

## Signaltransduktion in der pankreatischen B-Zelle

Die pankreatischen B-Zellen machen 70 bis 80 % der endokrinen Zellmasse in den menschlichen LANGERHANS-Inseln aus (Klöppel et al., 1992). Die Funktion dieser Zellen kann durch zahlreiche Substanzen reguliert werden. Diese Substanzen wirken auf die B-Zellen, nachdem sie auf dem Blutweg herangeschafft (z. B. Glucose und gastrointestinale Hormone), aus vegetativen Nervenendigungen freigesetzt (z. B. Acetylcholin) oder von den B-Zellen selber sezerniert worden sind (z. B. autokrin wirksames Insulin). Glucose ist der wichtigste Stimulator der B-Zellen und steigert die Exozytose und die Biosynthese von Insulin sowie die Genexpression und das Wachstum der B-Zellen (Ashcroft et al., 1980; Bonner-Weir et al., 1989; Deeney et al., 2000; Leibiger et al., 2002b; Melloul et al., 2002). Defekte der Glucose-induzierten Insulinsekretion sind Voraussetzung für das Entstehen von Typ-2-Diabetes und konnten bei Nachkommen von Typ-2-Diabetikern schon gefunden werden, wenn diese noch vollkommen stoffwechselgesund waren (Van Haefen, 2002). Daher kann ein genaues Verständnis der Regulation der B-Zell-Funktion die Prophylaxe und Therapie von Typ-2-Diabetes verbessern. Die nachfolgende Übersicht befasst sich vor allem mit der Transduktion von Signalen, die die Sekretion der B-Zellen direkt steuern.

### Mechanismus der Insulinsekretion

*In vitro* konnte gezeigt werden, dass eine Erhöhung der extrazellulären Glucosekonzentration über 4 bis 6 mM hinaus die Insulinfreisetzung isolierter LANGERHANS-Inseln von Mensch und anderen Säugern steigert (Grant et al., 1980). Für diesen Effekt benötigt Glucose keine Anwesenheit von irgendeinem weiteren Stimulator der Insulinsekretion und wird daher als Initiator bezeichnet. Es gibt einige andere Substanzen, die in unphysiologisch hohen Konzentrationen ebenfalls Initiatoren der Insulinsekretion sind, z. B. L-Leucin und sein Transaminierungsprodukt  $\alpha$ -Ketoisocaproinsäure (KIC) (Panten et al., 1972). Mehrere Aminosäuren und Fettsäuren verstärken die Wirkung eines Initiators (Malaisse et al., 1968; Zhou und Grill, 1994; Ayvaz et al., 2002). Diese Substanzen und auch Stimulatoren, die keine Nährstoffe sind und über spezifische Plasmamembran-Rezeptoren wirken, sind nicht in der Lage, für sich allein Insulinsekretion in Gang zu setzen. Mit Ausnahme von Fettsäuren (Berne, 1975; Zhou und Grill,

1994) steigern alle Stimulatoren nicht nur die Freisetzung, sondern auch die Biosynthese von Insulin (Melloul et al., 2002). Letztere beginnt in den Ribosomen mit der Bildung des einkettigen Präproinsulins, das durch die Membranen des rauen endoplasmatischen Retikulums (RER) geschleust wird (Halban, 1991). Dabei wird das lipophile Signalpeptid abgespalten. Das so entstandene Proinsulin befindet sich im Lumen des RER und wird anschließend in die Zisternen des Golgi-Apparats überführt. Hier liegt eine hohe Zinkionenkonzentration vor, die die Bildung von Komplexen aus sechs Proinsulinmolekülen und zwei Zinkionen begünstigt (Dodson und Steiner, 1998). Die C-Peptid-haltigen Domänen der Proinsulinmoleküle ordnen sich als polare Strukturen auf den Oberflächen der Hexamere an und halten diese trotz ihrer hohen Konzentration in Lösung. Deshalb kann der Golgi-Apparat unreife Sekretionsgranula liefern, in denen Proinsulin angereichert ist ( $\text{pH} \approx 6$  im Trans-Golgi). Ein weiterer Vorteil der Bildung von Proinsulin-Hexameren besteht darin, dass deren Affinität zu den Insulinrezeptoren, die sich ebenfalls im Golgi-Apparat befinden, sehr gering ist. Als Teil des Reifungsprozesses werden verstärkt Protonen und Zinkionen in die Granula gepumpt und die C-Peptid-haltigen Domänen durch limitierte Proteolyse von den gelösten Proinsulin-Hexameren abgespalten. Dabei entstehen neben Insulin-Hexameren noch C-Peptid und vier basische Aminosäuren. Die Insulin-Hexamere kristallisieren aus, weil sie im intragranulären Milieu ( $\text{pH} = 5,5$ ) schlecht löslich sind (Dodson und Steiner, 1998). In kristalliner Form ist Insulin vor Proteolyse besonders geschützt und kann daher länger gespeichert werden. Das C-Peptid verbleibt in den Granula und wird zusammen mit dem Insulin in äquimolaren Mengen freigesetzt. Die Exocytose findet vor allem in den Bereichen der B-Zell-Plasmamembran statt, die den Blutkapillaren abgewandt sind (Takahashi et al., 2002). Das sezernierte Insulin wird durch die extrazelluläre Flüssigkeit verdünnt und gelangt als Monomer zu seinen Wirkorten.

