

# Repercusión de las alteraciones en los mecanismos de señalización del receptor de insulina

## RESUMEN

La fosforilación de la subunidad  $\beta$  del receptor de insulina, inducida principalmente por la insulina, inicia señales complejas en cascada al interior de la célula, para ejercer los múltiples efectos que le permiten a la célula su actividad biológica: el metabolismo de la glucosa, la regulación del transporte de iones y aminoácidos, el metabolismo de lípidos, la síntesis de glucógeno, la transcripción genética, la formación de mRNA, la síntesis y degradación de proteínas, así como la síntesis de DNA. Por lo tanto, una modificación en cualquiera de las numerosas proteínas, iones y enzimas que participan en los relevos de las vías de señales de la insulina, puede alterar el metabolismo de la glucosa, lo cual ha dificultado encontrar un solo estado fisiopatológico como causa de la diabetes mellitus tipo 2. A pesar de los avances en el estudio de esta enfermedad, el control de la glucosa no es suficiente por sí mismo para detener el deterioro orgánico derivado de la diabetes, lo que indica que el trastorno en las señales de comunicación está directamente involucrado en el funcionamiento celular en conjunto. De tal forma, el mejor entendimiento de las vías de comunicación de la insulina llevará a nuevos tratamientos del trastorno en la respuesta a esta hormona.

## SUMMARY

Phosphorilation of subunit  $\beta$  from insulin receptor induced mainly by insulin, it begins a series of intracellular complex signaling in cascade. Through this way establish multiple effects, which permits to the cell initiate its biological activity. This activity include the glucose metabolism, the regulation of ions and amino acids transport, lipids metabolism, glycogen synthesis, genetic transcription, mRNA expression, synthesis and degradation of proteins, as well as synthesis of DNA. Therefore, a modification in anyone of the proteins involved in the insulin signaling, can take place a dysfunction in the glucose metabolism. The impaired glucose can be due because there are many proteins, ions and enzymes that participate in the downstream pathways of the insulin signaling, it has become difficult to find a single pathophysiologic level as cause of diabetes. In spite of the advances in the study of this disease, it has been reached the conclusion that the glucose control is not enough to impede the complications that characterize to type 2 diabetes, since the organic worsening does not stop, which indicates that insulin signaling dysfunction is directly involved in all cellular process, and a better understanding in the communication ways of this hormone will take to new forms of treatment to impaired insulin response.

Comunicación con:  
Marcelino  
Hernández-Valencia.  
Tel. y fax:

(52) 5627 6913.

Dirección electrónica:

mhemandezvalencia@prodigy.net.mx

## Introducción

La acción de la insulina en las células se pudo entender mejor después de identificar que el receptor de insulina es una proteína tirosina cinasa, que responde a la unión de un ligando (en este caso insulina) para enlazar iones fosfatos, los cuales son transferidos por el trifosfato de adenosina (*adenosine-triphosphate, ATP*) hacia los aminoácidos de tirosina del receptor de insulina locali-

zados en la subunidad  $\beta$ . Esto provoca que el receptor sufra un cambio conformacional y se active para enviar señales complejas en cascada al interior de la célula a través de la actividad de la tirosina cinasa, que se inicia con la autofosforilación de los sustratos intracelulares del receptor de insulina para ejercer alguno de los múltiples efectos biológicos, como el transporte de glucosa al interior de la célula.<sup>1</sup> La acción de la insulina incluye el metabolismo de la glucosa, regulación

## Palabras clave

- ✓ insulina
- ✓ resistencia a la insulina
- ✓ diabetes mellitus tipo 2

## Key words

- ✓ insulin
- ✓ insulin resistance
- ✓ type 2 diabetes mellitus

del transporte de iones y aminoácidos, metabolismo de lípidos, síntesis de glucógeno, transcripción genética, síntesis y degradación de proteínas, formación de mRNA, así como síntesis de DNA (figura 1).

