

کشف سازوکارهای هموستاز قند خون: سرگذشت گرتی

و کارل کوری

عسل ربیعی^۱، مهران حبیبی رضائی^{۱،۲*}

چکیده

از دستاوردهای شاخص گرتی ترزا کوری و کارل فردیناند کوری کشف مکانیسم‌های بیوشیمیایی اساسی درگیر در استفاده از انرژی توسط عضلات و کبد و نیز چگونگی سنتز و تجزیه گلیکوژن برای استفاده به‌عنوان ذخیره انرژی است. آنها توانستند در کشف فرآیند ذخیره و آزادسازی انرژی سلولی از کربوهیدرات‌ها و آنچه امروزه بخشی از آن را به‌عنوان «چرخه کوری» می‌شناسیم نقش آفرینی کنند. پژوهش‌های آنها منجر به پاسخ دادن به یکی از اساسی‌ترین پرسش‌ها در مورد نحوه عملکرد سامانه‌های زیستی شد. این دستاوردهای پژوهشی، دریافت جایزه نوبل پزشکی در سال ۱۹۴۷ را برای آنها به‌همراه داشت و گرتی کوری را تبدیل به اولین زن آمریکایی برنده جایزه نوبل کرد. آشنائی و شروع همکاری گرتی و کارل کوری به دوره دانشجویی آنها در دانشکده پزشکی دانشگاه آلمانی پراگ بر می‌گردد، جایی که آنها اولین مقاله مشترک خود را در سال ۱۹۱۶ منتشر کردند. آن دو مطالعه روی بیماری‌های بدخیم را پس از مهاجرت از پراگ به آمریکا، در مؤسسه دولتی بوفالو آغاز کردند. با این حال در ادامه مطالعات آنها بر روند تبدیل گلوکز و گلیکوژن در کبد و جریان خون تمرکز یافت که منجر به دستاوردهای مهم آنها شد. همکاری مشترک و صمیمی گرتی و کارل نقش اساسی در دستیابی آنها به مکاشفات علمی و موفقیت‌های آنها داشت. آن دو پس از ۴۱ سال زندگی و همکاری علمی مشترک تا زمان درگذشت گرتی در ۲۶ اکتبر سال ۱۹۵۷ (نهم مهر ماه ۱۳۳۶) از جمله در کشف و روشننگری چگونگی ثابت فعال قند خودن با مشارکت کبد و ارتباط آن با ماهیچه‌ها سهم بسزائی در تأمین دانش جامعه بشری ایفا نمودند. به پاس قدردانی از این زوج علمی دریافت‌کننده جایزه نوبل، تصویر آنها در دی ماه ۱۴۰۱ در راهرو دانشکده زیست‌شناسی دانشگاه تهران نصب شد.

واژگان کلیدی: گلیکوژن؛ چرخه کوری؛ هموستاز؛ فسفوریلاز؛ جایزه نوبل.

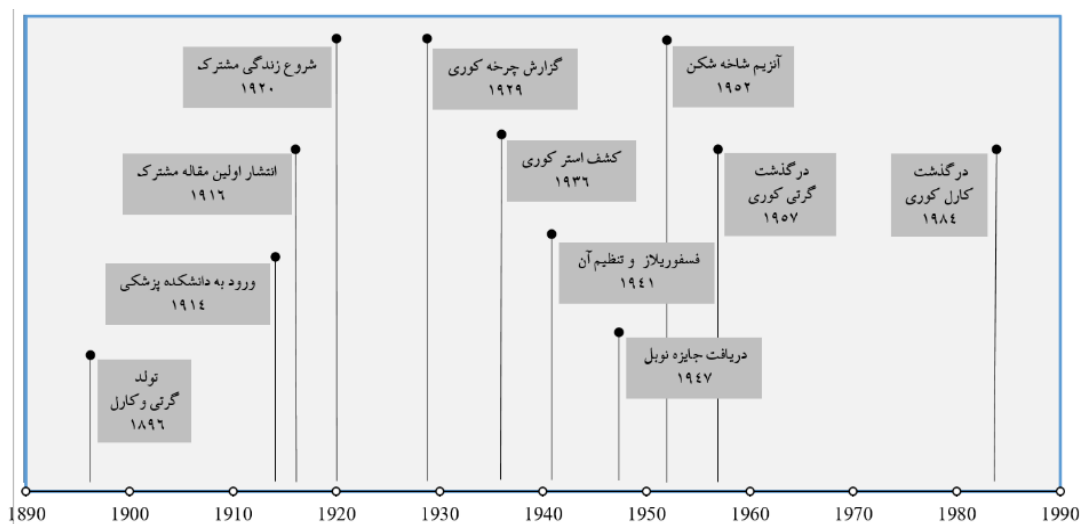
*عهده دار مکاتبات: استاد. تلفن: ۰۲۱۶۱۱۳۲۱۴، نمابر: ۰۲۱۶۶۹۷۱۹۴۱، نشانی الکترونیکی mhabibi@ut.ac.ir

