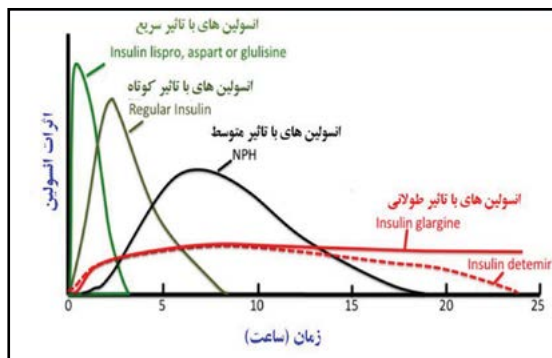


دیابت شیرین، انسولین و حلزون دریائی

به منحنی تاثیر انسولین های مختلف توجه کنید. سه نکته کلیدی، پُراهمیت است:

- تاثیر انسولین پس از تزریق چه زمانی شروع می شود؟
- تاثیر انسولین پس از تزریق چه زمانی به اوج خود می رسد؟
- تاثیر انسولین پس از تزریق چه مدت دوام می کند؟



در بدن انسان، انسولین به صورت مولکولی بزرگ ساخته می شود. آن را پره پروانسولین می نامند. در همان دستگاه رتیکولوم اندوپلاسمیک، ۲۳ اسید آمینه از آن جدا می شود، به صورت پروانسولین در می آید که دارای سه پیوند دی سولفیدی است. در گام بعدی، پپتید رابط جدا و همان مولکول آشنای انسولین ساخته می شود: دارای یک زنجیره A و یک زنجیره B. این دو زنجیره با دو پیوند دیسولفیدی به هم وصلند و زنجیره A هم یک پیوند دی سولفیدی بین اسید آمینه های خود دارد.

چرا در بدن انسان تاثیر انسولین "آنی" نیست؟
یک عامل مهم همان افزودنی ها هستند که در زمان تولید انسولین

کشف انسولین، انسولین به صورت دارو

تلاش برای تهیه انسولین برای درمان جایگزینی دیابت شیرین از همان زمان کشف و جدا کردن انسولین از لوزه المعده خوک و گاو شروع شد. اولین انسولینی که برای تجویز به دیابتی ها عرضه شد، انسولین NPH بود. مصرف خوراکی انسولین غیر ممکن بوده است، زیرا ماده ای پروتئینی است و در دستگاه گوارش هضم می شود و به جذب نمی رسد.

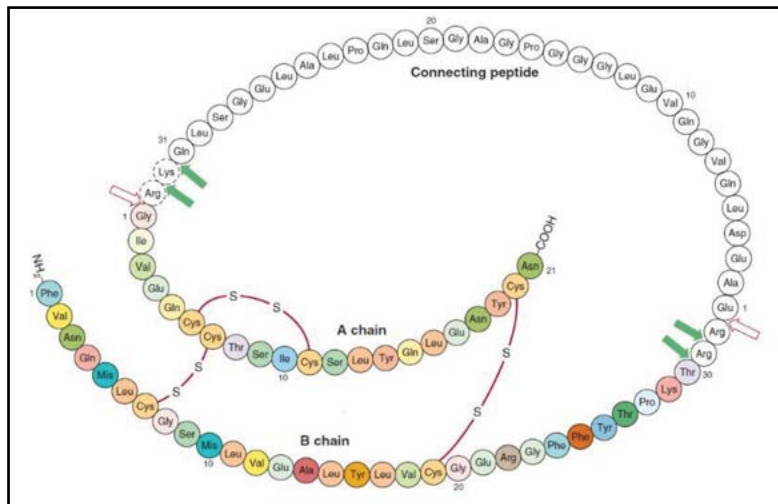
مشکل آن بود که انسولین NPH همان منحنی اثر انسولین طبیعی بدن را تقلید نمی کرد، لذا گاه گلوکز را خیلی پائین می آورد و گاه نمی توانست گلوکز خون را به قدر کافی پائین بیاورد. کنترل مناسب دیابت امکان پذیر نبود. رنج ناشی از تزریق انسولین هم، مشکل دیگری بود.

دانشمندان داروساز در دو جهت، پیش رفتند. انسولین هایی ساختند با مدت اثر طولانی تر، تا به خیال خود، دفعات تزریق را کم کنند. انسولین هایی هم ساختند با مدت اثر کوتاه، تا افزایش پس از غذای گلوکز را پوشش بدهند. این انسولین های کوتاه اثر، درست سر سفره، پیش از شروع به خوردن به بیمار تزریق می شود.

