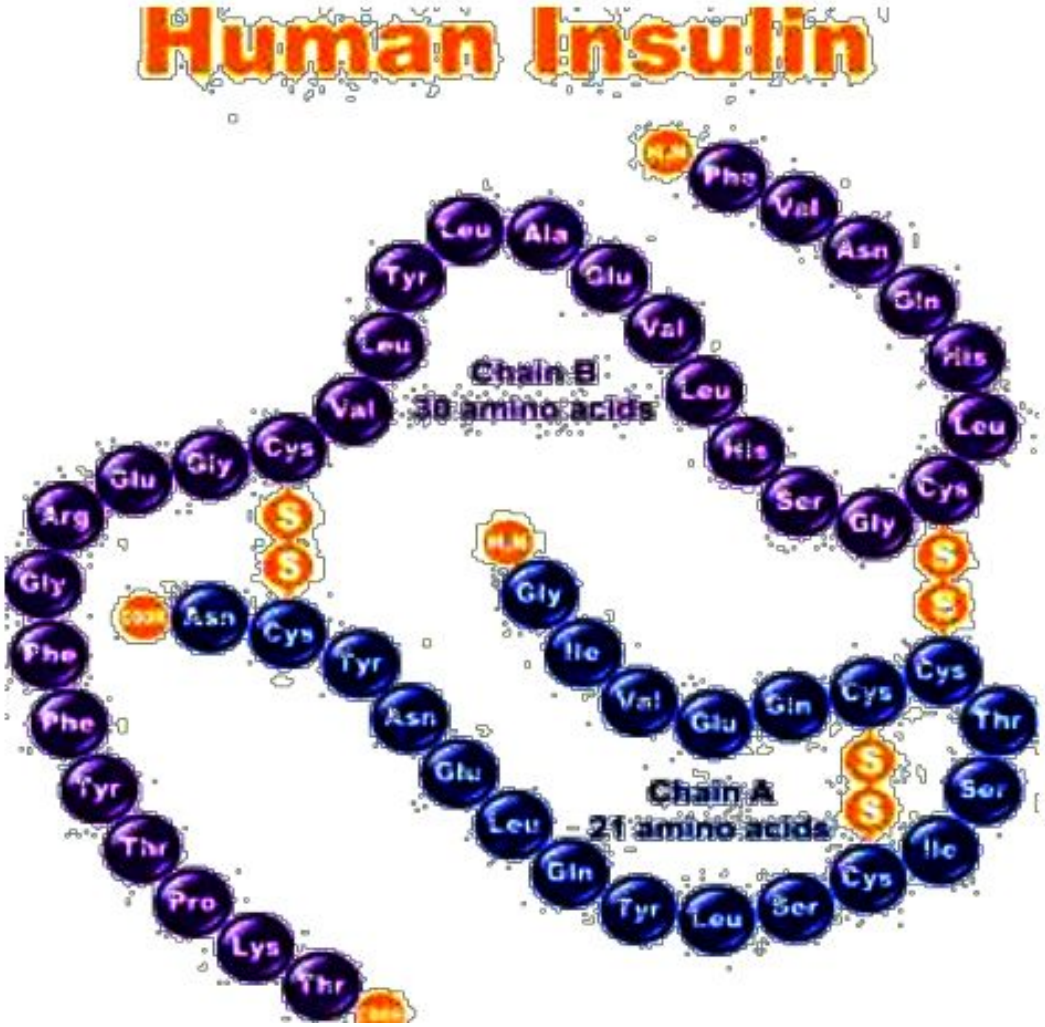
