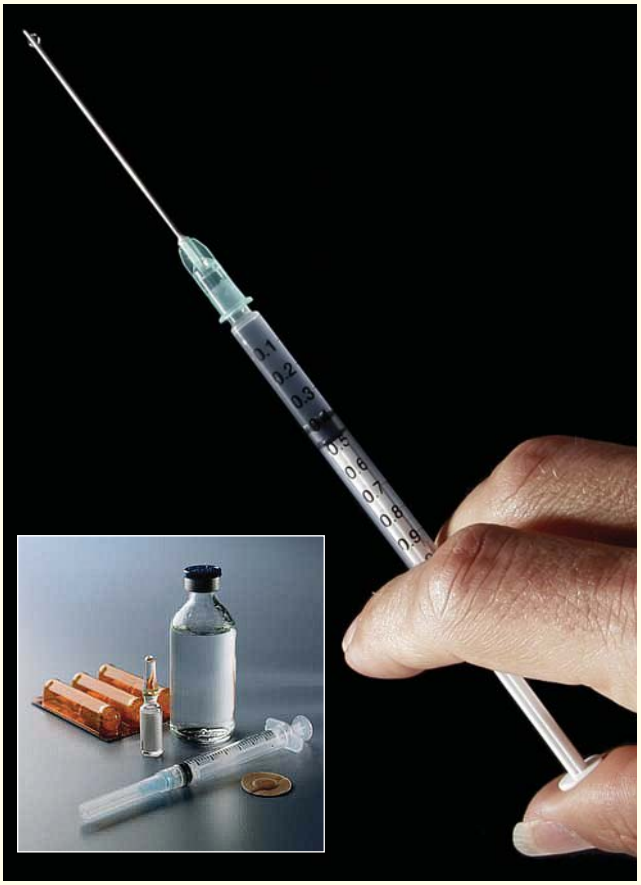
صناعة الإنسولين بالتقنية الحيوية

د. محمد الجوهي



عند تناول الإنسان وجبة غذائية فإن الجسم يستفيد منها بتحويلها إلى مواد سكرية وتخزينها لحين الحاجة إليها، ويتم هذا بإفراز البنكرياس للإنسولين الذي يقوم بنقل المواد السكرية من الدم إلى الخلايا لمساعدتها في القيام بوظائفها المختلفة. وعند قلة إنتاج الإنسولين أو انعدامه من الخلايا التي تقوم بإفرازه - جزر لنجيرها نز من خلايا بيتا - أو عدم استجابة الخلايا الخازنة له؛ تزداد نسبة السكر في الدم عن المستوى الطبيعي؛ مما يؤدي إلى قيام الجسم بإخراجه عن طريق البول، وبالتالي عدم الاستفادة من المواد الغذائية.

أظهرت دراسة تم إجراؤها عام ٢٠٠٨م، أن عدد المصابين بمرض السكر في أمريكا الشمالية يمثل قرابة ٢٠٪ من عدد سكانها، وتقارب هذه النسبة عدد المصابين بمرض السكر في الشرق الأوسط. كما أوضحت الدراسة نفسها - بناءً على تزايد أعداد مرضى السكر- أنه بحلول عام ٢٠٣٠م سوف ترتفع نسبة الإصابة بالمرض في أمريكا الشمالية إلى حوالي ٣٤٪، بينما يتوقع زيادتها في منطقة الشرق الأوسط؛ لتصل إلى قرابة ٥٣٪ من عدد السكان، مما يدعو إلى الحرص و محاولة تجنب العادات المتسببة في هذا المرض، سواء الغذائية أو السلوكية.

يصنف الشخص الذي تزيد نسبه السكر لديه في الدم عن الحد الطبيعي بأنه مريض بالسكر، وهناك أنواع متعددة من مرض السكر منها ما يحدث عند الأطفال والشباب، ومنها ما يحدث عند البالغين والكبار، ونوع آخر مؤقت يصيب النساء في فتره الحمل فقط، ويزول عادة بعد الولادة. وينقسم هذا المرض إلى نوعين أساسيين هما: النوع الأول (Type I)، ويصيب عادة الأطفال والمراهقين، لذلك كان يطلق عليه سابقا سكر الأطفال أو السكر المعتمد على الإنسولين، ويشكل من ٥ إلى ١٠٪ من إجمالي المصابين بمرض السكر. ينتج هذا النوع بسبب مهاجمة وتحطيم الخلايا المنتجة للإنسولين بواسطة الجهاز المناعي لجسم المريض لأسباب غير معروفة، ولكن يعتقد أن هذه الأسباب قد تكون وراثية أو فيروسية أو عوامل بيئية أو مجتمعة معاً.

