

İnsülinin Üretim-Salgı Mekanizması ve Sekresyonunun Düzenlenmesi

Regulation of Insulin Secretion and Mechanism of Production-Secretion

İD Merve ÖZTAĞ^{a,b}
İD Angelos K. SIKALIDIS^a

^aBeslenme ve Diyetetik Bölümü,
İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
^bBeslenme ve Diyetetik Bölümü,
Marmara Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
İstanbul, TÜRKİYE

Received: 08.11.2017
Received in revised form: 12.01.2018
Accepted: 15.01.2018
Available online: 16.11.2018

Correspondence:
Merve ÖZTAĞ
İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
merve.oztag@yeniuyuzil.edu.tr

ÖZET İnsülin; çeşitli işlevleri gören ve majör işlev bakımından kas ve adipoz doku olarak adlandırılan, periferik dokuların glukoz klerensini gerçekleştiren bir polipeptit hormondur. Langerhans adacıklarındaki pankreatik β hücrelerinden, proteolitik bölünmeyi içeren kapsamlı bir post-translasyonel modifikasyon yoluyla üretilmektedir. Üretilen insülin, salgılanana kadar β -hücrelerinde bulunan insülin içeren granüllerde bulunmaktadır. İnsülinin üretimi ve salgılanması tamamen bağımsız iki süreçtir. İnsülin sekresyon mekanizması için fikir birliği; β hücrelerin glukozu olarak glukoliz aracılığı ile son ürün olan piruvata çevrilmesi ve bu ürünün mitokondriye taşınarak trikarboksilik asit döngüsünü besleyen ve indirgeyici ekivalanlar oluşturan elektron taşıma zincirine yönlendirilerek adenosin trifosfat (ATP) üretilmesi ile sonuçlanması şeklindedir. ATP üretimi, sitozoldeki K^+ kanallarını kapatarak ATP/adenozin difosfat oranını artırmakta, membrandaki depolarizasyonu ve Ca^{2+} konsantrasyonunu artırarak insülin salgılanması ile sonuçlanmaktadır. Buna rağmen, sitozoldeki Ca^{2+} 'nın tek başına yeterli insülinin salınması için yeterli olmadığı görülmüştür. Diğer metabolitlerin artışı da doğru sinyalleme için gerekli olsa da mitokondriyal Ca^{2+} 'nın artırılması gerekmektedir. Süksin seviyelerinin artması, mitokondriyal metabolizma ile ilişkili bir şekilde insülin salınımına neden olur iken, glutamat bağımsız olarak insülin salınımına neden olmaktadır. Bu bulgular, sinyal indüksiyonu için Ca^{2+} düzeylerinin yeterli miktarda gerekli olmasına rağmen, insülin sekresyonu için diğer sinyalleme mediyatörlerine (metabolitlere) ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Burada tartışılan glutamatın nasıl işleyeceği konusunda birkaç öneri mevcuttur; ancak kesin etki mekanizmasının anlaşılması ise hâlen zordur.

Anahtar Kelimeler: Diyabet; insülin; Ca^{2+} ; glukoz regülasyonu; β -hücre; metabolik regülasyon

ABSTRACT Insulin is a polypeptide hormone rendering a variety of functions with the major one being glucose clearance by peripheral tissues namely muscle and adipose tissue. It is produced by the pancreatic β -cells in the Langerhans islets through extensive posttranslational modification involving proteolytic cleavage and is stored in insulin containing granules in β -cells until secretion. The production and secretion of insulin are two processes that are highly independent while the consensus for the mechanism of insulin secretion prefigures that β -cells take-up glucose and render it to glycolysis of which the end-product pyruvate is transported into the mitochondria and is fed to the trichloroacetic acid cycle yielding reducing equivalent directed to the electron transport chain and producing adenosine triphosphate (ATP). The production of ATP increases the ATP/adenosine diphosphate ratio in the cytosol closing K^+ channels and increasing depolarization of the membrane and Ca^{2+} concentration which in turn results in insulin secretion. However it has been shown that cytosolic Ca^{2+} alone does not suffice for adequate insulin release. Increase of mitochondrial Ca^{2+} is necessitated although increase of other metabolites seems to be necessary for proper signaling as well. Increased levels of succinate induce insulin release in a mitochondrial metabolism associated manner whereas glutamate induces insulin release independently. These findings suggest that even though Ca^{2+} levels are necessary for signal induction other signaling mediators (metabolites) are required for insulin secretion. Glutamate seems to be participating in the regulation of insulin secretion but the exact mechanism of action still is unclear. In this review we discuss in brief the findings and proposals on how insulin secretion is regulated a process that remains elusive albeit the advances in our understanding of the involved pathways.

