

آدنوزین منوفسفات حلقوی (Cyclic AMP)

دکتر رضا نفیسی*

میشود و آدنوزین تری فسفات رابه آدنوزین منوفسفات حلقوی مبدل میسازد. سپس در درون یاخته‌ها آدنوزین منوفسفات حلقوی آنزیم های دیگری را فعال میکند و بدینسان بر متابولیسم یا قابلیت نفوذ جدار یاخته‌ها اثر میگذارد و موجبات ساخته شدن یا آزاد شدن ترکیبات ثانوی دیگری را فراهم می‌آورد.

دراین مجموعه هورمن نخستین را که موجب فعال شدن آدنیل سیکلاز میشود، پیک نخستین و آدنوزین منوفسفات حلقوی که بین پیک نخستین و واکنش انتهائی نقش رابط را دارد پیک دومین The Second Messenger** مینامند.

ساترلاند و همکارانش [۱۳] نخستین بار بهنگام مطالعه اثر آدرنالین و گلوکاگن در آزاد ساختن گلوکز از یاخته کبدی بوجود آدنوزین منوفسفات حلقوی پی بردند. پیش از آن دانشمندان مذکور مشاهده کرده بودند که این دو هورمن از راه فعال کردن آنزیم فسفریلاز کبدی موجبات تبدیل گلیکوژن بگلوکز را فراهم می‌آورند. فسفریلاز کبدی در مجاورت آدنوزین تری فسفات -ATP- وین های منیزیم بوسیله آنزیم « فسوفسفریلاز کیناز » بحال فعال در می‌آید، بنابراین اگر بمحیطی که این چهار عامل یعنی آنزیم فسفریلاز و آنزیم « فسوفسفریلاز کیناز » و ATP وین های منیزیم در آن وجود دارند، گلوکاگن یا آدرنالین افزوده شوند، انتظار داریم که فسفریلاز بحال فعال درآید. تجربیاتی که بیاخته کامل کبدی انجام گرفت همین نتیجه را در برداشت اما هنگامیکه بجای یاخته کامل از شیریه یاخته‌ای که بازهم محتوی این چهار عامل بود استفاده شد مشاهده گردید که فسفریلاز بحال فعال در نمی‌آید.

ساترلاند و همکارانش از این مشاهدات چنین نتیجه گرفتند که گذشته از چهار عامل یاد شده، عامل دیگری برای فعال کردن آنزیم فسفریلاز ضروری است که در شیریه یاخته‌های کبدی وجود

دهه ششم قرن بیستم، ایام برکت خیز دانش بیوشیمی بود. شناسائی ساختمان ژن‌ها و شیوه تقسیم آنان، چگونگی انتقال نقش‌های پیکرژن‌ها به اسیدهای ریبونوکلئیک پیامبر و نحوه تبدیل مندرجات اسیدهای اخیر به ذرات پروتئینی در سراز پروتئین سازی یاخته‌ها، فصول درخشانی برگنجینه دانش بشری افزودند و راز بسیاری از پدیده‌های پنهان زندگی را آشکار کردند.

اما در دهه هفتم قرن ما، توجه پیشروان دانش بیوشیمی بیشتر بچگونگی هم‌آهنگی و نظم و تعادل واکنشهای درون سلولی معطوف بود و دراین سالها فرضیه‌های دانشمندان فرانسوی، فرانسوا ژاکب و ژاک منو درباره ژن‌های نوینی همچون ژن‌های عامل و ناظم که نقش آنان تنظیم متابولیسم یاخته ایست شهرت جهانیافت و از سویی دیگر بوجود سهارکننده های پس نورد Fead-back inhibitors پی برده شد که آخرین ماده تولید شده طی یک سلسله واکنشهای متوالی شیمیایی هستند و هر هنگام که بیش از حد احتیاج سلول تولید شوند خود نخستین واکنش موجب تولیدشان را متوقف می‌سازند.

دراین سالها بوجود ترکیبات دیگری معتقد شدند که نقش رابط بین هورمن‌ها و سراز تأثیر آنان را بر عهده دارند. یکی از شناخته‌ترین این نوع رابطه‌ها دریاقتهای حیوانی آدنوزین منوفسفات حلقوی است.

