

# 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 ( $\alpha$  a  $\beta$ , spojené disulfidovými můstky). V celé molekule jsou tři místa, ve kterých záměna aminokyseliny vyvolá neúčinnost – umístění disulfidových vazeb, hydrofóbní zbytky C-konce  $\beta$ -řetězce a hydrofóbní zbytky obou konců  $\alpha$ -řetězce. (Substituce aminokyselin jsou jinak velmi časté, ale pokud k nim dochází mimo zmíněná tři místa, prakticky nemění biologickou účinnost.)

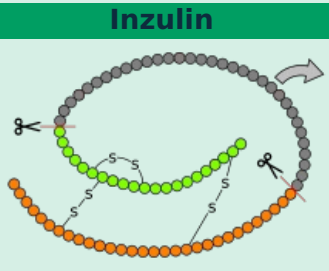
## Syntéza

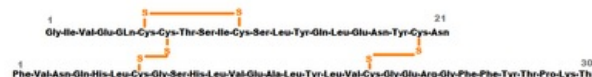
Syntéza inzulínu – tak jako každého proteinu – začíná v jádře transkripcí a pokračuje na ribozomech RER translační – vzniká **preproinzulín**. Od inzulínu se liší **pre-sekvencí** (hydrofóbní AMK, slouží jako usměrňovač, t.j. aby molekula cestovala do cisteren RER) a **spojujícím C-peptidem** (sekvence AMK, která spojuje N-konec  $\alpha$ -řetězce a C-konec  $\beta$ -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  $\alpha$ - a  $\beta$ -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

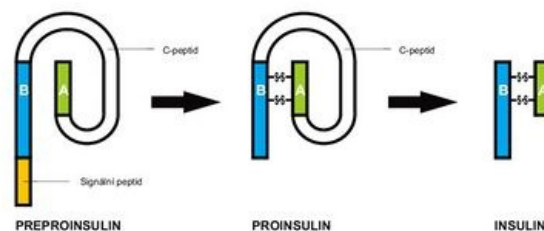
Sekrece probíhá následujícím mechanismem:

- 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   |   |
|---|---|
|  |   |
| <b>Prekurzor</b>  | preproinzulín, proinzulín   |
| <b>Žláza</b>  | endokrinní pankreas   |
| <b>Struktura</b>  | heterodimer složený ze dvou řetězců ( $\alpha$ a $\beta$ , spojené disulfidovými můstky)  |
| <b>Cílový orgán/tkáň</b>  | kosterní svalovina, myokard, tuková tkáň, játra   |
| <b>Receptor</b>   | inzulinový receptor   |
| <b>Účinky</b>   | 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 svalech: glykogeneze, glykolýza |
| <b>OMIM</b>   | 176730 ( <a href="https://omim.org/entry/176730">https://omim.org/entry/176730</a> )  |



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  **$\text{Ca}^{2+}$  kanály**, stoupne hladina vápníku v cytoplazmě B-buněk a dojde k fosforylaci cytoskeletu – sekreční granula splývají s membránou ( $\text{Ca}^{2+}$  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 myších 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 inhibovaná 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  $\alpha$  je uložena extracelulárně, váže hormon. Podjednotku  $\beta$  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.

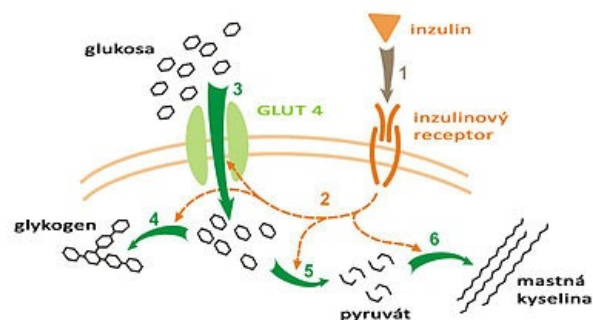
### Down-regulation

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  
inzulínu  
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.