^۱ دانشکده زیست‌شناسی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

^۲ شاخه شیمی فرهنگستان علوم جمهوری اسلامی ایران

گرتی ترزا کوری^۱ (پیش از ازدواج؛ گرتی ترزا رادنیتز^۲) [۱۵] آگوست ۱۸۹۶ (۲۵ مرداد ۱۲۷۵) - ۲۶ اکتبر ۱۹۵۷ (۸ آبان ۱۳۳۶)، در پراگ که در آن زمان بخشی از امپراتوری اتریش-مجارستان بود، در خانواده‌ای یهودی از طبقه متوسط به دنیا آمد. او به واسطه عمویش که متخصص اطفال بود، از ابتدا به تحصیل در رشته پزشکی علاقه‌مند شده بود، از مدرسه دخترانه فارغ التحصیل شد. از آنجائی که در آن دوره مدارس دخترانه پراگ دروس لاتین، ریاضی، فیزیک یا شیمی را ارائه نمی‌دادند در نتیجه، در آن دوره تعداد کمی از فارغ التحصیلان مدارس دخترانه می‌توانستند در آزمون ورودی پزشکی قبول شوند. از این‌رو گرتی برای تحصیل در رشته پزشکی از آمادگی لازم برخوردار نبود. او یک سال را صرف چیزی کرد که بعداً آن را «سخت‌ترین آزمون‌ی که تا به حال شرکت کرده‌ام» خواند، و در سال ۱۹۱۴ (۱۲۹۳) در سن ۱۸ سالگی در دانشکده پزشکی دانشگاه آلمانی پراگ^۳ ثبت‌نام کرد. در اولین سال تحصیلی خود در دانشکده پزشکی با کارل فردیناند کوری^۴ [متولد ۵ دسامبر ۱۸۹۶ (۹ آذر ۱۲۷۵) - ۲۰ اکتبر ۱۹۸۶ (۷ مهر ۱۳۶۵)] که با او علایق مشترک در زمینه، علاقه‌مندی به فضای باز، کوهنوردی و شیفتگی به تحقیقات

علمی پایه داشت، آشنا شد که به ازدواج آن دو در شش سال پس از اولین آشنائی انجامید. کارل در شهر تریست ایتالیا جایی که پدر او کارل ایزیدور کوری^۵ به عنوان جانورشناس مدیر ایستگاه بیولوژیکی دریایی کار می‌کرد، بزرگ شده بود. در اواخر سال ۱۹۱۴ (۱۲۹۳) خانواده کارل به پراگ نقل مکان کردند و کارل وارد دانشکده پزشکی دانشگاه چارلز در پراگ شد. او در حین تحصیل در آنجا با همسر آینده خود گرتی ترزا رادنیتز آشنا شد. گرتی و کارل در حالی که دانشجو بودند، اولین مقاله تحقیقاتی مشترک خود را در سال ۱۹۱۶ (۱۲۹۵) منتشر کردند و به این ترتیب همکاری آنها آغاز شد [۱]. کارل در سال ۱۹۱۶ با آغاز جنگ جهانی اول^۶ به ارتش اتریش فراخوانده شد و ناچار به قطع آموزش پزشکی شدند. گرتی دو سال بعد را به‌عنوان دستیار در دانشکده پزشکی گذراند و کارهای معمول را انجام داد. پس از جنگ و با از سرگیری تحصیل پزشکی، آنها مدرک پزشکی خود را در سال ۱۹۲۰ (۱۲۹۹) دریافت کرده و در همان سال با هم ازدواج کردند. شکل ۱ وقایع مهم این زوج علمی در روند زمانی آنها با روی آوردن به مشاغل تحقیقاتی، موقعیت‌هایی را در وین



شکل ۱. روند زمانی وقایع مهم در مورد گرتی و کارل کوری

¹ Gerty Theresa Cori

² Gerty Theresa Radnitz

³ Carl Ferdinand University (the German university of Prague)

