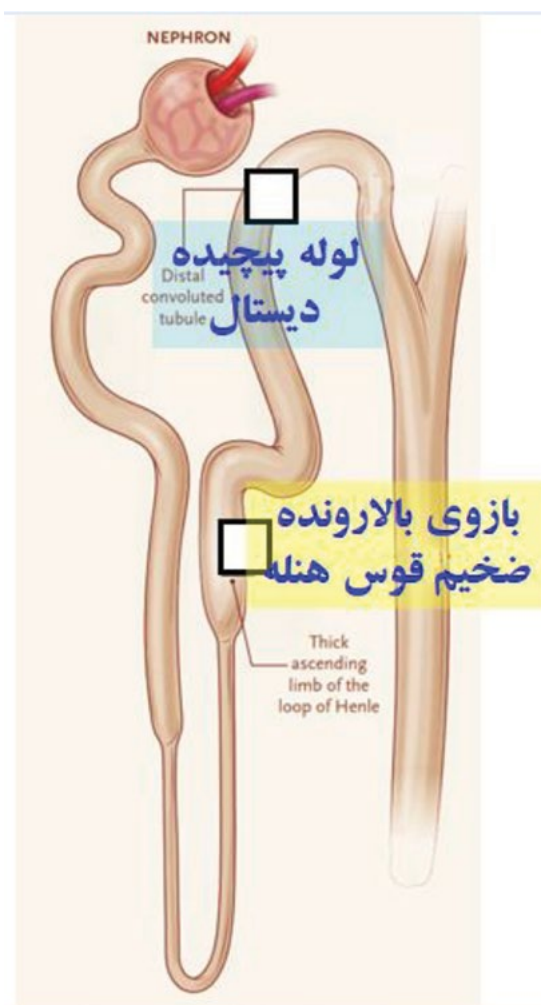


## منیزیم در سلامت و بیماری - بخش ۲



شکل ۱ - جایگاه TRPM6 در نفرون

فاکتورهای پرشماری یافته اند که بر فعالیت TRPM6 و TRPM7 تاثیر دارند؛ آنها را فاکتورهای منیزیوتروپ (تنظیم کننده منیزیم) می نامند. این فاکتورهای منیزیوتروپ عبارتند از:

### جابجائی منیزیم در بدن

#### نقش جابجاکننده ها

منیزیم در تنظیم عملکرد سلولی و صدور/اجرای دستورات یاخته ای، دارای نقش بنیادی است، به همین خاطر سطح منیزیم درون یاخته ها باید دقیقاً تحت کنترل باشد.

جابجاکننده های اختصاصی منیزیم را ابتدا در دهه ۱۹۵۰ در باکتری ها، قارچ ها و مخمرها یافتند. اما حدود ۵۰ سال طول کشید تا دانشمندان بفهمند که در انسان هم جابجاکننده های اختصاصی منیزیم نقشی مهم در هموستاز منیزیم دارد و در واقع دروازه بان ورود خروج منیزیم به بیرون و درون یاخته ها است.

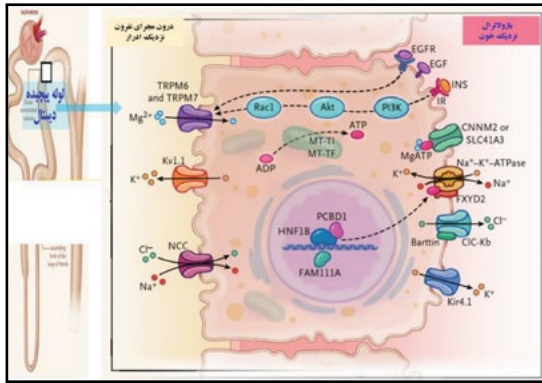
در بین اولین جابجاکننده های منیزیم که در انسان یافتند، دو عضو شماره ۶ و ۷ زیر گروه کانال کاتیونی TRPM بودند.

TRPM6 عمدتاً در کولون و لوله پیچیده دیستال کلیه بیان می شود و کارش عبارتست از بازجذب منیزیم در روده و کلیه (شکل ۱). اولین بار زمانی به اهمیت بالینی TRPM6 پی بردند که دریافتند جهش های ژن TRPM6 با هیپوکالمی ثانویه بر هیپومنیزیمی (HSH) و همچنین با سایر سندروم های وابسته به هیپومنیزیمی ارتباط دارد.

