

نادر نوری، کارشناس علوم آزمایشگاهی، شبکه بهداشت و درمان مغان (گرمی)، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل  
 سیمیده اصول دینی، کارشناس علوم آزمایشگاهی، شبکه بهداشت و درمان مشگین شهر، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل  
 شراره آقاجانی، کاردان مامایی، شبکه بهداشت و درمان مشگین شهر، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل  
 المیرادژگام، کاردان علوم آزمایشگاهی، مرکز بهداشت شهرستان اردبیل، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

## مروری کوتاه بر فعالیت های زیستی ویتامین D در انسان

جهت تشکیل 1,25D به خوبی توصیف شده است. مقدار بحرانی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D سرم جهت پیشگیری از ریکتری در کودکان و نرمی استخوان ۲۰ nmol/L است.

### متابولیسم اندوکراین و اتوکراین ویتامین D

فعالیت کلیوی آنزیم ۲۵- هیدروکسی ویتامین D-1 آلفا هیدروکسیلاز (CYP27B1) مسوول سنتز 1,25D پلاسما است و در افراد غیرباردار سالم سنتز کلیوی تنها منبع پلاسمایی 1,25D است. فعالیت اندوکرینی 1,25D با تنظیم هومئوستاز کلسیم و فسفات پلاسمایی، محافظت در برابر ریکتری (بیماری متابولیک استخوان در کودکان) و نرمی استخوان در بزرگسالان شدیداً در ارتباط است. سنتز کلیوی 1,25D پلاسمایی عمدتاً به واسطه بیان کلیوی ژن کد کننده آنزیم ۲۵-هیدروکسی ویتامین D-1 آلفا هیدروکسیلاز (CYP27B1) تنظیم می شود که در آن هورمون پاراتیروئید، FGF23 و کلسیم پلاسمایی از راه گیرنده حسگر کلسیم نقش کلیدی را بازی می کنند.

1,25D فعالیت های اتوکرینی و پاراکرینی نیز اعمال می کند، زیرا در طیف وسیعی از بافت ها به واسطه بیان CYP27B1 سنتز می شود. سنتز 1,25D در بافت های غیر کلیوی در مقدار 1,25D پلاسمایی مشارکت ندارد.

فعالیت های اتوکرینی و پاراکرینی 1,25D و اهمیت فیزیولوژیکی آنها در پوست به خوبی توصیف شده است. 1,25D در پوست مسئول تنظیم تکثیر و بلوغ کراتینوسیت ها شامل تشکیل سد نفوذپذیری در پوست، ایمنی ذاتی، چرخه فولیکول مو و سرکوب شکل گیری تومور است. هرکدام از این فعالیت ها نیازمند گیرنده هسته ای ویتامین D (VDR) است. سنتز موضعی 1,25D از ۲۵-هیدروکسی ویتامین D

ویتامین D نقش حیاتی در حفظ کلسیم و فسفات پلاسما و هومئوستاز معدنی استخوان بازی می کند. هومئوستازی کلسیم پلاسما فاکتور مهمی در تنظیم فعالیت ویتامین D به شمار می آید. فعالیت های ویتامین D در اسکلت شامل تحریک یا مهار باز جذب استخوان و مهار یا تحریک تشکیل استخوان است. سه نوع سلول عمده استخوان، یعنی اوستئوبلاست ها، اوستئوسیت ها و اوستئوکلاست ها می توانند از راه گیرنده هسته ای ویتامین D به ویتامین D پاسخ دهند. جهت فعال کردن گیرنده ویتامین D و تنظیم بیان ژن، ۲۵-هیدروکسی ویتامین D را به ۱،۲۵-دی هیدروکسی متابولیزه می کنند.

جذب کلسیم مواد غذایی با متابولیسم ویتامین D در سطح هر دو بافت کلیه و استخوان میانکنش دارد، این میانکنش به طور مستقیم یا فعالیت کاتابولیکی بر روی استخوان از راه سیستم اندوکرینی زمانی که جذب کلسیم ناکافی است یا فعالیت آنابولیکی از راه اتوکرینی استخوان یا سیستم پاراکرینی در زمانی که جذب کلسیم کافی است، صورت می گیرد. دریافت به میزان کافی ویتامین D کودکان را در برابر ریکتری و نرمی استخوان، و بزرگسالان را از شکستگی های استئوپوریتیک، فروافتادن و مرگومیر زودرس محافظت می کند. مقدار کم ویتامین D با افزایش خطر سرطان، بیماری قلبی-عروقی، عفونت های تنفسی و بیماری های خود ایمنی ارتباط دارد.

