

Insulina

Ormone di natura peptidica

Prodotto dalle cellule β delle Isole di Langerhance

È il principale effettore del controllo della glicemia

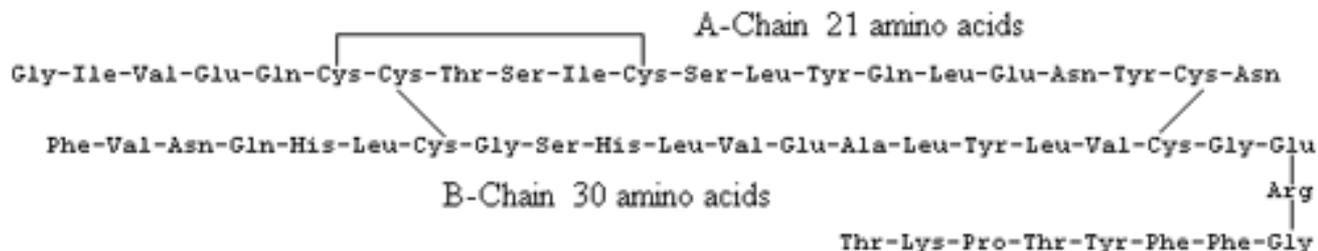
Alterazioni nel suo metabolismo sono causa di importanti alterazioni metaboliche (diabete)

Struttura

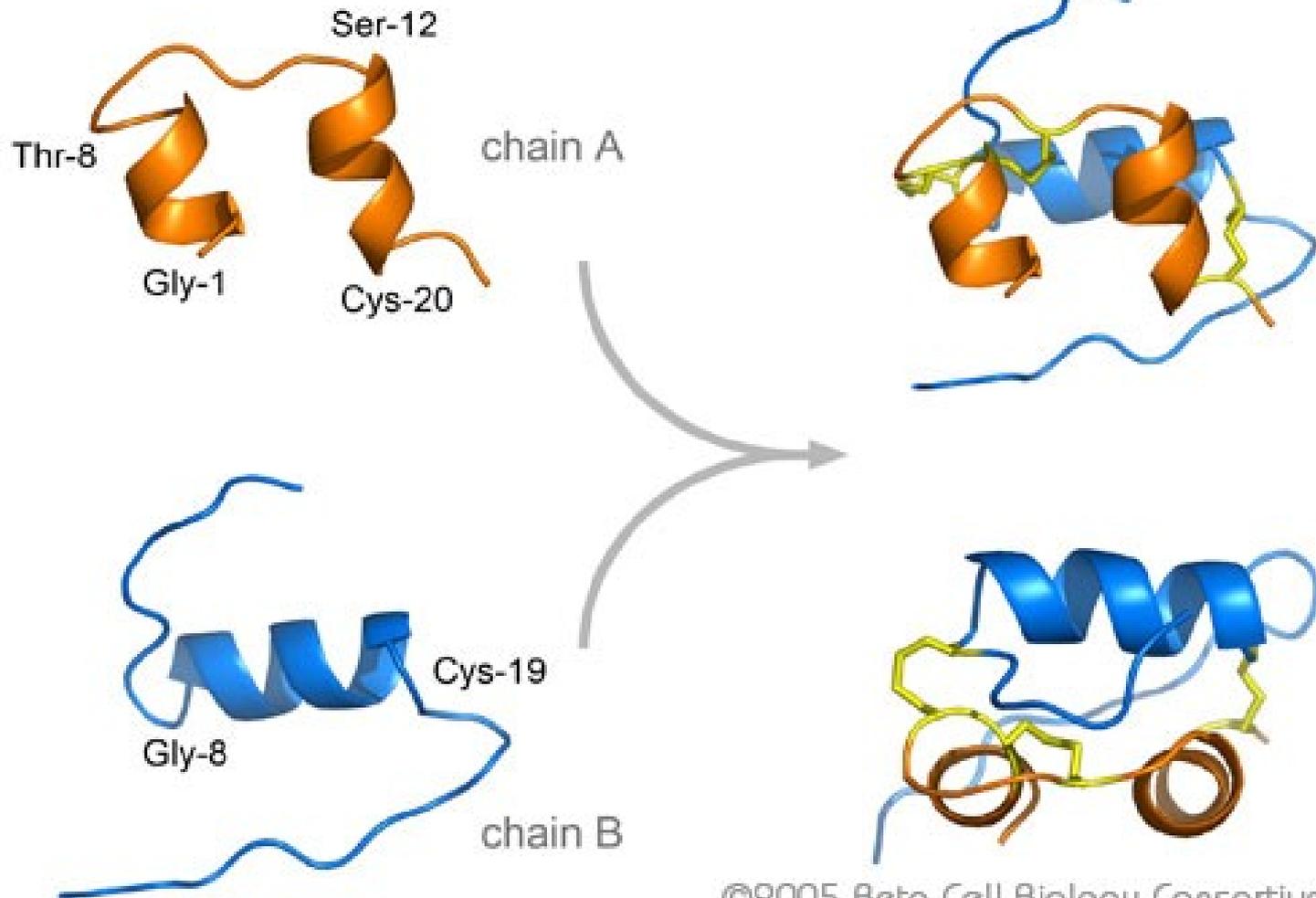
L'insulina circolante, in forma biologicamente attiva, è un monomero composto da due catene:

- Catena A: 21 aa
- Catena B: 30 aa

Tenute insieme da due ponti disolfuro (A7-B7 e A20-B19). La catena A contiene al suo interno un terzo ponte disolfuro (A6-A11).