در موش ها، حذف هموزیگوت (هر دو آلل) ژن TRPM6 باعث مرگ رویان می شود، ولی حذف هتروزیگوت (یکی از دو آلل) آن، هیپومنیزیمی ایجاد می کند؛ این هیپومنیزیمی با مکمل ها اصلاح نمی شود.

برخلاف TRPM6 که اصولاً فقط در کلیه و کولون بیان می شود، TRPM7 در همه یاخته ها وجود دارد و حضورش برای زنده ماندن یاخته ها و ادامه زندگی انسان ضروری است.

در موش ها اگر هر دو آلل ژن TRPM7 را حذف کنند، باعث مرگ در دوره رویانی می شود؛ هرگاه به صورت هتروزیگوت تنها یکی از دو آلل ژن TRPM7 را حذف کنند، موش ها دچار هیپومنیزیمی، اختلال رشد، اختلال کار عروق می شوند.



شکل ۳) مکانیسم های جابجایی منیزیم در کلیه در لوله پیچیده دیستال

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

Magnesium Disorders June 2024, 5 N Engl J Med-390:1998;2024  
2009DOI/10.1056:NEJMra1510603

21NO 390.VOL

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

CaSR = calcium-sensing receptor,

CIC-Kb = chloride voltage-gated channel Kb,

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

FAM111A = FAM 111 trypsinlike peptidase A,

FXD = 2FXD domain containing ion transport regulator, 2

HNF1B = hepatocyte nuclear factor 1 beta,

Kir = 4.1 inward-rectifying potassium channel, 4.1

Kv = 1.1 potassium voltage-gated channel subfamily A member, 1

MT-TF = mitochondrially encoded tRNA phenylalanine,

MT-TI = mitochondrially encoded tRNA isoleucine,

NCC = Na<sup>+</sup>+Cl<sup>-</sup> cotransporter

NKCC = 2Na<sup>+</sup>+K<sup>+</sup>+Cl<sup>-</sup> cotransporter 2

PCBD = 1Pterin 4-alpha-carbinolamine dehydratase 1

PI3K = phosphatidylinositol-3 kinase

ROMK = renal outer medullary potassium

### Epidermal Growth Factor (EGF) Fibroblast Growth Factor ۲۳ (FGF23)

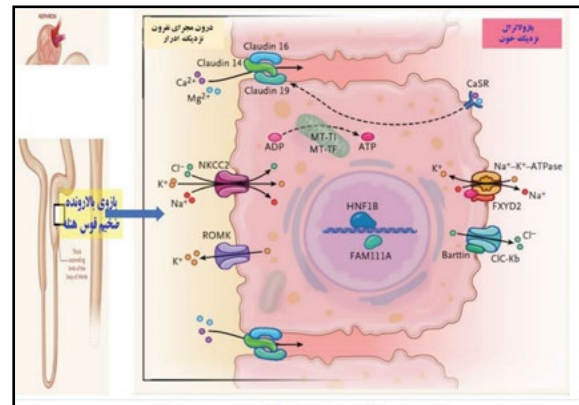
Uromodulin  
Adenosine Disphosphate (ADP) Ribosylation Factor-like Protein ۱۵

Aldosterone  
Angiotensin II  
Bradykinin  
Insulin

جابجاکننده های 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 جابجاکننده منیزیم به حساب آورده بودند، ولی بعداً معلوم شد گلیکوزیلاسیون (افزودن گلوکز به ازت) پروتئین ها را تسهیل می کند و به طور غیرمستقیم بر جابجایی و هوستاز منیزیم تأثیر دارد.



شکل ۲ - مکانیسم های جابجایی منیزیم در کلیه در بازوی بالارونده 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 می شود و در این بخش نفرون، سوراخی اختصاصی برای باز جذب یون منیزیم از لابلاهی یاخته های پوششی ایجاد می کنند. بازجذب یون منیزیم در این بخش از نفرون توسط گیرنده حساس به کلسیم، هورمون پاراتیروئید و مکانیسم مورد هدف راپاماسین تنظیم می شود. تنظیم دقیق تر بازجذب یون منیزیم در لوله پیچیده دیستال اتفاق می افتد. در همین جاست که کانال های کاتیون دو ظرفیتی، همان TRPM6 و TRPM7 نقش پراهمیت خود را