

Hur kan insulin aktivera GLUT4 och sänka blodsockret?

Niklas Dahrén



Översikt över hur insulin aktiverar GLUT4 och sänker blodsockret

1. En insulinmolekyl binder till en insulinreceptor som därmed aktiveras. Insulin fungerar som en "ligand".



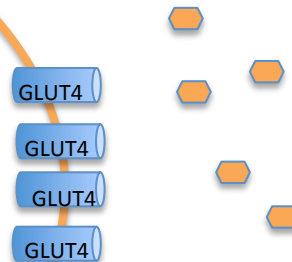
2. En signaltransduktion startar i cellen där flera olika proteiner och andra ämnen aktiverar varandra.

Signaltransduktion

3. Tillslut aktiveras en vesikel innehållande GLUT4-proteiner. Translokation sker av vesikeln vilket innebär att den förflyttas ut till cellmembranet.



4. Vesikeln sammansmälter med cellmembranet och då infogas GLUT4-proteinerna i cellmembranet.



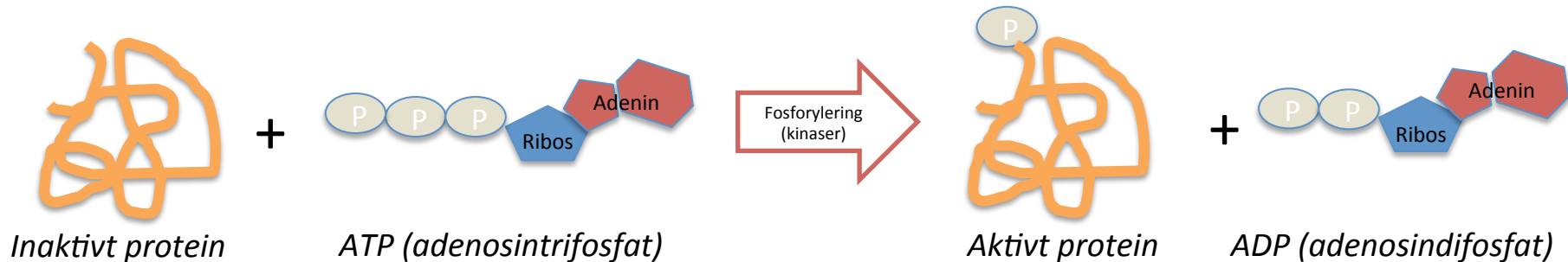
5. GLUT4-proteinerna fungerar som "membrankanaler" och släpper in glukos i cellen. Därmed sjunker blodsockret.

Viktiga begrepp

- ✓ **Ligander och receptorer:** Ämnen, t.ex. hormoner, som binder till en receptor och åstadkommer en biokemisk reaktion i en cell kallas ofta för ligander. Insulin är en ligand. Varje receptor har förmåga att binda en specifik ligand och när det sker så startar receptorn en biokemisk reaktion i cellen. Detta leder till att cellen ändrar sin aktivitet på något sätt.
- ✓ **Signaltransduktion:** De cellulära processer/biokemiska reaktioner som startar i cellen när en ligand har bundit till en receptor kallas för en signaltransduktion (en signalkedja eller signalkaskad där olika ämnen aktiverar varandra).
- ✓ **Vesiklar:** Vesiklar är vätskefyllda "blåsor" som avgränsas av ett membran. Vesiklar bildas genom avknoppningar från t.ex. cellmembranet, från ER eller från golgiapparaten. I vesiklarnas membran sitter det ofta olika molekyler som har olika funktioner. I det här fallet innehåller vesiklarnas membran bl.a. ett stort antal GLUT4-proteiner. Det kan även finnas molekyler inuti själva vesikeln.
- ✓ **GLUT4:** GLUT4 är ett protein som fungerar som en "membrankanäle" för glukos. GLUT4 finns i muskelceller och fettceller. Totalt finns det 12 st olika GLUT-proteiner. GLUT1 – GLUT12 men GLUT4 har störst betydelse för glukosupptaget. Glukos kan i vanliga fall ej passera genom cellmembranet, men tack vare detta protein bildas det en "kanal" genom cellmembranet vilket innebär att glukos kan åka in i cellen. Förkortningen "GLUT4" står för "glukostransportör 4". Muskel- och fettceller har inte enbart GLUT4 utan även flera andra GLUT-proteiner förekommer, t.ex. GLUT5 som sköter upptaget av fruktos.

