

Mecanismos moleculares que intervienen en la regulación de la síntesis de insulina por glucosa

Sumiko Morimoto Martínez¹

Estructura de la insulina. La insulina es una hormona de naturaleza proteica con un peso molecular aproximado de 6000 daltones. Está formada por 2 cadenas polipeptídicas, la cadena A formada por 21 aminoácidos (aa) y la cadena B constituida por 30, estas cadenas están conectadas por 2 enlaces disulfuro intermoleculares entre el aminoácido 7 de cada una de las cadenas y el 20 de la cadena A con el 19 de la cadena B y un enlace intramolecular en la cadena A, entre los aminoácidos 6 y 11. En la *figura 1* se muestra de manera esquemática la estructura de la insulina.

La síntesis de la insulina. La insulina es sintetizada por las células β del islote pancreático, como una preprohormona que es procesada después de su traducción, para dar una molécula biológicamente activa. El precursor de la insulina es una cadena polipeptídica de ~9000 daltones, llamado proinsulina. El producto inmediato de la traducción del RNA mensajero (RNAm) de la proinsulina, es un péptido de 11,500 daltones. Este precursor ha sido llamado preproinsulina; el cual consta de un péptido señal de 24 aa, seguido por la cadena B, un péptido conector (péptido C) que contiene cerca de 30 aa y finalmente la cadena A.¹ La preproinsulina recién sintetizada y empaquetada dentro de gránulos secretores, es procesada durante su viaje a través del retículo endoplásmico y el aparato de Golgi. El péptido señal actúa como

una contraseña que dirige el transporte de la proteína naciente desde los ribosomas hasta el retículo endoplásmico (RE). Este proceso involucra la interacción con una partícula de reconocimiento citosólica (SRP), la cual causa una asociación del complejo proteína-ribosoma, con el receptor a SRP presente en el RE, durante esta transferencia, una peptidasa remueve el péptido señal, convirtiendo la preproinsulina en proinsulina. La proinsulina se mueve a través de la formación de vesículas, desde el retículo endoplásmico hasta el aparato de Golgi. La conversión de insulina y péptido C, tiene lugar en el complejo de Golgi por efecto de dos endopeptidasas. El péptido C es co-secretado con la insulina.²

Regulación de la síntesis de insulina. La regulación de la secreción de insulina implica eventos no solamente a nivel génico, sino que intervienen también eventos de conductancia iónica, segundos mensajeros y de tipo metabólico. Los aspectos génicos tienen que ver con la regulación de la expresión del gen, así como con el procesamiento del RNAm y su posterior traducción a proteína. Los eventos relacionados con la conductancia iónica tienen que ver de manera muy importante con la presencia de diferentes tipos de canales iónicos en la célula β y su función en la movilización de ciertos iones importantes en la secreción de insulina. Los segundos mensajeros y los productos del metabolismo de la glucosa y otros secretagogos participan de manera conjunta pues el metabolismo de estas moléculas lleva a la producción de segundos mensajeros que participan en la cascada de eventos que llevan a la secreción de la insulina.

La biosíntesis y secreción de la insulina por las células β pancreáticas es regulada por una gran variedad de factores incluyendo a la glucosa, algunos aminoácidos, neurotransmisores y hormonas. Entre

¹ Laboratorio de Hormonas Esteroides. Departamento de Biología de la Reproducción. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Correspondencia:

Dra. Sumiko Morimoto Martínez. Laboratorio de Hormonas Esteroides. Departamento de Biología de la Reproducción. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga No. 15 Col. Sección XVI. Tlalpan, D.F. CP 14000. Tel. 55-73-12-00 Ext. 2414.

los diversos elementos capaces de estimular la secreción de insulina, la glucosa es fisiológicamente el más importante.¹ Se sabe que el estímulo que promueve la liberación de insulina es el metabolismo de la glucosa u otros nutrientes secretagogos, lo que provoca la secuencia de eventos que acoplan al cierre de canales de K⁺ regulados por ATP con la liberación de insulina; proceso en el que los cambios en la concentración citoplásmica de Ca²⁺ en las células β , es esencial.^{3,4}

La regulación de la síntesis de la insulina por glucosa, se lleva a cabo en diferentes niveles:

Regulación de la concentración del RNAm de insulina. El control a largo plazo de la producción de insulina está mediado por los cambios en las concentraciones de RNAm. De esta manera la célula β puede restablecer rápidamente los almacenamientos de insulina, permitiéndole responder a cambios en los niveles de glucosa en sangre a lo largo del día y al mismo tiempo tiene la capacidad de adaptarse a cambios dietarios a largo plazo o a periodos de ayuno. Los mecanismos involucrados en la modulación del RNAm de la insulina han sido estudiados *in vitro*, en sistemas de cultivo. En uno de los primeros estudios, la incubación de islotes de ratón por varios días en altas concentraciones de glucosa resultó en un incremento dramático en los niveles de RNAm. En islotes de humanos y de rata, los efectos en el incremento del RNAm de insulina fueron observados después de 4 horas de incubación con altas concentraciones de glucosa.⁵ Otros nutrientes y hormonas que regulan los niveles de RNAm de la insulina son la L-leucina y su producto metabólico 2-cetoisocaproato, ambos

incrementan el RNAm de la insulina en islotes aislados de rata, lo que enfatiza el papel del metabolismo mitocondrial en la generación de señales que controlan la transcripción del gen de insulina.⁶