هورمن‌ها پس از آنکه در غدد ترشح کننده داخلی ساخته شدند بخون میریزند و از راه جریان خون بیاخته‌های سورد اثرشان میرسند. در بسیاری از هورمنها شیوه این تأثیر مستقیم نیست بلکه در غشای یاخته‌ها یا ساختمان‌های غشائی درون یاخته‌ای آنزیمی سوسوم به آدنیل سیکلاز وجود دارد که تحت تأثیر هورمن فعال

* گروه آموزشی بیوشیمی

** پیش از این نویسنده این مقاله کلمه «پیامبر» را در مورد Messenger - R. N. A. (اسید ریبونوکلئیک پیامبر) بکار برده و در اینجا

برای جلوگیری از هرگونه ابهام از واژه «پیک» استفاده شده است.

سربوط سراجعه شود). بهترین مثال در این مورد تأثیر متفاوت آدرنالین بر آنزیم آدنیل سیکلاز در کبد و جزایر لانگرهانس است. در بافت کبدی همچنانکه گنتیم آدرنالین آنزیم آدنیل سیکلاز را فعال میکند و غلظت آدنوزین منوفسفات حلقوی را افزایش میدهد و موجبات فعال شدن آنزیم فسفریلاز و گرایش گلیکوژن بگلوکز را فراهم میآورد.

فهرست هورمونهاییکه از راه افزایش تولید آدنوزین منوفسفات حلقوی، واکنشهای متابولیسم را شدت میدهد.

هورمون	بافت مورد اثر	تأثیر نهایی
کاتکولامینها، ACTH، گلوکاگن، LH, TSH	بافت چربی	افزایش لیپولیز
ACTH	قشر غده فوق کلیوی	افزایش تولید گلوکوکورتیکوئیدها
LH	جسم زرد تخمدان	افزایش تولید پروژسترون
LH	تخمدان	افزایش تولید استروژنها و پروژسترون
ICSH (LH)	بیضهها	افزایش تولید آندروژنها
کاتکولامینها	زهدان	
کاتکولامینها	قلب	اثر اینفو تروپیک مثبت
کاتکولامینها، گلوکاگن	کبد	افزایش گلیکوژنوز
a - MSH	پوست قورباغه	پخش ملانوفرها
وازوپرسین	کلیه	تحریک بینها و ملکولهای آب
پاراتورمن	استخوان، کلیهها	افزایش کلسیم سرم خون
آدرنالین	غده بزاقی	افزایش ترشح آمیلاز
گلوکاگن	لوزالمعده	افزایش ترشح انسولین
کاتکولامینها، وازوپرسین	بافتهای متعدد	افزایش گلیکوژنولیز

فهرست هورمونهاییکه از تولید آدنوزین منوفسفات حلقوی جلوگیری میکنند و برواکنشهای متابولیسم اثر منفی دارند.

هورمون	بافت مورد اثر	تأثیر نهایی
انسولین	بافت چربی	کاهش لیپولیز
پروستاگلاندینها	بافت چربی	کاهش لیپولیز
آلفا آدرنژیکها	لوزالمعده	کاهش ترشح انسولین

اما در بافت جزایر لانگرهانس آدرنالین غلظت آدنوزین منوفسفات حلقوی را کاهش میدهد و از ترشح انسولین جلوگیری میکند [۱].

مطالعه دستگاه پیک دومین بدون در نظر گرفتن کار آنزیم «فسفودی استراز» کامل نخواهد بود، این آنزیم محرك واکنش

ندارد اما دریاخته کامل کبدی موجود است، بنابراین در جستجوی این عامل برآمدند و سرانجام آن را در جدار سلولهای کبدی یافتند این عامل آنزیم آدنیل سیکلاز است که در مجاورت هورمونها از حالت غیر فعال بشکل فعال درمیآید و ATP را به آدنوزین منوفسفات حلقوی تبدیل میسازد. در مرحله ثانوی آدنوزین منوفسفات حلقوی فعال شدن آنزیم فسفریلاز را موجب میشود.

بدنبال تجربیات ساترلاند و همکارانش مطالعات وسیعی درباره آدنوزین منوفسفات حلقوی در سراز متعدد علمی انجام گرفت که نقش رابط این ماده حیاتی را بین هورمونها و سراز تأثیر آنان در بسیاری از سوازد نمایان ساخت. هورمونهای هیپوفیزی قدامی و خلفی، انسولین، گلوکاگن، آنژیوتانسین، آمینهای حیاتی، پروستاگلاندینها و عوامل آزاد کننده هورمونها در هیپوتالاموس و دسته ای از هورمونهای استروئیدی و هورمونهای تیروئید و پاراتیروئید همگی بکمک پیک دومین یا آدنوزین منوفسفات حلقوی آثار حیاتی خود را پدیدار میسازند و خوانندگان میتوانند برای کسب اطلاعات وسیعتر و عمیقتر در این باره به بررسیهای جامعی که منتشر شده است سراجعه کنند [۱۴، ۱۵].

