

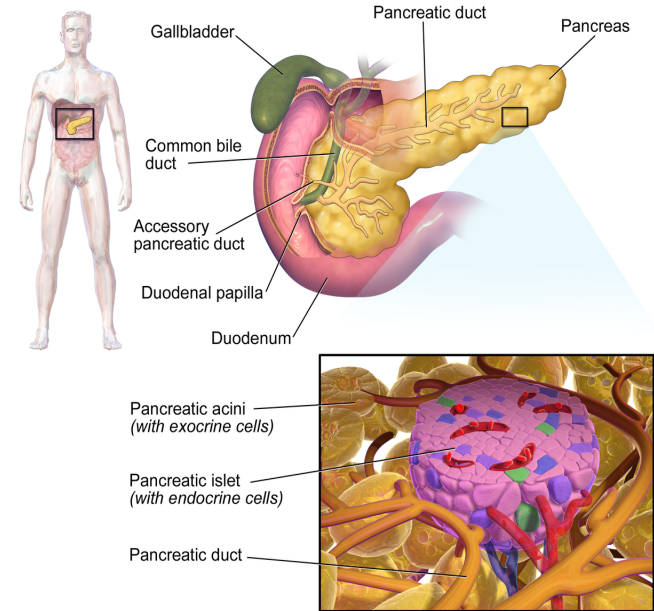
# Syntes, modifiering och utsöndring av insulin

Niklas Dahrén



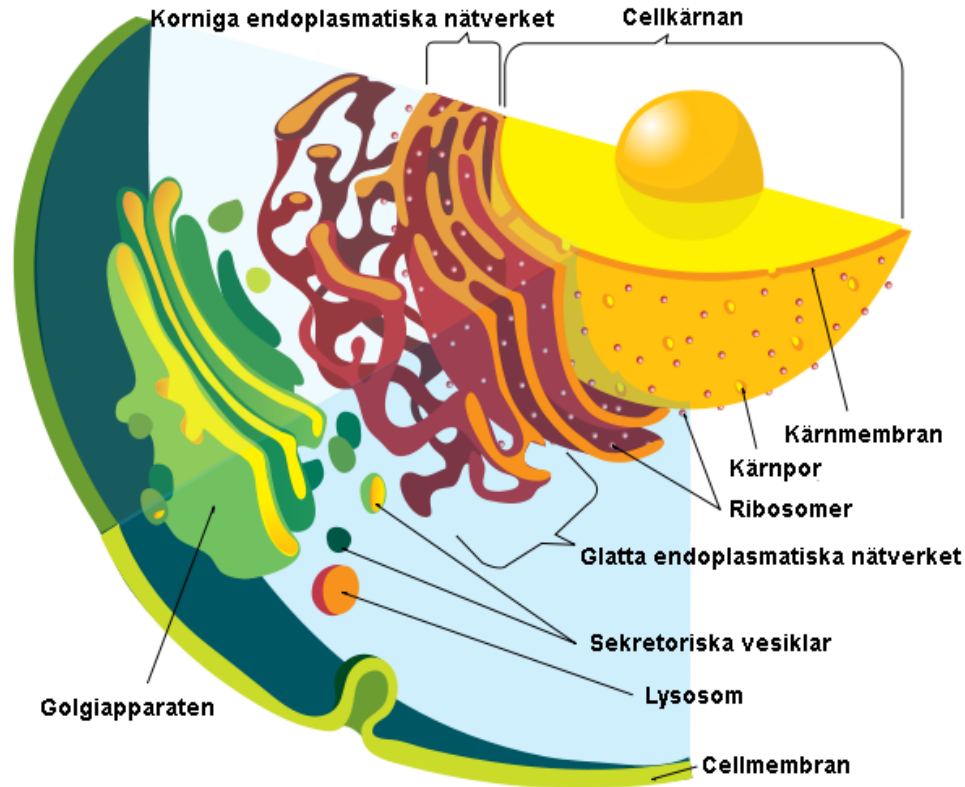
# Insulin tillverkas i de langerhanska öarna i bukspottkörteln (pankreas)

- ✓ **I bukspottkörteln finns det ca 1 miljon "cellöar"** som kallas för de "langerhanska öarna" (efter den tyske patologen och biologen Paul Langerhans som upptäckte dessa). Det är i dessa öar som insulin bildas. Namnet "insulin" härstammar från "insula" som betyder öar.
- ✓ **I de langerhanska öarna** finns det olika typer av celler med olika funktioner. Insulin produceras i de s.k. "betacellerna" medan hormonet "glukagon" produceras i "alfacellerna".
- ✓ **Vid diabetes typ 1 har immunförsvaret** attackerat och förstört betacellerna vilket innebär att vi inte längre kan tillverka insulin.



**Pancreatic Tissue**

# Viktiga strukturer i cellen för syntes och modifiering av insulin



# Viktiga strukturer i cellen för syntes och modifiering av insulin

- ✓ **Cellkärnan:** Innehåller det mesta av cellens DNA inkl. insulingenen.
- ✓ **Ribosomer:** Cellens proteinfabriker. Här byggs nya proteiner utifrån de genkopior eller genritningar som kallas för "mRNA".
- ✓ **Endoplasmatiska nätverket/retiklet (ER):** Delas in i kornigt-ER och glatt-ER. Korniga-ER har ribosomer på utsidan. I dessa ribosomer tillverkas de proteiner som antingen ska utsöndras från cellen eller sitta på utsidan av cellmembranet. I det korniga-ER sker också viktiga modifieringar av de nya proteinerna. I glatta-ER sker framförallt syntes av olika lipider inkl. fosfolipider till cellmembranet. Funktionen av glatta-ER kan också skilja sig beroende på celltyp. I t.ex. leverceller är en viktig uppgift hos glatta-ER att bryta ned gifter.

