sina-pub.ir

ویتامین D: سفتی کلسیم و استخوان در طی تکامل

ویتامین دی قبلا در توسعه و تکامل عمر مشاهده می‌شد اما الزاما به عنوان محصولات غیرفعال واکنش فتوشیمیایی دی هیدروکلسترول با نور فرابنفش B. سیستم درون‌ریز ویتامین D کامل توسط VDR خاص طبقه‌بندی گردید. ویتامین D خاص به انجام فعل و انفعال شیمیایی بر روی آنزیم‌های CYP 450 می‌پردازد که توسط هورمون‌های کلیسوتروپیک تنظیم گردید و پروتئین انتقال دهنده‌ی پلاسما تنها در مهره‌داران یافت می‌گردد. در اولین مهره‌داران، متابولیسم ویتامین دی و VDR ممکن است که به خوبی از تکثیر ژن رایج و قدیمی PRX/VDR به عنوان قسمتی از مسیر سمزدایی زنونی ناشی شده باشد. البته، سیستم درون‌ریز ویتامین دی به تنظیم‌گر مهم تأمین کلسیم برای اسکلت وسیع تبدیل شد. ویتامین دی برای کلسیم نرمال و سفتی استخوان الزامی است. همانگونه که توسط راشی تیسم‌های موجود در ویتامین دی پرورش دهنده‌ی دوزیستان، خزندگان، پرندگان و پستانداران نشان داده شد. از دوزیستان به بعد، استخوان به تدریج پویاتر با پخش تنظیم‌کننده‌های استخوان است. اساسا توسط اقدام ترکیبی PH و 1a، 25 دی هیدروکسی ویتامین D3 بر روی تولیدمثل و عملکرد استئوکلاست چند هسته‌ای. بنابراین، عملکردهای استخوان به عنوان مخزن آب کلسیم بزرگ و درونی تحت کنترل استئوکلاست‌ها هستند. استئوکلاست‌ها نیز ترسیم‌گر طیف چشمگیر فعالیت‌ها هستند که شامل حسگر مکانیکی و تنظیم مواد معدنی بوده، اما دارای نقش مهمی در مواد جهانی باارزش غذایی و ترکیب انرژی هستند. معدنی‌سازی حاصل از خزندگان تحت کنترل پروتئین‌های SIBLING به خوبی تنظیم شده و آنزیم‌های مربوطه می‌باشد. تقریبا همه‌ی آنها تحت کنترل 1,25 $(OH)_2D_3$ می‌باشند. بنابراین، ویتامین D به عنوان مولکول بی‌اثر آغاز شد اما نقش الزامی را برای کلسیم و سفتی استخوان در حیوانات خاکی بدست آورد جهت برخورد با چالش جاذبه‌ی بالاتر و محیط ضعیف کلسیم.

مقدمه:

ویتامین دی دارای اقدامات کلی در پستانداران می‌باشد که چندین بافت انتقال دهنده‌ی کلسیم را تحت هدف قرار می‌دهد در جایی که کمبود ویتامین D باعث نرمی استخوان و بدشکلی دندانها می‌گردد. همچنین ممکن است که دارای بسیاری از تأثیرات فرااسکلتی باشد توسط تنظیم تعداد زیادی از ژن‌ها. تجمع کلسیم یونیزه در بخش‌های درون سلولی و فراسلولی به شدت در مهره‌داران و نیز بی‌مهره‌ها تنظیم می‌گردد. در جایی که ساختار درونی معمولا مشخصه‌ی مهره‌داران خاکزی بوده که قبلا از تکامل در استخوانهای دهان ماهی و اسکلت ماهی پرتیغ آمده بود. ویتامین D دارای تأثیرات مشخصی بر روی کلسیم و سفتی

sina-pub.ir

استخوان پستانداران و پرندگان می‌باشد. همانگونه که در دیگر بخش‌های بافت فعلی و خاص در زمینه‌ی «ویتامین دی و استخوان» فهرست‌بندی شد، اما نقش آن در زمینه‌ی تکامل به خوبی درک نمی‌شود.
در این فصل، به بررسی اصلی تکاملی ویتامین دی و طیف فعالیت‌های آن خواهیم پرداخت.

ویتامین D در طی تکامل مقدماتی عصر:

مولکول دارای ویتامین D3 در تکامل عصر به عنوان محصول نهایی تبدیل فتوشیمیایی دی هیدروکلسترول 7 توسط نور فرابنفش B آغاز شد. مسیر ترکیبی کلسترول، پدیده‌ای خیلی مقدماتی در زندگی بوده و Squalere و lanosterol آغاز می‌شود. Squalene، پلیمر ایزوپرونوید است که از قبل در سنگ‌ها موجود است که جلوتر از حضور عصر آمده و می‌تواند بی‌مقدمه به تنظیم مجدد جهت شکل‌دهی لائوسترول بپردازد. لانوسترول، نقطه شروع ترکیب استروئید زیست شیمیایی در کلسترول می‌باشد. این ترکیب مستلزم تعداد زیادی از آنزیم‌های دربردارنده‌ی ساختارهای P450 مانند بوده و O2 مولکولی را مستلزم می‌سازد به اکسید شدن صورت‌های اولیه‌ی کلسترول. این مسیر ترکیبی در طی تکامل به شدت حفظ می‌گردد. کلسترول برای عملکرد غشا مهم است که به تنظیم exocytosis پرداخته و ممکن است ویتامین D به خوبی چنین عملکردی را در تکامل بافت تک سلولی بدست آورده باشد. در واقع، واکنش شیمیایی منجر شده به ویتامین Dبه عنوان محافظت بسیار مؤثر عمر در ارگانیسم‌های درد یا در مقابل آسیب دی ان ای (DNA) ایجاد شده توسط UVB مورد بررسی قرار گیرد. چنین خسارتی، مشکل اساسی‌تر در چندین سال پیش نسبت به امروز بود. به علت O2 پایین و نیز لایه‌های اوزونی پایین جو. البته این موجودات زنده به نور خورشید نیاز دارند زیرا که فتوسنتز از طول موج‌های متفاوت نسبت به طول موج مسئول برای آسیب VUB و ترکیب ویتامین دی استفاده می‌کند. بنابراین، ویتامین Dبه طور رایج در در phytoplankton و نیز Cooplankton مشاهده می‌گردد. پلانکتون، قسمت اصلی زنجیره‌ی غذایی بسیاری از ماهی‌ها بوده و امکان دارد که میزان ویتامین D آنها در حدود 0.08-0.27٪ باشد. بنابراین، این تأمین بالای غذایی به عنوان دلیلی اصلی مورد بررسی قرار می‌گیرد مبنی بر این اساس که چرا (جگر) ماهی دارای چنین میزان بالای ویتامین D است. مخصوصا هنگامی که ماهی‌هایی مثل ماهی روغن، ماهی موجود در آب عمیق هستند. البته، دیگران دریافتند که Cholecalciferol در ماهی سریعا تجزیه می‌شود تا اینکه این زنجیره‌ی ماهی با جمع‌آوری ویتامین D، سؤال‌انگیز باشد. به علاوه، ویتامین D را می‌توان در پوست قزل‌آلایی شکل داد توسط عمل نور قابل مشاهده در دامنه‌ی 4-40-480nm. البته این نور آبی، طول موجی است که دارای عمیق‌ترین قدرت نفوذ در آب می‌باشد.
ارگوسترول نسبت به کلسترول در بسیاری موارد مشاهده می‌شو اما نه در تمام جلبک‌ها با غلظت بالا به هنگام رشد در آب‌های استوایی نسبت به مناطق شمالی. مخمر نیز در D2 ایجاد می‌شود و هنگامی که ارگوسترول در معرض UVB قرار می‌گیرد. این ویژگی مخمر توسط Steenbocls بهره‌برداری شده

sina-pub.ir

است جهت تولید مقادیر تجاری ویتامین Dی استفاده شده جهت خنثی کردن راشیتیسم و کمبود ویتامین D اما این تولید فتوشیمیایی، نقش مهمی در تکامل داشته است زیرا که اشکال خاصی که در تاریکی زندگی می‌کنند در معرض UVB قرار نمی‌گیرند.

معمولا ویتامین D2, D3 به عنوان محصولات نهایی غیرفعال ایجاد شده توسط واکنش فتوشیمیایی مورد بررسی قرار گرفتند، اما قرارگیری جلبک در مقابل ویتامین D دارای رشدیست که فعالیت را ارتقاء می‌دهد. بنابراین مکن است که این عناصر به خوبی دارای تأثیرات مهم غشایی برای عملکرد سلول موجودات زنده‌ی تک سلولی باشند، مانند اهمیت کلسترول برای عملکردهای غشاء. اما این تأثیر بیولوژیکی شامل سوخت و ساز ویتامین D نبوده و در مهره‌داران بالاتر عملکرد دارد.