Signaltransduktionen innebär att proteiner och andra molekyler aktiveras genom fosforylering

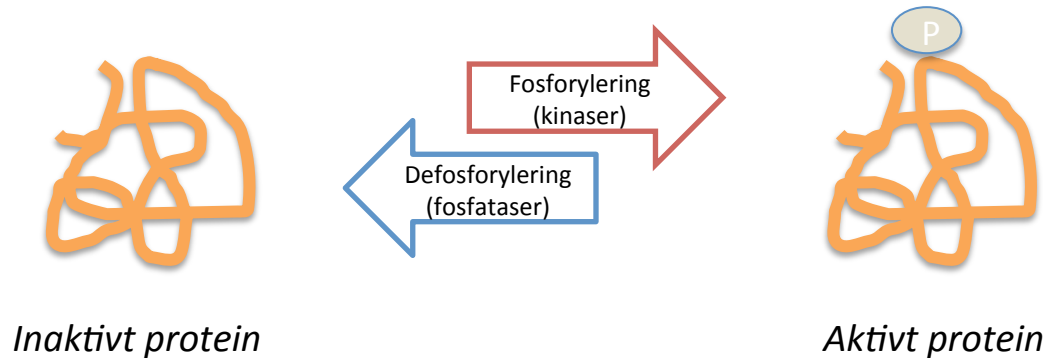
- ✓ **Fosforylering innebär att en fosfatgrupp (PO_4^{2-})** kopplas på proteinet vilket aktiverar proteinet. Proteinets kan då lättare reagera med andra ämnen. Det är en typ av enzymer som kallas för "kinaser" (proteinkinaser) som sköter fosforyleringen.



- ✓ **Fosfatgruppen (PO_4^{2-}) kommer** från en ATP-molekyl. ATP-molekylerna är cellens "batterier" och bildas i energimetabolismen (framförallt i elektrontransportkedjan i mitokondrierna). ATP-molekyler används av cellen till alla energikrävande processer inkl. fosforylering.

Defosforylering är den motsatta processen

- ✓ **Defosforylering innebär** att en fosfatgrupp (PO_4^{2-}) kopplas bort från proteinet vilket inaktiverar proteinet. Det är en typ av enzymer som kallas för "fosfataser" (proteinfosfataser) som sköter defosforyleringen.