# Viktiga strukturer i cellen för syntes och modifiering av insulin

- ✓ **Golgiapparaten:** Här paketeras proteiner och andra ämnen som ska utsöndras från cellen eller som ska sitta på utsidan av cellmembranet. Vissa modifieringar kan också ske här. Även "lysosomerna" bildas av golgiapparaten. Lysosomer fungerar som nedbrytningsstationer i cellen för makromolekyler och organeller.
- ✓ **Sekretoriska vesiklar:** Golgiapparaten utsöndrar ämnen genom att bilda "sekretoriska vesiklar". Dessa sammansmälter med cellmembranet och utsöndrar sitt innehåll till cellens utsida. Den processen kallas för exocytos.

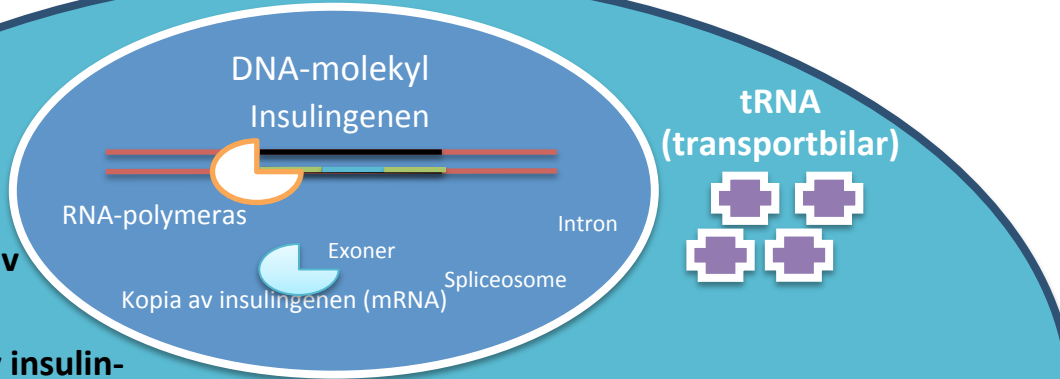
# Översikt över syntes och modifiering av insulin

- 1. Transkription:** Först sker transkription av insulingenen så att en mRNA-molekyl bildas. mRNA:t fungerar som en "genkopia". Transkriptionen sker i cellkärnan eftersom det är där DNA-molekylen med insulingenen finns.
- 2. Modifiering och uttransport av mRNA:** mRNA:t som bildas behöver modifieras innan det kan användas (t.ex. klipps introner bort) och sedan transporteras mRNA:t ut till en ribosom som sitter bunden till membranet på det endoplasmatiska nätverket (korniga-ER).
- 3. Translation:** Translation av mRNA:t sker i ribosomen genom att olika aminosyror fogas samman enligt instruktionerna i mRNA:t. Resultatet blir att ett protein med 110 aminosyror bildas. Detta protein kallas för "preproinsulin" eftersom det är ett inaktivt och ej färdigt insulinprotein.
- 4. Modifiering av preproinsulin till färdigt insulin:** Innan preproinsulinet kan användas måste vissa delar klippas bort, aminosyrakedjan måste veckas ihop, disulfidbindningar bildas etc. Detta sker framförallt inuti korniga-ER samt i de vesiklar från golgiapparaten som insulinet slutligen hamnar i. Det färdiga insulinet består av 51 aminosyror.

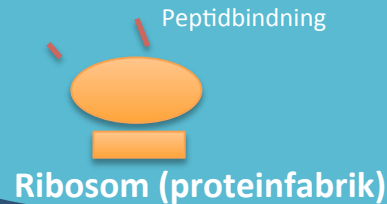
# Översikt över insulinproduktionen

## Cell

### Cellkärna

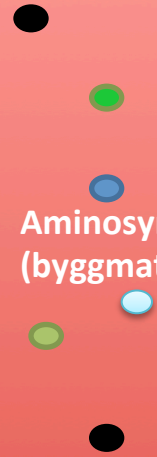


1. Transkription av insulingenen.
2. Bearbetning av insulin-mRNA.
3. Transport av insulin-mRNA till ribosomen.
4. Translation.