⁴ Carl Ferdinand Cori

⁵ Carl Isidor Cori

^۶ ژوئیه ۱۹۱۴ تا ۱۱ نوامبر ۱۹۱۸ میلادی (۵ مرداد ۱۲۹۳ تا ۱۹ آبان ۱۲۹۷ شمسی)

و ذخیره انرژی در بدن بود و آنها در پی یافتن پاسخ به این پرسش پژوهشی بودند که عامل تنظیم سطح قند خون چیست، که نتیجه آن انتشار بخش عمده‌ای از هشتاد مقاله آنها در این زمینه بین سال‌های ۱۹۲۲ تا ۱۹۳۱ (۱۳۱۰) بود. در این سال‌ها آن دو همواره هم‌صدا و به‌صورت جدانشدنی فعالیت کردند. در این مورد کارل کوری در مراسم نوبل در سال ۱۹۴۷ (۱۳۲۶) اظهار داشت: «تلاش‌های ما تا حد زیادی مکمل یکدیگر بوده‌اند؛ و یکی بدون دیگری تا آنجا پیش نمی‌رفت که ترکیبی از آنها باشد». به گفته تنها فرزند آنها توماس، در بسیاری از موارد مادر او ایده‌پردازی می‌کرد، سپس پدر و مادر به آزمایشگاه می‌رفتند تا ایده را اجرا کنند. میلدرد کوهن^۵، به‌عنوان بیوشیمیدانی این زوج را از نزدیک می‌شناخت، درباره آنها نوشته است: «آنها از نظر فکری یکدیگر را تکمیل می‌کردند. او یک جمله را شروع می‌کرد و دیگری آن را تمام می‌کرد».

آنها در سال ۱۹۲۸ (۱۳۰۷) شهروند ایالات متحده شدند. کارل در سال ۱۹۳۱ (۱۳۱۰) در دانشکده پزشکی دانشگاه واشنگتن به مرتبه استادی و گرتی به مرتبه دانشجویی ارتقا یافتند. گرتی کوری در این باره گفته است: «من معتقدم که مزایای دو تمدن -آموزش اروپایی و به دنبال آن آزادی و فرصت‌های این کشور یعنی آمریکا- برای هر کمکی که من توانسته‌ام به علم انجام دهم ضروری بوده است».

متابولیسم قندها در تأمین انرژی لازم برای فعالیت‌های زیستی از جایگاه محوری برخوردار است. گلیکوژن، ماده نشاسته‌مانند در کبد، توسط فیزیولوژیست فرانسوی، کلود برنارد^۶ در سال ۱۸۵۷ (۱۲۳۶) و کمی بعد از آن و در همان سال در عضلات و به مقدار کم در کلیه‌ها، توسط سونسون^۷ گزارش شد. مولکول‌های گلیکوژن به‌صورت ذرات بتا به قطر ۲۰ الی ۴۵ نانومتر، بسیار شاخه‌دار متشکل از ۲۰۰۰۰ الی ۵۵۰۰۰ واحد قند گلوکز به‌ترتیب

پیدا کردند به طوری که گرتی در بیمارستان کودکان کارولینن^۱ و کارل در دانشگاه وین مشغول به کار شدند. هر دو موفق به انجام تحقیقات با حداقل امکانات شدند. کارل به دانشگاه گراتس^۲ دعوت شد تا با اتو لویی^۳ برای مطالعه تأثیر عصب واگ بر قلب کار کند (لویی جایزه نوبل فیزیولوژی یا پزشکی را در سال ۱۹۳۶ برای این کار دریافت کرد). حال آنکه گرتی که نتوانست در آنجا موقعیتی به‌دست آورد، در وین ماند. در دهه ۱۹۲۰ پژوهش‌های مشترک این زوج روی متابولیسم تومورها متمرکز بود. در همان هنگام که اروپای شرقی در حال بهبودی از آثار جنگ جهانی بود، یهودی ستیزی افزایش پیدا کرد و اگرچه گرتی کوری پس از ازدواج با کارل تغییر دین داده بود، اما اصل و نسب یهودی او همچنان خطری برای زندگی و شغل این زوج جوان، به حساب می‌آمد. از این‌رو، در درجه اول در اثر گسترش افراطی یهودی ستیزی در اروپا، تصمیم آنها برای مهاجرت به آمریکا تقویت شد. کارل با پذیرش پیشنهاد کار در یک مؤسسه دولتی برای مطالعه بیماری‌های بدخیم در بوفالو- نیویورک^۴ به‌عنوان بیوشیمیدان شروع به کار کرد. گرتی شش ماه بعد در سال ۱۹۲۲ (۱۳۰۱) پس از گرفتن سمت به‌عنوان دستیار آسیب‌شناسی در مؤسسه ایالتی نیویورک به او پیوست. در آغاز مؤسسه مخالف همکاری آن دو بود با این حال، به زودی دریافتند که همکاری آنها با هم مفید است [۲]. این دو هرگز از نظر حرفه‌ای از هم جدا نشدند.