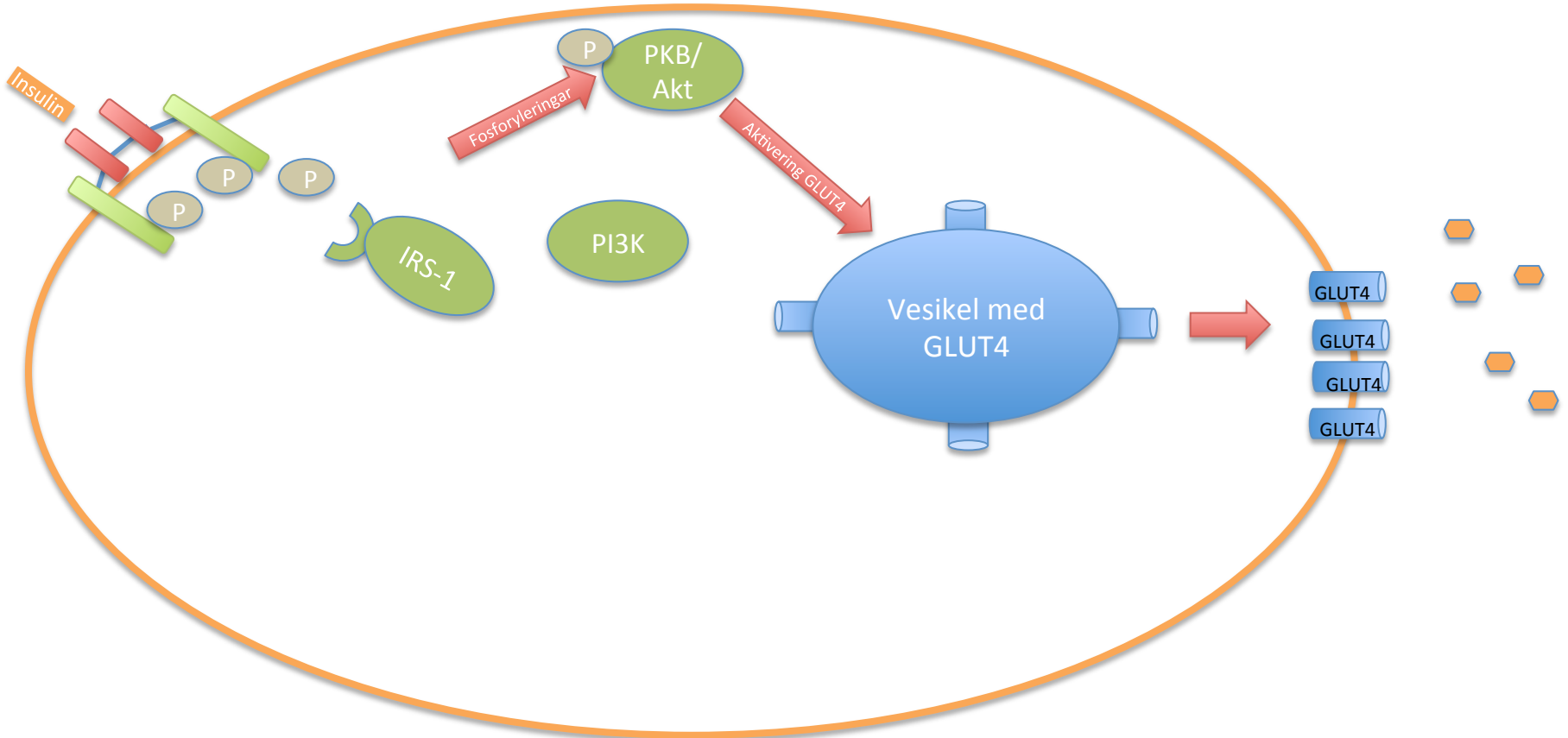


- ✓ **Obs.** I andra typer av signaltransduktioner kan det vara defosforyleringar som aktiverar proteinerna medan fosforyleringar inaktiverar. Det beror helt och hållet på vilka ämnen som ingår i signaltransduktionerna och hur dessa ämnen fungerar.

3 aminosyror är lämpliga för fosforylering

- ✓ **Det finns 3 aminosyror i proteiner** där fosfatgrupper kan sättas fast. Dessa är tyrosin, serin och treonin. Anledningen till att en fosfatgrupp kan sättas fast på dessa 3 aminosyror är p.g.a. att de har en OH-grupp på sin sidokedja.
- ✓ **Syreatomen i OH-gruppen** kan nämligen göra en s.k. nukleofil attack på fosfatgruppen och det skapas då en polär kovalent bindning till fosfatgruppen (mer om detta senare).
- ✓ **När proteiner och andra molekyler ska aktiveras** i insulinets signaltransduktion är det främst s.k. tyrosinfosforyleringar som sker men även serin- och treoninfosforyleringar äger rum. Ofta skriver man att fosforyleringen sker på "tyrosinrester" och det är p.g.a. att aminosyrorna som ingår i ett protein inte är 100 % intakta eftersom de vid proteinsyntesen blev av med några atomer (som bildade vattenmolekyler).
- ✓ **Enzymer som kopplar på en fosfatgrupp** på tyrosinrester kallas för "tyrosinkinaser". I cellen förekommer även serinkinaser och treoninkinaser.