Nach ihrer Freisetzung aus dem Golgi-Apparat werden die zunächst unreifen und später reifen Granula unter ATP-Verbrauch entlang Microtubuli zur Zellperipherie transportiert, wobei Kinesin als ATP-verbrauchendes Motor-Protein dient (Varadi et al., 2002) und aktivierte Proteinkinasen (z. B. CaM-Kinase =  $\text{Ca}^{2+}$ /Calmodulin-abhängige Proteinkinase, PKA = Proteinkinase A, PKC =  $\text{Ca}^{2+}$ - und Lipid-abhängige Proteinkinase C) eine beschleunigte

gende Rolle zu spielen scheinen (Hisatomi et al., 1996; Easom, 1999). Im kortikalen Actin-Netz werden die Granula zurückgehalten (Lang, 1999). Ein Teil dieser Granula kann freigegeben werden und Granula liefern, die zur Plasmamembran transportiert und an diese fest gebunden werden („docking“) (Lang, 1999; Barg, 2003). Diese Prozesse sind ATP-abhängig und laufen bei einem Anstieg der  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration schneller ab. Die freigegebenen sowie die „gedockten“ Granula bilden zusammen den Reserve-Pool. Einige der fest gebundenen Granula werden in einer komplexen, ATP-abhängigen Reaktion Exocytose-bereit gemacht („priming“) und stellen den sogenannten „readily releasable pool“ dar (Barg, 2003). Wenn jetzt Stimulatoren der Insulinsekretion einen Anstieg der cytosolischen  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration verursachen, lösen die  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen direkt ein Verschmelzen der Membranen „geprimter“ Granula mit der Plasmamembran aus (Fusion) (Lang, 1999; Takahashi et al, 2002; Barg, 2003). Während einer länger dauernden Aktivierung der Sekretion müssen der Reserve-Pool und der „readily releasable pool“ immer wieder aufgefüllt werden (Hisatomi et al., 1996; Easom, 1999; Lang, 1999; Varadi et al., 2002; Barg, 2003). Dies wird dadurch begünstigt, dass Glucose und andere Stimulatoren der Insulinsekretion das kortikale Actin-Netz umgestalten, dadurch den Zugang von Granula zur Plasmamembran erleichtern und den Reserve-Pool sowie den „readily releasable pool“ vergrößern (Thurmond et al., 2003).

### Signaltransduktion bei Nährstoff-induzierter Insulinsekretion

Glucose und andere Nährstoffe stimulieren die Insulinsekretion, weil sie in den B-Zellen metabolisiert werden und dabei Signale produzieren, die zur Freisetzung von Insulin führen (Malaisse, 1983) (Abb. 1). Glucose liegt im Cytosol der B-Zelle in der gleichen Konzentration wie im Extrazellulärraum vor (Matschinsky, 1996). Der Grund dafür ist die sehr hohe Aktivität des Insulin-unabhängigen Glucosetransporters GLUT2 in der B-Zell-Plasmamembran. In den B-Zellen ist das Eingangsenzym für die Glykolyse die Glucokinase, deren  $K_m$ -Wert für Glucose  $\approx 8$  mM beträgt. Dieses Enzym ist für die B-Zell-Glykolyse geschwindigkeitsbestimmend und ist dafür verantwortlich, dass die glykolytische Produktion von NADH, ATP und Pyruvat der extrazellulären Glucosekonzentration entspricht. Weil NADH über Shuttle-Mechanismen und Pyruvat durch seinen Abbau (durch die Pyruvatdehydrogenase) sowie durch Aktivierung des Citratzyklus der mitochondrialen Matrix vermehrt reduzierende Äquivalente (NADH und  $\text{FADH}_2$ ) zuführen, ruft ein Anstieg der Blutglucosekonzentration eine Steigerung der Versorgung der Atmungskette mit reduzierenden Äquivalenten hervor und verursacht dadurch eine Zunahme der Phosphorylierung von ADP zu ATP (Wollheim und Maechler, 2002).

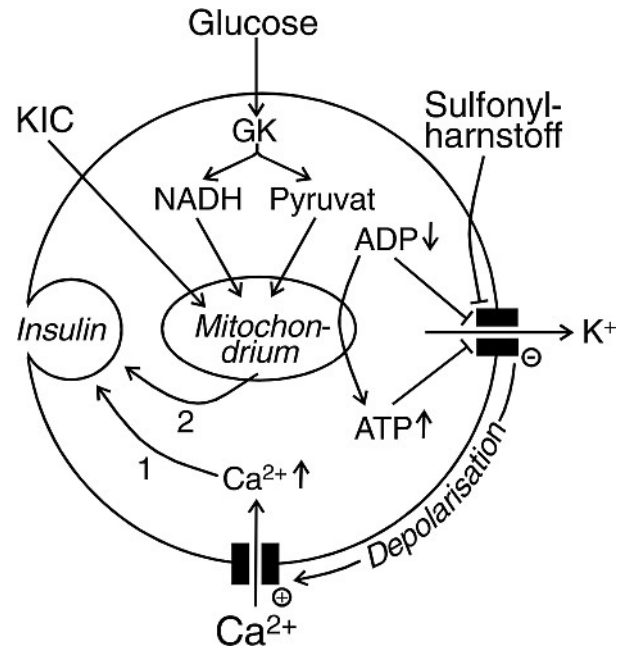


Abb. 1: Glucose-induzierte Signaltransduktion in der pankreatischen B-Zelle. Glucose wird durch den Glucose-Transporter GLUT2 (in der Abbildung nicht dargestellt) in die B-Zelle transportiert und durch die Glucokinase (GK) zu Glucose-6-phosphat phosphoryliert. Da die GK für den glykolytischen Flux in der B-Zelle geschwindigkeitsbestimmend ist, steuert GK die glykolytische Produktion von NADH, ATP (in der Abbildung nicht dargestellt) und Pyruvat. Daher werden die Mitochondrien bei einem Anstieg der Blutglucosekonzentration vermehrt mit Substrat versorgt und wandeln mehr ADP in ATP um. Durch stärkere Bindung an ATP-empfindliche  $\text{K}^+$ -Kanäle ( $\text{K}_{\text{ATP}}$ -Kanäle) hemmt ATP die Öffnungsaktivität dieser Kanäle (−). Der gleichzeitige Abfall der ADP-Konzentration hemmt diese Kanäle ebenfalls (−), weil Bindung von ADP an  $\text{K}_{\text{ATP}}$ -Kanäle diese öffnet (die ADP-Bindungsstelle ist nicht mit der ATP-Bindungsstelle identisch). Auch Sulfonylharnstoff-Derivate (z. B. Glibenclamid) hemmen  $\text{K}_{\text{ATP}}$ -Kanäle (−) durch Binden an eine für diese Substanzen spezifische Bindungsstelle. Schließen der  $\text{K}_{\text{ATP}}$ -Kanäle (⊖) depolarisiert die Plasmamembran und öffnet dadurch spannungsabhängige  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle (⊕). Der resultierende Anstieg der cytosolischen  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration setzt die exocytotische Sekretion von Insulin in Gang (1). Die Insulinsekretion wird durch besondere Signale, die aus dem mitochondrialen Metabolismus stammen, verstärkt (2). Der mitochondriale Metabolismus von  $\alpha$ -Ketoisocapronsäure (KIC) bewirkt eine besonders starke Insulinsekretion.

