کلیدواژه‌ها: سلول‌های C، کلسیم، هورمون کلسی‌تونین

سنتز، ترشح و عملکرد هورمون کلسی‌تونین

غلامرضا مقدسی
دبیر زیست‌شناسی، دانشجوی دکتری فیزیولوژی جانوری
ghr.moghaddasi@gmail.com

مقدمه

برخی از سلول‌های تیروئید به‌نام سلول‌های C یا سلول‌های پارافولیکولار، هورمونی پروتئینی به‌نام کلسی‌تونین ترشح می‌کنند که برخلاف هورمون پاراتیروئید (پاراتورمون) غلظت کلسیم خون را کاهش می‌دهد. البته تأثیر این هورمون بر متابولیسم کلسیم در بدن انسان چندان زیاد نیست. کلسی‌تونین با مکانیسم‌های مختلف در روده (کاهش جذب کلسیم)، استخوان (مهار فعالیت استئوکلاست‌ها و فعال کردن استئوبلاست‌ها) و کلیه‌ها (افزایش دفع کلسیم و فسفر) بر کلسیم خون تأثیرگذار است. هورمون پاراتورمون از غدهٔ پاراتیروئید ترشح می‌شود و موجب افزایش کلسیم خون می‌شود. به‌نظر می‌رسد هورمون کلسی‌تونین با توجه به اثرهای استخوانی آن یعنی مهار فعالیت استئوکلاست‌ها و فعال کردن استئوبلاست‌ها، اثرهای مهمی در ترمیم استخوان، به‌خصوص ستون فقرات، داشته باشد. لذا کلسی‌تونین به‌صورت تزریقی برای کاهش فعالیت استئوکلاست‌ها و درمان پوکی استخوان (استئوپورز) به‌کار می‌رود. کلسی‌تونینِ حیوانی، نسبت به کلسی‌تونینِ نوترکیبِ انسانی کاربرد کمتری در درمان بیماری‌های انسانی دارد. عوارض جانبیِ مصرف کلسی‌تونین، شامل تهوع و برافروختگی صورت است که بعد از تزریق ایجاد می‌شود و به‌زودی از بین می‌رود. احتمال ایجاد اسهال، استفراغ و درد نیز در محل تزریق وجود دارد. به‌نظر می‌رسد بالا بودن کلسی‌تونین خون، بیش‌ازحد مجاز، می‌تواند بیانگر اختلالات غدهٔ تیروئید و سرطان تیروئید باشد. لذا توصیه می‌شود بلافاصله بعد از مشاهدهٔ آن سونوگرافی تیروئید انجام شود.

اگر غلظت کلسیم پلاسما در نتیجهٔ تزریق نمک‌های کلسیمی افزایش یابد، میزان یون کلسیم به‌سرعت به حد طبیعی بازگردانده می‌شود. در این شرایط غدهٔ تیروئید هورمونی تولید و ترشح می‌کند که نقش آن کاهش میزان یون کلسیم پلاسماست. این فاکتور هیپوکلسمیک (کاهنده کلسیم) تیروئیدی امروزه به‌عنوان کلسی‌تونین معروف است، در حالی‌که در ابتدا تصور می‌شد از غدهٔ پاراتیروئید ترشح می‌شود (۱).

تاریخچه

اولین شواهد مبنی بر شناخت کلسی‌تونین در سال ۱۹۵۸ توسط کوپ[1] به‌دست آمد. کوپ و همکارانش ۱U/kg.h عصاره پاراتیروئید را در طی ۸ ساعت به تعدادی سگ تزریق و مشاهده کردند که کلسیم پلاسما ابتدا ۱ میلی‌گرم افزایش می‌یابد ولی بعد از مدتی ثابت می‌ماند. در آزمایش دیگری، غده‌های تیروئید و پاراتیروئید سگ را بعد از تزریق برداشتند، در نتیجه افزایش سریع کلسیم پلاسما را در عرض یک ساعت مشاهده کردند. پرواضح است که حذف این غده‌های کنترل هیپرکلسمیا را مختل می‌کند (۸).

کوپ و همکارانش در سال ۱۹۶۱ کنترل هورمونی هومئوستازی کلسیم پلاسما را بررسی و مشاهده کردند که به‌دنبال پرفوزیون‌های هیپرکلسمیک کاهش میزان کلسیم سیستمی مشاهده می‌شود. این عمل حتی خیلی سریع‌تر از زمانی که غده‌های پاراتیروئید با جراحی برداشته شده باشند، صورت می‌گیرد. این آزمایش‌ها این تصور را به‌وجود آوردند که درنتیجهٔ پرفوزیون هیپرکلسمیک باید فاکتوری آزاد شود تا کلسیم خون را پایین آورد. چون برداشتن همهٔ غدهٔ پاراتیروئید باعث کاهش آهستهٔ کلسیم خون می‌شود. از این‌رو فقدان هورمون پاراتیروئید به‌تنهایی نمی‌تواند عامل این کاهش باشد (۹). مطالعات بعدی غده‌های پاراتیروئید را به‌عنوان منبع این فاکتور معرفی کردند. به‌خاطر اثر آشکار آن در کنترل سطح کلسیم خون آن را کلسی‌تونین نامیدند (۸). نتایج مطالعات کوپ در سال ۱۹۶۳ توسط کومار[2] و در سال ۱۹۶۴ توسط هیرش[3] و همکارانش به اثبات رسید. آن‌ها این هورمون را از غدهٔ تیروئید جدا کردند (۸).

در سال ۱۹۶۶ پرز[4] ثابت کرد که هورمون کلسی‌تونین توسط سلول‌های C غدهٔ تیروئید تولید و ترشح می‌شود. سلول‌های C از اجسام التیموبرانشیال جنینی و درنهایت از ستیغ عصبی مشتق می‌شوند. با اطلاعات به‌دست آمده تا آن زمان هورمون کلسی‌تونین را در سگ‌ماهی و جوجه کشف کردند و همزمان با آن توالی آمینواسیدی کلسی‌تونین انسان و خوک هم تعیین شد. (۸).

