

## 20 Hormone

## 20.1 Pankreashormone

Neben den Verdauungsekreten sezerniert das Pankreas als endokrine Drüse auch die beiden wichtigsten Regulatoren des Glucosestoffwechsels, **Insulin** und **Glucagon**.

## 20.1.1 Insulin

## ► Definition

## Struktur und Biosynthese

Insulin besteht aus einer **A- und einer B-Kette**, die über **Disulfidbrücken** zusammenhängen (Abb. B-20.1).

Am rauen ER entsteht **Präproinsulin**, aus dem durch Abspaltung des Signalpeptids **Proinsulin** wird. Aus Proinsulin entsteht durch **Abspaltung des C-Peptids** das reife Hormon **Insulin** (Abb. B-20.1).

Insulin wird zusammen mit dem abgespaltenen C-Peptid **in Form von kompakten Zink-Komplexen gespeichert** und bei Bedarf sezerniert.

## B-20.1

## 20 Hormone

## 20.1 Pankreashormone

Die Langerhansschen Inseln des Pankreas bilden und sezernieren die beiden Hauptregulatoren des Glucosestoffwechsels, **Insulin** und **Glucagon**. Der Glucosepiegel wird normalerweise zwischen 80 und 120 mg/dl konstant gehalten, um eine ausreichende Versorgung der glucoseabhängigen Organe wie Gehirn und Erythrozyten zu gewährleisten. Andererseits darf der Glucosespiegel nicht zu hoch sein, da sonst pathologische Effekte auftreten (Diabetes mellitus). Neben Insulin und Glucagon werden in den Langerhansschen Inseln noch **Somatostatin** (in den D-Zellen) und das **Pankreatische Polypeptid** (in den P-Zellen) gebildet.

## 20.1.1 Insulin

► **Definition.** Insulin ist ein Peptidhormon, das in den B-Zellen des Pankreas gebildet wird. Es senkt die Blutglucosekonzentration und fördert die Bildung von Energiespeichern (Glykogen, Triacylglycerine) und das Zellwachstum.

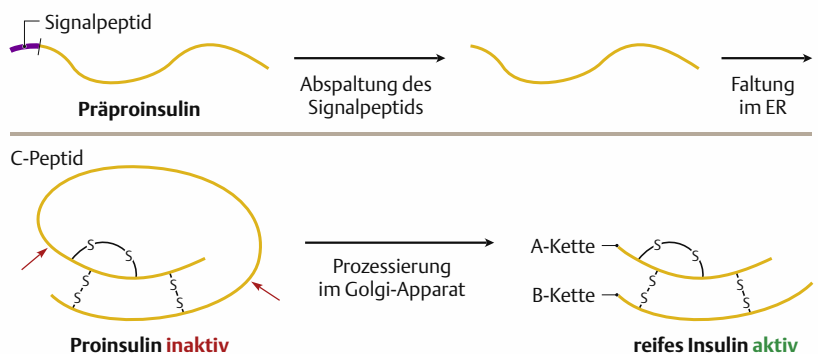
## Struktur und Biosynthese

Insulin besteht aus **zwei Peptidketten**, einer A-Kette mit 21 Aminosäuren und einer B-Kette mit 30 Aminosäuren. Beide Peptidketten werden über **zwei Disulfidbrücken** zusammengehalten (Abb. B-20.1).

Die Synthese erfolgt wie bei allen Peptidhormonen am rauen endoplasmatischen Retikulum. Zunächst wird ein einkettiges Vorläufermolekül (**Präproinsulin**) gebildet, das unter Abspaltung des Signalpeptids in das Lumen des endoplasmatischen Retikulums transportiert wird (**Proinsulin**). Es durchläuft den Golgi-Apparat und wird in sekretorischen Vesikeln gespeichert. Auf dem Weg wird die Vorstufe proteolytisch prozessiert: Ein Teil des Peptids, das sog. **C-Peptid**, wird **abgespalten**, so dass das reife Hormon **Insulin** entsteht (Abb. B-20.1). Die Prozessierung ist für die biologische Aktivität essenziell und wird von einer Protease aus der Familie der **Prohormon-Konvertasen** durchgeführt.