Deshalb steigt im Cytosol die ATP-Konzentration, während die ADP-Konzentration sinkt. Beide Konzentrationsänderungen bewirken Schließen der sogenannten ATP-empfindlichen  $\text{K}^+$ -Kanäle ( $\text{K}_{\text{ATP}}$ -Kanäle) in der Plasmamembran und dadurch Depolarisation der Plasmamembran mit Öffnen spannungsabhängiger  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle (Gribble und Reimann, 2002) (Abb. 1). Es kommt zum Anstieg der cytosolischen  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration, der unmittelbar an der Plasmamembran-Innenseite besonders ausgeprägt ist und die Exocytose von Insulin startet. Die anderen Initia-

toren (z. B. Leucin, KIC, Mannose) und Nährstoffe, die den Effekt eines Initiators verstärken (z. B. Glutamin, Alanin, Fettsäuren), wirken durch den gleichen Mechanismus wie Glucose (Malaisse, 1983). Antidiabetika vom Sulfonylharnstofftyp stimulieren die Insulinsekretion, weil sie die  $K_{ATP}$ -Kanäle durch direktes Binden an deren cytoplasmatische Seite schließen (Gribble und Reimann, 2002). Diazoxid, ein Medikament, das zur Behandlung bei einigen Hypoglykämie-Formen eingesetzt wird, öffnet die  $K_{ATP}$ -Kanäle, hyperpolarisiert die B-Zellen und hemmt daher die Insulinsekretion.

Die Nährstoff-induzierte Insulinsekretion erreicht erst dadurch ihre volle Stärke, dass der aktivierte mitochondriale Metabolismus besondere Verstärkersignale liefert, die bisher noch nicht eindeutig identifiziert sind (Wollheim und Maechler, 2002). Dieser Verstärkereffekt wurde erstmals dadurch nachgewiesen, dass Glucose und KIC auch dann noch eine intensive Steigerung der Insulinsekretion isolierter LANGERHANS-Inseln bewirkten, wenn alle  $K_{ATP}$ -Kanäle zuvor durch eine maximal wirksame Sulfonylharnstoff-Konzentration geschlossen worden waren (Panten et al., 1988).

#### Signaltransduktion bei Adenylatcyclase-vermittelter Stimulation der B-Zell-Funktion

Substanzen, die die Biosynthese und Sekretion von Insulin durch Aktivierung der B-Zell-Adenylatcyclase verstärken (Abb. 2), entstammen unter physiologischen Bedin-

gungen zwei Quellen. Zum einen handelt es sich um Hormone (GIP, GLP-1, Glucagon), die aus dem Dünndarm und dem Pankreas freigesetzt werden (Fehmann et al., 1995; Kieffer und Habener, 1999; Perry und Greig, 2003), zum anderen um Neurotransmitter (VIP = vasoactive intestinal peptide, ATP) (Ahrén, 2000). Wenn sich eine ausreichend große Glucosemenge im oberen Dünndarm befindet, sezernieren die K-Zellen des Epithels im oberen Dünndarm GIP (gastric inhibitory polypeptide) und die L-Zellen des Epithels im unteren Dünndarm GLP-1 (glucagon-like peptide 1). Stimulation der Glucagon-Sekretion der A-Zellen in den LANGERHANS-Inseln wird durch Hypoglykämie, Aminosäuren und Aktivierung des Sympathikus oder Parasympathikus hervorgerufen (Östenson und Grill, 1985; Ahrén, 2000; Barg, 2003). Das sezernierte Glucagon hat keine parakrine Wirkung auf die B-Zellen in den LANGERHANS-Inseln und erreicht die B-Zellen wegen der besonderen Gefäßanordnung in den Inseln nur über den systemischen Kreislauf (Moens et al., 2002). GIP, GLP-1 und Glucagon wirken selektiv auf die GIP-, GLP-1- bzw. Glucagon-Rezeptoren der B-Zellen (Fehmann et al., 1995; Kieffer et al., 1996; Kieffer und Habener, 1999; Perry und Greig, 2003). Bei Aktivierung des Vagus ist VIP einer der Transmitter, die in LANGERHANS-Inseln aus Nervenendigungen freigesetzt werden (Ahrén, 2000). In der B-Zell-Plasmamembran gibt es  $\beta_2$ -Rezeptoren, über die selektiv wirkende  $\beta_2$ -Adrenozeptor-Agonisten die Adenylatcyclase aktivieren können. Bei den physiologischen Substanzen Adrenalin und Noradrenalin kommt dieser Effekt nicht zum Tra-