کوپ در تابستان ۱۹۶۶، غده‌های التیموبرانشیال نیم میلیون ماهی قزل‌آلا را جمع‌آوری کرد و کلسی‌تونین خالص سالمون را به‌دست آورد. نیل[5] و همکارانش در سال ۱۹۶۹ توالی آمینواسیدی آن را مشخص و آن را به تولید انبوه رساندند. بعدها ثابت شد که کلسی‌تونین سالمون خیلی قوی‌تر از کلسی‌تونین انسانی است. بنابراین، کلسی‌تونین سالمون امروزه به‌طور وسیعی در معالجه امراض مورد استفاده قرار می‌گیرد (۸).

اولین اثر کلسی‌تونین پائین آوردن میزان کلسیم پلاسما با جلوگیری از باز جذب کلسیم استخوان

است. در حالی که به‌نظر می‌رسد هیچ لزومی مبنی بر اینکه این هورمون برای زندگی ضروری است، وجود ندارد؛ ولی به‌نظر می‌رسد محافظت از استخوان در طی استرس‌های کلسیمی مثل آبستنی و شیردهی را برعهده داشته باشد. این هورمون در کلینیک برای معالجه هیپرکلسمیا، بیماری پاژه[6] و استئوپورز یا پوکی استخوان استفاده می‌شود. کلسی‌تونین همچنین یک فرونشانندهٔ قوی درد است، چون با تحریک ترشح اپیوئیدهای طبیعی (مثل بتاآندروفین) پتانسیل‌هایی را که در مسیرهای مرکزی درد به وجود می‌آیند، تضعیف می‌کند.

شیمی هورمون

ساختار شیمیایی کلسی‌تونین هفت‌گونه از جانداران تا امروز شناسایی شده است . این هورمون یک پلی‌پپتید با زنجیرهٔ منفرد و دارای ۳۲ آمینواسید است. به‌علاوه، از نظر توالی آمینواسیدها درجه بالایی از تنوع را بین گونه‌های مختلف نشان می‌دهد. هشت باقیماندهٔ یکسان در انتهای N و انتهای C وجود دارد. بیشترین تفاوت در بخش میانی مولکول مشاهده می‌شود. مطالعات گسترده‌ای که روی ساختار و عمل هورمون صورت گرفته است، نشان می‌دهند که همهٔ انواع کلسی‌تونین دارای یک پل دیسولفید بین آمینواسیدهای شمارهٔ ۱و۷ هستند. همچنین در قسمت انتهایی C یک آمینواسید پرولین ایمید وجود دارد که برای فعالیت بیولوژیکی آن بسیار مهم هست. در همهٔ انواع کلسی‌تونین آمینواسیدهای ۲۸ (گلیسین) و ۳۲ (پرولین ایمید) مشابه‌اند. در صورتی که پل‌های دیسولفید با یک اتصال اتیلن جانشین شود، فعالیت زیستی هورمون زایل نخواهد شد. در بخش میانی مولکول تنوع قابل ملاحظه‌ای دیده می‌شود. توالی این ناحیه قدرت و مدت‌زمان عمل هورمون را کنترل می‌کند. اخیراً معلوم شده است که قدرت مولکول‌های پپتیدی به قابلیت تغییر شکل آن‌ها بستگی دارد. بنابراین، کلسی‌تونین غده‌های التیموبرانشیالی که زنجیره‌های کناری کوچک‌تری دارند، قدرتمندترند؛ زیرا می‌توانند با کانفورماسیون‌های[7] بیشتری به جایگاه رسپتوری متصل شوند (۹).

بیوسنتز کلسی‌تونین

کلسی‌تونین مثل اکثر هورمون‌های پپتیدی ابتدا به‌صورت یک پیش‌هورمون سنتز می‌شود و قبل از ترشح به‌وسیله فرایندهای شکافتن و آمیداسیون پردازش می‌شود. با این حال، مسیر بیوسنتتیک آن بسیار پیچیده است. امروزه می‌دانیم که ژن کلسی‌تونین انسانی روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱۱ قرار دارد. شش اگزون، سه پپتید بزرگ را کد می‌کنند: کلسی‌تونین، کاتاکالین[8] و پپتید وابسته به ژن کلسی‌تونین[9] (۹).

کلسی‌تونین و کاتاکالین(که در طرف C پایانه آن واقع می‌شود)، بخش‌هایی از اولین پیش‌ساز هستند، در حالی که پپتید وابسته به ژن کلسی‌تونین بخشی از دومین پیش‌ساز است. mRNAهای این دو پیش‌ساز به‌وسیلهٔ پردازش افتراقی[10] از یک نسخه منفرد اولیه واقع در هسته، احتمالاً با انتخاب جایگاه‌های پلی‌آدنیلاسیون‌های متفاوت تولید می‌شود. پپتید وابسته به ژن کلسی‌تونین در صورتی بیان می‌شود که ژن کلسی‌تونین فعال شود، در حالی که کلسی‌تونین به فراوانی در غدهٔ تیروئید یافت می‌شود. فاکتورها و عواملی که این پردازش اختصاصی بافتی را کنترل می‌کنند، هنوز ناشناخته‌اند. اخیراً در مورد یک فاکتور پیونددهنده[11] اطلاعات جالبی به‌دست آمده است: این فاکتور به mRNAهای هسته‌ای اجازه می‌دهد که ساختار ثانویه‌اش را تغییر دهد. در این صورت جایگاه‌های ماسک پلی‌آدنیلاسیون[12] در اگزون ٤ قادر به تولید mRNAهای رسیده پپتید وابسته به ژن کلسی‌تونین می‌شود (۹).

مطالعات انجام شده روی موش صحرایی نشان می‌دهند که اتصال تمایزی[13] چند دنبالهٔ اضافی A به یک ژن باعث تولید بیش از یک پروتئین از یک ژن واحد می‌شود. در این صورت ژن، بیش از یک پروتئین را کد می‌کند. بیان تمایزی ژن کلسی‌تونین در موش صحرایی این را ثابت می‌کند (۱۰).