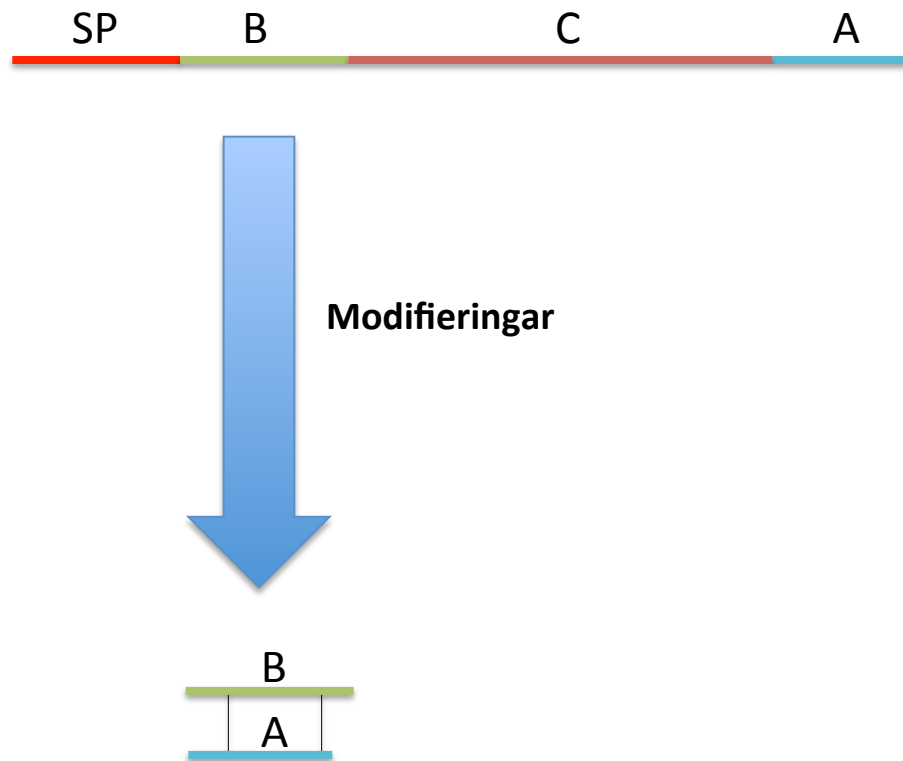
## Blodkärl

Aminosyror  
(byggmaterial)



# Från preproinsulin till färdigt insulin

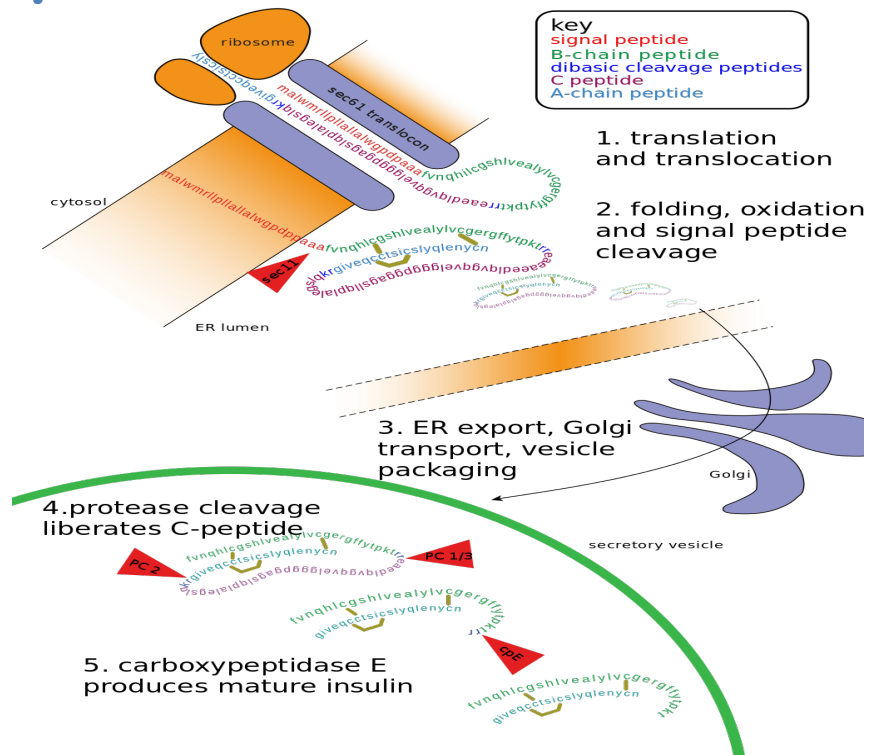
- ✓ **Preproinsulin:** I translationen bildas "preproinsulin" som består av en signalpeptid, en B-peptid, en C-peptid och en A-peptid. Totalt 110 aminosyror.
- ✓ **Färdigt insulin:** När insulinet har modifierats färdigt återstår enbart B- och A-peptiden (B- och A-kedjan) med totalt 51 aminosyror. B-kedjan består av 30 medan A-kedjan består av 21 aminosyror.





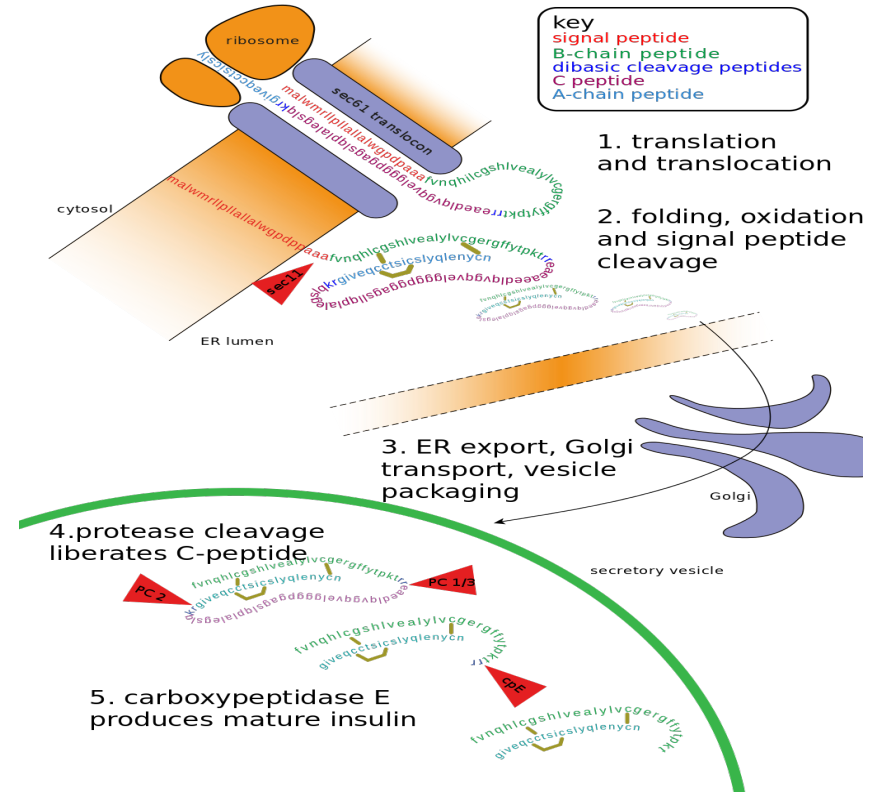
# Modifieringen av insulin sker med hjälp av ER och golgiapparaten