El efecto de la insulina fue descrito hace 50 años, al observar que la insulina aumentaba la permeabilidad de la membrana celular permitiendo el ingreso de la glucosa a la célula. Pero fue el descubrimiento del receptor de la insulina en 1971, el que dio inicio al estudio de las bases moleculares de la acción de la insulina.<sup>2,3</sup> Hasta la actualidad, los mecanismos moleculares propuestos para explicar la acción de la insulina no proveen una explicación completa, sin embargo, se ha tratado de entender mejor los mecanismos por los cuales la insulina regula el metabolismo de la glucosa a través de las señales de comunicación de la insulina.

## Unión insulina-receptor

El receptor de insulina es una glucoproteína compuesta de dos subunidades alfa ( $\alpha$ ) y dos beta ( $\beta$ ), enlazadas covalentemente por puentes disulfuro para formar un complejo heterotetramero, con peso molecular total aproximado de 460 kDa, estimado por electroforesis en gel de poliácridamida con dodecil sulfato de sodio (*sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel, SDS-PAGE*). La subunidad  $\alpha$  es de naturaleza extracelular y contiene los sitios de unión para la insulina, mientras que la subunidad  $\beta$  tiene una pequeña porción extracelular, una región transmembranal y una región intracelular que efectúa la actividad de proteína tirosina cinasa regulada por insulina.<sup>4,5</sup>

Una vez que la insulina es secretada por las células beta del páncreas, llega a través de la circulación general a todos los tejidos que contienen receptores de insulina para responder a su estímulo. La insulina se une al receptor, en la subunidad  $\alpha$ , iniciando así el cambio conformacional que moviliza el trifosfato de adenosina hacia la subunidad  $\beta$  intracelular. La unión del trifosfato de adenosina al aminoácido lisina activa la fosforilación del receptor, iniciando así la actividad proteína cinasa del receptor, permitiendo la autofosforilación de los sustratos proteicos intracelulares que darán continuidad a las señales de la insulina.<sup>6,7</sup>

Existen otras sustancias conocidas como factores de crecimiento insulinoide (IGF-1, IGF-2), que pueden unirse al receptor de insulina y estimularlo, y aunque tienen poca afinidad con la subunidad  $\alpha$ , dicha unión es posible debido a que la concentración circulante de factor de crecimiento insulinoide es aproximadamente 100 veces mayor que el de la insulina, por lo que existe el potencial suficiente para que IGF-1 se una y actúe a través del receptor de insulina.<sup>8,9</sup>

## Sustratos del receptor de insulina

Una vez que el receptor de insulina se ha fosforilado, se forman los sustratos del receptor que dan continuidad a la cascada intracelular en la vía de comunicación. Actualmente se conocen cuatro sustratos del receptor de insulina: SRI-1, SRI-2, SRI-3 y SRI-4, los cuales han sido encontrados en el modelo murino, y sólo los dos primeros han sido aislados en el humano. Además, existe un homólogo distante conocido como GAB-1. SRI-1 es una proteína citoplasmática con peso molecular de 131 kDa, aunque en SDS-PAGE tiene un aparente peso molecular de 160 kDa, y después de la autofosforilación adquiere un peso de 185 kDa. Se han encontrado funciones específicas de SRI-1 y SRI-2 tanto en la especie humana como en la murina; SRI-3 y SRI-4 aún están en investigación en el modelo murino.<sup>10,11</sup> Estos sustratos son las primeras proteínas que se modifican al fosforilarse el receptor de insulina por efecto de la insulina, por lo tanto, tienen un papel crítico en las señales de comunicación intracelular y representan un elemento clave en la acción de la insulina y el factor de crecimiento insulinoide.

La modificación sufrida por los sustratos del receptor de insulina se debe a la autofosforilación de los aminoácidos de tirosina, que sirven como moléculas adhesivas que incrementan la afinidad con la cual los sustratos del receptor de insulina se unen a otras moléculas de señales; por lo tanto, cada tirosina autofosforilada se une a una molécula específica dentro de las señales de la insulina.<sup>12</sup> A través de estas vías son activados los complejos proteicos formados y varios puntos de la señalización intracelular de la insulina, mecanismo que podría proporcionar una potencial explicación para la diversidad de las señales que envía la insulina.

