่มีความว่องไวในการทำงาน คอร์ติคอยด์ที่ว่องไวแบ่งได้เป็นสองประเภทตามหน้าที่คือ กลูโคคอร์ติคอยด์ (glucocorticoids) ซึ่งทำหน้าที่ควบคุมการใช้กลูโคสของร่างกาย ตัวอย่างได้แก่ คอร์ติโซน (cortisone) ประเภทที่สองคือมิเนอร์อัลโคคอร์ติคอยด์ (mineralocorticoids) พวกนี้ทำหน้าที่ควบคุมระดับของ NaCl และน้ำในร่างกาย ตัวอย่างได้แก่ อัลโดสเตอโรน (aldosterone) เป็นต้น



3. ฮอร์โมนจากตับอ่อน มีสามชนิดด้วยกันคือ อินซูลิน กลูคากอน และโซมาโตสแตติน (somatostatin) ฮอร์โมนทั้งสามนี้จะถูกสังเคราะห์ขึ้นจากกลุ่มเซลล์ที่เรียกว่า Islets of Langerhans โดยอินซูลินจะถูกสร้างจากเบต้าเซลล์ กลูคากอนถูกสร้างขึ้นจากอัลฟาเซลล์และโซมาโตสแตตินถูกสร้างจาก D เซลล์ของ Islets of Langerhans

อินซูลินและกลูคากอนทำหน้าที่ควบคุมเมตาบอลิซึมของกลูโคส คือถ้าระดับกลูโคสในเลือดต่ำ (ระดับปกติของน้ำตาลในเลือดเท่ากับ 80 มิลลิกรัม/100 มิลลิลิตร) อัลฟาเซลล์จะหลั่งกลูคากอนออกไปเพื่อกระตุ้นอินซูลินเลทไซเคลสในตับ แล้วจะเกิดปฏิกิริยาไกลูโคโนเจเนซิส ทำให้กลัยโคเจนสลายตัวเป็นกลูโคส ออกสู่กระแสเลือดต่อไป กลูคากอนจะแสดงผลที่ตับและ adipose tissue



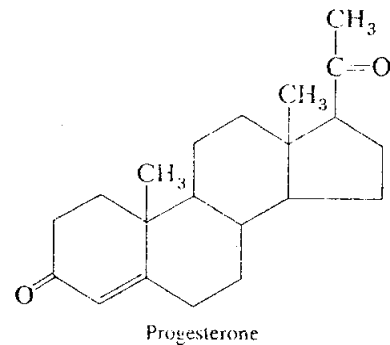
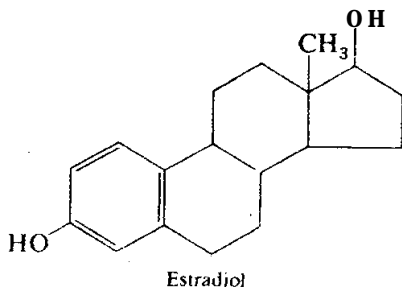
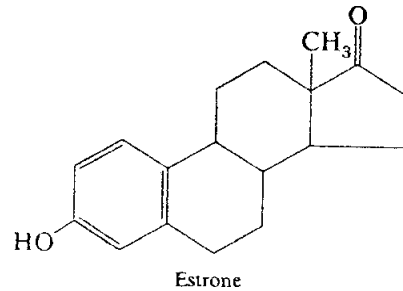
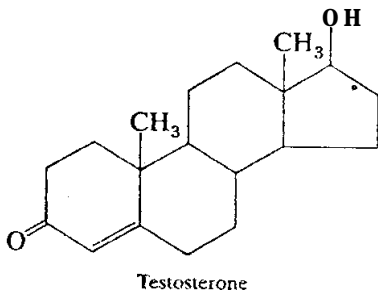
ส่วนอินซูลินจะแสดงผลที่ตับ, adipose tissue และเซลล์กล้ามเนื้อ โดยถ้ามีกลูโคสในเลือดสูง อินซูลินก็จะถูกหลั่งออกจากเบต้าเซลล์ เพื่อไปลดระดับน้ำตาลโดยจะเพิ่มการขนส่งกลูโคส

จากกระแสเลือด ไปยังเซลล์กล้ามเนื้อและเซลล์ไขมัน เซลล์เหล่านี้ก็จะนำเอากลูโคสที่ได้ไปใช้ หรือเปลี่ยนเก็บไว้ในรูปของไกลโคเจนต่อไป