بسیاری از گیاهان طویل‌تر نیز ویتامین D را تولید می‌نمایند یا به عنوان پرووِیتامین‌ها، ویتامین‌ها یا عناصر مربوطه. هر دو ویتامین D3, D2 در برگ‌های UVBی گیاهان گوجه‌فرنگی شناسایی شده‌اند. سلول‌های سولونوم گلوکوفیلوم قادر به ترکیب شدن حتی ترکیب کردن 25, 1a دی هیدروکسیل ویتامین D3 به عنوان گلی کوسید بوده و گاهی اوقات این غلظت به اندازه‌ی کافی برای سم موجود در چرای حیوانات، بالا می‌باشد. مکانیزم مولکولی ویتامین D در گیاهان و مخمر به نظر می‌رسد که مرتبط به تأثیرات غشا بر روی فعالیت ATPase و پمپاژ پروتون است.

اطلاعات اندکی در مورد ویتامین D در طی تکامل اضافی بی‌مهره‌ها وجود دارد. حلزون‌ها دارای 25OHD منتشر بوده و متابولیت‌های قطبی‌تر هستند اما ظاهرا نه خود $1.25(OH_2)D_3$هستند، همانطور که توسط پذیراگر VDR اندازه‌گیری شد. بعد از استخراج و عملکرد بالای تصفیه‌ی مایع سفت شده و غلظت به سیکلوس آنها بستگی دارد.

در نتیجه، قبل از آغاز مهره‌داران و D2ی از قبل موجود برای میلیون‌ها سال، این عنصر ابتدا به عنوان محصول غیرفعال واکنش فتوشیمیایی بین VVB و 7 دی هیدروکلسترول یا ارگوکلسترول معرفی شد. متابولیت‌های قطبی‌تر چندین بار در طی تکامل بعدی عصر مشاهده شده‌اند. ویتامین D و نیز متابولیت‌های قطبی آن، فعالیت بیولوژیکی در مخمر، گیاهان و بعضی مهره‌داران را نشان می‌دهند. البته، سیستم درون‌ریز ویتامین D کامل همانگونه که در زیر و در مهره‌داران توصیف شد در بی‌مهره‌ها مشاهده نمی‌گردد.

اصل سیستم درون‌ریز ویتامین D در مهره‌داران:

سیستم کامل ویتامین D، همانطور که ما آن را در پستانداران و پرندگان می‌شناسیم، از حضور ترکیبی (1) پذیراگر خاص هسته‌ای تشکیل شده و به طبقه‌ای از NRs تعلق دارد. (2) ویتامین Dبه تجزیه و تحلیل آنزیم‌های متعلق به خانواده‌ی CYP P450 می‌پردازد. (3) سیستم انتقالی خاص با پروتئین سفت‌کننده‌ی ویتامین D که با قابلیت بسیار بالای سیستم انتقالی فراسلولی می‌باشد. به علاوه (4)

sina-pub.ir

هورمون‌های تنظیم‌گر فسفات از قبیل، عامل رشد فیبروبلاست 23 دارای تأثیرات جانبی بر روی سوخت و ساز ویتامین D یا عمل ویتامین D هستند. به علاوه تأثیر آنها بر ساختار فسفات و رسوب مواد معدنی، در نهایت، سیستم درون ریز ویتامین D از سیستم بسیار پیچیده‌ی علامت‌دهی فراسلولی تغییر ژن استفاده می‌کند. در جایی که چندین صد ژن توسط هورمون ویتامین D تنظیم می‌گردد. البته، اکثر این عناصر نه تمام آنها در ماهی غضروفی یا در تکامل عصر مشاهده نمی‌شوند. بنابراین سیستم درون ریز ویتامین D اصل خود را در جایی بین تکامل ماهی و زمینی مشاهده کرد و به احتمال زیاد این امر هبعلت چندین تکثیر ژن می‌باشد.

اصل VDR:

خانواده‌ی NR انسان به شمارش 48 ژن پرداخته و این NRs به خوبی در طی تکامل حیوانات خاکزی حفظ می‌گردد اما در یاخته‌ی تک سلولی غایب است. اصل خانواده‌ی NR بر اساس یک فرضیه، اینست که دامنه‌ی محدودکننده‌ی DNA و لیگاند تمام NRs، ترکیب مجدد اصلی ژن‌ها / پروتئین‌های از قبل موجود درت کامل LIM و Pex1 1p است. بررسی فیلوژنتیک نشان داد که VDR از تکثیر ژن حاصل شده و دارای شباهت نزدیک با دیگر اعضای خانواده‌ی NR11، DXR و LYR است، در جایی که احتمالا تمام سه NRS از ژن قدیمی در قسمت بی‌مهره‌ها ناشی شده است مثل موارد مشاهده شده در Ciona یا Branchiostoma. NR بزرگتر موجود در نماندن، الگانز، NHR-8 به دقت مربوط به VDR و LXR است که به تنظیم کلسترول و سوخت و ساز اسید پرداخته و از نظر ساختاری نیز مرتبط با DAF-12 است که دارای نقش مهم در متابولیسم و طول عمر است.VDR واقعی در نمونه‌های غیرکوردات موجود نمی‌باشد در جایی که اکثر گونه‌ها دقیقا مرتبط به NR در حشرات و سخت‌پوستان هستند که پذیراگر ecdysone بوده و هورمون استروئید را با زنجیره‌ی کلسترول مانند فراهم می‌نماید.

VDR دارای گزینش بالا لیگاماند برای 1,25D3 بوده و متابولیت‌های مربوطه در تمام مهره‌داران مشاهده می‌شوند، شامل پستانداران، خزندگان، پرندگان، دوزیستان و ماهی از قبیل ماهی پرتیغ و حتی ماهی دهان گرد هستند. بنابراین، VDR در ماهی ابتدایی غضروفی حتی قبل از آغاز فک‌ها و جمجمه مانند آهکی موجود هستند. البته، هیچ نوع ژن PXR در ماهی دهان گرد مشاهده نمی‌شود و این امر نشان می‌دهد که ممکن است VDR، ژن اصلی NR11باشد که از PXR/VDR رایج و حاصل از بی‌مهره‌ها منشأ گرفته یا اینکه PXR در طی تکامل ماهی از دست رفته است.

گونه‌های ماهی را می‌توان به ساختار اصلی و بعدی طبقه‌بندی کرد که دارای ساختار متفاوت استخوانی می‌باشد. بخش‌های اصلی به ترسیم دو VDR همانند با عملکرد متفاوت در ماهی متفاوت می‌پردازند. این ماهی‌های VDRs دارای تقریبا 70٪ همگنی با VDRs حاصل از مهره‌داران می‌باشند. از نظر ساختاری و عملکردی، ماهی آفریقایی بسیار مشابه پستانداران و در واقع ماهی آفریقایی می‌باشد و از

sina-pub.ir

دامنه‌ی VDR برای تبلور با $1,25(OH)_2D_3$ استفاده شد. VDR به صورتی وسیع در تمام بافت‌های ماهی آفریقایی ترسیم می‌شود. تنها مرتبط به انتقال کلسیم از قبیل بناگوش‌ها، کلیه و روده بلکه مرتبط به استخوان و بسیاری از بافت‌های درون‌ریز، مغز و دیگر بافت‌ها است که از قبل در توسعه‌ی جنینی آن آغاز می‌گردد. چنین توزیع وسیع VDR نیز در ماهی دیگری مثل ماهی قزل‌آلا مشاهده گردید. $1,25(OH_2)D_3$ نیز به تنظیم ژن‌های پروتئین‌پذیر اگر انتقال کلسیم پرداخته و بنابراین جریان کلسیم و میزان کلسیم تخم‌های ماهی آفریقایی را افزایش می‌دهد. نقش مهم کانالهای TPR برای ساختار کلسیم و استخوان نیز توسط تشکیل استخوان در ماهی آفریقایی با کمبود عملکرد در قسمت مجزای TRPV5,6، ژن TRPV5/6 ترسیم شد. $1,25(OH_2)D_3$ نیز به تنظیم CYP24A1 و CYP27B1 پرداخته و سیستم پس خورد را نشان می دهد.