## Activación de fosfatidilinositol 3-cinasa

Después de la autofosforilación de los sustratos del receptor de insulina, la principal vía de comunicación activada en forma de cascada por la insulina es la activación de la enzima fosfatidilinositol 3-cinasa (PI 3-cinasa). La activación de PI 3-cinasa autofosforila al inositol, que actúa como mensajero intracelular, lo cual ocasiona cambios intracelulares de las proteínas, estimulación del crecimiento, utilización de glucosa por la célula, síntesis de glucógeno, lípidos y proteínas, y modulación de expresión de genes.<sup>13,14</sup>

## Transportadores de glucosa

La glucosa es la principal fuente de energía para la mayoría de los tejidos; el cerebro necesita glucosa constantemente y las bajas concentraciones en sangre pueden causar trastornos como pérdida

de la conciencia y la muerte. Por el contrario, elevadas concentraciones de glucosa por tiempo prolongado pueden ocasionar ceguera, falla renal, enfermedad cardíaca y neuropatía. Con base en el riesgo para presentar estas complicaciones, las concentraciones de glucosa deben mantenerse dentro de los límites fisiológicos establecidos como normales.

En años recientes se han descubierto dos familias de moléculas transportadoras de glucosa en las células:

- Las transportadoras unidas al sodio, restringidas al intestino y al riñón, que llevan glucosa contra gradiente de concentración de glucosa.
- Las transportadoras de glucosa que facilitan la difusión de glucosa hacia el interior de la célula por gradiente de concentración. Este grupo está formado por cinco proteínas transmembrana: GLUT-1, GLUT-2, GLUT-3, GLUT-4 y GLUT-5, con distinta distribución en los tejidos, que diferencian su función.

Marcelino Hernández-Valencia.  
Alteraciones en la señalización del receptor de insulina