- 1. Translokation av preproinsulin:** Preproinsulin bildas i ribosomer som sitter på utsidan av korniga-ER och åker sedan in i korniga-ER genom kanalproteiner (transportproteiner i membranet). Förflyttningar inuti cellen av detta slag kallas för "translokation". Signalpeptiden är viktig för att translokationen ska kunna ske.
- 2. Proinsulin bildas genom modifieringar i korniga-ER:** Väl inne i korniga-ER fäster signalpeptiden till membranet, sedan veckas insulinet ihop, disulfidbindningar bildas mellan olika delar av kedjan och slutligen klipps signalpeptiden bort. Vi har då fått "proinsulin".



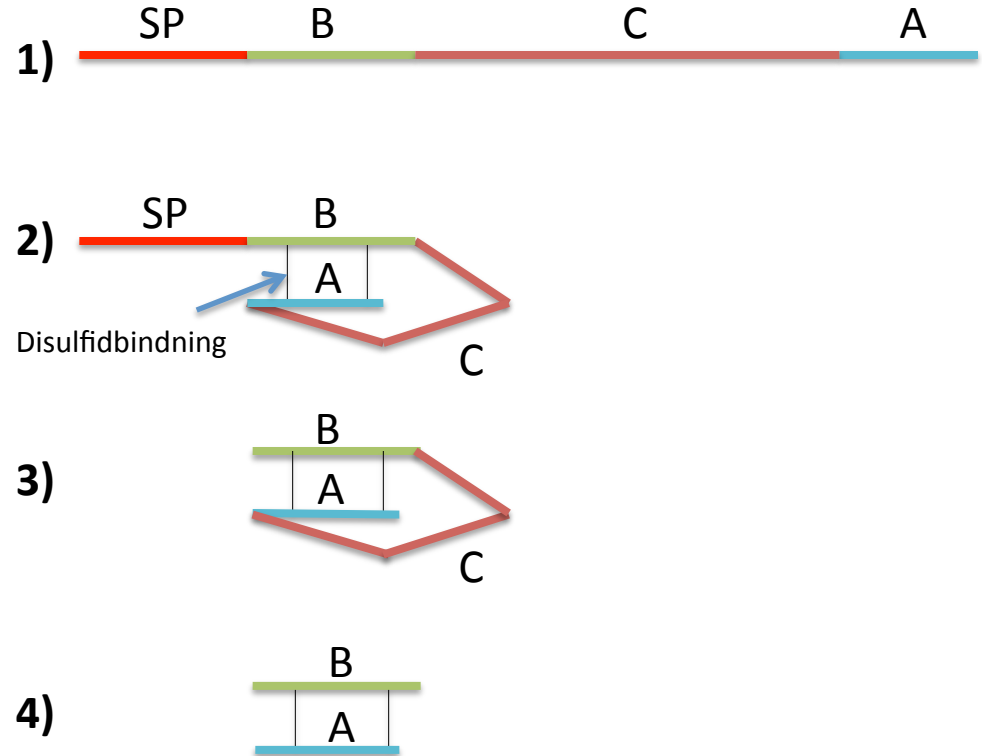
**3. Transport till golgiapparaten och paketering i en sekretorisk vesikel:** Proinsulinet transporteras sedan från ER till golgiapparaten. Transporten sker i en vesikel som knoppas av från ER och sedan sammansmälter med golgiapparaten. I golgiapparaten paketeras insulinet i en sekretorisk vesikel tillsammans med enzymer.

**4. Modifieringar i vesikeln och sedan exocytos:** I vesikeln sker de sista modifieringarna med hjälp av enzymer. Det viktigaste är att C-peptiden klipps bort. Efter det har vi fått vårt färdiga "insulin". Insulinet lagras i vesikeln tills det är dags att utsöndras till blodet (vid förhöjt blodsocker). Den sekretoriska vesikeln "sammansmälter" då med cellmembranet (kallas för exocytos) och insulinet hamnar då utanför cellen (och slutligen i blodet).



