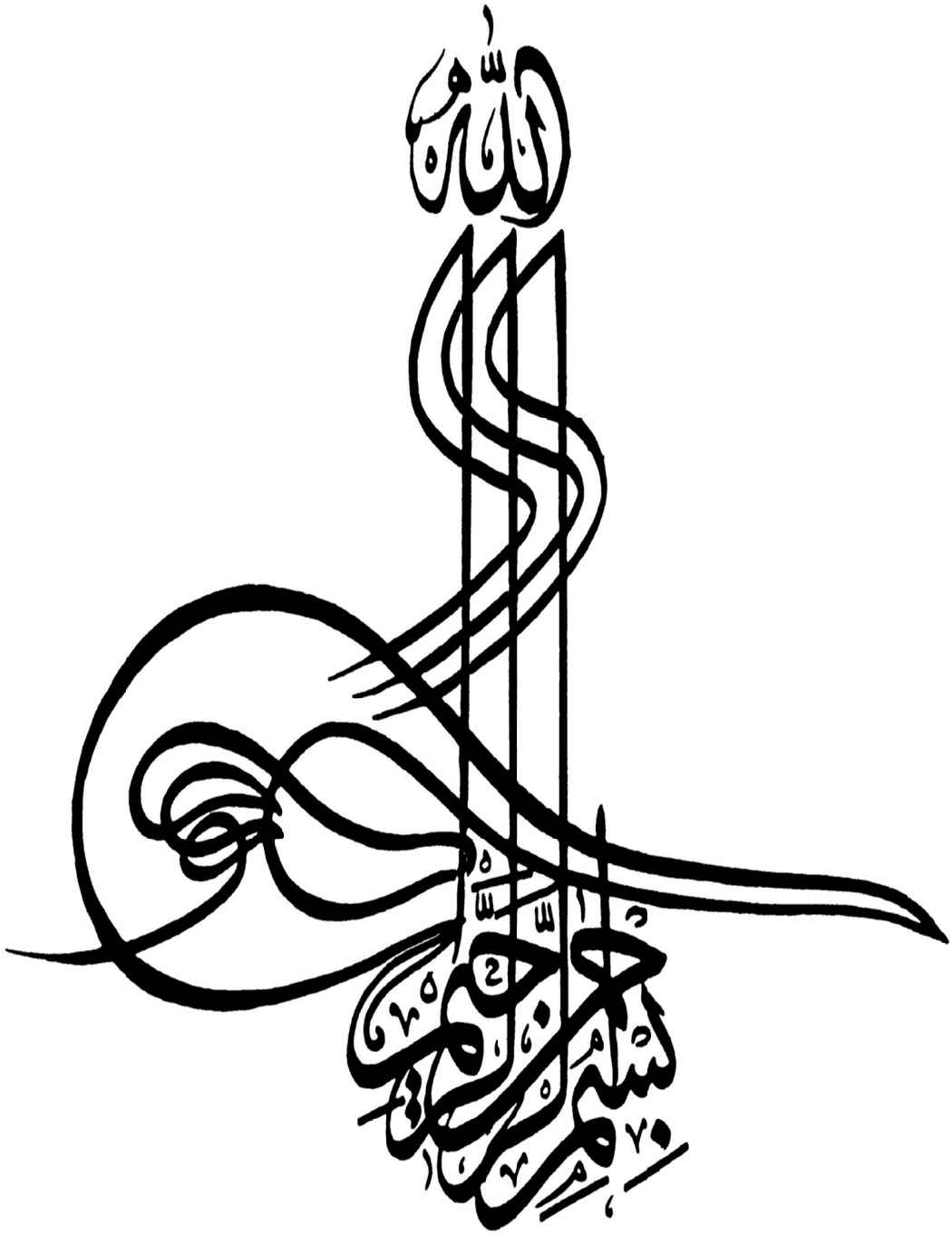

الله
بسم الله الرحمن الرحيم

دانشکده علوم پایه و کشاورزی

مرکز تهران شرق

پایان نامه برای دریافت مدرک کارشناسی ارشد

رشته زیست شناسی- بیوشیمی

عنوان پایان نامه:

مقایسه میزان گلوکاگن و انسولین سرم در افراد چاق غیر دیابتیک با افراد سالم غیر چاق

غلامرضا مهدیه نجف آبادی

استاد راهنما :دکتر فروزان معین زاده

استاد راهنمای همکار : دکتربهزاد لامع راد

مهر ۱۳۹۱

تقدیم به همسر عزیزم که

بزرگترین مشوق من در کسب علم

و دانش بوده است.