สำหรับโซมาโตสเตติน จะไม่มีหน้าที่เกี่ยวข้องกับเมตาบอลิซึมของกลูโคสเลย ฮอร์โมนตัวนี้ทำหน้าที่ยับยั้งการหลั่งของฮอร์โมนอื่น ๆ หลายตัว ซึ่งรวมทั้งอินซูลินและกลูคากอนด้วย

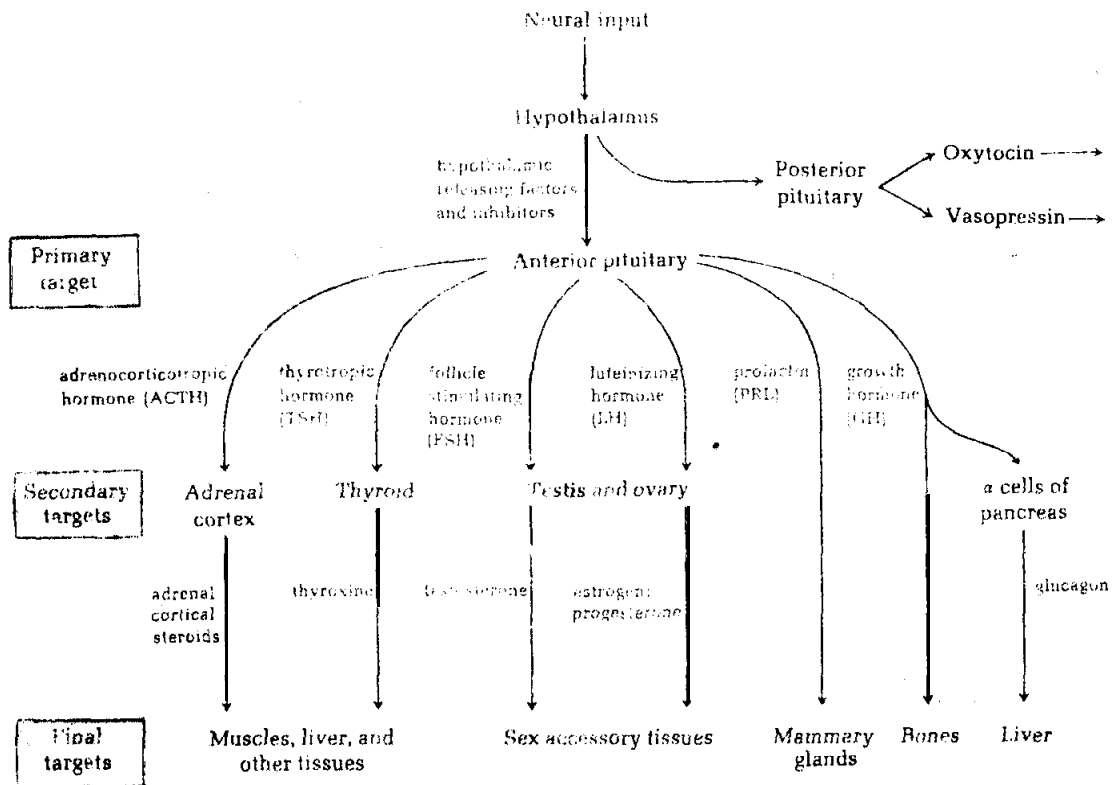
4. ฮอร์โมนจากต่อมสร้างเชื้อสปีพันท์ (gonads) ถ้าเป็นในเพศชายก็คืออัณฑะ (testis) และในเพศหญิงคือรังไข่ (ovary) อัณฑะทำหน้าที่สองประการคือ สร้างเชื้อเพศชาย (sperm) และสร้างฮอร์โมนเพศชาย เช่น เทสโทสเตอโรน ฮอร์โมนตัวนี้ทำให้วัยวะเพศชายเกิดการเจริญเติบโต และยังช่วยสร้างลักษณะทางเพศให้กับชายหนุ่มด้วย เช่นทำให้ผู้ชายมีโครงสร้างของกระดูกและกล้ามเนื้อแข็งแรงกว่าผู้หญิง

รังไข่จะทำหน้าที่สร้างฮอร์โมนที่สำคัญให้แก่ผู้หญิง เช่น โปรเจสเตอโรน (progesterone) อีสโตรน (estrone) และอีสตราไดออล (estradiol) ฮอร์โมนเหล่านี้จะทำหน้าที่สร้างไข่ขึ้นในรังไข่ และโปรเจสเตอโรนยังช่วยทำให้ผนังมดลูกเกิดการเปลี่ยนแปลงให้เหมาะสมในกรณีที่ผู้หญิงเกิดตั้งครรภ์ขึ้นด้วย