Keywords: Diabetes; insülin; Ca^{2+} ; glucose regulation; β -cells; metabolic regulation

2015 yılında, 415 milyon kişi diabetes mellitus tanısı almış iken, Uluslararası Diyabet Vakfı ve Dünya Sağlık Örgütü'ne göre teşhis edilen diyabetli hasta sayısının 2040 yılına kadar 642 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Tanısı konulmamış diyabet hastalarının sayısı da tanısı konulmuş diyabet hastalarına eklendiğinde, diyabetle yaşayan kişi sayısı daha da artmış olmaktadır.^{1,2} Diabetes mellitus, özellikle normal glukoz metabolizmasının bozulması ile karakterize olmuş bir hastalıktır. Tip 1 diyabette pankreas ya çok az insülin üretmekte ya da hiç insülin üretmemekte iken, Tip 2 diyabette ise ya pankreastan yeterli miktarda insülin salgılanmama, ya hücreler insüline karşı dirençli olmakta ya da her iki durum da görülebilmektedir. Prediyabet ise insülin direncini takip ederek uygun glukoz klerensi için yeterli miktarda insülinin üretilmemesi nedeni ile yüksek kan glukozu ile karakterize olan bir durumdur. Tip 2 diyabet için kullanılan ilaçlar ya pankreastan üretilen insülin miktarını artırmayı ya da periferik dokuları insüline karşı daha duyarlı hâle getirerek glukoz klerensinin daha etkili olmasını sağlamaktadır. Ekzojen insülin tedavisi ise oral ilaçlar başarısız olduğu zaman önerilmektedir.¹

Bu çalışmada, mevcut bilgilere dayanarak insülinin salgılanması, düzenlenmesi ve belirli moleküllerin ana mekanizmada nasıl yer aldığı tartışılması amaçlanmıştır.

İNSÜLINİN ROLÜ VE FONKSİYONU

İnsülin, 5,808 Da ağırlığında ve aktif işlevsel formda 51 aminoasit kalıntısından oluşmuş önemli bir polipeptid hormondur (Şekil 1).^{1,2} İnsülin, merkezi bir metabolik regülatör olarak işlev görerek hem genel metabolizmada hem de hücresel düzeyde çeşitli metabolik süreçlerde yer almaktadır.

İnsülinin genel insan metabolizmasına etkileri;

- Kas ve adipoz dokuda glukoz klerensinin sağlanması (vücut hücrelerinin yaklaşık $\frac{2}{3}$ 'ü),
- Aminoasit alımının kontrolünü sağlayarak DNA replikasyonunun ve protein sentezinin indüksiyonu,
- Çeşitli enzimlerin modifikasyonunun sağlamasıdır (allosterik etki).³

İnsülinin hücre üzerine etkileri:

- Glikojen sentezini artırmaktadır-insülin, karaciğerde (ve kaslarda) glukozun glikojen olarak depolanmasını sağlamakta; insülin seviyesinin düşmesi ise karaciğer hücrelerinin glikojeni glukoz çevirerek glukozun kana karışmasına neden olmaktadır. Bu durum ise insülinin yüksek glukoz düzeylerini azaltmadaki klinik etkisidir.

- Yağ asidi sentezini artırmaktadır-insülin, yağ hücrelerini trigliseridlere dönüştüren kan lipitlerini almaya zorlamaktadır.

- Yağ asitlerinin esterifikasyonunu artırmaktadır-adipoz dokuların yağ asidi esterlerinden yağ üretmesini sağlamaktadır.

- Proteolizi azaltmaktadır-protein degradasyonunu azaltmaktadır.