با سپاس و تشکر از خانم دکتر معین زاده و آقای دکتر لامع راد که در مراحل تهیه و انجام پایان نامه یاور اینجانب بودند .

و با تشکر از آقای دکتر باقر پور که زحمت زیادی در تهیه کیت کشیدند.

چکیده فارسی

چاقی یکی از معضلات بهداشتی جوامع امروزی می باشد که مثالی از یک تعامل ژنتیکی – محیطی است .چاقی علاوه بر اینکه می تواند ناشی از اختلالات تک یا چند ژنی باشد ، مصرف بیش از اندازه غذا و دریافت کالری بیش از نیاز روزانه نیز منجر به تجمع چربی و بروز چاقی می گردد. با توجه به اثرات گلوکاگن در متابولیسم بافت چربی و گلوکز به طوری که با کاهش میزان قند خون ترشح شده و ضمن افزایش گلیکوژنولیز و گلوکونئوژنز سطح قند خون را افزایش می دهد، همچنین با فسفریله کردن آنزم هایی، لیپولیز را افزایش داده و سنتز اسید چرب را کاهش می دهد. با توجه به این موارد به نظر می رسد اختلال در میزان گلوکاگن می تواند در سنتز یا هیدرولیز چربی اختلال ایجاد نموده و در بروز چاقی دخالت داشته باشد.در این تحقیق سعی شد تا ارتباط بین چاقی و گلوکاگن بررسی گردد، لذا یک گروه ۲۶ نفری از افراد غیر دیابتیک با BMI بین ۲۰ تا ۲۵ به عنوان گروه غیرچاق و یک گروه ۲۶ نفری دیگر از افراد غیر دیابتیک با BMI بالای ۳۰ به عنوان گروه چاق مورد آزمایش قرار گرفتند .میزان گلوکاگن ، انسولین ، قند ناشتا و تری گلیسیرید افراداندازه گیری شد . در نهایت با انجام آزمون فرض بر روی نتایج حاصله رابطه ای بین چاقی و گلوکاگن مشاهده نشد.

Abbreviation

ATP	Adenosine triphosphate	HSP	Heat shock protein
ACC	Acetylcholine carboccylase	HMGCOA	Hydroxyl methylglutaryl coA
ASO_S	Antisense oligonucleotids	IP٣	Inositol ١,٤,٥-triphosphate
AG	Agonism	IRG	Immunoreactive glucagon
BMI	Body mass index	MAPK	Mitosis associated protein kinase
Chol	cholesterole	$NADH_٢$	Nicotinamide adenine dinucleotid
DAG	diacylglyerol	NIDDM	Non insulin dependent diabetes mellitus
FBS	Fasting blood sugar	PP	Pancreatic poly peptid
FFA	Free fatty acid	PKA	Protein kinase A
FAS	Fatty acid synthase	PKC	Protein kinase C
FAO	Fatty acid oxidation	PEP	phosphoenolpyruvate
GTP	Guanosine triphosphate	PEPCK	Phosphoenolpyruvate carboccykinase
GC	glucagon	PPAR	
GLUT	Glucose transporter	PUFA	Polyunsaturated fatty acid
GCGR	Glucagon receptore	TNFα	Tumor necrosis factor
GABA	Gama aminobutyric acid	T٢DM	Type٢ diabetes mellitus
GLP-١	Glucagon like peptide - ١	VLDL	Very low density lipoprotein

فهرست مطالب :

مقدمه ۵

فصل اول – کلیات ۶

۱-۱ هورمون های پانکراس ٦

۱-۱-۱ گلوکاگن ۱۰

۱-۱-۲ پپتیدهای خانواده گلوکاگن ۱٤

۱-۱-۳ انسولین ۱۷

۱-۲ گیرنده های سلولی ۲۰

۱-۲-۱ گیرنده های غشای پلاسمایی ۲۰

۱-۲-۲ گیرنده های درون سلولی ۲۱

۱-۳ چاقی ۲٤

۱-۳-۱ از سایر علل چاقی ۲٦

۱-۳-۲ انواع چاقی ۲٦

۱-۳-۳ علت شناسی چاقی ۲۷

۱-۳-٤ وزن ایده آل ۲۷

۱-٤ عوامل و هورمون های موثر بر چاقی و ترشح گلوکاگن ۳۰

۱-٤-۱ آمیلین ۳۲

۱-٤-۲ هیپوگلیسمی ۳۲

۱-٤-۳ آستانه های قند خون ۳۵

۱-۵ متابولیسم بافت چربی ۳٦

۱-۵-۱ انواع بافت چربی ۳۷

فصل دوم – مبانی نظری و پیشینه تحقیق ۴۶

فصل سوم – روش تحقیق ۵۹

۳-۱ روش و ابزار گرد آوری اطلاعات ۵۹

۳-۲ قلمرو تحقیق ۵۹

۳ -۳ جامعه آماری و روش نمونه گیری و آزمایش ۵۹

۳-٤ فرضیات ٦١

فصل چهارم – یافته های تحقیق ۶۲

فصل پنجم – جمع بندی ، نتایج و ارایه پیشنهادات ۶۷

فهرست جداول:

جدول ۱-۱ آنزیم های دفسفریله شونده تحت اثر انسولین ۱۹

جدول ٤-۱ اطلاعات دموگرافی افراد غیرچاق غیردیابتیک ٦٢

جدول ٤-۲ نتایج آزمایشات افراد غیرچاق غیردیابتیک ٦٣

جدول ٤-۳ اطلاعات دموگرافی افرادچاق غیردیابتیک ٦٤

جدول ٤-٤ نتایج آزمایشات افراد چاق غیردیابتیک ٦٥

جدول ٥-۱ جدول آزمون T ارتباط سطح گلوکاگن سرم با چاقی ٦٧

جدول ٥-۲ جدول آزمون پیرسون گلوکاگن سرم با TG ٦٨

جدول ٥-۳ جدول آزمون پیرسون گلوکاگن سرم با FBS ٦٩

فهرست اشکال :

شکل ۱-۱ نسخه برداری توسط هورمون ۱۳

شکل ۱-۲ بافت چربی سفید و قهوه ای ۳۸

مقدمه:

چاقی در اثر تجمع تری گلیسیرید در بافت چربی ایجاد می شود که چربی جمع شده از دو منبع حاصل می شود ۱- تجزیه تری گلیسیرید موجود در کیلومیکرون و VLDL و ۲- سنتز تری گلیسیرید در بافت چربی . هورمون های متعددی در متابولیسم بافت چربی دخالت دارند که از آن جمله گلوکاگن و انسولین می باشند . گلوکاگن که در اثر افت میزان قند خون ترشح می شود با فسفریله کردن بعضی از آنزیم ها علاوه بر افزایش قند خون از طریق گلیکوژنولیز و گلوکونئوژنز ، با فعال کردن« لیپاز حساس به هورمون » موجب هیدرولیز تری گلیسیرید در بافت چربی می شود که گلیسرول آن سوبسترای گلوکونئوژنز شده و اسید چرب آن در مسیر تجزیه ، تولید استیل کوآ و $NADH_2$ می کند که برای گلوکونئوژنز لازم می باشد. همچنین با فسفریله کردن(و غیر فعال کردن) آنزیم های دخیل در سنتز اسید چرب ،از سنتز اسید چرب جلوگیری بعمل می آورد. لذا به نظر می رسد گلوکاگن می تواند در رابطه با چاقی افراد موثر بوده و رابطه ای بین چاقی و میزان گلوکاگن سرم وجود داشته باشد . به همین دلیل دو گروه از افراد چاق غیردیابتیک و غیرچاق غیردیابتیک را مورد آزمایش قرار داده تا این موضوع مورد بررسی قرار گیرد .

آزمایشات مورد نظر اندازه گیری میزان گلوکاگن ، انسولین ، TG و FBS این افراد در شرایط ناشتایی می باشد.

فصل اول – کلیات

۱–۱ هورمون های پانکراس :

هورمون های ترشح شده بوسیله قسمت درون ریز پانکراس به طور تکی و با هم روی جذب غذا تاثیر می گذارند.بویژه انسولین ،گلوکاگن و آمیلین

انسولین و آمیلین از سلول های β به طور همزمان ترشح می شوند و پیامی را مهیا می کنند که هم به انرژی در حال گردش به صورت گلوکز و هم به انرژی ذخیره ای به صورت بافت چربی احشایی منعکس می شود.

انسولین مستقیماً در کبد برای سرکوب ساخت و ترشح گلوکز عمل می کند و مقداری از انسولین پلاسما به مغز بویژه هیپوتالاموس منتقل شده جاییکه به یک پاسخ کاتابولیک منتج می شود ، بویژه کاهش جذب غذا و از دست دادن وزن بدن.

آمیلین با تحریک نرون های مغز میزان مصرف غذا را کاهش می دهد و شواهدی وجود دارد که عملکردهای اضافی آمیلین به عنوان یک پیام کنترلی چربی ، وزن بدن را به خوبی وعده غذایی کاهش می دهد.

گلوکاگن از سلول های α ترشح شده و ترشح گلوکز را از کبد افزایش می دهد. اعمال گلوکاگن در کبد میزان غذا را کاهش می دهد و از طریق عصب واگ پیامی را به مغز می فرستد .