آنها همچنان به دنبال مکان مناسب برای پرداختن به تحقیقات خود بودند اما تعداد کمی از مؤسسات با وجود دستاوردهای گرتی او را استخدام می‌کردند و موقعیتی برابر یا حقوقی برابر برای او قائل می‌شدند. در ادامه، گرتی پس از پشت سر گذاشتن برخی مشکلات اولیه، اجازه همکاری با کارل را یافت و پژوهش‌های آنها در این دوره معطوف متابولیسم کربوهیدرات‌ها شد. در این دوره مطالعات آنها بیشتر معطوف چگونگی ساخت

¹ Carolinen Children's Hospital

² Graz University

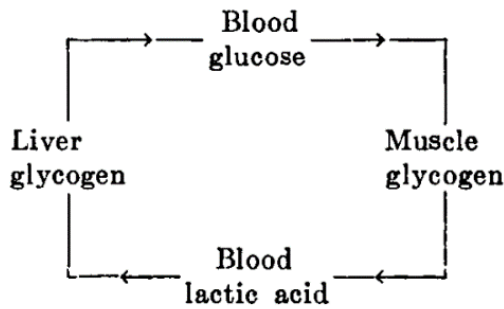
³ Otto Loewi

⁴ Roswell Park Cancer Institute in Buffalo, New York

⁵ Mildred Cohn (1913-2009)

⁶ Claude Bernard (1813-1878)

⁷ Sanson, M. A. "Note sur la formation physiologique du sucre dans l'économie animale." Comptes rendus des seances de l'Academie des Sciences 44 (1857): 1323-5.



شکل ۲) چرخه کامل گلوکز در بدن که امروز آن را تحت عنوان چرخه کوری می‌شناسیم (تصویر منتشر شده توسط گرتی و کارل کوری در سال ۱۹۲۹).

آزاد می‌کند و آنها به عضله منتقل می‌شوند، جایی که در آن گلیکوژن عضله ساخته می‌شود. بدین ترتیب، چرخه کوری سؤالی که آنها در مورد متابولیسم گلیکوژن مطرح کرده بودند، پاسخ داد. موفقیت آنها ناشی از توسعه روش‌های تحلیلی دقیق برای تعیین گلوکز، گلیکوژن، اسید لاکتیک، فسفات‌های معدنی و آلی بود که یک نقطه قوت و مشخصه تمام کارهای آینده آنها محسوب می‌شود. یافته‌های این زوج، درک چگونگی استفاده سلول‌ها از غذا و تبدیل آن به انرژی از طریق یک فرآیند چرخه‌ای در عضلات را برای ما هموار نمود و تحقیقات برجسته آنها در مورد کربوهیدرات‌ها به توسعه درمان‌های دیابت منجر شد. اگرچه این چرخه از جمله دستاوردهای بسیار مهم و تأثیرگذار آنها محسوب می‌شد، اما دستاوردهای آنها همچنین در روشن شدن متابولیسم کربوهیدرات‌ها بسیار تأثیرگذار بود. اگر چه در آن هنگام، مطالعه کامل حیوانات منجر به پیشرفت‌هایی در درک فرآیندهای تنظیمی قندها شده بود، با این حال در مورد مکانیسم‌های متابولیسمی اساسی تنظیم کننده متابولیسم کربوهیدرات‌ها با تأکید بر گلیکوژن کار چندانی گزارش نشده بود. در سال ۱۹۳۱ و در آستانه انتقال به دانشگاه واشنگتن آنها مقاله مروری منتشر کردند که آنچه در آن زمان در مورد متابولیسم کربوهیدرات پستانداران شناخته شده

