بررسی اثر گلی بن کلاامید بر ترشح انسلولین و فعالیت گلوكوکیناز در جزایر لنگرگانس
پانکراس موس‌های صحراوسی سالم و دیابتی

محمود خیاطیانی، باقر اریجانتی، بهزین فرزامی، شیرین بورنورمحمدی، هدی بیوهرهی

چکیده

مقدمه: داروهای سولفونیلی امره نظیر گلی بن کلاامید (گلیپیوراید) از جنین دهه گذشته در درمان دیابت کاربرد داشته اند اما هنوز ساز و کار دقیق عملکرد مورد بررسی می‌باشد. از سوی دیگر گلوكوکیناز به عنوان حسبرگلکدر سلول‌های بنیان پانکراس مطرح بوده و در هوموستاتیگی گلورک و ترشح انسلولین نقش کلیدی داشته ایفا می‌کند. هدف از تحقیق حاضر بررسی تاثیر گلی بن کلاامید بر ترشح انسلولین و آنزیم گلوكوکیناز در جزایر لنگرگانس جدای شده از پانکراس موس‌های صحراوسی بوده است.

روش‌ها: جزایر لنگرگانس با تکنیک هضم کلاژناز از موس‌های صحراوسی سالم و یک مدل تجاری از دیابت نوع ۲ جداسازی شدند. فعالیت انزیمی آنها با افزایش گینگی سرعت تکرار تشکیل گلورک ۶ نسخه به کمک تغییرات نشر فلوتوسنس تعیین گردید. ترشح انسلولین از جزایر دستچین شده با تکنیک انکوباوسیون استاتیک مورد آزمایش قرار گرفت. میزان انسلولین با روش ایرانی انتزاعی فیبر شد.

پایه‌ها: نتایج حاصل از انکوباوسیون گلی بن کلاامید با جزایر لنگرگانس نشان داد که این ماده ترشح انسلولین پایه (در غلظت ۲/۸ میلی‌مولار گلورک) را هم در موس‌های دیابتی و هم در موس‌های سالم نسبت به کنترل (بدون دارو) افزایش داد. در حالی که ترشح انسلولین در پاسخ به گلورک بین ۱۶ میلی‌مولار از افزایش معنی‌دار بروخورد نبود، از سوی دیگر گلی بن کلاامید هیچ گونه اثر تحریکی و یا مهاری بر گلوكوکیناز پانکراس نه در موس‌های سالم و یک مدل تجاری است. اما کاهش فعالیت این آنزیم در موس‌های دیابتی دارای تفاوت معنی‌دار آماری با موس‌های سالم بوده است.

نتیجه‌گیری: بررسی پیشنهادی بهای این پژوهش، می‌توان چنین استنتاج کرد که اثر افزایش دهنده گلی بن کلاامید بر ترشح انسلولین از طریق سازوکاری بی‌نظیر تأثیر بر ترشح انسلولین تحیطی شده با گلورک می‌باشد و نیز تنظیم فعالیت گلوكوکیناز پانکراس، مستقل از گلی بن کلاامید است.

واژگان کلیدی: گلی بن کلاامید، جزایر پانکراس، جداسازی جزایر، ترشح انسلولین، گلوكوکیناز، موس‌های صحراوسی

nSTZ دیابتی

۱. مرکز تحقیقات زیست پزشکی و گروه پژوهشی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندرعباس
۲. مرکز تحقیقات غدد درونریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۳. گروه پژوهشی، دانشگاه علوم پزشکی علوم پزشکی هزار
۴. مرکز تحقیقات فیزیولوژی و دانشگاه دراوسری، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

* نشانگر: همانند خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، مرکز تحقیقات غدد درونریز و متابولیسم، کد emrc@tums.ac.ir

پست الکترونیک

پست الکترونیک: 080-29392999-080-23997323

پست الکترونیک: 080-29392999

تاریخ دریافت: 85/07/27
تاریخ پذیرش: 85/11/10
مقدمه

داروهای سولفونیل اوره نظیر گلیکوکلایمید از چندین دهه قبل در درمان دیابت کاربرد داشته اند اما هنوز سازوکار دقیق عملکردان در افزایش ترشح انسولین از جناغ‌های اتانگه‌سان و کاهش گلوکس خون مورد بحث است. [1]