به طور خلاصه هورمون های درون ریز پانکراس در تعداد زیادی از جنبه های هموستاز انرژی با هم تداخل دارند.

گلوکاگن و آمیلین در کوتاه مدت روی کاهش میزان غذا عمل می کنند و انسولین برای مغز در کوتاه مدت پیام های سیری تولید می کند . هورمون های درون ریز پانکراس با تعداد زیادی از گیرنده ها در طول محور روده- مغز واکنش می دهند (از کبد تا هیپوتالاموس) و پیام هایشان ، هم از طریق هومورال و هم از طریق عصبی منتقل می شوند .

قسمت درون ریز پانکراس شامل جزایر مجزا از سلولهای اندوکرین هستند که درون بخش اگزوکرین پانکراس پخش شده اند. در انسان در حدود یک میلیون جزیره وجود دارد که کلاً یک گرم بافت را تشکیل می دهند.

بیشتر جزایر دارای سه نوع سلول هستند :

سلول α که گلوکاگن ترشح می کند.

سلول β که انسولین و آمیلین ترشح می کند.

سلول δ که سوماتواستاتین ترشح می کند .

وجزایر مجزای دیگر که به طور عمده دارای سلول F می باشند و پلی پپتید پانکراسی PP را ترشح می کنند.

اگر چه این هورمونها عملکرد های بسیاری به طور اختصاصی دارند ولی به طور عمومی می توان گفت عملکرد اصلی جزایر پانکراس کنترل هموستاز گلوکز است. انسولین و گلوکاگن مهمترین این هورمون ها هستند.

انسولین تعیین کننده برداشت گلوکز از خون و سرکوب ترشح گلوکز از کبد است. از طرف دیگر گلوکاگن تولید و ترشح گلوکز از کبد را تحریک می کند .

آمیلین همزمان با انسولین ترشح می شود و شناخته شده ترین عملکرد آن کاهش جذب غذا و تخلیه معده و مهار ترشح گلوکاگن پانکراس و ترشح آنزیم معدی و پانکراسی است.

شبیه دیگر هورمون های اندوکرین پانکراس ، PP (پلی پپتید پانکراس) عملکرد های تنظیمی گوناگونی را نشان می دهد ، شامل تنظیم تحریک معده ، ترشح اگزوکرین پانکراس و تغذیه.

عملکرد اولیه سوماتواستاتین پانکراس (که همچنین توسط دستگاه گوارش و هیپوتالاموس نیز ساخته می شود)ظاهراً ایجاد یک تاثیر تنظیمی موضعی ، به طور عمده مهار ترشح و فعالیت اغلب فعالیت های متابولیک است.شامل ترشح انسولین ، آمیلین و گلوکاگن.

سوماتواستاتین به طور حاد در حیوانات باعث کاهش جذب غذا می شود ولی تزریق مزمن آن اثری روی جذب غذا و وزن بدن ندارد.

ترشح PP در طی تغذیه و سطوح پلاسمایی PP مستقیماً متناسب با میزان مصرف کالری است. PP در موش های چاق و نرمال جذب غذا و وزن را کاهش می دهد. موش های ترانسژنیکی که PP بیش از حد بیان می کنند کم خوراک و لاغر هستند.

انسولین پلاسما در طی ناشتایی پایین است(حالت پایه : basal condition) و بعد از تغذیه (after meals or postprandial codition) یا مصرف گلوکز (glucoseadministration or stimulated condition) بلافاصله انسولین افزایش می یابد.

سطوح انسولین در حالت پایه(basal) ، بعد از تغذیه(postprandial) و تحریک شده (stimulated) میزان بافت چربی سفید بدن را اداره می کنند. افراد لاغرتر سطوح پایین تر و افراد چاق تر سطوح بالاتر انسولین دارند. میزان انسولین پلاسما ممکن است یک پیام مهم که بر درجه چربی هر بافت حساس به انسولین دلالت دارد را حمل کند. البته اکنون عموماً پذیرفته شده که مقداری انسولین از گردش خون وارد مغز می شود و یک پیام فیدبک منفی کلیدی را در تنظیم چربی بدن مهیا می کند. وقتی فردی وزن از دست می دهدانسولین کمتری ترشح شده و در نتیجه انسولین کمتری به گیرنده های انسولین در هیپوتالاموس و دیگر جاهای مغز می رسد. به دلیل اینکه انسولین در مغز جذب غذا را کاهش می دهددر نتیجه تا بازگرداندن وزن به حالت قبل ، جذب غذا افزایش می یابد، برعکس وقتی فردی وزن اضافه می کند پیام انسولین افزایش یافته و جذب غذا کاهش می یابد تا وزن کم شود.

