

به نام خدا جزوه نواریون

درس : فیزیولوژی انسولین و گلوکاگون

تهیه کنندگان : ۱. محمد امین آگاه ۲. عارفه نصیری ۳. بدرام پارسا ۴. کیانا علامه

پانکراس دارای دو بخش اندوکراین و آگروکراین می باشد. در اینجا به بررسی بخش اندوکراین می پردازیم که بر عهده جزایر لانگرهانس می باشد. جزایر لانگرهانس شامل سلول های بتا، آلفا، دلتا، (pp) گاما و اپسیلون می باشند.

سلول های β : در مرکز قرار دارند و انسولین ترشح میکنند و هم چنین مقداری TRH، TRO و آمیلین ترشح میکنند.

سلول های α : بیشتر در اطراف جزایر لانگرهانس قرار دارند و گلوکاگون ترشح میکنند.

سلول های δ : بین α و β قرار میگیرند و سوماتواستاتین ترشح میکنند.

سلول های γ : پلی پپتید پانکراسی را ترشح میکنند و به صورت پراکنده قرار گرفته اند.

از نظر اهمیت انسولین مهم تر از گلوکاگون است. زیرا هیچ هورمونی در انسان نمی تواند وظیفه انسولین را انجام دهد اما در مورد گلوکاگون، وقتی فرد دچار هیپوگلیسمی (کمبود قند خون خطرناک) می شود، با فعال شدن سمپاتیک، آدرنالین باعث افزایش قند خون می شود. در هیپوگلیسمی آدرنالین اولین هورمون ترشح شده است و گلوکاگون مانع افت قند خون در فواصل بین وعده های غذایی می شود.

خون ابتدا به مرکز جزایر لانگرهانس رفته و سپس به صورت دورانی به اطراف میرود، که باعث می شود این خون ابتدا در اطراف سلول های β در مرکز قرار گیرد و اگر سلول های β انسولین ترشح کنند، خون دارای انسولین به سلول های α در اطراف میرسد که مانع ترشح گلوکاگون از آن ها می شود بنابراین انسولین بر ترشح گلوکاگون اثر مهارتی دارد.

انسولین: ژن آن در شبکه اندوپلاسمی است، mRNA رونویسی شده وارد سیتوزول شده و در اثر ترجمه به pre prohormone تبدیل می شود و سپس به prohormone تبدیل می شود. هنگامی که برای بسته بندی به دستگاه گلژی می رود، دو بریدگی ایجاد می شود و مولکول های انسولین به صورت دو زنجیره (A و B) β و α که از طریق پیوند دی سولفیدی به هم متصل هستند در می آیند و علاوه بر دو زنجیره بالا، دیگر زنجیره جدا شده زنجیره C است که در کلینیک ها علاوه بر انسولین به درمان دیابت کمک میکند. (به دلیل افزایش NO، خونرسانی را زیاد میکند).

در دستگاه گلژی انسولین به کمک Zn به صورت هگزامر (کریستال انسولین) در می آید. بعد به دایمر و سپس مونومر تبدیل می شود. فرم مونومر میتواند به رسپتور متصل شود.

به بیماران کریستال انسولین داده می شود.

انسولین نیمه عمر کوتاهی دارد (۵ - ۶ دقیقه) که به طور عمده بر کبد و کلیه اثر می گذارد. در کبد و کلیه انسولیناز باعث متابولیزه شدن انسولین می شود. خون جمع آوری شده از پانکراس ابتدا به کبد می رود که بیش از ۵۰٪ انسولین متابولیزه می شود که به آن First Pass Effect (اثر اولین عبور) گویند.

به نام خدا جزوه نواریون

درس : فیزیولوژی انسولین و گلوکاگون

تهیه کنندگان : ۱. محمد امین آگاه ۲. عارفه نصیری ۳. بدرام پارسا ۴. کیانا علامه

زنجیره C متابولیزه نمی شود به همین دلیل می توان با اندازه گیری آن، میزان انسولین تولیدی افراد دیابتی را مشخص کرد.

یکی از مهمترین هورمون ها هورمون انسولین است.

هورمون انسولین و signaling pathway هایی که بدون باند شدن هورمون انسولین و رسپتور آن در سلولهای هدف فعال میشوند بسیار متنوع و متعدد اند، به همین دلیل است که هورمون انسولین در واقع هورمون متابلیکی به شمار میرود. ولی میتوان گفت برای حیات و رشد سلول و تقسیم سلولی لازم است، به همین دلیل خواهیم دید هورمون انسولین را که در واقع هورمون رشد هم محسوب میشود و هورمون رشد به تنهایی کافی نیست.

برای اینکه هورمون انسولین بتواند اثرش را رو سلول هدف اعمال کند باید به رسپتور اختصاصی خود باند می شود .