Struttura 3D



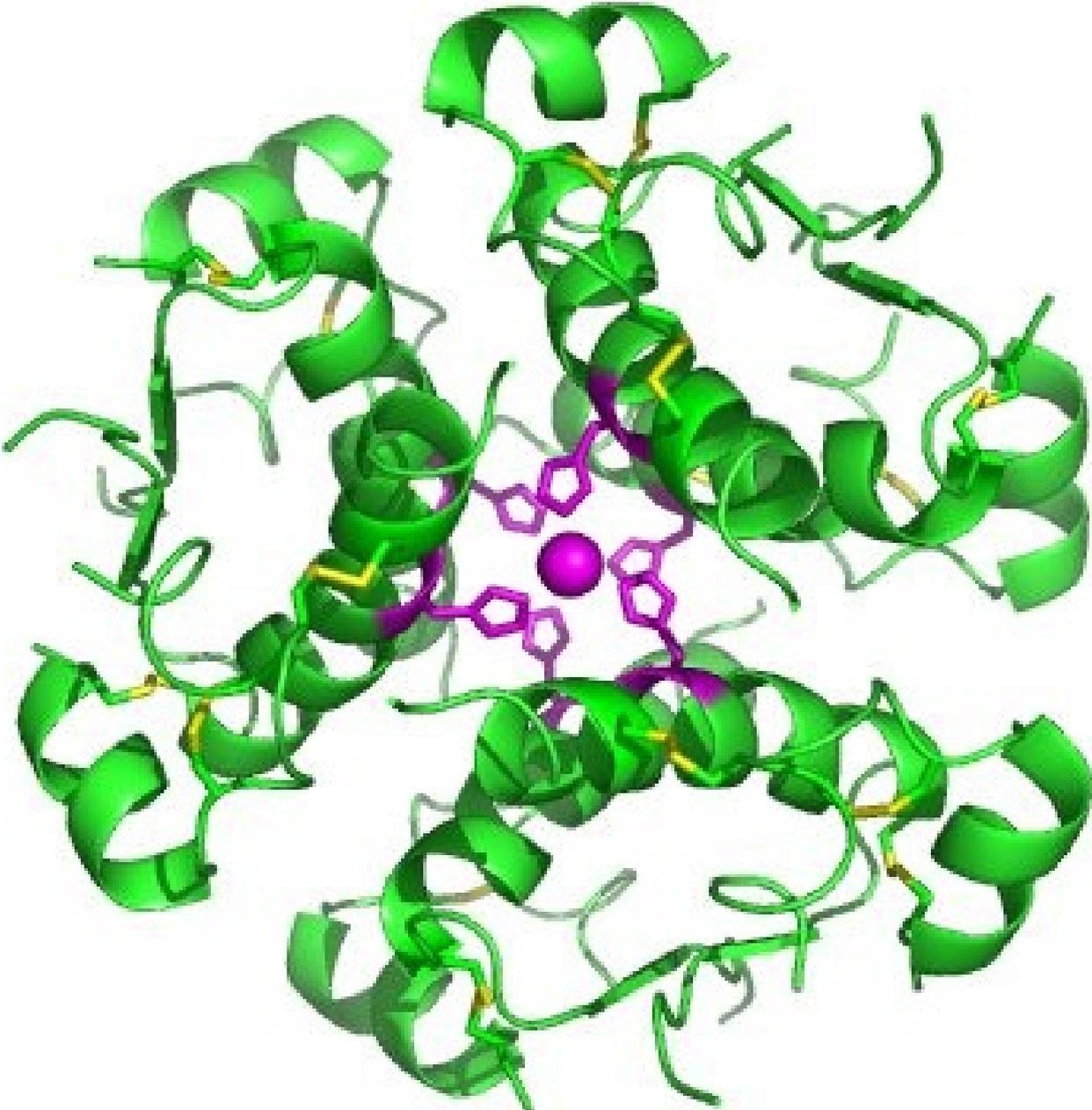
Insulina esamero

Lo stoccaggio della molecola avviene grazie alla formazione di un esamero biologicamente inattivo;

La modulazione della cinetica della reazione



ha una importanza fondamentale nella fisiologia e farmacologia dell'insulina.



Sintesi

Viene sintetizzata come pre-pro-insulina

In tale forma contiene 25 residui (signal peptide) che guida la molecola attraverso il RER

Il signal peptide viene rimosso e la molecola si trasferisce nel lume del RER come pro-insulina