در ماهی خاص و پیشرفته، VDR نیز به هنگام ترسیم شدن در قسمتی از آب تازه و ماهی سبز موجود می‌باشد. این قسمت‌ها دارای استخوان تک خطی و هیچ‌گونه مفاصل چند فاصله‌ای می‌باشند. ویتامین D3 یا متابولیت‌های آن هیچ‌گونه تأثیراتی بر بخش پیشرفته نداشتند. بنابراین مشخص است که سیستم درون‌ریز ویتامین D دارای، همانطورکه ما آنرا در پستانداران و حیوانات می‌شناسیم، در طی تکامل عصر آغاز گردید، زیرا متابولیت‌های قطبی ویتامین D و حضور وسیع VDR در ماهی تقریبا جهانی می‌باشد. البته، عملکرد این NR جدید کمتر مشخص می‌باشد. مانند دهان گرد به نظر نمی‌رسد که شامل نمونه کلسیم است، در جایی که ویتامین D دارای تأثیرات مشخص و مثبت بر روی جذب کلسیم و نیز معدنی‌سازی استخوان در ماهی استخوانی از قبیل قسمت‌های مقدماتی می‌باشد. چنین تأثیراتی در قسمت‌های بعدی با استخوان سلولی مشخص شده توسط طراحی پایین مشخص گردید، در جایی که قسمت اولیه دارای ساختار استخوانی با استخوان سلولی و زیربخش‌های چندتایی می‌باشد.

اصل متابولیسم ویتامین D توسط ژن‌های خاص CYP؛ آنزیم‌ها مستعد سوخت و ساز ویتامین D در متابولیت‌های قطبی‌تر هستند که قبلا در تکامل عصر ظاهر شدند، همانگونه که در گیاهان، حلزون‌ها و سخت‌پوشان نشان داده شد اما این مطلب مشخص نیست که آیا این امر شامل پروتئین‌های P450/CYP می‌باشد یا نه چندین باکتری به ترسیم آنزیم‌های CYP می‌پردازند که مستعد تولید $1,15(OH)_2D_3$ با کارایی بالا هستند، اما رابطه‌ی این خانواده‌ی CYP10 با ویتامین D مهره‌دار که به سوخت و ساز آنزیم‌ها می‌پردازد، نامشخص می‌باشد.

هورمون ویتامین $1,15(OH)_2D_3$ در پلاسمای ماهی غضروفی مثل کوسه و دهان گرد در غلظت‌های مشابه به غلظت خونابه‌ی انسان مشاهده می‌گردد. بعضی اطلاعات نیز نشان می‌دهد که همگنی کلیه‌ی ماهی می‌تواند $1,15(OH)_2D_3$ را ایجاد نماید اما این مطلب به طور قطع ثابت نشده است. البته $1,15(OH)_2D_3$ در خونابه‌ی سالمون موجود است. گرسنگی در طی مهاجرت ماهی سالمون از آب دریا به آب تازه مرتبط به ساخت استخوان است. در طی مهاجرت سالمون‌ها از آب تازه به آب دریا، سطوح

sina-pub.ir

پایین $1,15(OH)_2D_3$ چندین لایه را افزایش می‌دهند در جایی که غلظت VDR در آبشش و لکه تا 50٪ کاهش می‌یابد. این امر واکنش فیزیولوژیکی مشخصی را نشان می‌دهد اما نامشخص است که $1,15(OH)_2D_3$ چه نقشی در کلسیم و استخوان داشته بود. چندین آنزیم P450 با فعالیت بالای انتخابی برای متابولیسم ویتامین D مانند CYP26B1, CYP2R1 و CYP24A1 وجود دارند، اما اصل تکامل این ژن‌های CYP در کوردات‌ها و مهره‌داران اولیه به خوبی تعریف نمی‌گردد. البته، ماهی آفریقایی به صورتی مشخص به بیان CYP27B1, CYP24A1 می‌پردازد. به صورتی مشابه، سطوح پریم و خون آبه‌ی $24,25(OH)_2D_3$ و $1,25(OH)_2D_3$ در مسیر متضاد متغیر می‌باشد هنگامی که قزل‌آلای رنگین کمان در معرض شوری متفاوت قرار گرفت.

آنزیم‌های مستعد سوخت و ساز ویتامین D در متابولیت‌های قطبی‌تر در تکامل مسیر زندگی ظاهر شدند، همانگونه که در گیاهان، حلزون‌ها و سخت‌پوستان نشان داده شد، اما نامشخص است که آیا این امر دربردارنده‌ی پروتئین‌های CYP P450 می‌باشد یا خیر. چندین باکتری به ترسیم آنزیم‌های CYP می‌پردازند که مستعد تولید $1,15(OH)_2D_3$ با کارایی بالا هستند، اما رابطه‌ی این خانواده‌ی CYP107 با آنزیم‌های سوخت و ساز کننده‌ی ویتامین D نامشخص می‌باشد.

بنابراین، تقریبا مشخص است که آنزیم‌های مسئول ایجاد متابولیت قطبی ویتامین D در مهره‌داران در ماهی استخوانی و حتی در ماهی غضروفی مفید می‌باشد.

اصل سیستم انتقالی خاص برای متابولیت‌های ویتامین D، سیستم برون‌ریز ویتامین Dی پستانداران و پرندگان نیز توسط پروتئین انتقال دهنده‌ی خونابه‌ی خاص، DBP مشخص می‌گردد. اصل تکامل این پروتئین، پیچیده می‌باشد. از همولوژی این ژن‌ها/ پروتئین‌ها، ژن قدیمی به DBP/GC تقسیم شود و نیز خانواده‌ی AFP در تقریبا 570-880 سال پیش در جایی که تکثیر ژن ثانویه در حدود 360-410Mga در زمان اختلاف دوزیستان و خزندگان روی می‌داد. در ماهی آفریقایی تنها یک ژن یافته شده و دارای GC نسبت به مشخصات آلبومین می‌باشد. گرچه دارای ویتامین D نمی‌باشد همانطور که در مورد آویان یا DBP پستانداران مشاهده می‌شود. مطالعه‌ی تعداد بسیار زیادی از حیوانات (n=130) توسط Hayو Watson که از مشخصات خونابه استفاده می‌کنند نشان داد که تمام ماهی‌های استخوانی، پرندگان و پستانداران از پروتئین خاص 250HD برای انتقال ویتامین D و متابولیت‌های آن استفاده می‌کنند در جایی که ماهی غضروفی و دوزیستان از لیپوپروتئین‌ها استفاده می‌کنند. چند وقت بعد، بررسی ژن و پروتئین به تجزیه و تحلیل این بررسی پرداخت. حضور DBP در بعضی از ماهی‌های غضروفی نه دیگر ماهی‌ها مشاهده می‌گردد و این امر نشان می‌دهد که DBP در طی تکامل ماهی در تطابق با الگوی همولوژی و تکاملی آن آغاز گردید. بر خلاف گزارش ابتدایی انجام شده توسط Watson و Hay.

تمام پنج گونه‌های دوزیستی دارای پروتئین خونابه مانند DBP با میل ترکیبی بالا برای 250HD بودند بدون آکتین که بخش‌های اصلی را سفت می‌نماید. بنابراین، به نظر می‌رسد که بر اساس ویژگی‌های سخت

sina-pub.ir

و محدود و بررسی ژنتیکی، سیستم خاص انتقالی ارائه شده برای ویتامین D و متابولیت‌های آن در طی تکامل ماهی آغاز گردید و سپس در تمام مهره‌داران حفظ گردید. هنوز DBP بی‌ارزش در حیوانات مشاهده نشده است گر چه در مورد موشها عملی می‌باشد. DBP از نظر اندازه، کوچکتر از آلبومین بوده و بنابراین تا حدی در قسمت کلیه تصفیه می‌گردد اما مجموعه‌ی پذیراگر کلیه، مصرف تعداد زیادی از پروتئین‌ها و متابولیت‌ها را ممکن می‌نماید. این مکانیزم از کمبود کلیوی 250HD جلوگیری کرده، در حالی که تأمین 250HD برای متابولیسم کلیه در $1,15(OH)_2D_3$ را تسهیل می‌نماید. سیستم پذیراگر برون‌ریز در ماهی آفریقایی اجرایی بوده، اما نقش آن در متابولیسم ویتامین D در ماهی هنوز کشف نمی‌گردد.

به صورتی چشمگیر، مکانیزم مشابه پذیر اگر نیز برای رنگیزه‌ی ملانین مهم است در کل، رقیب مهمی برای ترکیب VUB ارائه می‌شود که به تنظیم کوتیکول می‌پردازد اما این پدیده در ارتباط با متابولیسم ویتامین D مورد بررسی قرار گرفته است.

اصل و تکامل هورمون‌های فسفری:

عوامل رشد فیبروبلاست، پروتئین‌هایی با دامنه وسیع عملکردها هستند. 22 غشا در ژنوم انسان وجود دارند که به عنوان مورد مرسوم، فراسلولی و FGFs هورمون مانند طبقه‌بندی شدند. FGFs هورمون مانند مثل FGF-15/19,25,23 مهره‌دار خاصی بوده و از تکثیرهای ژن در تکامل مهره‌داران حاصل می‌گردد.