Das Hormon wird zusammen mit dem abgespaltenen C-Peptid in Form von kompakten Zink-Komplexen gespeichert.

## B-20.1 Biosynthese von Insulin



Ein kritischer Schritt ist die proteolytische Abspaltung des C-Peptids: Durch sie entsteht aus dem einkettigen, inaktiven Proinsulin das aktive, zweikettige Insulin. ER: endoplasmatisches Retikulum.

► **klin.k.** Bei der Sekretion von Insulin gelangt auch C-Peptid ins Blut und kann somit in der klinischen Diagnostik als Maß für die Insulin-Syntheseleistung des Pankreas dienen.

◀ klin.k

## Sekretion

Der **primäre Stimulus** für die Sekretion von Insulin ist ein **hoher Glucosespiegel** im Blut. Die Sekretion wird aber durch Enterohormone (z.B. gastroinhibitorisches Peptid, GIP) gesteigert: Eine orale Gabe derselben Glucosemenge führt zu einer stärkeren Insulinausschüttung als eine parenterale Verabreichung. Sekretionsfördernd sind ferner **Aminosäuren, Fettsäuren** sowie der **Parasympathikus**, hemmend hingegen **Somatostatin** und **Adrenalin**.

Der **Mechanismus** der glucoseinduzierten Insulinsekretion ist gut untersucht (Abb. B-20.2). Eine Schlüsselstellung besitzt ein **ATP-abhängiger K<sup>+</sup>-Kanal**. Der Kanal wird durch ATP gehemmt. Dies führt zur Depolarisation der Zellmembran, wodurch **Ca<sup>2+</sup>-Kanäle** geöffnet werden, so dass Ca<sup>2+</sup> einströmen und die **Exozytose** der **gespeicherten Granula** auslösen kann. Bei niedrigem ATP-Spiegel in der Zelle ist der K<sup>+</sup>-Kanal offen, so dass die Zelle hyperpolarisiert und die Exozytose gehemmt wird.

Ein hoher ATP-Spiegel in der B-Zelle stimuliert also die Freisetzung von Insulin, ein niedriger ATP-Spiegel hemmt sie. Die **Korrelation zwischen extrazellulärem Glucoseangebot und ATP-Spiegel in der B-Zelle** wird wie folgt erreicht: Glucose gelangt mittels des **GLUT2-Transporterproteins** in die B-Zelle (wie auch in die Hepatozyten, S. 670) und wird durch die **Glucokinase** phosphoryliert.

Beide Proteine haben **hohe K<sub>m</sub>-Werte (Michaelis-Menten-Konstanten)**, also eine geringe Affinität, so dass sie bei einem erhöhten Angebot an Glucose unmittelbar mit einer Steigerung der Transportaktivität reagieren und Glucose so der Plasmaglukosekonzentration entsprechend umsetzen können. Anschließend wird die Glucose über Glykolyse, Citratzyklus und Atmungskette unter ATP-Gewinnung vollständig abgebaut, so dass die **ATP-Bildung dem Glucosespiegel proportional** ist.

## Sekretion

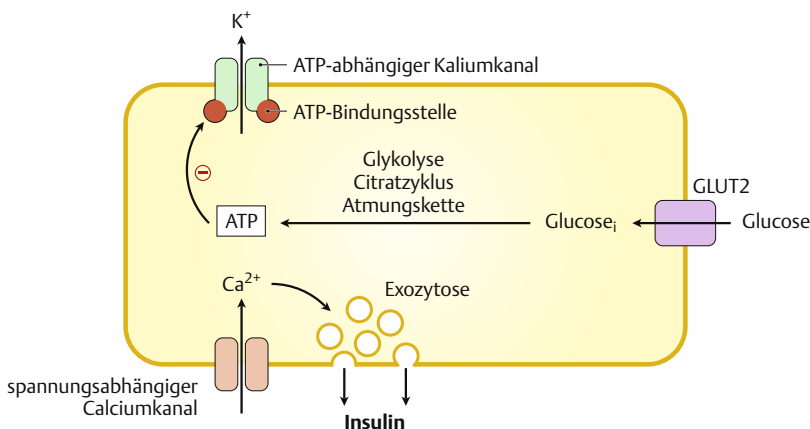
Der **primäre Stimulus** für die Sekretion von Insulin ist ein **hoher Glucosespiegel** im Blut, die Sekretion wird aber durch Enterohormone gesteigert.