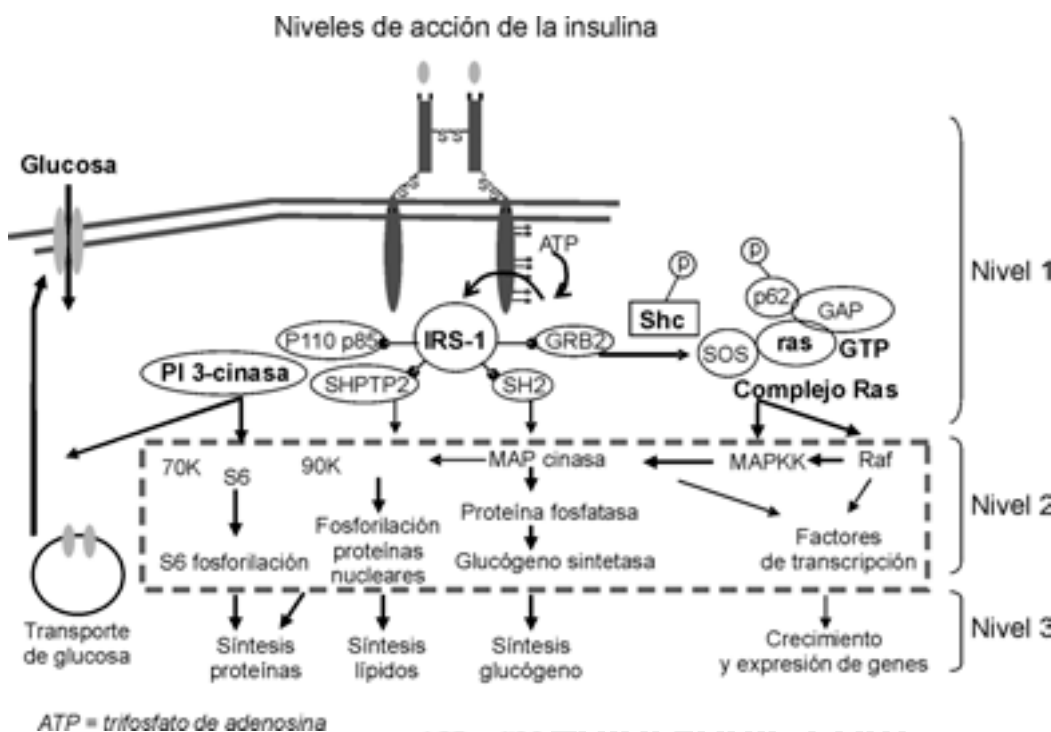


Figura 1. Niveles de acción de la insulina. Se muestra esquemáticamente el receptor de insulina con sus dos subunidades  $\alpha$  y dos subunidades  $\beta$ , el cual estimula a los sustratos del receptor de insulina para continuar su mensaje, ya sea estimulando a la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI 3-kinasa) o al complejo Ras. Con esto se ejerce el efecto de la insulina en tres niveles de acción, para finalmente desarrollar una actividad biológica

El movimiento intracelular de GLUT se inicia al terminar la activación de toda la vía de señalización de la insulina, lo que finalmente estimula a la molécula transportadora de glucosa e induce su movilización hacia la membrana celular, así como la unión y fusión de GLUT en la membrana celular.<sup>15,16</sup> Por lo tanto, las GLUT son las mediadoras finales del empleo de glucosa estimulada por insulina bajo circunstancias normales y, a su vez, sirven como limitantes de su uso.

## Repercusiones clínicas

Las señales de la insulina involucran la activación de múltiples vías de comunicación intracelular, por lo que una alteración en cualquiera de las proteínas participantes en estas señales puede llevar a un trastorno en el metabolismo de la glucosa. Esto ha dificultado encontrar un nivel fisiopatológico único como causa de diabetes, lo que se ha hecho manifiesto por los trastornos metabólicos descritos en los diferentes niveles moleculares estudiados, desde el receptor hasta el ingreso de glucosa a la célula.

Así, existen evidencias de que el crecimiento intrauterino depende de los factores de crecimiento insulinoide, ya que la ausencia del receptor de insulina permite el crecimiento fetal y el nacimiento a término, pero la supervivencia no va más allá de las 72 horas posnatales. Por otro lado, la ausencia del receptor de factores de crecimiento insulinoide puede permitir el crecimiento mediado por el receptor de insulina en respuesta a la unión de IGF-1. Esto sugiere que el receptor de insulina no es indispensable para el metabolismo durante la vida fetal, pero al parecer es esencial para el metabolismo de los nutrientes y de la glucosa en la vida neonatal.

Como causa de diabetes tipo 2 también se ha sugerido la ausencia de receptor de insulina en el hígado, que lleva a resistencia a la insulina en forma evolutiva. Lo anterior se ha confirmado en personas que han tenido mutaciones ocurridas en forma natural como consecuencia de síndromes genéticos.<sup>17,18</sup>

El siguiente nivel de afectación en la vía de señales de la insulina puede ser en los sustratos del receptor de insulina, ya que la falta de SRI-1 condiciona grave retraso del crecimiento fetal intrauterino con resistencia leve a la insulina. La

ausencia de SRI-2 se ha descrito como la causa de resistencia periférica a la insulina, así como del trastorno en el crecimiento de las células beta pancreáticas; estos hallazgos en SRI-2 muestran la historia natural de la diabetes mellitus tipo 2 y llevan a especular que SRI-2 deriva de un gen predisponente de diabetes. La ausencia de SRI-3 no ha mostrado genotípicamente algún efecto, mientras que la ausencia del SRI-4 se ha asociado con ligero retraso en el crecimiento fetal y resistencia a la insulina. La inactivación de GAB-1 tiene un fenotipo embriológico letal que sugiere una función en la vía del factor de crecimiento hepático, mayor que el representado por las señales de la insulina.<sup>19,20</sup>