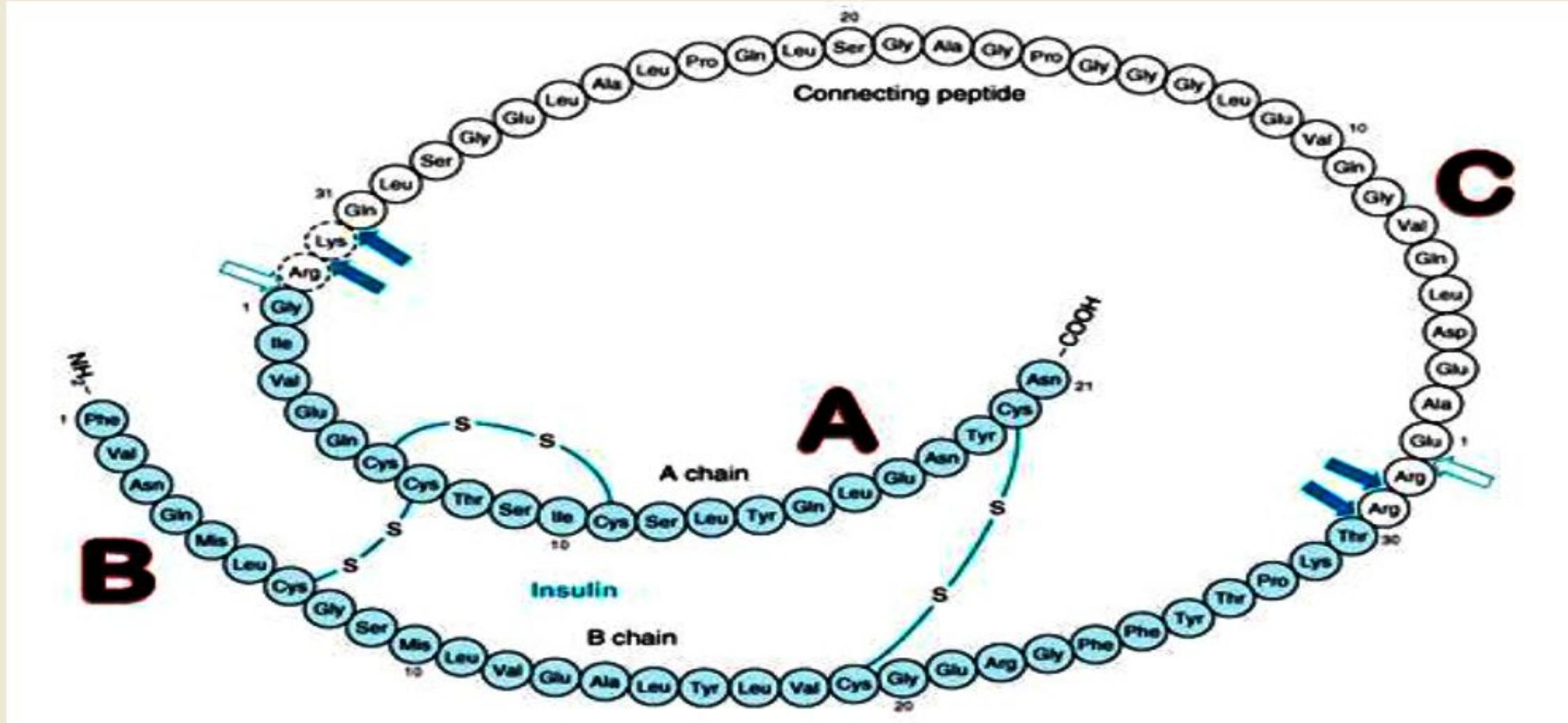
تخليق الأنسولين