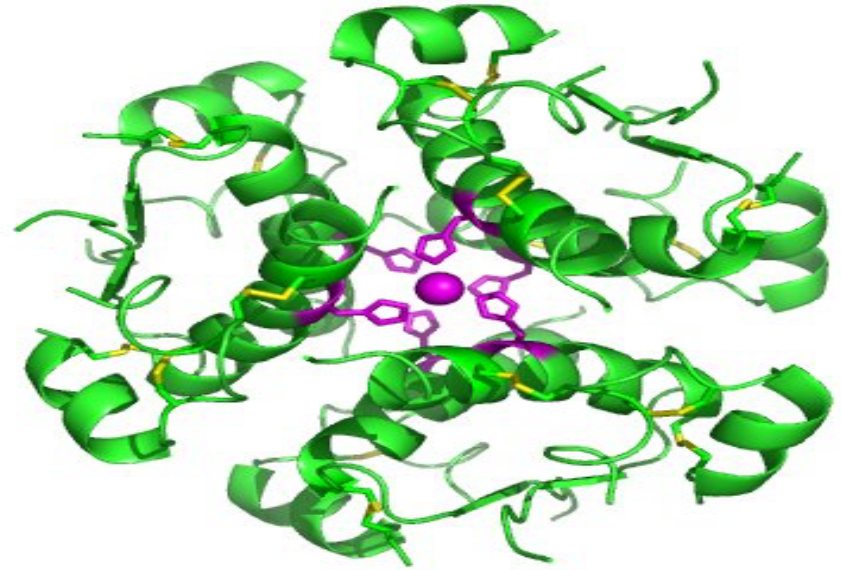
# Sammanfattning av insulinmodifieringen

1. **I translationen bildas "preproinsulin"** som består av en signalpeptid, en B-peptid, en C-peptid och en A-peptid. Totalt 110 aminosyror.
2. **I korniga-ER veckas "preproinsulin"** och 2 disulfidbindningar bildas mellan alfa- och betakedjan. Det bildas även en disulfidbindning i betakedjan.
3. **I korniga-ER klipps signalpeptiden bort (SP).** Vi har då fått "proinsulin".
4. **I den sekretoriska vesikeln klipps C-peptiden bort.** Vi har då fått färdigt "insulin" med 51 aminosyror (B-kedjan består av 30 och A-kedjan av 21).



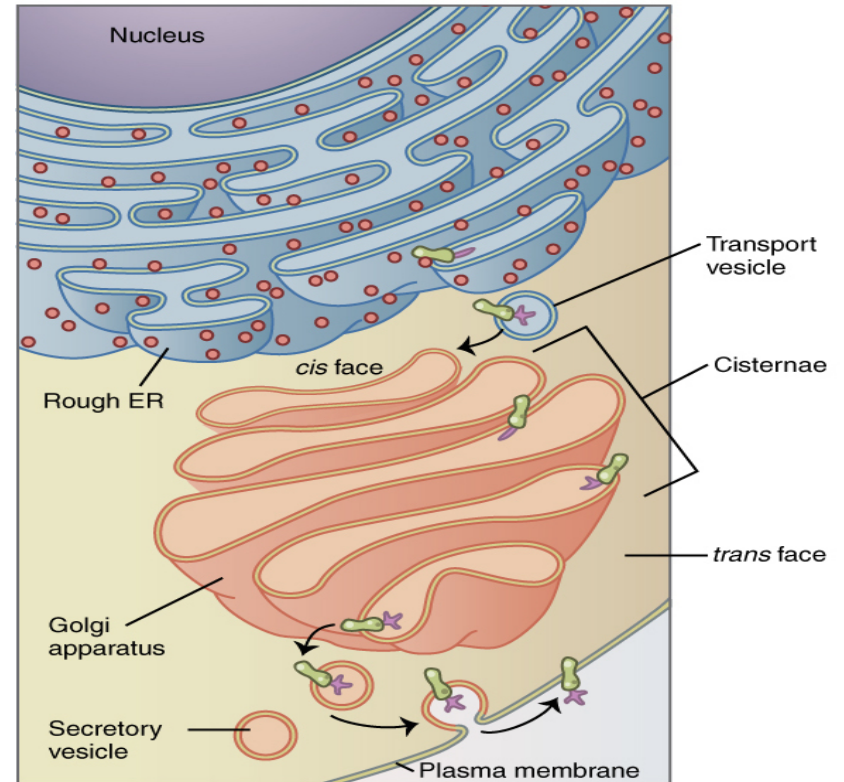
# Färdigt insulin lagras i de sekretoriska vesiklarna i form av hexamerer

- ✓ **Färdigt insulin lagras i de sekretoriska vesiklarna** i form av hexamerer där 6 insulinmolekyler binder till varandra med hjälp av zinkjoner som sitter i mitten. När insulinet ska utsöndras till blodet lossnar de olika insulinmolekylerna från zinkjonerna så att vi får 6 stycken fristående insulinmonomerer (enskilda insulinmolekyler).
- ✓ **Insulinmonomerer är ganska instabila** men när insulinmolekylerna ingår i en hexamer på detta sätt blir de mycket stabilare.