فعالیت ویتامین D دست کم دو عنصر لازم دارد. یکی متابولیسم برای سنتز متابولت فعال بیولوژیکی ۱،۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D (1,25D) و دومی دوگیرنده پروتئینی شامل گیرنده هسته ای کلاسیک و گیرنده پیوسته به غشا، هستند. درک فعلی ما از متابولیسم ویتامین D در پوست پس از مواجهه شدن بدن با نور ماورای بنفش شکل می گیرد. هیدروکسیلاسیون متوالی در موقعیت های ۲۵ و ۱ ویتامین

در شرایط *In vitro* تکثیر استئوبلاست را مهار کرده و بلوغ استئوبلاست ها و در نتیجه رسوب مواد معدنی در استخوان را تحریک می‌کند. اثرات 1,25D بر روی سلول‌های شبه استئوبلاست بستگی به مرحله بلوغ آن‌ها دارد، برای مثال تحریک بیان استئوبلاستی فعال‌کننده گیرنده لیگاند فاکتور هسته‌ای کاپای B (RANKL) با 1,25D فقط در استئوبلاست های نابالغ رخ می‌دهد. حفظ مقدار سرمی ۲۵-هیدروکسی ویتامین D در ترکیب با دریافت کافی کلسیم غذایی، خطر شکستگی‌ها را در میانسالان کاهش می‌دهد. چنین فعالیت‌های اتوکرینی یا پاراکرینی 1,25D در بافت‌های دیگر نیز اعمال می‌شود.

### فعالیت‌های مولکولی ویتامین D و گیرنده ویتامین D

#### ۱- تنظیم رونویسی ژن

ویتامین D یکی از فعالیت‌های بیولوژیکی خود را از راه پیوند متابولیت 1,25D به VDR کلاسیک هسته‌ای اعمال می‌کند، که به‌عنوان فاکتور رونویسی هسته‌ای مشابه دیگر هورمون‌های استروئیدی عمل می‌کند. VDR نزدیک‌ترین ارتباط را با گیرنده‌های هسته‌ای تنظیم‌کننده متابولیسم اسیدهای صفراوی و گزنوبیوتیک دارد. VDR رونویسی ژن را پس از اتصال به 1,25D با تشکیل هترودایمر با پروتئین گیرنده رتینوئید X (RXR)، طوری تحریک می‌کند که RXR به توالی اختصاصی VDR ژن متصل می‌شود. ژن‌های پاسخ‌دهنده به ویتامین D به‌وسیله رمز ژنتیکی عنصر کنترلی ویژه بنام عنصر پاسخ به ویتامین D (VDRE) در ناحیه تنظیمی ژنوم تعریف می‌شوند که اغلب اما نه همیشه، نزدیک محل شروع رونویسی ژن قرار دارد. اتصال کمپلکس 1,25DVDR-RXR به کارگیری و تجمع کمپلکس‌های بسیار بزرگ پروتئین‌های فعال‌کننده را شروع می‌کند. این کمپلکس تراکم موضعی کروموزوم را به‌وسیله فعالیت‌های آنزیم‌ها بازسازی می‌کند، این آنزیم گروه‌های استیل یا متیل را به هستیون‌ها اضافه کرده یا از آنها حذف می‌کنند. کمپلکس آنزیم RNA پلیمراز را به جایگاه شروع رونویسی فراخوانی می‌کند که سنتز mRNA ی ژن‌های پاسخ به ویتامین D را شروع کند. چنین کمپلکس‌های رونویسی برای همه گیرنده‌های هسته‌ای هورمون استروئیدی شناسایی شده است و این کمپلکس رونویسی، حساسیت و ویژگی بسیاری از پاسخ‌های بیولوژیکی را تعریف می‌کند. ویتامین D