FGF23، هورمون اصلی فسفری بوده و در همکاری با aklotho، جذب مجدد فسفات کلیدی و تولید D3 ، $1,25(OH)_2$ در کلیه و دیگر بافت‌ها را کاهش می‌دهد در جایی که تجزیه‌ی 25OHD، $1,25(OH)_2D_3$را توسط CYP24A1 افزایش می‌دهد. قطعا FGF23 توسط Osteocyteها تولید شده و $1,25(OH)_2D_3$ محرک اصلی ترکیب $FGF2_3$ می‌باشد. ماهی آفریقایی، سیستم کامل FGF23 را نشان داده، اما FGF23 قطعا در گلبول‌های Stannus واقع بر روی سطح پروتمون و مسوتمون واقع است. این نوع گلبول‌ها مستدل Stanniocalcing هورمون اصلی ماهی می‌باشند. ماهی آفریقایی نیز aklotlao اصلی FGF23 را نشان می‌دهد.

از این مشاهدات مشخص است که در جایی که جانوران بی‌مهره، هورمون قسفوری FGF23 را ترسیم نمی‌کنند. این هورمون کاملا در ماهی آفریقایی ترسیم شده، اما فعالیت آن بر روی کلسیم و سفتی استخوان در تکامل اولیه‌ی مهره‌داران به مطالعه‌ی بیشتری نیاز دارد.

اصل و تکامل تنظیم معدنی سازی اسختوان: SIBLINGs گروهی از پروتئین‌ها هستند که شامل DMP1، MEPE، استوپنتونین و پروتئین استخوان می‌باشند و توسط Osteocytesها تولید شدند و دارای نقش مشخص شده توسط طراحی پایین مشخص گردید، در جایی که قسمت اولیه دارای ساختار استخوانی با استخوان سلولی و زیربخش‌های چندتایی می‌باشد.

sina-pub.ir

اصل متابولیسم ویتامین Dتوسط ژن‌های خاص CYP:

آنزیم‌ها مستعد سوخت و ساز ویتامین D در متابولیت‌های قطبی‌تر هستند که قبلا در تکامل عصر ظاهر شدند، همانگونه که در گیاهان، حلزون‌ها و سخت‌پوشان نشان داده شد اما این مطلب مشخص نیست که آیا این امر شامل پروتئین‌های CYP/ P450 می‌باشد یا نه چندین باکتری به ترسیم آنزیم‌های CYP می‌پردازند که مستعد تولید $1,25(OH_2)D_3$ با کارایی بالا هستند، اما رابطه‌ی این خانواده‌ی CYP10 با ویتامین D مهره‌دار که به سوخت و ساز آنزیم‌ها می‌پردازد، نامشخص می‌باشد.

هورمون ویتامین $D1,25(OH_2)D_3$در پلاسمای ماهی غضروفی مثل کوسه و دهان گرد در غلظت‌های مشابه غلظت خونابه‌ی انسان مشاهده می‌گردد. بعضی اطلاعات نیز نشان می‌دهند که همگنی کلیه‌ی ماهی می‌تواند $1,25(OH_2)D_3$ را ایجاد نماید اما این مطلب به طور قطع ثابت نشده است. البته، $1,25(OH_2)D_3$ در خونابه‌ی سالمون موجود است. گرسنگی در طی مهاجرت ماهی سالمون از آب دریا به آب تازه مرتبط به ساخت استخوان است. در طی مهاجرت سالمون‌ها از آب تازه به آب دریا، سطوح پایین $1,25(OH_2)D_3$ چندین لایه را افزایش می‌دهند. در جایی که غلظت VDR در آبشش و کله تا 50٪ کاهش می‌یابد. این امر واکنش فیزیولوژیکی مشخصی را نشان می‌دهد، اما نامشخص است که $1,25(OH_2)D_3$ چه نقشی در کلسیم و استخوان داشته بود. چندین آنزیم P450 با فعالیت بالای انتخابی برای متابولیسم ویتامین D مانند CYP2R1، CYP27B1، CYP24A1 وجود دارند، اما اصل تکامل این ژن‌های CYP در کوردات‌ها و مهره‌داران اولیه به خوبی تعریف نمی‌گردد. البته، ماهی آفریقایی به صورتی مشخص به بیان CYP24A1 و CYP27B1 می‌پردازد. به صورتی مشابه، سطوح پرم و خون آبه‌ی $24,25(OH_2)D_3$ و $1,25(OH_2)D_3$ در مسیر متضاد متغیر می‌باشد هنگامی که قزل‌آلای رنگین کمان در معرض شوری متفاوت قرار گرفت.

آنزیم‌های مستعد سوخت و ساز ویتامین D در متابولیت‌های قطبی‌تر در تکامل سیر زندگی ظاهر شدند، همانگونه که در گیاهان، حلزون‌ها و سخت‌پوستان نشان داده شد، اما نامشخص است که آیا این امر دربردارنده‌ی پروتئین‌های CYP P450 می‌باشد یا خیر. چندین باکتری به ترسیم آنزیم‌های CYP می‌پردازند که مستعد تولید $1,25(OH_2)D_3$ با کارایی بالا هستند، اما رابطه‌ی این خانواده‌ی CYP1,7 با آنزیم‌های سوخت و ساز کننده‌ی ویتامین D نامشخص می‌باشد.

بنابراین، تقریبا مشخص است که آنزیم‌ها مسئول ایجاد متابولیت قطبی ویتامین D در مهره‌داران در ماهی استخوانی و حتی در ماهی غضروفی مفید می‌باشد.

اصل سیستم انتقال خاص برای متابولیت‌های ویتامین D، سیستم برون‌ریز ویتامین Dی پستانداران و پرندگان نیز توسط پروتئین انتقال دهنده‌ی خونابه‌ی خاص، DBP مشخص می‌گردد. اصل تکامل این پروتئین، پیچیده می‌باشد. از همولوژی این ژن‌ها/ پروتئین‌ها، فرض می‌شود ژن قدیمی به DBP/GC

sina-pub.ir

تقسیم شود و نیز خانواده‌ی AFP در تقریبا 880- 570 سال پیش در جایی که تکثیر ژن ثانویه در حدود 360 -410 MYa در زمان اختلاف دوزیستان و خزندگان روی می‌داد. در ماهی آفریقایی تنها یک ژن یافت شده و دارای GC نسبت به مشخصات آلبومین می‌باشد، گرچه دارای ویتامین D نمی‌باشد همانطور که در مورد آویان یا DBP پستانداران مشاهده می‌شود. مطالعه‌ی تعداد بسیار زیادی از حیوانات (n=130) توسط Hay و Watson که از مشخصات خونابه استفاده می‌کنند، نشان داد که تمام ماهی‌های استخوانی، پرندگان و پستانداران از پروتئین خاص 25OHDبرای انتقال ویتامین D و متابولیت‌های آن استفاده می‌کنند در جایی که ماهی غضروفی و دوزیستان از لیپوپروتئین‌ها استفاده می‌کنند. چند وقت بعد، بررسی ژن و پروتئین به تجربه و تحلیل این بررسی پرداخت. حضور DBP در بعضی از ماهی‌های غضروفی نه دیگر ماهی‌ها مشاهده می‌گردد و این امر نشان می‌دهد که DBP در طی تکامل ماهی در تطابق با الگوی همولوژی و تکاملی آن آغاز گردید. بر خلاف گزارش ابتدایی انجام شده توسط Watson و Hay.

تمام پنج گونه‌های دوزیستی دارای پروتئین خونابه مانند DBP با میل ترکیبی بالا برای 250HD بودند بدون آکتین که بخش‌های اصلی را سفت می‌نماید. بنابراین، به نظر می‌رسد که بر اساس ویژگی‌های سفت و محدود و بررسی ژنتیکی، سیستم خاص انتقالی ارائه شده برای ویتامین Dو متابولیت‌های آن در طی تکامل ماهی آغاز گردید و سپس در تمام مهره‌داران حفظ گردیده هنوز DBP بی‌ارزش در حیوانات مشاهده نشده است گره چه در مورد موشها عملی می‌باشد. DBP از نظر اندازه، کوچکتر از آلبومین بوده و بنابراین تا حدی در قسمت کلیه تصفیه می‌گردد اما مجموعه‌ی پذیراگر کلیه، مصرف تعداد زیادی از پروتئین‌ها و متابولیت‌ها را ممکن می‌نماید. این مکانیزم از کمبود کلیوی 250HD جلوگیری کرده، در حالیکه تأمین 25OHD برای متابولیسم کلیه در $1,25(OH_2)D_3$ را تسهیل می‌نماید. سیستم پذیراگر برون‌ریز در ماهی آفریقایی اجرایی بوده، اما نقش آن در متابولیسم ویتامین D در ماهی هنوز کشف نمی‌گردد. به صورتی چشمگیر، مکانیزم مشابه پذیراگر نیز برای رنگیزه‌ی ملانین مهم است. در کل، رقیب مهمی برای ترکیب UVB ارائه می‌شود که به تنظیم کوتیکول می‌پردازد اما این پدیده در ارتباط با متابولیسم ویتامین D مورد بررسی قرار نگرفته است.