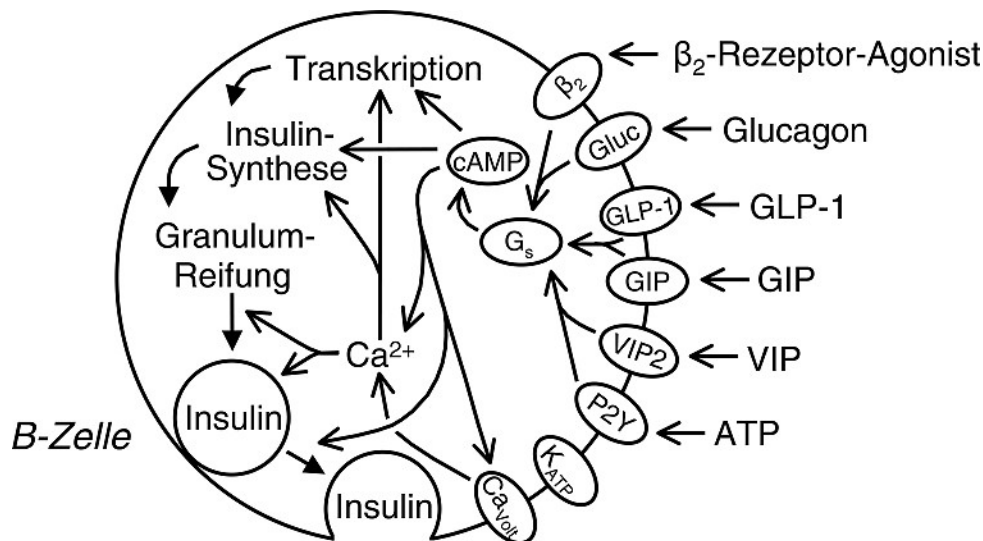


Abb. 2: Signaltransduktion bei Adenylatcyclase-vermittelter Stimulation der pankreatischen B-Zelle. Alle Agonisten für die aufgeführten Plasmamembran-Rezeptoren stimulieren sowohl die Transkription des Präproinsulins und die Biosynthese von Insulin als auch die exocytotische Insulinsekretion. Abkürzungen:  $\beta_2$ :  $\beta_2$ -Adrenozeptor, Gluc: Glucagon-Rezeptor, GLP-1 (umringt): GLP-1-Rezeptor (Rezeptor für glucagon-like peptide 1), GIP (umringt): GIP-Rezeptor (Rezeptor für gastric inhibitory polypeptide), VIP2: VIP-Rezeptor Subtyp 2 (Rezeptor für vasoactive intestinal peptide), P2Y: P2-Rezeptor Subtyp Y (P2: purinerge Rezeptoren für Nucleotide),  $K_{ATP}$ : ATP-empfindlicher  $K^+$ -Kanal,  $Ca_{volt}$ : spannungsabhängiger  $Ca^{2+}$ -Kanal,  $G_s$ : Adenylatcyclase-stimulierendes G-Protein, cAMP: cyclisches AMP.

gen, weil deren Wirkung auf die  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren der B-Zellen überwiegt und zur Hemmung der B-Zell-Funktion führt (Ahrén, 2000).

Binden von Agonisten an  $\beta_2$ -, Glucagon-, GLP-1-, GIP-, VIP- und ATP-Rezeptoren stimuliert über  $G_s$  die Adenylatcyclase (Abb. 2). Der dadurch hervorgerufene cAMP-Anstieg aktiviert die PKA (Proteinkinase A, in Abb. 2 nicht dargestellt), was die Transkription und Biosynthese von Präproinsulin sowie die Insulinsekretion steigert (Fehmann et al., 1995; Sharp, 1996; Kieffer und Habener, 1999; Ahrén, 2000; Perry und Greig, 2003). Die Verstärkung der Insulinsekretion resultiert teilweise aus einem Anstieg der cytosolischen  $Ca^{2+}$ -Konzentration, als Folge der PKA-Wirkungen auf die spannungsabhängigen  $Ca^{2+}$ -Kanäle der B-Zell-Plasmamembran und auf die Membranen intrazellulärer  $Ca^{2+}$ -Speicher. Von größerer Bedeutung ist aber die Sekretionssteigerung durch sogenannte distale Wirkungen der PKA, einschließlich Wirkungen auf das „priming“ (Sharp, 1996; Rorsmann et al., 2000; Barg, 2003). Unter distalen Wirkungen versteht man solche Effekte, die spät in der Stimulus-Sekretionskopplung auftreten, sich also an die Erhöhung der cytosolischen  $Ca^{2+}$ -Konzentration anschließen (Abb. 2).

#### Signaltransduktion bei Phospholipase-vermittelter Stimulation der B-Zell-Funktion

Stimulierte parasymphatische Nervenendigungen in LANGERHANS-Inseln setzen Acetylcholin, GRP (gastrin releasing polypeptide) und VIP (s. o.) frei (Ahrén, 2000).

In LANGERHANS-Inseln kommen auch Nervenfasern vor, die CCK (Cholecystokin) enthalten (Ahrén, 2000). Acetylcholin, GRP und CCK sind Agonisten, die an den  $m_3$ -,  $BB_2$ - ( $BB = \text{Bombesin}$ ) bzw.  $CCKA$ -Rezeptoren der B-Zell-Plasmamembran angreifen (Abb. 3) und über  $G_q$  die Phospholipase-C-Isoenzyme  $\beta_1$  und  $\beta_4$  aktivieren (Jones und Persaud, 1998; Gilon und Henquin, 2001). Die Phospholipase-C-Isoenzyme spalten  $PIP_2$  (Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat) in DAG (Diacylglycerol) und  $IP_3$  (Inositol-1,4,5-trisphosphat). Der Anstieg der DAG-Konzentration aktiviert die PKC (Proteinkinase C), was die Transkription des Präproinsulins und die Biosynthese von Insulin steigert und die Insulinsekretion stimuliert (Sharp, 1996; Ahrén, 2000). Die vermehrte Sekretion resultiert in erster Linie aus distalen Wirkungen der PKC (Abb. 3). Zusätzliche Steigerung der Transkription, Biosynthese und Sekretion von Insulin wird durch einen Anstieg der cytosolischen  $Ca^{2+}$ -Konzentration hervorgerufen, als Folge von  $IP_3$ -induzierter Abgabe von  $Ca^{2+}$  aus dem endoplasmatischen Retikulum (Abb. 3). Außer durch direkte Wirkungen stimuliert der Anstieg der cytosolischen  $Ca^{2+}$ -Konzentration die Insulinsekretion auch auf indirekte Weise, indem durch Aktivierung der Phospholipase  $A_2$  die Arachidonsäure-Produktion gesteigert wird (Gilon und Henquin, 2001). Die Zunahme der Arachidonsäure-Konzentration fördert die Insulinsekretion über distale Angriffspunkte (Sharp, 1996; Ahrén, 2000).