Qui avviene il folding e la formazione dei ponti disolfuro

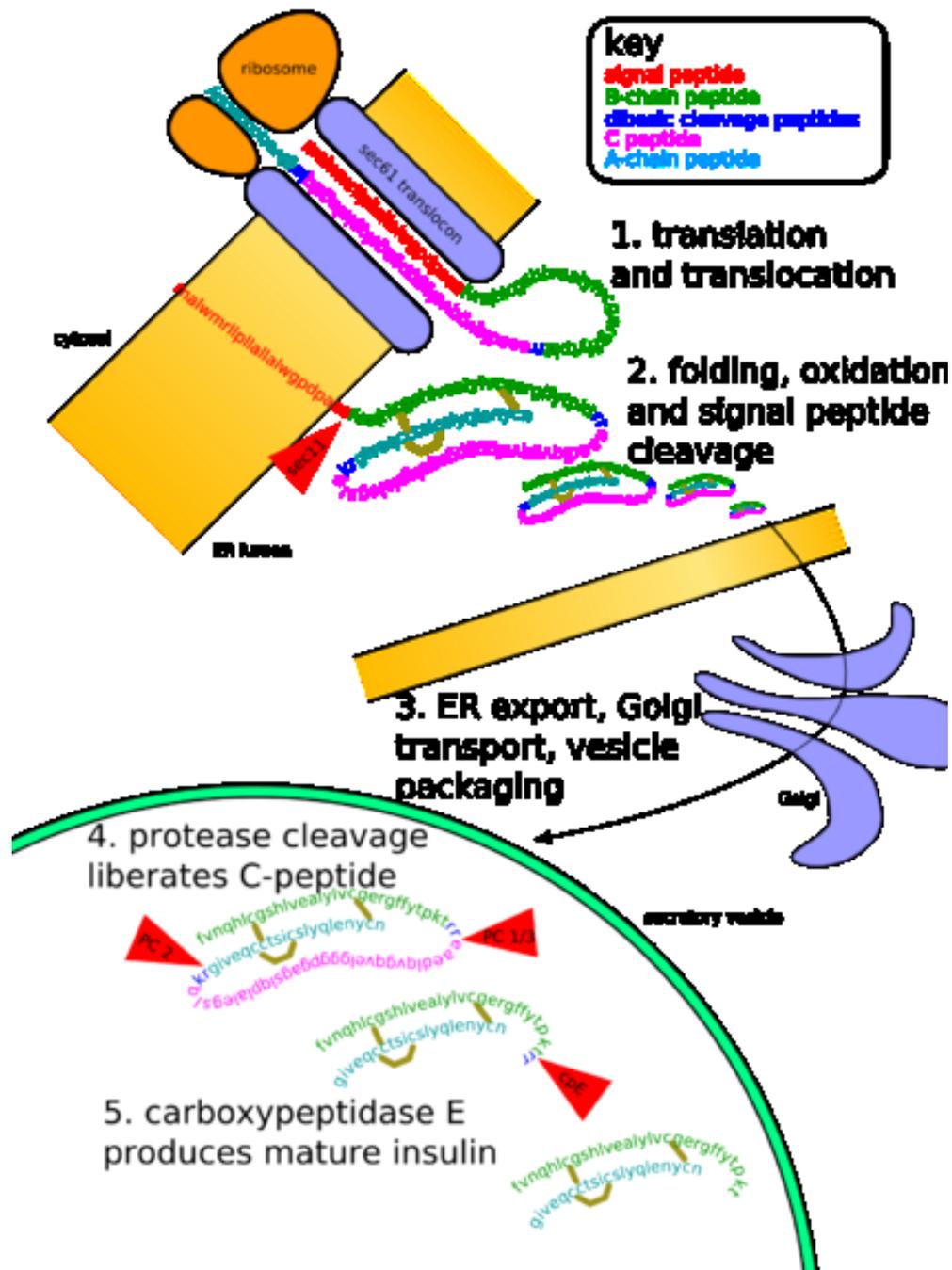
A questo punto viene trasferita e stoccata nel Golgi

Tempo totale circa 40-45 minuti

Sintesi

La pro-insulina viene convertita nella forma attiva da: proormone convertasi 1 e 2 (PC1 – 2) e dalla carbossipeptidasi E.

L'insulina viene immagazzinata in granuli, in attesa di essere secreta.



Punti di regolazione della sintesi

- Trascrizione del gene dell'insulina
- Stabilità del mRNA
- Traduzione dell'mRNA
- Modificazioni post-traslazionali

Secrezione

Dipende strettamente dai livelli di glucosio circolante

1. Il glucosio entra nelle cellule β tramite GLUT2;
2. Si attivano la glicolisi e la fosforilazione ossidativa, con produzione di ATP (incremento del rapporto ATP/ADP);
3. I canali ATP-dipendenti SUR1/kir6.2 per il K^+ si chiudono;
4. Le cellule diventano maggiormente positive (depolarizzazione)

5. Si aprono i canali del calcio voltaggio sensibili
6. Il calcio attiva la PLC, con formazione di DAG e IP3, che a loro volta causano un secondo aumento della $[Ca_2^+]_i$
7. Tale aumento causa il rilascio delle vescicole secretorie