اصل و تکامل هورمون‌های فسفری:

عوامل رشد فیبروبلاست، پروتئین‌هایی با دامنه وسیع عملکردها هستند. 22 غشا در ژنوم انسان وجود دارند که به عنوان مورد مرسوم، فراسلولی و FGFs هورمون مانند طبقه‌بندی شدند. FGFs هورمون مانند FGF-15/19,21,23, مهره‌داران خاص بوده و از تکثیرهای ژن در تکامل مهره‌داران حاصل می‌گردد.

sina-pub.ir

FGF23، هورمون اصلی فسفری بوده و در همکاری با aklotho، جذب مجدد فسفات کلیوی و تولید $D_3 1,25(OH_2)$ در کلیه و دیگر بافت‌ها را کاهش می‌دهد. در جایی که تجزیه 250HD و $1,25(OH_2)D_3$ را توسط CYP24A1 افزایش می‌دهد. قطعا FGF23 توسط osteocyteها تولید شده و $1,25(OH_2)D_3$محرک اصلی ترکیب FGF23 می‌باشد. ماهی آفریقایی، سیستم کامل FGF23 را نشان داده، اما FGF23 قطعا در گلبول‌های Stannus واقع بر روی سطح پرونفون و مسونفون واقع است. این نوع گلبول‌ها مستدل Stannicalcing هورمون اصلی ماهی می‌باشند. ماهی آفریقایی aklotlao اصلی FG233 را نشان می‌دهد.

از این مشاهدات مشخص است که در جایی که جانوران بی‌مهره، هورمون فسفوری F623را ترسیم نمی‌کنند. این هورمون کاملا در ماهی آفریقایی ترسیم شده، اما فعالیت آن بر روی کلسیم و سفتی استخوان در تکامل اولیه‌ی مهره‌داران به مطالعهی بیشتری نیاز دارد.

اصل و تکامل تنظیم معدنی‌سازی استخوان SLBLINGs گروهی از پروتئین‌ها هستند که شامل DMP1، MEPE، استوپنتونین و پروتونین استخوان می‌باشند و توسط Osteocytesها تولید شدند و دارای نقش الزامی در رسوب کلسیم در شاخص فراسلولی استخوان و دندانها هستند. یکی از پروتئین‌ها، Ovocleidin -116 ابتدا در دایناسورها مشخص شد و در پرندگان و خزندگان مدرن حفظ گردید. این پروتئین برای سفت شدگی پوست تخم مرغ الزامی است، مکانیزمی بسیار مؤثر برای بازتولید موفقیت‌آمیزتر حیوانات خاکی. به نظر می‌رسد که چنین پروتئین‌های SIBLING حتی در ماهی استخوانی وجود نداشته اما برای استخوان و دندانها در حیوانات بلندتر الزامی‌اند. اساسا، پروتئین‌های SIBLING و چندین endopeptidase شامل PHEX هستند، در تعامل با ایجاد عناصر ASARM است که به تنظیم FGF23، متابولیسم فسفات، معدنی‌سازی استخوان و متابولیسم انرژی چربی می‌پردازد. به نظر می‌رسد که چنین پروتئین‌هایی در ماهی وجود نداشته و تعجبی نیست که به عنوان ماهی استخوانی تلقی می‌شوند که دارای کمبود Osteocyte می‌باشد.

نقش ویتامین D در طی تکامل جانوران مهره‌دار:

گرچه VDR و CYPs و متابولیت‌های قطبی ویتامین D در ماهی مثل ماهی دهانگر موجوداند، اما سیستم درون‌ریز ویتامین D به تنظیم میزان کلسیم آنها می‌پردازد چون که آنها نه دارای غضروف آهکی و نه دارای استخوانهای پشتی می‌باشند. البته، فعال‌سازی VDR دهانگرد توسط $D_3 1,25(OH_2)$ قادر به آهکی تنظیم CYP3A4 است، ژن درگیر در زهرزدایی در تطابق با اقدام VDR/PXR در مرحله‌ی تکامل. ممکن است که در واقع، این دلیل ابتدایی برای تغییر ویتامین D به متابولیت‌های قطبی‌تر با شفافیت بهتر نیست به ویتامین D باشد که در مقادیر زیادی از Plankton بدست آمد. اطلاعات کمی در

sina-pub.ir

مورد تأثیرات کمبود ویتامین D بر روی کلسیم یا ساختار کلسیمی ماهی که در محیط آب دریا زندگی می‌کند، نبوده‌اند. مشاهده شد که ماهی یم آب شور از غذای حاوی ویتامین D به مدت 22 هفته تغذیه کرده و اینطور مشاهده گردید که دارای سطوحی از خونابه‌ی غیرقابل تشخیص $D_3 1,25(OH_2)$ بوده، اما هنوز نرموکلاسمیک باقی ماند گرچه با کاهش رشد همراه بود. به صورتی مشابه، دسته‌ای از بچه ماهی‌ها بر روی رژیم غذایی دارای کمبود ویتامین D به مدت 240 روز باقی مانده و به صورتی نرمال رشد داشته و قادر به حفظ کلسیم کلی بدن و میزان فسفات هستند با کاهش اندک در وزن کلی بدن. کنترل ویتامین D یا، $D_3 1,25(OH_2)$ کلسیم موجود در خونابه‌ی آنها یا غلظت فسفات را تغییر نداد و جذب بسیار بالای کلسیم روده‌ای را نیز تغییر نداد. البته، مطالعات دیگر در چندین گونه‌های ماهی، تأثیرات مشخص درمان $D_3 1,25(OH_2)$ را ترسیم می‌کنند. تزریق $D_3 1,25(OH_2)$ به مارماهی اروپایی ماده به تحریک تشکیل استخوان پرداخته و کمبود سفتی استخوان را کاهش داد. تزریق $D_3 1,25(OH_2)$ ، سطوح کلسیم موجود در پلاسما را در هوای سرد و ماهی کپور افزایش داد. $D_3 1,25(OH_2)$ نیز تصلب غضروفی در ماهی آفریقایی را نیز افزایش داد. تجزیه و تحلیل کامل بعد از کنترل $D_3 1,25(OH_2)$ در ماهی آفریقایی، افزایش تعداد ژن‌های تنظیم شده توسط $D_3 1,25(OH_2)$ را در دامنه‌ی زمانی روزها نشان داد، با تنها چهار ژن در 2 روز بعد از افزایش تصفیه که به میزان 100 ژن تنظیم شده توسط $D_3 1,25(OH_2)$ در روز هفتم افزایش می‌یابد. بعضی از این ژنها مربوط به میزان کلسیم در پستانداران بودند، اما اکثر ژنها دارای طیف کلی‌تری از فعالیت‌ها مثل متابولیسم لیپید و سیستم ایمنی بودند.

از این مطالعات، به نظر می‌رسد که سیستم درون ریز ویتامین D در ماهی آفریقایی اجرایی بوده و دارای تأثیرات مثبتی بر روی میزان کلسیم دارد. در بسیاری از دیگر ماهیان، هیچ گونه تأثیرات بیولوژیکی نارسایی ویتامین D یا درمان مشاهده نشدند. احتمالا این مطلب نشان می‌دهد که سیستم درون‌ریزی ویتامین D در طی برای بقای گونه‌ها الزامی است. البته، غلظت کلسیم یونیزه‌ای فراسلولی 100 تا 1000 برابر پایین‌تر است از مایع فراسلولی و این گرادیان دارای اهمیت حیاتی برای عملکرد و بقای سلول می‌باشد.

