

Physiologische Glukoseregulation

P. Rösen

1.1	Adaptation des Glukosestoffwechsels an den Energieverbrauch und die Substratbereitstellung	4
1.1.1	Glykogen als Speicherform von Glukose.	4
1.1.2	Aufrechterhaltung der Normoglykämie bei Kohlenhydratmangel	6
1.2	Insulin: Struktur und Synthese.	8
1.2.1	Das Insulingen	9
1.2.2	Insulinopathien.	12
1.3	Die B-Zelle	12
1.4	Insulinrezeptorsignalkaskade	17
1.4.1	Glukosetransport.	20
1.4.2	Glykogensynthese	21
1.4.3	Proteinsynthese.	22
1.5	Glukagon als Gegenspieler des Insulin	22
1.5.1	Die Signalkette von Glukagon.	26
1.5.2	Physiologische Wirkungen von Glukagon.	26
1.5.3	Ketogenese	28
Literatur	29

1.1 Adaptation des Glukosestoffwechsels an den Energieverbrauch und die Substratbereitstellung

Die Regulation des Energiestoffwechsels ist ein komplexes Wechselspiel zwischen Hormonen, exogenen Nährstoffen und dem Austausch von Substraten mit dem Ziel, eine konstante und ausreichende Versorgung aller Organe des Körpers sicherzustellen. Insulin steuert sowohl in der Resorptions- wie der Postresorptionsphase als Schlüsselhormon den Austausch und die Verteilung von Substraten. Glukagon, Kortisol, Katecholamine und das Wachstumshormon spielen eine wesentliche Rolle für den Energiestoffwechsel in Zeiten eines akuten Glukosebedarfs, wie er bei Arbeitsbelastung, im Streß oder als Reaktion auf eine Hypoglykämie vorkommt. Wichtigste Organe für die Aufrechterhaltung der Energiehomöostase sind die Leber und die Niere auf Grund ihrer besonderen Fähigkeit, Glukose zu produzieren; das Gehirn, da es von Glukose als seinem wesentlichen Energiesubstrat abhängig ist; die Muskulatur und das Fettgewebe auf Grund ihrer Fähigkeit, auf Insulin zu reagieren und Glukose in Form von Glykogen und Fett zu speichern (s. Shulmann et al. 1997; Jungermann u. Möhler 1980).

1.1.1 Glykogen als Speicherform von Glukose

Glykogen stellt die wichtigste Speicherform für Kohlenhydrate dar. Es ist ein Makromolekül, dessen Äste über α -1,4- oder α -1,6-Bindungen miteinander verknüpft sind und das ein Molekulargewicht von 10^9 bis 10^{11} aufweist. Glykogen ist sehr hydrophil und speichert 1–2 g Wasser pro Gramm Glykogen. Daher ist die Energiespeicherung in Form von Glykogen relativ ineffizient und ergibt lediglich 1–2 Kalorien pro Gramm hydratisiertes Glykogen und nicht den theoretischen Wert von 4 cal/g.

Die höchste Priorität im Energiestoffwechsel nimmt die Sicherung der Substratzufuhr für die Funktionen des zentralen Nervensystems ein. Da das Gehirn nur geringe Vorräte an Glykogen und Triglyzeriden aufweist, ist es wesentlich von einer ausreichenden Substratbereitstellung durch die Leber (unter Umständen auch die Niere) abhängig. Postprandial und nach kurzer Nahrungskarenz be-

zieht das Gehirn fast seine gesamte Energie aus der Oxidation von Glukose. Da eine kontinuierliche Bereitstellung von Glukose für den Energiebedarf des Gehirns erforderlich ist, haben sich komplexe, teilweise redundante Mechanismen entwickelt, um den Blutzucker in einem engen Bereich zwischen 55 und 140 mg/dl zu halten. Niedrigere Glukosekonzentrationen beeinträchtigen die Funktionen des zentralen Nervensystems, höhere Konzentrationen sind mit einem Verlust des wertvollen Brennstoffes Glukose und mit der Entwicklung von diabetischen Spät komplikationen in Form von Vaskulopathien verbunden.

Drei Mechanismen tragen entscheidend zur Aufrechterhaltung der Normoglykämie nach Kohlenhydrataufnahme bei (DeFronzo 1988):

- Die Regulation der hepatischen Glukoseproduktion (Glukoneogenese),
- die Regulation der hepatischen Glukoseaufnahme (Glykogensynthese),
- die Regulation der Glukoseaufnahme durch periphere Gewebe, insbesondere den Skelettmuskel und das Fettgewebe.

Insulin ist das primäre Signal, das die Speicherung und den Stoffwechsel von Glukose steuert und damit zur Senkung der Glukosekonzentration im Blut führt. Obwohl Glukose den dominanten Mediator für die Insulinsekretion darstellt, ist diese Ausdruck einer komplexen Koordination vielfältiger Effektoren. Dies wird deutlich, wenn die Insulinantworten auf identischen Mengen an Glukose nach intravenöser und oraler Applikation verglichen werden (Tillil et al. 1988). Oral verabreichte Glukose verursacht eine wesentlich höhere Insulinfreisetzung als bei einer vergleichbaren Glykämie nach intravenöser Applikation. Die Ursache hierfür sind die Freisetzung von gastrointestinalen Mediatoren (Inkretinen) und Signale des zentralen Nervensystems (parasymphatische Innervation der B-Zelle), die die Insulinsekretion modulieren (Rasmussen et al. 1990). Der Anstieg des Insulins und der Glukosekonzentration in der Pfortader hemmen zusammen mit einer Verminderung des Glukagonspiegels die hepatische Glukoseproduktion, so daß Glukose netto durch die Leber aufgenommen wird. Nach Resorption einer Mahlzeit und Abfall der Plasmaglukose auf Basalwerte nimmt die Leber die Glukoseproduktion wieder auf, um die Normoglykämie sicherzustellen. Da

somit durch Insulin nicht nur die hepatische Glukoseproduktion supprimiert wird, sondern die Leber Glukose auch aufnehmen kann, ist der Beitrag der Leber zur postprandialen Glukosehomoöstase ganz wesentlich und von ähnlicher Größenordnung wie der des Skelettmuskels.

Neben der Leber trägt die Aufnahme von Glukose durch die Muskulatur und das Fettgewebe wesentlich zur Glukosehomoöstase bei. Diese ist von der Insulinkonzentration im Plasma abhängig und weniger vom Ausmaß der Hyperglykämie selbst. Insulin stimuliert die Translokation von Glukosetransportern (Glut4 und möglicherweise auch Glut1) in die Plasmamembran und steigert dadurch die Aufnahme von Glukose durch Muskel und Fettgewebe. Zusätzlich beeinflusst Insulin den Glukosestoffwechsel durch die Aktivierung der Glykogensynthese, so daß mehr Glukose als Glykogen gespeichert wird, und durch die Stimulation der Pyruvatdehydrogenase, so daß die Oxidation von Glukose um ein Mehrfaches ansteigt. Je mehr Glukose resorbiert wird, um so größer ist die Aufnahme von Glukose durch Leber, Muskel und Fettgewebe, während das Gehirn Glukose mit nahezu konstanter Geschwindigkeit aufnimmt und umsetzt.

1.1.2

Aufrechterhaltung der Normoglykämie bei Kohlenhydratmangel

Der Abfall des Plasmainsulins führt zu einer deutlichen Verminderung der Glukoseaufnahme durch die peripheren insulinsensitiven Gewebe (Muskulatur und Fettgewebe) und zu einem erhöhten Anteil an Fettsäuren am gesamten Energiestoffwechsel. Trotzdem verbraucht ein Erwachsener im Durchschnitt weiterhin Glukose mit einer nahezu konstanten Umsatzgeschwindigkeit von 7–10 g/h. Die Speicher aus freier Glukose, die sich hauptsächlich im Extrazellulärraum befinden, sind sehr begrenzt (15–20 g) und decken den Bedarf an Glukose für längstens 2–3 h. Das bedeutet, daß für die Aufrechterhaltung der Glukosekonzentration im Blut Glukose in ausreichender Menge produziert werden muß. 4–5 h nach Nahrungsaufnahme beginnt die Leber, die Glykogenspeicher zu mobilisieren und Glukose an die Strombahn abzugeben. Diese Umstellung wird wesentlich von den reduzierten Plasmainsulinspiegeln im Pfortaderkreislauf getragen und durch einen Anstieg an Glukagon weiter verstärkt. Nur die Leber und die Niere enthalten signifikante Aktivitäten an Gluko-