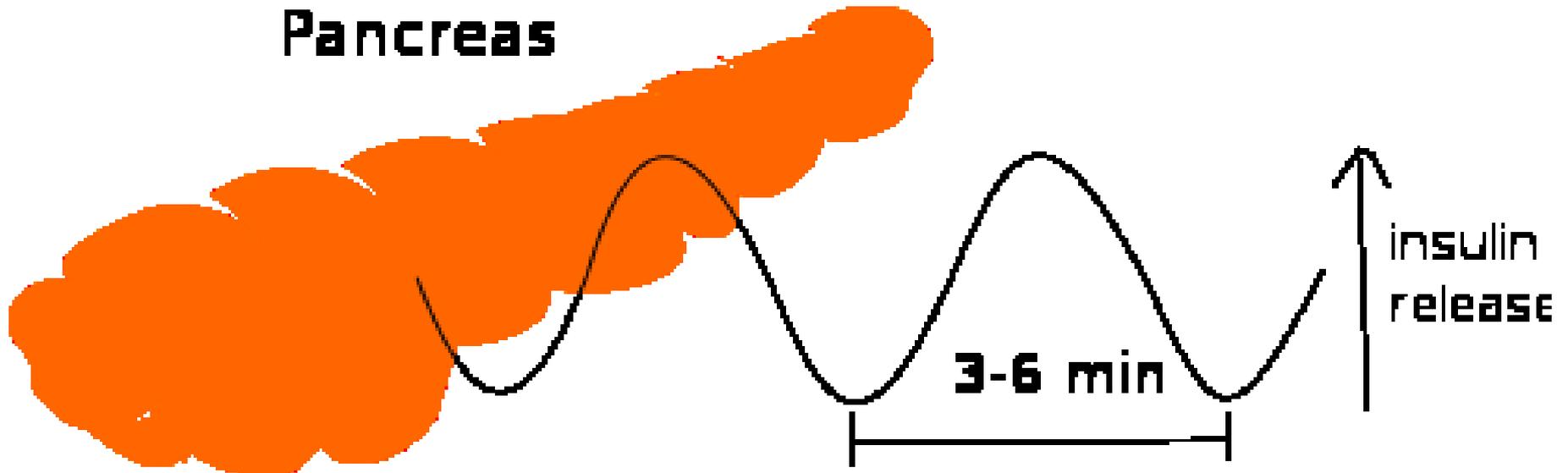
Il meccanismo primario della secrezione è modulato anche da:

↑ arginina, leucina, Ach, sulfonilurea, CCK, GLP-1 e GIP

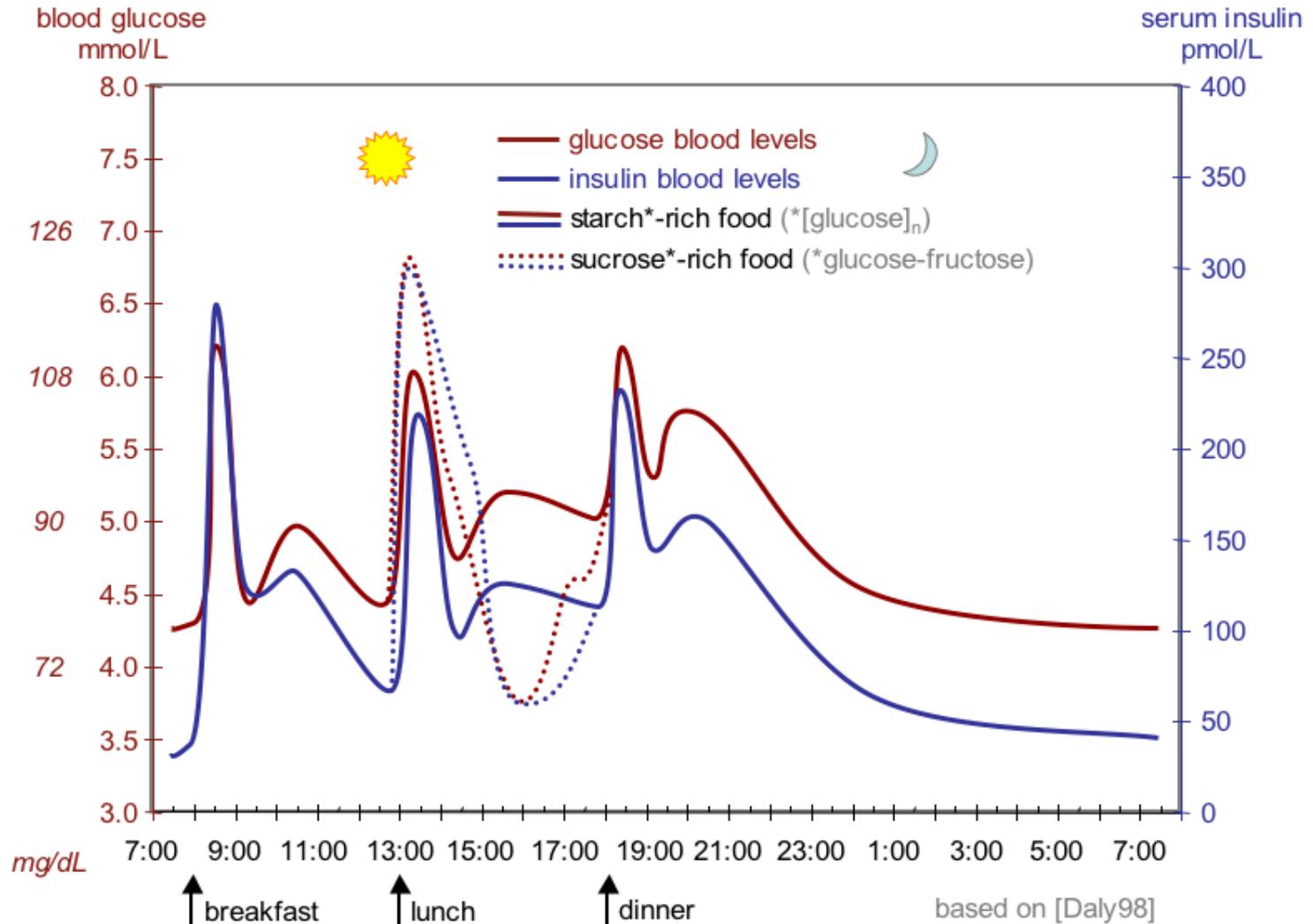
↓ noradrenalina

Secrezione oscillante

Pancreas



Insulinemia (uomo)



