

Inzulín

Inzulín patří mezi pankreatické hormony. Je produkován v specializovaných buňkách pankreatických ostrůvků – tzv. B-buňky. Jedná se o **peptidový hormon**, reguluje energetický metabolismus. Inzulín je nazýván také hormonem sytosti, nadbytku. Choroby nějakým způsobem spojené s inzulínem (problém v syntéze, problém s buňkami ostrůvků, poruchy receptorů a jejich signalizace) jsou v naší populaci poměrně rozšířené – i laik zná „cukrovku“, tedy diabetes mellitus (DM).

Stavba pankreatického ostrůvku

B-buňky (60 % z buněk ostrůvků) se nachází převážně v centru, A-buňky (25 %, produkují glukagon), naopak, nejprve na periferii. Arteriola přichází do centra, tam se větví a kapiláry směřují k okrajům myšlené deformované koule. Takto je možné, aby uvolněný **inzulín působil na A-buňky**, zatímco glukagon se většinou nestihne dostat k B-buňkám (poločas rozpadu 1–3 min, kromě toho je obvykle většina glukagonu vychytaná játry). Toto je dobré si uvědomit, když budeme hovořit o regulaci sekrece hormonů.

Historie

Inzulín izolovali již v roce 1921 pánové Banting a Best (jako tzv. „ostrůvkový faktor“) z pankreatické tkáně. Patří mu (mezi proteiny) mnohá prvenstva – byl to první protein, u kterého byl podán důkaz hormonální činnosti, první protein, který byl krystalizovaný a sekvenovaný, první uměle syntetizovaný v laboratoři. Na druhé straně – o jeho intracelulárním působení a různých molekulárních mechanismech víme vcelku málo.

Struktura

Molekula inzulínu je **heterodimer** složený ze dvou řetězců (α a β , spojené disulfidovými můstky). V celé molekule jsou tři místa, ve kterých záměna aminokyseliny vyvolá neúčinnost – umístění disulfidových vazeb, hydrofóbní zbytky C-konce β -řetězce a hydrofóbní zbytky obou konců α -řetězce. (Substituce aminokyselin jsou jinak velmi časté, ale pokud k nim dochází mimo zmíněná tři místa, prakticky nemění biologickou účinnost.)

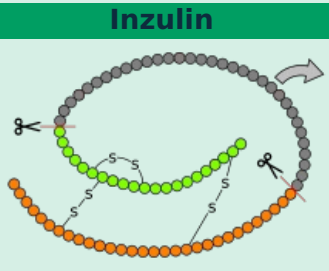
Syntéza

Syntéza inzulínu – tak jako každého proteinu – začíná v jádře transkripcí a pokračuje na ribozomech RER translační – vzniká **preproinzulín**. Od inzulínu se liší **pre-sekvencí** (hydrofóbní AMK, slouží jako usměrňovač, t.j. aby molekula cestovala do cisteren RER) a **spojujícím C-peptidem** (sekvence AMK, která spojuje N-konec α -řetězce a C-konec β -řetězce). *Pre*-sekvence je odstraněna v RER, vzniká proinzulín. Ten má vhodnou konformaci na to, aby se zoxidovaly -SH skupiny cysteinů a vznikly tak disulfidové můstky mezi α - a β -řetězcem. Následně je proinzulín transportovaný do GA, kde začíná proteolýza (odstranění C-peptidu). Inzulín, malé množství proinzulínu (poměr inzulín/proinzulín je 5:1), C-peptid a minoritní množství dalších látek jsou poté baleny do sekrečních granul a po příslušném signálu fúzí s cytoplazmatickou membránou a uvolňují svůj obsah do ECT.

Sekrece inzulínu

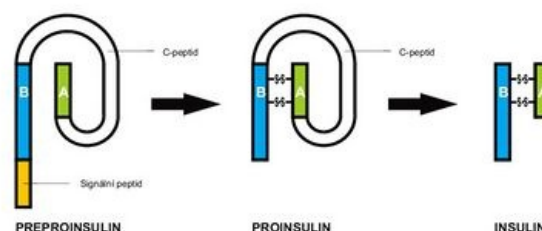
Sekrece probíhá následujícím mechanismem:

- v případě nárůstu hladiny glukózy v plazmě (stav po jídle) – a tedy úměrně i v B-buňkách pankreatu – dojde ke **změně membránového potenciálu (depolarizaci)**;
- depolarizace je způsobena nahromaděním ATP v B-buňkách, které vede k uzavěru **ATP-dependentních- K^+ kanálů**, takže draslík se v buňce hromadí. ATP vzniká v dýchacím řetězci, Acetyl-CoA pro citrátový cyklus

Inzulín	
	
Prekurzor	preproinzulín, proinzulín
Žláza	endokrinní pankreas
Struktura	heterodimer složený ze dvou řetězců (α a β , spojené disulfidovými můstky)
Cílový orgán/tkáň	kosterní svalovina, myokard, tuková tkáň, játra
Receptor	inzulinový receptor
Účinky	zvyšuje vstup glukózy do buněk a proteosyntézu, inhibuje uvolňování glukagonu a tvorbu MK; v játrech: glykogeneze, tvorba TAG, glykolýza, snížená tvorba glukózy a ketolátů; ve svazech: glykogeneze, glykolýza
OMIM	176730 (https://omim.org/entry/176730)