تظهر أعراض هذا النوع بشكل سريع ومنها العطش الزائد، وكثرة التبول، والجوع الدائم، ونقص الوزن، وعدم وضوح في الرؤيا. وغالبا ما يعالج مرضى النوع الأول بالإنسولين سواء بالحقن تحت الجلد، أو بالأقراص عن طريق الفم. أما النوع الثاني (Type II) فيسمى بالسكر غير المعتمد على الإنسولين، وهو أكثر انتشارا من النوع الأول، حيث تبلغ نسبته من ٩٠ إلى ٩٥ ٪ من المصابين بالسكر. يصيب هذا النوع عادة البالغين في السن، والذين يعانون من زيادة في الوزن.

يرجع السبب في الإصابة بهذا النوع من المرض إلى: عدم استجابة خلايا الجسم للإنسولين المنتج من البنكرياس، ومع مرور الوقت يحدث خلل في إنتاجه. و يحتاج المريض إلى العلاج بالإنسولين مثل النوع الأول، وغالباً ما تستخدم لعلاج مرضى هذا النوع نوعين من الأدوية هما: أدوية تساعد على تحفيز البنكرياس لإفراز مادة الإنسولين لخفض نسبة السكر بالدم (مثل عائلة السلفونايلوريز، والجليبيزايد)، وأدوية تقلل من مقاومة الجسم للأنسولين (مثل: المتفورمين و الروسيغليتازون)، حيث تزيد هذه الأدوية من نسبة السكر المستخدم في العضلات والخلايا الدهنيه، كما تقلل من كمية السكر التي يفرزها من الكبد .

يتضح مما سبق مدى أهمية هرمون الإنسولين لعلاج مرضى السكر، ولذلك سيتناول هذا المقال استخدامات الإنسولين في العلاج، وتركيبه الكيميائي، وتاريخ صناعته، ودور التقنية الحيوية في الحصول على أنواع جديدة منه.

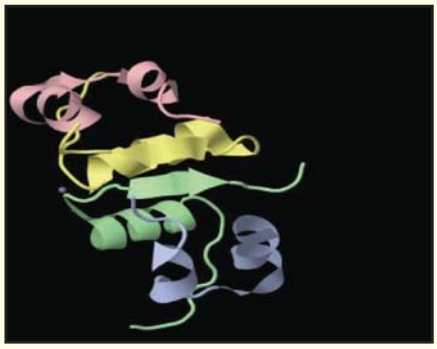
استخدامات الإنسولين في العلاج

قبل اكتشاف الإنسولين لعلاج مرض السكر، كان العلاج الوحيد المتوفر يتمثل في اتباع نظام غذائي خاص (الحمية الغذائية)، ومع زيادة عدد مرضى السكر؛ زادت الحاجة إلى إيجاد أدوية تساعد المرضى في التغلب على هذا المرض. وفي الحالات المتقدمة من المرض يصبح استخدام الإنسولين من الأمور الضرورية في العلاج، فضلا عن أن معرفة واستيعاب المريض لدور الإنسولين في تنظيم كمية السكر في الدم يساعده في طريقة استخدامه وعلاقته بانخفاض كمية السكر في الدم؛ بعد تناول وجبة الطعام، كما يساعد المرضى والأصحاء على اتباع الخطوات الأساسية للحماية من المرض قبل حدوثه أو التعامل معه بطريقه أفضل.