Recettori per l'insulina

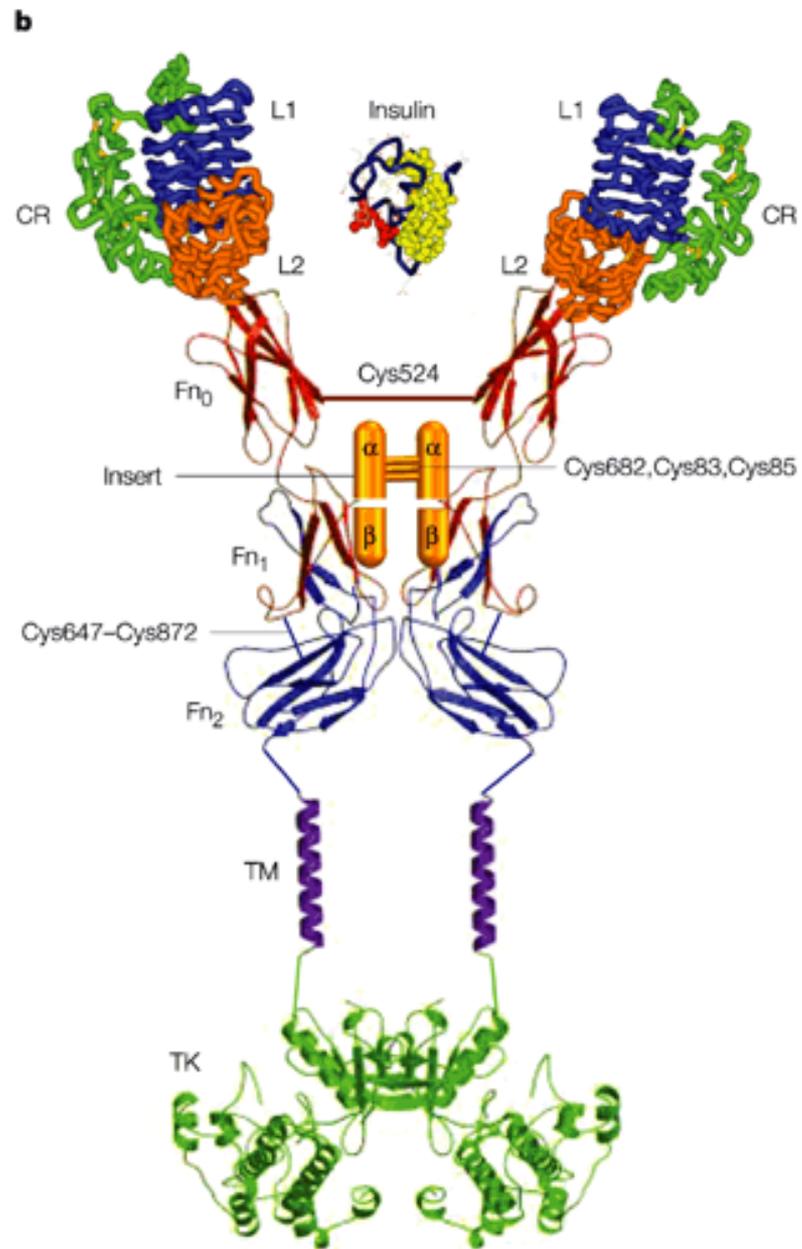
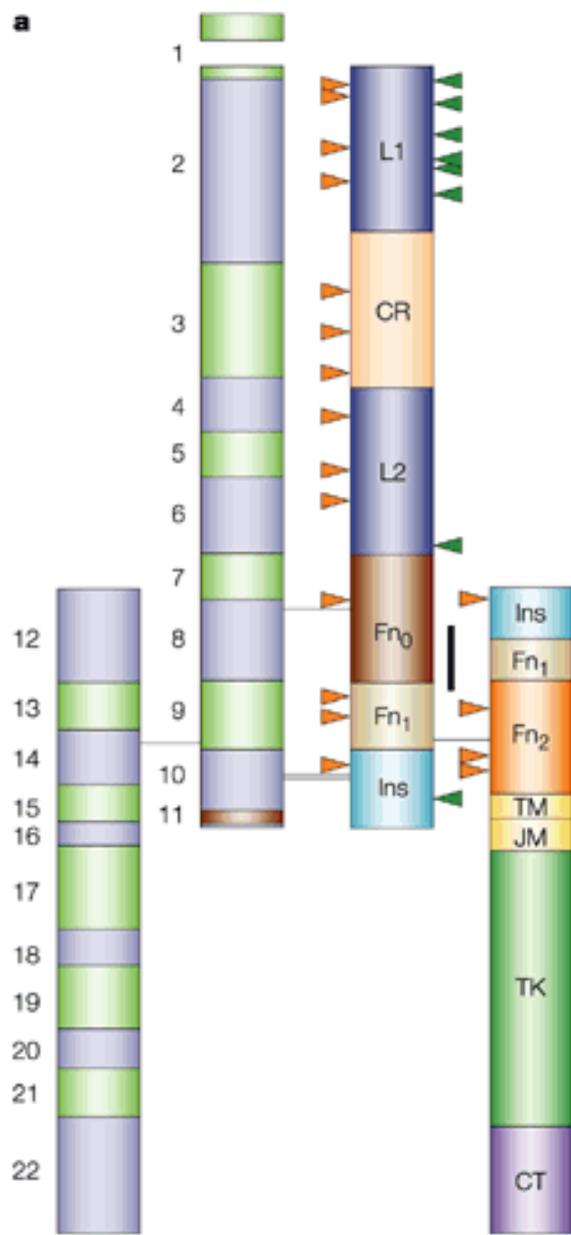
Molto importanti in fegato, tessuto muscolare e adiposo (in SNC ruolo specifico)