Otra evidencia directa es la que muestra la hiperfunción de PI 3-quinasa como causa de diabetes, ya que en experimentos donde se realiza delección del gen que codifica la subunidad proteica 85 (p85 $\alpha$ ), se presenta hipoglucemia debido a un aumento en la utilización de glucosa por los tejidos sensibles a la insulina, lo que comprueba que p85 $\alpha$  tiene un efecto inhibitor sobre la actividad de la proteína quinasa, y que la ablación experimental incrementa la actividad catalítica enzimática, posiblemente mediante la asociación con otras proteínas reguladoras, por ejemplo las subunidades p50 y p55.

El decremento en la utilización de glucosa estimulado por insulina en el músculo esquelético de sujetos obesos y con diabetes, está asociado con un trastorno en la movilización de GLUT de las vesículas intracelulares a la membrana plasmática. Debido a que la concentración de GLUT es normal en el músculo de esos individuos, la mejor explicación para la resistencia a la insulina es que existe un defecto en las vías de señales de comunicación de la insulina que regulan la movilización del GLUT, aunque también pudiera atribuirse a un trastorno en la maquinaria molecular que directamente involucra el reclutamiento de GLUT, así como su movilización hacia la membrana celular y su fusión con ella. En el músculo esquelético, músculo cardíaco y tejido adiposo, GLUT-1 es la proteína transportadora que media la utilización de glucosa estimulada por insulina. Por lo tanto, la deficiencia de GLUT-1 resulta en retraso del crecimiento, hipertrofia cardíaca, disminución de la esperanza de vida, del contenido de tejido adiposo y de las concentraciones de triglicéridos, ácidos grasos libres y lactato posprandial.<sup>21,22</sup>

Aunque la disminución en la producción de GLUT no es la causa de resistencia a la insulina en pacientes obesos y diabéticos, el incremento de las concentraciones de GLUT en estas condiciones metabólicas pudiera tener una ventaja terapéutica, debido a que la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina aumentan por la sobreproducción de GLUT en músculo y tejido adiposo. El ejercicio físico estimula la movilización de GLUT hacia la membrana celular y aumenta la cantidad de moléculas transportadoras de glucosa en músculo esquelético, ya que las señales mediadoras del reclutamiento de GLUT inducido por el ejercicio físico son diferentes a las del reclutamiento inducido por insulina. De tal forma, la estimulación y la movilización de GLUT hacia la membrana celular inducidas por ejercicio físico, se presentan tanto en individuos sanos como en aquellos con diabetes, por lo que la actividad física regular disminuye el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 en sujetos con riesgo para esta enfermedad.

## Resistencia a la insulina

La determinación clínica de resistencia a la insulina sirve para evaluar la existencia de algún trastorno en cualquiera de estos relevos en la vía de señales de la insulina. Para identificar clínicamente a los pacientes con resistencia a la insulina, se han empleado diversas fórmulas en las que se consideran las concentraciones de insulina y de glucosa:

$$\text{índice de glucosa (mg/dL)} \div \text{insulina (mU/mL)}$$

Un resultado menor a 4.5 es indicativo de resistencia a la insulina. Con esta fórmula se puede diagnosticar el trastorno en 92 % de los casos.

Otra fórmula (con 87 % de efectividad diagnóstica) es la utilizada en el modelo mínimo (HOMA):

$$\text{glucosa (mmol)} \div \text{insulina (mU/mL)} \times 22.5$$

Donde un valor mayor de 5.2 es interpretado como resistencia a la insulina

Al parecer, la utilización de estas dos fórmulas en el mismo paciente mejora el valor diagnóstico de resistencia a la insulina.<sup>23,24</sup> Por lo tanto, el tér-

mino “resistencia a la insulina” debe entenderse sólo como un concepto, ya que no hay un método clínico o de laboratorio que pueda emplearse para asegurar que un individuo tiene resistencia a la insulina.