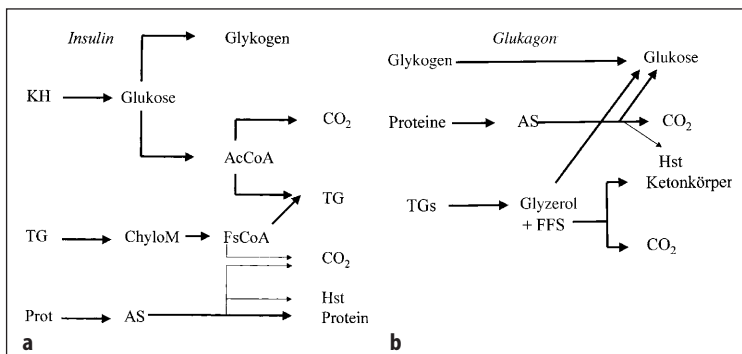


Abb. 1.1. **a** Allgemeiner Substratfluß in der Resorptionsphase **b** Postresorptionsphase. *Prot* Proteine, *TG* Triglyceride, *KH* Kohlenhydrate, *Hst* Harnstoff, *AS* Aminosäure, *ChyloM* Chylomikronen. (Mod. nach Jungermann u. Möhler 1980)

se-6-Phosphatase und sind somit in der Lage, Glukose, die aus der Mobilisierung von Glykogen und aus der Glukoneogenese stammt, in die Zirkulation abzugeben. Die Muskulatur, die 25–30% der gesamten Körpermasse ausmacht und bis zu 300 g Glykogen speichern kann, besitzt dieses Enzym nicht und kann somit nicht auf direktem Wege zur Aufrechterhaltung der Glukosehomoöstase beitragen. Auf Grund des nahezu konstanten Glukoseumsatzes sind die hepatischen Glykogenreserven aber innerhalb weniger Stunden erschöpft, so daß die Glukoneogenese die gesamte Glukoseproduktion übernehmen muß. Dies wird möglich durch eine Beschleunigung des proteolytischen Abbaus von Proteinen und die vermehrte Umsetzung von glukoplastischen Aminosäuren (Abb. 1.1a).

Bei ausdauerndem Fasten tritt ein weiterer Wechsel im Stoffwechsel ein: es werden in vermehrtem Ausmaß Fette für die Ketogenese genützt und das Gehirn stellt seinen Energiestoffwechsel mehr und mehr auf die Verwendung von Ketonkörpern (β -Hydroxybutyrat und Acetoacetat) an Stelle von Glukose ein. Die Bildung von Glukose über die Glukoneogenese aus Aminosäuren und Protein tritt demgegenüber in den Hintergrund (Abb. 1.1 b).

1.2 Insulin: Struktur und Synthese

Die Entdeckung des Insulins im Jahre 1921 (Bliss 1982) eröffnete eine neue Ära in der Diabetestherapie, aber auch im Verständnis der Physiologie und Pathophysiologie der Glukosehomöostase. Insulin ist ein kleines globuläres Protein (Molekulargewicht 5.800 d), das aus zwei Peptidketten, der A- und B-Kette, besteht, die durch zwei Disulfidbrücken miteinander verknüpft sind (Abb. 1.2). Es wird durch die B-Zellen der Langerhans-Inseln sezerniert und wirkt über die Bindung an spezifische Rezeptoren auf der Plasmamembran der Zielzellen (Docherty u. Steiner 1997).

Insulin entsteht aus einem einsträngigen Präkursormolekül, dem Präproinsulin, dessen n-terminales Ende aus einer Kette von 24 hydrophoben Aminosäuren besteht und die Signalsequenz für den Transfer des Proteins vom Ort der Biosynthese im Zytosol in die sekretorischen Granula darstellt (Abb. 1.3). Aus dem Präproinsulin entsteht posttranslational durch Abspaltung des Signalpeptids das Proinsulin, das sich rasch faltet und unter Beteiligung von Proteinthiolreduktasen die die Sekundär- und Tertiärstruktur stabilisierenden Disulfidbindungen ausbildet. Zur weiteren Prozessierung wird das Proinsulin in der Folge in die cis-Region des Golgi-Apparates transportiert. Während der Reifung in den sekretorischen Granula entsteht aus dem Proinsulin durch Abspaltung des „Connecting peptide“, des C-Peptids, durch die Proinsulin-Konvertasen (PC2, PC3/PC1) das native Insulin, das in Gegenwart von Zink in Form von he-

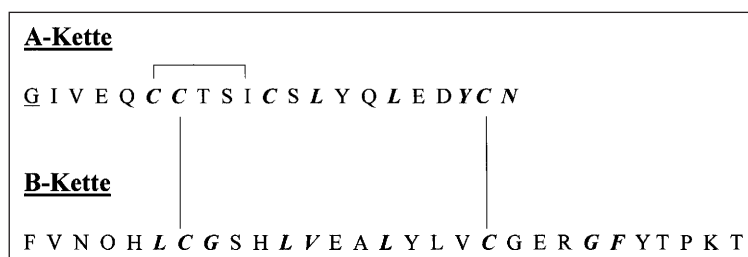


Abb. 1.2. Aminosäure-Sequenz des humanen Insulins. *Markiert* sind in Vertebraten invariante Aminosäuren. Die durchgezogenen Linien stellen Disulfidbrücken dar

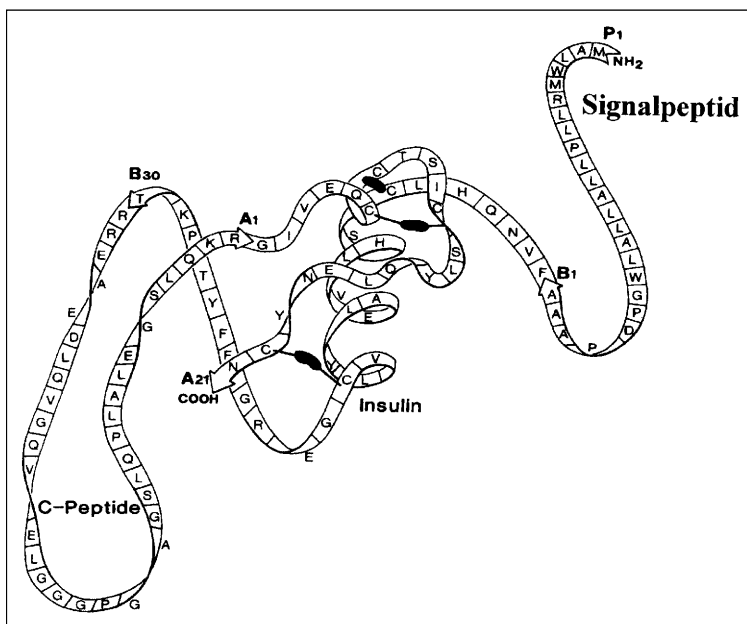


Abb. 1.3. Schematische Darstellung des humanen Präproinsulins. Durch die Abspaltung der ersten 24 Aminosäuren (Signalpeptid) entsteht aus dem Präproinsulin das Proinsulin, das durch Spaltung hinter B30 und vor A1 in das native Insulin und das C-Peptid konvertiert wird

xameren Kristallen zusammen mit dem C-Peptid und geringen Mengen an Proinsulin und anderen intermediären Spaltprodukten in den reifen sekretorischen Granula gespeichert wird (Docherty u. Steiner 1997; Chan et al. 1976; Lomedico et al. 1977).

In Abb. 1.4 sind die wichtigsten Schritte der Biosynthese des Insulins schematisch vereinfacht zusammengefaßt.

1.2.1 Das Insulingen

Das Insulingen gehört zu den ersten Genen, die überhaupt isoliert und deren Sequenz aufgeklärt wurde (Abb. 1.5). Die Struktur des In-

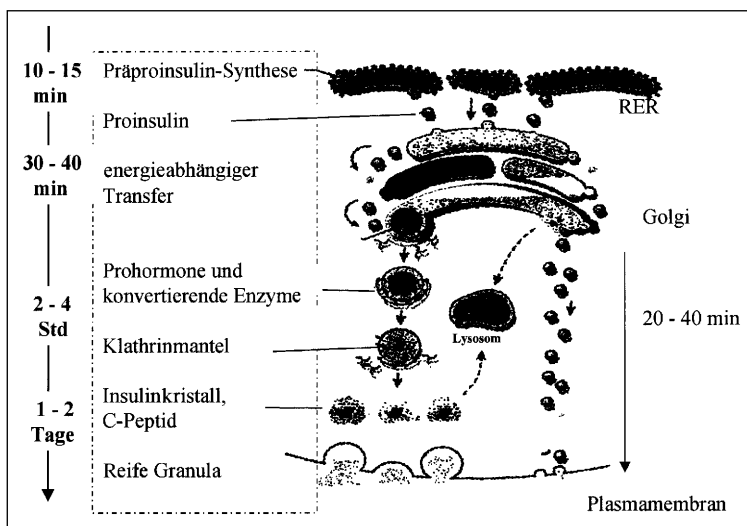


Abb. 1.4. Synthese von Insulin durch B-Zelle. Präproinsulin wird im rauen endoplasmatischen Retikulum synthetisiert. Nach Abspaltung des Signalpeptids wird das entstandene Proinsulin in die Kavernen des endoplasmatischen Retikulum transloziert, wo es sich faltet und die nativen Disulfidbindungen ausbildet. Nach Transport in den Golgi-Apparat in einem energieabhängigen Schritt wird das Proinsulin in die klathrinhaltigen Granula des Golgi-Apparates (trans) überführt, wo es zum reifen Insulin prozessiert wird. Die reifen Granula enthalten fast ausschließlich Insulin, häufig als kristalline Zink-Komplexe. Die Exozytose des Insulins wird durch Glukose und andere vielfältige Reize gesteuert. C-Peptid und Insulin werden in äquimolaren Konzentrationen in die Blutbahn freigesetzt. (Mod. nach Docherty u. Steiner 1997)

