

Proteinfosfater reglerar insulinproducerande β -cellers glukosavkänning

■ Vid human typ 2-diabetes är bortfall av glukosstimulerad insulinfrisättning från pankreas β -celler en tidig störning. Vi ger patienterna läkemedel av typ sulfonylurea för att kompensera detta bortfall. De mekanismer som styr glukos- och sulfonylureastimulerad insulinfrisättning är ofullständigt kända. Reversibel proteinfosforylering är en betydelsefull mekanism, varigenom cellen överför externa signaler till biologiska processer, t ex insulinsekretion. Fosforyleringsgraden bestäms av såväl proteinkinaser som proteinfosfater. Jämfört med kinaser har betydelsen av serin/treoninfosfater för β -cellens insulinsekretion hittills tilldragit sig mindre intresse.

Vi har i tidigare publikationer påvisat att stimulatorer av insulinets exocytos, t ex okadaic acid, ATP och olika glukosmetaboliter, orsakar en transient och dosberoende hämning av enzymaktiviteten hos dessa proteinfosfater i β -cellen, vilket leder till aktivering av spän-

ningsberoende Ca^{2+} -kanaler av L-typ i plasmamembranet.

Vi har i detta arbete studerat huruvida distinkta polyfosfoinositider (lipidprodukter bildade under glukosmetabolismen) liksom olika sulfonylurealäkemedel (glibenklamid, tolbutamid, glipizid) påverkar serin/treoninfosfatasaktiviteten i β -celler. Dessutom karakteriserade vi effekten av en ny fosfatshämmare, calyculin-A, och jämförde den med den etablerade inhibitorn av proteinfosfater, okadaic acid.

Resultaten visar att inositolhexakisfosfat (InsP6), vars koncentration ökar vid glukosstimulering, orsakar en dosberoende inaktivering av proteinfosfater och att olika känslighet för fysiologiska nivåer av InsP6 föreligger mellan klasser av fosfater. Inget av de testade sulfonylurealäkemedlen påverkade fosfatasaktiviteterna i kliniskt relevanta koncentrationer. Slutligen visar vi att calyculin-A är en mer potent fosfatshämmare än okadaic acid.

Dessa fynd indikerar en ny, och potentiellt betydelsefull, mekanism varigenom insulinets stimulus-sekretionskoppling kontrolleras. Enligt denna modell aktiveras glukosinducerad insulinfrisättning inte endast genom stimulering av proteinkinaser utan också genom hämning av proteinfosfater, vilket tillsammans resulterar i en ökning i fosforyleringsgraden av nyckelproteiner i β -cellen, vilket kulminerar i exocytos av insulin. Sulfonylurealäkemedel verkar dock inte via denna mekanism.

Således kan detta vara en ny mekanism varigenom β -cellens glukosavkänning sammanlänkas med dess insulinutsöndring.

Åke Sjöholm

ake.sjoholm@sos.sll.se

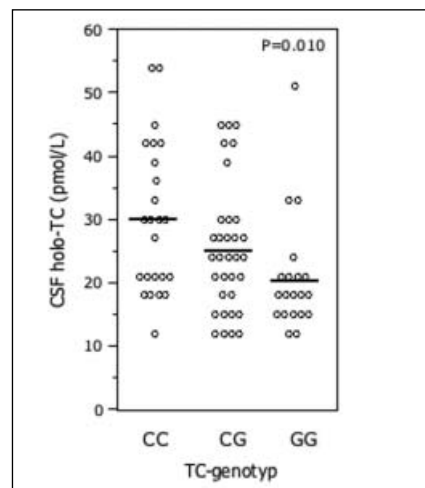
Lehtihet M, et al. Inositol hexakisphosphate and sulfonylureas regulate β -cell protein phosphatases. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;316(3):893-7.

Transkobalamingenspolymorfism och B_{12} -brist i hjärnan

■ Två bärarproteiner transporterar vitamin B_{12} (kobalamin) i plasma: transkobalamin och haptokorrin. Transkobalamin levererar B_{12} till kroppens celler genom interaktion med transkobalaminreceptorn och spelar även en viktig roll för transporten av B_{12} över blod-hjärnbarriären.

Transkobalamingenen innehåller en vanlig och funktionellt viktig sekvensvariation (polymorfism). Nukleotid 776 i cDNA-sekvensen kan vara antingen C (den vanligaste varianten; »vildtypen«) eller G, vilket leder till att aminosyra 259 i transkobalamin blir prolin (776C) eller arginin (776G). 776G-allelen (allelfrekvens ca 40 procent) är associerad med lindrig hyperhomocysteinemi, som är en riskfaktor för Alzheimers sjukdom och låga nivåer av total- och holotranskobalamin (transkobalamin med B_{12} bundet till sig) i plasma.

Vi har undersökt vilken effekt 776C >G-polymorfismen har på transkobalaminnivåer i plasma/serum och likvor samt dess association med Alzheimers sjukdom. 776G-allelen var associerad med låga nivåer av både total- och holotranskobalamin [1], vilket var mer uttalat i likvor, Figur 1, än i plasma. En låg holotranskobalamin koncentration i lik-



Figur 1. Transkobalamin (TC) 776G-allelen är associerad med låga nivåer av holo-TC i likvor (CSF).

vor avslöjades inte av B_{12} - eller homocystein koncentrationer i perifert blod.

Vidare har vi visat att bärare av 776G-allelen insjuknar tidigare i Alzheimers sjukdom än individer som är homozygota för 776C-allelen [2]. Sammantaget förefaller den funktionella B_{12} -brist som är associerad med 776G-allelen att vara särskilt uttalad i centrala

nervsystemet. Behandling med 1 mg B_{12} peroralt dagligen leder till höga holotranskobalaminnivåer i likvor oavsett transkobalamingenotyp (opublicerat) och upphäver således den negativa effekten av 776G-allelen, varför resultaten i våra två studier är lovande vad gäller den eventuella skyddande effekten av B_{12} mot Alzheimers sjukdom. Vidare kan man fråga sig om 776G-allelen förklarar varför vissa människor får anemi medan andra får neuropsykiatriska symptom vid B_{12} -brist.

Henrik Zetterberg

henrik.zetterberg@clinchem.gu.se

Kaj Blennow

kaj.blennow@neuro.gu.se

1. Zetterberg H, et al. The transcobalamin (TC) codon 259 genetic polymorphism influences holo-TC concentration in cerebrospinal fluid from patients with Alzheimer's disease. *Clin Chem* 2003;49:1195-8.

2. McCaddon A, et al. Transcobalamin polymorphism and serum holo-transcobalamin in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17:215-21.