در این مسیر چند مشکل وجود داشت و چند نوآوری کار درمان را راحت تر کرد. تلاش دانشمندان داروساز (و ابزار ساز) برای خنثی کردن آن مشکل و استفاده بهینه از این نوآوری ها ادامه یافت.

انسولین هائی ساختند با شروع تاثیر سریع و دوام اثر کوتاه ("بزنی و بخور") و نوآوری های هم با کمک هوش مصنوعی به "دستگاه سنجش مداوم گلوکز" و "پانکراس مصنوعی هوشمند" منتهی شده و اکنون مورد استفاده بسیاری از بیماران است.

به مولکول انسولین متصل می کنند تا عامدانه جذب آن را از محل تزریق آهسته تر کنند. ولی بعدها که انسولین های بدون افزودنی مثل انسولین رگولار یا ساده هم ساختند، جذب انسولین از محل تزریق "آنی" نشد، بلکه آهسته و زمان بر بود. روشن است هماهنگ کردن جذب انسولین تزریقی با غذا و سطح گلوکز پس از غذا، کار بسیار پُرمسئله ای بود. با آن انسولین های دیر جذب و کنداثر، دست یافتن به آن ناممکن بود. زمانی هم که پمپ های انسولین را ساختند، نیاز به انسولین هائی پیدا شد که سریع اثر کنند



شکل ۲) پره پروانسولین، به صورت زنجیره ای دراز ساخته می شود. در همان ابتدای تولید، ۲۳ اسید آمینه آن توسط آنزیمی جدا می شود. آنچه برجای می ماند، پروانسولین است، که در شکل بالا آن را می بینید. آنزیم هایی دیگر، بخشی از پروانسولین را جدا می کنند. این بخش جدا شده را اصطلاحاً C-Peptide (پپتید رابط) می نامند. در پایان، بقیه آن به صورت مولکولی دو زنجیره ای (A و B) درمی آید که همان مولکول انسولین است (اسید آمینه های رنگی).

مشکل کجا بود؟

آیا دانشمندان در ساخت انسولین تُنداثر ناتوان هستند؟ یا ماهیت خود مولکول انسولین است که مانع جذب و تاثیر سریع می شود؟

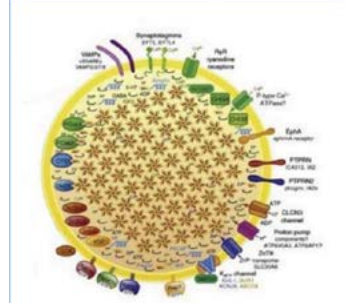
همان انسولین دو زنجیره ای آشنا، که در یاخته بتا ساخته می شود، در گرانول های ترشحی نگهداری می شود. هر گرانول علاوه بر انسولین مواد دیگری دارد که در متابولیسم و ترشح آن نقش حیاتی دارند. ماهیت مولکول این انسولین دو زنجیره ای به نحوی است که به صورت یک بسته شش مولکولی در می آید و به همین شکل هم ترشح می شود و می دانیم که انسولین تک مولکولی است که می تواند به گیرنده خود بچسبد و اثر خود را اعمال کند. برای جدا کردن انسولین تک مولکولی، هم به آنزیم هایی نیاز هست، هم به زمان. آن تاخیری که در تاثیر رُخ می دهد، عمدتاً به همین علت است.

دانشمندان تلاش کردند انسولین تک مولکولی بسازند، ولی یک مشکل عمده وجود دارد. همان بخش از انسولین که به گیرنده انسولین می چسبد، همان بخشی است که آن شش مولکول انسولین را به هم متصل می کند و به صورت بسته شش انسولینی در می آورد.

دانشمندان متوجه شدند، این بخش که دارای دو وظیفه متفاوت است، روی زنجیره B قرار دارد. هرگونه تغییر در این بخش، احتمال دارد آنچنان مولکول انسولین را دگرگون کند که قادر به چسبیدن به گیرنده خود نباشد



یک یاخته بتای انسولین ساز. با گرانول های ذخیره ای فراوان در سیتوپلاسم (نقطه های سیاه)



نمای یکی از آن گرانول ها. حاوی بسته های فراوان شش تائی مولکول انسولین و مواد متعدد دیگر.

تاکنون موفق به ساختن چنین فراورده انسولینی نشده‌اند.