گیرنده های انسولین در مناطق زیادی از مغز بویژه در مدیا بازال هیپوتالاموس ، جاییکه فعال ترین شکل گیرنده لپتین وجود دارد قرار دارند. به نظر می رسد بیشترین عمل کاتابولیک انسولین مربوط به این ناحیه باشد.

انسولین و لپتین با افزایش حساسیت مغز به پیامهای سیری ناشی از تغذیه عمل می کنند.این پیامها شامل گلوکاگن ، آمیلین و cck که از پانکراس و دستگاه گوارش ترشح می شوند نیز می شود.

آمیلین به عنوان یک پیام سیری عمل می کند. آمیلین همراه انسولین ترشح می شود. جاییکه انسولین اساساً به عنوان یک پیام آدیپوسیتی عمل می کند و گلوکاگن اساساً به عنوان یک پیام سیری عمل می کند ، آمیلین ویژگی هایی از هر دو نوع پیام را دارد. شبیه انسولین ، سطوح

پلاسمایی آمیلین در طی ناشتایی پایین است و در طی تغذیه و به دنبال استفاده از گلوکز افزایش می یابد و سطوح همه اینها مستقیماً متناسب با چربی بدن است. آمیلین و انسولین با هم به طور نرمال در یک نسبت مولکولی ثابت بین ۱۰۰-۱۰ ترشح می شوند . چاقی ، دیابت ملیتوس ، سرطان پانکراس و برخی تداخلات دارویی مشخص منجر به افزایش میزان آمیلین نسبت به انسولین می شوند.آمیلین به عنوان یک پیام آدیپوسیتی عمل می کند.

گلوکاگن : همانگونه که غذا خورده می شود گلوکاگن پانکراس ترشح می شود و چنین به نظر می رسد که یک پیام سیری جهت خاتمه دادن به غذا ایجاد می کند

۱-۱-۱ گلوکاگن :

یک هورمون پلی پپتیدی تک رشته ای با ۲۹ اسید آمینه است که ژن آن در باند q۳۶-۳۷ روی کروموزوم ۲ قرار دارد. ژن حدود ۹/٤ کیلوباز اندازه داشته و دارای ٦ اگزون و ٥ اینترون می باشد.هورمون از سلول های α جزایر لانگرهانس که ۱۰٪ سلول های جزایر را تشکیل می دهد ترشح می شود. نیمه عمر هورمون در خون حدود ٥ دقیقه می باشد .

مقادیر بالای گلوکاگن در خون حاکی از حالت گرسنگی است . گلوکاگن به گیرنده اش در غشای پلاسمایی بافت کبد و چربی متصل می شود تا به ترتیب آزادسازی گلوکز و اسیدهای چرب از حالت های ذخیره ای سوخت های متابولیک یعنی گلیکوژن و تری گلیسیرید را سیگنال دهی کند.

گیرنده گلوکاگن ، کانفیگوراسیون هفت ترانس ممبرانی دارد و در مقابل G پروتیین های سه قسمتی ،بسیار شبیه به گیرنده های β آدرنرژیک کبد ، بافت چربی و ماهیچه اسکلتی می باشد. با این حال گیرنده های گلوکاگن در سطح عضله وجود ندارد و هورمون خالص اثر مستقیمی روی متابولیسم ماهیچه ندارد.

پس از اتصال گیرنده با لیگاند (گلوکاگن) ، کمپلکس پروتیین سه قسمتی G_S فعال شده و با اتصال GTP به زیر واحد α ، این زیر واحد از زیر واحد های دیمر βγ جدا شده و فعال و وارد فضای سیتوزول می شود. زیر واحد فعال α باعث فعال شدن آدنیلات سیکلاز شده و تولید CAMP می کند.آدنیلات سیکلاز به غشای پلاسمایی متصل است و در کنار کمپلکس G_S سه تایی قرار دارد . CAMP به جایگاههای خاصی در هر کدام از دو زیر واحد تنظیمی (R) که به دو زیر واحد کاتالیتیک (C) پروتیین کینازA (PKA) متصل هستند ، متصل می شوند.این اتصال تغییرات کانفورماسیونی ایجاد می کند که منجر به جدایی زیر واحدهای کاتالیتیک فعال می شود.بسته به سیستم سیگنالی و نوع سلول ، آنزیم های PKA انتشار می یابند و سوبستراهای مختلف پروتیینی را جستجو می کند.