Eine Schlüsselstellung im **Mechanismus** der glucoseinduzierten Insulinsekretion besitzt ein durch ATP gehemmter **K<sup>+</sup>-Kanal** (Abb. B-20.2).

Die Aufnahme der Glucose über **GLUT2**, die Phosphorylierung durch die **Glucokinase** und der aerobe Abbau zu CO<sub>2</sub> und Wasser sind so reguliert, dass die **ATP-Bildung dem Blutglucosespiegel proportional** ist. Die Folgen bei hohem Blutglucosespiegel sind:

- Hemmung des K<sub>ATP</sub>-Kanals,
- Depolarisation der Plasmamembran,
- Exozytose von Speichergranula mit Insulin.

### ⊙ B-20.2 Mechanismus der glucoseinduzierten Insulinsekretion



### ⊙ B-20.2

## Abbau

Insulin hat im Blut nur eine Halbwertszeit von einigen Minuten. Der Abbau erfolgt vor allem durch **Endozytose des Insulin-Rezeptor-Komplexes** und seine Zerlegung in den Lysosomen.

## Abbau

Er erfolgt durch Endozytose des Insulin-Rezeptor-Komplexes.

### Molekulare Mechanismen der Insulinwirkung

Der Insulinrezeptor ist eine **Rezeptortyrosinkinase**. Er ist ein **Tetramer** aus zwei  $\alpha$ -Untereinheiten (binden Insulin) und zwei  $\beta$ -Untereinheiten mit Tyrosinkinaseaktivität (Abb. B-20.3).

Nach Bindung von Insulin an den Rezeptor werden am Rezeptor Tyrosinreste phosphoryliert, die als **Andockstellen für Phosphotyrosin bindende Proteine** dienen. So wird **Ras** stimuliert, das **Wachstumsprozesse** induziert.

Die **metabolischen Wirkungen** werden durch die Signaltransduktionskaskade **Insulinrezeptorsubstrat (IRS)**  $\rightarrow$  **PI3-Kinase**  $\rightarrow$  **Proteinkinase B (PKB)** (Abb. B-20.4) vermittelt.

Die PKB vermittelt zahlreiche Schlüsselreaktionen der Insulinwirkung (Abb. B-20.4 b).

### Molekulare Mechanismen der Insulinwirkung

Insulin wirkt über einen Rezeptor, der zur Familie der **Rezeptortyrosinkinasen** gehört. Der Insulinrezeptor besteht aus **vier Untereinheiten**:

- zwei extrazellulär gelegenen  $\alpha$ -Untereinheiten, die zusammen ein Insulinmolekül binden,
- zwei membranspannenden  $\beta$ -Untereinheiten, die Tyrosinkinaseaktivität besitzen (Abb. B-20.3).

Die Bindung von Insulin an den Insulinrezeptor führt zur **Aktivierung der Kinasedomänen durch Autophosphorylierung** (S. 559) und zur Phosphorylierung von Tyrosinresten außerhalb der Kinasedomänen, die als **Andockstellen für Phosphotyrosin bindende Proteine** dienen. Ein solches Protein ist der „Adapter“ GRB2, dessen Bindung an die Andockstelle zur Aktivierung von **Ras** (S. 560) und so zur Induktion von **Wachstumsprozessen** führt.

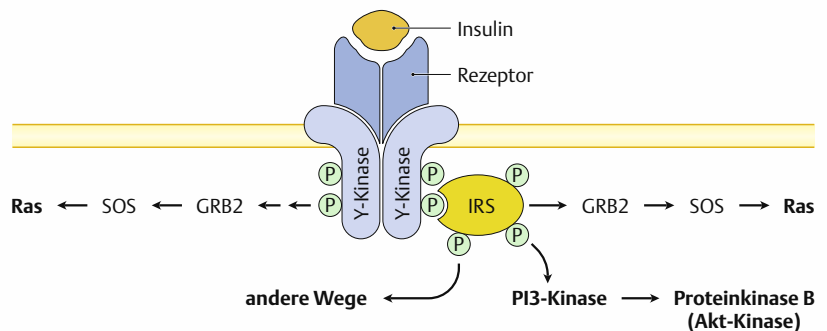
Für die **metabolischen Funktionen** des Insulins hingegen ist die **Bindung des Insulinrezeptorsubstrats (IRS)** an ein Phosphotyrosin essenziell.

