

Einfluss des Alters der Insulingranula auf die Insulinsekretion

Neue Erkenntnisse

Peter Hoboth, Michele Solimena

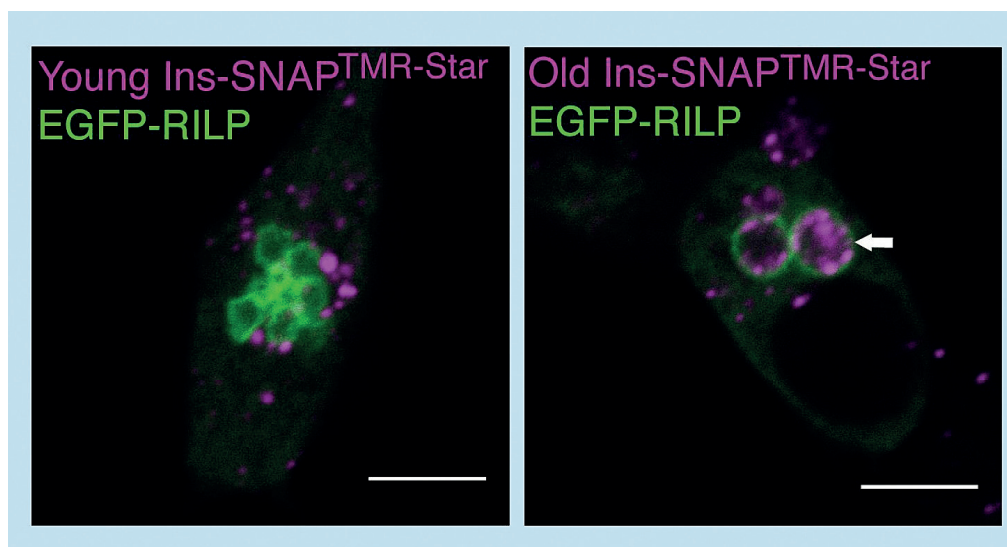
Paul-Langerhans-Institut Dresden des Helmholtz-Zentrums München am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der TU Dresden, Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD)

Das Hormon Insulin reguliert die metabolische Homöostase indem es den Glukosespiegel im Blut senkt. Demzufolge führt eine mangelnde Versorgung mit Insulin relativ zum Bedarf zu Hyperglykämie und Diabetes. Die Betazellen des Pankreas produzieren Insulin und speichern es in sekretorischen Granula (SGs), welche bei Bedarf mit der Plasmamembran fusionieren können, um Insulin extrazellulär als Antwort auf eine Hyperglykämie freizusetzen. Der Transport der Granula zu den Stellen der Plasmamembran, an denen die Fusion erfolgen kann, findet mittels Mikrotubuli statt und wird durch F-Aktin reguliert. Neu synthetisierte und mobile Insulin-SGs werden präferenziell sekretiert und sind somit wichtig für die Aufrechterhaltung der Glukosehomöostase des Körpers. Bisher waren die Grundprinzipien, welche für die unterschiedliche Mobilität der SGs abhängig vom Alter verantwortlich sind, allerdings unbekannt.

Neu produzierte sekretorische Insulin-Granula werden bevorzugt sekretiert und sind mobiler als ihre älteren Gegenstücke. Die Mechanismen, die für diese unterschiedliche Mobilität und Neigung zur Exozytose von sekretorischen Granula verschiedenen Alters verantwortlich sind, waren bisher nicht bekannt. Eine aktuelle Untersuchung zeigt, dass gealterte sekretorische Granula eine verminderte Kompetenz für Glukose-stimulierten, Mikrotubuli-vermittelten Transport aufweisen. Die neuen Erkenntnisse tragen dazu bei, die Insulinsekretion bei Gesunden und bei Diabetes besser zu verstehen.

Identifizierung von 3 Gruppen sekretorischer Insulingranula

Mit Live-Cell-Imaging und einer Software zum automatisierten Verfolgen von Partikeln wurde die Dynamik und die Interaktion junger und alter sekretorischer Insulingranula mit Mikrotubuli und F-Aktin untersucht. Basierend auf diesen Analysen können Insulin-SGs in 3 dynamische Gruppen unterteilt werden. Die Größe dieser Gruppen hängt vom Alter der SGs und



Junge und ältere Granula im Vergleich: Ältere Insulin-Granula befinden sich in Multigranular Bodies / Lysosomen anstatt sekretiert zu werden. © PLID