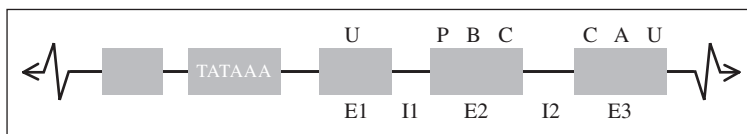


Abb. 1.5. Vereinfachte Darstellung der Struktur des Insulin-Gens in Vertebraten. Exons (E) des reifen Präproinsulins sind durch die Boxen dargestellt, die Größe des Introns variiert in Vertebraten: beim Menschen ist I1 179 bp und I2 786 bp. U untranslatierte Sequenz, P Präpeptid, B B-Kette, A= A-Kette und C C-peptidkodierende Region. Stromaufwärts der Signalfrequenz (30bp) liegt eine typische TATA-Box als Startsignal sowie eine Promotor-Sequenz

sulingens ist hoch konservativ und besteht aus drei Exonen und zwei Introns (10–14). Exon 1 ist in einer 5'-untranslatierten Region lokalisiert, Exon 2 enthält die Signalsequenz, die Sequenz für die B-Kette und eines Teil des C-Peptids. Exon 3 kodiert die restlichen Teil des C-Peptids, die A-Kette sowie eine untranslatierte 3'-Sequenz. Das Single-copy-Gen ist beim Menschen auf dem kurzen Arm von Chromosom 11 in Bande p15 lokalisiert. Die hoch konservative Promotorstruktur enthält neben einer TAAT-Box proximal E-Boxen, die eine Familie von Transkriptionsfaktoren binden (u.a. SP1, CREB, IUF1/IPF1).

Die Regulation der Biosynthese und der Sekretion des Insulins erfolgt primär in Abhängigkeit von der Blutzuckerkonzentration. Der Metabolismus von Glukose ist essentiell, um einen sekretorischen Reiz auszulösen, nicht metabolisierbare Glukosederivate sind biologisch inert. Es wird derzeit angenommen, daß die Glukokinase den Glukosesensor der B-Zelle darstellt und die Konzentrationsabhängigkeit und Spezifität der Insulinsekretion für Glukose vermittelt (Ashcroft 1990).

Glukose greift auf drei Ebenen regulierend in die Insulin-Biosynthese ein:

- Glukose steigert die Transkription des Insulingens,
- Glukose erhöht die Stabilität der Insulin-mRNA
- Glukose stimuliert die Translation der Insulin-mRNA.

Zusätzlich wird die Transkription des Insulingens zumindestens auf zwei weiteren Wegen reguliert: cAMP stimuliert die Transkription durch eine Proteinkinase-A-abhängige Phosphorylierung des 43.000d großen CRE-bindenden Proteins CREB, das an den Promotor des Insulingens angreifen kann (Philippe u. Misotten 1990). Hierdurch erklären sich die GLP-Wirkung sowie der Einfluß weiterer Hormone auf die Insulintranskription. Glukose selbst scheint nach neueren Untersuchungen die Bindung eines spezifischen Aktivierungsfaktors des Faktors C1 an das FLAT-Element bzw. an die CT2-Sequenz im Promotorbereich des Insulingens zu aktivieren. Bei der Ratte ist die Phosphorylierung des Transkriptionsfaktors IUF1/IPF1 für die Stimulation der Insulintranskription durch Glukose notwendig. Folgende Sequenz von Signalschritten muß zum derzeitigen Zeitpunkt als wahrscheinlich gelten (Abb. 1.6; Docherty u. Steiner 1997).

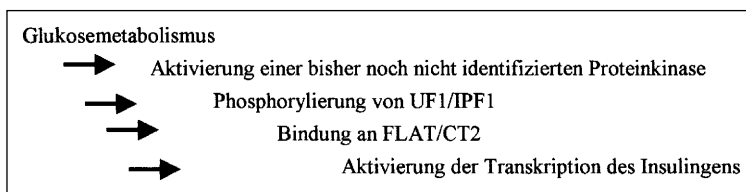


Abb. 1.6. Signalschritt der Aktivierung des Insulingens

1.2.2

Insulinopathien

Taeger et al. (1979) isolierten als erste strukturell abnorme Insuline aus dem Blut von Patienten mit einem milden Diabetes und erhöhten Insulinblutspiegeln. Diese Befunde und der Nachweis weiterer strukturell unterschiedlicher Insuline haben zur Definition eines Krankheitsbildes, der Insulinopathien, geführt: Stoffwechseleränderungen, die auf einem molekularen Defekt des Insulinmoleküls beruhen. In allen bisher bekannten Fällen konnte die Substitution einer einzigen Base in einem DNA-Strang der beiden Insulin-Allele nachgewiesen werden.

1.3

Die B-Zelle

Insulin wird in der B-Zelle (β -Zelle) des Pankreas gebildet. Die Freisetzung und Synthese wird durch Veränderungen des Blutzuckerspiegels reguliert (Übersicht 18).

Die B-Zellen befinden sich in den Langerhans-Inseln. Diese bilden diskrete Cluster endokriner Zellen, die sich über das gesamte Pankreas verteilen und einen Durchmesser von 50–300 μm haben. Die Anzahl der Langerhans-Inseln beträgt ca. 100.000–2,5 Mio pro Pankreas, wobei jede dieser Inseln aus mehreren tausend hormonsezernierenden endokrinen Zellen besteht. B-Zellen machen etwa 70–90% der Gesamtzahl der endokrinen Zellen des Pankreas aus. Einen im Vergleich zu den B-Zellen geringen Anteil nehmen die glukagonsezernierenden A-Zellen ein. D-Zellen (Somatostatin) und F-Zellen (PP) machen nur wenige Prozent der Gesamtzahl der endokrinen Zellen der Langerhans-Inseln aus.

Auf Grund der anatomischen Lage erreichen die durch die Langerhans-Inseln freigesetzten Hormone zunächst das exokrine Pankreas und die Leber. Da die Leber bereits einen großen Teil des freigesetzten Insulins abbaut, ist die Konzentration an Insulin im peripheren Blut niedriger als in der Pfortader.

Die verschiedenen sekretorischen Zellen innerhalb der Langerhans-Inseln bilden ein dichtes Netzwerk mit einem gemeinsamen, engen Extrazellularraum, der die Diffusion der freigesetzten Hormone zu den benachbarten Zellen und damit eine parakrine Regulation zwischen den die Langerhans-Inseln bildenden sekretorischen Zellen erlaubt. Zusätzlich ist eine Koordination zwischen den endokrinen Zellen durch „gap junctions“ möglich.

Die Langerhans-Inseln werden von sympathischen und parasympathischen Nervenfasern innerviert, die die Freisetzung von Insulin modulieren:

Azetylcholin potenziert über die Aktivierung muskarinergerezeptoren die durch einen Glukosereiz ausgelöste Insulinsekretion; die Aktivierung sympathischer Nervenfasern inhibiert dagegen die Insulinfreisetzung über die α -Rezeptoren, während β -Rezeptoren die Insulinsekretion fördern.

Die Freisetzung von Insulin wird im wesentlichen durch zwei Variable bestimmt:

- die zytosolische Kalziumkonzentration,
- die Sensitivität der exozytotischen Prozesse für Kalzium.

Vier Phasen lassen sich bei der Regulation der Insulinfreisetzung durch die B-Zelle unterscheiden (Abb. 1.7 und 1.8):

- die Aufnahme und Verstoffwechslung von Glukose,
- die Veränderung von Ionenströmen und der elektrischen Aktivität der B-Zelle,
- die Freisetzung und Modulation der intrazellulären Kalziumkonzentration und
- die Geschwindigkeit der Exozytose.

Glukose wird durch einen spezifischen Glukosetransporter (Glut2) mit hoher Kapazität, aber niedriger Affinität in die Zelle aufgenommen und dort durch die inselspezifische Glukokinase (hohe Kapazität, niedrige Affinität für Glukose) phosphoryliert und in die Glykolyse eingeschleust. Mutationen im Bereich des Glukosekinase-Gens

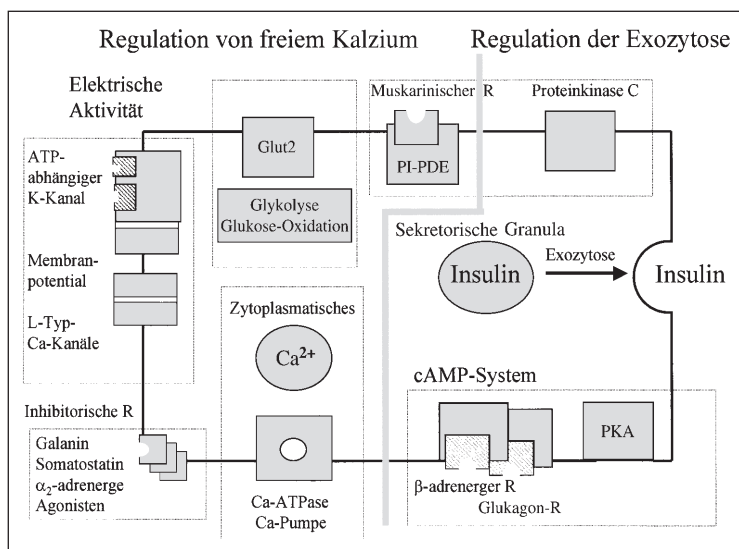


Abb. 1.7. Regulatorische Komplexe, die für die Regulation der Freisetzung von Insulin von Bedeutung sind. *R* Rezeptor, *PI-PDE* Phosphoinositid-Phosphodiesterase, *PKA* Proteinkinase A. (Mod. nach Cook u. Taborsky 1997)

sind Ursache für eine spezifische Form des MODY (Maturity Onset Diabetes of the Youth).