از سوی دیگر، رابطه آنژین (گلیکوکلایمید) EC 2.7.1.1 با ترشح انسولین از پانکراس توسط محلولون مختلف مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. سازوکار مولکولی دارای گلیکوکلایمید، موضع جدیدی نسبت به قبل بهبود دو مطالعه فرضیه سویه، متابولیسم گلیکن سبب ایجاد سیگنال برای ترشح انسولین بوده و گلیکوکلایمید به عنوان یک گلوکوز در سلول‌های بیانی پانکراس قلمداد می‌شود [2]. تصور می‌شود که مرحله اصلی محدود کننده سرعت گلیکریز موجب سلول‌های جانبی پانکراس می‌شود. سفرامیلرین گلیکوکلایمید باشد. این نقش را سفرامیلرین گلیکوکلایمید نشان می‌دهد که در ترشح (رهایی) انسولین با واسطه گلیکوسیل گلوکز (GMIR) Mediated Insulin Release گلیکوکلایمید در این سلول‌ها به ترتیب در مطالعه‌هایی [4] و کاهش فعالیت گلیکوکلایمید در این سلول‌ها به ترتیب در مطالعه‌هایی [4]

جداسازی جناغ‌های اتانگه‌سان

جداسازی و تحلیل جناغ‌های اتانگه‌سان بیماری و کامپائلوسی [8] با اندازه‌گیری تغییرات انجام گرفته است. پانکراس (لوزالمعده) با کاملیت کردن مجرای مشترک صفرای و ترمیم 20-15 میلی لیتر محلول سرد هانکس، پرفیوز و جداگردی پانکراس‌های جدا شده به قطعه‌هایی به میزان متوسط خرد گرده و دو کرم با محلول کریم حاوی گلوکز 13 میلی‌مولای گلوکس داده شدند. سپس جهت هضم بالای پانکراس، کلاژن‌زای به میزان اضافه شد. این آزمی در دوره حراز 5 سانی و در مدت 15-40 دقیقه در جهات نکان شدید بر پس از چند نیروی سخت شستشو با محلول کریم سرد محتوی 5 درصد BSA در زیر استروئتراسکوپ به کمک پیست پاسور دستی گردیده و در واژه اکسیکوبیشن شیشه‌ای سیلیکونی گزار داده شدند.

انکوپاسیون استاتیک

پس از قرار دادن 4 ژیره در هر ویبال مخصوص انکوپاسیون، یک میلیلیتر محلول کریم حاوی 48 میلی‌مول گلوکس به آنها اضافه شد. ویبال‌ها به مدت نیم

مدل حیوانی از موش‌های دیابتی نوع 2 (nSTZ) مورد

کتکش قرار می‌دهم.

روش‌ها

حیوانات آزمایشگاهی

موش‌های صحراپی نر، نازد و گلیتار-آلبینو با وزن تقریباً 300 گرم تحت زیست گذاری بی‌پهنا در آستانه گردیده حیوانات گروه پیشنهای گروهی نگهداری و به دو گروه تقسیم شدند. در روز انجام آزمایش، مسیر صحراپی که از شکل به حالت ناشنا نگهداری شده بودند، پس از تزریق داخل صافی 80 تیوتاپل، بهوش و جهت برداشتن پانکراس.