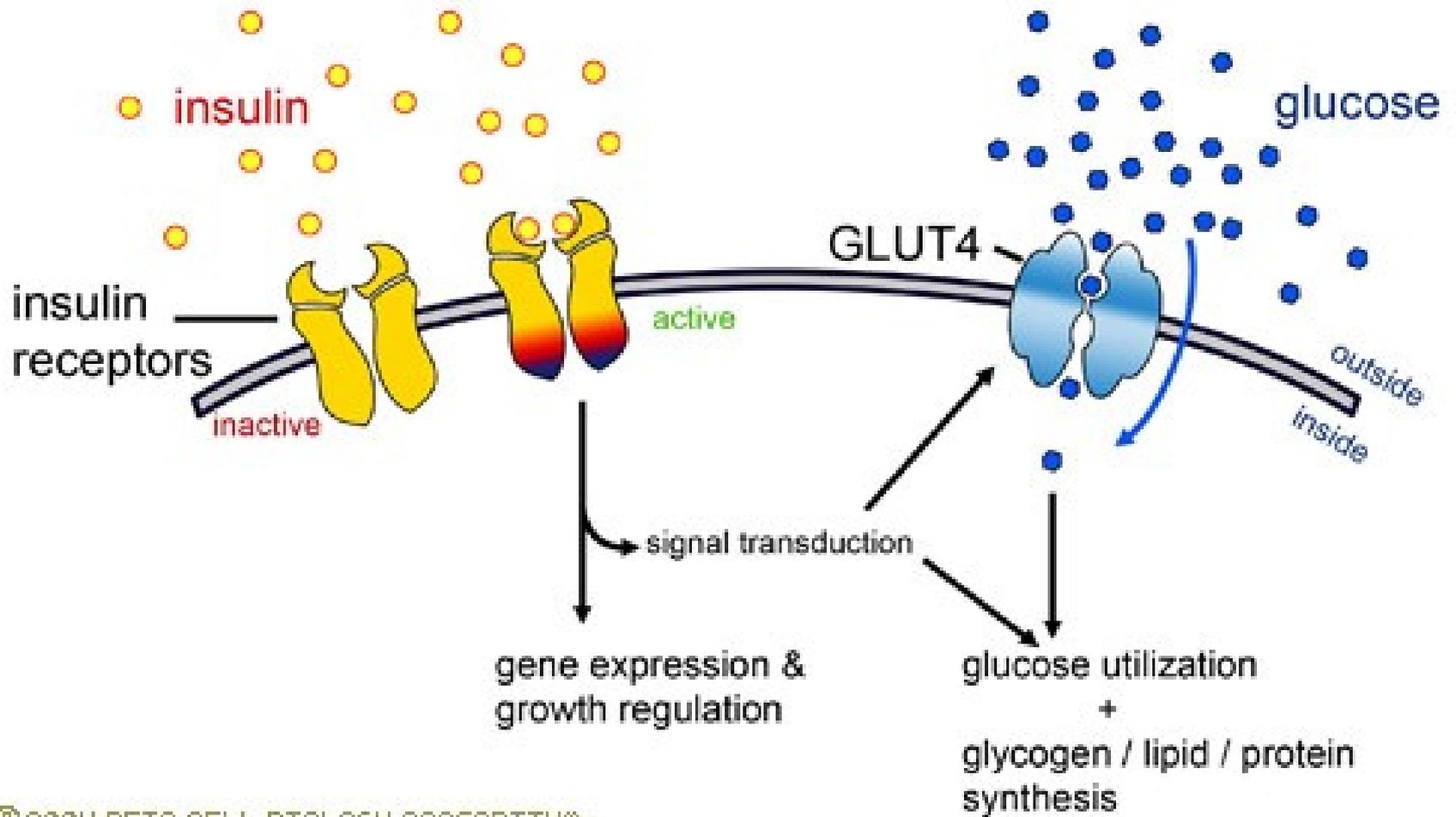
Sono attivati da insulina, IGF-I, IGF-II