نسخهٔ اولیه بیش از دو جایگاه پلی A دارد. در تیروئید پردازش RNA در اولین جایگاه پلی A صورت می‌گیرد. mRNA تولیدکنندهٔ کلسی‌تونین دارای افزون‌های ۱، ۲، ۳، ٤ است. در مغز و سایر بافت‌های عصبی، پردازش RNA در دومین جایگاه پلی A انجام می‌شود و mRNA تولیدکنندهٔ پپتید وابسته به ژن کلسی‌تونین محتوی اگزون‌های ۱، ۲، ۳، ٤، ٥، ٦ است. مولکول‌های متفاوت mRNA برای تولید دو هورمون ترجمه می‌شوند که برای تولید پلی‌پپتیدهای مختلف (کلسی‌تونین، پپتید وابسته به ژن کلسی‌تونین) شکافته می‌شوند. در انسان وجود پپتید وابسته به ژن کلسی‌تونین وابسته به برون‌یابی از cDNA نیست: پپتید وابسته به ژن کلسی‌تونین از کارسینومای مدولای تیروئید انسان جداشده است. علاوه‌بر این، در انسان یک ژن ثانویهٔ کلسی‌تونین وجود دارد. این ژن به‌عنوان ژن بتا نام برده می‌شود، تا از ژن اصلی کلسی‌تونین یا ژن آلفا متمایز شود. به‌نظر می‌رسد سازمان‌بندی ژن بتا،

کلسی‌تونین مثل اکثر هورمون‌های پپتیدی ابتدا به‌صورت یک پیش‌هورمون سنتز می‌شود و قبل از ترشح به‌وسیله فرایندهای شکافتن و آمیداسیون پردازش می‌شود

شبیه ژن آلفا باشد. نواحی غیرکدکنندهٔ ۳و ۵ تا چهل درصد نسبت به ژن آلفا واگرایی نشان می‌دهند: ناحیهٔ کدکنندهٔ پپتید وابسته به ژن کلسی‌تونین دو ژن آلفا و بتا بیش از ۹۰٪ همسان‌اند. امروزه روشن شده است که ژن بتا در بافت‌های طبیعی انسان مثل دستگاه عصبی مرکزی به‌طور وسیع ترجمه می‌شود. پپتید وابسته به ژن کلسی‌تونین بتا به همراه پپتید آلفا از طناب عصبی انسان جدا و مشخصات آن کاملاً توصیف شده است. علاوه‌بر این، ژن بتا توالی دیگری دارد که پپتید شبه کلسی‌تونینی[۱۴] را کد می‌کند. ولی وجود کدون پایانی بلافاصله قبل از این توالی، این تصور را به‌وجود می‌آورد که احتمالاً یک کلسی‌تونین ثانویه تولید می‌کند (۹).

خلاصه، می‌توان گفت، ژن‌های کلسی‌تونین و پپتید وابسته به ژن کلسی‌تونین در تیروئید و بافت عصبی ترجمه می‌شوند. در حالی که کلسی‌تونین به مقدار بیشتری فقط در تیروئید تولید می‌شود. ولی پپتید وابسته به ژن کلسی‌تونین در تیروئید و سیستم عصبی فراوان است.

ترشح کلسی‌تونین

ترشح کلسی‌تونین و کاتاکالین به‌صورت هم‌ترشحی[۱۵] است. در ضمن پپتید وابسته به ژن کلسی‌تونین ممکن است در سلول‌های C بافت تیروئید نرمال سنتز شود، ولی اغلب در سلول‌های توموری کارسینومای مدولای تیروئید[۱۶] یافت می‌شود.

در حالی‌که پپتید وابسته به ژن کلسی‌تونین به مقدار زیاد همراه با کلسی‌تونین ذخیره[۱۷] می‌شود. به‌نظر می‌رسد سلول‌های مشخصی پپتید وابسته به ژن کلسی‌تونین تولید می‌کنند (۹).

پپتید انتهایی مشترک آمینی در سلول‌های توموری محتوی پپتید وابسته به ژن کلسی‌تونین و MCT وجود دارد . پپتید انتهایی مشترک آمینی هر دو پیش‌ساز به‌صورت دست‌نخورده در خون انسان منتقل نمی‌شود، بلکه قبل از ترشح، پردازش و شکافته می‌شود.

به‌طور دقیق مشخص نیست که چگونه این دو پیش‌ساز با محصولات حاصل از شکافتگی آن‌ها در گرانول‌های ترشحی کامل می‌شوند و مراحل پایانی شکافتگی در داخل گرانول‌ها قبل از ترشح انجام می‌شود.

اینکه آیا کلسی‌تونین تماماً به‌صورت مونومر ترشح می‌شود یا یک بخش به‌عنوان کمپلکس CT/Kat برای پردازش محیطی ترشح می‌شود، هنوز معلوم نیست. واکنش ایمنی کلسی‌تونین پلاسما مثل سایر هورمون‌های پپتیدی هتروژن است و با هورمون پاراتیروئید آنالوژی دارد (۹).

کنترل ترشح کلسی‌تونین

بیشتر اطلاعات موجود در این زمینه حاصل تحقیقاتی است که روی حیوانات آزمایشگاهی انجام گرفته است. براساس این تحقیقات کلسی‌تونین در گردش خون محیطی در عرض چند دقیقه پس از هیپرکلسمی تجربی، بالا می‌رود و با کم شدن میزان کلسیم کاهش پیدا می‌کند. ترشح کلسی‌تونین در اثر هیپرکلسمی تجربی چند صد برابر فزونی می‌یابد و با ایجاد هیپرکلسمی با EDTA به‌سرعت تنزل پیدا می‌کند، به‌طوری‌که به‌سختی می‌توان آن را اندازه‌گیری کرد (۱۵). افزایش آزادسازی کلسی‌تونین در پاسخ به تزریق کلسیم در حیوانات نر نسبت به ماده‌ها شدیدتر است. ترشح پایهٔ کلسی‌تونین و پاسخ به کلسیم با افزایش سن در دو جنس کاهش می‌یابد. استروژن‌ها و آندروژن‌ها ترشح کلسی‌تونین را افزایش می‌دهند و کاهش تدریجی فعالیت گنادی ممکن است به تغییرات وابسته به سن و جنس در ترشح کلسی‌تونین کمک کند (۱).