## Comentarios

El descubrimiento de la insulina dio inicio al estudio de los mecanismos moleculares y de las señales de comunicación intracelular de esta vía. Esta tarea ha representado un enorme esfuerzo por la complejidad del fenómeno, sin embargo, ha existido un sustancial progreso en el entendimiento de las señales de comunicación de la insulina para mediar el metabolismo de la glucosa. Un área de interés reciente es el estudio de las señales de la insulina y respuesta a la glucosa en los islotes pancreáticos, ya que han demostrado un trastorno en el patrón de secreción de insulina, con diferente respuesta a la insulina a la observada en las células del hígado, músculo y tejido adiposo.

Los estudios de fenotipo en ratones con deficiencia de receptor de insulina indican que son necesarios múltiples sustratos para mediar la acción de la insulina, información que orienta a pensar que las investigaciones en torno a los sustratos del receptor de insulina no han terminado. Además, las anormalidades en la movilización de GLUT-4 en músculo parecen resultar de defectos en las señales intracelulares.

De tal forma, un mejor entendimiento de las vías de comunicación de esta hormona llevará a nuevas formas de tratamiento de la resistencia a la insulina.

A pesar de los avances en el estudio de la diabetes, se ha llegado a la conclusión que el control de la glucosa no es suficiente para detener las complicaciones orgánicas derivadas de la enfermedad, lo que indica que el trastorno en las señales de comunicación están directamente involucradas en el funcionamiento intracelular, por lo que el buen control de la glucosa por sí mismo no limita las complicaciones a largo plazo de esta anormalidad metabólica. Todo ello hace evidente la necesidad de buscar nuevas estrategias que limiten en los órganos y tejidos, el deterioro generado por la diabetes.

Marcelino  
Hernández-Valencia.  
Alteraciones  
en la señalización  
del receptor de insulina

## Agradecimientos

La realización de este trabajo fue posible gracias al apoyo del Sistema Nacional de Investigadores y de la beca otorgada por el Instituto Mexicano del Seguro Social para realizar una estancia en investigación en la Clínica Joslin de la Universidad de Harvard, Boston MA.

## Referencias

1. Patti ME, Kahn CR. The insulin receptor - a critical link in glucose homeostasis and insulin action. *JBC Phys Pharm* 1998;9:89-109.
2. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. *Diabetes* 2005;54:1615-1625.
3. Fukui K, Wada T, Kagawa S, Nagira K, Ikubo M, Ishihara H, Kobayashi M, Sasaoka T. Impact of the liver-specific expression of SHIP2 (SH 2-containing inositol 5'-phosphatase 2) on insulin signaling and glucose metabolism in mice. *Diabetes* 2005;54:1958-1967.
4. Spaks LM, Xie H, Koza RA, Mynatt R, Hulver MW, Bray GA, Smith SR. A high-fat diet coordinately downregulates genes required for mitochondrial oxidative phosphorylation in skeletal muscle. *Diabetes* 2005;54:1926-1933.
5. Weiss R, Caprio S, Trombetta M, Taksali SE, Tamborlance WV, Bonadonna R.  $\beta$ -cell function across the spectrum of glucose tolerance in obese youth. *Diabetes* 2005;54:1735-1743.
6. Backer JM, Kahn CR, Cahill DA, Ullrich A, White MF. Receptor-mediated internalization of insulin requires a 12-amino acid sequence in the juxtamembrane region of the insulin receptor  $\beta$ -subunit. *J Biol Chem* 1990;265:16450-16454.
7. Coppack SW, Chinkes DL, Miles JM, Patterson BW, Klein S. A multicompartamental model of in vivo adipose tissue glycerol kinetics and capillary permeability in lean and obese humans. *Diabetes* 2005;54:1934-1941.
8. Tavaré JM, Siddle K. Mutational analysis of insulin receptor function: consensus and controversy. *Biochem Biophys Acta* 1993;1178:21-39.
9. De Meyts P, Urso B, Christoffersen CT, Shymko RM. Mechanism of insulin and IGF-1 receptor activation and signal transduction specificity. Receptor dimer cross-linking, bell-shaped curves, and sustained versus transient signaling. *Ann NY Acad Sci* 1995;766:388-401.
10. Araki E, Lipes MA, Patti ME, Bruning JC, Haag B, Johnson RS, Kahn RC. Alternative pathway of insulin signaling in mice with targeted disruption of the IRS-1 gene. *Nature* 1994;372:186-190.
11. Patti ME, Sun XJ, Bruening JC, Araki E, Lipes MA, White MF, Kahn RC. 4PS/Insulin receptor