Fördjupning över hur insulin aktiverar GLUT4 och sänker blodsockret



Signaltransduktionen steg för steg

- 1. Insulin binder till receptorn:** Insulin binder till sin receptor vilket leder till att receptorn fosforylerar sig själv (autofosforylering) genom att flera fosfatgrupper, P, från olika ATP-molekyler sätts fast på receptorn. Fosfatgrupperna sätts fast på tyrosinrester (kallas för tyrosinfosforylering). De flesta fosforyleringar som sker i den här signaltransduktionen är tyrosinfosforyleringar.
- 2. IRS-1 fosforyleras:** IRS-1 (insulin-receptor-substrat 1) kan nu binda till den aktiverade receptorn och blir då i sin tur tyrosinfosforylerad av receptorn.
- 3. PI3K aktiveras:** Enzymet PI3K (fosfatidylinositol-3-kinas) kommer nu kunna binda till IRS-1 och blir då aktiverad.
- 4. PKB/Akt fosforyleras:** PI3K sätter därefter igång en "fosforyleringskaskad" där några olika ämnen fosforyleras i tur och ordning (både lipider i cellmembranet och ett protein i cytoplasman). Till slut fosforyleras proteinet "PKB/Akt". Här sker dock fosforyleringen på serin- och treoninrester (tidigare var det tyrosinfosforyleringar). PKB/Akt är ett enda protein men som ibland kallas Akt och ibland PKB.

PKB= Protein kinas B. Akt= Är inte en förkortning, utan ett namn som är taget av någon helt annan anledning. Förklaring till namnet "Akt" finns här; https://en.wikipedia.org/wiki/Protein_kinase_B

Signaltransduktionen steg för steg

- 5. Aktivering av GLUT4:** PKB/Akt kommer sedan genom några olika reaktioner aktivera vesiklar som innehåller GLUT4. Exakt hur denna aktivering går till är inte helt klarlagt.
- 6. Translokation av GLUT4-vesiklarna:** Vesiklarna kommer nu åka ut till cellmembranet och sammansmälter där med cellmembranet (exocytos) och GLUT4-proteinerna infogas då i cellmembranet. Hur translokationen (förflyttningen) av vesiklarna går till verkar inte heller vara helt klarlagt men troligtvis är cellskelettet inblandad i denna transport.
- 7. Glukos åker in i cellen:** GLUT4-proteinerna fungerar som kanaler genom membranet vilket innebär att glukos nu kan transporteras in i cellen genom faciliterad (underlättad) diffusion. Faciliterad diffusion innebär att ett ämne överförs från den ena sidan av cellmembranet till den andra p.g.a. en koncentrationsgradient (från hög till låg koncentration) och samtidigt får hjälp av ett transportprotein/kanalprotein.

Insulinreceptorn är en "tyrosinkinasreceptor"

1. Insulin binder till området mellan alfa-enheterna vilket leder till en konformationsförändring i receptorn. Det får beta-enheterna att aktiveras.

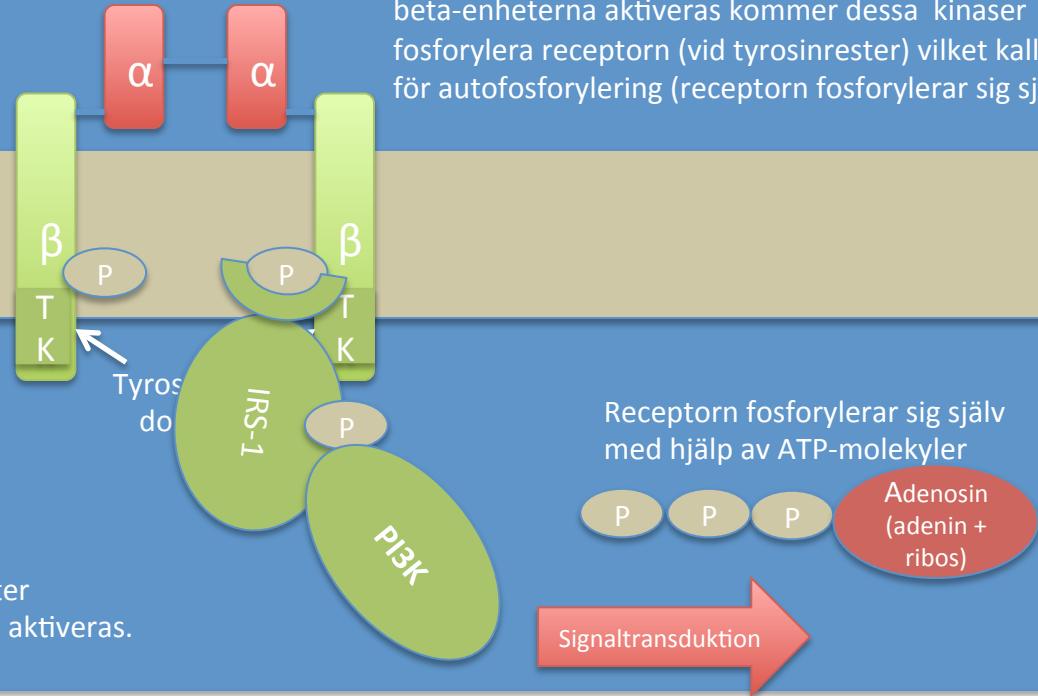
2. Beta-enheterna innehåller "tyrosinkinasdomäner" vilket är delar som fungerar som kinasenzym. När beta-enheterna aktiveras kommer dessa kinaser fosforylera receptorn (vid tyrosinrester) vilket kallas för autofosforylering (receptorn fosforylerar sig själv).