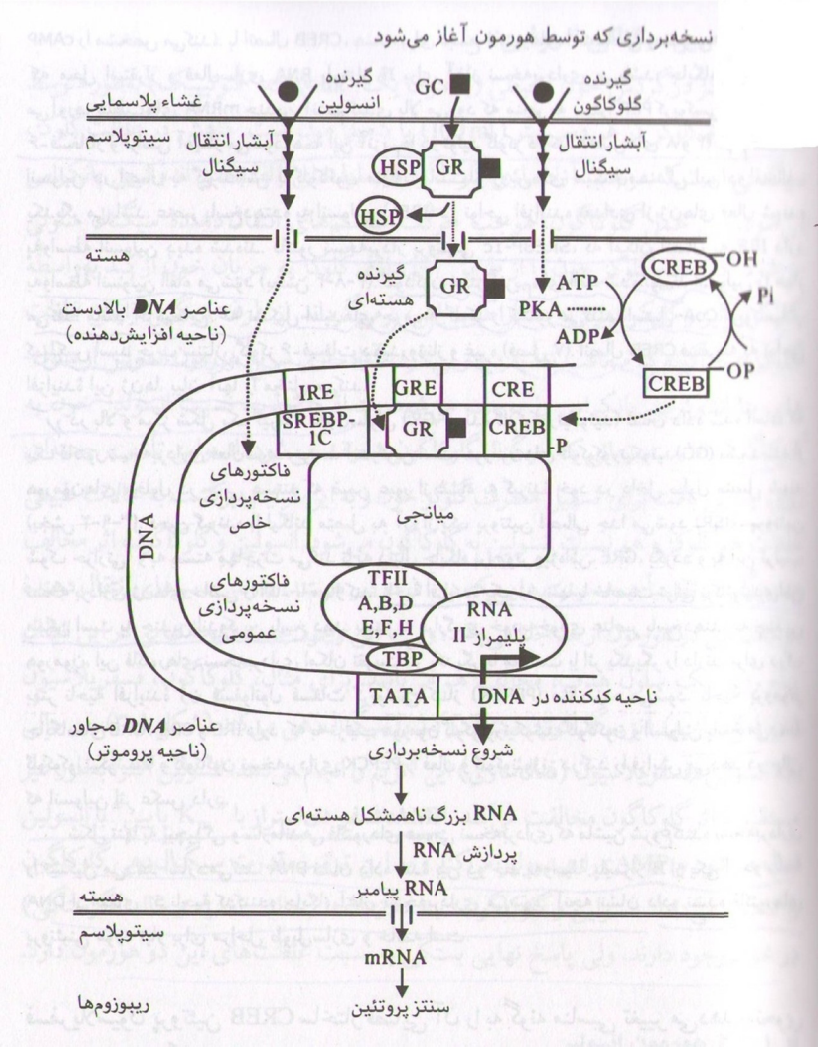
PKA آنزیم گلیکوژن سنتاز را فسفریله و غیرفعال می کند همچنین پروتیین کیناز مختص سوبسترا یعنی فسفریلاز کیناز را فسفریله و فعال کرده که به نوبه خود گلیکوژن فسفریلاز که آنزیم نهایی این توالی است را فسفریله و فعال می کند ، بدین وسیله گلیکوژنولیز فعال می شود.

در بافت چربی « لیپاز حساس به هورمون » فسفریله و فعال شده و منجر به آزادسازی اسیدهای چرب بلند زنجیره که بوسیله آلبومین پلاسما در خون جذب و منتقل می شوند می گردد. در همین زمان سایر آنزیم ها در کبد و بافت چربی که سنتز اسیدهای چرب را کاتالیز می کنند ، فسفریله و غیرفعال هستند.

عبور زیر واحد کاتالیتیک PKA به هسته ، فاکتور نسخه برداری CREB را فسفریله می کند . این فاکتور به جایگاه CRE (عنصر پاسخ دهنده به CAMP) در ناحیه پروموتر DNA گروهی از ژن ها ی پاسخ دهنده به CAMP متصل می شود. بعضی از ژن ها با اتصال CREB به جایگاه پروموتر CRE خاموش می شوند از قبیل استیل کوآ کربوکسیلاز و کمپلکس اسید چرب سنتاز .

