

Strukturen av endogent och exogent insulin

Niklas Dahrén



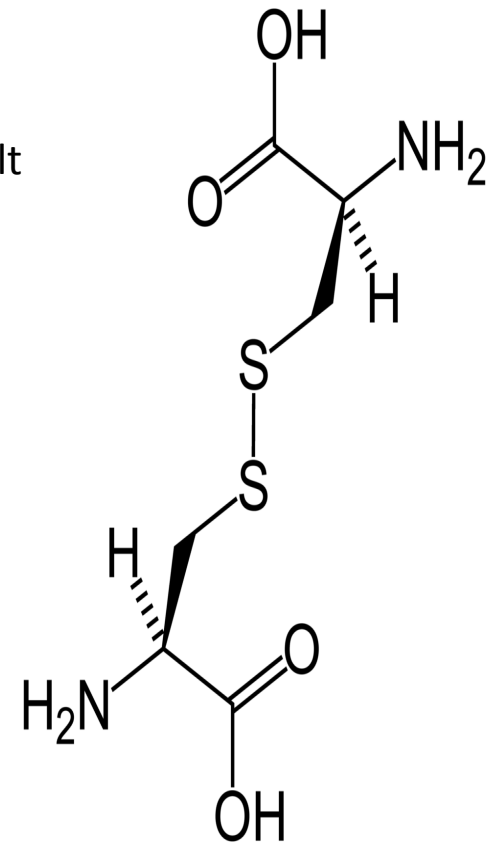
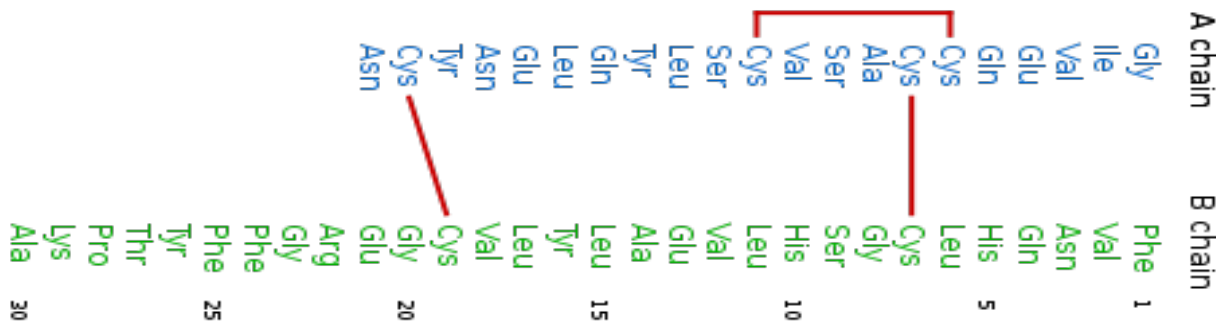
Insulinets struktur

- ✓ **Insulin består av totalt 51 aminosyror** varav en A-kedja med 21 aminosyror och en B-kedja med 30 aminosyror.
- ✓ **Både A- och B-kedjan härstammar** från en och samma polypeptidkedja men efter att insulinet har bildats i ribosomen modifieras det i ER vilket leder till att polypeptidkedjan klyvs och vi får 2 mindre kedjor.
- ✓ **Insulins empiriska formel:** $C_{254}H_{377}N_{65}O_{75}S_6$
- ✓ **Sekundärstrukturer:** A-kedjan består framförallt av 2 korta alfahelixar. B-kedjan består av 1 längre alfahelix och en betasträng. Det förekommer även olika typer av svängar i de båda kedjorna. B-kedjans alfahelix är lindad lite grann runt A-kedjan (helixen är böjd i en v-form runt A-kedjan).
- ✓ **Läs mer:**
<http://www.ebi.ac.uk/pdbe/widgets/QuipStories/insulin/insulin.pdf>

N-terminalen	
A chain	B chain
Gly	Phe 1
Ile	Val
Val	Asn
Glu	Gln
Gln	His 5
Cys	Leu
Cys	Cys
Ala	Gly
Ser	Ser
Val	His 10
Cys	Leu
Ser	Val
Leu	Glu
Tyr	Ala
Gln	Leu 15
Leu	Tyr
Glu	Leu
Asn	Val
Tyr	Cys
Cys	Gly 20
Asn	Glu
	Arg
	Gly
	Phe
	Phe 25
	Tyr
	Thr
	Pro
	Lys
	Ala 30