رسپتورهای هورمون های تیرویدی جز هورمونهای آلفا رسپتور تیروزین کیناز ها هستند در عشا وجود دارند و فعالیت تیروزین کینازی دارند. بعد از اینکه انسولین به رسپتور خود باند میشود و فعالیت تیروزین کینازی را القا میکند و رسپتور فعال میشود ، بین رسپتورها معمولا intracellular signaling مولکول ها را به خود جذب میکنند یا به عبارتی با آنها تعامل میکنند که مهم ترین آنها insulin receptor substrate است و انواع مختلفی دارد که انواع ان شناسایی شد.

که در multiple site، فسفریله میشود و این فسفریلاسیون ها هر کدام میتوانند باعث فعالیت یک signaling path way مجزا داخل سلول میشود.

بر اساس زمانی که طول میکشد تا اثر این هورمون انسولین در سلولهای هدف ظاهر شود، کل اثرات انسولین را به سه دسته تقسیم میکنند:

یک) rapid effects: این اثرات بیشتر مربوط به تغییر تراوایی غشا نسبت به یونها و مولکولها، وقتی signaling pathway فعال میشود در اثر انسولین یکی از اینها این است که باعث میشود که ترانسپورتر های قند، اسیدامینه و یونهای مانند پتاسیم، فسفات ، منیزیم در غشای سلولها تعدادشان زیاد میشود زیرا این ترانسپورترها و کانالها که به سرعت بسته میشوند در سیتوزول هستند، به سمت غشا translocate می شوند.

بنابراین تراوایی غشا را به سرعت و طرف چند ثانیه نسبت به این یونها گلوکز و آمینو اسیدها افزایش می دهد.

در کلینیک زمانی که فردی دچار هایپر کالمی میشود و یون پتاسیم خون افزایش میابد و صعیتش خطرناک است و باید به سرعت اصلاح شود نه تنها برای کاهش قند خون انسولین استفاده میشود بلکه در کلینیک برای شخصی که دچار هایپر کالمی شده است نیز استفاده میشود باید توجه کرد که قند خون فرد پایین نرود زیرا افت قند خون به همان اندازه میتواند خطرناک باشد.

به نام خدا جزوه نواریون

درس : فیزیولوژی انسولین و گلوکاگون

تهیه کنندگان : ۱. محمد امین آگاه ۲. عارفه نصیری ۳. بدرام پارسا ۴. کیانا علامه

دو) intermediate effects: بعد از فعال شدن، signaling pathway receptor را فعال میکند که در این مسیر یک سری فسفات ها و کیناز ها فعال میشود که فسفریلیشن برای کیناز ها و دی فسفریلیشن توسط فسفاتاز ها صورت میگیرد که معمولا اغلب آنزیم هایی که در pathway های متابولیکی نقش دارند از طریق فسفریلیشن و دی فسفریلیشن ممکن است فعال یا غیر فعال شود، بنابراین در این مسیر هم یک سری اکتیویشن و دی اکتیویشن هایی صورت میگیرد که اغلب این مولکولها آنزیم هایی هستند که در مسیرهای متابولیکی نقش دارند این اثرات انسولین با اکتیویشن و دی اکتیویشن صورت میگیرد.

سه) delayed effects: در عرض چند دقیقه مثلا پانزده دقیقه پدیدار میشوند چون مسیری است که مولکولهای بیشتری را در بر میگیرد مثلا میزان گلیکوژن کبد افزایش میابد و بعد از اینکه انسولین باند شد در رسپتور های کبد این مسیر متابولیکی برای فعال شدن همین حدود طول میکشد. و همچنین در بافت چربی باعث سنتز تری گلیسیرید میشود.

در یک سری مسیرهای signaling ممکن است فعال شود که عمدتا p13kinase است و فعال شدن پروتئین B kinase و همچنین mitogenic pathway باعث می شود که transcription factor فعال شود، که این transcription factor نسخه برداری از ژن را افزایش می دهند و وقتی نسخه برداری از ژن ها زیاد میشود، mRNA سنتز میشود. mRNA ها در سیتوزول وارد می شوند و سنتز پروتئین اتفاق می افتد. از جمله پروتئین هایی که بیان آن ها زیاد می شود، پروتئین موجود در ساختار ریبوزوم است، بنابراین انسولین همه ی جوانب پروتئین سازی در سلول را فعال نگه می دارد (هم آمینو اسید را فراهم میکند). در نتیجه نسخه برداری از ژن را زیاد میکند و نسخه برداری از ژن را گسترش می دهد، این اثرات جز اثرات رشدی انسولین است. (اثر یک تا دو ساعت یا چند ماه تا یک سال)

اگر در آزمایشگاه بخواهیم افزایش پروتئین سازی در سلول ها را ببینیم بعد از اضافه کردن انسولین یک تا دو ساعت بعد، پروتئین سلول را اندازه گیری میکنیم و افزایش پروتئین را خواهیم دید، ولی اگر به یک کودک دیابتی انسولین بزنیم و بخواهیم تاثیر انسولین بر کودک را ببینیم سه تا چهار ماه (یا بیشتر) تا یکسال بعد رشد کودک را بررسی میکنیم و افزایش رشد کودک مشهود است.