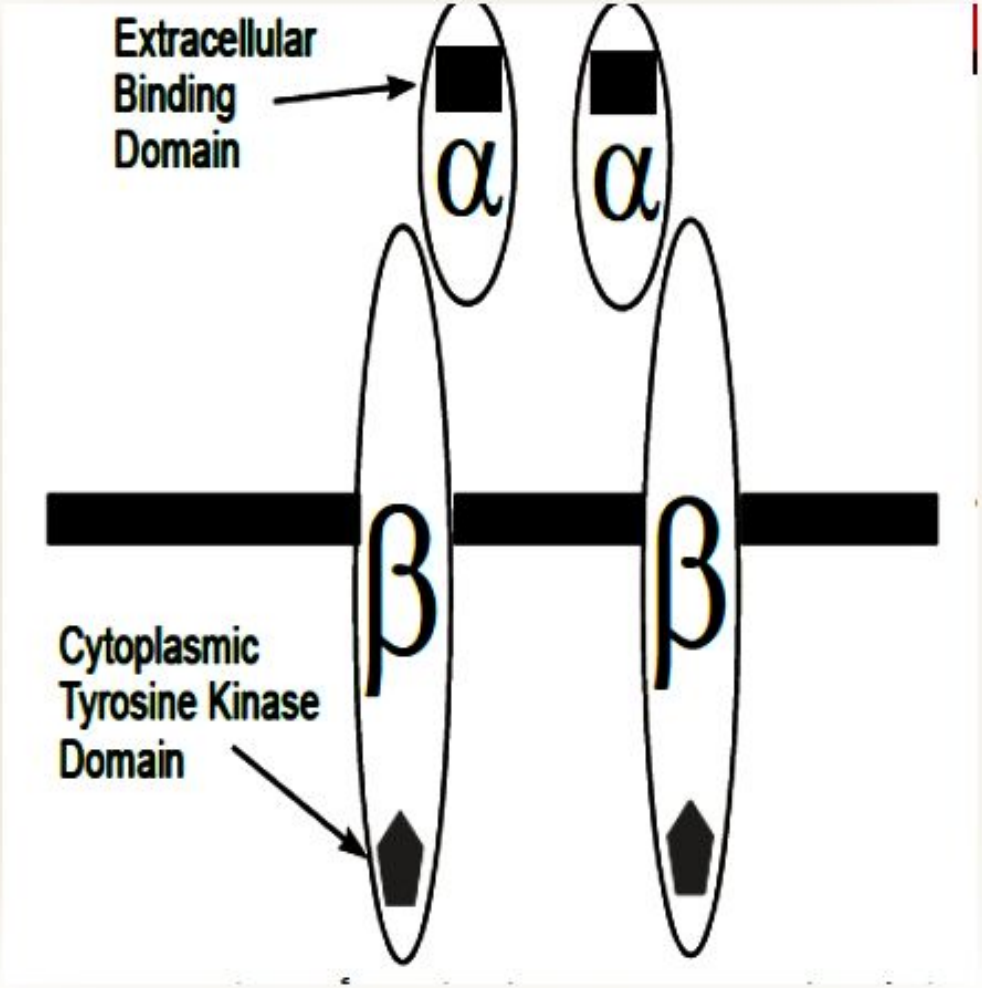
- **الأنسولين :**

1. هو مثنوي متغاير مكون من سلسلتين A (21 حمض أميني) و B (30 حمض أميني).
2. توجد فيه 3 **جسور كبريتية** (2 بين السلسلتين A و B و1 ضمن السلسلة A).
3. يتم تخليق الأنسولين على شكل سلف طليعة الهرمون (وزنه الجزيئي 11,500) Preprohormone ثم تطرأ عليه انشطارات لينتج طليعة الأنسولين proinsulin (وزنه الجزيئي 9000) وتؤمن التهايؤ الفراغي الضروري لتشكيل الجسور ثنائية الكبريت المناسبة.
4. تنقل طليعة الأنسولين إلى جهاز غولجي وتتحول إلى الببتيد C والأنسولين حيث يتم تخزينهما بحبيبات على شكل بلورات تتكون من ذرتي زنك و 3-4 جزيئات أنسولين لحين الحاجة لها.

صورة ترسيمية لطليعة الأنسولين تظهر فيها ارتباط **السلسلة C** (الببتيبد الرابط) بكل من السلسلتين A وB , حيث يكون الترتيب بدءاً من النهاية الأمينية هو: السلسلة B - C - A. تخضع الطليعة لسلسلة انشطارات تؤدي إلى تشكل كميات متساوية من الأنسولين الناضج والببتيد C.



بنية مستقبلات الأنسولين



- مستقبل الأنسولين ذو طبيعة بروتينية سكرية.
- موجود على سطح غشاء الخلية الهدف.
- يتألف كل مستقبل من (4 وحيدات 2α & 2β) ترتبط معاً بسلاسل ثنائية الكبريت s-s.
- الوحيدة α مكونة خارج خلوية وهي تربط الأنسولين.
- في حين يملك البروتين السيتوبلازمي للوحيدة β فعالية كيناز التيروزين الداخلية + موقع فسفرة ذاتي وعليهما تقع مسؤولية نقل الإشارة والفعل الأنسوليني.

- إذاً: الوحيدة β هي بروتين عابر للغشاء، وهي المسؤولة عن إنجاز الوظيفة الأساسية للمستقبل الهرموني وهي التنبيغ الإشعاري (التنبيه والتنشيط الإشعاري).

آلية عمل الأنسولين

1) يرتبط الأنسولين بالوحيدة α للمستقبل على السطح الخارجي للغشاء الخلوي.
2) تحتوي الوحيدة β على ركائز تسمى ركائز مستقبلات الأنسولين (بحاجة للتحريض)
3) يؤدي تحريض هذه الركائز إلى تنشيط التيروزين كيناز الموجود على الوحيدة β، ويتم هذا التنشيط عن طريق الفسفرة الذاتية للوحيدة **Autophosphorylation β**
4) إن تنشيط التيروزين كيناز سيقود إلى :

- فسفرة (تنشيط) بعض الإنزيمات
- وإلغاء فسفرة (تثبيط) بعضها الآخر (كأنزيمات اصطناع الغلوكوز) وبالتالي القيام بالوظائف الأساسية للأنسولين.