Cellmembran

Cytoplasma

3. När receptorn är fosforylerad kommer IRS-1 kunna binda till receptorn. IRS-1 blir då själv fosforylerad av receptorn.

4. Nu kan PI3K binda till IRS-1 och sedan fortsätter signaltransduktionen tills vesiklarna med GLUT4 aktiveras.

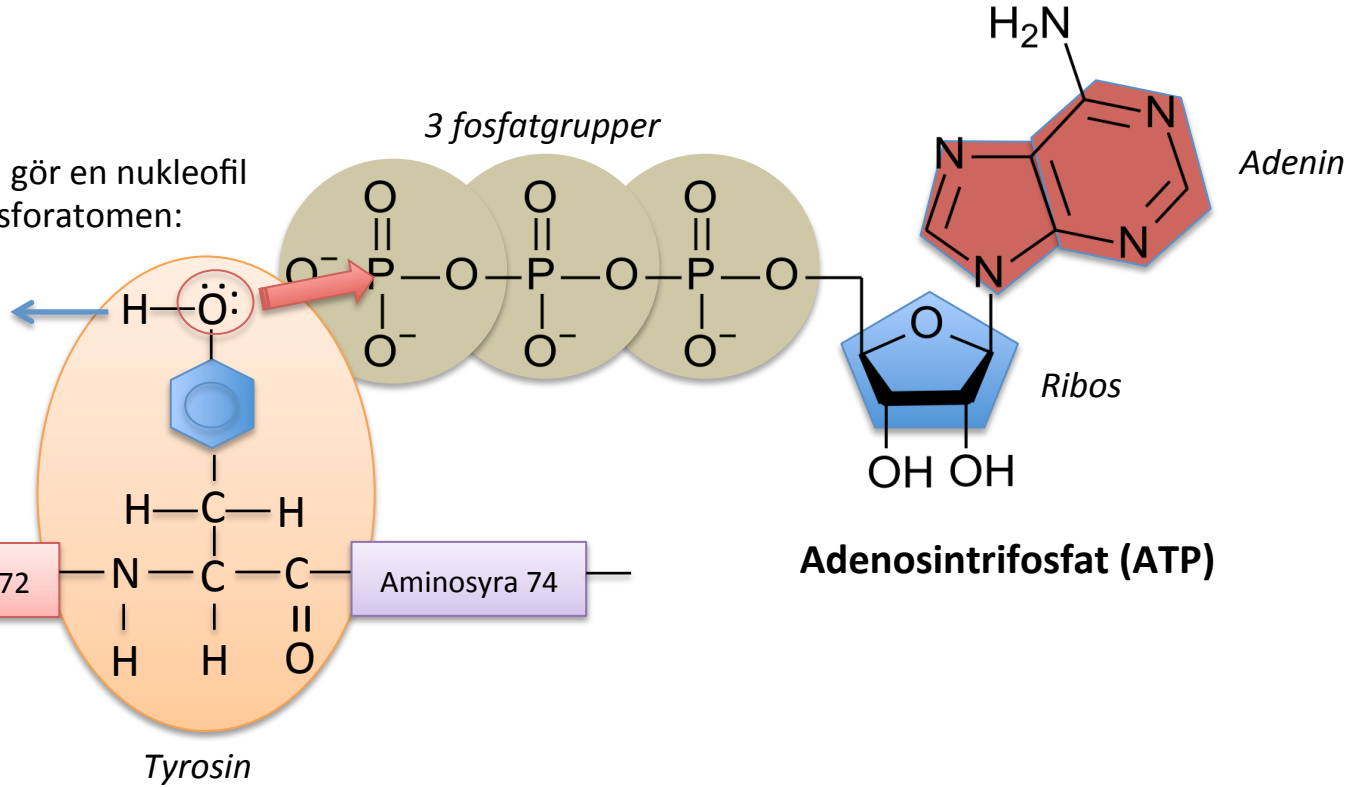


Funktionen hos insulinreceptorn

- 1. Insulinreceptorn består av 2 alfa-enheter och 2 beta-enheter** och kallas för en "tyrosinkinasreceptor". Insulinmolekylen binder till området mellan de båda alfa-subenheterna. När insulin binder genomgår receptorn en konformationsförändring (strukturförändring) som leder till att beta-subenheterna aktiveras.
- 2. En specifik del av de båda beta-subenheterna är s.k. "tyrosinkinasdomäner"** och har katalytisk förmåga (fungerar som enzymer). Tyrosinkinaserna fosforylerar tyrosinrester som sitter på motsatta beta-subenheten (fosforyleringen sker på sidokedjan hos aminosyran tyrosin men tyrosin kallas för "tyrosinrest" eftersom aminosyran ingår i ett protein och därför inte är fullständig). Receptorn fosforylerar alltså sig själv