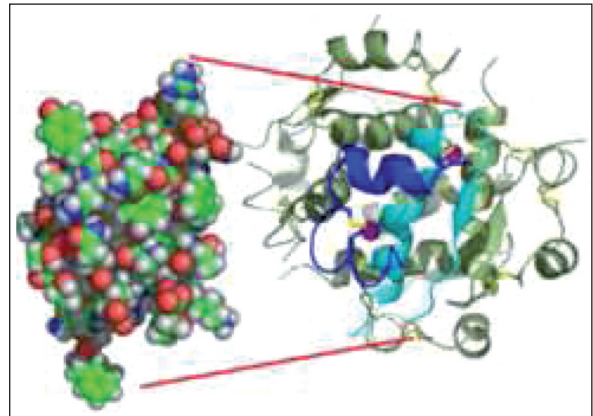
- Lipolizi azaltmaktadır-yağ hücresi depolarının yağ asidine dönüşmesini azaltmaktadır.

- Glukoneogenezi azaltmaktadır-karaciğerden glukoz üretimini azaltmaktadır.

- Aminoasit alımını artırmaktadır-hücrelerin dolaşımdaki aminoasit absorpsiyonunu artırmaktadır.

- Potasyum alımını artırmaktadır-hücrelerin serum potasyumunun absorpsiyonunu sağlamaktadır.

- Arteriyel kas tonusu-özellikle mikro arterlerdeki, arteriyel duvar kasının rahatlamasını sağlayarak kan akışını artırmaktadır.³



ŞEKİL 1: Sol tarafta insülinin fonksiyonel monomerik formu, sağ tarafta ise insülinin heksamerik formu görülmektedir.

İnsülinin fonksiyonları göz önüne alındığında, organizmanın genel fonksiyonlarından sorumlu önemli bir molekül olduğu ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte, insülinin fonksiyon bakımından temel odağı; kan dolaşımından periferik dokular olan, yani kas ve yağ içerisine glukoz klerensi olarak adlandırılan süreçlerde glukoz alımını indükleyerek glukoz homeostazını sağlamaktır.

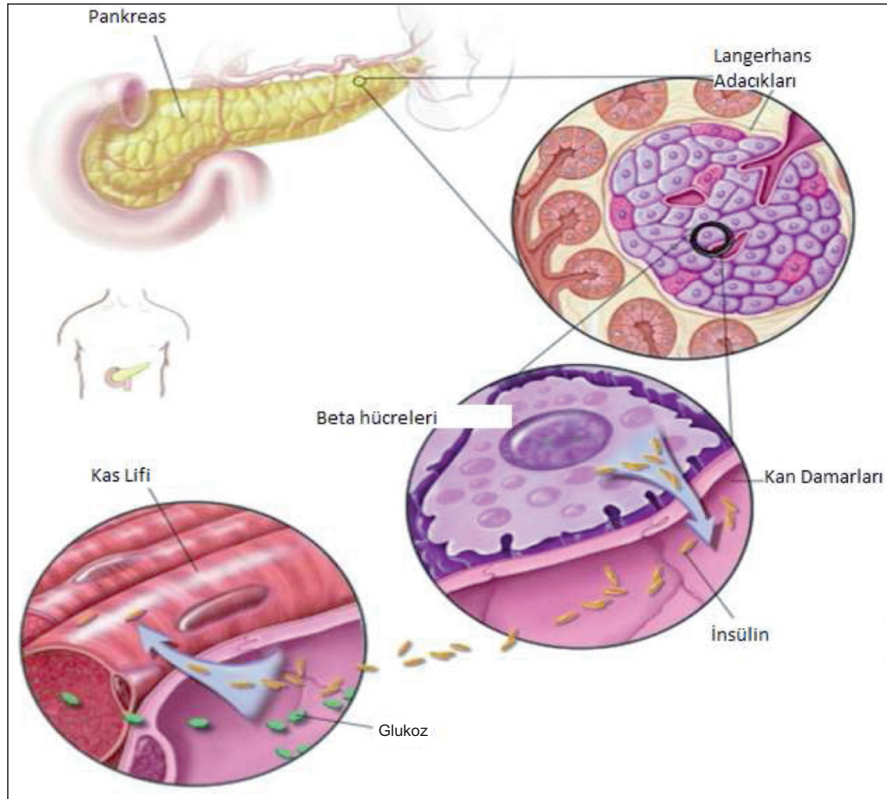
İnsülin pankreatik β -hücreleri tarafından üretilmekte ve pankreas tarafından algılanan yüksek glukoz seviyelerine göre kan dolaşımına bırakılmaktadır. β hücrelerinin vasküler sisteme yakın olması, insülin salınımının ve hızlı hedeflemenin tepki süresini ve verimliliğini artırmaktadır. İnsülin periferik hücrelerin membranındaki insülin reseptörüne bağlanmaktadır. İnsülin reseptöre bağlandıktan sonra, sonuç olarak glukoz taşıyıcılarının hücre zarına translokasyonunu sağlamaktadır. Glukoz taşıyıcılarının transkripsiyonu indükleyerek artmış biyosenteze yol açan bir dizi

