

**Η διαπλεκόμενη μεταβίβαση  
του ενδοκυττάριου μηνύματος της ινσουλίνης  
και ο ρόλος της στο σύνδρομο  
των πολυκυστικών ωοθηκών**

**Λέξεις ευρετηρίου**

Ινσοπιδική φωσφογλυκάνη  
Ινσουλινοαντοχή  
Ινσουλίνη  
Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών  
G-πρωτεΐνες

Ο τρόπος δράσης των ορμονών και οι μηχανισμοί ενδοκυττάριας μετάδοσης του μηνύματός τους αποτελούν συνεχές αντικείμενο μελέτης. Ειδικότερα, η ινσουλίνη εκφράζει τη δράση της συνδεδεμένη με τον αντίστοιχο υποδοχέα της στην κυτταροπλασματική μεμβράνη των κυττάρων του οργανισμού. Ο υποδοχέας της ινσουλίνης είναι μια μεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη αποτελούμενη από δύο αλυσίδες α, που βρίσκονται στην εξωκυττάρια πλευρά της μεμβράνης, και δύο β, που διατρέχουν τη μεμβράνη. Οι δύο αλυσίδες συνδέονται μεταξύ τους με 3 δισουλφιδικούς δεσμούς. Η δέσμευση της ινσουλίνης γίνεται στο εξωκυττάριο τμήμα του υποδοχέα. Ακολούθως, ο δεσμευμένος υποδοχέας της ινσουλίνης συμπεριφέρεται ως μια δυναμική τυροσινική κινάση, η οποία συγχρόνως αυτοφωσφορυλιώνεται και καταλύει τη φωσφορυλίωση καταλοίπων τυροσίνης σε πρωτεΐνες-στόχους. Η αυτοφωσφορυλίωση αυξάνει την ικανότητα φωσφορυλίωσης καταλοίπων τυροσίνης σε άλλες πρωτεΐνες-στόχους του κυττάρου.

Οι περιοχές με δράση τυροσινικής κινάσης του υποδοχέα βρίσκονται στις αλυσίδες β, ενδοκυττάρια.<sup>1</sup>

Η πολυπλοκότητα όμως της ενδοκυττάριας δράσης της ινσουλίνης στους διάφορους ιστούς οδήγησε αρχικά τους Lerner et al, το 1979,<sup>2</sup> στην υπόθεση της ύπαρξης διαφορετικών μεσολαβητών, οι οποίοι συμμετέχουν στη μετάδοση του ενδοκυττάρια μηνύματος της ινσουλίνης. Ο επόμενος στόχος ήταν να καθοριστεί η χημική δομή

**Ε. Διαμάντη-Κανδαράκη,  
Γ. Αντωνογεώργος**

*Ενδοκρινολογικό Τμήμα,  
Α΄ Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή,  
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα*

**The interwoven  
intracellular signalling pathway  
of insulin and its role  
in the polycystic ovary syndrome**

*Abstract at the end of the article*

*Υποβλήθηκε 20.6.2001  
Εγκρίθηκε 26.11.2001*

των μεσολαβητών. Αρχικά, θεωρήθηκε ότι ανήκαν στην οικογένεια των κυκλικών νουκλεοτιδίων. Μεταγενέστερες μελέτες τους κατέταξαν στην κατηγορία των ολιγοπεπτιδίων που περιέχουν ένα αμινοσάκχαρο.<sup>3</sup> Και τα τελευταία ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι ανήκουν στην κατηγορία των ινσοπιδικών φωσφογλυκανών (inositol phosphoglycans, IPGs), οι οποίες αποτελούν υδατοδιαλυτά προϊόντα υδρόλυσης αρχικών μεγαλομοριακών ενώσεων, των γλυκοζυλο-φωσφατιδυλο-ινσοπιδικών λιπιδίων (glycosyl-phosphatidyl-inositol lipids, GPIs) υπό την επίδραση της ινσουλίνης. Τα GPIs βρίσκονται στην εξωτερική επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης ή αποτελούν τμήματα άλλων εξωκυττάρια πρωτεϊνών αγκυροβολημένων στις κυτταροπλασματικές μεμβράνες, όπως η πρωτεΐνη Blast-1 των ανθρώπινων λεμφοκυττάρων και η CD-14 των ανθρώπινων μονοκυττάρων.<sup>4</sup> Οι IPGs αποτελούνται από ινσοπόλες συνδεδεμένες γλυκοζιδιλικά με τις πεντόζες μαννόζη και γαλακτόζη και με αμινοεξόζες, οι οποίες χαρακτηριστικά περιέχουν αμινομάδες που δεν παράγονται από σουλφιδυλική ή ακετυλική ομάδα. Οι σημαντικότερες ενδείξεις που συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι οι IPGs λειτουργούν ως δευτεροί μεταβιβαστές του ενδοκυττάρια μηνύματος της ινσουλίνης μπορεί να συνοψιστούν ως ακολούθως: (α) Μιμούνται, απουσία της ινσουλίνης, ένα σημαντικό μέρος των μεταβολικών δράσεών της *in vivo* και *in vitro*. (β) Τα αντι-IPG αντισώματα εξασθενούν *in vivo* τη δράση της ινσουλίνης. (γ) Τα συνθετικά παρά-