غلظت فسفات اقیانوس، در آب دریا نسبت به مایعات بدن بسیار پایین‌تر بوده و مجددا فسفات برای تعداد زیادی از عملکردهای سلولی مثل کنترل و ذخیره‌سازی انرژی اساسی است، علامت‌دهی ثانویه مثل فسفرسازی پروتئین‌ها توسط kinases و سافت ساختارهای مهم مثل DNA/RNA، غشاها و استخوان نیز مهم تلقی می‌شود. بنابراین، در طی تکامل زندگی در کلسیم موجود در آب دریا، میزان زیادی از کلسیم مهیا بود در جایی که تأمین فسفات محدود بود. به هنگام غالب شدن بر دوزیستان زمین و مواجه شدن تمام تتراپودها با محیط ضعیف از نظر کلسیم، میزان فسفات تقریبا بالا بود. هیچ تعجبی نیست که به این تطبیقات تکاملی اصلی نیاز است جهت غلبه‌ی موفقیت‌آمیز بر بخش وسیعی از زمین. حیوانات مجبور به برخورد با جاذبه‌ی شش برابر بالاتر در مقایسه با حیوانات دریایی هستند تا اینکه به ساختار سفت

sina-pub.ir

استخوانی نیاز باشد جهت حمایت از ماهیچه‌ها و جابجایی کل بدن؛ این کار مستلزم بسیار کارامد برای جذب کلسیم روده‌ای است. دوما، جلوگیری از وزن فراوان توسط ساخت استخوانها با حداکثر استحکام منطقی است در جایی که وزن را به حداقل می‌رساند. در جایی که این امر مشکلی را برای ماهی استخوانی ساکن در آب با جاذبه‌ی پایین ایجاد نکرد؛ این امر مستلزم سیستم طراحی استخوان انعطاف‌پذیر است. به علاوه،حفظ میزان کلسیم درمان خونابه به شدت توسط آب انبار داخلی کلسیم تسهیل می‌گردد جهت برخورد با نوسانات تأمین کلسیم متغیر، این امر مجددا توسط مبادله‌ی بسیار تنظیم شده‌ی استخوان ممکن می‌باشد.

داشتن استخوان سفت با راه حلی موفقیت‌آمیز در طی تکامل ماهی، ابتدا با ساختار استخوانی برای کاشت دندانها به مزیت رقابتی دسترسی به غذا آغاز می‌شود. این امر ساختار انعطاف‌پذیر استخوان را مستلزم ساخت به فراهم‌سازی رشد و جابجایی دندانها. راه حل مناسب توسط ترکیب طراحی استخوان و نیز طراحی مجدد فراهم شد که از سلول‌های Osteoclast مانند استفاده می‌نماید. این امر با تصلب تعداد زیادی از استخوانهای جمجمه‌ای همراه بود، مجددا توسط تشکیل استخوان غشایی به منظور محافظت از ساختارهای مغز، چند وقت بعد، استخوانهای سفت حمایتی را برای ماهیچه فراهم کرده و رخدادی بسیار موفقیت‌آمیز بوده‌اند به عنوان ماهی استخوانی که توسط بیشترین تعداد نمونه‌های جنوران مهره‌دار ترسیم می‌گردد.

Teleosts اولیه دارای ساختار پویایی استخوان سلولی با osteocytes و osteoclastها هستند که طراحی مجدد استخوان را ممکن ساخته و بسیار شبیه به ساختارهای آهکی در گونه‌های ماهی می‌نماید. البته، teleostها دارای ساختارهای سلولی نمی‌باشند زیرا که Osteocyteها با کمبود مواجه هستند. آنها دارای osteoclastهای چند لایه‌ای نیز نبوده، اما در عوض دارای سلول‌های مصنوعی‌اند که شکل‌دهی دوباره‌ی حداقل استخوان را ممکن می‌نماید. بنابراین، ساختارهای استخوانی آنها سفت‌اند به جای تورفته بودن ودر نبود تشدید واقعی، آنها ترسیم‌گر آب انبار کلسیم برای حفظ میزان کلسیم خونابه نمی‌باشند. با بازنگری تکاملی، این امر منطقی به نظر می‌رسد زیرا که ماهی استخوانی ساکن در اقیانوس‌های غنی از کلسیم به آب انبار فراوان در کلسیم داخلی نیاز نداشته و حجم سفتی از استخوانها، خلأ وزنی در جاذبه‌ی پایین را ایجاد نمی‌کند.

البته، حرکت به سمت محیط خاکی، آب انبار دارای کلسیم شدید را بسیار مفید ساخت جهت پوشش‌دهی تأمین کلسیم در طی قحطی یا دوره‌های خاص تأمین کلسیم غذایی. به علاوه، وزن زیاد استخوانهای جامد را می‌توان به صورتی بهتر توسط ساختار استخوان با تطبیق انعطاف‌پذیر به مقتضیات محلی جایگزین کرد. این امر مستلزم حسگرهای مکانیکی، واحدهای طراحی استخوان پویا و نیز سیستم علامت‌دهی هورمونی برای تلفیق کلسیم و homeostasis استخوان می‌باشد.

sina-pub.ir

این هورمون‌ها برای تشکیل کلسیم و فسفات در پستانداران اساسی هستند؛ هورمون پاراتی‌روید و سیستم درون‌ریز ویتامین D، تنظیم‌گران اصلی homeostasis کلسیم بوده و فسفات FGF23، عامل مهمی است که به تنظیم فسفات خونابه می‌پردازد. البته، تمام سه عوامل به تنظیم قسمت کلی این دو یون می‌پردازند.

به صورتی چشمگیر، تمامی این سه هورمون‌ها تنها در مهره‌داران یافت می‌گردند. سیستم کلی دارای ویتامین D هورمونی و FGF23 ابتدا در ماهی ظاهر شد. البته، غدد پاراتیروید تنها دوزیستان Startedin بوده، اما با این وجود دو ژن‌های PTH و یک ژن PTRP در ماهی غضروفی و ماهی استخوانی شناسایی شدند. ساختار کلی ژن این اعضای خانواده‌ی PTH تشبیه به گونه‌هایی با جانوران مهره‌دار هستند. به نظر می‌رسد که پذیراگران PTH و PTHRP مقدم از تشعشع جانوران مهره‌دار بوده، اما احتمالا مرتبط به PTHRP بوده و نه مرتبط به اقدامات PTH احتمالا ژن‌های PTH از شکل قبلی رایج با ژن PTHRP حاصل شدند توسط تکثیر ژن در ماهی Teleost ماهی PTH(1-34) می‌تواند به شبیه‌سازی تکثیر CAMP در لوله‌ی آزمایشگاه در سلول‌های انسانی پرداخته و به تحریک کلسیم از مقیاس‌های ماهی بپردازد.

نقش اولیه‌ی این هورمون‌های کلیدی، حفظ خونابه یا کلسیم فراسلولی است نسبت به ساختار استخوان، همانگونه که در جایی دیگر در این بافت و در چندین مطالعات دیگر مورد بحث قرار گرفت. از دیدگاه تکامل، این مطلب به عنوان غلظت کلسیم نرمال خونابه منطقی به نظر می‌رسد که در دامنه‌ای محدود حفظ گردید و برای عملکرد عصب و ماهیچه و انعقاد خون الزامی است و بنابراین برای بقای سریع نسبت به سختی استخوان الزامی‌تر می‌باشد. بنابراین، همانطور که در جایی دیگر در این بافت خاص توصیف شد، در دوران فشار، حجم استخوان به نفع کلسیم خونابه و ساختار فسفات با امید تکاملی، طرح‌ریزی خواهد شد مبنی بر این اساس که دسترسی نرمال به این یون‌ها بعدا امکان تغییر ساختار نرمال استخوان را مجاز خواهد دانست. ریخت‌شناسی استخوان ماهی بسیار متفاوت از ریخت‌شناسی جانوران مهره‌دار است (جدول 1). هیچ‌گونه ارتباط خاص بین مغز استخوان و استخوان موجود در ماهی وجود ندارد زیرا که مورد خاص در پستانداران در جایی است که سلول‌های مغز استخوان در آغاز Osteoclost هستند. استخوان‌های مربوطه در طول عصر مجددا طراحی می‌شوند جهت ممکن‌سازی جذب طولانی و جابجایی دندان‌ها، اما معمولا استخوان‌های پشتی از نظر متابولیکی غیرفعال‌اند و طراحی دوباره را نشان نمی‌دهند. کمبود osteocyteها در teleostهای رسیده و شکل گرفته نیز اشاره به این دارد که سیستم حسی در ماهی با کمبود مواجه است. علاوه بر اینها، آب انبار کلسیم استخوان در ماهی ترسیم‌گر عامل اصلی در ساختار کلسیم حتی در شرایطهای فشار کلسیم نمی‌باشد.