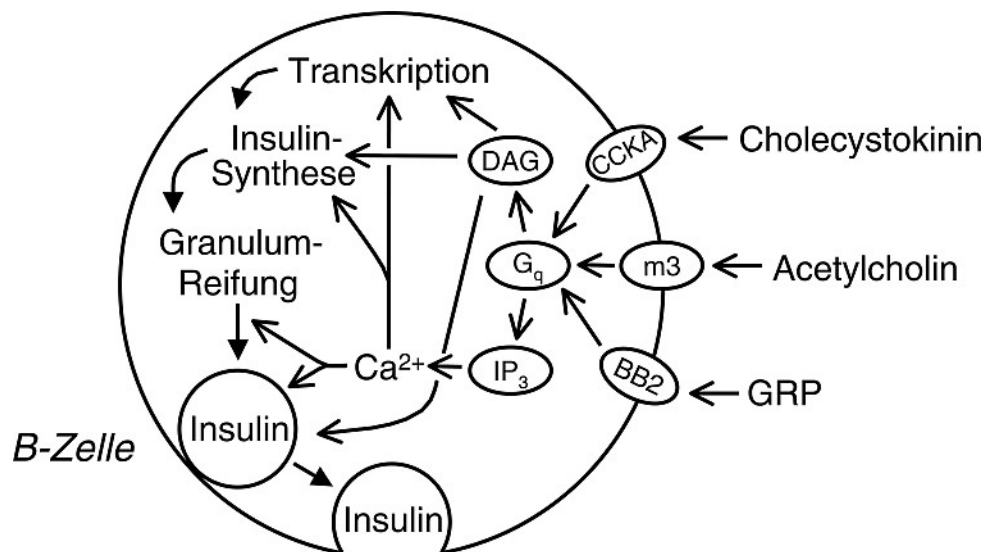


Abb. 3: Signaltransduktion bei Phospholipase-vermittelter Stimulation der pankreatischen B-Zelle. Alle Agonisten für die aufgeführten Plasmamembran-Rezeptoren stimulieren sowohl die Transkription des Präproinsulins und die Biosynthese von Insulin als auch die exocytotische Insulinsekretion. Abkürzungen: CCKA: Cholecystokin-Rezeptor Subtyp A,  $m_3$ : muskarinischer Cholinozeptor Subtyp 3,  $BB_2$ : Bombesinrezeptor Subtyp 2,  $G_q$ : Phospholipase  $C\beta_{1,4}$ -stimulierendes G-Protein, DAG: 1,2-Diacylglycerol,  $IP_3$ : Inositol-1,4,5-trisphosphat.

### Signaltransduktion bei G-Protein-vermittelter Hemmung der B-Zell-Funktion

Bei Substanzen, die die Biosynthese und Sekretion von Insulin über  $G_i/G_o$  hemmen, handelt es sich entweder um Neurotransmitter von sympathischen Nervenfasern der LANGERHANS-Inseln (Noradrenalin, Galanin, NPY = Neuropeptid Y) oder um Hormone (Adrenalin, Melatonin, Somatostatin, Prostaglandin  $E_2$ ) (Sharp, 1996; Ahrén, 2000; Peschke et al., 2002). Adrenalin und Melatonin stammen aus dem Nebennierenmark bzw. der Epiphyse. Somatostatin wird im Gastrointestinaltrakt und in den D-Zellen der LANGERHANS-Inseln gebildet, erreicht die B-Zellen aber wie Glucagon (s. o.) nur über den systemischen Kreislauf. Prostaglandin  $E_2$  wird u. a. von den Inselzellen produziert (Robertson, 1998). Aus Binden der Agonisten an die in Abbildung 4 dargestellten Rezeptoren der B-Zell-Plasmamembran resultieren  $G_i/G_o$ -vermittelte Wirkungen (Robertson, 1998; Kumar et al., 1999; Ahrén, 2000; Strowski et al., 2000; Peschke et al., 2002; Kemp et al., 2002; Tran et al., 2002).

Nach der Agonist-induzierten Aktivierung von  $G_i/G_o$  und deren Dissoziation in die  $\alpha$ - und  $\beta\gamma$ -Untereinheiten stimulieren die Untereinheiten die  $K_{ATP}$ -Kanäle (dadurch Hyperpolarisation der Zelle und sekundäre Hemmung von spannungsabhängigen  $Ca^{2+}$ -Kanälen) und hemmen die spannungsabhängigen  $Ca^{2+}$ -Kanäle (direkte Hemmung), die Adenylatcyclase und distale Schritte der Stimulus-Sekretionskopplung (Sharp, 1996; Peschke et al., 2002; Kemp et al. 2002). Über alle diese Angriffspunkte

wird die Insulinsekretion gehemmt, wobei die distalen Wirkungen offenbar am wichtigsten sind (Sharp, 1996). Durch Senken der cytosolischen  $Ca^{2+}$ - und cAMP-Konzentrationen wird nicht nur die Sekretion akut gehemmt, sondern auch die Transkription des Präproinsulins und die Insulinsynthese (Kemp et al., 2002).

### Signaltransduktion bei Leptin-induzierter Hemmung der B-Zell-Funktion

Leptin wird vor allem von weißem Fettgewebe abgegeben, so dass die Leptinkonzentration im Serum der Gesamtmenge an Fettgewebe im Körper entspricht. In der B-Zell-Plasmamembran sind Leptinrezeptoren (OB-R) in der Isoform mit langer intrazellulärer Domäne vorhanden und vermitteln inhibitorische Effekte auf die B-Zellen (Seufert et al., 1999) (Abb. 5). Mit dimerisiertem Leptinrezeptor, an den Leptin gebunden ist, kann die Januskinase JAK2 assoziieren und wird aktiviert. Diese Proteinkinase phosphoryliert in der B-Zelle die Phosphatidylinositol-3-Kinase, die dadurch weitere Reaktionen (in Abb. 5 nicht dargestellt) aktiviert, die letztendlich zur Öffnung von  $K_{ATP}$ -Kanälen führen und somit die Insulinsekretion hemmen (Harvey et al., 2000). Die der Phosphatidylinositol-3-Kinase nachgeschalteten Reaktionen bewirken u. a. eine Umgestaltung des Actin-Netzes, die sich auf die Funktion der  $K_{ATP}$ -Kanäle auswirkt. Weitere Substrate für die aktivierte JAK2 sind in der B-Zelle die Transkriptionsfaktoren STAT3 und STAT5b (STAT = sig-