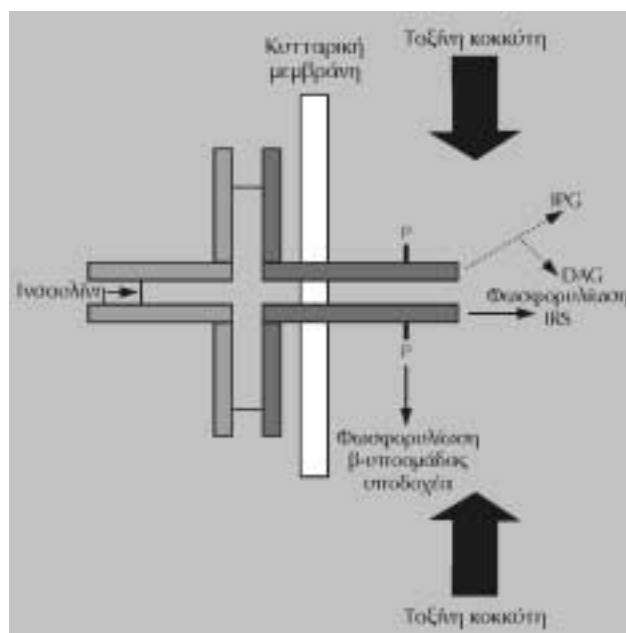
γωγα των IPGs παρουσιάζουν *in vivo* και *in vitro* ινσουλινική δραστηριότητα.<sup>5</sup>

Στην ανασκόπηση αυτή θα παρουσιαστεί εναλλακτική οδός σηματοδότησης της ενδοκυττάριας δράσης της ινσουλίνης μέσω της ινσοιπολικής γλυκάνης και των G-πρωτεϊνών ως πιθανών δευτέρων μεσολαβητών. Αυτή η εναλλακτική οδός μετάδοσης του ενδοκυττάριας μηνύματος της ινσουλίνης είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς φαίνεται να δημιουργεί νέες προοπτικές και στη θεραπευτική αντιμετώπιση των συνδρόμων αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης, π.χ. του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών και άλλων συνδρόμων ινσουλινοαντοχής.