och det kallas för autofosforylering (man kan även kalla det för krossfosforylering eftersom de fosforylerar subenheten mitt emot). Fosfatgruppen kommer från ATP.
- 3. När beta-subenheterna är fosforylerade (mellan 6-13 fosforyleringar sker)** är receptorn fullt aktiverad och det leder till att olika proteiner kan binda till receptorn (proteinerna kallas för receptorsubstrat). Ett viktigt protein som binder är "Insulin-receptor-substrat 1" (IRS-1). IRS-1 binder till receptorn, proteinet binder till fosfattyrosinresterna (vid fosforyleringen binder en fosfatgrupp till serinresten) och kommer sedan själv bli fosforylerad av receptorn på de ställen där IRS-1 har tyrosinrester. IRS-1 binder alltså till fosfatet som sitter på receptorn men ytterligare fosfatgrupper kommer sättas fast på IRS-1. IRS blir då aktiverad. IRS-1 binder sedan PI3K och sedan fortsätter signaltransduktionen tills vesiklar med GLUT4-proteiner aktiveras.

Tyrosinfosorylering genom nukleofil attack

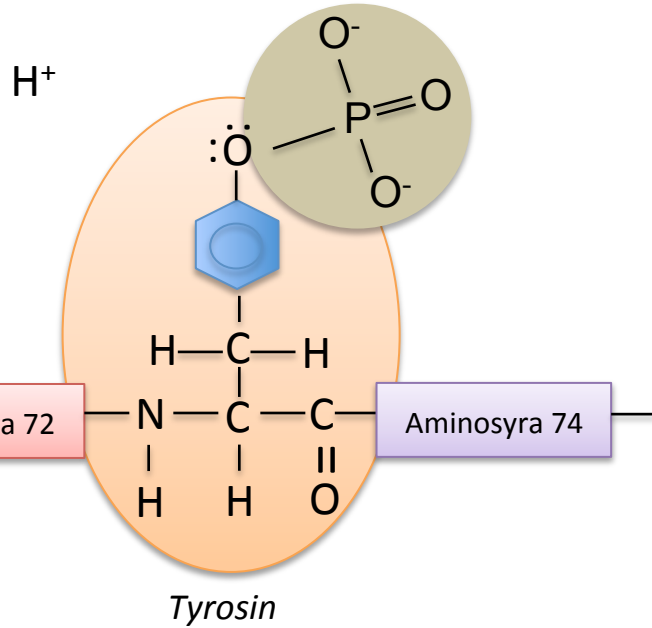
Syreatomen gör en nukleofil attack på fosforatomen:



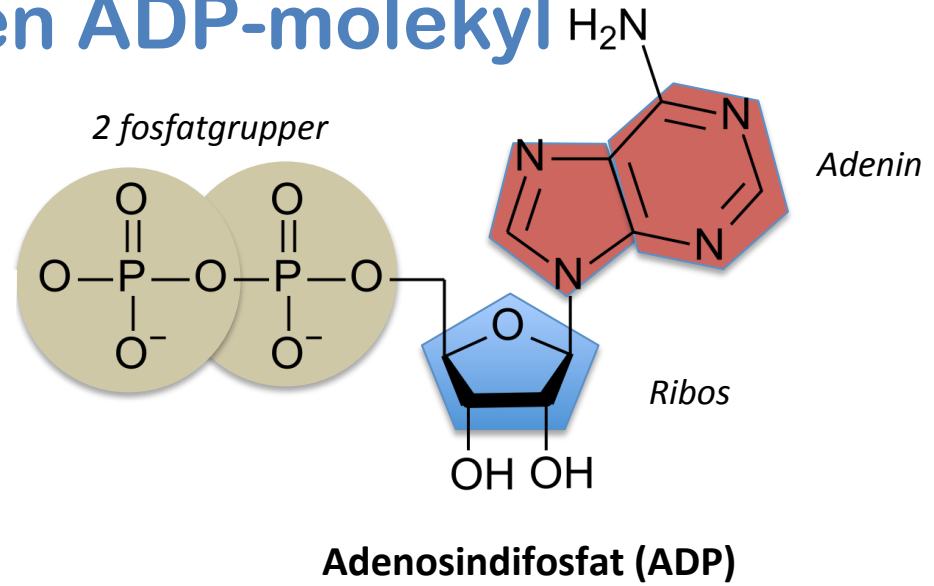
Adenosintrifosfat (ATP)