Die als Folge des beschleunigten Umsatzes von Glukose ansteigende ATP-Konzentration führt zur Schließung der ATP-abhängigen Kaliumkanäle, die im Ruhezustand tonisch offen sind und das Ruhepotential der B-Zelle nahe am Kaliumgleichgewicht halten (-80 mV). Als Konsequenz der Schließung der Kaliumkanäle kommt es zur Depolarisierung der B-Zelle, die zur Öffnung spannungsabhängiger Kalziumkanäle (L-Typ) führt, den Einstrom von Kalzium in die B-Zelle ermöglicht und durch die ansteigende intrazelluläre Kalziumkonzentration den Exozytose-Prozess der Insulin enthaltenden Granula in Gang setzt (Übersicht bei Cook u. Hales 1984; Cook et al. 1988; Ashcroft u. Ashcroft 1990).

Die ATP-abhängigen Kaliumkanäle sind die Angriffspunkte für Sulfonylharnstoffe und antihypertensive wirkende Kaliumkanalöffner, die die Öffnungswahrscheinlichkeit dieser Kanäle erhöhen und damit das Kaliumgleichgewicht in die Nähe des Ruhepotentials einstellen.

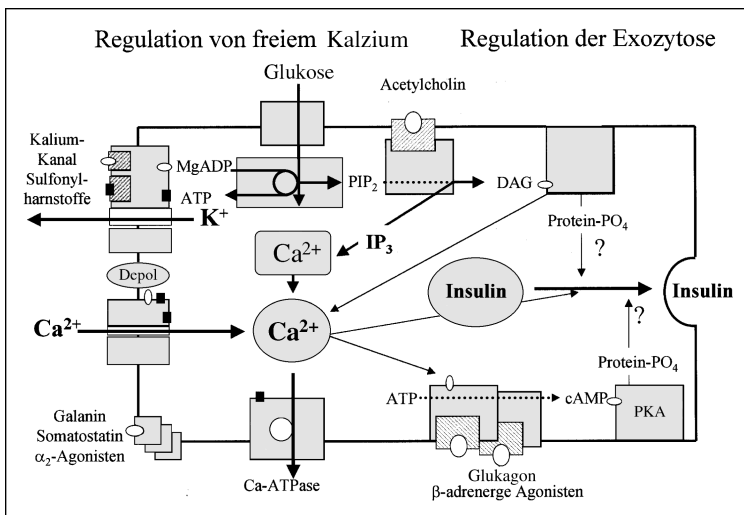


Abb. 1.8. Regulation des intrazellulären Kalziums und der Exozytose von Insulin. PIP_2 Phosphoinositoldiphosphat, IP_3 Inositoltriphosphat, cAMP zyklisches Adenosinmonophosphat, DAG Diazylglyzerol, PKC Proteinkinase C, PKA Proteinkinase A, Depol Depolarisation. (Mod. nach Cook u. Taborsky 1997)

Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt für die Freisetzung von Insulin wird durch die Fusion der Speichergranula mit der Plasmamembran der B-Zelle bestimmt. Nach der Fusion und dem Aufreißen der Granula wird Insulin in den Extrazellularraum freigesetzt.

An der Regulation dieser komplexen Vorgänge sind zwei Botensysteme beteiligt, die einmal den sekretorischen Prozeß, die Exozytose, kontrollieren, zum anderen aber die Sensitivität der exozytotischen Prozesse für Kalzium bestimmen.

Die Freisetzung von Insulin wird gefördert durch:

- Inositoltriphosphat: parasymphatische Reize (Azetylcholin) verstärken die glukoseinduzierte Insulinfreisetzung über eine Sensitivierung der Kalziumabhängigkeit der sekretorischen Prozesse;
- zyklische 3',5'-AMP: die Aktivierung der Adenylzyklase durch Glukagon und β -adrenerge Stimuli beschleunigen über eine Pro-

teinkinase-A-abhängige Phosphorylierungskaskade die Exozytose insulinhaltiger Granula;

- die Synthese von Arachidonsäuremetaboliten über den Zyklusloxygenase- bzw. Lipoxygenaseweg moduliert die Insulinfreisetzung über einen bisher ungeklärten Mechanismus.

Die Freisetzung von Insulin wird gehemmt durch:

- α_2 -adrenerge Stimuli, die zur Hyperpolarisierung der B-Zelle beitragen;
- durch Galanin und Somatostatin, die beide die exozytotischen Prozesse hemmen.

In Tabelle 1.1 sind die wichtigsten Stimulatoren und Inhibitoren der Insulin-Sekretion zusammengefaßt.

Es ist ersichtlich, daß die B-Zelle auf vielfältige Stimuli mit einer Modulation der Insulinfreisetzung reagiert. Den wichtigsten Stimulus stellen Veränderungen in der Blutglukosekonzentration dar, die die Insulinfreisetzung über einen weiten Konzentrationsbereich beeinflussen. Auch niedrige Konzentrationen an Glukose, wie sie im Hungerzustand vorkommen können, sind von Bedeutung, da sie die basale Insulinsekretion aufrechterhalten. Zusätzlich spielt die Glukose eine zentrale Rolle im Metabolismus der B-Zelle, so daß Gluko-

Tabelle 1.1. Die wichtigsten Stimulatoren und Inhibitoren der Insulinsekretion (nach Cook und Taborsky 1977)

Stimulus	Typ	Effekt	Physiologischer Zustand
Glukose	Metabolit	+++	KH-Mahlzeit
Aminosäuren	Metabolit	++	Protein-Mahlzeit
Freie Fettsäuren	Metabolit	0	Hungerzustand
GIP	GI Hormon	++	Kohlenhydrat- oder fettreiche Mahlzeit
CCK	GI-Hormon	+	Protein (?)
GLP-1	GI-Hormon	++	Kohlenhydrat-Mahlzeit
Adrenalin	Streßhormon	–	Streß
Azetylcholin	Parasympathikus	++	Mahlzeit
VIP	Parasympathikus	+	Mahlzeit (?)
Noradrenalin	Sympathikus	–	Streß

Tabelle 1.1. Die wichtigsten Stimulatoren und Inhibitoren der Insulinsekretion (nach Cook und Taborsky 1977)

Galanin	Sympathikus	-	Streß
---------	-------------	---	-------

GI-Hormon Gastrointestinales Hormon, *GIP* Gastric inhibitory peptide, *CCK* Cholecystokinin, *GLP* Glucagon like peptide, + Stimulation, - Hemmung der Insulin-Sekretion

se die Sensitivität der B-Zelle auf andere Reize beeinflussen und verändern kann. Glukose hat somit einen permissiven und regulatorischen Einfluß auf die Freisetzung von Insulin.

Als weiterer Stimulus sind Aminosäuren von physiologischer Bedeutung. Die meisten Aminosäuren sind in der Lage, die Insulinsekretion zu fördern. Eine Mischung von Aminosäuren in einer proteinhaltigen Mahlzeit stimuliert die Freisetzung von Insulin aber in einem geringeren Ausmaß als eine kohlenhydratreiche Mahlzeit. Auf der anderen Seite fördern Aminosäuren auch die Freisetzung von Glukagon und wirken somit antagonistisch zum Insulin.

Gastrointestinale Hormone wie das „gastric inhibitory peptide“, das Cholecystokinin und GLP (Glucagon like peptide) sind für die bei oraler Aufnahme von Glukose beobachtete verstärkte Freisetzung von Insulin verantwortlich.

Das Streßhormon Adrenalin aktiviert α_2 -adrenerge, inhibitorische Rezeptoren ebenso wie die in geringerer Zahl auf der B-Zelle vorkommenden β -adrenergen Rezeptoren. Als Ergebnis ist die akute Insulinfreisetzung nach Glukosebelastung deutlich gehemmt, während die basale Freisetzung von Insulin nicht beeinflusst wird.

Azetylcholin als postganglionärer Neurotransmitter parasymphathischer Nerven stimuliert die Insulinsekretion über die Aktivierung muskarinerger Rezeptoren auf der B-Zelle.

Noradrenalin als postganglionärer Neurotransmitter sympathischer Neurone übt andererseits ähnlich wie Adrenalin eine doppelte Wirkung auf die B-Zelle aus: über die Aktivierung der α_2 -adrenergen Rezeptoren eine Hemmung der Insulin-Freisetzung, über die der β -adrenergen Rezeptoren eine Stimulation. Als Nettoeffekt ergibt sich in der Regel in vivo eine Hemmung der glukosestimulierten Insulinsekretion.