### Σχέση των G-πρωτεϊνών στη σηματοδότηση της δράσης της ινσουλίνης και σύνδεσή τους με τις IPGs

Η παρουσία του καταρράκτη φωσφορυλίωσης της τυροσίνης, ως αποκλειστικού μηχανισμού μετάδοσης του μηνύματος της ινσουλίνης, είναι ανεπαρκής για να εξηγήσει την αντιφατικότητα των δράσεών της στους διάφορους ιστούς. Στην εργασία των Moule και Denton<sup>6</sup> αποδείχθηκε ότι η ενεργοποίηση της πυροσταφυλικής δεϋδρογονάσης από την ινσουλίνη δεν μπορεί να εξηγηθεί αποκλειστικά με τη θεωρία της αυτοφωσφορυλίωσης των καταλοίπων τυροσίνης του υποδοχέα της ινσουλίνης. Αυτό στηρίχθηκε στην παρατήρηση ότι η πυροσταφυλική δεϋδρογονάση δεν ανεστάλη με τη χρησιμοποίηση της βοριτμανίνης (wortmannin), ενός αναστολέα της φωσφατιδυλοϊνσοιπολικής-3-κινάσης (PI3K), η οποία είναι ένα από τα ένζυμα-κλειδιά της μετάδοσης του μηνύματος της ινσουλίνης διά της τυροσινικής οδού, υπογραμμίζοντας έτσι την παρουσία ενός εναλλακτικού πρόσθετου μηχανισμού μετάδοσης του σήματος της ινσουλίνης. Στην εργασία των Goren et al<sup>7</sup> έχει αποδειχθεί ότι η προεπεξεργασία λιποκυττάρων με τοξίνη κοκκύτη, η οποία έχει την ικανότητα να δεσμεύει τις G-πρωτεΐνες, αναστέλλει τη μετάδοση του ενδοκυττάριας μηνύματος της ινσουλίνης και υποδεικνύει την αλληλεπίδραση του ινσουλινοϋποδοχέα με τις G-πρωτεΐνες. Επίσης, όπως έχει αποδειχθεί από τους Luttrell et al, η κατεργασία με τοξίνη κοκκύτη μυοκυττάρων εμπόδισε την ινσουλινο-διεγερόμενη παραγωγή των IPGs και της διακυλογλυκερόλης (DAG),<sup>8</sup> αλλά δεν επηρέασε τη φωσφορυλίωση της τυροσινικής κινάσης σε διάφορες πρωτεΐνες-κλειδιά, όπως την IRS (insulin receptor substrate, υπόστρωμα ινσουλινοϋποδοχέα) και τη β-υποομάδα του υποδοχέα της ινσουλίνης<sup>9</sup> (εικ. 1). Ανάλογες παρατηρήσεις έχουν γίνει και από τους Heyworth et al σε ηπατοκύτταρα.<sup>10</sup>

Τα δύο συστήματα σηματοδότησης συνυπάρχουν και στον IGF-1 υποδοχέα, ο οποίος είναι ένας κλασικός υ-



**Εικόνα 1.** Η επεξεργασία με τοξίνη κοκκύτη μυοκυττάρων εμπόδισε την ινσουλινο-διεγερόμενη δημιουργία IPG και DAG, αλλά δεν επηρέασε τη φωσφορυλίωση του IRS και της β-υποομάδας του υποδοχέα της ινσουλίνης. IPG: Ινσοιπολική γλυκάνη, DAG: Διακυλογλυκερόλη, IRS: Υπόστρωμα του ινσουλινοϋποδοχέα.

ποδοχέας συνδεδεμένος με την κινάση της τυροσίνης. Τα δεδομένα συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι για την ενδοκυττάρια μετάδοση του μηνύματος της πολυδύναμης ινσουλίνης χρησιμοποιούνται δύο ή και περισσότεροι μηχανισμοί, είτε μέσω της αυτοφωσφορυλίωσης της τυροσίνης των β-αλυσίδων του υποδοχέα της, είτε μέσω της ενεργοποίησης των βγ-υποομάδων των μεγάλων G-πρωτεϊνών και της κινητοποίησης της απελευθέρωσης των IPGs.<sup>11</sup> Οι ετεροτριμερείς G-πρωτεΐνες, που αποτελούνται από τις α, β και γ υπομονάδες, χαρακτηρίζονται ως μεγάλες G-πρωτεΐνες και οι μικρού μοριακού βάρους G-πρωτεΐνες, όπως η ARF, η RHO και Ras, χαρακτηρίζονται ως μικρές G-πρωτεΐνες.

Είναι σημαντικό να τονίσουμε ότι τα συστήματα μετάδοσης του μηνύματος της ινσουλίνης λειτουργούν ενδεχομένως και ως ξεχωριστά μοντέλα, συντονισμένα όμως με κοινό στόχο τη διατήρηση της μεταβολικής ισορροπίας γενικά και ειδικά της ενδοκυττάριας ομοιόστασης του κυττάρου.