Primární struktura inzulínu



Inzulín – molekula

prochází z pyruvátdehydrogenázové reakce. Pyruvát vzniká aerobní glykolýzou;

- jelikož metabolismus glukózy začíná v B-buňkách glukokinázou ($K_m = 10 \text{ mmol/l}$, ten stejný enzym se nachází ještě v hepatocytech), je potřeba, aby hladina glukózy stoupla v plazmě na hodnotu cca 8–10 mmol/l. Tímto mechanismem je zajištěno, aby velké množství ATP vznikalo pouze při vysokých hladinách glukózy (transportér pro Glc SLC2A2 je aktivní při vyšších hladinách, normální hladina Glc je 3,6–5,5 mmol/l);
- v důsledku depolarizace se otevírají **Ca^{2+} kanály**, stoupne hladina vápníku v cytoplazmě B-buněk a dojde k fosforylaci cytoskeletu – sekreční granula splývá s membránou (Ca^{2+} je potřeba jako kofaktor pro kinázy);
- postprandiální sekrece probíhá ve dvou „fázích“ (resp. dva píky na křivce hladiny inzulínu v plazmě v závislosti od času) – ranná a pozdní fáze;
- na myši bylo pozorováno, že sekreci inzulínu zvyšuje také osteokalcin (glykoprotein produkovaný osteoblasty v kosti), stejně jako proliferaci B-buněk. V lidském těle zatím není jasné, co způsobuje komunikaci mezi kostmi a regulací energetického metabolismu. V současnosti je zřejmé, že inaktivace tzv. PTPRV genu (kóduje tyrozínfosfatázu přítomnou v kmenových buňkách, Sertoliho buňkách a osteoblastech) má pozitivní vliv na proliferaci B-buněk a sekreci inzulínu;
- na druhé straně je sekrece inzulínu inhibována somatostatinem;
- v klinice je důležité stanovení množství C-peptidu jako markeru endogenní produkce inzulínu. Využívá se k rozlišení cukrovky prvního a druhého typu, zejména u pacientů léčených exogenně podávaným inzulínem.

Mechanismus účinku

Inzulínový receptor

Na membráně cílových buněk je receptor – heterotetramer. Podjednotka α je uložena extracelulárně, váže hormon. Podjednotku β tvoří transmembránový protein a jeho intracelulární část vykazuje tyrozinkinázovou aktivitu. Podjednotky jsou kovalentně spojené disulfidovými vazbami v poměru $\alpha_2\beta_2$.

Převod signálu

V případě navázání inzulínu dojde k **oligomerizaci**, shluknou se dva (či více) receptorů k sobě, následně se změní **konformace** molekul – důsledkem je autofosforylace intracelulárních částí sousedních polovin receptorů. Syntéza receptoru a následná degradace probíhá s poločasem rozpadu do 12 hodin. K převodu signálu slouží **adaptorové proteiny** – v případě inzulínu **IRS-1** (inzulín receptor substrate). O druhém poslovi inzulínu se vedou spory. Celá kaskáda končí fosforylací/defosforylací cílových proteinů, popř. způsobuje vystavení transportních proteinů nebo působí na DNA (viz další odstavec). Dochází taktéž k internalizaci („pohlcení“) komplexu hormon-receptor.

Degradace

Inzulín je degradován (zejména v játrech, z části v ledvinách a placentě) enzymem inzulínázou, popř. glutathion-inzulín-transhydrogenázou (játra), receptor je znovu vystavený na membráně.

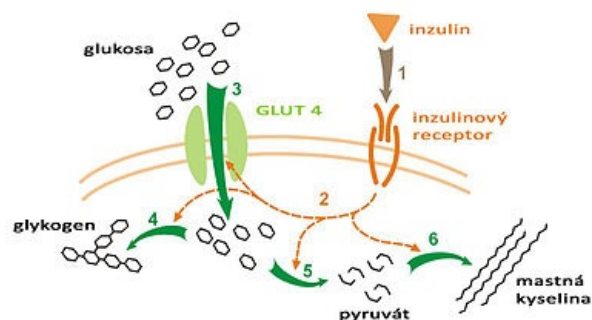
Down-regulation

V případě, že je koncentrace inzulínu vysoká, klesá citlivost tkání na inzulín (tzv. „down-regulation“ – snížení počtu receptorů na membránách). To se podílí na vzniku inzulínové rezistence u DM II.

