

جابجائی منیزیم در بدن

نقش جابجاکننده‌ها

۲۴ خرداد ۱۴۰۳

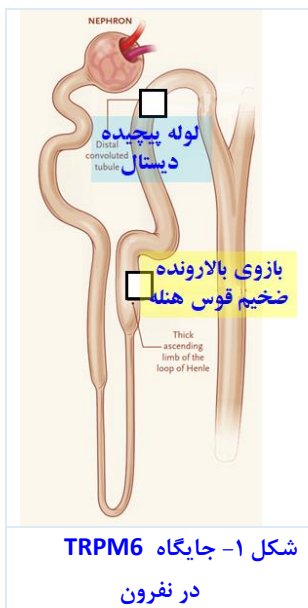
منیزیم در تنظیم عملکرد سلولی و صدور/اجرای دستورات یاخته‌ای، دارای نقش بنیادی است، به‌همین خاطر **سطح منیزیم درون یاخته‌ها باید دقیقاً تحت کنترل باشد.** جابجاکننده‌های اختصاصی منیزیم را ابتدا در دهه ۱۹۵۰ در باکتری‌ها، قارچ‌ها و مخمرها یافتند. اما حدود ۵۰ سال طول کشید تا دانشمندان بفهمند که در انسان هم جابجاکننده‌های اختصاصی منیزیم نقشی مهم در هموستاز منیزیم دارند و در واقع **دروازه‌بان** ورود خروج منیزیم به بیرون و درون یاخته‌ها هستند.

در بین اولین جابجاکننده‌های منیزیم که در انسان یافتند، دو عضو شماره ۶ و ۷ زیر گروه کانال کاتیونی TRPM بودند.

TRPM = Transient Receptor
Potential cation
channel subfamily M

TRPM6 عمدتاً در کولون و لوله پیچیده دیستال کلیه بیان می‌شود و کارش عبارتست از بازجذب منیزیم در

روده و کلیه (شکل ۱). اولین بار زمانی به اهمیت بالینی TRPM6 پی بردند که دریافتند جهش‌های ژن TRPM6 با



هیپوکالسمی ثانویه بر هیپومنیزیمی (HSH) و همچنین با سایر سندروم‌های وابسته به هیپومنیزیمی ارتباط دارد.

در موش‌ها، حذف هموزیگوت (هر دو آلل) ژن TRPM6 باعث مرگ رویان می‌شود، ولی حذف هتروزیگوت (یکی از دو آلل) آن، هیپومنیزیمی ایجاد می‌کند؛ این هیپومنیزیمی با مکمل‌ها اصلاح نمی‌شود.

برخلاف TRPM6 که اصولاً فقط در کلیه و کولون بیان می‌شود، TRPM7 در همه یاخته‌ها وجود دارد و حضورش برای **زنده ماندن یاخته‌ها و ادامه زندگی انسان ضروری است.**

در موش‌ها اگر هر دو آلل ژن TRPM7 را حذف کنند، باعث مرگ در دوره رویانی می‌شود؛ هرگاه به صورت هتروزیگوت تنها یکی از دو آلل ژن TRPM7 را حذف کنند، موش‌ها دچار هیپومنیزیمی، اختلال رشد، اختلال کار عروق

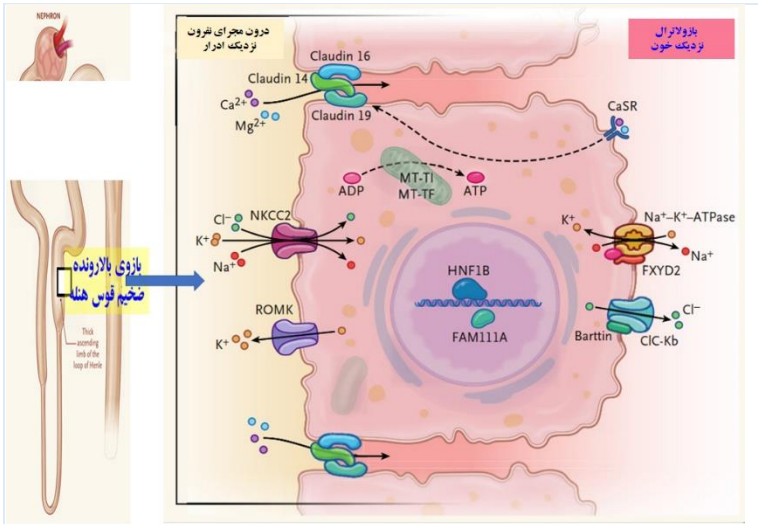
می‌شوند. فاکتورهای پرشماری یافته‌اند که بر فعالیت TRPM6 و TRPM7 تاثیر دارند؛ آن‌ها را فاکتورهای منیزیوتروپ (تنظیم کننده منیزیم) می‌نامند. این فاکتورهای منیزیوتروپ عبارتند از:

Epidermal Growth Factor (EGF)
Fibroblast Growth Factor ۲۳ (FGF23)
Uromodulin
Adenosine Disphosphate (ADP) Ribosylation Factor–
like Protein ۱۵
Aldosterone
Angiotensin II
Bradykinin
Insulin