substrate (IRS)-2 is the alternative substrate of the insulin receptor in IRS-1-deficient mice. *J Biol Chem* 1995;42:24670-24673.

12. Bellacosa A, Testa JR, Staal SP, Tsichlis PN. A retroviral oncogene encoding a serine-threonine kinase containing an SH-like region. *Science* 1991;254:274-277.
13. Kerouz NJ, Horsch D, Pons S, Kahn CR. Differential regulation of insulin receptor substrates-1 and -2 (IRS-1 and IRS-2) and phosphatidylinositol 3-kinase isoforms in liver and muscle of the obese diabetic (ob/ob) mouse. *J Clin Invest* 1997;100:3164-3172.
14. Horsch D, Kahn R. Region-specific mRNA expression of phosphatidylinositol 3-kinase regulatory isoforms in the central nervous system of C57BL/6J mice. *J Comp Neurol* 1999;415:105-120.
15. Kandel ES, Hay N. The regulation and activities of the multifunctional serine/threonine kinase Akt/PKB. *Exp Cell Res* 1999;253:210-229.
16. Hernández-Valencia M, Zárate A. El peso fetal al nacimiento como factor de riesgo predisponente para diabetes tipo 2 en la vida adulta. *Ginecol Obstet Mex* 2001;69:390-398.
17. Ludwig T, Eggenschwiller J, Fisher P, D'Ercole AJ, Davenport ML, Efstratiadis A. Mouse mutants lacking the type 2 IGF receptor (IGF2R) are rescued from perinatal lethality in IGF2 and IGF1r null backgrounds. *Dev Biol* 1996;177:517-535.
18. Hernández-Valencia M, Zárate A, Ochoa R, Fonseca ME, Amato D, Ortiz MJ. IGF-1, EGF and TGF- $\beta$  expression and their association with intrauterine fetal growth retardation, such as development during human pregnancy. *Diabetes Obes Metab* 2001;3:1-6.
19. Hernández-Valencia M, Jiménez-Chillaron JC, Reamer C, Fisher S, Joszi A, Hirshman M, et al. B-cell secretory dysfunction in the pathogenesis of low birth weight-associated diabetes. A murine model. *Diabetes* 2005;54:702-711.
20. Smith-Hall J, Pons S, Patti ME, Burks DJ, Yenush L, Sun XJ, Kahn R, White MF. The 60 kDa insulin receptor substrate functions like an IRS protein (pp60IRS3) in adipose cells. *Biochemistry* 1997;36:8304-8310.
21. Patti ME, Kahn CR. Transgenic animal models: insights into the pathophysiology of NIDDM. *Diabetes Rev* 1997;5:149-163.
22. Zárate A, Hernández-Valencia M, Tene CE. Impacto clínico de la resistencia a la insulina y la relación con la prevención de diabetes mellitus. *Gac Med Mex* 1998;134:647-649.
23. Padrón ML, Hernández MI, Cervera-Aguilar R, Ayala AR. Correlación de dos fórmulas para calcular insulinoresistencia. *Ginecol Obstet Mex* 2001;69:233-238.
24. Haffner S, González C, Mettinen H, Kennedy E, Stern M. A prospective analysis of the HOMA Model. *Diabetes Care* 1996;19:1138-1141. [\[11\]](#)