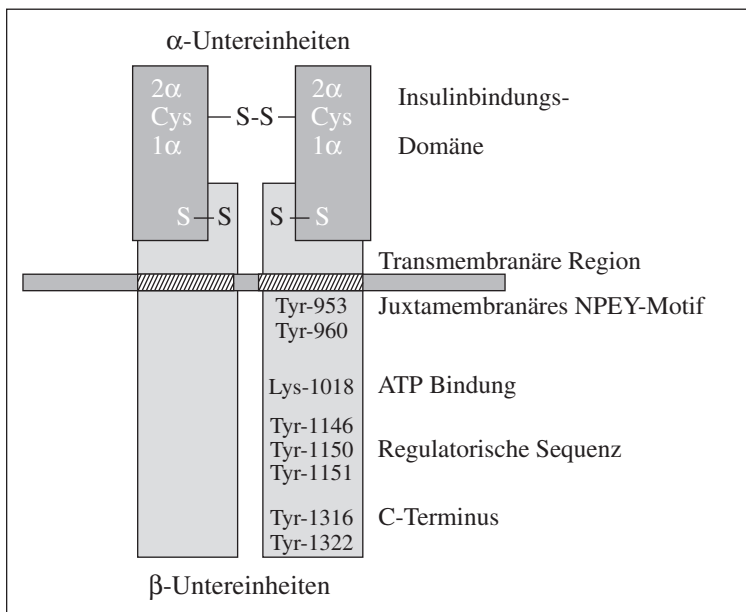


Abb. 1.9. Vereinfachte Darstellung der Untereinheiten des Insulinrezeptors. (Mod. nach White 1997)

1.4 Insulinrezeptorsignalkaskade

Der Insulinrezeptor ist ein tetrameres α_2/β_2 -Protein mit Tyrosinkinaseaktivität (Abb. 1.9). Die α_2 -Untereinheiten sind vollständig auf der Außenseite der Plasmamembran lokalisiert und enthalten die insulinbindende Domäne. Die β_2 -Untereinheiten leiten als transmembranäre Proteine über ihre Tyrosinkinaseaktivität das Insulinsignal in das Zellinnere weiter. Durch Bindung von Insulin an die α -Untereinheit wird die Autophosphorylierung der β -Untereinheiten induziert, ein Prozeß, der mit einer Aktivierung der Tyrosinkinaseaktivität gegenüber intrazellulären Substraten verbunden ist. Die Aktivierung der Tyrosinkinase stellt somit einen notwendigen Schritt in der

Signalkaskade des Insulins dar. Mutationen im Bereich der Tyrosinphosphorylierung (Lys 1018, Met 1153) sind mit Defekten der Wirkungen von Insulin auf den Glukosetransport, die Glykogensynthese und die Stimulierung der Proliferation von Gefäßzellen assoziiert. Die Phosphorylierung weiterer Tyrosinreste im Insulinrezeptor ist zwar nicht essentiell für die Insulinwirkung, kann aber eine Verschiebung der Dosiswirkungsbeziehung und damit eine verminderte Sensitivität der Zielzellen für Insulin verursachen. Die C-terminale Autophosphorylierung des Insulinrezeptors erscheint somit für die Sensitivität der Zielzelle von Bedeutung, während für die Weiterleitung des Insulinsignals in das Zellinnere die Tyrosinphosphorylierung der intrazellulären Substrate wichtig ist (Übersicht bei White 1997; Holman u. Kasuga 1997; Klarlund et al. 1997).

Abbildung 1.11 gibt eine aktuelle, hypothetische Übersicht über die Signalwege des Insulins. Die Signalkaskade beginnt mit der Protein-Protein-Wechselwirkung auf der Ebene des Insulinrezeptors, so daß die Tyrosinkinase-Aktivität aktiviert wird. Zusätzlich zur Tyrosinphosphorylierung der β -Untereinheit des Insulinrezeptors wurden verschiedene endogene Substrate der Tyrosinkinase in insulin-sensitiven Geweben wie Muskel, Fettgewebe und Leber identifiziert: die sogenannten Insulinrezeptorsubstrate (IRS1–6) und das src-homologe Kollagen-Protein (shc).

IRS1 wurde als ein Protein mit einem Molekulargewicht von 185 000 d identifiziert und wird nach Stimulierung des Insulinrezeptors dosisabhängig phosphoryliert. Es enthält eine src-homologe Domäne (SH2). Derartige SH2-Domänen spielen bei vielen intrazellulären Signalwegen eine wichtige Rolle, da sie mit hoher Affinität Phosphotyrosin-Motive binden und somit eine spezifische Protein-Protein-Wechselwirkung zwischen signalgebenden Molekülen in der Zelle ermöglichen. Neben IRS1 wurden inzwischen eine Reihe von weiteren ISR-Proteinen isoliert und identifiziert. Mutationen im Bereich der IRS verursachen in der Regel Defekte in der Insulinsignalübertragung, die aber nur in wenigen Fällen Ursache für die Entwicklung eines Diabetes sind.

Phosphatidylinositol-3'-kinase (Ptdins 3'-kinase = PI-3-kinase) ist eine Lipidkinase, die die Phosphorylierung von Phosphoinositol an der 3'-Hydroxylgruppe des D-Myoinositols katalysiert. Dieses Enzym besteht aus einer 110.000 d großen katalytischen und einer 85.000 d großen regulatorischen Einheit, die zwei SH2-Domänen

und eine SH3-Domäne enthält. Ptdins-3'-kinase war das erste Enzym, für das eine Wechselwirkung mit dem tyrosinphosphorylierten IRS1 nachgewiesen werden konnte. Zur Zeit ist es noch unklar, auf welchen Wegen die Ptdins-3'-kinase mit den in der Signalkette des Insulins nachfolgenden Schritten verknüpft ist.

Eine weitere Komponente, mit der der phosphorylierte Insulinrezeptor wechselwirken kann, ist das Grb2, ein Protein, das zunächst über seine Fähigkeit, den phosphorylierten EGF-Rezeptor zu binden, charakterisiert wurde. Grb2 hat keine katalytische Aktivität, weist aber neben einer SH2-Domäne zwei proteinbindende Domänen auf, die spezifischen Bereichen in der src-Tyrosinkinase (SH3) homolog sind. Dies ermöglicht Grb2 die Bindung des ras-aktivierenden Proteins (SOS = son of sevenless). Über diese verschiedenen, kaskadenförmigen Protein-Protein-Wechselwirkungen werden letztlich ras-Proteine aktiviert, deren Aktivierung Voraussetzung für die Vermittlung der Wirkungen von Insulin auf die Mitogenese und die Zellzyklusprogression angesehen wird.

Über Grb2 ist auch die Bindung der mikrotubuliaktivierten GTPase Dynamin möglich, die eine funktionelle Rolle für die rezeptormedierte Endozytose und die klathrinabhängige Fusion von Vesikeln spielen soll.

Als weiteres SH2-haltiges Protein wechselwirkt die Proteintyrosinphosphatase Syp (oder SHPTP2) mit dem tyrosinphosphorylierten Insulinrezeptor. Neuere Untersuchungen legen den Schluß nahe, daß der IRS1-Syp-Komplex ebenfalls an der insulinabhängigen Aktivierung von ras beteiligt ist. Der molekulare Mechanismus dieser komplexen und vielfältigen Wechselwirkungen zwischen den in Abhängigkeit vom Insulin tyrosinphosphorylierten Proteinen ist bisher nur unzureichend bekannt und stellt ein wichtiges Forschungsfeld der nächsten Jahre dar.

1.4.1

Glukosetransport

Eine der wichtigsten biologischen Wirkungen des Insulins ist die rasche Beschleunigung der Glukoseaufnahme durch die Muskel- und Fettzelle (10–30 fache Beschleunigung). Diese außerordentliche Sensitivität der Glukoseaufnahme für Insulin ist ein typisches Kennzeichen von Fett- und Muskelzelle und wird nur in Zellen beobachtet,

die eine spezifische Isoform des Glukosetransporters, Glut4, exprimieren. In Abwesenheit von Insulin ist der Glut4 in intrazellulären, tubulovesikulären Strukturen lokalisiert. Zugabe von Insulin führt zu einer raschen Translokation von Glut4-Molekülen aus einer Mikrosomenfraktion niedriger Dichte in die Plasmamembran der Zelle. Diese Umverteilung der Glut4 aus intrazellulären Speicherformen an die Zelloberfläche wurde mit unterschiedlichsten Techniken eindeutig nachgewiesen und ist die Voraussetzung für die beobachtete insulinabhängige Beschleunigung der Glukoseaufnahme. Wie dieser Translokationsprozeß im einzelnen abläuft, wo die Regulation ansetzt und welche zellulären Komponenten beteiligt sind, wird derzeit intensiv untersucht. Die Aktivität der Ptdins-3'-kinase stellt einen wichtigen Mediator der Insulinwirkung auf den Glukosetransport dar, bei dem unterschiedliche Signale der Insulinsignalkette und der Steuerung des Vesikeltransportes zusammenlaufen und integriert werden. Die Verbindung zwischen der Ptdins-3'-kinase, den Signalmolekülen des Insulins und den Komponenten der Vesikelexozytose ist noch weitgehend unverstanden.