در حالت‌های پروگلیکوژن^۱ و ماکروگلیکوژن^۲ را با مرکزیت دو مولکول پروتئین گلیکوژنین^۳ تشکیل می‌دهند [۲]. ثبات و هموستاز گلوکز خون مرهون فرآیندهای سنتز گلیکوژن موسوم به گلیکوژنز^۴ و تجزیه آن به واحدهای سازنده آن موسوم به گلیکوژنولیز^۵ یعنی رهاسازی مولکول‌های گلوکز است که هر دو فرآیند متابولیکی به صورت عکس هم تحت کنترل هورمون‌ها از جمله انسولین، اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین و گلوکاکگون هستند. از آنجایی که سایر محققان ثابت کرده بودند که گلیکوژن ماهیچه سهم ناچیزی در تأمین گلوکز خون دارد، کوری به این نتیجه رسید که گلیکوژن ماهیچه باید یک ماده میانی تشکیل دهد که سپس از طریق خون به کبد گردش می‌یابد. آنها نظریه‌پردازی کردند و در نهایت نشان دادند که این مولکول میانجی اسید لاکتیک است. آنها بدین ترتیب نقش کبد در تأمین و ثبات گلوکز خون با سنتز و تجزیه کنترل شده گلیکوژن و نیز نقش عضله در تأمین گلوکز مورد نیاز برای تولید انرژی فعالیت ماهیچه‌ها در شرایط هوایی و همچنین تولید لاکتات در شرایط بی‌هوایی در ماهیچه‌ها و انتقال آن به کبد جهت شرکت در رخداد متابولیسمی سنتز گلوکز در مسیر گلوکونئوز را که امروزه به عنوان «چرخه کربوهیدرات‌ها» یا «چرخه کوری»^۶ شناخته می‌شود، کشف و فرآیند مزبور را به صورت زیر در سال ۱۹۲۹ (۱۳۰۸) به تصویر کشیدند^۷ [۲] (شکل ۲).

این طرح نقطه عطفی در روشن شدن متابولیسم کربوهیدرات بود و همراه با سایر یافته‌ها در مورد هموستاز خون، به روشن شدن عملکرد اپی‌نفرین در تنظیم گلوکز خون کمک کرد. آزمایش‌های تنظیمی روی متابولیسم گلوکز در موش‌ها نشان داد که تجزیه گلیکوژن ماهیچه‌ای، منجر به تشکیل اسید لاکتیک می‌شود که پس از انتقال به کبد می‌تواند با بازتولید گلوکز، منجر به ساخته شدن گلیکوژن در کبد شود. کبد به نوبه خود گلوکز را به خون

¹ proglycogen

² macroglycogen

³ glycogenin

⁴ glycogenesis

⁵ glycogenolysis

⁶ Cori cycle

⁷ Glycogen formation in the liver from d- and l-lactic acid. J. Biol. Chem. 1929, 81:389.

فیزیولوژی سال ۱۹۴۷ (۱۳۲۶) با استناد به «کشف روند تبدیل کاتالیزوری گلیکوژن» به رسمیت شناخته شد و جایزه آن با فیزیولوژیست آرژانتینی برناردو هوسی^۷ برای کشف نقش هورمون لوب قدامی هیپوفیز در متابولیسم قند تقسیم شد [۵]. بدین ترتیب گرتی کوری به عنوان نخستین زن دریافت کننده جایزه نوبل فیزیولوژی و پزشکی، سومین زن دریافت کننده جوایز نوبل در علوم تجربی و یازدهمین زن در بین همه زنان دریافت کننده جوایز نوبل شناخته می شود. در سال ۱۹۴۶ کارل با رتبه استادی، به عنوان رئیس گروه بیوشیمی در دانشگاه واشنگتن منصوب شد و گرتی به سمت دانشیار ارتقا یافت و اندکی قبل از دریافت جایزه نوبل پزشکی در سال ۱۹۴۷ یعنی دو ماه پس از دریافت جایزه نوبل مشترک، او به درجه استادی نائل آمد. سال ۱۹۴۷ همچنین سالی بود که بیماری میلواسکلروز^۸، یک بیماری ناتوان کننده مغز استخوان، در گرتی تشخیص داده شد. با این وجود، او بی وقفه به تحقیقات علمی خود ادامه داد. ده سال آخر زندگی او پر بار بود، اما سخت، زیرا تسلیم بیماری خود شده بود و به جراحی، انتقال خون و در نهایت برای رفتن از اتاقی به اتاق دیگر به کمک نیاز داشت. گرتی با همراهی کارل در دهه آخر زندگی خود به تحقیقات پیشگامانه خود ادامه داد و از جمله آنزیم های شاخه ساز گلیکوژن^۹ و شاخه شکن گلیکوژن^{۱۰} (برخوردار از دو فعالیت ترانسفرازی و گلوکوزیدازی) را کشف کردند که به ترتیب تشکیل و تجزیه شاخه قندی در گلیکوژن را کاتالیز می کنند. وی در آخرین پروژه تحقیقاتی مشترک خود با کارل، نقص آنزیمی در اشکال مختلف بیماری های ارثی ذخیره سازی گلیکوژن در کودکان را شناسایی کرد. آنها برای اولین بار ثابت کردند که فقدان یا اختلال در فعالیت یک آنزیم می تواند باعث بیماری شود.