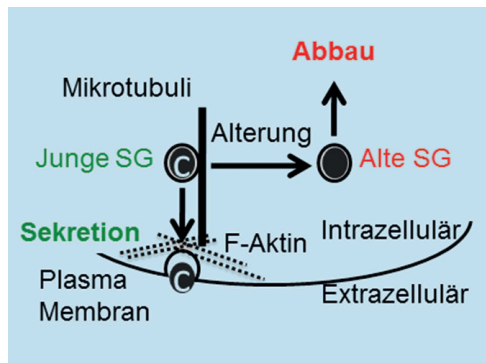


Abb. 1 Verbindung zwischen Alter der sekretorischen Granula, Mobilität, Insulinsekretion und intrazellulärem Abbau (Junge sekretorische Insulin Granula (SGs) bewegen sich auf Mikrotubuli und werden durch F-Aktin eingeschränkt. Nach Fusion junger SGs mit der Plasmamembran wird Insulin extrazellulär freigesetzt. Alte SGs verlieren die Kompetenz für Mikrotubuli-vermittelten Transport und werden intrazellulär abgebaut. Eine Imbalance dieses Umsatzes könnte zur Pathogenese des Typ-2-Diabetes beitragen).

deren Verbindung mit dem Cytoskelett ab. Laut dieser neuen Klassifikation können junge Insulin-SGs entweder hochgradig dynamisch, eingeschränkt mobil oder nahezu immobil sein, wohingegen alte SGs nur eingeschränkt mobil oder nahezu immobil sein können. Hoch-dynamische junge Insulin-SGs bewegen sich auf Mikrotubuli und werden durch F-Aktin in ihrer Bewegung beschränkt. Die Stimulation von Betazellen mit Glukose oder eine pharmakologische Störung ihres F-Aktin mobilisiert junge, aber keine alten SGs. Umgekehrt werden alte SGs präferenziell zu multigranulären Körpern gesteuert, welche Lysosomen in einem frühen Stadium des Abbaus von SGs darstellen.

Zusammengenommen deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass junge SGs mobiler sind und besser auf eine Stimulation mit Glukose ansprechen als ihre alten Gegenstücke. Junge SGs spielen somit eine vorherrschende Rolle in der

Influence of the age of insulin granules on insulin secretion

Newly produced secretory insulin granules are secreted preferentially and are more mobile than their older counterparts. The mechanisms that are responsible for these different mobilities and the tendency for exocytosis of secretory granules of differing ages were unknown up to now. A very recent investigation has shown that the aged secretory granules exhibit a reduced competence for glucose-stimulated, microtubule-mediated transport. These new results should help us to better understand insulin secretion in healthy subjects and diabetic patients.

Key words

Insulin granules – secretory granules – glucose-stimulated microtubule-mediated transport

Insulinsekretion und der Aufrechterhaltung der Glukose Homöostase des Körpers. Alte SGs, welche eine reduzierte Kompetenz für Glukose-stimulierten, Mikrotubuli-vermittelten Transport und die Sekretion aufweisen, werden stattdessen in den intrazellulären Abbau gesteuert.

Auswirkungen auf die Insulinsekretion

Die Daten zeigen demnach eine enge Verbindung zwischen dem Alter der SGs, ihrer Mobilität, der Insulinsekretion und dem intrazellulären Abbau, und sind somit relevant für ein besseres Verständnis der Insulinsekretion in Gesundheit und bei Diabetes. Anhand der neuen Erkenntnisse ist es insbesondere möglich sich vorzustellen, wie der Verlust des Ansprechvermögens auf Glukose, welches die Produktion von Insulin-SGs stimuliert, zu einem Verlust junger, hoch-dynamischer SGs, kompetent für die Insulinfreisetzung, führen kann, während gleichzeitig die Entsorgung von alten SGs verhindert wird. Dies führt dann zu einer defizienten Insulinsekretion und einem Typ-2-Diabetes. Dieses neue Wissen könnte deswegen zur Entwicklung neuer Strategien für die medikamentöse Behandlung dieser Erkrankung führen.

Literatur

- Hoboth P, Müller A, Ivanova A, Mziaut H, Dehghany J, Sönmez A, Lachnit M, Meyer-Hermann M, Kalaidzidis Y, Solimena M. Aged insulin granules display reduced microtubule-dependent mobility and are disposed within actin-positive multigranular bodies. doi: 10.1073/pnas.1409542112, PNAS February 2, 2015



Peter Hoboth



Michele Solimena

Korrespondenz

Dr. Peter Hoboth und Prof. Dr. Dr. Michele Solimena
Paul Langerhans Institut Dresden
Molekulare Diabetologie
Fetscherstraße 74
01307 Dresden
E-Mail: peter.hoboth@mailbox.tu-dresden.de
E-Mail: michele.solimena@tu-dresden.de

Autorenerklärung

Es bestehen keine Interessenskonflikte.