### Θεωρητικό μοντέλο αλληλουχίας γεγονότων της ενδοκυττάριας σηματοδότησης του υποδοχέα της ινσουλίνης

Σε μελέτη των Okamoto et al,<sup>12</sup> έχουν ταυτοποιηθεί 3 περιοχές που συνδέονται με G-πρωτεΐνες στην περιοχή των φωσφορυλιωμένων τυροσινών της β-αλυσίδας του



νης της τυροσινικής κίνησης, όσο και σε ενδοκυττάριο επίπεδο μετάδοσης του μηνύματος. Εντός του κυττάρου, οι IPGs ενεργοποιούν τις ενδοκυττάριες φωσφοπρωτεϊνικές φωσφατάσες 1 και 2C, οι οποίες αποφωσφορυλιώνουν και ενεργοποιούν τη συνθετάση του γλυκογόνου (glycogen synthase, GS), που προάγει τη γλυκογονοσύνθεση, καθώς επίσης και της μιτοχονδριακής φωσφατάσης, η οποία προκαλεί την ενεργοποίηση της γλυκόλυσης.<sup>13</sup>

### Ρύθμιση των ινσουλινικών επιδράσεων των IPGs και δραστηριότητα των IPGs *in vivo*

Πολλαπλές είναι οι ινσουλινομιμπτικές επιδράσεις των IPGs στους διάφορους κυτταρικούς μηχανισμούς. Αν και η δράση τους είναι ανάλογη με εκείνη της ινσουλίνης, προκαλούν μείωση της υπεργλυκαιμίας χωρίς όμως να προκαλούν υπογλυκαιμία και επιπλέον διατηρούν την ευγλυκαιμία, μέσω μηχανισμών που ακόμα παραμένουν αδιευκρίνιστοι. Οι *in vivo* δράσεις των IPGs συνοψίζονται στον πίνακα 1. Οι IPGs επιδρούν διεγερτικά στη γλυκογονοσύνθεση και επομένως επάγουν τη μη οξειδωτική χρησιμοποίηση της γλυκόζης *in vivo*. Επιπρόσθετα, σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι οι IPGs προκαλούν αναστολή της έκκρισης της ινσουλίνης στα β-κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος, μια δράση που ενδεχομένως εξηγεί την έλλειψη υπογλυκαιμίας και τη διατήρηση της ευγλυκαιμίας.<sup>13</sup>

### Σχέση της έλλειψης ειδικών μορφών IPGs και αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης

Αρχικά, η παρουσία των IPGs έχει επιβεβαιωθεί με την απελευθέρωσή τους από πρόδρομα μόρια τόσο στον ανθρώπινο οργανισμό *in vivo*, όσο και σε κύτταρα και σε κυτταρικές μεμβράνες με τη χορήγηση ινσουλίνης *in vitro*. Η δράση των IPGs εξαρτάται από το κύτταρο ή τα κύτταρα στα οποία θα εισέλθουν. Ανάλογα με το pH στο οποίο εκλύονται με χρωματογραφικές μεθόδους, διαχωρίζονται στις εκλυόμενες σε pH 2,0, που περιέχουν D-χιρο-ινοσιπόλη και γαλακτοζαμίνη, και στις εκλυόμενες σε pH 1,3, οι οποίες περιέχουν μυο-ινοσιπόλη και γλυκοζαμίνη.<sup>14</sup> Αρχικά πειράματα σε πιθήκους Rhesus έδειξαν ελαττωμένη απέκκριση D-χιρο-ινοσιπόλης ανάλογη του βαθμού αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης.<sup>13</sup>

#### Πίνακας 1. Δράσεις των IPGs *in vivo*.

Ελάττωση υπεργλυκαιμίας
Διατήρηση ευγλυκαιμίας
Διέγερση γλυκογονοσύνθεσης στο διαφραγματικό μυ
Χρησιμοποίηση γλυκόζης μη οξειδωτικά
Αναστολή της έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος

Στα πλαίσια της μελέτης του μεταβολισμού των IPGs παρατηρήθηκε σε διαβητικούς ασθενείς ελάττωση της D-χιρο-ινοσιπόλης συνδυαζόμενη με αύξηση της μυο-ινοσιπόλης.<sup>13,15</sup> Επίσης, παρόμοια ήταν τα ευρήματα σε Ιάπωνες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, όπου διαπιστώθηκε ελαττωμένη απέκκριση D-χιρο-ινοσιπόλης στα ούρα σε σύγκριση με φυσιολογικούς μάρτυρες.<sup>16</sup> Τέλος, η διαταραχή του μεταβολισμού των IPGs φαίνεται ότι εμπλέκεται στο μηχανισμό της ινσουλινοαντοχής που παρατηρείται μετά τη χορήγηση γλυκοκορτικοειδών.<sup>17</sup>

### Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών και ο μεταβολισμός των IPGs

Είναι πλέον τεκμηριωμένο ότι η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης, με τη συνοδό υπερινσουλιναίμια, διαδραματίζει έναν πρωταρχικό παθοφυσιολογικό ρόλο στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών. Η υπερινσουλιναίμια, που συνοδεύει την αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης, αυξάνει την παραγωγή ανδρογόνων από την πολυκυστική ωοθήκη και εμπλέκεται στο μηχανισμό των διαταραχών της γονιμότητας.

Ενδιαφέρουσα και πρωτοποριακή είναι η μελέτη των Nestler et al, οι οποίοι χορήγησαν σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών D-χιρο-ινοσιπόλη (1200 mg/ημέρα) για 6–8 εβδομάδες. Το 80% των γυναικών στις οποίες χορηγήθηκε D-χιρο-ινοσιπόλη είχαν ωοθυλακορρηξία, σε σύγκριση με το 27% των ασθενών που δεν έλαβαν. Όλες οι διαταραχές του συνδρόμου βελτιώθηκαν, συμπεριλαμβανομένων της υπερινσουλιναίμιας, της ελεύθερης και ολικής τεστοστερόνης, της συνδεικτικής φυλετικής σφαιρίνης, των λιπιδίων, της απάντησης της LH στη λευπρολίδη και της συστολικής και της διαστολικής πίεσης.<sup>18</sup> Τα ευρήματα αυτά θέτουν μια βάση ερμηνείας των κλινικών παρατηρήσεων της παρουσίας ινσουλινικής ευαισθησίας σε ορισμένους ιστούς με την ταυτόχρονη αντίσταση σε άλλους. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, όπου η ωοθήκη εμφανίζει υπερευαισθησία στη διέγερση της στεροειδογένεσης (πιθανό μονοπάτι τυροσινικής φωσφορυλίωσης), ενώ η περιφέρεια (μύες, λιπώδης ιστός) παρουσιάζει αντίσταση λόγω υπολειπότητας των εναλλακτικών οδών μετάδοσης, π.χ. μειωμένη παραγωγή IPGs. Τα ανωτέρω ευρήματα συνηγορούν υπέρ της κλινικής σημασίας των IPGs στη θεραπευτική αντιμετώπιση της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης και των επακόλουθών της στους διάφορους ιστούς. Βέβαια, θα απαιτηθούν περισσότερες μελέτες, προκειμένου να επιβεβαιωθεί ο βαθμός της θεραπευτικής ανταπόκρισης στην D-χιρο-ινοσιπόλη και ο μηχανισμός δράσης της.

## ABSTRACT

**The interwoven intracellular signalling pathway of insulin and its role in the polycystic ovary syndrome**

E. DIAMANTI-KANDARAKIS, G. ANTONOGEORGOS

*1st Department of Internal Medicine, University of Athens, School of Medicine, Athens, Greece*

*Archives of Hellenic Medicine 2002, 19(1):51–55*

The mode of action of hormones and the intracellular signalling pathways comprise a continuous object of research, especially in the case of insulin, a hormone with a variety of systematic actions. Studies suggest that the elucidation of the tyrosine phosphorylation cascades was insufficient to explain the diversity of insulin effects and point to the implication of additional signalling mechanisms. There is a body of evidence involving the interaction of the insulin receptor, either directly or indirectly, with G-proteins and inositol phosphoglycans (IPGs). In this review the role of these two major secondary messengers in insulin signalling is analyzed and a novel insulin signalling pathway using tyrosine kinase, inositol phosphoglycan and G-proteins is presented with particular therapeutic reference to the treatment of the polycystic ovary syndrome (PCOS).