اثرات متابولیکی انسولین سه بافت هدف مهم دارد: ماهیچه، بافت چربی و کبد.

یک) ماهیچه: ماهیچه ها بافت هدف عمده ی انسولین محسوب میشود. از دو جهت اثر انسولین قابل بررسی است:

الف) از جنبه ی متابولیسم قند (ماهیچه میتواند قند را به صورت گلیکوژن ذخیره کند.)

فرض کنید فردی در حال استراحت است و غذا نخورده و قند خون او در حد پایه است (هشتاد میلی گرم بر دسی لیتر) و تشریح انسولین در حد پایین است و دریافت قند توسط سلول های ماهیچه زیاد نیست. در این حالت اگر ماهیچه گلیکوژن ذخیره داشته

به نام خدا جزوه نواریون

درس : فیزیولوژی انسولین و گلوکاگون

تهیه کنندگان : ۱. محمد امین آگاه ۲. عارفه نصیری ۳. بدرام پارسا ۴. کیانا علامه

باشد از آن استفاده میکند و اگر ذخیره ی آن تمام شده باشد از سوخت های دیگر مانند کتون استفاده میکند و چون فرد در حال استراحت است ماهیچه نیاز به سوخت زیادی ندارند بر روی سلول های ماهیچه $\text{Glucose transporter 4}$ داریم که وابسته به انسولین است که عمدتاً گلوکز ترنسپورت ها از همین نوع است.

حالت دیگری را در نظر بگیریم که فرد در حال استراحت است، غذا خورده و در نتیجه سطح ترشح انسولین بالا است و در این حالت دریافت قند توسط سلول های ماهیچه بالا است. از قند ورودی مقداری که نیاز دارد استفاده می کند و بقیه را به صورت گلیکوژن ذخیره میکند.

حالت دیگری را در نظر بگیریم که فرد در حال فعالیت مثلاً ورزش است ولی غذا هم نخورده اگر این وضعیت را با فرد در حال استراحت که غذا نخورده مقایسه کنیم، دریافت قند توسط سلول ماهیچه در حال ورزش بیشتر است انسولین ترشح نمیشود به علت اینکه فرد ورزشکار ماهیچه هایش فعال میشوند و ATP مصرف میشود. متابولیت های ATP از جمله ANP میتواند باعث افزایش ترانسپورترهای ۴ در غشای سلول های ماهیچه شود. به همین علت زمانی که به بیماران دیابتی انسولین می دهیم توصیه میشود در هنگام ورزش سطح انسولین مصرفی را پایین بیاورند که فرد دچار کمبود قند خون نشود.

حالت دیگری را در نظر بگیریم که فرد در حال ورزش است و غذا خورده و قند خون نسبتاً بالاست و انسولین در حال ترشح است و دریافت قند توسط سلول ماهیچه بالا است.

نکته: اگر ورزش به حدی سنگین باشد که سیستم سمپاتیک را فعال کند این سیستم باعث مهار ترشح انسولین می شود.

نکته: اصلی ترین فاکتور ترشح کننده ی انسولین قند است، هر فاکتور دیگری که روی ترشح انسولین اثر دارد اثر تضعیف کننده یا تقویت کننده دارد و اثر تنظیمی در سرعت و مقدار ترشح انسولین ندارد، بنابراین regulator ترشح انسولین قند خون است.

نکته: اثر ترشح انسولین در ذخیره ی قند در بافت ماهیچه ای مثبت است.

ب) از جنبه ی متابولیسم پروتئین (ماهیچه ها پروتئین ذخیره میکنند).

(دو) بافت چربی: از مهم ترین اثرات انسولین، اثر روی متابولیسم چربی است.

از رسپتورهای نوع چهار در این بافت داریم که ورود قند به سلول را افزایش می دهد و این قند، هم مورد سوخت و ساز و هم ذخیره قرار میگیرد و بخش اعظم آن تبدیل به آلفا گلیسرول فسفات میشود که در مسیر گلیکولیتیک تولید می شود و برای ساخت تری گلیسرید ضروری است. در بافت چربی گلیسرول کیناز نیاز نداریم برعکس کبد که در کبد گلیسرول کیناز داریم