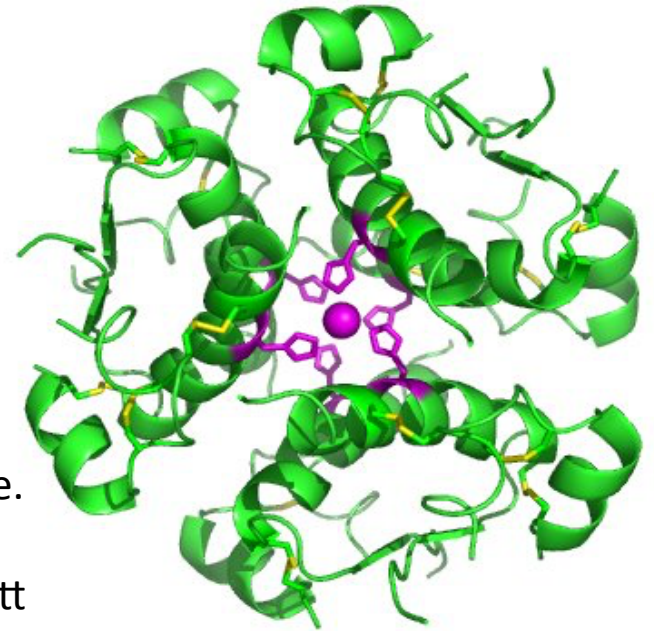
Disulfidbryggor bidrar till insulins 3-dimensionella struktur

- ✓ **Insulinet innehåller 3 disulfidbryggor** vilket bidrar till och stabiliserar den 3-dimensionella strukturen (tillsammans med vätebindningar, hydrofoba interaktioner etc.). I insulin finns totalt 6 stycken cystein vilket möjliggör totalt 3 disulfidbryggor.
- ✓ **Disulfidbryggorna uppkommer** genom starka kovalenta bindningar mellan svavelatomer som ingår i sidokedjan hos aminosyran "cystein".
- ✓ **Även andra proteiner/peptider** har disulfidbryggor.



Insulin lagras som hexamerer i betacellerna

- ✓ **Insulinet är aktivt och kan binda** till sin receptor när det förekommer som en monomer (1 insulinmolekyl). Insulin kan dock förekomma som både en monomer, dimer (2 insulin) eller hexamer (6 insulin).
- ✓ **I betacellerna lagras insulin i vesiklar i form av hexamerer** (6 insulinmolekyler som binder till två centrala zinkjoner) eftersom det är en stabilare lagringsform av insulinet. Vid hög insulinkoncentration (som det är i t.ex. vesiklarna) kommer insulinmolekyler att spontant bilda hexamerer.
- ✓ **Zinkjonerna hjälper till** att göra hexamererna ännu stabilare.
- ✓ **När insulinet utsöndras till blodet kommer hexamererna** att upplösas och vi får fria insulinmolekyler. Anledningen är troligtvis det högre pH-värdet i blodet och den betydligt lägre koncentrationen av fria zinkjoner. Även koncentrationen av insulin minskar i blodet jämfört med i vesiklarna vilket minskar risken att frisläppta insulinmolekyler återigen bildar hexamerer.



Hexamer av insulin

Bildkälla: "InsulinHexamer" by The original uploader was Takometer at English Wikipedia - Transferred from en.wikipedia to Commons.. Licensed under CC BY 2.5 via Commons - <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:InsulinHexamer.jpg#/media/File:InsulinHexamer.jpg>

