

## **Wpływ stopnia zagregowania insuliny na jej oddziaływanie z modelowymi raftami lipidowymi**

Magdalena Niewiadomska

Kierownik: **dr Joanna Juhaniewicz-Dębińska**

Stale rosnąca liczba pacjentów ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2, zaliczaną do chorób cywilizacyjnych oraz trudności, które napotykają oni w trakcie terapii opartej na przyjmowaniu insuliny w postaci wstrzyknień (stopniowa agregacja insuliny) sprawiają, iż konieczne staje się dokładniejsze poznanie mechanizmów choroby, m.in. rozwijania się stanu insulinooporności oraz postępującego w czasie uszkodzenia komórek  $\beta$  trzustki przez powstałe amyloidy insuliny. Istniejące badania dostarczają informacji, iż jednym z czynników inicjujących proces formowania się włókien amyloidowych jest kontakt ze środowiskiem hydrofobowym [1, 2], które stanowi błona komórkowa, a szczególnie obecne w niej rafty lipidowe. Postuluje się również związek między zawartością gangliozydu GM3 w tratwach lipidowych a rozwojem w komórkach insulinooporności [3, 4].

Celem przeprowadzonych eksperymentów było zbadanie interakcji insuliny monomerycznej oraz w postaci fibryli amyloidowych z modelowymi raftami lipidowymi, których skład dobrano tak, aby jak najwierniej odwzorowywały mikrodomeny występujące naturalnie w komórkach eukariotycznych. Porównane zostały układy różniące się obecnością gangliozydu GM3, a także przeanalizowany został wpływ jonów cynku – pierwiastka kluczowego w procesie powstawania natywnej postaci insuliny, na same komponenty raftów lipidowych, insulinę oraz wzajemne oddziaływanie tych struktur.

Wyniki opisanych badań sugerują, iż insulina monomeryczna ma zdolność do wbudowania się w monowarstwę lipidową w jej części hydrofilowej i zmniejszenia stopnia upakowania cząsteczek lipidów, zaś wraz z postępującą amyloidogenezą proces ten zostaje ograniczony i powstałe włókna mogą oddziaływać z membraną tylko powierzchniowo. Gangliozyd zwiększa natomiast płynność warstwy, więc ułatwia wbudowanie się w nią fibryli amyloidowych. W przypadku obydwu układów, w obecności jonów cynku powstają kompleksy  $Zn^{2+}$ -insulina, które są zbyt duże, by móc penetrować w głąb dwuwarstwy lipidowej i osadzają się na jej powierzchni, wywierając nacisk na membranę i zmieniając orientację cząsteczek lipidów. W konsekwencji opisane wyżej procesy mogą prowadzić do stopniowego rozpadu błon komórkowych i obumierania komórek trzustki.

### Literatura:

- [1] Sluzky V., Tamada J. A., Klibanov A. M., Langer R., Proc. Natl. Acad. Sci. 1991, 88, 9377–9381.
- [2] Nielsen L., Khurana R., Coats A., Frokjaer S., Brange J., Vyas S., Uversky V. N., Fink A. L., Biochem. 2001, 40, 6036–6046.
- [3] Yamashita T., Hashiramoto A., Haluzik M., Mizukami H., Beck S., Norton A., Kono M., Tsuji S., Daniotti J.L., Werth N., Sandhoff R., Sandhoff K., Proia R.L., Proc. Natl. Acad. Sci. 2003, 100, 3445–3449.
- [4] Tagami S., Inokuchi J., Kabayama K., Yoshimura H., Kitamura F., Uemura S., Igarashi Y., JBC. 2001, 277(5), 3085–3092.