مطالعات نشان می‌دهند که فاکتورهای دیگری بر ترشح کلسی‌تونین تأثیر می‌گذارند. رسپتورهای ۱و ۲۵ـدی‌هیدروکسی ویتامین D_3، موجود در سلول‌های C نشان می‌دهد که این شکل هورمونی ویتامین D اثر مستقیمی بر ترشح کلسی‌تونین دارد. علاوه‌بر این، تجویز طولانی‌مدت استروژن‌ها در زنان یائسه سطح کلسی‌تونین پلاسما را افزایش می‌دهد. ولی اینکه این اثر مستقیم است یا غیرمستقیم به‌درستی روشن نیست (۹).

برخی از هورمون‌های معدی ـ روده‌ای ترشح کلسی‌تونین را از غدهٔ تیروئید تحریک می‌کنند. گلوکاگون در حیوانات تجربی و انسان، سبب هیپوکلسمی می‌شود. اثر گلوکاگون دوجنبه دارد: یکی مستقیماً مانع تحلیل استخوان می‌شود و دیگری محرک آزاد شدن کلسی‌تونین از غدهٔ تیروئید است. اثر گلوکاگون بر آزاد شدن کلسی‌تونین احتمالاً از راه فعال شدن دستگاه آدنیلات ـ سیکلاز در یاخته‌های C صورت می‌گیرد. اثر گلوکاگون با تزریق دی‌بوتیریل Amp حلقوی شدت می‌یابد و با تئوفیلین (که بازدارنده فسفودی استراز یاخته‌ای است و موجب افزایش cAMP می‌شود) فزونی می‌یابد. پنتاگاسترین، گاسترین و پانکرازیمین محرک ترشح کلسی‌تونین هستند، ولی سکرتین چنین اثری ندارد (۱۵). کاتکولامین‌ها در شرایط خاصی ترشح کلسی‌تونین را تحریک می‌کنند. در حالی که تیروتروپین و تری‌یدوتیرونین و سروتونین بی‌اثرند. چنین به‌نظر می‌رسد که دستگاه آدنیلات سیکلاز در آزاد شدن کلسی‌تونین نسبت به هورمون‌های معدی ـ روده‌ای و کاتکولامین‌ها واکنش نشان می‌دهد. به این ترتیب

کلسی‌تونین فرونشانندهٔ قوی درد است؛ چون با تحریک ترشح اپیوئیدهای طبیعی (مثل بتاآندروفین) پتانسیل‌هایی را که در مسیرهای مرکزی درد به وجود می‌آیند، تضعیف می‌کند

cAMP دومین پیام‌رسان در ترشح کلسی‌تونین است (۱). نتایج به‌دست آمده از تجربیات انجام‌شده روی یاخته‌های کارسینومای مدولای تیروئید رت[۱۸] نشان می‌دهند که در سلول‌های ترشح‌کنندهٔ رسپتورهای آدنوزینی A۱[۱۹] از طریق پروتئین‌های حساس به PT[۲۰] به آدنیلات سیکلاز و کانال‌های کلسیمی جفت می‌شوند و از این طریق ترشح کلسی‌تونین متوقف می‌شود. به‌نظر می‌رسد آدنوزین در سلول‌های ترشح‌کنندهٔ کلسی‌تونین به‌عنوان یک فاکتور اتوکرین ـ پاراکرین اثر می‌کند (۱۱). نیمه عمر زیستی کلسی‌تونین کوتاه و بین ۲ تا ۲۰ دقیقه است و بستگی به‌گونهٔ کلسی‌تونین و حیوان مورد آزمایش دارد. تصور می‌شود که این ماده در پلاسما به‌صورت آزاد و به شکل پیوسته به پروتئین در گردش است (۱۵). به‌طور کلی کلسی‌تونین هورمون تنظیم‌کنندهٔ کلسیم با یک مکانیسم بازخورد منفی است. به این ترتیب که ترشح هورمون به‌وسیله افزایش غلظت کلسیم خارج یاخته‌ای تحریک شده و باز جذب استخوان را قطع می‌کند. در این صورت کلسیم پلاسما پایین می‌آید و ترشح کلسی‌تونین کاهش می‌یابد که به‌نوبه خود منجر به افزایش رها شدن کلسی‌تونین از استخوان می‌شود (۱۶). در حیوانات جوان، و تا حدودی در حیوانات پیر و نیز در انسان، افزایش غلظت کلسیم به میزان ۱۰٪ بلافاصله موجب افزایشی به میزان ۳ تا ۵ برابر در میزان ترشح کلسی‌تونین می‌شود. این یک مکانیسم بازخوردی هورمونی دیگر برای کنترل غلظت کلسیم پلاسما ایجاد می‌کند. سیستم بازخوردی دو خصوصیت عمده دارد: اولاً مکانیسم کلسی‌تونین سریع عمل می‌کند و در کمتر از یک ساعت به حداکثر فعالیت خود می‌رسد، ثانیاً مکانیسم به‌طور عمده به‌عنوان یک تنظیم‌کنندهٔ کوتاه‌مدت عمل می‌کند؛ زیرا به‌سرعت تحت‌الشعاع اثر بسیار قوی‌تر مکانیسم کنترل‌کنندهٔ پاراتیروئید قرار می‌گیرد (۱۷). مقدار کلسی‌تونین در خون افراد سالم کمتر از ۱۰۰ پیکوگرم در سانتیمتر مکعب است. مقدار کلسی‌تونین پلاسما در نوزادان و خون بند ناف نسبتاً بالاتر است (حدود ۱۰۰ تا ۲۵۰ پیکوگرم). در زنان باردار نیز مقدار آن نسبتاً بالاست.

رسپتورهای کلسی‌تونین

در پرندگان و پستانداران اندام‌های مهم هدف کلسی‌تونین کلیه‌ها و استخوان‌ها، مخصوصاً استئوکلاست‌ها هستند. رسپتورهای سرپنتین[۲۱] که مخصوص کلسی‌تونین‌اند، در استخوان‌ها و کلیه‌ها یافت شده‌اند. این رسپتورها در دو نوع سلول سرطانی پستان انسان (MCF۷, T٤٧D) به کمک کلسی‌تونین انسانی و کلسی‌تونین ماهی قزل‌آلا تأیید شده‌اند (۱۲).