1.4.2 Glykogensynthese

Als Konsequenz der Insulinwirkung wird die Glykogensynthese im Muskel, im Fettgewebe und in der Leber beschleunigt (Klarlund et al. 1997). Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Glykogensynthese wird durch die Glykogensynthase katalysiert, ein Protein, das im Skelettmuskel als ein 80 bis 84 kd Protein vorliegt. Die Glykogensynthase wird durch Phosphorylierung inaktiviert, Insulin aktiviert die Glykogensynthase durch Dephosphorylierung (Abb. 1.10).

Der exakte Mechanismus dieser durch Insulin induzierten Aktivierung der Glykogensynthase ist bisher im einzelnen noch nicht verstanden. Beteiligt an der Dephosphorylierung ist die Proteinphos-



Abb. 1.10. Aktivierung der Glykogensynthase durch Insulin. P Phosphatgruppe

phatase-1 (PP1, Ingebritsen et al. 1983; Dent et al. 1990), die im Skelettmuskel gebunden an die Glykogenpartikel vorliegt. Dieses Enzym besteht aus einer katalytischen (C, 37.000 d) und einer regulatorischen (G, 160.000 d) Untereinheit. Insulin stimuliert die Phosphorylierung der G-Untereinheit und ermöglicht dadurch die Dissoziation der Untereinheiten und die Aktivierung des katalytischen Proteins. Die Phosphorylierung von PP1 selbst erfolgt durch ein der p90-Isoform der ribosomalen Protein-S6-Kinase ähnliches Enzym-system (Fingar u. Birnbaum 1994).

Ein alternativer Weg zur Aktivierung der Glykogensynthese verläuft über die Aktivierung der Glykogensynthese-Kinase 3 (GSK3), die ein breites Spektrum von Substraten aufweist, unter anderem den Inhibitor 2 der PP1, die regulatorische Einheit der cAMP-abhängigen Proteinkinase, den Initiationsfaktor eIF2b und andere Transkriptionsfaktoren (c-jun, c.myc; s. auch Boyle et al. 1991; Saksela et al. 1992). Wie die Signalkette im einzelnen verläuft, welche Rolle die PI-3-Kinase spielt, mit welchen Partnern sie interagiert, bedarf weiterer Untersuchungen.

1.4.3

Proteinsynthese

Es ist schon lange bekannt, daß Insulin die Proteinbiosynthese aktiviert (Saksela et al. 1992; Kimball et al. 1994). Die Wirkung von Insulin scheint im wesentlichen in der Initiation der Translation zu liegen. So erhöht Insulin die Anzahl der für die Proteinsynthese initiierten Ribosomen (Redpath u. Proud 1994). Dieser Prozeß ist abhängig von der Aktivierung einer Reihe von Initiationsfaktoren (eIF-2, eIF2b, eIF-4 und andere), deren Wechselwirkung bisher nur partiell verstanden ist (Übersicht bei Klarlund et al. 1997; Abb. 1.11).

1.5

Glukagon als Gegenspieler des Insulin

Das Peptidhormon wurde 1923 von Marlin und Kimbel entdeckt (Lefebvre u. Luycks 1979). Aber erst in den 60er und 70er Jahren wurde gezeigt, daß die A-Zelle eine vitale Komponente der Langerhans-Inseln darstellt. Die Dysfunktion der A-Zelle ist von entscheidender Bedeutung für die Überproduktion von Glukose und Keton-

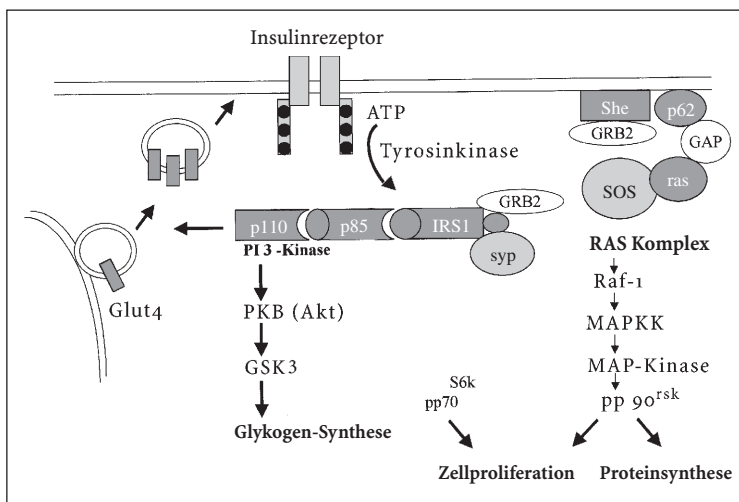


Abb. 1.11. Signalwege des Insulins (hypothetisch). Die Insulin-Signalkaskade umfaßt direkte Protein-Protein-Wechselwirkungen, die auf der Ebene des Insulinrezeptors ansetzen. Die Tyrosinkinase-Aktivität des Insulinrezeptors führt zur Phosphorylierung von Insulinrezeptor-Substraten (IRS) und shc. Die Phosphotyrosine dieser Proteinen übertragen das Insulinsignal über SH2-Domänen und Adaptermoleküle (Grb2, SOS, Syt) auf intrazelluläre Signalmediatoren wie PI-3-kinase und den Ras-Komplex. Über den Ras-Komplex wird der MAP-Kinaseweg aktiviert, der für die insulinabhängige Aktivierung der Proteinsynthese und der Zellproliferation von wesentlicher Bedeutung ist. Die Translokation der Glukosetransporter (Glut4) ist von der Aktivierung der PI-3-kinase abhängig. (Mod. nach Holman u. Kasuga 1997)

körpern im Diabetes. Daß A-Zellen Glukagon sezernieren, wurde 1962 endgültig durch Untersuchungen mit Hilfe der Immunfluoreszenz nachgewiesen. Der Name leitet sich von der Beobachtung ab, daß die glukagonhaltigen Granula der A-Zellen durch Alkohol präzipitiert werden können (Lane 1907). Während die B-Zellen im wesentlichen den zentralen Bereich der Pseudomikrolobuli innerhalb der Langerhans-Inseln bilden, liegen die A-Zellen mehr peripher im Kortex. Über die Mikrozirkulation stehen A- und B-Zellen aber in direkter Wechselwirkung. Dies wird unmittelbar deutlich bei Infusion eines Pankreas mit Insulin-Antiseren. Kurz nach Start der Infusion

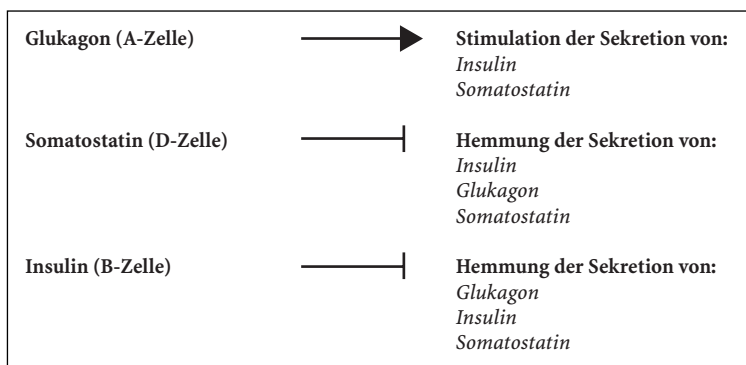


Abb. 1.12. Hormonelle Wechselwirkungen zwischen den Zellen der Langerhans-Inseln

kommt es zu einem steilen, dramatischen Anstieg der Glukagonfreisetzung. Zudem wird eine Hypersekretion von Glukagon bei allen Spezies beobachtet, wenn B-Zellen fehlen oder defekt sind. Insulin hemmt somit die Glukagonsekretion und zwar einmal auf der Ebene des Sekretionsprozesses als auch auf der Ebene der Transkription des Präproglukagongens. In Abb. 1.12 sind die Wechselwirkungen zwischen den Zellen der Langerhans-Inseln schematisch vereinfacht zusammengefaßt (Unger u. Orci 1997).

Auch extrapankreatische Zellen des Gastrointestinaltraktes und von Arealen im Bereich des Hypothalamus sind in der Lage, das Präproglukagongen zu exprimieren, können aber kein biologisch aktives Glukagon synthetisieren, da sie augenscheinlich nicht oder nicht über alle Enzyme verfügen, die für die Prozessierung des Präproglukagongs notwendig sind. Im Bereich des Gastrointestinaltraktes handelt es sich hierbei vor allem um die sogenannten L-Zellen (Jejunum, Ileum, Duodenum). Im Gehirn wurden GLI (Glucagon like immunoreactivity) freisetzende Zellen im Bereich des Hypothalamus, des Cortex cerebri und der Medulla oblongata nachgewiesen (Ravazzola u. Orci 1979; Conlon et al. 1979; Han et al. 1986).

