

## آدنوزین منوفسفات حلقوی (Cyclic AMP)

دکتر رضا نفیسی\*

میشود و آدنوزین تری فسفات را به آدنوزین منوفسفات حلقوی تبدیل میسازد. سپس در درون یاخته‌ها آدنوزین منوفسفات حلقوی آنزیم‌های 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.

در این مجموعه هورسن 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 هورسن از راه فعال کردن آنزیم فسفریلاز کبدی موجبات تبدیل گلیکوژن بگلوکز را فراهم می‌آورند. فسفریلاز کبدی در مجاورت آدنوزین تری فسفات ATP- وین‌های منیزیم بوسیله آنزیم « فسفوفسفریلاز کیناز » بحال فعال در می‌آید، بنابراین اگر بمحیطی که این چهار عامل یعنی آنزیم فسفریلاز و آنزیم « فسفوفسفریلاز کیناز » و ATP وین‌های منیزیم در آن وجود دارند، گلوکاگن یا آدرنالین افزوده شوند، انتظار داریم که فسفریلاز بحال فعال درآید. تجربیاتی که بایاخته کامل کبدی انجام گرفت همین نتیجه را در برداشت اما هنگامیکه بجای یاخته کامل از شیر 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 شیر 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 پروتئین‌سازی 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 در این 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 سهارکننده‌های پس‌نورد 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.

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

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

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 سرازکر متعدد علمی انجام گرفت که نقش رابط این ماده حیاتی را بین هورمون‌ها و سرازکر تأثیر آنان در بسیاری از موارد نمایان ساخت. هورمون‌های هیپوفیزی قدامی و خلفی، انسولین، گلوکاکاگن، آنژیوتانسین، آمین‌های حیاتی، پروستاگلاندینها و عوامل آزاد کننده هورمونها در هیپوتالاموس و دسته‌ای از هورمونهای استروئیدی و هورمونهای تیروئید و پاراتیروئید همگی بکمک پیک دوامین 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 مراجعه کنند [۱۴، ۱۵].

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

خواص آدنوزین منوفسفات حلقوی تنها به نقش رابط هورمونی محدود نمی‌شود و دانشمندان دیگری نشان داده‌اند که این ماده موجبات ترشح آنزیمهای غدد بناگوشی [۴] و ترشح اسید کلریدریک یاخته‌های پاریتال معدی [۷] را فراهم می‌آورد. سرانجام چنین بنظر می‌رسد که آدنوزین منوفسفات حلقوی در انتقال تحریکات عصبی دخالت دارد [۶].

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 گوپچه‌های سرخ بالغ هستند که فاقد این آنزیم می‌باشند [۱۵]. بعلاوه در تمامی سواردی که مطالعه شده است، آنزیم مذکور را در جدار یاخته‌ای یا ساختمان‌های غشایی درون یاخته‌ای یافته‌اند و تنها در باکتری‌ها نوعی آدنیل سیکلاز محلول در سیتوزول مشاهده گردیده است [۸].

آنزیم آدنیل سیکلاز در همگی بافتها تحت تأثیر یک عامل مشترك نیست، چنانکه آنزیم آدنیل سیکلاز موجود دریاخته‌های قسمت قشری غدد فوق کلیوی تحت تأثیر ACTH فعال می‌شود اما برخلاف آدنیل سیکلاز کبدی بوسیله آدرنالین و گلوکاکاگن 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

هورمون	بافت مورد اثر	تأثیر نهایی
کاتکولامین‌ها، ACTH، گلوکاکاگن، 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 گلوکاکاگن	کبد	افزایش گلیکوژنوزنز
a - MSH	پوست قورباغه	پخش ملانوفرها
وازوپرسین	کلیه	تحریک بین‌ها و ملکولهای آب
پاراتورمن	استخوان، کلیه‌ها	افزایش کلسیم سرم خون
آدرنالین	غدد بزاقی	افزایش ترشح آمیلاز
گلوکاکاگن	لوزالمعده	افزایش ترشح انسولین
کاتکولامینها، وازوپرسین	بافت‌های متعدد	افزایش گلیکوژنولیز