การควบคุมการสังเคราะห์และการหลั่งฮอร์โมน

ฮอร์โมนทำหน้าที่ควบคุมเมตาบอลิซึมต่างๆ ของร่างกาย โดยไปเร่งหรือยับยั้งให้ขบวนการเหล่านั้นเกิดได้มากขึ้นหรือน้อยลง ดังนั้นการทำงานของฮอร์โมนเหล่านี้จะต้องถูกควบคุมอย่างรัดกุม เพื่อไม่ให้ขบวนการทั้งหลายเกิดมากหรือน้อยจนผิดปกติไป การควบคุมฮอร์โมนนี้จะควบคุมที่การสังเคราะห์และการหลั่ง ซึ่งตัวควบคุมได้แก่ต่อมพิทูอิทารี ขั้นตอนในการควบคุมแบ่งได้เป็น 3 ขั้นตอนคือ



รูปที่ 6-6 ขั้นตอนการควบคุมการสังเคราะห์และการหลั่งฮอร์โมน

ขั้นตอนแรก เริ่มจากเมื่อกระแสประสาทส่งมาถึงไฮโปทาลามัส (hypothalamus) ก็จะทำให้เกิดการหลั่งฮอร์โมนออกมาจำนวนเล็กน้อย (รูปที่ 6-6) เรียกว่าแฟคเตอร์ปลดปล่อย (releasing factors) ซึ่งจะผ่านลงไปตามเส้นประสาทจนถึงต่อมพิทูอิทารีส่วนหน้า (anterior pituitary gland) อันเป็นเป้าหมายแรก (primary target) แล้วจะไปกระตุ้นให้เกิดการปล่อยฮอร์โมนพิเศษออกมาจากต่อมพิทูอิทารีส่วนหน้านี้ ตัวอย่างเช่น แฟคเตอร์ปลดปล่อยไทรโอโทร

ป็น (thyrotropin releasing factor) จะกระตุ้นให้มีการปล่อยไทรโอโทรปิกฮอโมน (thyrotropic hormone) ออกมา

นอกจากแฟคเตอร์ปลดปล่อยแล้ว ไฮโปทาลามัสยังสามารถหลั่งแฟคเตอร์ยับยั้ง (inhibitory factors) ซึ่งสามารถยับยั้งการปล่อยฮอโมนบางตัวจากต่อมพิทูอิทารีได้ด้วย และยังหลั่งฮอโมนอื่นได้อีกสองตัวคือ ออกซีโตซิน (oxytocin) กับวาโซเพรสซิน ออกซีโตซินทำหน้าที่ควบคุมการหลั่งน้ำนมในหญิงมีครรภ์ ส่วนวาโซเพรสซินจะควบคุมความสมดุลของระดับน้ำในร่างกาย ฮอโมนทั้งสองตัวนี้จะจับกับโปรตีนเล็ก ๆ ตัวหนึ่งคือนิวโรไฟซิน (neurophysins) แล้วจะผ่านไปยังต่อมพิทูอิทารีส่วนหลัง (posterior pituitary gland) จากนั้นจึงออกสู่กระแสเลือดต่อไป

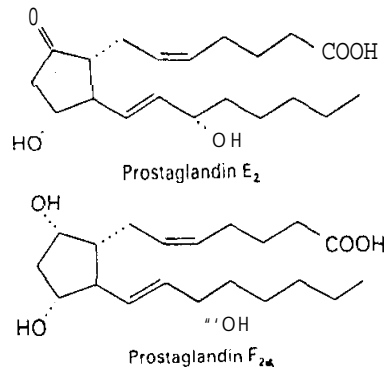
ขั้นตอนที่สอง ฮอโมนจากต่อมพิทูอิทารีส่วนหน้า จะผ่านตามระบบเส้นเลือด ไปสู่เป้าหมายที่สอง (secondary target gland) เช่นไทรโอโทรปิกฮอโมนก็จะไปยังเป้าหมายที่สองคือต่อมไทรอยด์

ขั้นตอนที่สาม ต่อมต่าง ๆ ที่เป็นเป้าหมายที่สอง จะถูกกระตุ้นให้สร้างฮอโมนเฉพาะตัวขึ้น ซึ่งจะไปแสดงผลที่เป้าหมายสุดท้าย (final target tissue) ต่อไป เช่นต่อมไทรอยด์ก็จะสร้างฮอโมนไทรอกซีนขึ้น เพื่อไปแสดงผลที่กล้ามเนื้อ ตับ และเนื้อเยื่ออื่น ๆ เป็นต้น