Das Präproglukagongen ist auf dem langen Arm des Chromosom 2 lokalisiert und kodiert ein Polypeptid, das zur Bildung einer Reihe

von glukagonähnlichen Peptiden führen kann, die in Tabelle 1.2 aufgeführt sind. Die Struktur des Präproglukagons und seiner Produkte ist in Abb. 1.13 dargestellt. Die Regulation der Präproglukagon-Expression erfolgt einerseits über cAMP und cAMP-abhängige Bindungsproteine, die an entsprechende Enhancer-Sequenzen im Präproglukagon binden können (cAMP responsive elements). Dieser Prozeß wird durch einen depolarisationsabhängigen Einstrom von Kalzium und Aktivierung der Kalzium/Calmodulin-abhängigen Kinase II in den A-Zellen gesteuert (Unger u. Orci 1997).

GLI (Glukagon like immunoreactivity) bezeichnet heute die Gesamtheit der immunologisch detektierbaren Produkte des Präproglukagon.

Tabelle 1.2. Glukagonähnliche Peptide und ihre Wirkungen

Peptid	Sezerniert durch	Zielzelle	Effekt
Glicentin (1–69)	L-Zellen	?	?
Oxyntomodulin (32–69)	L-Zellen	Exokrines Pankreas	HCl im Pankreassaft
Glukagon (32–61)	A-Zelle	Hepatozyt, B-Zelle	Glukose-Produktion Ketogenese
Mini-Glukagon (51–61)	A-Zelle	Hepatozyt	?
GLP-1	L-Zelle	B-Zelle, Hypothalamus (?), Hypophyse (?)	Insulinsekretion (Inkretin)
GLP-2	L-Zelle	Hypothalamus (?), Hypophyse (?)	?

Auch im Plasma werden mehrere immunoreaktive Formen von Glukagon (IRG) unterschieden, die sich gelchromatographisch trennen lassen (Unger u. Orci 1997):

- „Big Plasma Glukagon“, das etwa die Hälfte des basalen immunoreaktiven Glukagons ausmachen kann und ein Molekulargewicht von 150.000 d aufweist. Es kann auch im Plasma von total pankreastektomierten Patienten nachgewiesen werden. Seine

Konzentration ist relativ konstant und wird durch Nahrungseinflüsse nicht beeinflusst.

- IRG⁹⁰⁰⁰ stellt ein Glukagon dar, das am n-terminalen Ende des Peptids eine Extension trägt. Es bindet an den Glukagonrezeptor und aktiviert die Adenylzyklase, ist aber biologisch inert.
- IRG³⁵⁰⁰ ist die Fraktion des Glukagon, die im wesentlichen die biologische Aktivität vermittelt und durch physiologische Reize wie Nahrungseinflüsse reguliert wird .
- IGR²⁰⁰⁰ kommt nur in geringer Konzentration im Plasma vor und stellt ein Nebenprodukt des Glukagonabbaus dar.

1.5.1

Die Signalkette von Glukagon

Glukagon wird vom Glukagon-Rezeptor auf der Oberfläche der Zielzelle gebunden und aktiviert dadurch die stimulatorische Einheit des heterotrimeren Guaninnukleotid-bindenden Proteins Gs. Nach Dissoziation seiner α -Untereinheit wird die Adenylzyklase aktiviert, so daß ATP in cAMP konvertiert wird, ein Prozeß, der in Hepatozyten innerhalb von Sekunden zu einem markanten Anstieg des intrazellulären cAMP-Spiegels führt. cAMP bindet an die regulatorische Untereinheit der Proteinkinase A, so daß die katalytische Untereinheit dissoziieren kann (Jelinek et al. 1993; Jouneaux et al. 1993).

Zusätzlich gibt es aber deutliche Hinweise darauf, daß Glukagon auch unabhängig von cAMP biologische Wirkungen auslösen kann, indem es über den Inositolphospholipid-Abbau und die Bildung von 1,4,5-Inositoltriphosphat (IP₃) und 1,2-Diazylglycerol (DAG) die Freisetzung von Kalzium aus den endoplasmatischen Speichern bewirkt, dadurch die intrazelluläre Konzentration an Kalzium erhöht und die Proteinkinase C aktiviert. Als Folge der Aktivierung von PKA und PKC werden eine Reihe von intrazellulären Proteinen phosphoryliert und in ihrer Aktivität moduliert, wozu unter anderem die Glykogensynthase und die Phosphorylase B gehören.

1.5.2

Physiologische Wirkungen von Glukagon

Glykogenolyse/ Glukogensynthese

Glukagon steigert die Glykogenolyse cAMP-PKA- und PKC-abhängig durch Phosphorylierung der Phosphorylase B-Kinase, die die inaktive Form der Phosphorylase (B-Form) in die aktive A-Form überführt. Durch gleichzeitige Phosphorylierung wird die aktive Glykogensynthase a zur inaktiven Glykogensynthase b interkonvertiert und damit die Synthese von Glykogen verhindert.

Glykolyse

Glukagon blockiert die Glykolyse durch Hemmung der Transkription der Glukokinase und Phosphorylierung der 6-Phosphofruktokinase (PFK2). Unter diesen Bedingungen wirkt dieses bifunktionelle Enzym als Phosphatase und erniedrigt den Fruktose-2,6-bisphosphat-Spiegel. Dadurch wird die für die Glykolyse geschwindigkeitsbestimmende Phosphofruktokinase 1 (PFK1) inaktiviert und die Glykolyse gehemmt; umgekehrt wird die Aktivität der Fruktose-1,6-Diphosphatase (FDPase1) gesteigert, so daß die Glukoneogenese begünstigt wird.

Zusätzlich verursacht Glukagon die Phosphorylierung der L-Typ Pyruvatkinase, so daß Phosphoenolpyruvat in vermehrtem Maße für die Glukoneogenese zur Verfügung steht.

In ähnlicher Richtung wirkt sich auch die Hemmung der Transkription der Pyruvatkinase mRNA und die verminderte Stabilität dieser mRNA aus.

Insulin wirkt den oben genannten Glukagonwirkungen auf allen Ebenen entgegen, so daß sich folgendes zusammenfassendes Bild ergibt (Abb. 1.14):

Glukagon steuert die Glukoseproduktion somit über eine Beschleunigung des Abbaus von Glykogen (Glykogenolyse) und der Neusynthese von Glukose (Glukoneogenese). Beim Menschen ist die basale Glukagonsekretion für etwa 75% der Nettoglukoseneubildung verantwortlich. Glukagon ist somit eine der wichtigsten Determinanten für die Regulation des Blutzuckers im postresorptiven Zustand. Katecholamine gewinnen bei körperlicher Belastung und hypoglykämische Zuständen zusätzliche Bedeutung. Allerdings wird die Wirkung von Glukagon auf die Glukoneogenese der Leber nur beobachtet, wenn die Konzentration an Insulin konstant bleibt. Normalerweise stimuliert Glukagon und ein ansteigender Blutzucker die Sekretion von Insulin, das die Wirkungen von Glukagon antagonisiert. Für die Ausbalancierung des Stoffwechsels sind somit weniger

die absoluten Konzentrationen an beiden Hormonen, sondern die relativen Konzentrationen ausschlaggebend. Die komplexe Beziehung zwischen Glukagon und Insulin wird besonders dadurch deutlich, daß die A-Zelle zwar einen intrinsischen Glukosesensor besitzt, dessen Aktivität und Wirksamkeit aber die Anwesenheit von Insulin konstitutiv erfordert.

1.5.3 Ketogenese

Im postresorptiven Zustand nach Nahrungsaufnahme ist die Insulinkonzentration im Verhältnis zu Glukagon erhöht, die Konzentration an F-2,6-bisphosphat erhöht und somit der Fluß von C3-Fragmenten als Substrat der Fettsäuresynthese erhöht. Die aus Glukosebausteinen synthetisierten Fettsäuren werden zu Triglyzeriden verestert, als VLDL verpackt, durch die Leber sezerniert und im Fettgewebe gespeichert. Wichtigster Regulator im Verlauf der Lipogenese

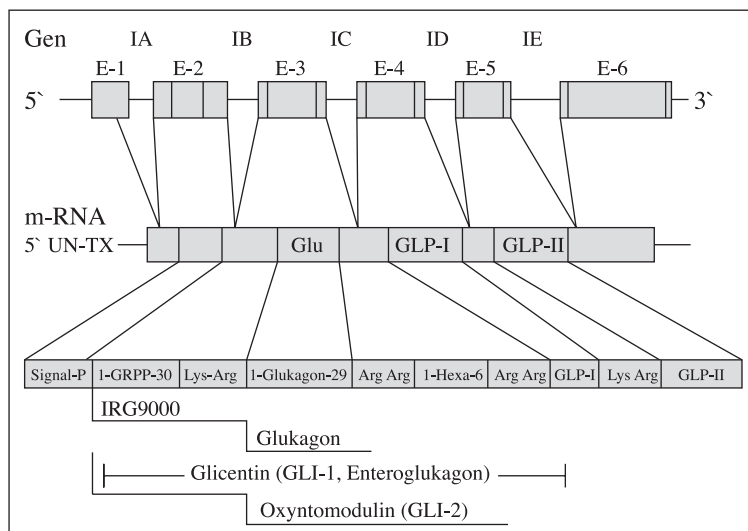


Abb. 1.13. Das Präproglukagon-Gen. (Mod. nach Unger u. Orci 1997)