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

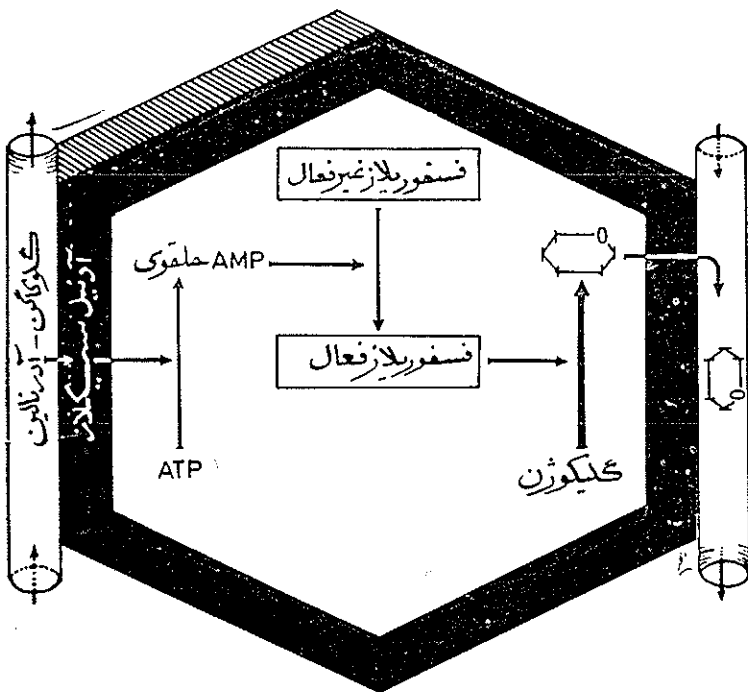
هورمون	بافت مورد اثر	تأثیر نهایی
انسولین	بافت چربی	کاهش لیپولیز
پروستاگلاندینها	بافت چربی	کاهش لیپولیز
آلفا آدرنرژیک‌ها	لوزالمعده	کاهش ترشح انسولین

اما در بافت جزایر لانگرهانس آدرنالین غلظت آدنوزین منوفسفات حلقوی را کاهش میدهد و از ترشح انسولین جلوگیری میکند [۱۰].

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

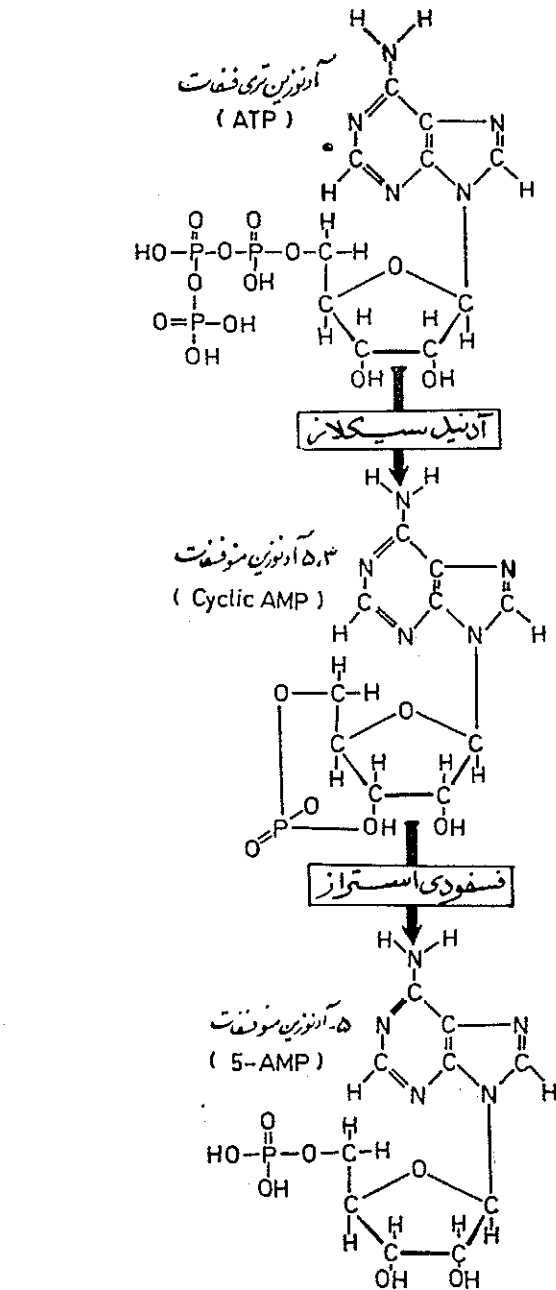
برسبنای گزارشاتی که بتازگی در مطبوعات پزشکی و علمی منتشر شده ، اختلال متابولیسم یا تولید آدنوزین منوفسفات حلقوی در توپورهای غده فوق کلیوی و هیپاتوم ها [۱۲، ۱۱] و کمبود این ماده در ادرار مبتلایان باختلالات ترشچی هورمن پاراتیروئید [۴] و در دسته ای از بیماران روانی [۱] مشاهده گردیده است. بعلاوه مطالعه همه جانبه خواص آدنوزین منوفسفات حلقوی افقی های نوینی در پزشکی گشوده که شرح یکایک آنان در اینجا مقدور 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 - e - 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.



### 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. تجریباتی 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 موجب فعال شدن آنزیم آدنیل سیکلاز رافراهم 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)