Film: Strukturen av insulin

<https://www.youtube.com/watch?v=P5F9eI3dFnQ>



Det finns olika varianter av exogent (injicerat) insulin

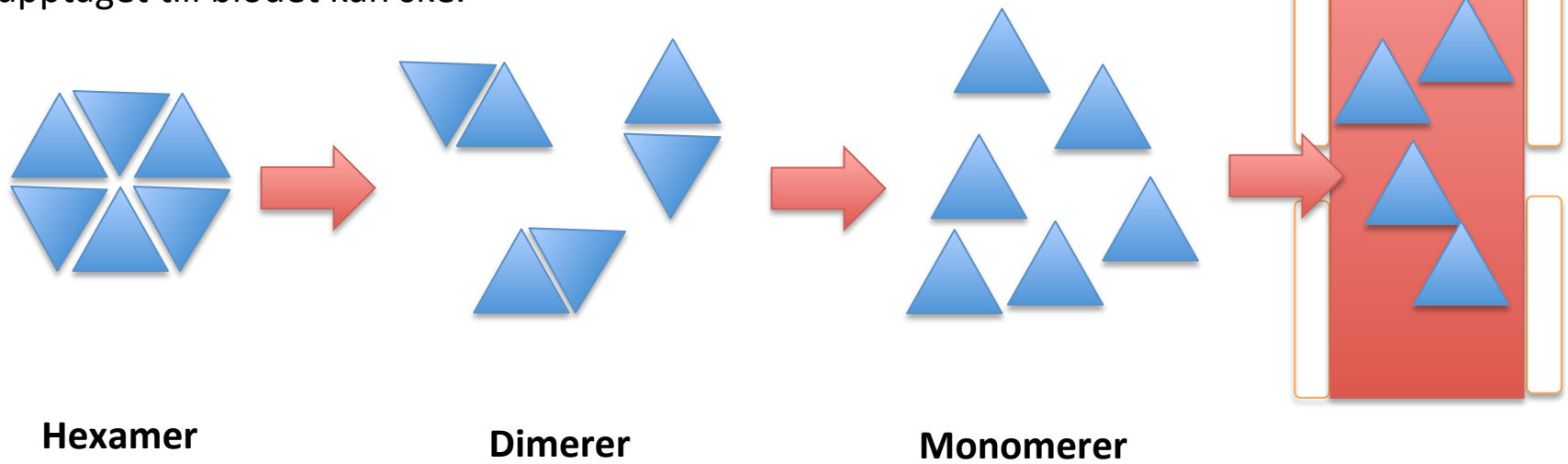
Olika varianter:	Läkemedelsnamn:
Direktverkande insulin (måltidsinsulin)	Apidra, Humalog, NovoRapid
Snabbverkande insulin (måltidsinsulin)	Actrapid, Humulin Regular, Insuman Basal
Långverkande insulin (basinsulin)	Lantus, Levemir
Mycket långverkande insulin (basinsulin)	Tresiba

Tidpunkten för intag av olika typer av insulin:

- Direktverkande insulin kan tas direkt före måltiden eftersom dessa tas upp så pass snabbt.
- Snabbverkande insulin måste däremot tas 20-30 minuter innan måltiden.
- Basinsulin tas ofta 1-2 gånger/dygn för att ge en basnivå av insulin i blodet.

Upptag av exogent (injicerat) insulin

- ✓ **Det är bara monomerer av insulin** som kan tas upp av blodet från vävnaderna (t.ex. från fettvävnaden) men injicerat insulin består mestadels av hexamerer. Insulin formar nämligen spontant hexamerer om koncentrationen av insulin är hög, vilket är fallet i den insulinlösning som injiceras.
- ✓ **Hexamererna måste alltså först brytas ned** till monomerer innan upptaget till blodet kan ske.