جرایش شدن.
ساعت در دمای C در حمام شیشه‌دار و جریان مداوم کاربوژن (95% اکسیژن و 5% دی‌اکسید کربن) بوده‌اند. بندی شده در ZNR است. روی‌های یک‌پیکت بین تبت با استفاده از خمیده مخلوط محلول اکبتین‌سوزک به طور کامل پرداخته و مجدد تعداد جزای شمارش شد. سپس بکر میلی لیتر محلول اکبتین‌سوزک حاوی 2/8 روی مولار گلوکز بدون دارو و یا همراه با گلی‌کن کلاملد در غلظت های 1 و 1% میکرو مولار به آن اضافه گردید. ثبت ها مجدداً در همان شرایط بینین به مدت یک ساعت اکبتین‌سوزک در پایان روی‌های پرداخته و در فریزر نگهداری شد. انداره‌گیری انلاین به طریق اپرا و با یکی مخصوص انلاین موش صحراپایی از (Rat) DRG شرکت پذیرفته گردید. یادآوری می‌شود که گلی‌کن کلاملد در دی متل سولفونوکسید مطلق به طوری که DMSO غلظت نهایی DMSO 6/7% کمتر از 0/1 درصد بوده تا ناتیور سوئیب بر سطح‌های جزای ندارد. باشد.

نتایج، از موس های دیابتی جهت آماده سازی موش‌های دیابتی، 2 به موس مه‌‌سپاری صحرایی در روزها است. استیت‌ کور بین دسته‌های STZ (به میزان 90 میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن از تریک دخالت صرفه‌جویی گرگ‌زد (10)، به منظور ارزیابی دیابتی، شدن موس مه‌سپاری نوزاد 3 روی پس از تریک یک گلوکز خون را با کیت شرکت زیست شیمی انداره‌گیری گل‌گیری آغاز شد. موس‌های که دارای تردندی خالی خالی با 375 میلی‌گرم بر دمی لیتر بوده به عنوان دیابتی در نظر گرفته شدند.

تحقیق آماری
تمام آزمایش‌ها با صورت دونتایی انجام گردیده و میانگین این دو به عنوان بسته در نظر گرفته شده است. همه داده‌ها به صورت میانگین ± نرمال احترام معیار بیان گردیده است. آزمایش‌های 0 تا 10 یار تکرار شده است. داده‌ها به کمک نرم‌افزار SPSS آنالیز گردیده و P کمتر از 0/05 به عنوان سطح معنی‌دار آماری در نظر گرفته شد.
یافته‌ها
در این پژوهش، گلی‌ن کلارامید (یکی از داروهای گروه سولفورپتیل اوره) با غلظت‌های ۱ و ۱۰ میکرو مولار پر ترشح انسولین از جرایر لانگرهانس و تیز بر آنزیم گلوکوتیاز پانکراس موش‌های صحرایی سالم و دیابتی اثر داشته شد. نتایج به شرح زیر به دست آمد:

نمودار ۱-اثر غلظت‌های پایه و تحریکی گلوکوز بر ترشح انسولین در موش‌های سالم و دیابتی

نمودار ۲-اثر گلی‌ن کلارامید بر ترشح انسولین در موش‌های صحرایی سالم.
نمودار ۲- اثر گلکوکیناز با انکراس در موس های سالم و دیابتی

در نمودارهای ۲ و ۳، اثر گلکوکیناز با انکراس بر ترشح انسولین به تصویر کشیده شده است. چنانچه بیانگر گلکوکیناز با انکراس در موس های دیابتی در مقایسه با موس های سالم باشد (GMIR) به صورت دیابتی که کنترل انسولین از موس های سالم است (P<0.01). از سوی دیگر ترشح انسولین با استفاده از گلکوکیناز در موس های سالم و هم در موس های دیابتی بیشتر از ترشح انسولین پایه می‌باشد (P<0.01).
(گلی-کلاتهید) مورد استفاده قرار گرفت. یکی دیگر از اهداف اصلی تیم این بوده که نحوه این ارتباط در موشهای صحرایی (یک مدل جایگزین از دیابت نوع ۲) نیز بررسی گردید. در این نوع دیابت تجویز، سلول‌های انترکراس در حین رشد موش بازسازی می شوند [۱۰] و با استفاده از مدل انرژی دیابتی تجویز این بوده که تریپ اس‌تی‌زد (STZ) (موجب تخریب سلول‌های بتای پانکراس) از انرژی دیابتی بررسی و مطالعه قرار داشته.