Působení inzulínu

Inzulín **zvyšuje** transport glukózy z krve do buněk **kosterní svaloviny, myokardu a tukové tkáně**. Děje se tak díky tomu, že hormon způsobí vystavení glukózových transportérů **GLUT4** (ty byly zatím připravené v pohotovosti v ICT) na membráně. Děje se tak zejména v buňkách kosterní svaloviny, kardiomyocytech a adipocytech. Různými metodami (subcelulární frakcionace, elektronová a fluorescenční mikroskopie) bylo prokázáno, že v nepřítomnosti inzulínu je v těchto tkáních většina (cca 95 %) množství GLUT4 umístěna intracelulárně.

Jelikož se inzulín vyplavuje po jídle – za hladovění (nebo několik hodin po jídle) klesá jeho hladina – glukóza je během většiny dne (člověk je všeobecně připravený spíše na přežívání nedostatku než nadbytku...) šetřena pro mozek právě díky tomu, že do svalů a do tuku se nedostane, resp. dostane v malém množství (chybí GLUT4 na membráně, protože chybí inzulín).



Inzulínem řízený vstup do buňky

Účinky na energetický metabolismus

Jsou odvozeny od stavu, ve kterém se člověk nachází po jídle. Tělo dostalo dávku glukózy, kterou je potřeba zpracovat. Proto bude **aktivní glykolýza, glykogeneze, lipogeneze a ukládání lipidů v adipocytech**. Samozřejmě, pokud je třeba, glukóza se ihned spotřebuje (např. pracujícím svaem, mozek žije téměř pouze z glukózy...). Inzulín snižuje množství cAMP, resp. **inhibuje přeměnu neaktivní adenylátcyklázy na aktivní**. Díky tomu:

- nevznikne proteinkináza A (zůstane v inaktivním stavu jako PKB), která by přeměnila aktivní **glykogensyntázu** na inaktivní glykogensyntázu;
- zůstane inaktivní **fosforyláza**, která je řídícím enzymem glykogenolýzy;
- na lipogenezi působí aktivací **acetyl-CoA-karboxylázy** a zároveň nízkou hladinou cAMP inhibuje lipolýzu.

Působením na DNA indukuje inzulin biosyntézu enzymového komplexu syntázy mastných kyselin a snižuje syntézu **fosfoenolpyruvátkarboxykinázy** (regulační enzym glukoneogeneze). V játrech inhibuje ketogenezi, způsobuje růst buněk.

Je dobré si uvědomit, že na metabolismus jako takový musíme nahlížet jako na velký celek. Jak ovlivníme metabolickou dráhu v nějaké buňce, v jiných buňkách to nezůstane bez odezvy. Proto na jedné straně vidíme přímé působení inzulinu (jednoduše navázáním se na receptor v membráně), na druhé straně nenápadné nepřímé zásahy do děje (např. blokáda lipolýzy v adipocytech způsobí v játrech nedostatek FFA, proto budou játra zpracovávat zejména glukózu).

Kromě toho má inzulin pozitivní vliv na růst a replikaci buněk, na hojení ran (poznámka: v kulturách fibroblastů způsobuje inzulin schopnost růstových faktorů (FGF, PDGF, EGF...) stimulovat buněčný cyklus).

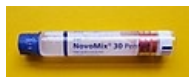
Fetální období

Inzulin se začíná tvořit v 10. týdnu a působí také na fetální organogenezi (placenta je pro inzulin nepropustná, proto se tam mateřský inzulin nedostane).

Inzulin v terapii



inzulínové pero



náplň do
inzulínového
pera



inzulinka



lahvička
humánního
inzulin
100IU/ml

Odkazy

Související články

- Inzulinoterapie
- **Hormony lidského těla:** ADH • Estrogeny • Erytropoetin • Gestageny • Glukagón • Glukokortikoidy • Choriový gonadotropin • Inzulin • Katecholaminy • Kalcitonin • Noradrenalin • Parathormon • Prostaglandiny • Renin-angiotenzin-aldosteronový systém • Růstový hormon • Testosteron
- C-peptid
- Diabetes mellitus
- Hepatogenní diabetes a metabolismus sacharidů

Externí odkazy

- Inzulin (česká wikipedie)
- Insulin (anglická wikipedie)

Použitá literatura

- DUŠKA, František. *Biochemie v souvislostech, 1.díl – základy energetického metabolismu*. 1. vydání. Praha : Karolinum, 2006. ISBN 80-246-1116-3.
- MURRAY, Robert K.. *Harperova biochemie*. 2. vydání. Jinočany : H&H, 1998. ISBN 80-7319-013-3.
- MOORE, Keith L. a PERSAUD. *Zrození člověka: embryologie s klinickým zaměřením*. 1. vydání. Praha : ISV, 2002. 564 s. ISBN 80-85866-94-3.
- GUYTON, Arthur C. a John E. HALL. *Textbook of medical physiology*. 11. vydání. Philadelphia : Elsevier Saunders, 2006. 1116 s. ISBN 0-8089-2317-X.
- LENEY, Sophie E. a Jeremy M. TAVARÉ. The molecular basis of insulin-stimulated glucose uptake: signalling, trafficking and potential drug targets. *Journal of Endocrinology*. 2009, vol. 72, no. 203, s. 1-2, ISSN 1479-6805.