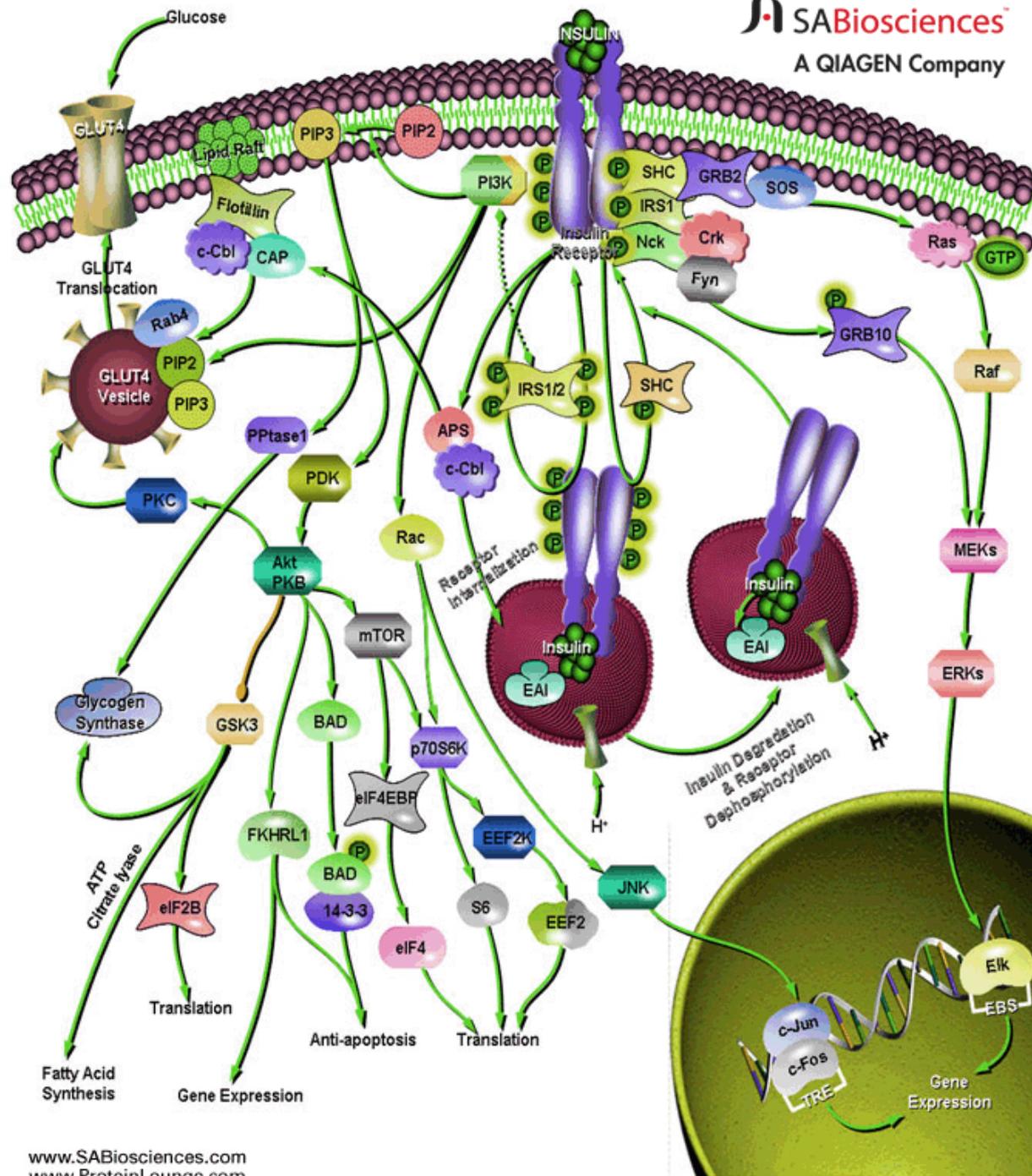
Appartengono alla classe dei recettori tirosin-chinasi

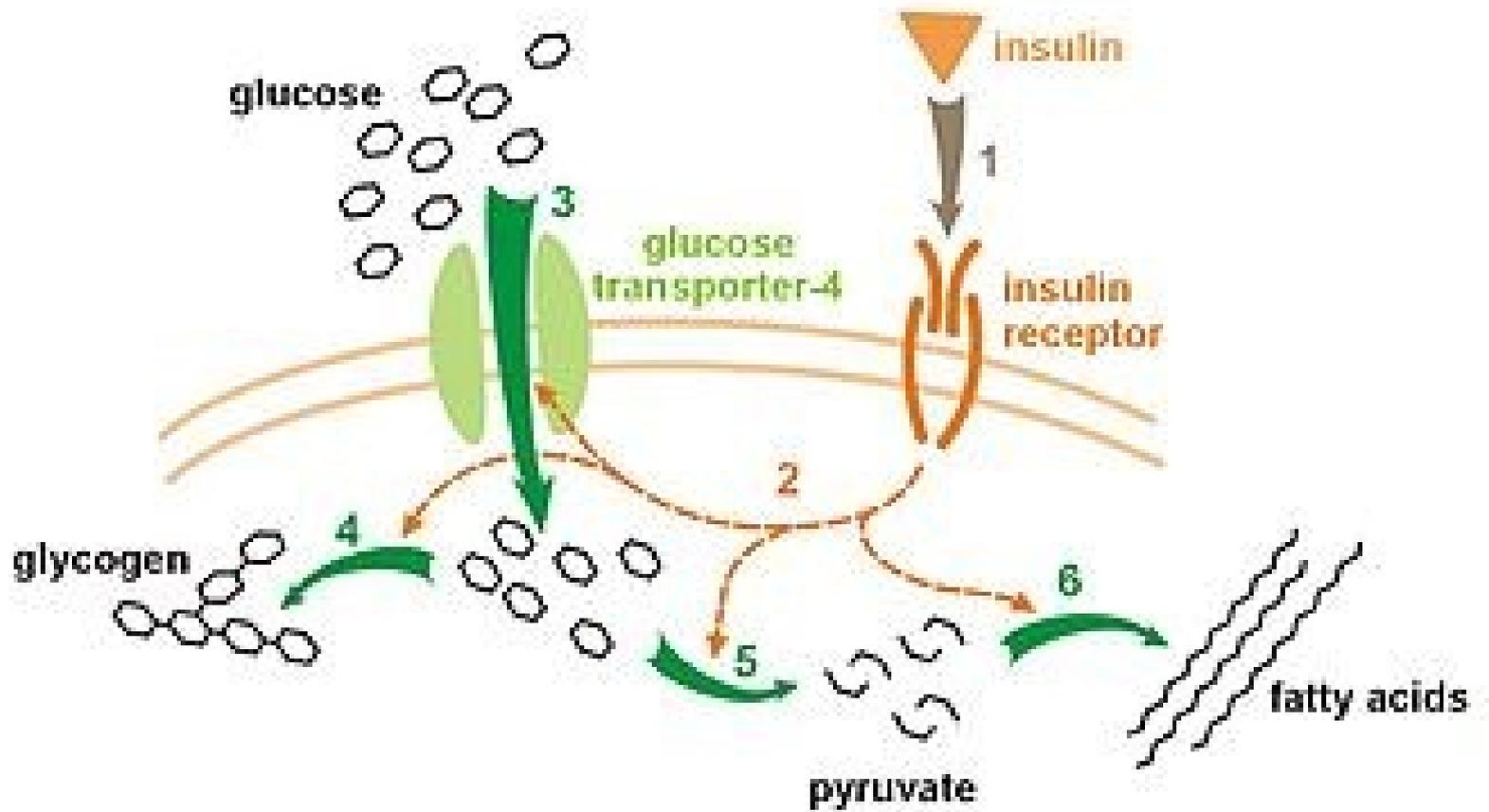
Lo splicing del gene *INSR* dà luogo alla produzione di IR-A ed IR-B.