رسپتورهای کلسی‌تونین با روش‌های اتورادیوگرافی و بیوشیمیایی در استئوکلاست‌های جداشدهٔ رت در محیط کشت بررسی شده‌اند. در این سلول‌ها مقدار AMP حلقوی و پروتئین کینازها در پاسخ به افزایش دوز کلسی‌تونین افزایش می‌یابد. رسپتورهای استئوکلاستی رت حساسیت بالایی دارند و تعداد آن‌ها نسبت به سلول‌هایی که تا امروز مطالعه شده‌اند، نسبتاً بیشتر است (بیش از یک میلیون رسپتور در هر سلول). متوسط وزن مولکولی آن‌ها ۸۰ تا ۹۰ هزار است (۱۳). کلسی‌تونین ماهی‌ها نسبت به انواع هومولوگ با قدرت بیشتری به رسپتورهای کلسی‌تونین پستانداران متصل می‌شود. در عین حال بعضی از اثرهای قدرتمند کلسی‌تونین ماهی قزل‌آلا به‌خاطر اتصال به رسپتورهای بیشتر است (۹). قدرت اثر هورمون ماهی آزاد در انسان زیاد و تقریباً یک صد برابر کلسی‌تونین انسانی است. قدرت زیاد کلسی‌تونین در ماهی تا حدودی ناشی از مقاومت بیشتر آن در برابر عمل تخریبی بافت‌های محیطی است (۱۵). اهمیت فیزیولوژیک تعداد زیاد رسپتورهای کلسی‌تونینی در استئوکلاست‌ها هنوز نامشخص است، ولی شاید برای ایجاد حساسیت بیشتر استئوکلاست‌ها به کلسی‌تونین باشد (۹).

مکانیسم نحوهٔ اثر کلسی‌تونین بر یاخته روشن نیست. کلسی‌تونین و پاراتورمون بر توده‌های یاخته‌ای یکسان اثر می‌کنند، ولی رسپتورهای آن‌ها متمایزند. آنچه مورد سؤال است، این است که کلسی‌تونین و پاراتورمون اثرهای متضادی بر توده‌های یاخته‌ای یکسان اعمال می‌کنند، در حالی که هر دو محرک آدنیلات سیکلازند. غلظت کلسیم سیتوسل می‌تواند جوابگوی این سؤال باشد. براساس تحقیقات انجام شده ورود کلسیم به داخل یاخته به‌طور غیرفعال صورت می‌گیرد و خروج آن از یاخته فعالانه انجام می‌پذیرد.

کلسیم درون‌یاخته یا به‌صورت آزاد در سیتوسل قرار دارد، یا به شکل پیوسته در اندامک‌های یاخته جمع می‌شود. کلسیم می‌تواند در داخل اندامک‌ها به‌سرعت به سیتوسل برگردد (۱۵).

دانشمندان معتقدند که کلسی‌تونین غلظت کلسیم را در سیتوسل کاهش می‌دهد و این عمل را از طریق افزایش خروج کلسیم در اثر فعال ساختن مکانیسم خروج کلسیم در غشای یاخته و یا ازدیاد دریافت کلسیم به‌وسیله میتوکندری انجام می‌دهد. نکتهٔ درخور توجه وجود یک واسطه داخل یاخته‌ای برای اثر کلسی‌تونین در مبادلهٔ کلسیم توسط میتوکندری‌هاست که باید ماهیت آن مشخص شود (۱۵).

دانشمندان معتقدند که کلسی‌تونین غلظت کلسیم را در سیتوسل کاهش می‌دهد و این عمل را از طریق افزایش خروج کلسیم در اثر فعال ساختن مکانیسم خروج کلسیم در غشای یاخته و یا ازدیاد دریافت کلسیم به‌وسیله میتوکندری انجام می‌دهد

فیزیولوژی و چگونگی عمل کلسی‌تونین

درک نقش فیزیولوژیک کلسی‌تونین و کنترل سنتز و ترشح آن بدون در نظر گرفتن عمل پپتیدهای دیگر ژن کلسی‌تونین، یعنی کاتاکالین و پپتید وابسته به ژن کلسی‌تونین غیرممکن است. به‌همین منظور ابتدا به‌طور خلاصه به بررسی آن‌ها خواهیم پرداخت .

کاتاکالین

کاتاکالین، پپتید چسبیده به انتهای C پایانه پیش‌ساز آلفا کلسی‌تونین است و با نسبت مولی مساوی همراه کلسی‌تونین ترشح می‌شود. ابتدا تصور می‌شد که کاتاکالین اثری مشابه اثر حاد کلسی‌تونین در حیوانات آزمایشگاهی و در محیط کشت استخوان دارد. این پپتید باز جذب کلسیم استخوان توسط استئوکلاست‌ها را متوقف نمی‌کند و اثرهای حاد مشخصی در انسان ندارد. مشاهدات تجربی این تصور را تقویت می‌کنند که کاتاکالین دارای اثرهای زیستی در کشت استخوان است و این امکان وجود دارد که ترشح مولی یکسان آن با کلسی‌تونین نشان‌دهندهٔ اثرهای فیزیولوژیک آن است که البته باید کشف شود. در عوض عده‌ای از محققان اثرهای مهم فیزیولوژیکی برای کاتاکالین قائل نمی‌شوند (۹).

پپتید وابسته به ژن کلسی‌تونین(CGRP)

این هورمون حداقل ۳ اثر مهم دارد:

● **اثر بر کلسیم پلاسما:** پپتید وابسته به ژن کلسی‌تونین اثرهای مشابه کلسی‌تونین در رت دارد. ولی دوز آن ۲ تا ۳ برابر کلسی‌تونین انسان است. این پپتید کلسیم پلاسما را کاهش می‌دهد و جذب کلسیم استخوان توسط استئوکلاست‌ها را متوقف می‌کند. پپتید وابسته به ژن کلسی‌تونین در خرگوش هم اثرهای مشابه کلسی‌تونین دارد، ولی قدرت آن به اندازه کلسی‌تونین انسان نیست. دوزهای بالای پپتید وابسته به ژن کلسی‌تونین در خرگوش اثرهایی مشابه پاراتورمون (در بالا بردن کلسیم پلاسما) دارد (۹).