خواص آدنوزین منوفسفات حلقوی تنها به نقش رابط هورمونی محدود نمیشود و دانشمندان دیگری نشان داده اند که این ماده موجبات ترشح آنزیمهای غده بناگوشی [۱۴] و ترشح اسید کلریدریک یاختههای پاریتال معدی [۱۵] را فراهم میآورد. سرانجام چنین بنظر میرسد که آدنوزین منوفسفات حلقوی در انتقال تحریکات عصبی دخالت دارد [۱۶].

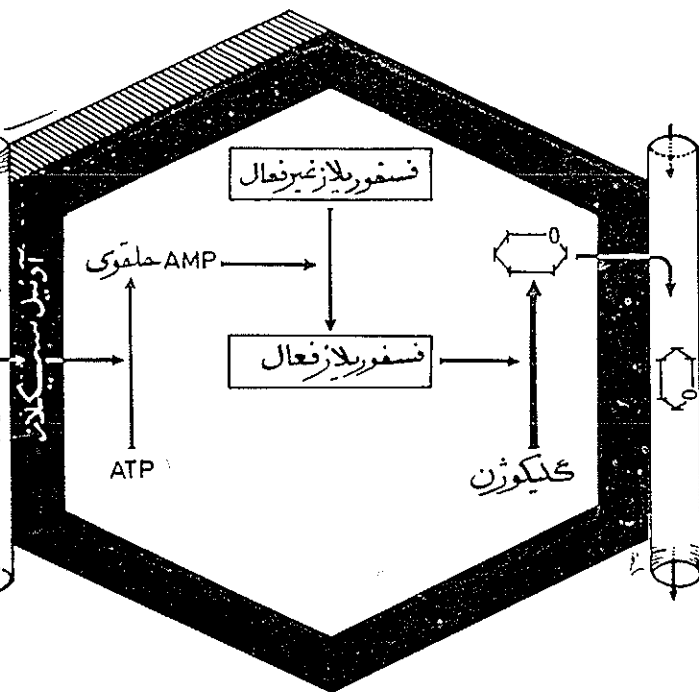
آنزیم آدنیل سیکلاز که ATP را به آدنوزین منوفسفات حلقوی تبدیل میسازد بعد شایع در تمامی بافتهای حیوانی مشاهده شده است و تنها مورد استثنا گوچههای سرخ بالغ هستند که فاقد این آنزیم میباشند [۱۵]. بعلاوه در تمامی سواردی که مطالعه شده است، آنزیم مذکور را در جدار یاخته ای یا ساختمانهای غشایی درون یاخته ای یافته اند و تنها در باکتریها نوعی آدنیل سیکلاز محلول در سیتوزول مشاهده گردیده است [۱۸].

آنزیم آدنیل سیکلاز در همگی بافتهای تحت تأثیر یک عامل مشترك نیست، چنانکه آنزیم آدنیل سیکلاز موجود دریاخته های قسمت قشری غده فوق کلیوی تحت تأثیر ACTH فعال میشود اما برخلاف آدنیل سیکلاز کبدی بوسیله آدرنالین و گلوکاگن فعال میشود اما تحت تأثیر ACTH قرار نمیگیرد. بعبارتی بهتر آنزیم آدنیل سیکلاز جنبه اختصاصی بافتی دارد و در هر بافت در اثر عواملی مخصوص بحال درمیآید و تأثیر نهایی آن در بافتهای مختلف متفاوت میباشد (بجدول

برسبنای گزارشاتی که بتازگی در مطبوعات پزشکی و علمی منتشر شده ، اختلال متابولیسم یا تولید آدنوزین منوفسفات حلقوی در تومورهای غده فوق کلیوی و هیپاتوم ها [۱۲، ۱۱] و کمبود این ماده در ادرار مبتلایان باختلالات ترشچی هورمن پاراتیروئید [۴] و در دسته ای از بیماران روانی [۱] مشاهده گردیده است. بعلاوه مطالعه همه جانبه خواص آدنوزین منوفسفات حلقوی افقی های نوینی در پزشکی گشوده که شرح یکایک آنان در اینجا مقدر نمی باشد و برای بی بردن با اهمیت موضوع تنها بشرح نقش آدنوزین - منوفسفات حلقوی در پیدایش اختلالات گوارشی بیماری و باسپردازیم. در مقاله ارزنده ای که دکتر مزدهی و همکارانش اخیراً منتشر نموده اند [۹] تظاهرات گوناگون بیماری و با بدقت بررسی شده است