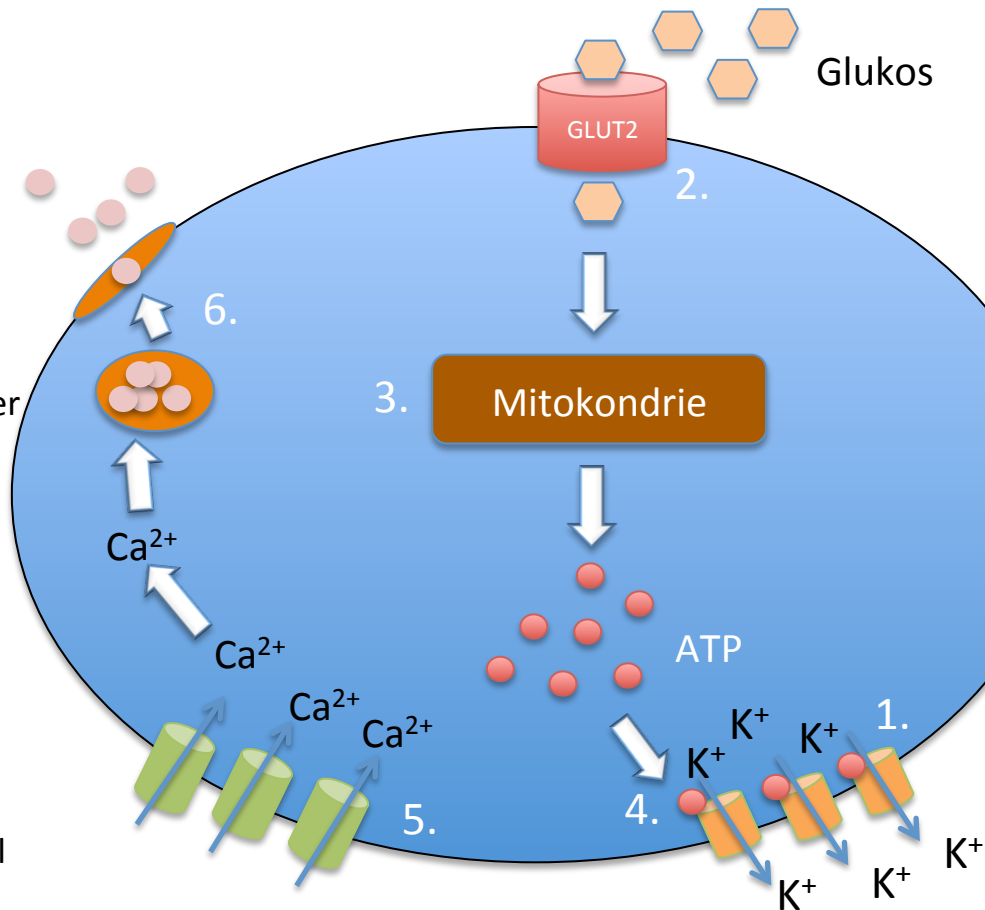
# Utsöndring av insulin genom exocytos

- ✓ **I golgiapparaten paketeras** insulinet i sekretoriska vesiklar. Vesiklarna bildas genom att delar av golgiapparatsens membran "knoppas av".
- ✓ **De sekretoriska vesiklarna** stannar kvar i cytoplasman ända tills de blir aktiverade.
- ✓ **När blodsockret höjs ökar glukoskoncentrationen** även i betacellerna. Det aktiverar vesiklarna som då åker ut mot cellmembranet.
- ✓ **Vesiklarna sammansmälter med cellmembranet** och utsöndrar sitt innehåll till cellens utsida (både insulinmolekylerna och de avklippta C-peptiderna utsöndras). Denna process kallas för exocytos.