Nach Phosphorylierung von Tyrosinresten des IRS durch die Kinasedomänen des Rezeptors binden weitere Signaltransduktionsmoleküle an das IRS und werden aktiviert (Abb. B-20.3); das für den Metabolismus wichtigste ist die **PI3-Kinase**. Diese Kinase phosphoryliert das Membranphospholipid Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (PIP<sub>2</sub>) in Position 3, so dass **Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphat (PIP<sub>3</sub>)** entsteht (Abb. B-20.4 a). Zahlreiche Proteine besitzen Bindedomänen für PIP<sub>3</sub>, so auch die für die Insulinsignaltransduktion wichtige **Proteinkinase B (PKB=Akt-Kinase)**. Diese Kinase wird an der Zellmembran durch zwei weitere Kinasen (PKDs, PIP<sub>3</sub>-dependent kinases), die ebenfalls durch PIP<sub>3</sub> zur Zellmembran rekrutiert werden, an zwei Stellen phosphoryliert und dadurch **aktiviert** (Abb. B-20.4 b).

Die an der Plasmamembran lokalisierte aktive PKB phosphoryliert zahlreiche Proteine. So wird die **Phosphodiesterase 3B** durch Phosphorylierung **aktiviert** und **senkt den cAMP-Spiegel** in der Zelle, die **Glykogen-Synthase-Kinase 3 (GSK 3)** wird **inaktiviert**, so dass die **Inhibition der Glykogen-Synthase entfällt**. Die PKB ist auch, zusammen mit anderen Faktoren, an der **Fusion der GLUT4-Vesikel mit der Plasmamembran** (Translokation, s. u.) und der **Stimulation der Proteinbiosynthese** beteiligt (Abb. B-20.4 b).

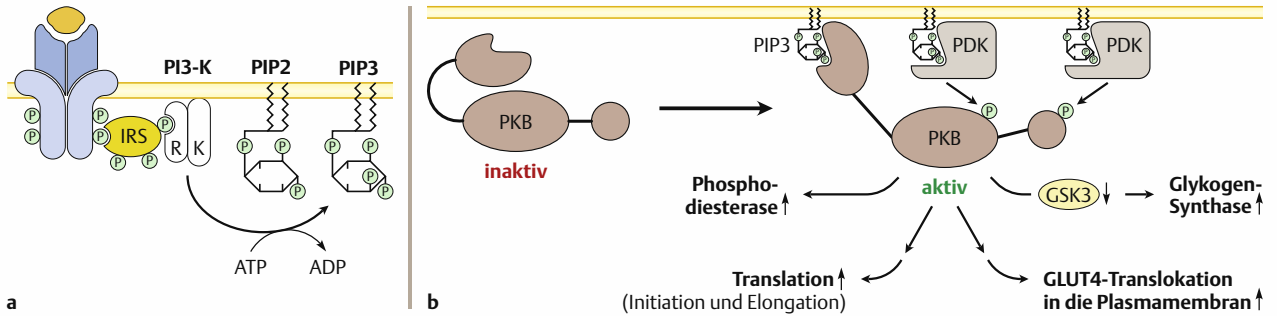
#### B-20.3

#### B-20.3 Signaltransduktion durch Insulin



IRS = Insulin-Rezeptor-Substrat, Y-Kinase = Tyrosinkinase.

**B-20.4 Signaltransduktion des aktivierten Insulinrezeptors**



**a** Aktivierung der PI3-Kinase. R: regulatorische Untereinheit, K: katalytische Untereinheit der PI3-Kinase.

**b** Aktivierung der Proteinkinase B (PKB) mit Hilfe zweier PIP<sub>3</sub>-abhängiger Kinasen (PDK) sowie wichtige Folgereaktionen

