

# دیابت شیرین، انسولین، و حلزون دریائی

دکتر محمدحسن هدایتی آمامی  
متخصص داخلی - غدد داخلی  
تیرماه ۱۴۰۲

## کشف انسولین، انسولین به صورت دارو

تلاش برای تهیه انسولین برای درمان جایگزینی دیابت شیرین از همان زمان کشف و جداکردن انسولین از لوزالمعده خوک و گاو شروع شد. اولین انسولینی که برای تجویز به دیابتی‌ها عرضه شد، انسولین NPH بود. مصرف خوراکی انسولین غیر ممکن بوده است، زیرا ماده‌ای پروتئینی است و در دستگاه گوارش هضم می‌شود و به جذب نمی‌رسد.

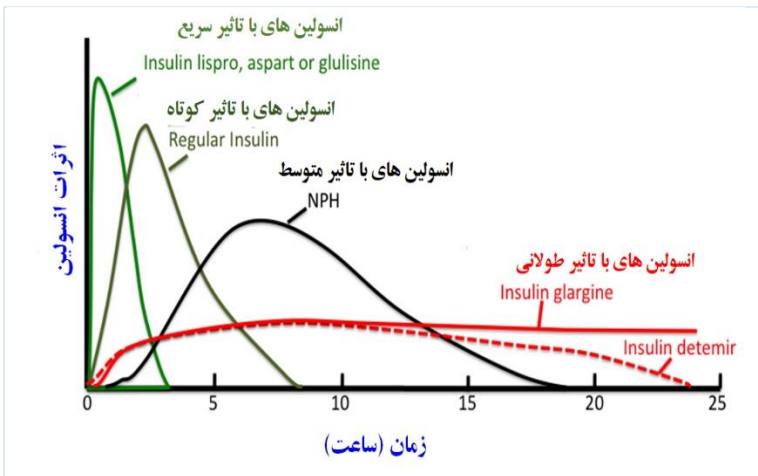
مشکل آن بود که انسولین NPH همان منحنی اثر انسولین طبیعی بدن را تقلید نمی‌کرد، لذا گاه گلوکز را خیلی پائین می‌آورد و گاه نمی‌توانست گلوکز خون را به قدر کافی پائین بیاورد. کنترل مناسب دیابت امکان پذیر نبود. رنج ناشی از تزریق انسولین هم، مشکل دیگری بود.

دانشمندان داروساز در دو جهت، پیش رفتند. انسولین‌هائی ساختند با مدت اثر طولانی‌تر، تا به خیال خود، دفعات تزریق را کم کنند. انسولین‌هائی هم ساختند با مدت اثر کوتاه، تا افزایش پس از غذای گلوکز را پوشش بدهند. این انسولین‌های کوتاه اثر، درست سر سفره، پیش از شروع به خوردن به بیمار تزریق می‌شود.

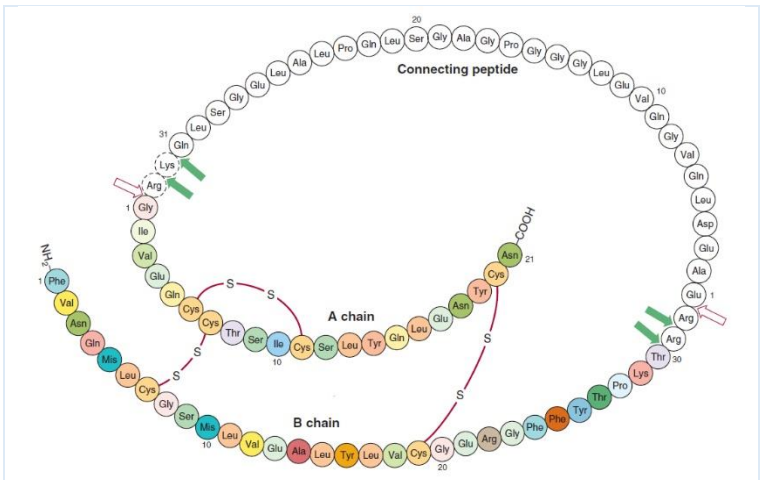
در این مسیر چند مشکل وجود داشت و چند نوآوری کار درمان را راحت تر کرد. تلاش دانشمندان داروساز ( و ابزارساز) برای خنثی کردن آن مشکل، و استفاده بهینه از این نوآوری ها ادامه یافت. انسولین هائی ساختند با شروع تاثیر سریع و دوام اثر کوتاه ( "بزن و بخور") و نوآوری های هم با کمک هوش مصنوعی به "دستگاه سنجش مداوم گلوکز" و "پانکراس مصنوعی هوشمند" منتهی شده و اکنون مورد استفاده بسیاری از بیماران است.

به 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؟

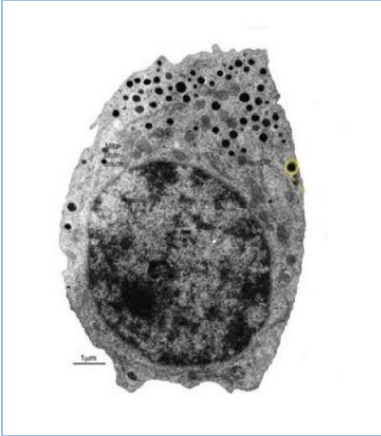


در بدن انسان، انسولین به صورت مولکولی بزرگ ساخته می‌شود. آن را **پره پروانسولین** می‌نامند. در همان دستگاه رتیلولوم اندوپلاسمیک، ۲۳ اسید آمینه از آن جدا می‌شود، به صورت **پروانسولین** در می‌آید که دارای سه پیوند دی سولفیدی است. در گام بعدی، پپتید رابط جدا و همان مولکول آشنای انسولین ساخته می‌شود: دارای یک زنجیره A و یک زنجیره B. این دو زنجیره با دو پیوند دی سولفیدی به هم وصلند و زنجیره A هم یک پیوند دی سولفیدی بین اسید آمینه‌های خود دارد.

