



Autor: kolektiv autorů pod vedením prof. MUDr. Petra Zacha, CSc. z Ústavu Anatomie 3. LF UK

## Skupina A

Jedno z nejdůležitějších metabolických onemocnění dneška je cukrovka neboli diabetes mellitus (DM). Je způsobena neschopností těla produkovat nebo reagovat na inzulín, což je hormon esenciální pro regulaci využití glukózy periferními tkáněmi. Inzulín je produkován  $\beta$  buňkami pankreatu. Hladina inzulínu při každém jídle prudce roste, což stimuluje vychytávání glukózy uvolněné z potravy buňkami svalové a tukové tkáně. V nepřítomnosti inzulínu hladina glukózy v krvi postprandiálně zůstává zvýšená (hyperglykémie) po dlouhou dobu. Nadbytek glukózy, která není efektivně buňkami využívána, je vylučována močí.

1. Inzulín se skládá ze dvou polypeptidových řetězců A (21 aminokyselinových zbytků) a B (30 aminokyselinových zbytků), které jsou spojeny disulfidovými můstky. V buňkách vzniká transkripce mRNA, která ale kóduje 110 aminokyselin. Jaký význam mají aminokyseliny v tzv. preproinzulinu? Které orgány beta buněk jsou nezbytné pro úpravu preproinzulinu do finální podoby aktivního sekretovatelného inzulínu?

Vysvětlete rozdíl ve výsledku následujícího pokusu: Student naizoloval z hovězího pankreatu inzulín. V izolačním pufru byl přítomen  $\beta$ -mercaptoetanol. Odstranění  $\beta$ -mercaptoetanolu z pufru vedlo k obnovení aktivity inzulínu zhruba z 10%. Stejný pokus provedl student s molekulou proinzulinu a renaturace vedla k úplnému obnovení aktivity.

2. Zásadní průlom v léčbě cukrovky přišel v r. 1922, kdy byl diabetickým dětem prvně podán inzulín izolovaný ze zvířat. Porovnejte primární strukturu inzulínu u několika živočišných druhů a diskutujte význam jednotlivých rozdílů pro vlastnosti molekuly. Které zvíře se jeví jako nejvýhodnější zdroj inzulínu pro léčbu lidí? Jak se získává inzulín lidský?

| Druh   | A8  | A9  | A10 | B1  | B2  | B27 | B30 |
|--------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| člověk | Thr | Ser | Ile | Phe | Val | Thr | Thr |
| tur    | Ala | Ser | Val | Phe | Val | Thr | Ala |
| prase  | Thr | Ser | Ile | Phe | Val | Thr | Ala |
| kůň    | Thr | Gly | Ile | Phe | Val | Thr | Ala |
| králík | Thr | Ser | Ile | Phe | Val | Thr | Ser |
| pes    | Thr | Ser | Ile | Phe | Val | Thr | Ala |

3. U pacientů s DM s nedostatečnou kontrolou glykémie se doporučuje použití tzv. inzulínových analogů. Ty působí buď rychleji, nebo pomaleji než „originální“ lidský inzulín. Analogy mají na určitých místech jiné aminokyselinové složení. V čem tkví výhoda této modifikace sekvence u rychle působících analogů? Zaměřte se na jednu z úrovní struktury inzulínu.
4. Pacienti s DM I. typu, kteří mají alespoň minimální produkci inzulínu (i když nedostatečnou pro udržení normoglykémie), vykazují méně mikrovaskulárních komplikací než pacienti s absolutní neschopností inzulínu sekretovat. Diskutujte, co by mohlo být důvodem tohoto stavu. Lze upravit současnou léčbu diabetu tak, aby vedla ke zmírnění k dalšímu zmírnění přidružených komplikací?



EVROPSKÁ UNIE  
Evropské strukturální a investiční fondy  
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

5. Lékař zjistil panu Novákovi (55 let, obézní) zvýšenou hladinu glukózy v krvi. I opakovaná a detailnější vyšetření vedla k diagnóze DM II. Typu. Pan Novák nebyl u lékaře již řadu let. Jak by mohl lékař na základě analýzy struktury určitého proteinu odhadnout, že pan Novák má cukrovku již delší dobu? Jak může obecně glukóza ovlivňovat strukturu proteinů?