جابجاکننده‌های منیزیم دیگری هم وجود دارند؛

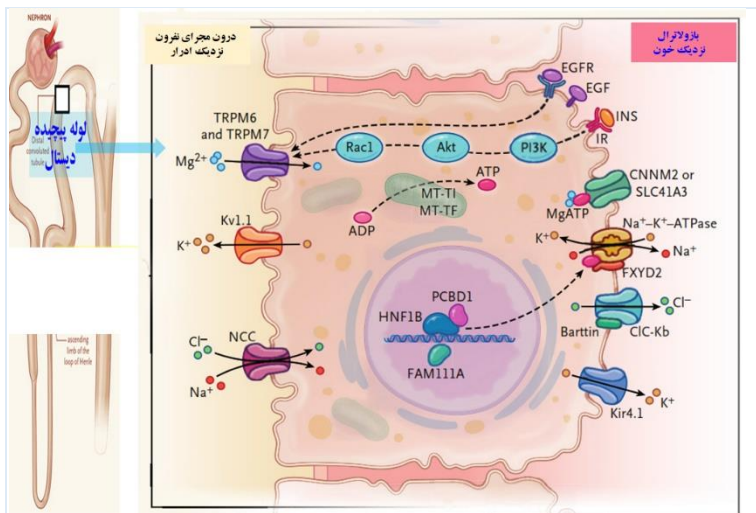
Solute Carrier Family 41 Members 1,2,3
Cyclin and CBS domain divalent metal cation
transporter mediators 1 through 4 (CNNM1 - CNNM4)
Magnesium-selective mitochondrial RNA splicing
protein 2 (MRS2)

فاکتور دیگری به نام MAGT1 را در ابتدا جابجا کننده منیزیم به حساب آورده بودند، ولی بعداً معلوم شد گلیکوزیلاسیون (افزودن گلوکز به ازت) پروتئین‌ها را تسهیل می‌کند و به‌طور غیرمستقیم بر جابجائی و هوستاز منیزیم تاثیر دارد.



شکل ۲- مکانیسمهای جابجائی منیزیم در کلیه در بازوی بالارونده ضخیم قوس هنله نفرون

در لوله پروکسیمال، باز جذب یون منیزیم وابسته است به کلودین ۲ و ۱۲، این دو، امکان نفوذ یون منیزیم از لابلاهی دو یاخته پوششی نفرون را فراهم می‌کنند. در بازوی بالارونده ضخیم قوس هنله، کلودین ۱۶ و کلودین ۱۹ با هم جفت می‌شوند و در این بخش نفرون، سوراخی اختصاصی برای باز جذب یون منیزیم از لابلاهی یاخته‌های پوششی ایجاد می‌کنند. باز جذب یون منیزیم در این بخش از نفرون توسط گیرنده حساس به کلسیم، هورمون پاراتیروئید و مکانیسم مورد هدف را پامایسین تنظیم می‌شود.



شکل ۲- مکانیسمهای جابجائی منیزیم در کلیه در لوله پیچیده دیستال

تنظیم دقیق تر بازجذب یون منیزیم در لوله پیچیده دیستال اتفاق می افتد. در همین جاست که کانالهای کاتیون دو ظرفیتی، همان TRPM6 و TRPM7 نقش پراهمیت خود را نشان می دهند. فاکتور رشد اپیدرم (EGF) و انسولین در همین جا هر یک بر گیرنده اختصاصی خود (به ترتیب بر EGFR و IR) اثر می کنند و از این راه فعالیت TRPM6 و TRPM7 را افزایش می دهند. در سوی دیگر که یاخته پوششی نفرون به خون نزدیک است (طرف بازولاترال)، جابجائی منیزیم در تبادل با سدیم انجام می شود و به گرایدان غلظت یون سدیم وابسته است. فکر می کنند مبادله کننده

اصلی دو یون سدیم-منیزیم، یکی **Cyclin M2** و دیگری **SLC41A3** است. هرگونه تغییر در جابجائی دو یون سدیم-پتاسیم در بخش بازولاترال، به طور غیرمستقیم بازجذب منیزیم در لوله پیچیده دیستال را مختل می کند.

دکتر محمد حسن هدایتی امامی

متخصص داخلی - غدد

۲۴ خرداد ۱۴۰۳

Magnesium Disorders

June 5, 2024

N Engl J Med 2024;390:1998-2009

DOI: 10.1056/NEJMra1510603

VOL. 390 NO. 21

Barttin = beta-subunit for chloride voltage-gated channel Kb,

CaSR= calcium-sensing receptor,

ClC-Kb= chloride voltage-gated channel Kb,

CNNM2= cyclin and CBS domain divalent metal cation transport mediator 2,

FAM111A= FAM111 trypsinlike peptidase A,

FXD2= FXD domain containing ion transport regulator 2,

HNF1B = hepatocyte nuclear factor 1 beta,

Kir4.1= inward-rectifying potassium channel 4.1,

Kv1.1 = potassium voltage-gated channel subfamily A member 1,

MT-TF = mitochondrially encoded tRNA phenylalanine,

MT-TI = mitochondrially encoded tRNA isoleucine,

NCC = Na⁺-Cl⁻ cotransporter

NKCC2 = Na⁺-K⁺-Cl⁻ cotransporter 2

PCBD1 = Pterin-4 alpha-carbinolamine dehydratase 1

PI3K = phosphatidylinositol 3-kinase

ROMK = renal outer medullary potassium