fosforilasyon esaslı sinyalleme kaskadını harekete geçirmektedir.

β-HÜCRELERDEN İNSÜLİN ÜRETİMİ

İnsülin, sadece pankreasın β -hücrelerinde kümelmiş hâlde bulunan ve endokrin olarak işlev gören pankreasın fonksiyonel birimlerini oluşturan Langerhans adacıkları tarafından üretilmektedir (Şekil 2).¹⁻⁵

Çoğu proteinde olduğu gibi, insülinin fonksiyonel formuna ulaşması için üretim yolu boyunca proteolitik bölünme şeklinde yoğun posttranslasyonel modifikasyona uğraması gerekmektedir.^{4,5} Hazırlanan insülin, salgılanmayı bekleyen depolama granüllerinde heksamerik olarak depolanan formasyonlar şeklinde depolanmaktadır (Şekil 1). İnsülin üretimi, inaktif protein olan preproinsüline çevrilen mesajcı RNA transkriptiyle başlamaktadır. Preproinsülin; endoplazmik retikülumdan sentezlenen, insülinin inaktif hâlidir. Sonraki posttran-

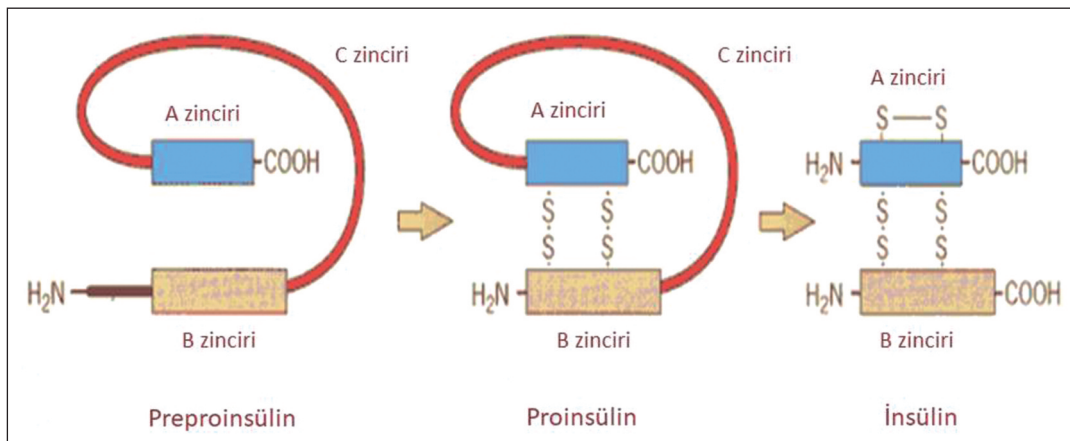


ŞEKİL 2: İnsülin, Langerhans adacıklarında bulunan β -hücrelerde üretilmektedir. β -hücreleri, insülinin kan dolaşımına katılmasını ve kendini hedef hücre reseptörüne kolayca lokalize etmesini sağlayan vasküler sisteme yakın bir konumdadır. Hedef hücre zarı içindeki insülin reseptörüne insülinin bağlanması üzerine, glukoz klerensinden sorumlu sinyal kaskadı tetiklenmektedir.^{1,5}

slasyonel işlem, N-terminal sinyal dizisini toplamakta ve disülfür köprüleri oluşturmaktadır. Son olarak; polipeptit, araya giren C zincirini serbest bırakmak için iki konumdan kırılmaktadır. Sonuç olarak bu form ve aktif insülin, depolanma için salgı hücrelerinde paketlenmektedir (Şekil 3).¹⁻⁵