نتایج حاصل از انکوپسین جزایر با گلوکوز ۲/۸ و موشهای صحراپی سالم، ترشح انسلولین در غلظت ۲/۸ میلی مولار گلوکز (نمونه ۱) نشان داد که در موشهای صحراپی سالم، ترشح انسلولین در غلظت ۲/۸ میلی مولار گلوکز چندین بار بیشتر از غلظت ۲/۸ میلی مولار گلوکز است. [۱۰] این نشان می‌دهد که گلوکسین یک گزارش دیابتی انسولینوپی و درستی بسیاری گزارش دیابتی جزایر انترکراس و درستی بسیاری گزارش دیابتی انسولینوپی و درستی بسیاری. گزارش دیابتی انسولینوپی و درستی بسیاری گزارش دیابتی انسولینوپی و درستی بسیاری.
علت افزایش ترشح انسولین بازال (پایه) در میوه‌های دیابتی در موارد با موش‌های سالم، هنوز دقیقاً معلوم نشده است. حتی این حالت در میوه‌های 90% پاتورکاتکومی شده نیز رخ داده که آن محققان نیز اظهار داشتند. گلی نیز انجمن انجمن انسولین دانشمندان (GMIR) اما ترشح انسولین با استفاده غلظت 17/6 میلی مولار (GMIR) در موش‌های دیابتی در مقایسه با موش‌های سالم کمتر است (نموند 1). این نتیجه بیانگر این است که غلظت‌های انسولینی اثرگذار بهبود خواص دارد که احتمالاً به دلیل آن که موش‌های این نوع مدل حیوانی از دیابت نوع 2، دچار سوء عملکرد سلول‌های نیاز به بتن GMIR 17، 20، 21. در برخی دیگر از مدل‌های حیوانی دیابت نوع 2 نیز وضعیت مشابهی ملاحظه نشده است. [24-26]

نتایج ما نشان داد که گلی نیز کلرید هم در غلظت کم (1 μM) و هم در غلظت زیاد (10 μM) ترشح انسولین پایه چه در موش‌های صحرایی سالم و چه در دیابتی می‌شود که ابتدا افزایش دهنده گلی نیز کلرید در غلظت برتر تریش انسولین پایه این موش‌های دیابتی از لحاظ آماری معنی‌دار نبوده است (p < 0.05). این یافته، با گزارش‌های موجود همخوانی دارد. [25، 26]. برخی از مشاهده‌های انسولین انزای ثانوی در هر دانه، با نکاتی، در این مقاله بررسی کنندگان [22] در گزارش‌ها مشابه diagnosis and همکاران [28] جز در اتفاقات بی‌دردسری را به مدت 44 ساعت در معرض قرار دادند و سپس فاکتور غلظت‌های مختلف گلی نیز کلرید کاهش دارند و سپس مشاهده کردند که در این جرزای، ترشح انسولین کاهش می‌یابد.

اما بررسی نتایج پژوهش حاضر، گلی نیز کلرید بر ترشح انسولین با استفاده غلظت چه در موش‌های سالم و چه در موش‌های دیابتی اثری نداشت. باعث بروز دانه، دانه نشان داد که فقط در موش‌های دیابتی در نتیجه اثر گلی نیز کلرید، افزایش‌های 15-20% در مشاهده می‌شوید که باید افزایش اندک تر ترشح GMIR انسولین نسبت به گروه کنترل از لحاظ آماری معنی‌دار نبوده است (p < 0.05). Purrello و همکاران [25] نیز

1 Glucose toxicity
هگروکیناز محکم‌تر فوقع، این آزمایش را هم در سیتولوژی و هم در فرآیند میتوکاندری بعد از تأثیر گلی‌نکلاید مورد سنگین قرار داده‌اند. گلی‌نکلاید بر هگروکیناز موجود در سیتولوز هر داشته‌ام فعالیت هگروکیناز مستقل به میتوکاندری را افزایش داده است. تحقیقاتی این گروه تحقیقاتی نتیجه گیری کردند که گلی‌نکلاید با تأثیر بی‌غیرکیناز [و هنگام گلی‌کیناز] موجب افزایش حساسیت سلول‌ها به نانوکرس نسبت به گلی‌کیناز می‌شود که انرکم ممکن است به فهم سازمان عمل دارد. در تحقیق‌های مختلف همکاری کمک کرد. چنین مهم‌ترین گروه تحقیقاتی گلی‌کیناز در موسه‌های شیمیایی است. این گروه تحقیقاتی صاحب‌نظر است که کاهش ترشح انسلولین با واسطه گلی‌کیناز در این موش‌ها را می‌توان به همین مساله "GMIR" مرتبه دانست.