Hormon	Effektor	Physiologische Wirkung
Glukagon	cAMP	cAMP-PKA ↑ Phosphorylierung der bifunktionellen 6-Phosphofruktu-2-kinase (PFK2) F-2,6-P ↓ Glykolyse ↓ Glukoneogenese ↑
Insulin	cAMP-PDE	cAMP-PKA ↓ Glykogensynthase a ↑ Phosphorylase a ↓ F-2,6-P ↑ Pyruvatkinase ↑ Glykolyse ↑ Glukoneogenese ↓

Abb. 1.14. Antagonistische Wirkungen von Insulin und Glukagon auf den Kohlenhydratstoffwechsel

ist das Malonyl-CoA, das einen äußerst potenten Inhibitor der Carnitin-Palmitoyltransferase (CPT-1) darstellt. Dieses Enzym estert Acyl-CoA in Acyl-Carnitine um, die dann von den Mitochondrien aufgenommen und zu Ketonkörpern oxidiert werden können. Malonyl-CoA, das bei der Lipogenese als Zwischenprodukt gebildet wird, hemmt die CPT-1 und dadurch die Ketogenese. Im Fasten- oder Hungerstand, in welchem Glukagon im Vergleich zu Insulin überwiegt, ist der Fluß an C3-Körpern aus der Glykolyse reduziert; dementsprechend sinkt der Spiegel an Malonyl-CoA und wird die CPT-1 enthemmt. Als Folge kommt es zu einem vermehrten Einstrom von Acyl-CoA und Acyl-Carnitinen in die Mitochondrien, die Oxidation von Acyl-CoA wird beschleunigt und die Ketogenese aus Acetyl-CoA als Produkt der β -Oxidation verstärkt.

Literatur

Ashcroft SJ, Ashcroft FM (1990) Properties and functions of ATP-sensitive K-channels. Cell Signal 2: 197.214

- Ashcroft SJH (1990) Glucoreceptor mechanisms and the control of insulin release and biosynthesis. *Diabetologia* 18: 5
- Bliss M T (1982) The discovery of insulin. The University of Chicago Press, Chicago
- Boyle WJ, Smeal T, Defize LH et al. (1991) Activation of protein kinase C decreases phosphorylation of c-jun sites that negatively regulate its DNA-binding activity. *Cell* 64: 573
- Chan SJ, Keim P, Steiner DF (1976) Cell-free synthesis of rat preproinsulins: characterization and partial amino acid sequence determination. *Proc Natl Acad Sci USA* 73: 1964
- Clark AR, Docherty K. (1992) The insulin gene. In: Ashcroft FM, Ashcroft SJ (eds) *Insulin, Molecular Biology to Pathology*. Oxford University Press, Oxford
- Conlon JM, Samson WK, Dobbs RE et al. (1979) Glukagon like polypeptides in canine brain. *Diabetes* 28: 700–702
- Cook DL, Hales CN (1984) Intracellular ATP directly blocks K⁺ channels in pancreatic B-cells. *Nature* 311: 271–273
- Cook DL, Satin LS, Ashford ML et al. (1988) ATP-sensitive K⁺ channels in pancreatic B-cells : sphare channel hypothesis. *Diabetes* 37: 495–498
- Cook DL, Taborsky GJ (1997) B-cell function and insulin secretion. In: Porte D, Sherwin RS (eds) *Ellenberg & Rifkin's Diabetes mellitus*. Appleton & Lange, Stamford, 5th ed. pp 49–73
- DeFronzo RA (1988) Lilly lecture 1987. The triumvirate: Beta-cell, muscle, liver: a collision responsible for NIDDM. *Diabetes* 37: 667–687
- Dent P, Lavoinne A, Narkielny S et al. (1990) The molecular mechanism by which insulin stimulates glycogen synthesis in mammalian skeletal muscle. *Nature* 348: 302
- Docherty K, Steiner DF (1997) Molecular and cellular biology of the beta-cell. In: Porte D, Sherwin RS (eds) *Ellenberg & Rifkin's Diabetes mellitus*. Appleton & Lange, Stamford, 5th ed pp 29–48
- Fingar DC, Birnbaum MJ (1994) Characterization of the mitogen-activated protein kinase / 90 kilodalton ribosomal protein S6 kinase signaling pathway in 3T3-L1 adipocytes and its role in insulin stimulated glucose transport. *Endocrinology* 134: 728
- Han VK, Hynes MA, Jin C et al. (1986) Cellular localisation of proglucagon/glucagon like peptide I messenger RNA in rat brain. *J Neuro Sci Res* 11: 97–107
- Holman GD, Kasuga M (1997) From receptor to transporter: insulin signalling to glucose transport. *Diabetologia* 40: 991–1003
- Ingebritsen TS, Stewart AA, Cohen P (1983) The protein phosphatases involved in cellular recognition. 6. Measurement of type-1 and type-2 protein phosphatases in extracts of mammalian tissues; an assessment of their physiological role. *Eur J Biochem* 132: 297
- Jelinek LJ, Lok S, Rosenberg GB et al. (1993) Expression, cloning and signaling properties of the rat glucagon receptor. *Science* 259: 1614–1616
- Jouneaux C, Audigier Y, Goldsmith P et al. (1993) Gs mediates hormonal inhibition of the calcium pump in the liver plasma membrane. *J Biol Chem* 268: 2368–2372

- Jungermann K, Möhler H (1980) *Biochemie*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
- Kimball SR, Vary TC, Jefferson LJ (1994) Regulation of protein synthesis by insulin. *Ann Rev Physiol* 56: 321
- Klarlund JK, Cherniack AD, Conway BR, VanRenterghem B, Czech MP: Mechanisms of insulin action. In: Porte D, Sherwin RS (eds) *Ellenberg & Rifkin's Diabetes mellitus*. Appleton & Lange, Stamford, 5th ed, 75–93
- Lane MA (1907) The cytological characters of the areas of Langerhans. *Am J Anat* 7: 409–422
- Lefebvre PJ, Luycks AS (1979) Glucagon and diabetes: a reappraisal. *Diabetologia* 16: 347–354
- Lomedico PT, Chan SJ, Steiner DF et al. (1977) Immunological and chemical characterization of bovine preproinsulin. *J Biol Chem* 252: 7971
- Philippe J, Missotten M (1990) Functional characterisation of a cAMP-responsive element of the rat insulin I gene. *J Biol Chem* 8: 225
- Philippe J (1991) Structure and pancreatic expression of the insulin and glucagon genes. *Endocrine Rev* 12: 252
- Rasmussen H, Zawalih KC, Ganesan S et al. (1990) Physiology and pathophysiology of insulin secretion. *Diabetes Care* 13: 655–666
- Ravazzola M, Orci L (1980) Glucagon and glicentin immunoreactivity are topologically segregated in the α -granula of the human pancreatic A cell. *Nature* 284: 66–67
- Redpath NT, Proud CG (1994) Molecular mechanisms in the control of translation by hormones and growth factors. *Biochim Biophys Acta* 1220: 147
- Saksela K, Makelöa TP, Hughes K et al. (1992) Activation of protein kinase C increases phosphorylation of the L-myc trans-activator domain at a GSK-3 target site. *Oncogene* 7: 347
- Schroeder WT, Lopez SC, Harper ME et al. (1984) Localization of the human glucagon gene (GCG) to chromosome Segment 2136–37. *Cytogenet Cell Genet* 38: 76 – 79
- Shulmann GI, Barrett EJ, Sherwin RS (1997) Integrated fuel metabolism. In: Porte D, Sherwin RS (eds) *Ellenberg & Rifkin's Diabetes mellitus*. Appleton & Lange, Stamford, 5th ed pp 1–17
- Stein R (1993) Factors regulating insulin gene transcription. *Trends Endocrinol Metab* 4: 96
- Taeger H, Given B, Baldwin D et al. (1979) A structurally abnormal insulin causing human diabetes. *Nature* 281: 122
- Tillil H, Shapiro ET, Miller MA et al. (1988) Dose-dependent effects of oral and intravenous glucose on insulin secretion and clearance in normal humans. *Am J Physiol* S254, 349–357
- Tricolli HAV, Bell GI, Shows TB (1984) The human glucagon gene is located on chromosome 2. *Diabetes* 33: 200–202
- Ullrich A, Shine J, Chirgwin J et al. (1977) Rat insulin genes: construction of plasmids containing the coding sequences. *Science* 196: 1313

- Unger RH, Orci L: Glucagon. In: Porte D, Sherwin RS (eds) *Ellenberg & Rifkin's Diabetes mellitus*. Appleton & Lange, Stamford, 5th ed pp 115-139
- Walker MD (1990) Insulin gene regulation. In: Cuatrecasas P, Jacobs P (eds) *Handbook of experimental pharmacology*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, pp 92-93
- White MF (1997) The insulin signalling system and the IRS proteins. *Diabetologia* 40: S2-S17