غلظت گلوکز در گردش خون محیطی، به طور متوسط ۹۰ میلی گرم در دسی لیتر یا ۵ میلی مول است. کاهش در غلظت گلوکز ، سیگنالی است که موجب آزاد سازی گلوکاگن از سلول های α بخش اندوکرین پانکراس می شود . این عمل گلوکاگن ، موجب حرکت سیستم های انتقال دهنده سیگنال سلولی می شود که سطح گلوکز خون را از طریق آزاد سازی گلوکز به جریان خون از کبد به واسطه گلیکوژنولیز و گلوکونئوژنز به مقدار طبیعی اش برمی گرداند.(۱)

شکل ۱-۱ آغاز نسخه برداری توسط هورمون



دو گیرنده غشای پلاسمایی معرفی شده اند . گیرنده انسولین تیروزین کیناز و گیرنده گلوکاگن متصل به G پروتیین سه قسمتی . ساختار گیرنده گلوکاگن و آبشار متعاقب آن که منجر به تجمع CAMP می شود مانند فعال سازی گیرنده β آدرنرژیک است.آزادشدن زیر واحد کاتالیتیک PKA مستقیماً به فسفریلاسیون یک سری از آنزیم ها که مصرف سوخت های ذخیره ای : گلیکوژن (در کبد) و تری گلیسیرید ها (در بافت چربی) و ایجاد گلوکز جدید (گلوکونئوژنز در کبد) را کاتالیز می کنند، منجر می شود.گلوکاگن نیز این فرآیند را به واسطه سیگنال دهی القاء (یا مهار) آنزیم های خاصی به واسطه فسفریلاسیون وابسته به PKA و فاکتور نسخه برداری هسته ای CREB (پروتیین اتصالی CRE) انجام می دهد. CREB در کانفورماسیون فسفریله اش به جایگاه های خاصی از نواحی افزاینده ژن های علامت دهی شده به وسیله گلوکاگن متصل می شود.(CRE در این شکل عناصر توالی DNA پاسخ دهنده به CAMP را مشخص می کند). با اتصال CREB ، هسته جایگاهی به وجود می آورد برای تجمع فاکتورهای اختصاصی و عمومی که محل استقرار و فعال سازی RNA پلیمراز II برای آغاز نسخه برداری می باشد. غلظت های mRNA چندین آنزیم کبدی بالا می رود که منجر به سنتز : PEP کربوکسی کیناز ، گلوکز ٦ فسفاتاز و ترانس آمیناز می شود . همه این آنزیم ها در

تولید گلوکز در کبد مهم هستند .انسولین در اتصال به گیرنده اش با گلوکاگن متفاوت است و روش های سیگنال دهندگی این دو مخالف یکدیگر می باشد . عنصر پاسخ دهنده به انسولین (IREs) در نواحی افزاینده تعدادی از ژن های فعال شونده به واسطه انسولین دیده شده اند. فاکتور نسخه بردار پروتیینی SREBP-۱C ، که امکان اتصال به IRE دارد به واسطه انسولین القاء می شود.گلوکاگن سنتز آنزیم های القاء شده توسط انسولین را مهار می کند: مانند آنزیم هایی که تشکیل اسیدهای چرب از گلوکز را کاتالیز می کنند: استیل کوا کربوکسیلاز ، کمپلکس اسید چرب سنتاز ، گلوکز ٦ فسفات دهیدروژناز و غیره . اتصال CREB فسفریله به نواحی افزاینده این ژن ها ، بیان آنها را مختل می کند.

در بالا و مرکز شکل یک گیرنده درون سلولی (GR ، گیرنده گلوکوکورتیکوویید) نشان داده شده است که یک فاکتور نسخه برداری فعال شونده توسط اندوکرین است.هورمون های گلوکوکورتید(GC) یک دسته از هورمون های محلول در چربی هستند که ضمن عبور از غشاء به گیرنده خود در داخل سلول متصل می شوند. دمین گیرنده با لیگاند متصل به آن از یک پروتیین اتصالی جدا می شود (HSP ، پروتیین شوک حرارتی) و به هسته مهاجرت میکند تا به دنبال جایگاه پروموتر ویژه اش ، GER ، بگردد و به این ترتیب نسخه برداری ژن های خاصی را القاء یا مهار کند. ناحیه افزاینده یک ژن تنها با خاصیت توالی نوکلئوتیدی اش ممکن است به چندین اندوکرین پاسخ دهد. بسته به قرارگیری خود به خودی عناصر پاسخ دهنده به چندین هورمون ، این فاکتورهای نسخه برداری امکان تقویت اثر یکدیگر یا مخالفت با اثر یکدیگر را دارند. برای درک بهتر ناحیه افزاینده ژن فسفوانول پیرووات کربوکسی کیناز (PEPCK)مثال زده می شود. ناحیه پروموتر جایگاه های CRE،GRE وIRE دارد که به ترتیب هورمون گلوکوکورتیکوویید ، گلوکاگن و انسولین پاسخ می دهد. گلوکوکورتیکوویید ها و گلوکاگن نسخه برداری PEPCK را فعال و گلوکونئوژنز در کبد را افزایش می دهد در حالی که انسولین اثر عکس دارد. (۱)

۱–۱–۲ پپتیدهای خانواده گلوکاگن :

ژن پروگلوکاگن در سلول های α پانکراس و سلول های L دیواره روده بیان می شود همچنین در NTS مغز نیز بیان شده است. کنترل بیان پروگلوکاگن و فرآیند بعد از ترجمه آن در بین این بافت ها متفاوت است.

