

Insulininducerad signalväg till glukosupptag och diabetes typ 2

Oskar Idås

Populärvetenskaplig sammanfattning av Självständigt arbete i biologi 2012

Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Insulin är ett hormon som stimulerar ett flertal cell-responser i vår kropp. Insulin stimulerar i huvudsak signaler i cellen som styr omhändertagandet av glukos, allt från upptag till metabolism. Det är fel i dessa signaler som gör celler mer eller mindre okänsliga mot insulin-stimuli och värden får då diabetes typ 2.

Personer med diabetes typ 2 lider av förhöjda blodsockerhalter vilket på sikt leder till förslitningar på blodådror, njurar och andra organ. Idag har över 364 miljoner människor diagnostiserats med diabetes, varav 90% av dessa med diabetes typ 2. Det är idag en av världens största och snabbast växande kroniska sjukdomar.

Signalvägarna som styr hur cellen ska hantera glukos är många och defekterna som kan avbryta signaltransduktionerna är ännu fler. Att försöka ta upp alla och förklara skulle bli för krångligt och svårt att överskåda. Därför har detta arbete fokuserat på att försöka förklara en av de viktigaste signalvägarna i detalj, den som i huvudsak reglerar cellens glukosupptag i skelettmuskulatur. Syftet med detta arbete är att belysa denna essentiella signalväg som insulin initierar, ta upp defekter som kan avbryta denna signalväg och diskutera vad framtida forskning inom detta område kan ge oss för vapen mot diabetes typ 2.

Cellkommunikation och cellsignaler

Människans kropp är uppbyggd av olika celltyper som har olika uppgifter och funktioner. Men för att kroppen ska fungera ordentligt måste cellvävnadernas aktivitet koordineras och cellerna behöver kunna kommunicera med varandra. En typ av kommunikation mellan celler sköts av signalmolekyler som utsöndras av en cell och tas upp av en annan. Signalmolekylerna, eller hormonerna, transporteras via blodomloppet och tas upp av andra celler via cellernas ytreceptorer. När ett hormon bundit till en cell så startar en signal inuti cellen som resulterar i en cellrespons. Det är så här cellerna vet när de till exempel ska dela sig, begå självmord eller sända ut signaler till andra celler i sin omgivning.

Hur insulin stimulerar glukosupptag i skelettmuskulatur

Insulin är ett hormon som produceras och lagras i bukspottskörtelns β -celler. I respons på höga glukosnivåer i kroppen så utsöndras insulinet i blodomloppet där hormonet transporteras ut i kroppen till mottagliga cellvävnader. När insulinet nått en cell binder det till cellens insulinreceptor, detta är startskottet för

