

Abstrakt

Receptor insulínu (IR) existuje ve dvou izoformách (IR-A a IR-B) lišících se tkáňovou distribucí a možná i funkcí, tzn. jejich odpovědí na vazbu insulínu. Předpokládá se, že zatímco IR-A spouští zejména mitogenní procesy vedoucí k dělení a proliferaci buněk, IR-B spouští především metabolické procesy vedoucí zejména ke vstupu molekul glukosy z krve do nitra svalových a tukových buněk. Insulin se může slaběji vázat i na receptor pro růstový faktor IGF-1 (IGF-1R), který je zodpovědný hlavně za procesy spojené s vývojem a růstem organismu. Deriváty insulínu vážící se selektivně pouze na jeden z receptorů by měly velký význam pro studium receptorů, ale potenciálně i pro léčbu nemocí jako je cukrovka nebo rakovina. V této práci jsme využili zkušeností ve studiu struktury a aktivity insulínu pro návrh, přípravu a biologickou charakterizaci 4 nových derivátů insulínu s cílem pozměnit selektivitu vůči jednotlivým receptorům. Modifikace v nových analogích spočívaly v amidaci C-konce řetězce B insulínu a postupném prodlužování tohoto řetězce o 1-3 glyciny s amidovaným C-koncem. Pro všechny nové analogy byly určeny jejich vazebné afinity vůči IR-A a IR-B a pro některé z analogů i vůči IGF-1R. Nakonec byly určeny schopnosti analogů aktivovat IR-A a IR-B, tzn. indukovat autofosforylaci vnitrobuněčných podjednotek těchto receptorů. Studie přinesla informace o vlivu prodlužování C-konce B-řetězce na vazebnou specifitu insulínu vůči isoformám jeho receptoru. Analog s Gly-NH₂ v pozici B31 vykazoval více než 3x vyšší vazebnou afinitu vůči IR-B než vůči IR-A. Informace získané v této studii by mohly v budoucnu přispět k vývoji látek prospěšných pro léčbu diabetu.