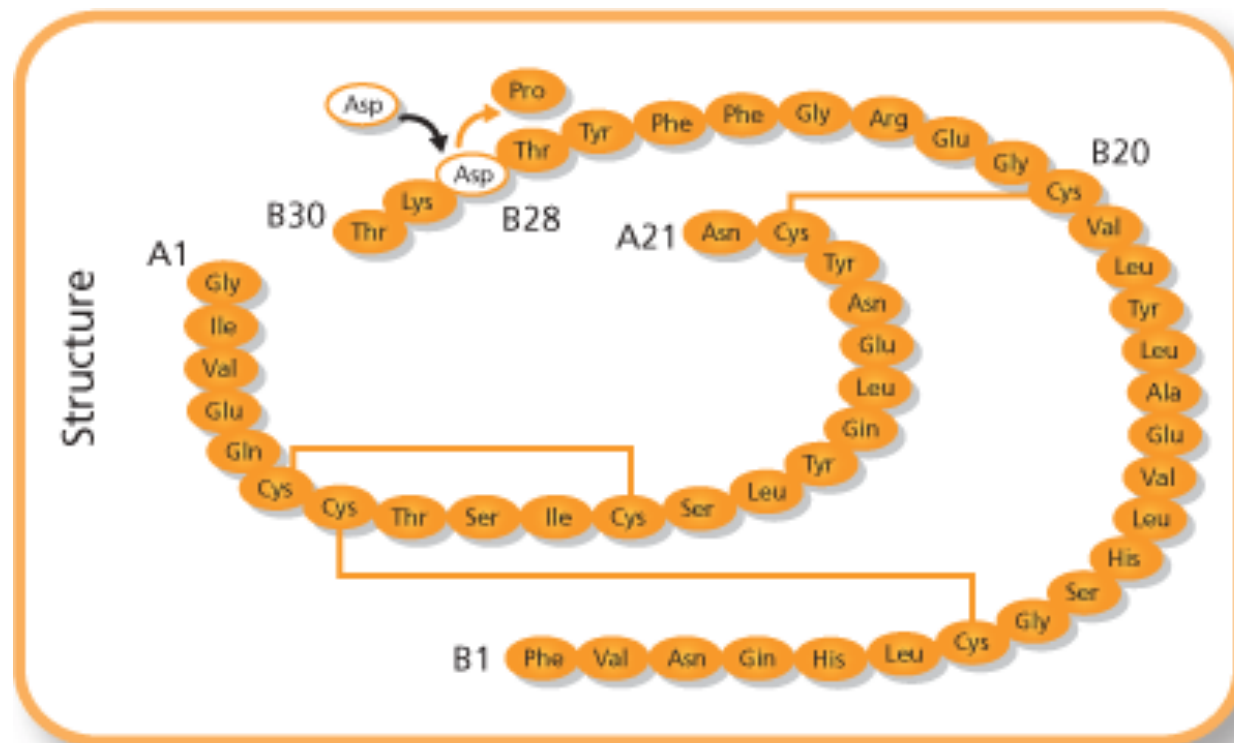


Hur kan man förändra det exogena insulinet så att insulinet tas upp och verkar snabbare?

- ✓ **Förändra strukturen (byter ut en eller flera aminosyror)** så att insulinet inte bildar dimerer och hexamerer lika lätt och/eller att nedbrytningen av dessa går lättare.
- ✓ **Undvika att ha med zinkjoner** i insulinlösningen som injiceras. Zinkjoner underlättar bildandet av stabila hexamerer.

Direktverkande insulin är modifierat för ett snabbare upptag

- ✓ **Insulinet är modifierat vilket innebär** att en eller flera aminosyror har ersatts av andra. Detta minskar risken att insulinet ska bilda dimerer/hexamerer.



Insulin aspartat

Hur kan man förändra det exogena insulinet så att insulinet tas upp och verkar långsammare?

- ✓ **Tillsätta ett överskott av fritt zink** i den insulinlösning som injiceras eftersom det ökar antalet hexamerer i lösningen och även ökar stabiliteten av hexamererna vilket gör att dessa bryts ned långsammare i vävnaden.
- ✓ **Förändra strukturen så att insulinet bildar multi-hexamerer** som är ännu större strukturer än vanliga hexamerer. Det ger en ännu långsammare nedbrytning i vävnaderna.
- ✓ **Koppla fast en fettsyra på insulinet** (kovalent bindning) vilket gör att insulinet kan binda till proteinet albumin i blodet eftersom albumin är bra på att binda och transportera fettsyror. Innan insulinet kan ha effekt (binda till sin receptor) måste det alltså släppa från albuminet. Detta gör att vi får ett långverkande insulin.

Faktorer som påverkar hur snabbt insulinet tas upp

Faktorer:	Förklaring:
Vilken typ av insulin som används	Insulinet kan vara modifierat på olika sätt vilket påverkar upptaget och effekten av insulinet. De olika typerna är: Direktverkande, snabbverkande, långverkande eller mycket långverkande.
Injektionsdjup	Om injektionen sker i muskeln (djupare) blir upptaget snabbare än om det sker subkutant (i underhudsfettet, ligger ytligare).
Injektionsställe	Intravenöst ger snabbast upptag, injektion i magen ger snabbare upptag än från låret och skinkan, i skinkan ger ett något snabbare upptag än i låret.
Genomblödningen i fettvävnaden	Ökad genomblödning ger snabbare upptag. En varm dusch, varmt bad, bastu etc. kan öka genomblödningen. Vätskebrist, rökning och en kall dusch/bad minskar genomblödningen.
Tjockleken på underhudsfettet	Ett tjockare lager underhudsfett ger ett långsammare upptag.
Koncentrationen av insulinet	Om koncentrationen av det injicerade insulinet är högre så kommer givetvis upptaget av insulin till blodet också bli snabbare.

Se gärna fler filmer av Niklas Dahrén:

<http://www.youtube.com/Kemilektioner>

<http://www.youtube.com/Medicinlektioner>