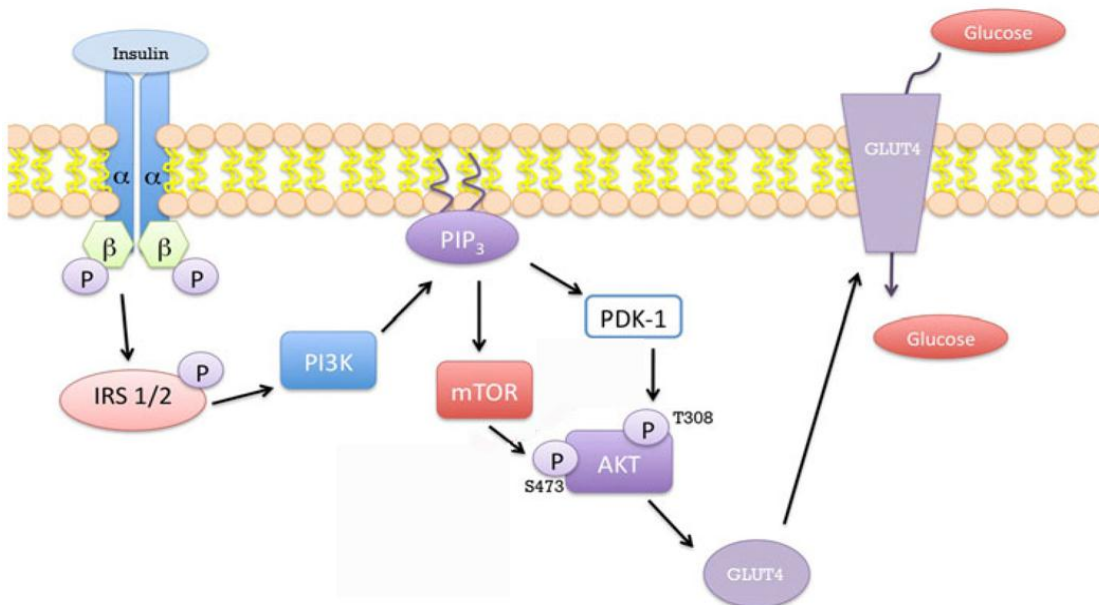
GLUT4:s roll i cellen

GLUT4 (Glucose transporter type 4) är ett protein som, när det är aktivt, sitter i cellmembranet släpper in glukos i cellen. GLUT4 sköter denna glukostransport i människans muskel och fettvävnad. När cellen inte behöver ta upp glukos från blodomloppet finns GLUT4 huvudsakligen lagrad i vesiklar i cellens cytoplasma. Men när blodsockernivån ökar initierar insulin transporten av GLUT4 till cellmembranet där proteinet slussar in glukos i cellen och sänker på så sätt sockerhalten i blodet. Om denna insulininitierade transport inte fungerar riskerar man att få diabetes.

cellens signaltransduktion.

När insulinet binder till insulinreceptorn aktiveras den genom att fosforylera sig själv. Den fosforylerar även *insulin receptor substrate 1* (IRS-1). IRS-1 aktiverar sedan andra kinaser och substrat som i sin tur för fosforyleringssignalen vidare i cellen (se figur 1). De proteiner som utgör denna signalkedja är essentiella för att signalen slutligen ska resultera i att cellen tar upp glukos.

Sist i signalkedjan finner man Rab-proteinerna. Rab-proteiner är kända för att de reglerar membran- och vesikeltransport i celler. När de aktiveras stimulerar de, med hjälp av andra proteiner, transporten av GLUT4-proteiner till cellmembranet. GLUT4 är en glukostransportör i muskel- och fettceller. Dessa proteiner sätter sig i cellmembranet och transporterar därifrån in glukos från den extracellulära miljön in till cellen där glukoset kan lagras eller användas som energikälla. GLUT4 finns under normala förhållanden i cellens cytoplasma, lagrade i vesiklar. Det är dessa vesiklar som bland annat Rab-proteinerna transporterar via cellens cytoskelett till cellmembranet.



Figur 1. Signalkedjan för translokation av GLUT4 till cellmembranet. Figuren summerar de essentiella stegen i den insulinstimulerade signalvägen som leder till glukosupptag i skelettmuskulatur. Signaltransduktionen initieras av att insulin binder till insulinreceptorn vilket aktiverar insulinreceptorns substratprotein IRS-1. Sedan följer en fosforyleringskedja av olika kinas och substrat. Signalen leder slutligen till förflyttning av GLUT4-proteiner till cellmembranet. Väl vid cellmembranet kan GLUT4 släppa in glukos från blodet till cellen. Från Druwe och Vaillancourt (2010), med tillstånd från upphovsrättsinnehavaren.

När GLUT4-vesiklarna når cellmembranet bildas ett komplex av Rab- och SNARE-proteiner som stabiliserar vesiklarnas positionering nära cellmembranet. SNARE-proteinerna (*soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptors*) drar sedan GLUT4-vesiklarna närmare cellmembranet, tills slutligen fuserar de samman (se figur 2). När fusionen skett så sitter GLUT4-proteinerna i cellmembranet där de kan transportera in glukos i cellen.