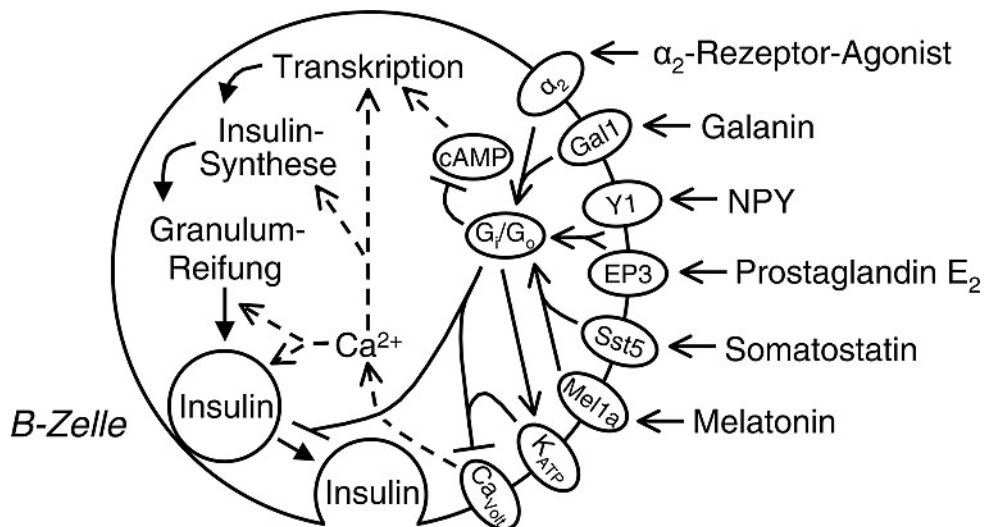


Abb. 4: Signaltransduktion bei G-Protein-vermittelter Hemmung der pankreatischen B-Zelle. Alle Agonisten für die aufgeführten Plasmamembran-Rezeptoren hemmen sowohl die Transkription des Präproinsulins und die Biosynthese von Insulin als auch die exocytotische Insulinsekretion. Abkürzungen:  $\alpha_2$ :  $\alpha_2$ -Adrenozeptor, Gal1: Galaninrezeptor Subtyp 1, Y1: Neuropeptid-Y-Rezeptor Subtyp 1, EP3: Prostaglandin-E-Rezeptor Subtyp 3, Sst5: Somatostatinrezeptor Subtyp 5, Mel1a: Melatoninrezeptor Subtyp 1a,  $K_{ATP}$ : ATP-empfindlicher  $K^+$ -Kanal,  $Ca_{V0lt}$ : spannungsabhängiger  $Ca^{2+}$ -Kanal,  $G_i/G_o$ : G-Proteine, deren  $G\alpha$ -Untereinheit hemmt und deren  $G\beta\gamma$ -Untereinheit den ATP-empfindlichen  $K^+$ -Kanal stimuliert (öffnet), cAMP: cyclisches AMP,  $\neg$  = Hemmung,  $\dashrightarrow$  = gehemmte Wirkung.

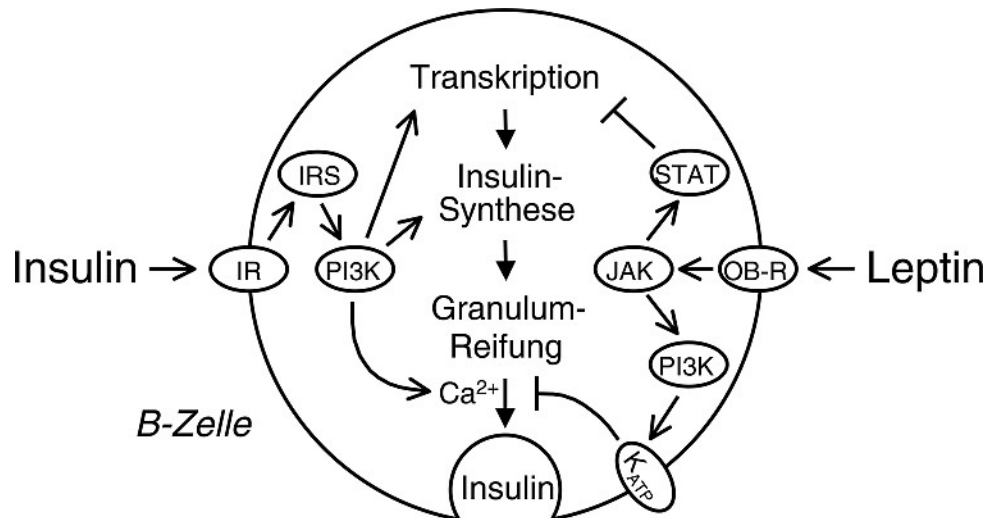


Abb. 5: Leptin- und Insulin-induzierte Signaltransduktion in der pankreatischen B-Zelle. Leptin hemmt (–) die Transkription des Präproinsulins und die exocytotische Insulinsekretion. Insulin stimuliert die Transkription des Präproinsulins, die Biosynthese von Insulin und die exocytotische Insulinsekretion. Abkürzungen: OB-R: Leptinrezeptor (Subtyp OB-Rb), JAK: Januskinase (Subtyp JAK2), STAT: signal transducer and activator of transcription (Subtypen STAT3 und STAT5b), K<sub>ATP</sub>: ATP-empfindlicher K<sup>+</sup>-Kanal, IR: Insulinrezeptor, IRS: Insulinrezeptor-Substrate, PI3K: Phosphatidylinositol-3-Kinase.

nal transducer and activator of transcription), die nach ihrer Phosphorylierung dimerisieren und dann die Transkription des Präproinsulins hemmen (Seufert et al., 1999; Morton et al., 1999) (Abb. 5).