بود را خلاصه کرد [۳].^۱ این مقاله ای جهت گیری تحقیقات آینده آنها در مورد مکانیسم متابولیسم گلیکوژن را ترسیم می نمود. در سال ۱۹۳۱، کارل پس از امتناع از سمتی در دانشگاهی که گرتی را از همکاری با او منع می کرد، او پیشنهاد ریاست بخش فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه واشنگتن در سنت لوئیس پذیرفت. این پیشنهاد غافلگیرکننده بود، زیرا تنها تجربه آکادمیک قبلی او به عنوان یک سال استادیار کمکی در دانشگاه بوفالو بود. گرتی در همان جا به عنوان دستیار پژوهشی و با یک دهم حقوق کارل مشغول به کار شد [۴]. تحقیقات آنها در مورد گلیکوژنولیز رونق گرفت. در سال ۱۹۳۶ (۱۳۱۵)، این زوج با آزمایش بر روی ماهیچه های اسکلتی خرد شده قورباغه ها و با گسترش روش های تحلیلی کمی در گلیکوژنولیز، یک واسطه جدید، گلوکز-۱-فسفات، را کشف کردند که بعدها استر کوری^۲ نام گرفت (شکل ۲). در همان سال، گرتی تنها فرزندشان، توماس کارل را به دنیا آورد، اتفاقی که هیچ تغییری در تعهد آنها به کار ایجاد نکرد. آنها با همکاری سیدنی کولوویک^۳، دانشجوی فارغ التحصیل مشترک خود، ساختار ترکیب را پیدا کردند و آنزیمی را کشف کردند که تشکیل آن را کاتالیز می کرد و نام آن را فسفوریلاز^۴ گذاشتند.^۵ علاوه بر این، آنها نشان دادند که معکوس شدن واکنش کاتالیز شده با فسفوریلاز باعث تولید گلیکوژن می شود. این زوج، در همکاری با آردا گرین^۶ طی انتشار چهار مقاله در سال های ۱۹۴۳-۱۹۴۲، آنزیم گلیکوژن فسفوریلاز را از ماهیچه به صورت بلور خالص سازی کرده، خواص شیمیایی آن را بررسی کردند. آنها همچنین با مطالعات بیشتر در زمینه فسفوریلازها و چگونگی تنظیم آنها، توانستند به یکی از مکانیسم های تنظیمی اصلی در فرآیندهای سلولی پی ببرند. این کشف در کمیته نوبل پزشکی یا

¹ Cori, Carl F., and Gerty T. Cori. "The influence of epinephrine and insulin injections on hexosephosphate content of muscle." *Journal of Biological Chemistry* 94.2 (1931): 581-591.

² Cori ester

³ Sydney Colowick

⁴ Phosphorylase

⁵ فسفوریلازها آنزیم هایی هستند که جدا شدن پیوند گلیکوزیدی را از طریق جایگزینی با فسفات را کاتالیز می کنند.

⁶ Arda Green (1899-1958)

⁷ Bernardo Alberto Houssay (1887-1971)

⁸ Myelosclerosis

⁹ Glycogen branching enzyme

¹⁰ Glycogen debranching enzyme

به‌عنوان استاد مدعو شیمی زیستی در دانشگاه هاروارد منصوب شد و در عین حال در آزمایشگاهی در بیمارستان عمومی ماساچوست به تحقیقات خود ادامه داد. از سال ۱۹۶۸ تا ۱۹۸۳، او با ژنتیک‌شناس مشهور سالومه گلوکسون-والش^۱ از کالج پزشکی آلبرت اینشتین در نیویورک همکاری کرد، تا اینکه در دهه ۱۹۸۰ بیماری مانع از ادامه کار او شد. کارل کوری نیز در سن ۸۷ سالگی در ۲۰ اکتبر ۱۹۸۴ (بیستم مهر ماه ۱۳۶۳) درگذشت.