สารที่คล้ายคลึงกับฮอโมน (hormonelike substance)

พวกที่สำคัญที่สุดคือพรอสตาแกลนดิน (prostaglandins) อันเป็นอนุพันธ์วงปิดของกรดไขมันที่มีคาร์บอน 20 ตัว พรอสตาแกลนดินชนิดที่ได้รับความสนใจอย่างมากได้มาจากกรดไขมันจำเป็นชื่ออาราชิโดนิก (arachidonic acid) แม้ว่าพรอสตาแกลนดินจะเป็นที่รู้จักกันมานานตั้งแต่คริสต์ศตวรรษ 1930 แต่ความรู้ที่ว่าสารพวกนี้มีความว่องไวในปฏิกิริยาต่าง ๆ อย่างกว้างขวางนั้น เพิ่งจะมาแพร่หลายในคริสต์ศตวรรษ 1960 และเมื่อศึกษาสารพวกนี้รวมทั้งอนุพันธ์มาก ๆ เข้า ก็ทำให้ทราบว่าพรอสตาแกลนดินซึ่งเดิมคิดว่าผลิตเฉพาะที่ต่อมลูกหมาก (prostate gland) นั้นแท้จริงแล้วจะถูกผลิตในเนื้อเยื่อส่วนใหญ่ของร่างกาย ดังนั้นสารนี้จึงมีผลต่อระบบอวัยวะแทบทุกส่วน โดยจะควบคุมกล้ามเนื้อเรียบและความดันเลือด พรอสตาแกลนดินแต่ละตัวมักจะทำงาน

ตรงข้ามกัน ตัวอย่างเช่น พรอสตาแกลนดิน E_2 (PGE_2) ขยายหลอดเลือดและหลอดเลือดใหญ่ ส่วนพรอสตาแกลนดิน $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) ทำให้บริเวณทั้งสองนี้หดตัว พรอสตาแกลนดินมี half-life น้อยกว่าหรือเท่ากับ 5 นาทีในเลือด และประมาณ 30 วินาทีในน้ำเกลือ และสารพวกนี้จะถูกเปลี่ยนแปลง (metabolized) ไประหว่างทางที่จะไปสู่ปอด ในทางการแพทย์ พรอสตาแกลนดิน