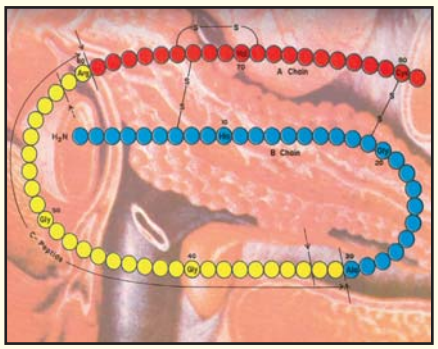
قبل أن يلجأ الأطباء إلى استخدام الإنسولين في العلاج، ينصح المرضى باستخدام أدوية مساعدة تعمل على تقليل امتصاص السكر بالجسم، إلا أنه في حالة عدم نجاح هذه الأدوية، يتم إعطاء المريض الجرعة المناسبة من النوع المناسب من الإنسولين طبقاً لحالته الصحية ونسبة السكر في دمه.

التركيب الكيميائي للإنسولين

يُعد الإنسولين أول بروتين تم التعرف على تكوينه ووزنه الجزيئي، وهو عبارة عن هرمون مكون من واحد وخمسين حمضاً أمينياً، يتشكل كل منها من سلسلتين: الأولى مكونة من ٢١



■ شكل ثلاثي الأبعاد لمركب الإنسولين.



■ التركيب الكيميائي للإنسولين.

حمضاً أمينياً، و تسمى السلسلة (A) أو السلسلة القصيرة، بينما تسمى السلسلة الثانية (B) أوالسلسلة الطويلة، وتحتوي على ٣٠ حمضاً أمينياً. ترتبط هاتان السلسلتان بروابط كبريتيه مكونة تركيبا يماثل الإنسولين المصنع في الإنسان، فضلاً عن سلسلة أخرى ببتيدية (C) مكملة لهما.

نبذة تاريخية

تمت دراسة الإنسولين المنتج من الحيوانات للتعرف على أوجه التشابه والاختلاف بينه وبين الإنسولين المنتج من الإنسان، وذلك للنظر في إمكانية استخدام الإنسولين الحيواني كعلاج للإنسان. وقد تمكن العلماء من خلال استخدام تقنية التحوير الوراثي من إنتاج الإنسولين بكميات كافية وبتركيبات مطورة، حيث تتم عملية التحوير الوراثي بأخذ المعلومات الوراثية المسؤولة عن إنتاج الإنسولين والاستعانة بها لإنتاج أنسولين مشابه أو محور وراثياً.

سارعت الشركات والجامعات الأمريكية والكندية - في عام ١٩٢٢م - لتوفير عدة حلول لإنتاج الإنسولين اللازم لمعالجة الأعداد المتزايدة من مرضى السكر، حيث تقدم عالمان كنديان (Frederick Banting & Charles Best) من مدينة تورنتو بكندا - كانا يعملان في مختبر للعالِم (John MacLeod) - بالتعاون مع شركة إلي ليلي (Eli Lilly Co.) لإنتاج الإنسولين بكميات كبيرة يمكن استخدامها في العلاج. بدأ العالمان - باستخدام التقنية الحيوية المتوفرة آنذاك - الاستفادة من الإنسولين المنتج من الحيوانات، حيث قاما باستخلاصه وتنقيته بطرق معقدة لضمان عدم نقل الميكروبات من الحيوانات إلى الإنسان.

في بداية عام ١٩٢٣م، تم تجربة الإنسولين المستخلص من الحيوانات في علاج مرض السكر، وعلى الرغم من قلة كمية الإنسولين المستخلص منها؛ إلا أنه قد تم استخدامه في علاج أحد المرضى للتحقق من فعالية هذا الإنسولين في علاج المرضى، ودراسة المعوقات التي يمكن أن يسببها هذا العلاج.