نتیجه‌گیری

تأمل و پژوهش در سرگذشت فرهیختگان علمی می‌تواند در رمز گشایی از چرایی و چگونگی دست‌یابی آنها به موفقیت‌های علمی راه‌گشا باشد. همکاری مشترک گرتی و کارل کوری نمونه موفق از همکاری و هم‌افزایی علمی است که با وفاداری، کوشش خستگی‌ناپذیر، تحمل سختی‌ها و با روحیه مستغنی از نیازهای روزمره مادی ضمن کشفیات علمی ارزنده، به‌عنوان عامل کلیدی پیشرفت علمی توانستند، الگویی از تعامل و مشارکت هدفمند را به نمایش بگذارند. آنها از دانشمندان اثرگذار تاریخ علم محسوب می‌شوند که تا آخرین لحظه زیست خود همچنان تشنه علم بودند و به تعبیری گرتی کوری به‌عنوان نخستین زن دریافت‌کننده جایزه نوبل فیزیولوژی و پزشکی، «شور زیستن خود را در لحظه‌های نادر پرده‌برداری از رازهای طبیعت و تاباندن نور علم بر تاریکی‌های نادانسته‌های بشر و متجلی ساختن نقش شفاف و زیبای هستی»، جستجو می‌کنند. آنان همواره در مسیر پرفراز و نشیب دوره ۴۱ ساله زیست مشترک خود علیرغم مواجهه با دشواری‌ها و مخالفت‌های زیاد، با امید توانستند به اهداف خود جامه عمل بپوشانند. همکاری‌های علمی آن دو، با ایجاد اشتیاق کار و شکوفائی خلاقیت‌های فردی، یاری‌رسان آنها در کشف راهکارهای فیزیولوژیک و بیوشیمیایی هموستاز قند خون، سازوکارهای تبدیل کاتالیزوری و متابولیسم گلیکوژن و نقش هورمون‌ها در این فرآیندها بود که منجر به اعطای جایزه نوبل پزشکی در سال ۱۹۴۷ به آنها شد. کشف آنزیم‌های شاخه‌ساز گلیکوژن و شاخه‌شکن گلیکوژن، کشف و نامگذاری آنزیم گلیکوژن فسفوریلاز، کشف حدواسط متابولیکی استر کوری و

آخرین مقاله مشترک این زوج در سال ۱۹۵۶ منتشر شد [۶]. این زوج جوایز زیادی دریافت کردند و به عضویت نهادهای معتبر علمی از جمله آکادمی ملی علوم، آکادمی علوم و هنر آمریکا و انجمن فلسفی آمریکا انتخاب شدند. دانشمندان از سراسر جهان به آزمایشگاه‌های تحت سرپرستی کوری‌ها با زمینه فعالیت آنزیم‌شناسی می‌آمدند تا با این زوج کار کنند. از میان کسانی که توسط آنها راهنمایی شدند، شش نفر از ایشان در سال‌های بعد جایزه نوبل دریافت کردند.

گرتی کوری پس از ۴۱ سال زندگی و همکاری علمی مشترک با کارل کوری در ۲۶ اکتبر سال ۱۹۵۷ (نهم مهر ماه ۱۳۳۶) در سن ۶۱ سالگی و به دلیل نارسایی کبدی درگذشت. گرتی کوری در یکی از مصاحبه‌های خود دیدگاه خود نسبت به دستاوردهای علمی را چنین بیان می‌کند [۷]: «لحظه‌های فراموش‌نشده زندگی من همان لحظه‌های نادری است که پس از سال‌ها کار پرفراز و نشیب به‌وجود می‌آید، زمانی که به‌نظر می‌رسد پرده از راز طبیعت ناگهان از بین می‌رود و زمانی که آنچه تاریک و آشفته بود در نور و نقشی شفاف و زیبا، ظاهر می‌شود».



شکل ۳. فتومیکروگرافی از کریستال‌های گلوکز-۱-فسفات، توسط کارل و گرتی کوری

بعد از گرتی، کارل تا سال ۱۹۶۶ در دانشگاه واشنگتن ماند، تا اینکه به‌عنوان رئیس گروه بیوشیمی بازنشسته شد. در ادامه، او

^۱ Salome Gluecksohn-Waelsch (1907-2007)

[3]. Cori, C.F. Cori, G.T. (1931) The Influence of Epinephrine and Insulin Injections on Hexosephosphate Content of Muscle, *J. Biol. Chem.* Vol. 94 PP. 581–591. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(18\)76428-4](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(18)76428-4).