گوناگونی پاسخ‌های بیولوژیکی را در میان طیف وسیعی از بافت‌ها بدین شیوه تنظیم می‌کند. در مورد ویتامین D، لیگاند گیرنده هسته‌ای یعنی 1,25D، ویژگی پاسخ فیزیولوژیکی را مشخص می‌کند. VDRE اختصاصیت ژنتیکی پاسخ را مشخص می‌کند. کمک فعال‌کننده‌های مختلف و دیگر پروتئین‌های در حال کمپلکس با هترودایمر VDR-RXR متصل به لیگاند به VDRE اتصال یافته و اختصاصیت سلولی و بافتی پاسخ را مشخص می‌کند. نهایتاً رونویسی و ترجمه ژن و فعالیت محصول اختصاصی ژن پاسخ فیزیولوژیکی را مشخص می‌کند.

#### ۲- کارکردهای سریع ویتامین D (کارکردهای غیرژنومی)

این فعالیت‌ها به‌جای هسته در سیتوپلاسم سلول رخ می‌دهند، و اغلب شامل تنظیم مقدار داخل سلولی کلسیم و همچنین فعال‌سازی پیام‌های داخل سلولی به‌واسطه کینازهای فسفات و فسفاتازها هستند. مسیرها در میان انواع مختلف سلول متفاوت است. 1,25D از راه یک گیرنده اتصالی به استروئید با پاسخ سریع (MARRS) منفرد پیوسته به غشا جهت شروع چنین فعالیت‌های سریع عمل می‌کند. این پروتئین به فوق‌خانواده پروتئین‌های چندکاره تنظیم شونده با گلوکز و حساس به اکسیداسیون و احیاء تعلق دارد که در اتصال به هورمون‌های تیروئیدی و استروژن‌ها در بیوستز گلیکوپروتئین‌ها و در پاسخ‌های ایمنی دخالت دارند. VDR هسته‌ای کلاسیک پاسخ‌های سریعی را سبب می‌شود که در پیوستگی VDR با اجزای غشای پلاسمایی سلول، الزامی در نظر گرفته شده است.

#### ۳- کارکرد گیرنده ی ویتامین D با پیوستن به پروتئین

##### داخل سلولی

بیشتر فعالیت سیستم ویتامین D با پیوند مستقیم VDR هسته‌ای کلاسیک به پروتئین‌های درون سلولی انجام می‌شود. بسیاری از این پروتئین‌های پیوسته به VDR، کمک فعال‌کننده‌ها و کمک سرکوبگرهای رونویسی دخیل در کمپلکس رونویسی هستند و برای فعالیت‌های ژنومی موردنیاز هستند، یا خودشان به‌عنوان فاکتورهای رونویسی عمل می‌کنند. یک نمونه از این پروتئین‌ها،  $\beta$ -کاتین است و در میان‌کنش با VDR بیان ژن‌های پاسخ‌دهنده به  $\beta$ -کاتین را در برخی سلول‌ها و ژن‌های پاسخ‌دهنده به D را در سلول‌های دیگر تنظیم می‌کند. برخی از این کمپلکس‌ها

# Vitamin D

می‌کند. فعالیت VDR در استئوبلاست‌ها باز جذب استخوان را تحریک می‌کند.

میزان بالای 1,25D پلاسمایی، افزون بر تحریک باز جذب استخوان از راه افزایش بیان RANKL با استئوبلاست‌ها و یا شاید استئوسیت‌ها، می‌تواند برای مهار رسوب مواد معدنی استخوان بر روی استئوسیت‌ها عمل کند. چنین کارکردهایی می‌توانند کلسیم درون پلاسمایی را از راه فعالیت 1,25D پلاسمایی و VDR استئوسیتی، حفظ یا حتی افزایش دهند. در مقابل این فعالیت‌های کاتابولیکی و ضد معدنی شدن 1,25D پلاسمایی و VDR در استئوبلاست‌ها و استئوسیت‌ها در استخوان، VDR همچنین فعالیت آنابولیکی را در استخوان تحت شرایط جذب کافی کلسیم غذایی واسطه‌گری می‌کند. بیان بیش از حد VDR به‌ویژه در رده سلول‌های بالغ استئوبلاست (OSVDR) مواد معدنی مناسب را افزایش داده و فعالیت باز جذب استخوانی را در نتیجه حجم افزایش‌یافته استخوان‌های توبولار و قشری، کاهش می‌دهد.