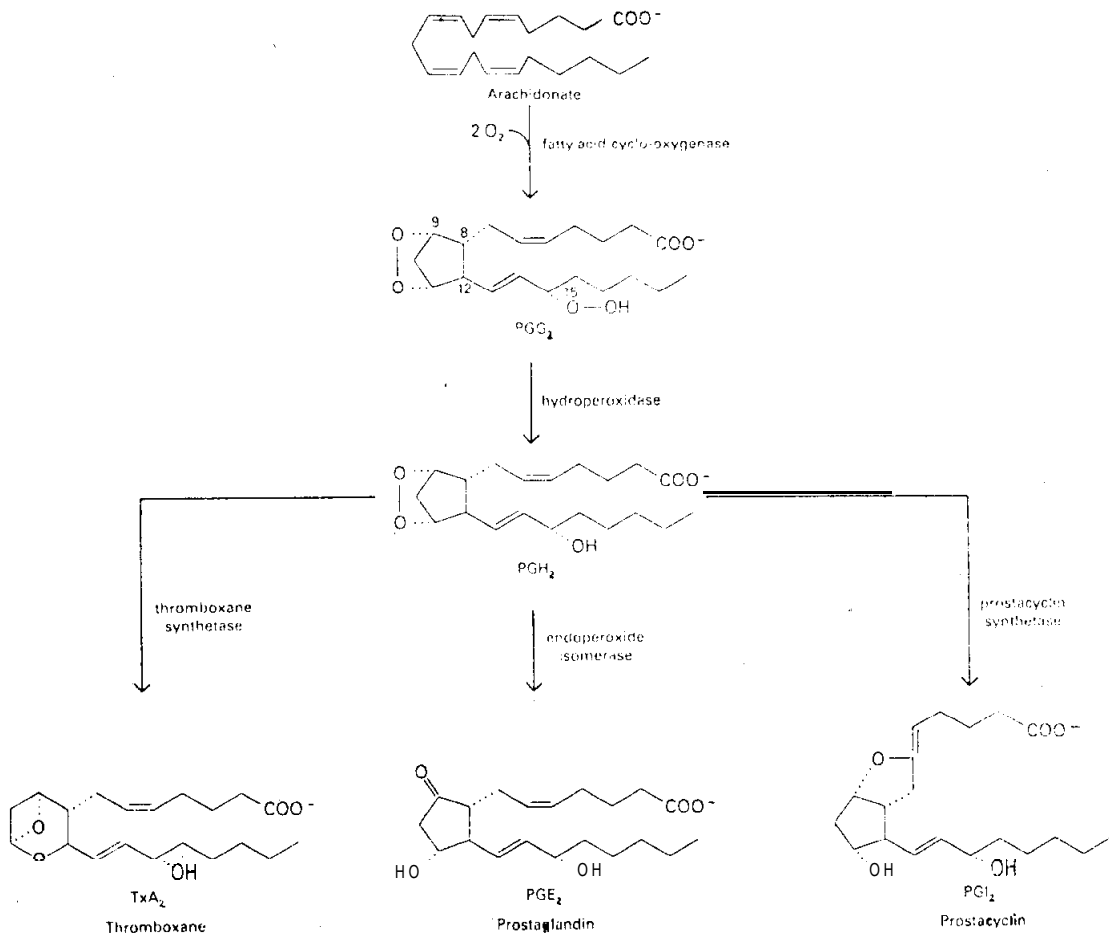


เป็นสารที่มีสรรพคุณทางบำบัดรักษาอย่างสูง ตัวอย่างของการประยุกต์สารพวกนี้ไปใช้ประโยชน์ทางยา ก็เช่น ใช้ในการรักษาโรคความดันโลหิตสูง การเกิดลิ่มเลือดในเส้นเลือดแดงใหญ่ของหัวใจ โรคหืด อาการข้ออักเสบที่เกิดจากการแพ้ยา อาการบวม น้ำ กรดและแผลในกระเพาะอาหาร เลือดคั่งในจมูก พรอสตาแกลนดินบางตัวยังช่วยในการคลอดบุตรของหญิงมีครรภ์ด้วย นับแต่คริสต์ศักราช 1964 เมื่อ Samuelsson และคณะได้ค้นพบว่า กรดอะราชิโดนิกเป็นสารเริ่มต้นในการสังเคราะห์ PGE_2 จากนั้นเป็นต้นมาก็มีการวิจัยต่อ ๆ มา ซึ่งได้ค้นพบความสำคัญทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ของสารประเภทนี้เพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ

แม้ว่าพรอสตาแกลนดินจะเหมือนฮอร์โมนในแง่การออกฤทธิ์ แต่จะต่างกับฮอร์โมนตรงที่สามารถถูกสังเคราะห์ขึ้นได้ในเซลล์ทุกชนิดที่สารนี้ไปออกฤทธิ์ นอกจากนี้พรอสตาแกลนดินจะถูกสังเคราะห์ขึ้นก็เมื่อต้องการใช้ และจะไม่ถูกเก็บไว้ในเนื้อเยื่อ รูปที่ 6-7 แสดงขบวนการสังเคราะห์พรอสตาแกลนดิน 3 ประเภทจากกรดอะราชิโดนิก โดยที่ปฏิกิริยาแรกซึ่งเป็นปฏิกิริยาที่สำคัญของขบวนการ จะให้ตัวกลางตัวหนึ่งซึ่งเป็นเอ็นโดเปอร์ออกไซด์วงปิด (cyclic endoperoxide) ปฏิกิริยานี้จะถูกกระตุ้นด้วยเอนไซม์ fatty acid cyclo-oxygenase ซึ่งเป็นส่วนประกอบหนึ่งของ prostaglandin synthetase complex โดยที่เอนไซม์นี้จะเร่งให้มีการเติมออกซิเจน

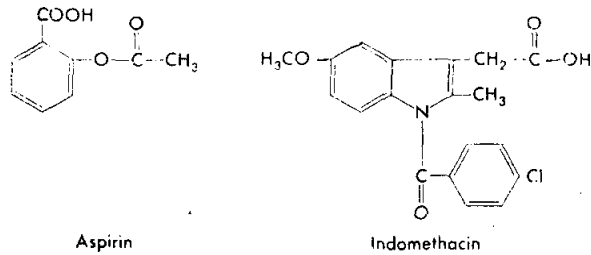
โมเลกุลหนึ่งเข้าไปที่ C-9 ของกรดอาราชิไดนิค และอีกโมเลกุลหนึ่งที่ C-15 จากนั้นจะเกิดพันธะระหว่าง C-8 และ C-12 ทำให้ได้โครงสร้างของเอ็นโดเปอร์ออกไซด์ที่เป็นวงแหวนมีสมาชิก 5 ตัว อันเป็นลักษณะของพรอสตาแกลนดินขึ้น