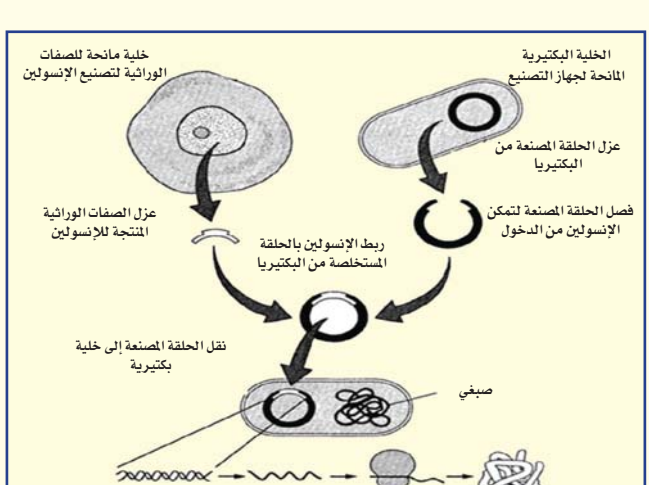
أعطى الإنسولين المستخلص من الأبقار و الخنازير نتائج جيدة، وقلل من مضاعفات مرضى السكر إلي حد كبير، وعليه فقد بدأ تصنيع الإنسولين في بريطانيا في أخر عام ١٩٢٣م باستخلاصه من الحيوانات، وبيعه تجارياً في عام ١٩٢٤م. كان الإنسولين المصنع من الحيوانات والذي يتم استخلاصه وتنقيته بطرق مكلفة هو المصدر الوحيد - على مدى ٦٠ عاماً - لعلاج مرض السكر رغم زيادة القلق من احتماليه قيام الجهاز المناعي للإنسان بالتحفيز والتعامل مع الإنسولين المستخلص من الحيوانات على أنه جسم غريب، ومن ثم قيامه بتكوين أجسام مضادة لمهاجمته، وذلك لوجود اختلاف بسيط في تركيبة الإنسولين المستخلص من الحيوانات عن مثيله الموجود في الإنسان.

صناعة الإنسولين بالتقنية الحيوية

استطاع العلماء استخدام التقنية الحيوية في إنتاج أنواع جديدة من الإنسولين سواء من البكتيريا، أو من الإنسولين ذاته، بتغيير تركيبة الأحماض الأمينية المكونة له، وذلك كما يلي:

- **الإنسولين من البكتيريا**

تمكن العلماء في السبعينيات من القرن الماضي - بفضل تطور تقنية التحوير الوراثي للصفات الوراثية - من إنتاج أنسولين مطابق للأنسولين الذي ينتجه البنكرياس في الإنسان،



■ شكل (١) مراحل تصنيع البروتين في البكتيريا.

ويطلق على هذه التقنية (Recombinant DNA)، وهي لا تعتمد في إنتاجها على الحيوانات؛ بل على الخلايا البكتيريا. يلي ذلك تنقية المنتج من الشوائب للحصول على الإنسولين.

تتم تقنية التحوير الوراثي للخلايا البكتيرية بإضافة الصفة الوراثية للبروتين المراد تصنيعه في حلقة مشابهة للصفات الوراثية للخلية البكتيرية، ثم زراعة هذه الحلقة في البكتيريا، لتحفيزها على إنتاج البروتين المراد تصنيعه. تؤخذ الصفات الوراثية المنقولة للبكتيريا من خلايا الإنسان للحصول على نفس البروتين المصنع بداخله، حيث تقوم البكتريا بتصنيع الإنسولين بعد زراعة الصفات الوراثية في خلاياها، ووضعها في محاليل بيئية مناسبة. يلي ذلك استخلاص الإنسولين من البكتيريا المنتجة، وذلك بتجميعها وتكسيرها بطرق عديدة وتحت ظروف معينة للحفاظ علي الإنسولين المنتج منها. يتميز الإنسولين المنتج من الخلايا البكتيرية بوفرة إنتاجه – مقارنة بالكمية المستخلصة من الحيوانات – وقلة تكلفته وجودته العالية ومطابقته للأنسولين المنتج من الإنسان العادي.

اعتمدت الشركات المصنعة – في بداية ١٩٨٠م – هذه التقنية في إنتاج البروتينات للأغراض العلاجية، ولم يقف الأمر عند ذلك، بل ساعدت التقنية الحيوية في التعرف على الأحماض الأمينية التي تلعب دوراً أساسياً في تكوين الإنسولين، مما سهل إنتاج أنواع عديدة منه؛ لتلبية احتياج حالات معينة من مرض السكر، شكل (١).