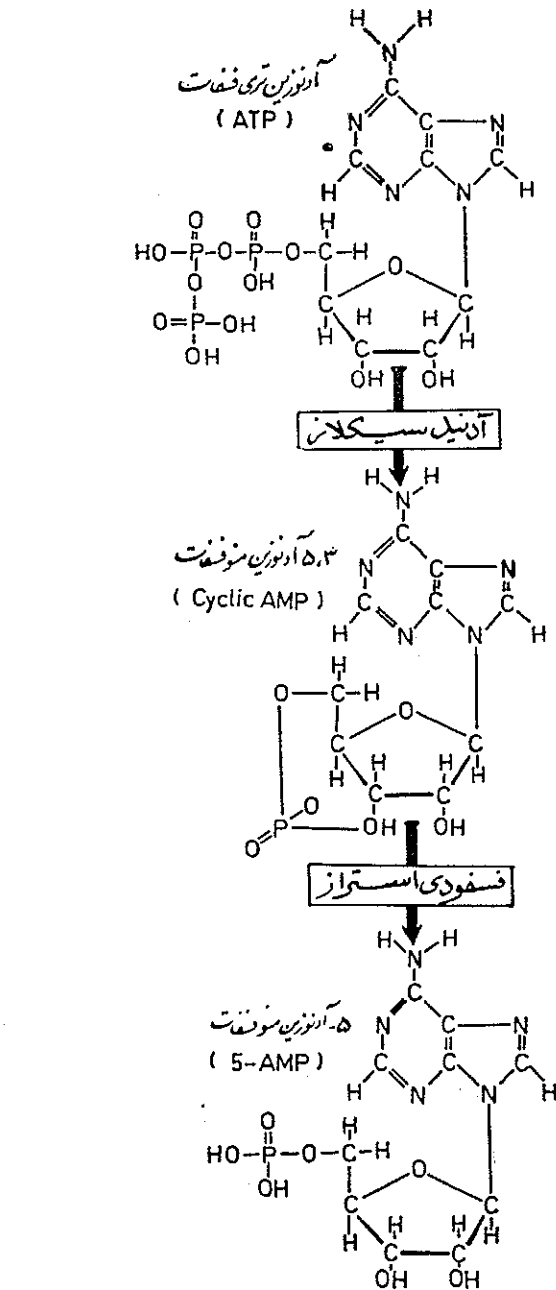
تبدیل آدنوزین منوفسفات حلقوی به آدنوزین - ه - فسفات است و بدینسان کاهش فعالیت آن سوجبات تراکم و ادامه کار آدنوزین منوفسفات حلقوی را فراهم میآورد ، برخلاف افزایش فعالیت آنزیم فسفودی استراز غلظت آدنوزین منوفسفات حلقوی را کاهش میدهد و عبارتی بهتر آنزیم فسفودی استراز یک عامل تنظیم متابولیسم یاخته ایست که از راه تغییر غلظت آدنوزین منوفسفات حلقوی آثار خود را نمایان میسازد.

Downloaded from www.ijmp.ir at 19:03 IRST on Saturday October 31st 2020



چگونگی تبدیل فسفریلاز غیر فعال به فسفریلاز فعال

و از جمله نویسندگان بدین نکته اشاره نموده اند که پایه و اساس درمان این بیماری برقراری تعادل الکترولیتی بدن میباشد که در اثر فرار آب و نمک های سدیم از مخاط روده ها بشدت مختل گردیده است و در حالیکه در تندرستان یاخته های مخاطی روده ها بین های سدیم را از محیط روده ها جذب کرده و بجریان خون میرسانند در بیماری و با جهت این جریان معکوس میشود و یاخته های مخاطی بین های سدیم خون را جذب میکنند و همراه با آب فراوان وین های دیگری همچون ین کلر بلوله دستگاه گوارشی سیریزند. تجریساتی که از سال ۱۹۶۸ بعد بوسیله گریناف و همکارانش [۶] انجام گرفت، این نکته را آشکار کرد که معکوس شدن



از عوامل کم کننده فعالیت آنزیم فسفودی استراز میتوان متیل کزانتین را که بخصوص در تجربیات آزمایشگاهی بمقیاس وسیعی مورد استفاده است و همچنین کافئین ، تئوفیلین و ایمپیراسین را نام برد .