#### Signaltransduktion bei autokriner Insulinwirkung

B-Zellen besitzen in der Plasmamembran typische Insulin-Rezeptoren und im Zellinneren die Bestandteile der für Insulin typischen Signaltransduktionskaskaden (Abb. 5). Nachgewiesen sind die Insulinrezeptor-Substrate IRS-1, -2, -3, -4, die Phosphatidylinositol-3-Kinase und die Proteinkinase B (Leibiger et al., 2002a). Im Gegensatz zu älteren Befunden wiesen neuere Untersuchungen vor allem stimulatorische Wirkungen von Insulin auf die Transkription und Biosynthese von Präproinsulin sowie auf die Insulinsekretion nach. Die Verstärkung der Insulinsekretion resultiert offenbar aus Freisetzung von Ca<sup>2+</sup> aus intrazellulären Speichern und dem dadurch hervorgerufenen Anstieg der cytosolischen Ca<sup>2+</sup>-Konzentration (Abb. 5). Unter physiologischen Verhältnissen erfolgt die Insulinsekretion pulsatil. So wird möglicherweise eine Desensibilisierung der Insulin-Signaltransduktionskaskade vermieden (Leibiger et al., 2002a).

#### Literatur

- Ashcroft, S. J. H., M. C. Sugden, I. H. Williams (1980) Carbohydrate metabolism and the glucoreceptor mechanism. *Horm. Metab. Res., Suppl.* 10: 1–7.
- Ayvaz, G., F. Balos Toruner, A. Karakoc, I. Yetkin, N. Cakir, M. Arslan (2002) Acute and chronic effects of different concentrations of free fatty acids on the insulin secreting function of islets. *Diabetes Metab.* 28: 3S7–3S12.
- Barg, S. (2003) Mechanisms of exocytosis in insulin-secreting B-cells and glucagon-secreting A-cells. *Pharmacol. Toxicol.* 92: 3–13.
- Berne, C. (1975) The effect of fatty acids and ketone bodies on the biosynthesis of insulin in isolated pancreatic islets of obese hyperglycemic mice. *Horm. Metab. Res.* 7: 385–389.
- Bonner-Weir, S., D. Deery, J. L. Leahy, G. C. Weir (1989) Compensatory growth of pancreatic beta-cells in adult rats after short-term glucose infusion. *Diabetes* 38: 49–53.
- Deeney, J. T., M. Prentki, B. E. Corkey (2000) Metabolic control of beta-cell function. *Semin. Cell Dev. Biol.* 11: 267–275.
- Dodson, G., D. Steiner (1998) The role of assembly in insulin's biosynthesis. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 8: 189–194.
- Easom, R. A. (1999) CaM kinase II: a protein kinase with extraordinary talents germane to insulin exocytosis. *Diabetes* 48: 675–684.
- Fehmann, H. C., R. Göke, B. Göke (1995) Cell and molecular biology of the incretin hormones glucagon-like peptide-I and glucose-dependent insulin releasing polypeptide. *Endocr. Rev.* 16: 390–410.
- Gilon, P., J. C. Henquin (2001) Mechanisms and physiological significance of the cholinergic control of pancreatic beta-cell function. *Endocr. Rev.* 22: 565–604.
- Grant, A. M., M. R. Christie, S. J. Ashcroft (1980) Insulin release from human pancreatic islets in vitro. *Diabetologia* 19: 114–117.
- Gribble, F. M., F. Reimann (2002) Pharmacological modulation of K<sub>ATP</sub>-channels. *Biochem. Soc. Trans.* 30: 333–339.
- Ahrén, B. (2000) Autonomic regulation of islet hormone secretion – implications for health and disease. *Diabetologia* 43: 393–410.