Regulación de la vida media del mensajero. La glucosa también tiene efecto sobre la vida media del RNAm de la insulina. Estos efectos fueron observados midiendo la tasa de decaimiento del RNAm de insulina marcado con ³H-uridina en islotes incubados en presencia y ausencia del inhibidor transcripcional, actinomicina D. El RNAm de la insulina se encontró relativamente estable, con una vida media de 30 h. Esta vida media fue casi tres veces más larga en islotes cultivados con 17 mM de glucosa, comparados con 3.3 mM de glucosa.⁶ También los glucocorticoides tienen efecto sobre la vida media del mensajero de la insulina. La dexametasona desestabiliza el RNAm de la insulina, regulando así negativamente la expresión del gen de insulina en células HIT T15 y en preparaciones de islotes que han sido disgregados.⁷

Regulación de la iniciación de la traducción del RNAm de la preproinsulina. Un análisis de la distribución celular del RNA mensajero de la preproinsulina en islotes pancreáticos de rata, sugiere que la glucosa incrementa la tasa de iniciación de la traducción. La exposición de islotes a glucosa, en concentraciones mayores de 3.3 mM, resultó en un incremento en la transferencia del RNAm de insulina desde el citoplasma a las fracciones subcelulares que contienen ribosomas y polisomas.²

Regulación de la translocación de la cadena de preproinsulina naciente mediada por la partícula de reconocimiento citosólica (SRP). Investigaciones sobre traducción *in vitro* en homogenados de islotes indican que la estimulación de la producción de preproinsulina por glucosa, puede ser el resultado de un incremento en la asociación del complejo de iniciación con el receptor a SRP. La adición de receptor a SRP purificado de páncreas de perro a homogenados de islotes, incrementa la incorporación de la tirosina-I¹²⁵ a la preproinsulina. Esta respuesta fue aún mayor cuando los islotes se incubaron en glucosa 16.7 mM; lo que indica que en islotes estimulados con glucosa la SRP puede ser alterada estructuralmente, aumentando la interacción con su receptor.²

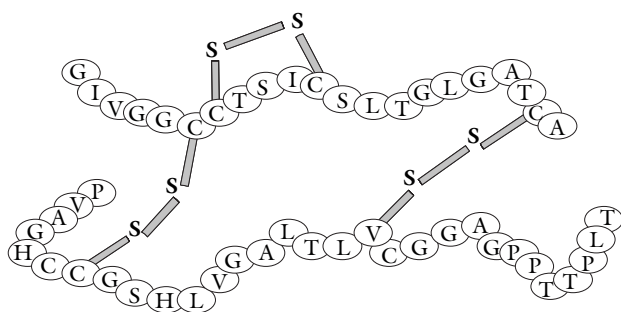


Figura 1. Secuencia de aminoácidos y estructura de la insulina humana.

Regulación de la elongación de la cadena naciente de preproinsulina. La tasa de elongación traduccional de la preproinsulina puede ser regulada específicamente por glucosa en una forma dosis dependiente desde 0 a 5.6 mM. Esto ha sido mostrado en experimentos sobre la biosíntesis de proinsulina bajo condiciones en las que la elongación es la etapa limitante, por ejemplo en presencia de bajas concentraciones de cicloheximida. La síntesis de proinsulina fue estimulada por glucosa a concentraciones superiores a 5.6 mM, la síntesis de otras proteínas no fue afectada por glucosa. La estimulación tiene lugar sin ningún cambio en la distribución intracelular del RNAm de la preproinsulina, lo que sugiere un incremento en la tasa de elongación de la cadena polipeptídica².

El estudio de los diferentes niveles de regulación de la síntesis y secreción de insulina por glucosa contribuirá a un mayor conocimiento de los mecanismos fisiopatogénicos involucrados y al diseño racional de estrategias terapéuticas para enfermedades como la diabetes.

REFERENCIAS

1. Feling P and Bergman M (1995). The endocrine pancreas: Diabetes mellitus. In: Feling P Baxter JD and Frohman A (Eds). *Endocrinology and Metabolism*. 3th edn. McGraw Hill. New York. 1107-1250.
2. Bailyes EM, Guest PC, Hutton JC (1992). Insulin synthesis. In: Ashcroft FM and Ashcroft SJH (Eds). *Insulin: Molecular biology to pathology*. IRL Press, New York. 64-92.
3. Jones PM, Persaud H. Protein kinases, protein phosphorylation and the regulation of insulin secretion from pancreatic b-cells. *Endocrine Rev*. 1998; 19: 429-61.
4. Pertusa JAG, Sánchez-Andrés JV, Martín F, Soria F. Effects of calcium buffering on glucose induced insulin release in mouse pancreatic islets: an approximation to the calcium sensor. *J Physiol* 1999; 520: 473-83.
5. Philippe J, Pacheco I, Meda P. Insulin gene transcription is decreased rapidly by lowering glucose concentrations in rat islets cells. *Diabetes* 1994; 43:523-8.
6. Docherty K, Clark AR. Nutrient regulation of insulin gene expression. *FASEB J* 1994; 8: 20-7.
7. Philippe J, Missotten M. Dexamethasone inhibits insulin biosynthesis by destabilizing insulin messenger ribonucleic acid in hamster insulinoma cells. *Endocrinology* 1990; 127:1640-5.