

Abstrakt

Insulin jako jeden z důležitých hormonů lidského organismu se podílí na řadě metabolických procesů. Jednou z funkcí insulínu je pak regulace hladiny glukosy v krvi a jejího vstupu do tkání, ale i stimulace růstu buněk. Insulin má velmi podobnou primární i terciální strukturu s růstovými faktory IGF-1 a IGF-2, jejichž primární funkcí je regulace růstových procesů organismu. Zprostředkování účinku těchto tří hormonů na buněčné úrovni je zajištěno díky jejich specifickým receptorům (mitogenní isoformě receptoru insulínu IR-A, metabolické isoformě IR-B a receptoru pro IGF-1), což může, díky podobnosti těchto receptorů i hormonů, vést ke křížovým interakcím mezi nimi. Poruchy tohoto systému mohou vést k závažným onemocněním. Nejrozšířenějším z těchto nemocí je diabetes mellitus, ale závažné jsou i poruchy růstu a rakovinné bujení. Vytvoření takového analogu insulínu, který bude selektivní pouze pro isoformu IR-B receptoru insulínu, by mohlo vést zejména k bezpečnější léčbě diabetu.

Tato práce se zaměřuje na lepší pochopení významu jednotlivých aminokyselin na daných pozicích v A-řetězci insulínu, u kterých je předpokládáno, že jsou součástí vazebného místa hormonu pro receptory. Tyto znalosti by mohly vést k následnému lepšímu porozumění významu těchto aminokyselin ve vazbě na receptory IR-A, IR-B a IGF-1R. Další snahou by následně bylo vytvoření takových analogů insulínu, které by měly zvýšenou vazebnou selektivitu vůči receptorům.

Byly připraveny čtyři nové analogy insulínu se záměnami v pozicích A10 (isoleucin za histidin a valin), A13 (leucin za valin) a A17 (kyselina glutamová za histidin), které jsou považovány za součást tzv. vazebného místa 2 insulínu. Další dva analogy, se záměnou v pozicích A12 (serin za histidin) a A17 (kyselina glutamová za kyselinu asparagovou), se připravit nepodařilo, protože vložené mutace měly zcela negativní vliv na schopnost řetězců insulínu skládat se do nativní konformace. Všechny analogy měly více či méně snížené vazebné afinity vůči oběma isoformám receptoru insulínu, což demonstruje citlivost vazebného místa 2 vůči modifikacím. Je zajímavé, že oba analogy s valinem v pozici A13 či A10 vykazovaly vzhledem k insulínu lidskému mírně zvýšenou vazebnou specifitu vůči isoformě A receptoru insulínu.

Klíčová slova: Insulin; receptor insulínu, isoforma receptoru; analog insulínu; vazebná afinita