เอนไซม์ cyclo-oxygenase ต้องการ heme และ nonheme iron ในการทำงานด้วย โดยที่พวกหลังมักจะมีอยู่ในรูปของ iron-sulfur center ที่ไม่คงตัว ยาจำพวกแก๊อค์เสบเช่น



รูปที่ 8-7 การผลิต PGE_2 , PGI_2 และ TxA_2 จากกรดอาราชิไดนิค

แอสไพริน และ indomethacin จะยับยั้งการทำงานของเอนไซม์นี้ ดังนั้นจึงขัดขวางการสังเคราะห์พรอสตาแกลนดินได้ กลไกการยับยั้งเอนไซม์โดยแอสไพริน ทำได้โดยจะมีการเคลื่อนย้ายหมู่เอซเทิลของแอสไพริน ไปยัง hydrophobic active site ของเอนไซม์ จึงทำให้เอนไซม์หมดความสามารถในการทำงาน

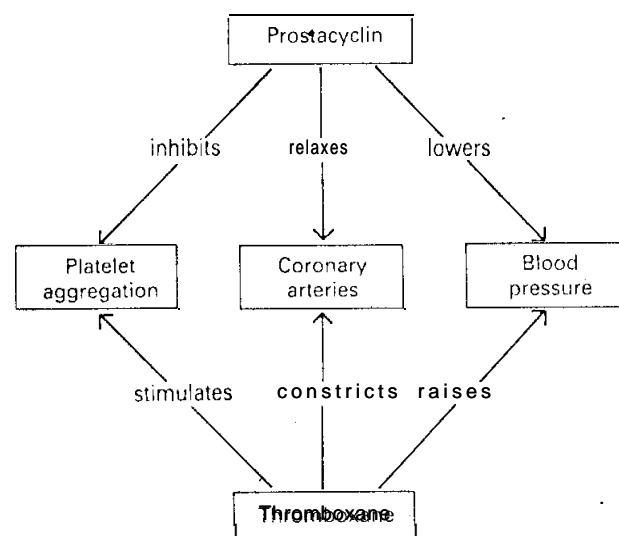


ต่อไปในปฏิกิริยาที่ 2 PGG_2 ซึ่งเป็นตัวกลางตัวแรกจะถูกเปลี่ยนไปเป็น PGH_2 โดยใช้เอนไซม์ hydroperoxidase อันเป็นอีกส่วนประกอบหนึ่งของ prostaglandin synthetase complex แม้ว่าในเนื้อเยื่อทุกชนิดที่ผลิตพรอสตาแกลนดินได้ จะมีเอนไซม์ synthetase complex ก็ตาม แต่เมื่อได้ PGH_2 ออกมาแล้ว การที่ PGH_2 จะให้สารตัวใดต่อไปนั้น ขึ้นอยู่กับเอนไซม์ที่เฉพาะเจาะจงของเนื้อเยื่อนั้น ๆ ตัวอย่างเช่น ในเนื้อเยื่อที่ผลิตพรอสตาแกลนดิน E_2 จะมีเอนไซม์ endoperoxide isomerase ซึ่งสามารถเปลี่ยน PGH_2 ไปเป็น PGE_2 ได้

ขบวนการสังเคราะห์ PGE_2 จากกรดอะราชิโดนิกเป็นวิถีแรกที่ทราบอย่างละเอียด ต่อมาในคริสต์ศักราช 1975 Samuelsson และคณะก็สามารถแยกพรอสตาแกลนดินอีกตัวหนึ่งคือ thromboxane A_2 ($thromboxane A_2$, TxA_2) ออกมาได้จากเกล็ดเลือด (thrombocyte) โดยที่ส่วนใหญ่ของ PGH_2 ที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นในเกล็ดเลือดนั้นจะเปลี่ยนต่อไปเป็น TxA_2 โดยใช้เอนไซม์ thromboxane synthetase ในปีต่อมา John R. Vane และคณะได้ค้นพบพรอสตาแกลนดินชนิดใหม่อีกคือพรอสตาซัยคลิน I_2 (prostacyclin I_2 , PGI_2) จากหลอดเลือด ซึ่ง PGH_2 จะเปลี่ยนเป็น PGI_2 ได้โดยใช้เอนไซม์ prostacyclin synthetase ดังนั้นจะเห็นว่าเนื้อเยื่อแต่ละชนิดจะมีเอนไซม์เฉพาะตัวที่เปลี่ยนเอ็นโดเพอร์ออกไซต์ไปเป็นพรอสตาแกลนดินที่ต่างชนิดกัน