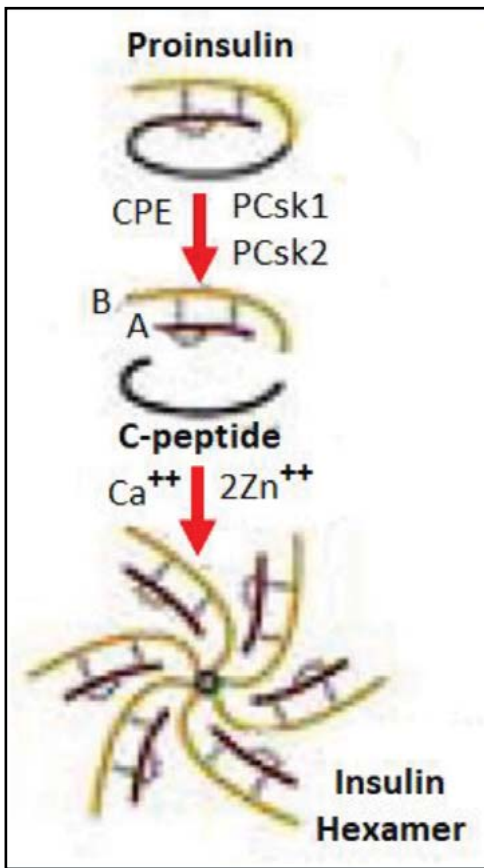
آیا انسولین تک مولکولی هم می‌توان ساخت؟ چنین انسولینی تاثیری آنی خواهد داشت.

جواب این سوال را یک دانشمند ایرانی تبار پیدا کرد.

حلزون‌های دریائی، موجوداتی ناتوان در حرکتند، ولی برای شکار ابزار دیگری دارند. سم تولید می‌کنند. قربانی خود را ناتوان می‌کنند و با دهان ظاهری موقتی خود آن را می‌بلعند و به دهان واقعی خود که در درونشان است، می‌برند و می‌خورند. انواع مختلف سم تولید می‌کنند که عمدتاً نوروتوکسین هستند. دکتر هلنا صفوی هم‌امی در کار پژوهشی دکترای خود متوجه شد که سم اصلی نوع خاصی از حلزون دریائی، نوروتوکسین نیست و در پیگیری متوجه شد ماهی‌های قربانی با هیپوگلیسمی ناتوان

می‌شوند. در واقع قربانی خود را به اغماء هیپوگلیسمی فرومی‌برند. در غده سمساز این حلزون دریایی انسولین پیدا کرد. ژن مربوطه را هم همانندسازی کرده‌اند. معلوم شد مولکولی شبیه انسولین است. این انسولین، تک مولکولی است، به گیرنده انسولین می‌چسبد و تاثیر آنی دارد. نکته جالب آن که انسولین بدن خود این حلزون، با انسولین غده سمساز آن فرق دارد.

دانشمندان مشغول کار روی این انسولین هستند. دور نیست که آن را به صورت فراورده‌های عرضه کنند و چه انقلابی در استفاده از سنجشگر مداوم گلوکز و پمپ‌های هوشمند انسولین رخ خواهد داد. به امید آن روز.



و نتواند تاثیری بر جای بگذارد. دانشمندان با آزمون و خطا تلاش کردند روی اسیدهای آمینه همان بخش چسبنده کار کنند. بالاخره راه حلی پیدا کردند.

نتیجه

کارشان سه انسولین است که هم تاثیر سریع دارند و هم تاثیرشان کمتر دوام می‌کند. سازندگان انسولین **Aspart**، اسید آمینه شماره ۲۸ زنجیره B را عوض کردند. پرولین بود، آن را برداشتند و به جایش اسید آسپارتیک گذاشتند. نتیجه آن بود که میل چسبندگی مولکول‌های انسولین نسبت به هم کم شد و به جای بسته شش انسولینی، بسته دو انسولینی ساخته شد که با سهولت خیلی بیشتر و در مدت کوتاهتری از هم جدا می‌شوند، لذا تاثیر سریع‌تری

دارند. انسولین **Lispro** و **Glulisine** هم بر مبنای همین ایده ساخته شدند؛ البته روی اسیدهای آمینه دیگری کار کردند. بدین ترتیب، چند انسولین با اثر سریع ساختند.

راه‌های درمان نوینی هم شکل گرفت. قلم‌های انسولین با سوزن‌های نانوی نازک عرضه شد. تزریق متعدد زیرجلدی پیش از غذا برای پوشش دادن افزایش سطح گلوکز خون پس از غذا، رایج شد و بیماران بسیاری آن را پذیرفته‌اند. از همین انسولین‌های دو مولکولی در پمپ‌های انسولین هم استفاده می‌شود. پمپ‌های هوشمند نوین که به همراه آن سنجشگر مداوم گلوکز، به صورت پانکراس مصنوعی پرتوانی درآمده‌اند، نیاز به انسولین‌هایی دارند که فوری اثر کنند. دانشمندان

**نسخه آنلاین هر شماره را می‌توانید از لینک‌های زیر
دانلود کنید و ورق بزنید:**



www.tashkhis.ir



@tashkhis_magazine