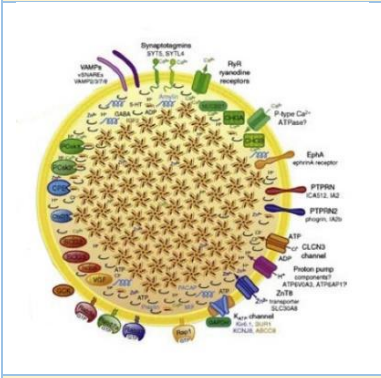


**پره پروانسولین**، به صورت زنجیره‌ای دراز ساخته می‌شود. در همان ابتدای تولید، ۲۳ اسید آمینه آن توسط آنزیمی جدا می‌شود. آنچه برجای می‌ماند، **پروانسولین** است، که در شکل بالا آن را می‌بینید. آنزیم‌هایی دیگر، بخشی از پروانسولین را جدا می‌کنند. این بخش جدا شده را اصطلاحاً C-Peptide (پپتید رابط) می‌نامند. در پایان، بقیه آن به صورت مولکولی دو زنجیره‌ای (A و B) در می‌آید که همان مولکول **انسولین** است (اسید آمینه‌های رنگی).

## چرا در بدن انسان تاثیر انسولین "آنی" نیست؟



یک یاخته بتای انسولین ساز. با گرانول‌های ذخیره‌ای فراوان در سیتوپلاسم (نقطه‌های سیاه)



نمای یکی از آن گرانول‌ها. حاوی بسته‌های فراوان شش‌تایی مولکول انسولین و مواد متعدد دیگر.

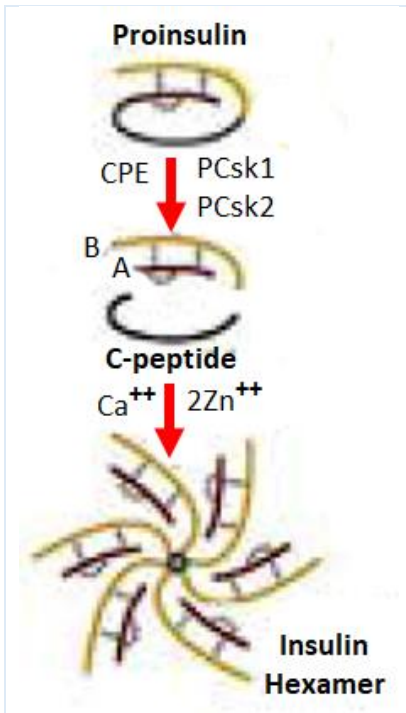
یک عامل مهم همان افزودنی‌ها هستند که در زمان تولید انسولین به مولکول انسولین متصل می‌کنند تا عاملدانه جذب آن را از محل تزریق آهسته‌تر کنند. ولی بعدها که انسولین‌های بدون افزودنی مثل انسولین رگولار یا ساده هم ساختند، جذب انسولین از محل تزریق "آنی" نشد، بلکه آهسته و زمان‌بر بود. روشن است هماهنگ کردن جذب انسولین تزریقی با غذا و سطح گلوکز پس از غذا، کار بسیار پُرمسئله-ای بود. با آن انسولین‌های دیر جذب و کُند اثر، دست یافتن به آن ناممکن بود. زمانی هم که پمپ‌های انسولین را ساختند، نیاز به انسولین‌هائی پیدا شد که سریع اثر کنند.

## 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 زنجیره‌ای آشنا، که در یاخته بتا ساخته می شود، در گرانول‌های 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 زنجیره‌ای 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 آنزیم‌هایی 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 می‌چسبد، همان بخشی است که آن شش مولکول انسولین را به هم متصل می‌کند و به صورت بسته شش انسولینی در می‌آورد. 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 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 به‌جایش 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 زیر جلدی 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 به‌همراه آن **سنجشگر مداوم گلوکز**، به صورت **پانکراس مصنوعی** پرتوانی در آمده‌اند، نیاز به انسولین‌هایی دارند که آن‌اثر کنند. دانشمندان 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 نوروٹوکسین هستند. دکتر هلنا صفوی هم‌امی در کار پژوهشی دکترای خود متوجه شد که سم اصلی نوع خاصی از حلزون دریائی، نوروٹوکسین نیست، و در پی‌گیری متوجه شد ماهی-های قربانی با هیپوگلیسمی ناتوان می‌شوند. در واقع قربانی خود را به اغماء هیپوگلیسمی فرومی‌برند. در غده سم‌ساز این حلزون دریائی

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. به فیلم بالا توجه کنید. در کسری از ثانیه با ایجاد هیپوگلیسمی، ماهی را ناتوان می‌کند و بی‌آن که حرکتی به خود بدهد، با جلو آوردن دهان موقتی خود، آن را می‌بلعد. 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 فراورده‌ای عرضه کنند و چه انقلابی در استفاده از **سنجشگر مداوم گلوکز و پمپ‌های هوشمند انسولین** رخ خواهد داد. به امید آن روز.

[https://t.me/MHAN\\_Endopublic](https://t.me/MHAN_Endopublic)

[https://t.me/MHAN\\_Endocrine](https://t.me/MHAN_Endocrine)

[www.hedayatiomami.com](http://www.hedayatiomami.com)