- Il legame dell'insulina determina l'avvicinamento delle due subunità β e ne permette l'autofosforilazione.
- Viene attivata la proteina IRS-1 (Insuline Receptor Substrate) che attiva a sua volta l'enzima fosfoinositide 3 chinasi o PI3-K che attiva la [via Akt\mTOR](#). Tale via metabolica innesca meccanismi di sopravvivenza, di resistenza all'[apoptosi](#) e permette la proliferazione della cellula.
- PI3-K causa anche la fusione delle vescicole citoplasmatiche contenenti GLUT-4 con la membrana plasmatica, permettendo così alla cellula di assorbire più efficacemente il glucosio extracellulare.









Degradazione dell'insulina

- L'emivita dell'insulina = 4 – 6 minuti
- Degradata a livello epatico, dove il complesso ormone-recettore viene endocitato e idrolizzato dall'enzima insuli-degrading enzyme
- Escreta a livello renale

Effetti metabolici dell'insulina

Nel complesso ha un effetto IPOGLICEMIZZANTE

- Controlla assunzione di glucosio in fegato, tessuto muscolare ed adiposo (circa 2/3 della massa corporea)
- Aumenta la sintesi di DNA e la sintesi proteica (aumento uptake degli aa)
- Modifica l'attività (grado di fosforilazione) di numerosi enzimi

Vi metaboliche coinvolte

- Incremento della glicogenosintesi
- Decremento gliconeogenesi

- Diminuzione della mobilizzazione dei lipidi
- Incremento dell'esterificazione dei trigliceridi nel tessuto adiposo

- Diminuzione proteolisi

- Decremento autofagia
- Incremento uptake aminoacidi
- Incremento uptake del K^+
- Rilassamento pareti arteriose
- Aumento della secrezione gastrica di acido cloridrico
- Decremento della escrezione renale del sodio

Diabete mellito

Insieme di patologie caratterizzate da un incremento della glicemia

I tre sintomi tipici sono:

POLIURIA

POLIDIPSIA

POLIFAGIA

- Si riconoscono fondamentalmente due tipi di patologia:

DIABETE DI TIPO 1

DIABETE DI TIPO 2

Diabete di tipo 1

- Dovuto alla perdita di cellule β . Può essere immunomediato od idiopatico.
- Nell'uomo rappresenta circa il 10% delle forme di diabete
- Spesso affligge pazienti giovani (diabete giovanile)
- La risposta all'insulina è normale
- Spesso accompagnato da infezioni, gastropatie, endocrinopatie ed altre patologie

Diabete di tipo 2

- Dovuto ad insulinoresistenza

Comparison of type 1 and 2 diabetes		
Feature	Type 1 diabetes	Type 2 diabetes
Onset	Sudden	Gradual
Age at onset	Mostly in children	Mostly in adults
Body habitus	Thin or normal	Often obese
Ketoacidosis	Common	Rare
Autoantibodies	Usually present	Absent
Endogenous insulin	Low or absent	Normal, decreased or increased
Concordance in identical twins	50%	90%
Prevalence	~10%	~90%

Main symptoms of Diabetes

blue = more common
in Type 1

Central

- Polydipsia
- Polyphagia
- Lethargy
- Stupor

Eyes

- Blurred vision

Breath

- Smell of acetone

Systemic

- Weight loss

Respiratory

- Kussmaul breathing
(hyper-ventilation)

Gastric

- Nausea
- Vomiting
- Abdominal pain

Urinary

- Polyuria
- Glycosuria