● **اثر بر سیستم قلبی عروقی:** پپتید وابسته به ژن کلسی‌تونین، قوی‌ترین گشادکنندهٔ رگی شناخته شده است و وقتی به انسان تزریق شود وازودیلاسیون عمومی و شدید ایجاد می‌کند. همچنین وقتی مستقیماً به سرخرگ کرونر تزریق شود، اثرهای شدیدی در جریان کرونری ایجاد می‌کند. اثرهای مشابه پپتید وابسته به ژن کلسی‌تونین در رگ‌های مغزی هم مشاهده شده است. آزادسازی موضعی پپتید وابسته به ژن کلسی‌تونین در مغز از نتایج زیان‌آور تنگ‌شدگی محافظت می‌کند. مهم‌ترین اثر محیطی پپتید وابسته به ژن کلسی‌تونین این است که تعدیل‌کننده جریان خون موضعی است (۹).

● **اثر بر سیستم عصبی مرکزی:** پپتید وابسته به ژن کلسی‌تونین به‌عنوان نورومدولاتور [۲۲] و میانجی عصبی اثرهای مشخصی دارد. این ماده همراه با مادهٔ P در تعدادی از سلول‌ها، به‌ویژه در نرون‌های شاخ خلفی نخاع، یافت می‌شود و به‌نظر می‌رسد در انتقال ایمپالس‌های حسی نقش دارد. کشفیات اخیر نشان می‌دهد که پپتید وابسته به ژن کلسی‌تونین سنتز رسپتورهای استیل‌کولین را از طریق یک مکانیسم وابسته به cAMP کنترل می‌کند. این کشف پپتید وابسته به ژن کلسی‌تونین را به‌عنوان یک مادهٔ نوروآکتیو[۲۳] معرفی می‌کند. پپتید وابسته به ژن کلسی‌تونین با غلظت بالا در اعصاب اطراف رگ‌ها و پلاسما یافت می‌شود. تجویز کلشی سین به رت‌های جوان، پپتید وابسته به ژن کلسی‌تونین را بلوکه می‌کند ولی بر کلسی‌تونین پلاسما اثری ندارد که این امر نشان‌دهندهٔ منشأ عصبی آن است (۹). در رت‌های پیر، تیروئید منبع اصلی پپتید وابسته به ژن کلسی‌تونین پلاسماست؛ ولی در انسان این وضعیت مشخص نیست. احتمال دارد که پپتید وابسته به ژن کلسی‌تونین پلاسمایی در انسان بیشتر منشأ عصبی داشته باشد تا تیروئیدی (۹).

اثرهای فیزیولوژیک کلسی‌تونین

اگر مقدار ناچیزی کلسیم وارد معده شود، به‌طوری‌که حتی ایجاد هیپرکلسمیای قابل ملاحظه‌ای نکند، کلسی‌تونین پلاسما چندبرابر افزایش پیدا می‌کند. تصور می‌شود که بعضی از فاکتورهای روده‌ای ـ معدی در صورت افزایش کلسیم نقش تحریک‌کنندگی ترشح را داشته باشند. گاسترین و کوله‌سیستوکنین محرک‌های قدرتمند ترشح کلسی‌تونین هستند. در رت گاسترین باعث آزادسازی کلسی‌تونین نمی‌شود، در بیماری هیپرگاسترینمیا یا افزایش گاسترین کلسی‌تونین خون افزایش می‌یابد (۱). چون ترشح کلسی‌تونین از سلول‌های پارافولیکولار ارتباط مستقیمی با کلسیم دارد، تصور می‌شود که اعمال کلسی‌تونین در ارتباط با جلوگیری از هیپرکلسمیاست. مخصوصاً کلسی‌تونین از هیپرکلسمیایی که بعد از تغذیه درنتیجهٔ جذب کلسیم غذا به‌وجود می‌آید، جلوگیری می‌کند. کلسی‌تونین همچنین مینرالیزاسیون یا معدنی شدن استخوان از طریق کلسیم جذب‌شده در شیر نوزاد حیوانات را تحریک می‌کند. به‌علاوه کلسی‌تونین استخوان‌ها را در طول دوره‌های استرس (مثل حاملگی، شیردهی و

ژن‌های کلسی‌تونین و پپتید وابسته به ژن کلسی‌تونین در تیروئید و بافت عصبی ترجمه می‌شوند. در حالی که کلسی‌تونین به مقدار بیشتری فقط در تیروئید تولید می‌شود

محرومیت طولانی کلسیمی) علیه از دست دادن کلسیم محافظت می کند (۱). تزریق زیرجلدی کلسی‌تونین در رت و میمون رزوس مانع جذب کلسیم غذا می‌شود. در انسان کاهش شدید وزن بدن ۲۴ تا ۳۶ ساعت بعد از یک تزریق زیر جلدی مشاهده می‌شود و تزریقات داخل بطنی آن در رت بازدارندهٔ تغذیه است. این نتایج به این نکته اشاره می کنند که کلسی‌تونین اثرهای فیزیولوژیک مناسبی بر سیستم عصبی مرکزی دارد. علاوه‌بر این، تصور می‌شود کلسی‌تونین درون‌زا[24] در تنظیم تغذیه و اشتها، به‌ویژه در دوران کودکی، شیردهی، یا از دست دادن کلسیم، نقش مهمی داشته باشد. کلسی‌تونین در تنظیم متابولیسم ویتامین D به‌طور مستقیم مؤثر است و با اثر بر توبول‌های نزدیک کلیوی تولید ۱و۲۵ ـ دی هیدروکسی ویتامین D_3 را افزایش می‌دهد. این نقش فیزیولوژیک به‌ویژه در دوران حاملگی و رشد جنین خیلی مهم است (۱). منبع کلسی‌تونین در مهره‌داران غیر پستاندار، غدهٔ التیموبرانشیال است. بررسی‌های انجام شده روی سلول‌های این غده نشان داده است که سکرتین، گلوکاگون و پنتاگاسترین ترشح کلسی‌تونین را تحریک می کنند (۱). اثر کاهش‌دهندگی کلسیم پلاسما (هیپوکلسمیک) نوعی اثر بازدارندگی کوتاه‌مدت کلسی‌تونین با اثر بر استئوکلاست‌هاست. توقف فعالیت استئوکلاستیک (حفر کردن استخوان) جریان کلسیم از استخوان به خون را کاهش می‌دهد و به این ترتیب باعث کاهش میزان کلسیم پلاسما می‌شود.