[4]. Cohn M. (1992), Carl Ferdinand Cori 1896—1984, A Biographical Memoir, National Academy of Sciences, Washington D.C. PP. 79-109.

[5]. Cori, C.F. Cori, G.T. (1947) Lectures, Polysaccharide phosphorylase, *Les Prix Nobel En.* Vol 216 PP. 186–206.

[6]. Simoni, R.D. Hill, R.L. Vaughan, M. (2002) Carbohydrate Metabolism: Glycogen Phosphorylase and the Work of Carl F. and Gerty T. Cori, *Journal of Biological Chemistry*, Vol 277, PP. E1-E3

[7]. Rubin R.P. (2021) Carl and Gerty Cori: A collaboration that changed the face of biochemistry. *Journal of Medical Biography*. Vol. 29, PP. 143-148. doi:10.1177/0967772019866954

منابع برای مطالعه بیشتر:

- Katz, J. Tayek J.A. (1999) Recycling of glucose and determination of the Cori Cycle and gluconeogenesis. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. Vol. 277, PP. 401-407.
- Freminet, A. Poyart. C. (1975) Lactate-glucose interrelations, glucose recycling and the Cori cycle in normal fed rats. *Pflügers Archiv*. Vol. 361, PP. 25-31

شناسایی بیماری‌های ارثی ذخیره‌سازی گلیکوژن با منشأ نقص آنزیمی، از جمله دیگر دستاوردهای علمی این زوج علمی محسوب می‌شود. به پاس قدردانی از این زوج علمی دریافت‌کننده جایزه نوبل، تصویر آنها در دی ماه ۱۴۰۱ در راهرو دانشکده زیست‌شناسی دانشگاه تهران نصب شد.

سپاسگزاری

نویسندگان از دانشگاه تهران، صندوق حمایت از پژوهشگران، موسسه ملی توسعه تحقیقات علوم پزشکی (نیماد)، کرسی یونسکو در تحقیقات بین‌رشته‌ای در دیابت تشکر و قدردانی مینمایند.

منابع

- [1]. Lerner, J. (1992), Greta Theresa Cori 1896—1957, A Biographical Memoir, National Academy of Sciences Washington D.C. PP. 109-135.
- [2]. Brewer M.K. and Gentry M.S. (2019) Brain Glycogen Structure and Its Associated Proteins: Past, Present, and Future, in *Brain Glycogen Metabolism*, edited by DiNuzzo, Mauro and Schousboe, Arne. Springer, PP. 17-82.

Deciphering The Mechanisms of Blood Sugar Homeostasis: The Story of Gerty and Carl Cori

Asal Rabiei¹, Mehran Habibi-Rezaei^{*,1,2}

One of the significant achievements of Gerty Theresa Cori and Carl Ferdinand Cori is the discovery of the basic biochemical mechanisms involved in the use of energy by muscles and the liver, as well as how to synthesize and break down glycogen for use as energy storage, which was a very effective step in the field of understanding the metabolism of carbohydrates. They played a role in the discovery of the process of storing and releasing cellular energy from carbohydrates and what we know as part of the Cori cycle. Their research led to answering one of the most basic questions about the functioning of biological systems. These research achievements resulted in the Nobel Prize in Medicine in 1947 for them, making Gerty Cori the first American woman to win the Nobel Prize. Gerty and Carl Cori's acquaintance and collaboration began when they were students at the Medical School of the German University in Prague, where they published their first joint paper in 1916. They began studying malignant diseases at the Buffalo State Institute after immigrating to America from Prague. However, in the continuation of their studies, they focused on the metabolism of glucose and glycogen in the liver and bloodstream, which led to their important achievements. Gerty and Carl's close collaboration played a key role in their scientific discoveries and successes. Forty-one years of living together and joint scientific cooperation, made a great contribution to the provision of knowledge, including in the discovery and clarification of the active stabilization of blood sugar homeostasis with the participation of the liver and its connection with muscles until Gerty passed away in 1957. In recognition of this scientific couple, their picture was installed in the corridor of the School of Biology of Tehran University in January 1401.

Keywords: Glycogen; Cori Cycle; Hemostasis; Phosphorylase; Nobel Prize

*Corresponding Author, Professor, Tel: +982161113214, Fax: +982166971941, E-mail: mhabibi@ut.ac.ir

¹ School of Biology, College of Science, University of Tehran, Tehran, Iran

² Chemistry Branch, The Academy of Sciences, Islamic Republic of Iran