در مقایسه با متابولیسم کلسیم و فسفات پستانداران، حیوانات دریایی با محیطی کاملا متفاوت از حیوانات خاکزی مواجه بوده‌اند (جدول 2)، به منظور برخورد با غلظت بالای کلسیم اقیانوس، آنها به هورمون‌های

sina-pub.ir

هیپوکلسمیک نیاز داشته و Stanniocalcin، عامل اصلی در ماهی است. هورمون پپتاید توسط ساختارهای درون‌ریزی تولید می‌شود که نزدیک به کلیه قرار گرفته و جریان کلسیم را نشان می‌دهند توسط آبشش‌ها با تنظیم کانال‌های کلسیمی با ساختار IRP مانند. جابجایی این ساختار درون‌ریز باعث کلسیم فراوان در ماهی می‌شود. بنابراین، قابل توجه اما منطقی است که در طی تکامل تتراپود، نوع مشابه کانال کلسیم به صورتی مثبت توسط هورمون ویتامین D تنظیم می‌گردد. ژن Stanniocalcin نیز در پستانداران مشاهده شد، اما محصولات ژن آن به تنظیم میزان کلسیم نپرداخته، اما احتمالا به عنوان عوامل رشد Paracrine عمل می‌کنند. این نتیجه‌گیری بر اساس اطلاعات بدست آمده در موش‌ها با ساختار چندژنی می‌باشد.

قطعا Calcitonin (CT) در ماهی بیان می‌گردد و آن ماهی حتی در انسانها نسبت به CT پستاندار برجسته‌تر می‌باشد، البته به عنوان بعضی از مطالعاتی ترسیم شده که نمی‌تواند تلاش انجام شده بر روی ساختار کلسیم را نشان دهد. در جایی که دیگران تأثیرات هیپوکلسیمی مورد انتظار را دریافتند. این تأثیر توسط پایین آوردن جریان کلسیم در آبشش تغییر یافته و بویژه باعث تغییرات بحرانی و اساسی در کلسیم خونابه در ماهی سالمون، مارماهی، ماهی‌کپور و لگدفیش می‌گردد. دیگران هیچ‌گونه تأثیرات CT در ماهی غضروفی را مشاهده نکردند، تا اینکه احتمالا به نظر می‌رسد که CT به هورمون واقعی در ماهی استخوانی تبدیل شد. ژن CT و چهار پذیرا CT از ماهی به پستانداران حفظ می‌گردند. ترسیم شدید ژن CT، شبکه‌ی کلسیم را در ماهی آفریقایی کاهش یا افزایش می‌دهد که نقش فیزیولوژیکی در این گونه‌ها را نشان می‌دهد. به صورتی مشابه، قرارگیری در معرض میزان بالای کلسیم، CT را افزایش داد و به لوژیکی تنظیم عبارت دارای کانال TRP پرداخت. CT دارای تأثیرات اساسی در قورباغه‌ها، پرندگان و پستانداران بوده اما این تأثیر در تمام گونه‌ها یا تنها گونه‌های متغیر مشاهده نمی‌گردد. بنابراین، نقش CT در کلسیم و فیزیولوژی استخوان نسبت به دیگر هورمون‌های اصلی کلستروپیک از اهمیت کمتری برخوردار می‌باشد. البته، امکان دارد که آن دارای نقش بیشتری نسبت به نقشی باشد که اخیرا در شرایطهای فشار کلسیم مثل حاملگی یا Lactation در پستانداران یا در طی کلسیم‌سازی پوست تخم‌مرغ در پرندگان مشاهده و پذیرفته می‌شود.

غدد پاراتیروید ابتدا در طی تکامل در دوزیستان مشاهده شدند، اما ژن‌های PTH به صورتی وسیع در اکثر بافت‌های ماهی ترسیم می‌گردند. پذیراگران PTH بزرگتر بوده و قبلا برای علامت‌دهی PTHRP مورد استفاده قرار گرفتند که به عنوان عامل اصلی و نیز عامل هایپروکلسمیک در مهره‌داران عملکرد دارد. PTHRP از قبل در ماهی غضروفی و سپر ماهی‌ها موجود بوده، اما عامل غده‌ی هیپوفیز نیز در مهره‌داران عملکرد دارد. عامل اصلی کلسیم بالا در ماهی است. احتمالا PTH دارای ناچیزی در کلسیم سیستمیک یا ساختار استخوان ماهی است جدا از تأثیر آن بر جذب معدنی حاصل از مقیاس‌ها. البته، PTH در دوزیستان، رپتایل و پرندگان به مقدار خیلی زیادی در پستانداران فعال می‌باشد. در واقع در

sina-pub.ir

تمام این گونه‌ها، پاراتیرویدکتومی منجر به کلسیم بالا و مرگ نسبی می‌گردد. هورمون پاراتیروید، محرک اصلی تشکیل و عملکرد Osteoclast بوده و این مطلب در تطابق با شکل فعل ویتامین D و دیگر محرک‌ها روی می‌دهد. همچنین محرک نسبی ترکیب کلیوی $D_3 1,25(OH_2)$ است که به تحریک جذب فعال کلسیم در روده می‌پردازد.

خلاصه و نتیجه‌گیری:

توصیف اهمیت تکاملی ویتامین D از نظر تعریف مشکل‌ساز است زیرا که تنها اطلاعات حاصل از ارگانیسم‌های زنده مهیا هستند به علاوه، هیچ‌گونه مطالعات سیستماتیک مقایسه‌ای بر روی سیستم درون ریز ویتامین Dی جانوران بی مهره یا مهره‌داران وجود ندارد. هیچ‌گونه مطالعات مقایسه‌ای در زمینه‌ی کلسیم کلی و ساختار استخوان و تنظیم هورمونی آنها وجود ندارد. بنابراین، بررسی فعلی الزاما توصیف بهترین طرح منطقی در راستای تکامل ویتامین D بر اساس اطلاعات نسبی ایجاد شده در گونه‌های متفاوت می‌باشد.

ویتامین D3 و D2 مولکولهایی‌اند که قبلا در توسعه و تکامل زندگی یافت شدند، اما الزاما به عنوان محصولات نهایی غیرفعال واکنش فوتوشیمیایی 7 دی هیدروکلسترول یا ارگوسترول برابر در Plankton. این واکنش شیمیایی در سراسر عصر در تمام سلول‌ها یافت می‌شود اگر که در معرض امواج کوتاه UVB قرار گیرد و اگر که 7 دی هیدروکلسترول کافی موجود باشند. در بعضی گونه‌ها، غلظت 7 دی هیدروکلسترول بسیار پایین است به گونه‌ای که آنها نمی‌توانند ویتامین D را تولید نمایند. همین امر در مورد حیواناتی با عدم قرارگیری در معرض UVB صحیح است مثل بعضی از حیوانات زمینی یا شبرو. ویتامین D یا بعضی از متابولیت‌های قطبی‌تر، فعالیت بیولوژیکی را در بعضی از گونه‌های بدون مهره بدست آوردند. سیستم کامل درون ریز ویتامین D که توسط VDR خاص طبقه‌بندی گردید دارای ویتامین D خاصی است که به سوخت و ساز آنزیم CYPP450 می‌پردازد که توسط هورمونها تنظیم شده و پروتئین مخصوص انتقال پلاسما تنها در مهره‌داران یافت می‌گردد. در اولین جانوران مهره‌دار، امکان دارد که سوخت و ساز ویتامین D و VDR به خوبی به هنگام تکثیر ژن رایج PRT/VDR آغاز شده باشد در حالی که سوخت و ساز ویتامین D، راه حلی برای کاتابولیسم ویتامین D بودبه عنوان قسمتی از مسیر کاتابولیک. البته، سیستم درون‌ریز ویتامین D بعدا به تعدیل‌گر مهمی برای تأمین کلسیم تبدیل شد توسط توسعه‌ی اسکلت وسیع از طریق حرکت از اقیانوس غنی از کلسیم به محیط دارای میزان کم کلسیم از طرف دوزیستان، ویتامین D برای کلسیم نرمال و استخوان الزامی است همانگونه که توسط راشی‌تیسم‌ها در ویتامین D موجود در دوزیستان، پرندگان و پستانداران مشاهده گردید. Teleosts، طراحی دوباره‌ی استخوان هنوز در حد حداقل می‌باشد و بنابراین استخوان به عنوان

sina-pub.ir

آب انبار کلسیم برای مدت‌ها کمبود غذایی کلسیم عمل نمی‌کند. از سوی دوزیستان استخوان به تدریج پویاتر با جذب استخوان تنظیم شده می‌گردد.