الوظائف الأساسية للأنسولين

- يتم **تحفيز انتساخ مورثات تحلل الغلوكوز وتثبيط مورثات استحداثه** (عبر تنظيم التعبير الجيني)**.**
- تنظيم النمو Growth Regulation.
- تنبيغ (تنشيط) الإشارة **Signal Transduction** والتي بدورها :

➢ تحفز حوامل الغلوكوز **Glut4** الموجودة في الغشاء على **إدخال الغلوكوز إلى الخلية.**

➢ تحث على **تحلل الغلوكوز** .

➢ **تشكيل** الغليكوجين والبروتينات والشحميات .

تأثيرات هرمون الأنسولين

1) **التأثيرات السريعة (ثواني):**

- ينقل الغلوكوز, الحموض الأمينية وشوارد الكالسيوم إلى داخل الخلايا الحساسة للأنسولين.

2) **التأثيرات المتوسطة (دقائق):**

- تنشيط تركيب البروتينات Protein Synthesis **و** تثبيط تفكك البروتينات .
- تنشيط عملية تشكيل الغليكوجين Glycogenesis.
- تثبيط عملية الفسفرة والأنزيمات المكونة للغلوكوز Gluconeogenic Enzymes.
- **انتبه:** الأنسولين ينشط عملية تشكيل الغليكوجين Glycogenesis ويثبط الأنزيمات المكونة للغلوكوز Gluconeogenic Enzymes.

3) **تأثيرات بطيئة (ساعات):**

- زيادة في اصطناع الرنا مرسال **mRNA** الداخل في تكوين الدهون Lipogenic والأنزيمات الأخرى.

معلومات هامة عن الأنسولين

- يشترط سلامة هذه الجسور الثلاثة لعمل الأنسولين كخافض لسكر الدم، ولتجنب تفكيكها وللحفاظ على الأنسولين يحفظ في زجاجات مبردة وعاتمة (بعيداً عن أشعة الشمس).
- يوجد تشابه بين الأنسولين البشري والأنسولين البقري والخنزيري، لذلك يمكن استعمال هذا الأنسولين الحيواني على البشر، لكن الاستعمال المديد له سوف يؤدي إلى مشاكل مناعية عديدة (تشكيل أضداد).
- لتجنب هذه المشاكل يلجأ الآن إلى استخلاص الأنسولين البشري واستعماله.
- لا يعطى الأنسولين على شكل حبوب بل يعطى بشكل حقن تحت الجلد وذلك لأن الأنسولين عبارة عن ببتيد وبدخوله للمعدة سيتخرب بواسطة الأنزيمات الهاضمة للبروتينات .
- والملاحظ بأن بعض الحموض الأمينية تأخذ بشكل حبوب فتلك يكون تركيبها من الحموض الأمينية D التي لا تستقلب.
- يختزن الأنسولين في الجسم بشكل سداسي hexamer مكون من 3-4 جزيئات من الأنسولين وأيوني زنك في حين الشكل الفعال منه يكون مفرد monomer (عموماً الـ Hexamer أكثر استقراراً من الـmonomer).
- الـmonomer يكون تأثيره سريعاً جداً, وهذا ما يفسر إعطاء مرضى السكري الأنسولين قبل مدة قصيرة جداً من الطعام.

مصير الهرمونات وإطراحها

- بعد انتهاء الفعل الهرموني يتم إيقاف إنتاج الهرمون بسبب ازدياد في تركيز الهرمون وليس بسبب الهرمون نفسه، حيث أنّ زيادة تركيزه تؤدي إلى إيقاف إنتاج الهرمون بآلية تلقيم راجع سلبي.
- يتم التخلص من الهرمونات بالاطراح، فبعض الهرمونات تطرح كما هي، وبعضها الآخر يطرأ عليها بعض التغييرات قبل طرحها مثل:
- الهرمونات الدرقية ُينزَع منها اليود.
- الهرمونات البروتينية السكرية ينزع منها السكر، والبروتينات تشطر بإنزيمات الببتيداز أو بالحل البروتيني .
- بعض الهرمونات ُيضاف إليها OH، وبعضها ُيضاف إليها H^+. مثال: الكورتيزون الذي يمكن أن ُيطرَح كما هو ويمكن أن ُيضاف إليه OH فنجده في البول بشكلين: كورتيزون & هيدروكسي كورتيزون.
- بعض الهرمونات تتدرك إلى مركبات أخرى مثل: هرمونات لب الكظر (الأدرينالين والنور أدرينالين) التي تتدرك لتعطي مركبا هو فينيل ماندليك أسيد.
- الشطر الإرجاعي للجسور الكبريتية في هرمون الأنسولين يحرر تحت الوحدات α وβ.