- Halban, P. A. (1991) Structural domains and molecular lifestyles of insulin and its precursors in the pancreatic beta cell. Structural domains and molecular lifestyles of insulin and its precursors in the pancreatic beta cell. *Diabetologia* 34: 767–78.
- Harvey, J., S. C. Hardy, A. J. Irving, M. L. Ashford (2000) Leptin activation of ATP-sensitive K<sup>+</sup> (KATP) channels in rat CRI-G1 insulinoma cells involves disruption of the actin cytoskeleton. *J. Physiol.* 527: 95–107.
- Hisatomi, M., H. Hidaka, I. Niki (1996) Ca<sup>2+</sup>/calmodulin and cyclic 3,5' adenosine monophosphate control movement of secretory granules through protein phosphorylation/dephosphorylation in the pancreatic beta-cell. *Endocrinology* 137: 4644–4649.
- Jones, P. M., S. J. Persaud (1998) Protein kinases, protein phosphorylation, and the regulation of insulin secretion from pancreatic  $\beta$ -cells. *Endocr. Rev.* 19: 429–461.
- Kemp, D. M., M. Ubeda, J. F. Habener (2002) Identification and functional characterization of melatonin Mel 1a receptors in pancreatic beta cells: potential role in incretin-mediated cell function by sensitization of cAMP signaling. *Mol. Cell. Endocrinol.* 191: 157–166.
- Kieffer, T. J., J. F. Habener (1999) The glucagon-like peptides. *Endocr. Rev.* 20: 876–913.
- Kieffer, T. J., R. S. Heller, C. G. Unson, G. C. Weir, J. F. Habener (1996) Distribution of glucagon receptors on hormone-specific endocrine cells of rat pancreatic islets. *Endocrinology* 137: 5119–5125.
- Klöppel, G., W. Gepts, P. A. In't Veld (1992) Morphology of the pancreas in normal and diabetic states. In: K. G. M. M. Alberti, R. A. DeFronzo, H. Keen and P. Zimmet, eds. *International Textbook of Diabetes Mellitus Vol. 1.* John Wiley, Chichester, pp. 223–259.
- Kumar, U., R. Sasi, S. Suresh, A. Patel, M. Thangaraju, P. Metrakos, S. C. Patel, Y. C. Patel (1999) Subtype-selective expression of the five somatostatin receptors (hSSTR1–5) in human pancreatic islet cells: a quantitative double-label immunohistochemical analysis. *Diabetes* 48: 77–85.
- Lang, J. (1999) Molecular mechanisms and regulation of insulin exocytosis as a paradigm of endocrine secretion. *Eur. J. Biochem* 259: 3–17.
- Leibiger, I. B., B. Leibiger, P. O. Berggren (2002a) Insulin feedback action on pancreatic beta-cell function. *FEBS Lett.* 532, 1–6.
- Leibiger, B., T. Moede, S. Uhles, P.-O. Berggren, I. B. Leibiger (2002b) Short-term regulation of insulin gene transcription. *Biochem. Soc. Trans.* 30: 312–317.
- Malaisse, W. J. (1983) Insulin release: the fuel concept. *Diabetes Metab.* 9: 313–20.
- Malaisse, W. J., F. Malaisse-Lagae (1968) Stimulation of insulin secretion by noncarbohydrate metabolites. *J. Lab. Clin. Med.* 72: 438–448.
- Matschinsky, F. M. (1996) Banting Lecture 1995. A lesson in metabolic regulation inspired by the glucokinase glucose sensor paradigm. *Diabetes* 45: 223–241.
- Melloul, D., S. Marshak, E. Cerasi (2002) Regulation of insulin gene transcription. *Diabetologia* 45: 309–326.
- Moens, K., V. Berger, J. M. Ahn, C. Van Schravendijk, V. J. Hruby, D. Pipeleers, F. Schuit (2002) Assessment of the role of interstitial glucagon in the acute glucose secretory responsiveness of in situ pancreatic beta-cells. *Diabetes* 51: 669–675.
- Morton, N. M., V. Emilsson, P. de Groot, A. L. Pallett, M. A. Cawthorne (1999) Leptin signalling in pancreatic islets and clonal insulin-secreting cells. *J. Mol. Endocrinol.* 22: 173–184.
- Östenson, C. G., V. Grill (1985) Glucose exerts opposite effects on muscarinic receptor binding to A and B cells of the endocrine pancreas. *Endocrinology* 116: 1741–1744.
- Panten, U., E. v. Kriegstein, W. Poser, J. Schönborn, A. Hasselblatt (1972) Effects of L-leucine and alpha-ketoisocaproic acid upon insulin secretion and metabolism of isolated pancreatic islets. *FEBS Lett.* 20: 225–228.
- Panten, U., M. Schwanstecher, A. Wallasch, S. Lenzen (1988) Glucose both inhibits and stimulates insulin secretion from isolated pancreatic islets exposed to maximally effective concentrations of sulfonylureas. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 338: 459–462.
- Perry, T. A., N. H. Greig (2003) The glucagon-like peptides: a double-edged therapeutic sword? *Trends Pharmacol. Sci.* 24: 377–383.
- Peschke, E., E. Mühlbauer, U. Mußhoff, V. J. Csernus, E. Chankiewicz, D. Peschke (2002) Receptor (MT<sub>1</sub>) mediated influence of melatonin on cAMP concentration and insulin secretion of rat insulinoma cells INS-1. *J. Pineal Res.* 33: 63–71.
- Robertson, R. P. (1998) Dominance of cyclooxygenase-2 in the regulation of pancreatic islet prostaglandin synthesis. *Diabetes* 47: 1379–1383.
- Rorsman, P., L. Eliasson, E. Renström, J. Gromada, S. Barg, S. Göpel (2000) The cell physiology of biphasic insulin secretion. *News Physiol. Sci.* 15: 72–77.
- Seufert, J., T. J. Kieffer, J. F. Habener (1999) Leptin inhibits insulin gene transcription and reverses hyperinsulinemia in leptin-deficient ob/ob mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 96: 674–679.
- Sharp, G. W. (1996) Mechanisms of inhibition of insulin release. *Am. J. Physiol.* 271: C1781–C1799.
- Strowski, M. Z., R. M. Parmar, A. D. Blake, J. M. Schaeffer (2000) Somatostatin inhibits insulin and glucagon secretion via two receptor subtypes: an in vitro study of pancreatic islets from somatostatin receptor 2 knockout mice. *Endocrinology* 141: 111–117.
- Takahashi, N., T. Kishimoto, T. Nemoto, T. Kadowaki, H. Kasai (2002) Fusion pore dynamics and insulin granule exocytosis in the pancreatic islet. *Science* 297: 1349–1352.
- Thurmond, D. C., C. Gonelle-Gispert, M. Furukawa, P. A. Halban, J. E. Pessin (2003) Glucose-stimulated insulin secretion is coupled to the interaction of actin with the t-SNARE (target membrane Soluble N-Ethylmaleimide-Sensitive Factor Attachment Protein Receptor protein) complex. *Mol. Endocrinol.* 17: 732–742.
- Tran, P. O. T., C. E. Gleason, R. P. Robertson (2002) Inhibition of interleukin-1 $\beta$ -induced COX-2 and EP3 gene expression by sodium salicylate enhances pancreatic islet  $\beta$ -cell function. *Diabetes* 51: 1772–1778.
- Van Haefen, T. W. (2002) Early disturbances in insulin secretion in the development of type 2 diabetes mellitus. *Mol. Cell. Endocrinol.* 197: 197–204.
- Varadi, A., E. K. Ainscow, V. J. Allan, G. A. Rutter (2002) Involvement of conventional kinesin in glucose-stimulated secretory granule movements and exocytosis in clonal pancreatic beta-cells. *J. Cell. Sci.* 115: 4177–4189.
- Wollheim, C. B., P. Maechler (2002)  $\beta$ -Cell mitochondria and insulin secretion. Messenger role of nucleotides and Metabolites. *Diabetes* 51, Suppl. 1: S37–S42.
- Zhou, Y. P., V. E. Grill (1994) Long-term exposure of rat pancreatic islets to fatty acids inhibits glucose-induced insulin secretion and biosynthesis through a glucose fatty acid cycle. *J. Clin. Invest.* 93: 870–876.