پپتیدهای مشتق شده از پروگلوکاگن در مغز و سلول L روده شامل: glicentin (proglucagon ۱-٦۹) ، oxyntomodulin(proglucagon۳۳-٦۹) ، glucagon like peptide-۱(proglucagon ۷۸-۱۰۷)، glucagon like peptide-۲(proglucagon ۱۲٦-۱۵۸)

سلول های α پانکراس فقط گلوکاگن پانکراسی واقعی را می سازند: proglucagon۳۳-٦۱

گیرنده گلوکاگن هپاتوسیت که تمایل زیادی برای گلوکاگن دارد دارای تمایل اندکی برای هر یک از پپتیدهای دیگر مشتق از پروگلوکاگن هست.

دیگر مولکول های مشتق از پروگلوکاگن که در کنترل جذب غذا مشارکت دارند شامل : GLP-۱ و oxyntomodulin هستند.

غذا خوردن یک افزایش مختصر و سریع در ترشح گلوکاگن را تحریک می کند، این اتفاق در دقیقه اول شروع غذا فوری رخ می دهد. طبق مشاهدات ترشح گلوکاگن می تواند در اثر تحریکات مغزی رخ دهد.

به غیر از غذاهای خالص کربوهیدارتی ، غذاهای پرپروتئین ترشح گلوکاگن را موثرتر از غذاهای دیگر تحریک می کنند.احتمالاً هدف اولیه ترشح گلوکاگن ناشتا ، کبد است ، همچنین اثر سیری گلوکاگن نیز از کبد شروع می شود.

استفاده از گلوکاگن به صورت زیر پوستی (subcutaneous) ، داخل عضلانی (intramuscular) ، داخل صفاقی (intraperitoneal) ، سیستمیک (systemic intravenous) و داخل کبدی (intra hepatic portal) همگی تغذیه را کاهش می دهند.

ثابت شده استفاده داخل صفاقی آنتی بادی پلی کلونال با اختصاصیت بالای گلوکاگن قبل از غذا به طور معنی داری میزان مصرف غذا را افزایش و ترشح گلوکز کبدی را کاهش می دهد.که احتمالاً نتیجه کاهش گلیکوژنولیز کبدی است.

این یافته ها دلالت می کنند که گلوکاگن اندوژن ترشح شده در طی تغذیه به طور نرمال در توقف غذا خوردن با تاثیر روی کبد شرکت می کند. توانایی گلوکاگن در کاهش میزان مصرف غذا وابسته به واکنش های عملکردی با دیگر پیام های وابسته به غذا می باشد . مانند cck تغییرات در ترشح گلوکاگن و اختلالات جذب غذا با بیماری های متفاوتی همراه می باشد ولی ارتباط اثبات شده ای با آن ها ندارد. برای مثال گلوکاگونما تولید مقدار زیادی گلوکاگن می کند و منجر به بی اشتهایی شدیدی می شود. سطوح گلوکاگن بعد از ناشتایی در دیابت ملیتوس نوع ۲ افزایش یافته و ممکن است در هیپرگلیسمی دیابت نوع ۱و۲ شرکت کند . اما به نظر می رسد این تغییرات باعث افزایش احساس سیری و کاهش جذب کالری شوند.

از طرف دیگر یک موتاسیون در ژن گیرنده گلوکاگن که پیام گلوکاگن را کاهش می دهد در بعضی بیماران دیابت ملیتوس نوع ۲ دیررس پیدا شده است ، یک پدیده ای که با کاهش سیری و پرخوری همراه است.

نتیجه اینکه هورمون های اندوکرین پانکراس مجموعاً در جنبه های زیادی از هموستاز انرژی با هم تداخل دارند.

گلوکاگن ، آمیلین و PP در کوتاه مدت روی کاهش میزان غذا عمل می کنند و انسولین پیام های سیری ناشی از تغذیه را در کوتاه مدت در مغز ایجاد می کند.

انسولین و شاید آمیلین و PP به همین گونه در فواصل طولانی تر میزان چربی حفظ شده را تنظیم می کنند و توسط مغز حمایت می شوند.