## منابع:

1. Morris Howard A: Vitamin D activities for health outcomes. *Annals of Laboratory Medicine*:34:181-186:2014.
2. Holick MF. McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D--new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 1994;60:619-30.
3. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012;367:40-9.
4. Ringe JD. The effect of vitamin D on falls and fractures. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2012;243:73-8.
5. Rush L, McCartney G, Walsh D, Mackay D. Vitamin D and subsequent all-age and premature mortality: a systematic review. *BMC Public Health* 2013;13:679.
6. Spedding S, Vanlint S, Morris H, Scragg R. Does vitamin D sufficiency equate to a single serum 25-hydroxyvitamin D level or are different levels required for non-skeletal diseases? *Nutrients* 2013;5:5127-39.
7. Morris HA. Vitamin D 2013: Where do the hyperbole end and the facts begin? *Nutr Diet* 2013;70:5-6.
8. Morris HA and Anderson PH. Autocrine and paracrine actions of vitamin D. *Clin Biochem Rev* 2010;31:129-38.

نیازمند اتصال 1,25D به VDR هستند، درحالی‌که دیگری به 1,25D نیاز ندارد. در فیزیولوژی سلول اسکلتی، مسیر پیام‌رسانی با پروتئین Wnt شامل  $\beta$ -کاتین تشکیل استخوان را تنظیم می‌کند، به گونه‌ای که این تنظیم به‌وسیله مهار تشکیل استخوان با آنتاگونیست فعالیت مسیر پیام‌رسانی Wnt یعنی اسکروتین نشان داده شده است. معمولاً مهارکننده‌های اسکروتین جهت استفاده در درمان پوکی استخوان پس از یائسگی تحت بررسی هستند.

## نقش گیرنده ویتامین D در هومئوستازی کلسیم و مواد معدنی استخوان

هر مکانیسم مولکولی سیستم ویتامین D نامبرده در حفظ هومئوستازی کلسیم و مواد معدنی استخوان مشارکت دارند. بیان VDR در بافت‌های روده، کلیه و استخوان برای حفظ هومئوستازی کلسیم و فسفات ضروری است. VDR با هر سه نوع سلول عمده استخوان که استئوبلاست‌ها، استئوکلاست‌ها و استئوسیت‌ها می‌باشند، بیان می‌شود. نبود ژن VDR مایه‌ی ریکتزی مقاوم به ویتامین D ارثی (HVDRR) می‌شود. یک بیماری اتوزومی مغلوب با مقدار بالای 1,25D، آلپسی، هیپوکلسمی، هیپوفسفاتی و ریکتزی مشخص می‌شود که یک ناهنجاری معدنی شدن بافت استخوان در کودکان است. از کار انداختن اختصاصی VDR در روده همراه با کاهش جذب کلسیم، افزایش مقدار 1,25D و هورمون پاراتیروئید (PTH) سرمی با از دست رفتن قشر استخوان همراه است. هر کاستی در معدنی شدن استخوان تا حد زیادی بستگی به قابلیت دسترسی کلسیم و فسفات پلاسمایی از راه جذب روده‌ای با VDR دارد.

تنظیم هومئوستازی کلسیم پلاسمایی با بازجذب کلیوی کلسیم با 1,25D نیز پایش می‌شود؛ که نیازمند بیان VDR در کلیه هست. 1,25D سرمی باز جذب توبولار کلیوی کلسیم را در انسان تنظیم می‌کند به‌طوری‌که در موردی از نقص کلیوی ملایم، 1,25D برای پایش هومئوستازی کلسیم پلاسمای عمل می‌کند. فعالیت‌های میانجیگری شده با VDR در درون سلول‌های استخوان در تنظیم هومئوستازی کلسیم پلاسمای و مواد معدنی استخوان مهم هستند. فعالیت ویتامین D می‌تواند تشکیل استخوان را تشدید یا مهار و کاتابولیسیم مواد معدنی استخوان را تحریک یا مهار کند. این فعالیت‌ها بر روی مواد معدنی استخوان، به‌احتمال زیاد از حفظ هومئوستازی کلسیم پلاسمای تحت شرایط مختلف فیزیولوژیکی حمایت