● أنواع جديدة من الإنسولين

سارعت الشركات المنتجة للأنسولين إلى إنتاج أنواع جديدة منه، وذلك بتغيير تركيبة الأحماض الأمينية المكونة له. تنقسم الأنواع الجديدة من الإنسولين من حيث مدة تأثيرها إلى نوعين هما:

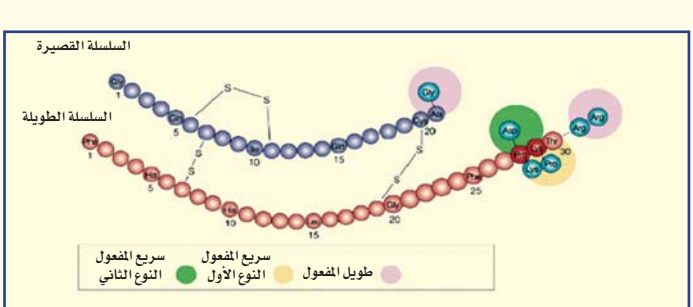
■ **أنسولين سريع المفعول (Rapid-acting analogues):** ويبدأ تأثيره من ٥ – ١٥ دقيقة بعد تناوله، ويستمر مفعوله لمدة ثلاث إلى أربع ساعات، ويتميز بسرعة امتصاصه وسرعة تفاعله – بسبب التغييرات التي تحدث في الحمض الأميني في السلسلة بيتا – وبالتالي تعد نسبه تخفيضه السكر في الدم أسرع من الإنسولين العادي. يُعطى هذا النوع من الإنسولين بعد تناول الوجبات الغذائية لكي يساعد الجسم على خفض نسبة السكر في الدم التي تحدث عادة بعد الأكل.

ينقسم الإنسولين سريع المفعول إلى تركيبتين هما:

- **التركيبة الأولى:** وتسمى (lispro)، وتنتج بتغيير الحمض الأميني في السلسلة B (السلسلة الطويلة) في الموقعين رقم ٢٧ و٢٨ من (Lys-Pro) إلى (Pro-Lys)، شكل (٢).

- **التركيبة الثانية:** وتتكون بتغيير الحمض الأميني في نفس السلسلة في الموقع رقم ٢٨ من Asp. إلى Pro

■ **الإنسولين طويل المفعول:** ويبدأ تأثيره من أربع إلى ستة ساعات بعد تناوله، وتستمر فعاليته ما يقارب ٣٢ ساعة، ويتميز بقدرته على البقاء داخل جسم الإنسان، وتخفيض نسبة السكر في الدم لفترة أطول – مقارنة بالنوع الأول نسبيا – ويتم إنتاجه بطريقتين:



■ شكل (٢) كيفية إنتاج الأنسولين سريع المفعول، وطويل المفعول.

- **الأولى:** وتتم بإضافة وحدتين من الحمض الأميني Arg بعد آخر حمض أميني في السلسلة بيتا، وبذلك يزداد عدد وحدات هذه السلسلة من ٣٠ إلى ٣٢ حمضاً أمينياً، حيث يكون ترتيب هذين الحمضين الجديدين هما Arg31 و Arg32 على التوالي.

- **الثانية:** وتتم بإضافة الحمض الأميني Gly إلى نهاية السلسلة القصيرة ألفا- المكونة من ٢٠ حمضاً أمينياً – مكوناً الحمض الأميني رقم ٢١، شكل (٢).

المراجع:

- **Tal.A** (1993). Oral hypoglycemic agents in the treatment of type II diabetes. American family physician, 95-1089:(6)48.
- **Treadway JL, Mendys P, Hoover DJ.** (2001). Glycogen phosphorylase inhibitors for treatment of Type 2 diabetes mellitus. Expert opinion on investigational drugs; 54-439 :(3)10.
- **Smith S.A.** (2003). Central role of the adipocyte in the insulin-sensitising and cardiovascular risk modifying actions of the thiazolidinediones. Biochimie; :(12)85 30-1219.
- **Hainer T.A.** (2006). managing older adults with diabetes. Journal of the American Academy of Nurse Practitioners; 17-309:(7)18.
- **Schmidt FR.** (2004). Recombinant expression systems in the pharmaceutical industry. Applied microbiology and biotechnology; 72-363 :(4)65.
- **Mudaliar S, Edelman SV.** (2001). Insulin therapy in type 2 diabetes. Endocrinology and metabolism clinics of North America; 82-935:(4)30.