การที่พรอสตาแกลนดินหลาย ๆ ชนิดทำงานตรงข้ามกันนี้ ทำให้เกิดความสมดุลย์พอดีที่ร่างกายจะทำหน้าที่ทางกายภาพได้ ตัวอย่างได้แก่การทำงานของทรอมบอกลีโปตีน A_2 และพรอสตาซัยคลิน I_2 กล่าวคือทรอมบอกลีโปตีน A_2 มีผลอย่างมากต่อการหดตัวของหลอดเลือดและการรวมตัวของลิ่มเลือด ในขณะที่พรอสตาซัยคลิน I_2 จะขยายหลอดเลือดและยับยั้งการรวมตัวของลิ่มเลือด ปริมาณสารที่ใช้ในการทำงานก็น้อยมาก คือใช้ทรอมบอกลีโปตีน A_2 5 นาโนกรัม/มิลลิลิตรหรือใช้พรอสตาซัยคลิน I_2 1 นาโนกรัม/มิลลิลิตรก็เกิดผลแล้ว ในกรณีการเกิดลิ่มเลือดจะพบตรงบริเวณที่เป็นแผล โดยเริ่มแรกจะมีเซลล์ของเลือดไปอยู่ที่ปากแผลก่อน จากนั้นจะมีการรวมตัวกันเกิดเป็นฐานชั่วคราวให้ไฟบริน (fibrin) ซึ่งแข็งแรงกว่ามาแข็งตัว (clot) อยู่ข้างบน ดังนั้นจะเห็นได้ว่าการมารวมตัวกันของลิ่มเลือดที่เกิดโดยทรอมบอกลีโปตีน A_2 นี้เป็นจุดสำคัญในการทำหน้าที่ป้องกันเชื้อโรค แต่อย่างไรก็ตามการแข็งตัวของลิ่มเลือด ถ้ามากเกินไปจะทำให้สิ่งมีชีวิตตายได้ เพราะเลือดไม่ไหลเป็นปกติ จึงต้องมีการทำงานที่ตรงข้ามกันของ PGI_2 เข้ามาเกี่ยวข้อง คือป้องกันไม่ให้ลิ่มเลือดไปรวมตัวกันบนผนังของหลอดเลือด (อันเป็นแหล่งผลิต PGI_2) เพื่อจะทำให้เลือดไหลเวียนได้ ดังนั้นจะเห็นได้ว่าในการทำงานนี้ทั้ง PGI_2 และ TxA_2 จะต้องทำงานต้านกันอยู่ตลอดเวลา

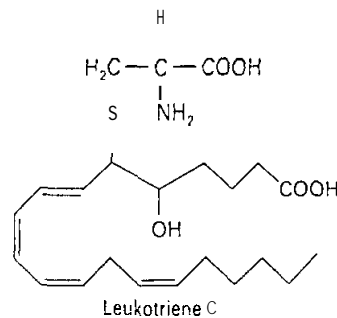
คุณค่าในทางบำบัดรักษาโรคเกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งทรอมบอกลีโปตีนและพรอสตาซัยคลินมีบทบาทนั้น แสดงในรูปที่ 6-8 พรอสตาซัยคลินได้รับความสนใจทางการแพทย์



รูปที่ 6-8 ผลตรงข้ามของพรอสตาซัยคลินและทรอมบอกลีโปตีนที่มีต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด

เป็นอย่างมากเพราะสามารถนำไปใช้ประโยชน์ได้หลายทาง ตัวอย่างเช่น โรคหัวใจวายบางชนิดเกิดจากการที่มีเลือดแข็งตัวแล้วไปขัดขวางการไหลเวียนปกติที่จะไปยังสมองหรือหัวใจ ในกรณีเช่นนี้พรอสตาซัยคลินจะถูกใช้ในการป้องกันไม่ให้เลือดแข็งตัว ซึ่งก็จะส่งผลไปทำให้ไม่เกิดหัวใจวาย จากการศึกษาในผู้ป่วยมากกว่าหนึ่งพันรายได้ผลว่า พรอสตาซัยคลินช่วยลดอัตราเสี่ยงจากหัวใจวายประเภทนี้ลงได้อย่างมีนัยสำคัญ