**Key words:** G-proteins, Inositol glycane, Insulin, Insulin resistance, Polycystic ovary syndrome

## Βιβλιογραφία

1. STRYER L. *Βιοχημεία*. 2η έκδοση. Πανεπιστημιακές εκδόσεις Κρήτης, Ηράκλειο, 1997:1097–1098
2. LARNER J, GALASKO G, CHENG K, DEPAOLI-ROACH AA, HUANG L, DAGGY P ET AL. Generation by insulin of a chemical mediator that controls protein phosphorylation and dephosphorylation. *Science* 1979, 206:1408–1410
3. LARNER J, CHENG K, SCHWARTZ C, KIKUCHI K, TAMURA S, CRCACY S ET AL. A proteolytic mechanism for the action of insulin via oligopeptide mediator formation. *Fed Proc* 1982, 41:2724–2729
4. LOW MG, SALTIEL AR. Structural and functional roles of glycosylphosphatidylinositol in membranes. *Science* 1988, 239:268–275
5. JONES D, VARELA-NIETO I. The role of glycosyl-phosphoinositol in signal transduction. *Int J Biochem Cell Biol* 1998, 30:313–326
6. MOULE SK, DENTON RM. Multiple signalling pathways involved in the metabolic effects of insulin. *Am J Cardiol* 1997, 80:41A–49A
7. GOREN H, NORTHUP J, HOLLENBERG M. Action of insulin is modulated by pertussis toxin in rat adipocytes. *Can J Pharmacol* 1985, 63:1017–1022
8. LUTTRELL L, HEWLETT E, ROMERO G, ROGOL A. Pertussis toxin treatment attenuates some effects of insulin in BCH3-1 murine myocytes. *J Biol Chem* 1988, 263:6134–6141
9. LUTTRELL L, KILGOUR E, LARNER J, ROMERO G. A pertussis toxin-sensitive G-protein mediates some aspects of insulin action in BC3H-1 murine myocytes. *J Biol Chem* 1990, 265:16873–16879
10. HEYWORTH C, GREY A, WILSON S, HANSKI E, HOUSLAY M. The action of islet activating protein (pertussis toxin) on insulin's ability to inhibit adenylate cyclase and activate cyclic AMP phosphodiesterases in hepatocytes. *Biochem J* 1986, 235:145–149
11. LUTTRELL L, VAN BIENSEN T, HAWES B, KOCH W, TOUCHARA K, LEFKOWITZ R. G subunits mediate mitogen-activated protein kinase pathway in airway smooth muscle: Role of pertussis-toxin-sensitive G-proteins, C Src tyrosine kinase and phosphoinosinose 3-kinase. *Biochem J* 1999, 337:171–177
12. OKAMOTO T, MURAYAMA Y, HAYASHI Y, OGATA E, NISHIMOTO I. GTP-binding protein-activator sequences in the insulin receptor. *FEBS* 1993, 334:1343–148
13. HUANG LC, LARNER JA. Identification of a novel inositol glycan signalling pathway with significant therapeutic relevance to insulin resistance: an insulin signalling model using both tyrosine kinase and G-proteins. *Diabetes Rev* 1999, 7:217–231
14. LARNER J, HUANG LC, SCHWARTZ CFW, OSWALD AS, SHEN TY, KINTER M ET AL. Rat liver insulin mediator, which stimulates pyruvate dehydrogenase phosphatase, contains galactosamine and D-chiro-inositol. *Biochem Biophys Res Commun* 1988, 151:1416–1426
15. SHASHKIN PN, SHASHKINA EF, FERNQUIST-FORBES E, ZHOU Y-P, GRILL V, KATZ A. Insulin mediators in man: effects of glucose ingestion and insulin resistance. *Diabetologia* 1997, 40:557–563
16. SUZUKI S, KAWASAKI H, SATOH Y, OHTOMO M, HIRAI A, HIRAI S ET AL. Urinary chiro-inositol excretion is an index marker of insulin sensitivity in Japanese type II diabetes. *Diabetes Care* 1994, 17:1465–1468
17. SANCHEZ-GUITERREZ JC, SANCHEZ-ARIAS JA, VALLE JC, GUADANO A, SAMPER B. Insulin resistance in genetically obese (fa/fa) rats: Changes in the glycosylphosphatidyl inositol signalling system in isolated hepatocytes. *Endocrinology* 1994, 134:1485–1492
18. NESTLER JE, JAKUBOWICZ DJ, REAMER P, GUNN RD, ALLA G. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1999, 340:1314–1320

Corresponding author:

E. Diamanti-Kandarakis, 1A Zefirou street, GR-145 78 Ekali, Athens, Greece  
e-mail: akandara@otenet.gr