Ett inaktivt protein

Resultatet av reaktionen är ett tyrosinfosforylerat protein och en ADP-molekyl

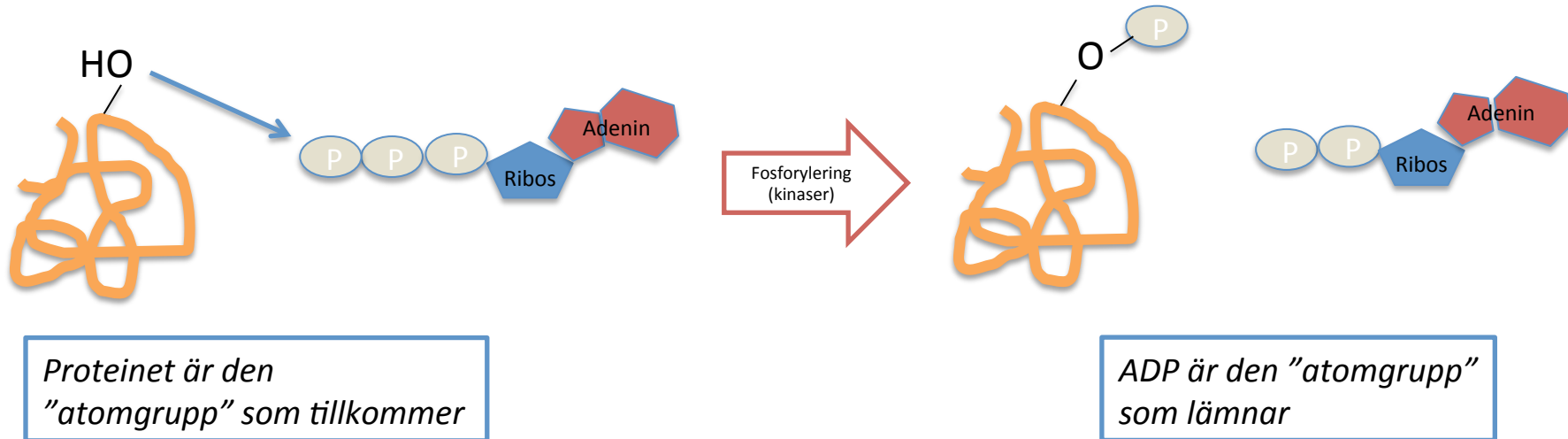


Ett aktivt tyrosinfosforylerat protein



Reaktionen är en substitutionsreaktion

- ✓ I **substitutionsreaktioner byts en atomgrupp ut** mot en annan (= substitution). I den här reaktionen är den yttersta fosfatgruppen i ATP (gamma-fosfatet) i centrum för reaktionen. Till den kopplas ett protein genom en nukleofil attack medan resten av ATP-molekylen lossnar (den del som lossnar kallas för adenosindifosfat, ADP). ADP är alltså den "atomgrupp" som lämnar.
- ✓ **Reaktionen kan även kallas för en nukleofil substitutionsreaktion** eftersom det sker en nukleofil attack.



Reaktionen i detalj

- ✓ **Tyrosinfosforylering:** Fosforyleringen sker på tyrosinrestens OH-grupp. Fosfatgruppen som kopplas på kommer från en ATP-molekyl. Enzymet "tyrosinkinasa" katalyserar reaktionen. Reaktionen sker genom att syreatomen i OH-gruppen gör en nukleofil attack på fosforatomen i den yttersta fosfatgruppen i ATP (gamma-fosfatet).
- ✓ **Syreatomen är nukleofil:** Syreatomen i tyrosinets OH-grupp är en nukleofil vilket betyder att den attraheras av positiva laddningar i andra molekyler. Syret är nukleofil eftersom den har fria elektroner med negativ laddning och det är dessa elektroner som attraheras av den positiva laddningen och som går till attack.
- ✓ **Fosforatomen är elektrofil:** Fosforatomen i fosfatgruppen är elektrofil vilket innebär att den själv är positivt laddad och därmed attraheras av negativ laddning. Fosforatomen är elektrofil p.g.a. att de omgivande syreatomerna är mer elektronegativa och "stjäl" bindningselektronerna från fosforatomen.

Reaktionen i detalj

- ✓ **Nukleofil attack:** I en nukleofil attack attackerar en nukleofil en elektrofil. I den här reaktionen är det syreatomen i OH-gruppen som med sina fria elektroner attackerar den positiva fosforatomen. Det skapas då en polär kovalent bindning mellan fosforatomen och syreatomen. När detta sker kommer väteatomen i OH-gruppen att lossna (i form av en vätejon, H^+) eftersom syreatomen drar åt sig de gemensamma bindningselektronerna (när syreatomen delar på elektroner med fosforatomen så blir syret positivt laddat och attraherar då vätetets elektron väldigt mycket så att elektronen förflyttas helt till syreatomen).
- ✓ **Nukleofil substitutionsreaktion:** Reaktionen är en nukleofil substitutionsreaktion. I alla substitutionsreaktioner ersätts en "atomgrupp" av en annan atomgrupp. I det här fallet är det gamma-fosfatgruppen i ATP som är reaktionens "centrum". Till fosfatgruppen kopplas hela proteinet, samtidigt kommer resten av ATP-molekylen (kallas nu för ADP) att lossna från den yttersta fosfatgruppen. Proteinets atomgrupp är alltså den atomgrupp som kopplas på medan ADP är den lämnande atomgruppen.

Viktiga begrepp

- Insulin
- Ligand
- Receptor
- Vesiklar
- Translokation
- Exocytos
- Fosforylering
- Tyrosin-, serin-, och treoninfosforylering
- Defosforylering
- Autofosforylering
- Kinaser
- Fosfataser

- Tyrosinkinaser, serinkinaser, treoninkinaser
- Tyrosinkinaserreceptor
- Tyrosinkinaserdomäner
- IRS-1, P13K, PKB/Akt, GLUT4
- Faciliterad diffusion
- Konformationsförändring
- Nukleofil attack
- ATP
- ADP
- Nukleofil
- Elektrofil
- Substitutionsreaktion

Se gärna fler filmer av Niklas Dahrén:

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

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