اثر حاد کلسی‌تونین بر فعالیت استئوکلاست‌ها با اثر مزمن آن همراه است. وقتی کلسی‌تونین به‌مدت طولانی به افراد دارای بیماری پاژه[25] تجویز شود، مشاهده می‌شود که تعداد استئوکلاست‌ها در طی چندین ماه کاهش می‌یابد. آیا این یک اثر مستقیم کلسی‌تونین بر استئوکلاست‌هاست یا نتیجهٔ غیرمستقیم بازداشتن فعالیت استئوکلاستی است؟ لازم است ذکر شود که بیماری پاژه همراه با افزایش فعالیت استئوکلاستیک است. هورمون کلسی‌تونین اثرهای دیگری هم دارد: کلسی‌تونین دفع سدیم، کلسیم و فسفات را از طریق ادرار افزایش می‌دهد (۹).

تجویز کلسی‌تونین به حیوانات تجربی موجب کاهش فوری کلسیم پلاسما، کلسیم غیرقابل عبور از صافی، کلسیم یونیزه و فسفات غیر آلی می‌شود

آثار کلسی‌تونین

تجویز کلسی‌تونین به حیوانات تجربی موجب کاهش فوری کلسیم پلاسما، کلسیم غیر قابل عبور از صافی، کلسیم یونیزه و فسفات غیر آلی می‌شود. در آزمایشگاه فسفات بازدارنده‌ای مؤثر در تحلیل رفتن استخوان است. نسبت فسفات به کلسیم در رژیم غذایی واکنش هیپوکلسمی را نسبت به کلسی‌تونین افزایش می‌دهد.

اثر کلسی‌تونین بر کلسیم پلاسما، برخلاف هورمون پاراتورمون، وابسته به ویتامین D نیست. شواهد نشان می‌دهند که کلسی‌تونین دارای اثر مستقیم بر سوخت‌وساز فسفات است (۱۵).

تأثیر کلسی‌تونین بر کلیه

کلسی‌تونین باعث فسفاتوری می‌شود که در واقع اثر غیرمستقیم آن در برابر افزایش ترشح هورمون پاراتورمون است. هورمون اخیر در کاهش کلسیم خون به‌واسطهٔ کلسی‌تونین ترشح می‌شود. بنابراین، در حیوانی که غدهٔ تیروئید آن را برداشته باشند یا از راه وریدی کلسیم را آهسته به خون حیوان تزریق کنند، اثر فسفاتوریک کلسی‌تونین مشاهده نمی‌شود (۱۵). کلسی‌تونین دفع کلسیم را از ادرار افزایش می‌دهد. این عمل را می‌توان با تجویز کلسی‌تونین به موش‌های سالم و موش‌هایی که پاراتیروئید آن‌ها را برداشته‌اند، مشاهده کرد. چنین به‌نظر می‌رسد که کلسی‌تونین دارای اثر بازدارندگی خاصی در جذب مجدد کلسیم توسط لوله‌های کلیوی است (۱۵). کلسی‌تونینی یا افزایش کلسی‌تونین در انسان، کلسی‌اوری موقتی ایجاد می کند و کلسیم سرم را به‌طور قابل ملاحظه‌ای پایین می‌آورد. چنانچه تجویز کلسی‌تونین ادامه پیدا کند، دفع کلسیم نقصان پیدا می کند؛ زیرا ظرفیت تصفیه تکاپوی دفع کلسیم اضافی را نمی کند(۱۵). به‌نظر می‌رسد اثر کلسی‌تونین بر کلیه با افزایش cAMP در یاخته‌هایی انجام می‌شود که تحت‌تأثیر پاراتورمون و هورمون ضدادراری هستند. همچنین به‌نظر می‌رسد مقادیر فیزیولوژیک کلسی‌تونین اثر چندانی بر اعمال کلیه ندارند، بلکه فقط مقادیر فارماکولوژیک کلسی‌تونین سبب افزایش دفع فسفر و به مقدار کمتر کلسیم می‌شوند (۱۸).

تأثیر کلسی‌تونین بر دستگاه گوارش

اثر کلسی‌تونین بر دستگاه گوارش دارای اهمیت چندانی نیست. مقادیر زیاد هورمون در حیوانات سبب کاهش جذب کلسیم و در انسان، سبب افزایش جذب کلسیم (احتمالاً از طریق ایجاد هیپوکلسمی و تحریک ترشح پاراتورمون) می‌شود. همچنین مقادیر زیاد هورمون سبب تأخیر در تخلیهٔ معده، کاهش ترشح اسید معده و افزایش ترشحات روده‌ای می‌شود (۱۸). کلسی‌تونین بر عبور سایر الکترولیت‌ها از لوله‌های معدی ـ روده‌ای هم تأثیر می‌گذارد. مطالعات تجربی نشان می‌دهند که ورود کلسی‌تونین با دوز کم به رودهٔ موش، مانع افزایش جذب کلسیم که بر اثر ویتامین D تحریک شده است می‌شود. ولی با مقادیر زیاد، عبور کلسیم از روده

افزایش می‌یابد (۱۵). علاوه‌بر این مشـاهده شده است که با تزریق داخل وریدی کلسـی‌تونینِ ماهی آزاد به انسان، آب، سدیم، پتاسیم و کلر از دوازده به‌طور قابل ملاحظه‌ای ترشح می‌شوند(۱۵).