ต่อมาได้มีการค้นพบพรอสตาแกลนดินอีกประเภทหนึ่งที่มีความสำคัญทางการแพทย์ได้แก่ลิโคไทรอินซี (leukotriene C) โดย Samuelsson และคณะได้พบว่า ลิโคไทรอินซีเป็นโมเลกุลที่มีโครงสร้างแปลก กล่าวคือมีกรดอะมิโนที่เสถียรทำพันธะโคเวเลนต์อยู่กับอนุพันธ์ของกรดอะมิโน ลิโคไทรอินซีนี้พบในเม็ดเลือดขาว และไม่ได้ถูกสังเคราะห์ขึ้นโดยใช้

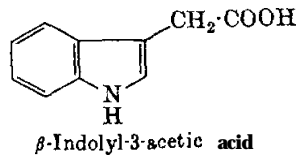


synthetase complex ดังนั้นบางคนจึงไม่จัดสารตัวนี้เป็นพรอสตาแกลนดินที่แท้จริง เชื่อกันว่าลิโคไทรอินซีนี้จะถูกขับออกมาเมื่อมีตัวกระตุ้นที่ทำให้เกิดอาการแพ้ เช่น ละอองเกสรดอกไม้หรือยาบางชนิด แล้วสารตัวนี้จะไปทำให้ช่องทางผ่านของอากาศในหลอดลมใหญ่หดตัวลงทำให้เกิดอาการหอบ ดังนั้นจึงมีผู้เสนอแนะว่า ถ้ามียาที่สามารถยับยั้งการสังเคราะห์ลิโคไทรอินซีได้ ก็จะบำบัดอาการหอบหืดและโรคภูมิแพ้ได้ ซึ่งก็ได้มีการสังเคราะห์สารประกอบชนิดนี้ขึ้นแล้ว และจากการทดลองในห้องปฏิบัติการ พบว่าสารประกอบนี้ยับยั้งเฉพาะการสังเคราะห์ลิโคไทรอินซี โดยไม่ยับยั้งการสังเคราะห์พรอสตาแกลนดินเลย ดังนั้นต่อไปก็อาจจะมีการใช้สารตัวนี้เป็นยารักษาอาการภูมิแพ้ได้

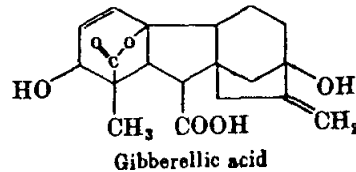
ฮอร์โมนในพืช

ฮอร์โมนพืชสามารถแบ่งได้เป็น 3 พวกคือ

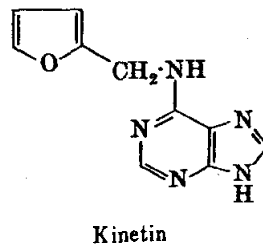
1. ออกซิน (Auxins) จะกระตุ้นให้พืชเกิดการเจริญเติบโต ตัวอย่างของออกซิน เช่น β -indolyl-3-acetic acid



2. กิบเบอเรลลิน (Gibberellins) จะมีผลต่อการยืดตัวของลำต้น รวมทั้งกระตุ้นให้เซลล์พืชเกิดการแบ่งตัวด้วย ตัวอย่างของกิบเบอเรลลิน เช่น gibberellic acid



3. ไซโตไคนิน (Cytokinins) พวกนี้จะช่วยทำให้เซลล์พืชเกิดการแบ่งตัวเช่นกัน ตัวอย่างเช่น ไคเนติน (kinetin)



ฮอร์โมนเสน่ห์ (Pheromones)

เป็นฮอร์โมนพวกที่มีคุณสมบัติพิเศษคือ สถานที่สร้างฮอร์โมนพวกนี้และเป้าหมายจะอยู่ห่างไกลกันมาก คืออยู่ในสิ่งมีชีวิตต่างชนิดหรือต่างตัวกัน ตัวอย่างของฮอร์โมนเสน่ห์ได้แก่ กลิ่นที่ดึงดูดเพศตรงข้ามในแมลง และกลิ่นในการผสมพันธุ์ของแมลง, พืชและยีสต์ นอกจากนี้ยังมีฮอร์โมนเสน่ห์อีกประเภทหนึ่ง เช่นที่ถูกสร้างขึ้นโดยราชินีผึ้ง ซึ่งมีผลไปยับยั้งการเจริญเติบโตของรังไข่ในผึ้งงานได้ ปัจจุบันฮอร์โมนเสน่ห์ถูกสังเคราะห์ขึ้นเพื่อใช้ในการกำจัดแมลงบางชนิดที่ทำอันตรายต่อพืชผลทางการเกษตรของมนุษย์