به نام خدا جزوه نواریون

درس : فیزیولوژی انسولین و گلوکاگون

تهیه کنندگان : ۱. محمد امین آگاه ۲. عارفه نصیری ۳. بدرام پارسا ۴. کیانا علامه

بنابراین بخش اعظم گلیسرولی که لازم است برای تولید گلیسرید از متابولیسم قند حاصل میشود، بنابراین وقتی قند موجود است مصرف full fatty acid کاهش می یابد، زیرا سلول ها ترجیح میدهند قند مصرف کنند و سنتز این چربی ها افزایش می یابد، بنابراین زمینه ی تولید گلیسرید در بافت چربی فراهم است. از طرفی آنزیم های درگیر در سنتز تری گلیسرید را هورمون انسولین فعال می کند و بیان آنها را نیز افزایش می دهد. در نتیجه باعث می شود که سنتز تری گلیسرید در بافت چربی افزایش یابد. Hormone sensitive lipase آنزیمی است که در سلول های بافت چربی وجود دارد که در صورت فعال شدن تری گلیسرید را به سرعت میشکند که یکی از قوی ترین اثرات انسولین در بدن مهار این آنزیم است در نتیجه تریگلیسریدهایی که ساخته شده به صورت ذخیره در بافت چربی می ماند.

نکته: اثر انسولین بر کاهش قند ضعیف تر از اثر آن بر مهار لایپولایزیز است که با آزمایشی ثابت شده که به خوبی نشان میدهد قدرت انسولین در کاهش قند، کمتر از قدرت آن در مهار لایپولایزیز است.

اگر انسولین حذف شود سه تا چهار روز طول میکشد تا قند خون افزایش یابد و به حد بالایی برسد، ولی اگر میزان free fatty acid های پلاسما را در این مدت اندازه بگیریم، ظرف مدت کمتر از چند ساعت (۲-۳ ساعت) میزان free fatty acid های پلاسما به ماکزیمم می رسد.

سه) کبد: اولین جایی که انسولین بعد از ترشح از پانکراس عبور می کند کبد است. در کبد pathway سنتز گلیکوژن را فعال می کند و جلوی گلوکونئوژنز را میگیرد، تولید قند در کبد را مهار می کند.

حدوداً ۶ درصد از توده کبد از گلیکوژن میتواند باشد بنابراین ظرفیت ذخیره ی گلیکوژن در کبد محدود است و حدود دو درصد قندی که در خون است توسط ماهیچه ذخیره میشود، بنابراین ظرفیت ذخیره ی کربوهیدرات کم است و بیشتر از این مقدار اگر در بدن وجود داشته باشد بدن مجبور می شود آن را وارد مسیری کند که نهایتاً آن را به چربی تبدیل می کند و به فرم تریگلیسرید در بافت چربی ذخیره می شود، بنابراین مقدار قند اضافه در کبد تبدیل به TG می شود و TG در فرم لیپوپروتئین ها وارد پلاسما می شود و قند اضافی وارد مسیر Glycolysis می شود. استیل کوعه تولید می کنند، اگر استیل کوعه از حدی بیشتر شود وارد مسیری می شود که منجر به سنتز ملونیل کوعه می شود و ملونیل کوعه، free fatty acid p-Cresol ها است که در فرم TG ذخیره می شود. و در فرم LDL و VLDL وارد پلاسما می شود.

انسولین یک لیپاز دیگر هم تحت تاثیر قرار می دهد که عمدتاً در capillary bed بافت چربی است. آنزیمی به نام lipoprotein lipase است که برعکس hormone sensitive lipase که به شدت مهار می کنند لیپوپروتئین لیپاز را انسولین فعال می کند بنابراین LDL و VLDL که در کبد تولید شدند به خاطر قندهای اضافی و در خود TG دارند در خون زیاد می شوند و از راه خون وارد بافت چربی میشود، تحت تاثیر لیپوپروتئین لیپاز قرار می گیرند و تجزیه می شوند و free fatty

به نام خدا
جزوه نواریون

درس : فیزیولوژی انسولین و گلوکاگون

تهیه کنندگان : ۱. محمد امین آگاه ۲. عارفه نصیری ۳. پدram پارسا ۴. کیانا علامه

acid آزاد می شوند، قندها به وفور وجود دارند، آلفا گلیسرول فسفات نیز اینجا حضور دارد پس قندهای اضافی در نهایت در بافت چربی به صورت TG ذخیره می شود. در کبد 2 GLUCOSE TRANSPORTER وجود دارد که وابسته به انسولین نیست و به غلظت قند خون وابسته است. در جهت شیب غلظت قند را انتقال می دهد، هرگاه در پلاسما قند زیاد است قند را وارد سلول های کبد می کنند اگر قند در پلاسما پایین باشد، گلوکونئوژنز فعال است، بنابراین غلظت قند در سلول های کبد زیادتر است پس گلوکز ترنسپورت دو در کبد قند را به خارج از سلول انتقال می دهد، در نتیجه کمک می کند سطح قند خون افزایش یابد.