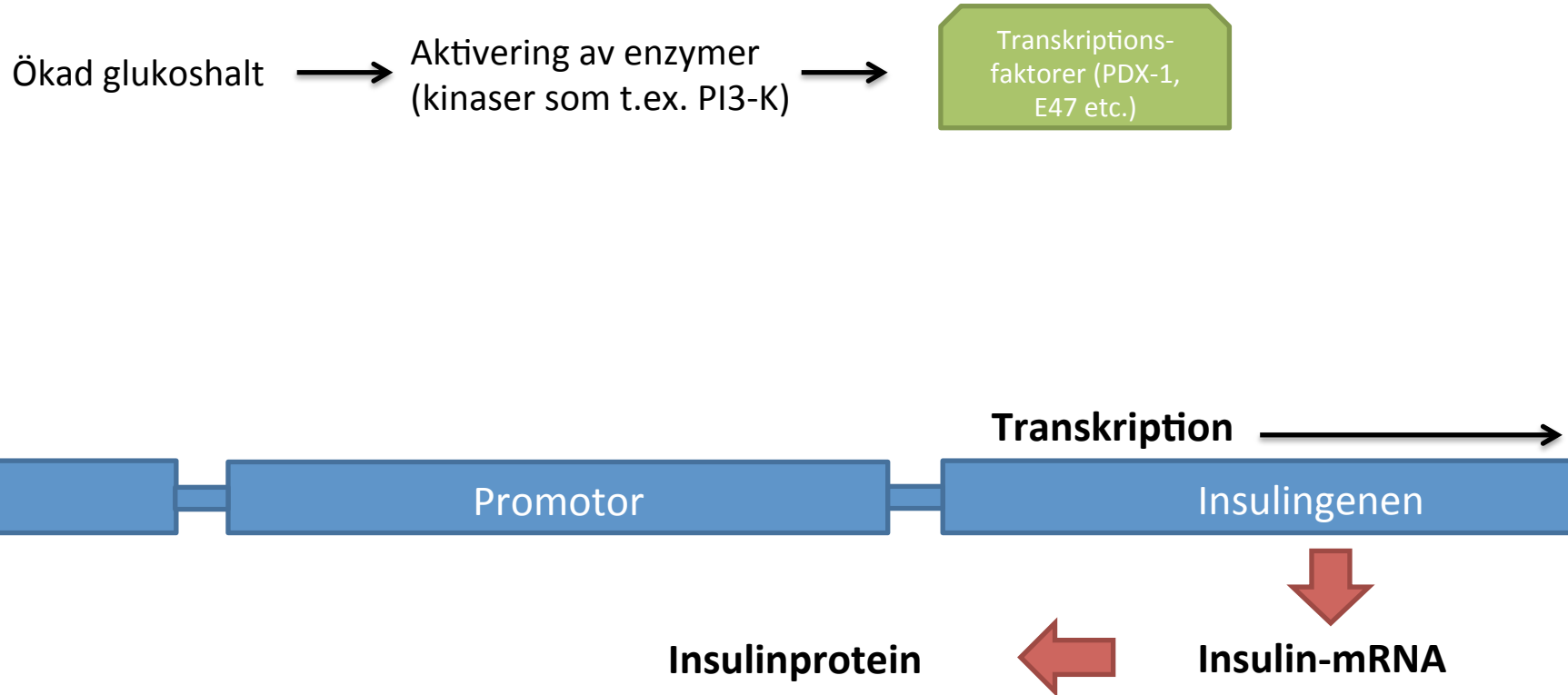


# Utsöndringen av insulin styrs av glukoshalten

1. **Kaliumjoner,  $K^+$** , åker ut genom kaliumkanaler vilket gör insidan mer negativ. Det håller kalciumkanalerna (de gröna) stängda.
2. **Om glukosnivån ökar** i blodet kommer mycket glukos transporteras in i bukspottkörtelns betaceller (diffusion genom GLUT2).
3. **Glukosen oxideras** i cellens mitokondrier och ATP bildas.
4. **ATP har förmåga** att stänga kaliumkanaler. Desto högre halt ATP desto fler kanaler stängs. Insidan blir p.g.a. detta mer positiv (depolariserad).
5. **Kalciumkanaler**, som är spänningsstyrda, öppnas och kalcium strömmar in i cellen.
6. **Kalcium påverkar** insulinfyllda vesiklar som genom exocytos frisätter insulin till blodet.