تنظیم هورمونی کلسیم خونابه و homeostasis استخوان در جانوران مهره‌دار مشاهده می‌گردد. بنابراین این امر از طریق معاینه‌ی رادیکال صورت می‌گیرد به هنگام حرکت از سمت ماهی به تتراپودها، کلسیم خونابه در حیوانات دریایی به شدت تنظیم گردید اما این امر مستلزم هورمون‌های هیپوکلسمیک بود، هورمون‌های مثل Stanniocalcin با CT به عنوان کلک دوم. عوامل کلسیم بالا مثل PTHRP و پرولاکتین هیپوفیزیکال/ رشد هورمون دارای نقش ناچیزی برای ساختار کلسیم بودند. حیوانات زمینی به هورمون‌های اولیه‌ی دارای کلسیم بالا نیاز داشتند به منظور فراهم‌سازی جذب بهتر غذایی کلسیم و هورمون ویتامین D. آب انبار بزرگ و داخلی کلسیم به شدت برای حیواناتی که در اقیانوس غنی از کلسیم زندگی می‌کنند، مهم بود. اما فواید استراتژیکی خاصی را بدست آورد. به صورتی مشابه، اسکلت سخت‌پوستان و حلزون‌ها را می‌توان برای کاربرد مجدد در طی پرریزی جذب کرد. در این موارد، جذب آب انبارهای کلسیم از مکانیزم‌های استفاده کرد که متفاوت از استخوان در مهره‌داران بودند. بافت‌های استخوان مانند تنها به تدریج مهم شدند در طی تکامل ماهی، ابتدا برای تشکیل دندانها و فک‌ها با ساختار استخوانی، در جایی که بقیه‌ی بدن اساسا اسکلت غضروفی بود. ماهی teleost دارای استخوان‌هایی با osteocytes است اما خانواده‌ی بزرگی از teleostها دارای استخوان‌های سلولی هستند.

کاربرد مؤثر استخوان به عنوان آب انبار کلسیم مستلزم استخوان پویا بود با هورمون‌های خاص و سلول‌های خاص استخوانی. این امر مقارن با تکامل و خلق سلول‌های استخوانی خاص با طیف چشمگیری از فعالیت‌ها است که شامل حسگر مکانیکی، تولید هورمون‌ها بوده و قادر به ایفای نقش به عنوان osteoblast بوده یا فعالیت‌های ااین چشنی را ترسیم می‌نماید. این osteocytes چشمگیر نه تنها به تنظیم homeostasis معدنی می‌پردازند بلکه دارای نقش مهمی در مواد غذایی و جهانی و ساخت انرژی می‌باشند. سیستم درون‌ریزی ویتامین Dدر این فرآیند مشارکت دارد. بعدا، رسوب مواد معدنی نیز به صورتی بهتر شکل می‌گیرد توسط asteocytes و در واقع، معدنی‌سازی حاصل از خزندگان تحت کنترل پروتئین‌های SIBLING و آنزیم‌های مربوطه است که به خوبی تنظیم شدند.

قرارگیری در معرض تأمین فسفات بیشتر در حیوانات خاکی، مقتضیات هورمون‌های فسفری را ایجاد کرد از قبیل FGF23 که در همکاری نزدیک با PTH و $D_3 1,25(OH_2)$ عمل می‌کند. نه تنها جهت تنظیم فسفات بلکه جهت تنظیم homeostasis کلسیم.

بنابراین، موضوع ویتامین D در تکامل عمر به عنوان مولکول داخلی و محصول نهایی واکنش فوتوشیمیایی آغاز گردید. در طی تکامل اولیه‌ی مهره‌داران، عصر دوم را به عنوان زیرلایه‌ی غدد NR جدید بدست آورد که برای کلسیم نرمال و ساخت استخوان حیوانات الزامی می‌باشد. در پیشینه‌ی اخیر

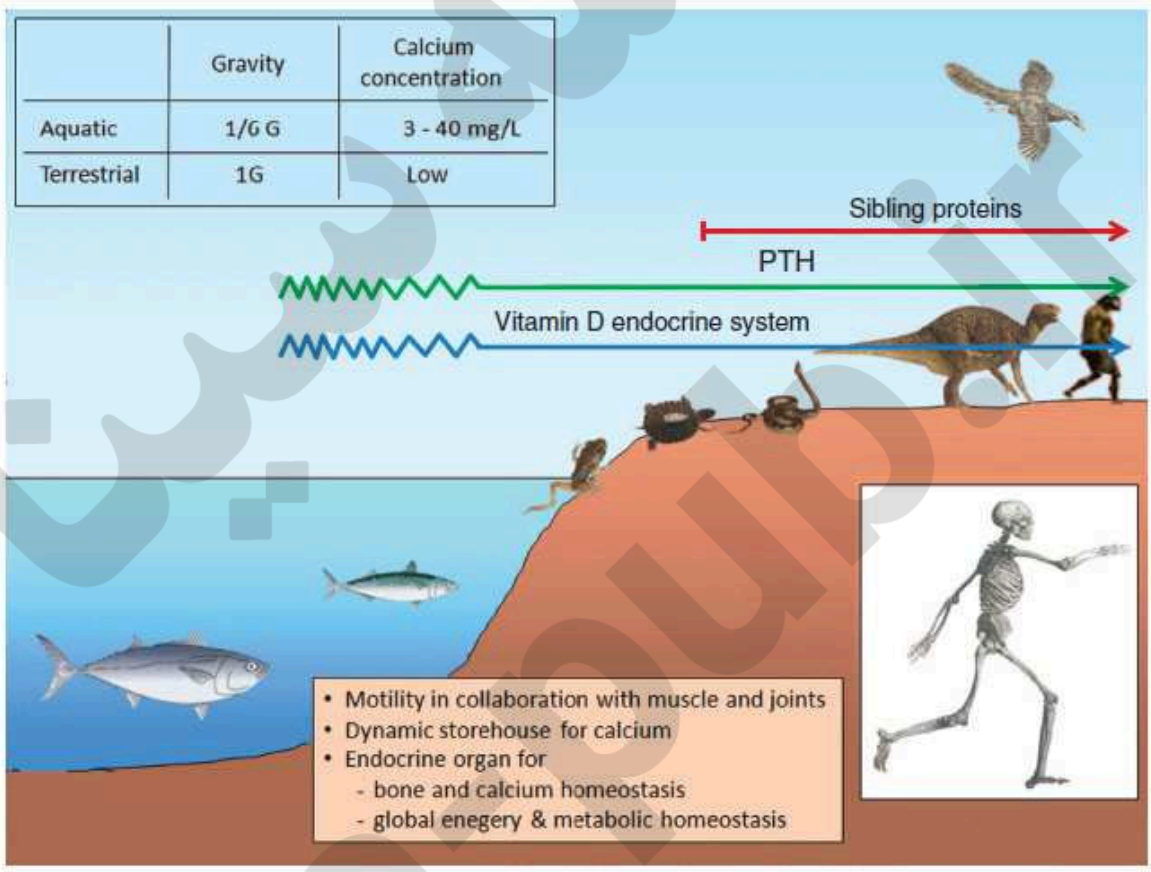
sina-pub.ir

انسانه او به علت تفاوت‌های موجود در سبک زندگی و طول عمر، ویتامین D به یکی از مهمترین ویتامین‌های استفاده شده به عنوان داروها تبدیل گردید جهت تصحیح ترسیم و قرارگیری کمتر در مقابل UVB.

قدردانی‌ها:

ما از یک ون هرک به خاطر ارائه‌ی مشاوره و کمک تکنیکی کمال تشکر را داریم. همچنین از کمک دکستردیوید فداسر به خاطر به اشتراک گذاشتن اطلاعات قدردانی می‌کنیم.

شکل 1:



تکامل ساختار کلسیم در جانوران مهره‌دار. سیستم درون‌ریز ویتامین D ابتدا در ماهر ظاهر شد، اما نقش آن در کلسیم کلیم سیستماتیک و ساختار استخوان تنها از جانب دوزیستان مشخص می‌باشد. ژن‌های PTH جدا از ژن PTHRP در طی تکامل ماهی ظاهر شد، اما نقش ارائه شده برای PTH در کلسیم کلی سیستماتیک و ساختار استخوان تنها از طرف دوزیستان مشخص می‌باشد. MM حضور سیستم هورمونی را نشان می‌دهد اما بدون نقش کامل به عنوان هورمون کالسیوتراپیک.

جدول 1: هورمون‌های تنظیم‌گر کلسیم در طی تکامل جانوران مهره‌دار.

sina-pub.ir

Species	*Hard tissues*	*Vitamin D endocrine system*	*PTH*	*Stanniocalcin*	*Calcitonin*	*FGF23*
Cartilaginous fish	Cartilage	Partial	(Yes)[a]	Yes	Yes(?)	Yes(?)
Bony fish	Cartilage/teeth/bone	Yes	(Yes)	Yes	Yes	Yes
Amphibians	Idem	Yes	Yes	(+)	Yes	Yes
Reptiles	Idem	Yes	Yes	(+)	Yes	Yes
Birds	Idem	Yes	Yes	(+)	Yes	Yes
Mammals	Idem	Yes	Yes	(+)	Yes	Yes

موسسه سینا
sina-pub.ir