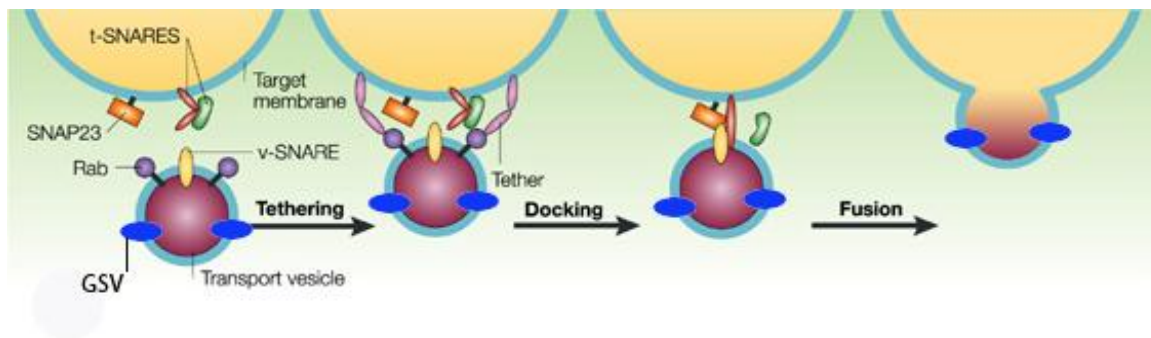


Figure 2. GLUT4 storage vesicle (GSV) fuserar med cellmembranet. Rab-proteinerna initierar fusionen genom att binda till effektormolekyler och hjälper därmed GSV att hitta vart vid cellmembranet vesikeln ska fuseras. Sedan bildar v-SNARE -och t-SNARE-proteinerna ett komplex som stabiliserar och ”drar” vesikeln närmare cellmembranet. Tillslut smälter membranerna samman och GLUT4-proteinerna kan transportera in glukos i cellen. Omritad efter Bryant *et al.* (2002).

Insulinresistans och diabetes typ 2

Om signaltransduktionen som beskrivits ovan avbryts kan det leda till nedsatt insulinkänslighet hos cellen, eller i värsta fall blir de helt insulinresistenta. Det är även viktigt att komma ihåg att terminering av andra signalvägar i cellen som styr glukoshantering också kan leda till insulinresistans. Om insulinkänsligheten bara minskar marginellt hos cellvävnaden kan en frisk bukspottkörtel kompensera detta genom att producera mer insulin, cellerna stimuleras då att ta upp tillräckligt med glukos för att hålla blodsockret på en normal nivå. Därför krävs oftast en defekt i bukspottkörtelns insulinproduktion i kombination med nedsatt insulinkänslighet för att få diabetes typ 2. I vissa fall har cellernas insulinkänslighet reducerats så kraftigt att inte ens en frisk bukspottkörtel kan kompensera defekten, dessa fall är dock relativt ovanliga. Vilka är då defekterna som kan leda till insulinresistans hos cellvävnader? I signaltransduktionen som tagits upp i detta arbete finns ett flertal mutationer och defekter som kan avbryta signalen och därmed göra cellerna insulinresistenta. I detta avsnitt tas några av felen man hittills identifierat upp.

Tidiga fel i signaltransduktionen

Desto tidigare signaltransduktionen avbryts, desto fler signalvägar blir drabbade. Graden av insulinresistans blir alltså värre ju tidigare signaltransduktionen avbryts, vilket gör dessa defekter lättare att upptäcka.

Muterad insulinreceptor

När insulinet ska binda till cellens insulinreceptor är det viktigt att receptorns struktur inte ändrats på grund av en mutation. Om insulinreceptorns struktur har muterat så kan dess insulinaffinitet minskat och cellen har då svårt att binda insulin till sig. Detta medför att de insulinberoende signaltransduktionerna inte kan initieras och kroppen får en kraftig insulinresistans som påföljd. Dessa mutationer är dock väldigt ovanliga.

Defekter hos IRS-1

IRS-1 är en viktig del i signalkedjan som leder till mobiliseringen av GLUT4. Därför kan små defekter hos detta substrat leda till allvarliga konsekvenser för cellens förmåga

att ta upp glukos. Man har funnit defekter som minskat bindningsstyrkan mellan IRS-1 och PI3-kinas. När dessa proteiner inte binder till varandra ordentligt så kan inte IRS-1 aktivera PI3-kinaset som den vanligtvis gör. Istället blir signalen svagare och cellens glukosupptag blir mycket mindre än normalt. Ju mindre glukos cellerna tar upp ju mer glukos blir kvar i blodet och ju högre blodsockerhalt får personen med denna defekt. Detta är ett första steg mot att få diabetes typ 2.

Rekommenderad läsning för intresserade

För ytterligare läsning i detta ämne kan man läsa mitt självständiga arbete (Idås 2012). Arbetet ger en mer detaljerad bild över de molekylära mekanismerna som finns beskrivna i denna sammanfattning, samt en efterföljande diskussion som tar upp vad som finns kvar att upptäcka inom detta område.

Om man vill läsa mer om insulinstimulerade signalvägar och få en bra överblick för hur signalsystem fungerar kan man läsa review-artikeln av Taniguchi *et al.* (2006). Artikeln beskriver de viktigaste delarna av de komplexa signalvägarna som insulin initierar i lite mer detalj.

Referenser

- Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn RC. 2006. Critical nodes in signaling pathways: insights into insulin action. *Nature Reviews: Molecular Cell Biology*. 7: 85-96.
- Idås O. 2012. Molekylär mekanism bakom mobilisering av GLUT4 till cellmembranet – En insulininitierad signalväg. Självständigt arbete i biologi, kandidatprogrammet i biologi.