در مجموع با گفت که شناخت نخوانده اثر گلی‌نکلاید بر ترشح انسلولین مستلزم انجام مطالعات بیشتری به‌جای است. In vivo و به‌جایه صورت گردیده و که به صورت گردیده. برای اینکه همان‌گرایه‌های این تحقیق می‌توانند جنین استنتاج کرد که اثر افزایش نشاناد. GMIR می‌باشد از سوی دیگر تحقیقات واهقی این بلندگی که اکثر از دیگر GMIR صحبت از راهی یک کمک به مانند گلی‌نکلاید است.

**سیاست‌گزاری**

از آقای میر علی‌کرح پناه‌ای نژاد (جهت انجام آزمایشات آماری نتایج این مطالعه) و آقای محمد سوختانلو (برای ترسیم نمودارها) سیاست‌گزاری از پرست مهتران گروه گردی بیشمار شناسی با بازی گرایش و بازی‌های نیز با خاطر همکاری، دو بخشی شان و در مراحل مختلف این تحقیق نشان‌کرده که


**مآخذ**

*Eliasson* و همکاران [34] اظهار داشتند که در دانشگاه الکاتل‌های سولویسین اوره کامل‌آماده‌بوده نیست که می‌توان این ترکیبات ممکن است اثر مستقیم بر روی ماهیان ترشح انسلولین با داشته باشند. شاید این تطبیق در آزمایش‌گاه دیگری نیز به دست آمد. [32]

حتی اخیراً گزارش شده که گلی‌نکلاید اکسپرسیون [ترشح] انسلولین از مسیری که وابسته به پروتئین (PKC) C مستم است، افزایش می‌دهد [33] این پدیده معمولاً است که گلی‌نکلاید در مراحل انتها‌تری ترشح انسلولین و اکسپرسیون آن که نمی‌باشد. اثر خود در افزایش ترشح انسلولین بسیار دور از مکان گلی‌کیناز است.

با توجه به نتایج مجموعه‌ای گلی‌کیناز در GMIR می‌توانید نشان دهید که گلی‌نکلاید در مهتاب دیگر از تحقیق‌های دیگر گلی‌نکلاید در فهرست شیمیایی سیتولوژی سوختگذاری جویان کلیه همکاری به فعالیت گلی‌کیناز جراحی‌های افزایشی [Lenzen, 2002] گلی‌نکلاید گلی‌کیناز در گلی‌نکلاید در میکرو‌ریتار، و در گلی‌کیناز اثر ندارد. همین گروه تحقیقاتی در جایی دیگر نشان داده‌اند که گلی‌نکلاید با وجود این که گلی‌کیناز کبیر را چهار برابر افزایش می‌دهد، بر mRNA آن می‌کند. همکاران [37] گزارش نموده‌اند که بیان زن Porzio از بطور هماهنگی توسط GLUT2 گلی‌کیناز و 2 گلی‌نکلاید تنظیم می‌گردد، الکاتل از گلی‌کیناز دیگر نیز در این باره وجود دارد که ان‌گرایش و همکاران [38] است. در تحقیق فوتو، گلی‌نکلاید بر گلی‌کیناز سولویسین با اثری نداشته است. اما در مورد


34. Tian YA, Johnson G, Ashcroft SJ. Sulfonylureas enhance exocytosis from pancreatic beta-cells by a mechanism that does not involve direct activation of protein kinase C. *Diabetes* 1998; 47: 1722-6.