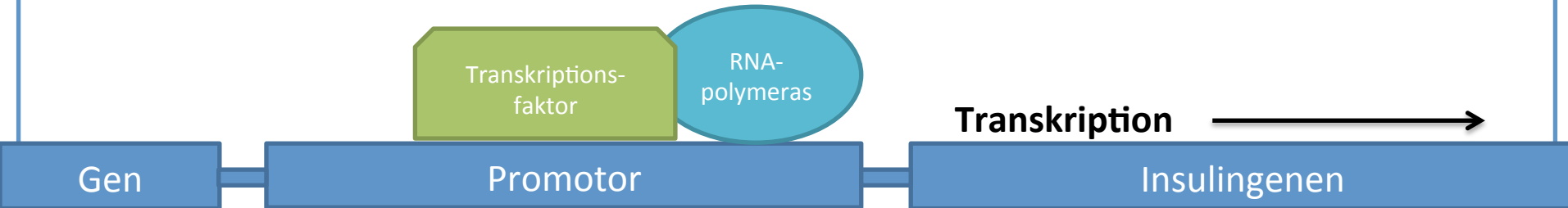


# Förhöjd glukoshalt ökar också transkriptionen av insulingenen



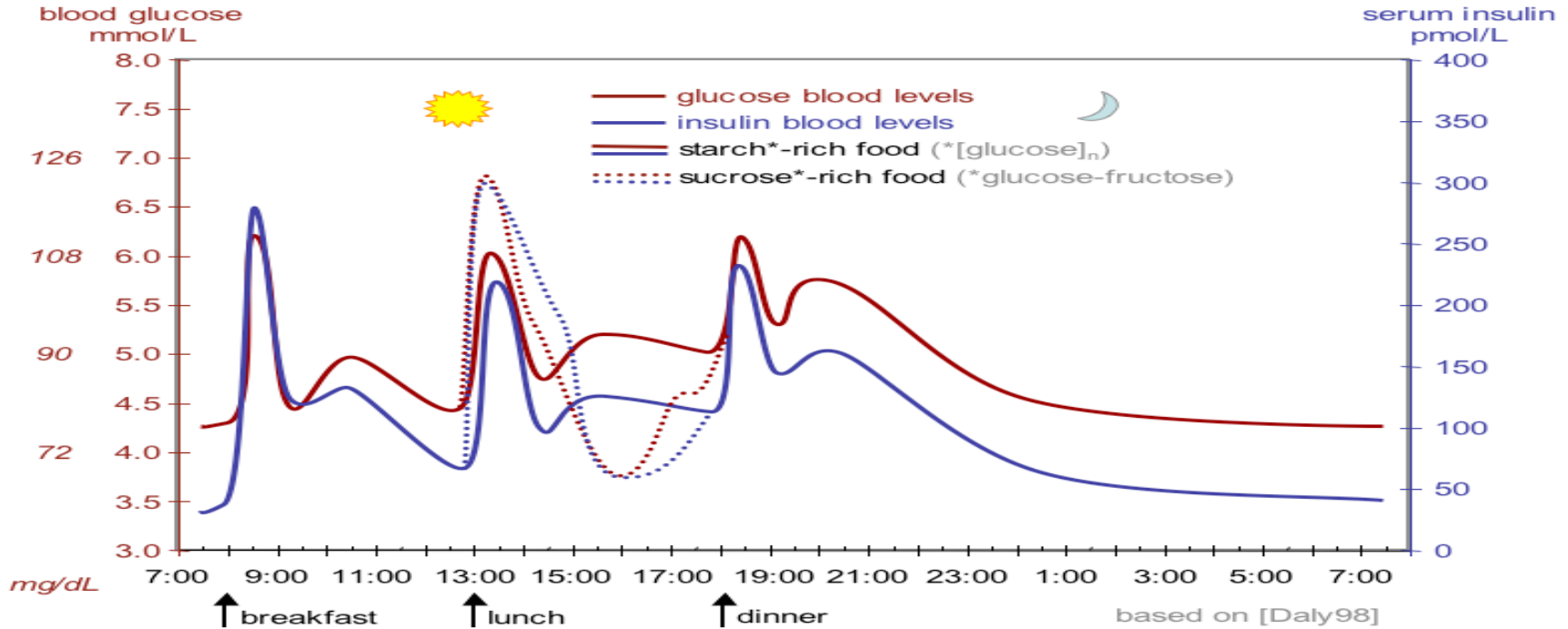
# Promotorn

- ✓ **Promotorn är en DNA-sekvens** som sitter alldeles före genen. Till promotorn kan transkriptionsfaktorer + RNA-polymeraset binda. RNA-polymeraset åker längs med DNA-molekylen ända tills den träffar på en transkriptionsfaktor. RNA-polymeraset binder till transkriptionsfaktorn och börjar sedan transkribera den aktiverade genen. RNA-polymeraset transkriberar enbart gener som har blivit aktiverade av transkriptionsfaktorer.





# Högt blodsocker leder till hög insulinhalt



Bildkälla: "Suckale08 fig3 glucose insulin day" by Jakob Suckale, Michele Solimena - Solimena Lab and Review Suckale Solimena 2008 Frontiers in Bioscience PMID 18508724, preprint PDF from Nature Precedings, original data: Daly et al. 1998 PMID 9625092. Licensed under CC BY-SA 3.0 via Wikipedia - [https://en.wikipedia.org/wiki/File:Suckale08\\_fig3\\_glucose\\_insulin\\_day.png#/media/File:Suckale08\\_fig3\\_glucose\\_insulin\\_day.png](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Suckale08_fig3_glucose_insulin_day.png#/media/File:Suckale08_fig3_glucose_insulin_day.png)

# Högt blodsocker leder till mycket insulin

Mycket glukos i blodet



Mycket glukos åker in i bukspottkörtelns celler



Många kaliumkanaler stängs



Mycket ATP bildas i bukspottkörtelns celler



Mycket positiv laddning i cellen vilket aktiverar många kalciumkanaler



Mycket kalcium åker in i cellen

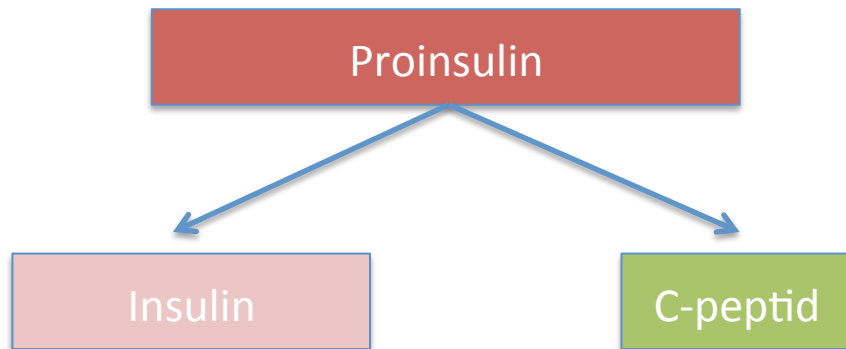


Hög insulinhalt i blodet



Många vesiklar tömmer ut sitt insulin i blodet

# Mätning av både insulin- och C-peptid-koncentrationen kan ge oss mer information



- ✓ **Proinsulin ger upphov till både insulin och C-peptid** och båda utsöndras från betacellerna till blodet genom exocytos. Vet vi koncentrationen av C-peptid i blodet vet vi även hur mycket insulin kroppen har producerat. Genom att mäta nivån av insulin vet vi den totala mängden insulin i blodet (oavsett om insulinet kommer från bukspottkörtelns celler eller från injicering av insulin. Om vi även mäter nivån av C-peptid i blodet kan vi få ett mått på hur mycket insulin kroppen själv har producerat eftersom injicering av insulin inte tillför något C-peptid. Hög insulinnivå men låg C-peptidnivå indikerar att personen har injicerat mycket insulin.

# Uppgift:

En person har lätt huvudvärk, känner sig yr etc. Blodsockret mäts och det visar sig vara lågt. Personens nivå av både insulin och C-peptid mäts och det visar sig att insulinnivån är hög medan nivån av C-peptid är mycket låg. Förklara detta!

## Svar:

Personen producerar nästan inget eget insulin eftersom då skulle nivån av C-peptid vara hög. Personen har däremot injicerat för mycket insulin vilket leder till det låga blodsockret och de olika symtomen.

# Uppgift:

En person har huvudvärk, känner sig yr etc. Blodsockret mäts och det visar sig vara mycket lågt. Personens nivå av både insulin och C-peptid mäts och det visar sig att både insulinnivån och nivån av C-peptid är mycket hög. Förklara detta!

## Svar:

Eftersom nivån av C-peptid är mycket hög vet vi att den höga insulinnivån inte beror på exogen tillförsel av insulin. Personens bukspottkörtel producerar alltså för mycket insulin utifrån behovet vilket leder till det låga blodsockret. Detta kan bero på en tumör i bukspottkörtel och därför bör personen genomgå fler undersökningar.

Se gärna fler filmer av Niklas Dahrén:

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

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