► **klin.k.** **Insulinmangel** erzeugt das Krankheitsbild des **Diabetes mellitus**. Beim **Typ-1-Diabetes** liegt eine **verminderte Insulinsekretion** vor, da die B-Zellen aufgrund einer Autoimmunerkrankung zerstört sind. Er lässt sich nur durch **Insulinsubstitution** behandeln (in der Regel wird rekombinant hergestelltes Humaninsulin verwendet). Bei **Typ-2-Diabetes** ist die **Insulinwirkung** auf die Zielzellen **vermindert**. Erblisch bedingte oder häufiger erworbene Ursachen sind:

- eine Resistenz der normalerweise Insulin-empfindlichen Gewebe gegen die Insulinwirkung aufgrund von Störungen der Signaltransduktion (z.B. verringerte Aktivität oder Expression des Insulinrezeptors oder des IRS, gestörte Translokation von GLUT4)
- und/oder eine Funktionsstörung der B-Zellen (z.B. abnorme Ansprechbarkeit des ATP-abhängigen K<sup>+</sup>-Kanals, Defekte der Prozessierung und Sekretion von Insulin, Degeneration von B-Zellen).

Sehr oft liegt eine Kombination beider Faktoren vor: Zunächst besteht eine Insulinresistenz, die durch gesteigerte Insulinsekretion (**Hyperinsulinämie**) und eine **Vergrößerung der B-Zellmasse** kompensiert wird. Im Laufe der Jahre **degenerieren die B-Zellen** dann. Pathogenetisch bedeutsam ist ein hohes Übergewicht, insbesondere vermehrtes

viszerales Fettgewebe. Damit verbunden sind **erhöhte Spiegel an freien Fettsäuren**, die neben Dysregulation des Glucose- und Fettstoffwechsels (z.B. Hemmung der Glucoseaufnahme im Muskel, Stimulation der Gluconeogenese, abnorme Deposition von Triglyceriden in vielen Geweben) **die Insulinresistenz verstärken** und auf Dauer sogar zur Apoptose von B-Zellen des Pankreas führen können („**Lipotoxizität**“). Der Diabetes mellitus Typ 2 ist im typischen Fall mit Adipositas, Bluthochdruck, Arteriosklerose und Hypertriglyceridämie verbunden, die gemeinsam als **metabolisches Syndrom** bezeichnet werden. Im Frühstadium ist eine **Umstellung der Ernährungs-/Lebensgewohnheiten** als Therapie häufig ausreichend. Später lässt sich in leichteren Erkrankungsfällen die Insulinsekretion durch **Sulfonylharnstoffe** steigern. Diese **stimulieren die Insulinsekretion**, indem sie den ATP-abhängigen K<sup>+</sup>-Kanal der B-Zelle hemmen. **Thiazolidindione** aktivieren PPAR $\gamma$  (S. 565) und senken so die Blut-Konzentration an freien Fettsäuren und Glucose. Bereits seit Jahrzehnten sind **Metformine** Medikamente der ersten Wahl. Die Mechanismen seiner Glucosespiegel-senkenden, Insulin-sensitivierenden Wirkung sind erst teilweise bekannt. Die Empfindlichkeit der Zellen für Insulin nimmt zu.

**Zelluläre Wirkungen von Insulin**

Insulin beeinflusst den Stoffwechsel fast aller Gewebe. **Insulinunabhängig** sind im Wesentlichen **Erythrozyten, Niere und Darmmukosa**. Die wichtigsten **Insulin-abhängigen** Organe sind **Leber, Muskel und Fettgewebe**. Bei der Wirkung von Insulin lassen sich schnelle, durch Aktivierung bereits vorhandener Proteine verursachte, und langsame, durch Enzyminduktion oder -repression verursachte Effekte unterscheiden.

**Schnelle Stoffwechselwirkungen**

**Senkung des Blutzuckerspiegels:**

- **Merke.** Insulin **steigert die Glucoseaufnahme in Skelettmuskel- und Fettzellen** um ein Vielfaches, indem es den **Einbau von GLUT4 in die Plasmamembran** stimuliert. Auf diese Weise sinkt der Blutzuckerspiegel innerhalb von Minuten.

**Zelluläre Wirkungen von Insulin**

Die wichtigsten **Insulin-abhängigen** Organe sind **Leber, Muskel und Fettgewebe**.

**Schnelle Stoffwechselwirkungen**

**Senkung des Blutzuckerspiegels:**

- ◀ **Merke**