تأثیر کلسی‌تونین بر استخوان

براساس شـواهد، اثر عمده کلسی‌تونین توقف فرایند تحلیل اسـتخوان اسـت. مطالعات محیط زنده و نیز مطالعات آزمایشگاهی، با استفاده از کلسیم رادیواکتیو، به‌خوبـی این اثر را نشـان می‌دهد. استئوکلاسـت‌ها کـه سـلول‌های چندهسـته‌ای و از ترکیـب چندین سـلول تک‌هسـته‌ای به‌وجود می‌آیند، نقش بازجذب و تحلیل اسـتخوان را برعهده دارند. این سـلول‌ها در دیوارهٔ لاکوناهای باز جذبی[۲۶] قرار می‌گیرند و با ترشـح آنزیم‌های پمپ پروتون ATP آز و کربنیک آنهیدراز باعث اسیدی شدن pH محیط می‌شوند. در این pH اسیدی فاز معدنی اسـتخوان به‌خوبی حل می‌شـود. در روند بازجذب ماتریکس استخوان که عمدتاً از کلاژن است، بازجذب می‌شود و آمینواسیدهای هیدروکسی پرولین و هیدروکسی لیزینِ که از تجزیهٔ پپتیدهای کلاژن حاصل می‌شـود، عمدتاً از طریق ادرار دفع می‌شوند (شاخص بازجذب کلاژن) (۹). از سـوی دیگر، کلسـی‌تونین از دفع ادراری هیدروکسـی پرولین می‌کاهد. به‌علاوه در کشت بافت، هورمون مزبور مانع آزاد شدن هیدروکسی پرولین از اسـتخوان می‌شـود. مجموعهٔ این اطلاعات نشان می‌دهند که کلسی‌تونین با اثر مستقیم خود مانع تحلیل رفتن استخوان می‌شود. همچنین، دریافته‌اند که کلسی‌تونین عمل تحلیل استخوان را که به‌وسیلهٔ پاراتورمون ایجاد شـده اسـت، متوقف می‌کند؛ لیکن پس از ۴۸ ساعت بافت نسبت به افزایش کلسی‌تونین واکنش نشـان نمی‌دهد. علت آن را کاهش حساسیت استخوان نسبت به کلسی‌تونین می‌دانند که به پدیدهٔ فرار موسوم است. مکانیسم و اهمیت این پدیده روشن نیست (۱۵). کلسـی‌تونین در کشت بافت استخوانی حیوان، تعداد استئوکلاسـت‌ها یـا یاخته‌های تحلیل برندهٔ استخوان را به‌سرعت کاهش می‌دهد. همچنین کلسی‌تونین از استئولیز استئولیتیک بر اثر پاراتورمون در افـرادی که غده‌های تیروئیـد و پاراتیروئید آن‌ها را برداشته‌اند، جلوگیری به عمل می‌آورد.

پپتید وابسته به ژن کلسی تونین، قوی‌ترین گشادکننده رگی شناخته شده است و وقتی به انسان تزریق شود وازودیلاسیون عمومی و شدید ایجاد می‌کند

پی‌نوشت‌ها

1- copp
2- kumar
3-hirch
4-pearse
5-Nail
6-paget's disease
7-conformation
8-Katacalin
9- calcitonin gene-related peptide =CGRP
10- differential processing
11-splicing factor
12-mask polyadenylation site
13- connecting differential
14-CT-like peptid
15- co-secret
16-MCT
17-CO-storage
18-rMCT6-23
19-Adenosine a1 receptor
20-pertussis toxine
21- serpentine
22- neuromodulator
23- neuroactive
24-endrogene
25-paget disease
26-howshipslacunae

منابع

۱. منتظمی، کامبیز. هورمون‌ها. چاپ اول، تهران، مرکز نشر دانشگاهی، ۱۳۷۸.
۲. رهبانی، محمد و نوری، محمد. بیوشیمی هورمون‌ها. چاپ اول، تبریز، انتشارات ذوقی، ۱۳۷۹.
۳. گایتون، آرتور. فیزیولوژی پزشکی. ترجمه فرخ شادان، چاپ اول، تهران، چهر، ۱۳۸۰.
٤. عزیزی، فریدون. فیزیولوژی غده‌های مترشح داخلی. چاپ سوم، تهران، شهید بهشتی، ۱۳۷۹.
5. Mac E Hadley, (19),Endocrinology, PRENTICE HALL. 1997
6. Matsomoto,A.,and Ishii,S.,(1987),Atlas Of Endocrine Organs,Kodansha Ltd.,Tokyo.
7. Bone,Q.,et al.,(1995),Biology Of Fishes,Champan and Hall Press,London.
8. Lagrier,K.F.,et al.,(1977),Ichthyology,Jone and Sons Press ,NEW YORK.
9. Young,Z.J,(1981),The Life OfUnvertebrates,clarendon Press , Lndon.
10. Thellhou-Lahille,F.,and et al.,(1993),ihfluence of calcium and vitamin D deficient…..GEN.and COM.Endocrinol.89,195-205.
11.Weiss,L.,Greep,RO.,(1977).Histology,mcgrow-hill book COM.,USA.
12. COpp,D.H.,(1992),calsitonin:Discovery and Development,Endocrinology,131:1007-1008.
13.Degroot,L.J.,(1989),Endocrinology,Vol.2,second edition,W.B.Sanders Com.USA.
14.Rawn,J.D.,(1989),Biochemistry,Towson state University, Carolina Biologycal Supply Com.,USA.
15.Zink,A.and et al.,(1995),Adenosine A1-receptors inhibit cAMP and ca Mediated CT secretion in cells.Horm.Metab. Res.,21(9):408-14.
16.Findlay,D.M.,et al.,(1980),CT1.25(OH)2D3 receptors in human breast cancer cell line.cancer res .40(12):4764-7.
17. Martin,T.J.,(1980)CT receptors in a clined human breast cancer cell line (MCF7).Biochem.Biophys.res.commun,69(1):150-6.
18. ganong,W.F.,(1993),reviw Of Medical Physiology ,Sixteenth edition , Appleton and Lange,New York.