ماده شیمیائی ویژه‌ای یافت تا بر جدار یاخته‌های مخاطی روده‌ها نشسته و مانع از تأثیر سم میکروبی بر آنزیم آدنیل سیکلاز شود، راه دیگر درمان بیماری بکاربردن ترکیباتی است که آنزیم « فسفودی استراز » یاخته‌های مخاطی روده‌ها را تحریک کنند و آدنوزین منو- فسفات حلقوی متراکم شده در آنان را به ماده بی اثر آدنوزین - e فسفات تبدیل سازند.

نکته قابل توجه آنست که علاوه بر میکروب و بادسته‌ای از باسیل‌های کلی نیز از راه تحریک آنزیم آدنیل سیکلاز حالات اسهالی شدید ایجاد میکنند و این امکان وجود دارد که تماسی با کتری‌های موجود حالات اسهالی از راهی مشترک که تحریک آنزیم آدنیل سیکلاز است آثار زیانبخش خود را نمایان سازند. پیدایش یک راه درمان قطعی آنچنانکه در بالا بدان اشاره شد در جلوگیری و درمان بیماری همه گیر وبا و همچنین اسهالهای میکروبی کودکان که مرگ و میری بمراتب از بیماری وبا بیشتر دارند یکی دیگر از شگفتی‌های دانش عصر ما خواهد بود.

جهت جریان یب‌ها در یاخته‌های مخاطی روده‌ها ناشی از افزایش آدنوزین منو فسفات حلقوی در این یاخته‌هاست و اکزوتوکسینی که میکروب و بادر محیط روده‌ها پخش میکند بر ذشای یاخته‌های مخاطی روده‌ها سببند و موجبات فعال شدن آنزیم آدنیل سیکلاز را فراهم می‌آورد، در نتیجه تولید آدنوزین منو فسفات افزایش می‌یابد. چنین بنظر میرسد که در اشخاص تندرست هورمونی ناشناخته آنزیم آدنیل سیکلاز یاخته‌های مخاطی را فعال میکند و این امر ارتشاح طبیعی آب و نمک‌ها را از مخاط روده‌ای تنظیم مینماید اما در بیماری وبا چون تحریک آنزیم بکک پروتئینی خارجی یعنی سم میکروبی انجام میگیرد، دستگاه بازدارنده برای آن وجود ندارد و میزان ترشح مایعات و نمک‌های سدیم بی اندازه زیاد میشود.

شناسائی نقش آدنوزین منو فسفات حلقوی در بروز بیماری وبا، اسیدهای فراوان برای درمان سریع بیماری بوجود آورده است. با جستجوی ضد سم اختصاصی که با توکسین میکروب وبا ترکیب شود میتوان از اثر زیانبخش آن جلوگیری کرد، همچنین ممکن است

REFERENCES

- 1 - Abdulah, Y.H., and Hamadah, K. Lancet. 1,378(1970).
- 2 - Bedolah, A and Schramm, M. Biochem. Biophys. Res. Commun. 18. 452(1965)
- 3 - Breckenridge, B.M., A. Rev. Pharmac. 10, 19 (1970)
- 4 - Chase, L.R., and Aurbach, G.D. Proc. natn. acad. Sci. - USA. 58, 518 (1967)
- 5 - Greengard, P. and Costa, E. editors. «Role of Cyclic AMP in Cell Function» North Holland Pub. Amsterdam. 1970
- 6 - Greenough, W.B., et al. Progress in Gastroenterology, Vol : 11 (1970)
- 7 - Harris, J.B., et al., Gastroenterology. 57, 337(1969)
- 8 - Hirata, M., and Hayaishi, O. Biochem. Biophys. Res. Commun. 21, 361(1965)
- 9 - Mojdehi, N., et al. J. Med. Fac. Tehran. 28, 1(1971)
- 10 - Montague, W., and Cook, J.R. Proc. Biochem. Soc. Sept. 1970
- 11 - Ney, R.L., et al. J. Clin. Invest. 48, 1733 (1969)
- 12 - Pennington, S. N., et al. Experientia, 26, 139(1970)
- 13 - Rall, T.W., and Sutherland, E.W., and Berthet, J. J. Biol. Chem. 224, 463(1957)
- 14 - Robison, G.A., et al., A Rev. Biochem. 37, 149(1968)