İnsülin üretimi ve salgılanması/salınımı birbirinden bağımsız iki kapsamlı süreci içermektedir. Glukoz homeostazı, glukoz klerensini sağlayan kas ve diğer hedef hücrelerdeki insülinin etkisiyle ve pankreasın β -hücrelerinden salgılanan insülin ile sağlanmaktadır. Pankreatik β -hücreleri, kan glukoz seviyelerini fizyolojik aralıkta tutmak için insülin salınımını doğru bir şekilde düzenlemekte ve glukoz seviyelerine yanıt veren glukoz sensörleri olarak işlev görmektedir.⁶ Glukoz tarafından uyarılmış insülin sekresyonu hakkındaki bulgulara göre, glukoz plazma membranı boyunca dengelenmektedir.⁶⁻⁹ Daha sonra yüksek K_m hekzokinaz IV (glukokinaz) tarafından fosforilasyon ile glukoz-6-fosfata dönüşmektedir. Bu durum da β -hücrelerin sitoplazmalarında glikolizi başlatarak piruvat üretmektedir.⁷⁻⁹ Piruvat geçişli bir molekül olduğu için hücrede birikmemekte ve mitokondriye taşınarak aerobik ortamda trikarboksilik asit [trichloroacetic acid (TCA)] döngüsüne dâhil olmaktadır.⁶⁻¹⁰ TCA döngüsü, mitokondriyal zarın hiperpolarizasyonu ($\Delta\Psi_m$) ile mitokondrinin dışına ve sitozole taşınan adenosin trifosfat [adenosine triphosphate (ATP)] ünitelerinin üretilmesini sağlayan elektron taşıma zincirine gönderilen indirgeyici ekivalanları üret-

mektedir. ATP'nin mitokondriden sitozole olan bu akışı, ATP'ye duyarlı K^+ kanallarının (ayrıca K_{ATP} kanalı olarak da adlandırılır) kapatılmasına neden olan sitozolik ATP/adenozin difosfat [adenosine diphosphate (ADP)] oranını artırmaktadır.⁸⁻¹¹ Bu olay, K^+ alımını engeller ve üretilen iyon eksikliğinin telafisinde, voltaj kaplı Ca^{2+} iyon kanalları aracılığı ile Ca^{2+} iyonlarının akışını teşvik eden plazma membranının depolarizasyonuna neden olmaktadır. Dolayısıyla, Ca^{2+} 'nin sitozolik konsantrasyonu önemli ölçüde artmaktadır. Böylece insülinin ekzositozu ve kan akımına salınması sağlanmış olmaktadır.^{7,10,11} İn vitro çalışmalarda INS-1 β -hücresi modeli ile Ca^{2+} sinyalleme sürecinin yeterli insülin ekzositozu sinyali vermesi için yeterli olmadığı ileri sürülmüştür.^{7,8} Ca^{2+} sinyallemeye ek olarak, diğer sinyal faktörleri de insülinin ekzositozu için gerekmektedir.^{7,8,12} Bu çalışmalarda, Ca^{2+} sinyalinden bağımsız olarak işlev gören bir K_{ATP} -kanal bağımsız yolağının, insülin sekresyonunun uyarılmasına aktif olarak katıldığı ileri sürülmektedir;^{8,12} bu yola ise amplifiye yol adı verilmektedir.^{8,13} Bu K_{ATP} bağımsız yolunun önemi, kanalın iki alt biriminden herhangi birinin işlevsiz olduğu ve işlevsel K_{ATP} 'den yoksun KO fare modellerinde gösterilmiştir.^{14,15} Bu deneklerde β -hücreleri, Ca^{2+} düzeylerinde spontan artışlar sergilemekte ve glukoz, sınırlı insülin sekresyonuna neden olabilmektedir.^{14,15} Bu nedenle, K_{ATP} bağımlı ve K_{ATP} bağımsız insülin sekresyon yollarının mitokondriyal metabolizmaya ihtiyaç duyduğu belirtilmiştir.^{16,17}



ŞEKİL 3: İnsülin kademeli üretimini gösteren şema (Beta Cell Biology Consortium).

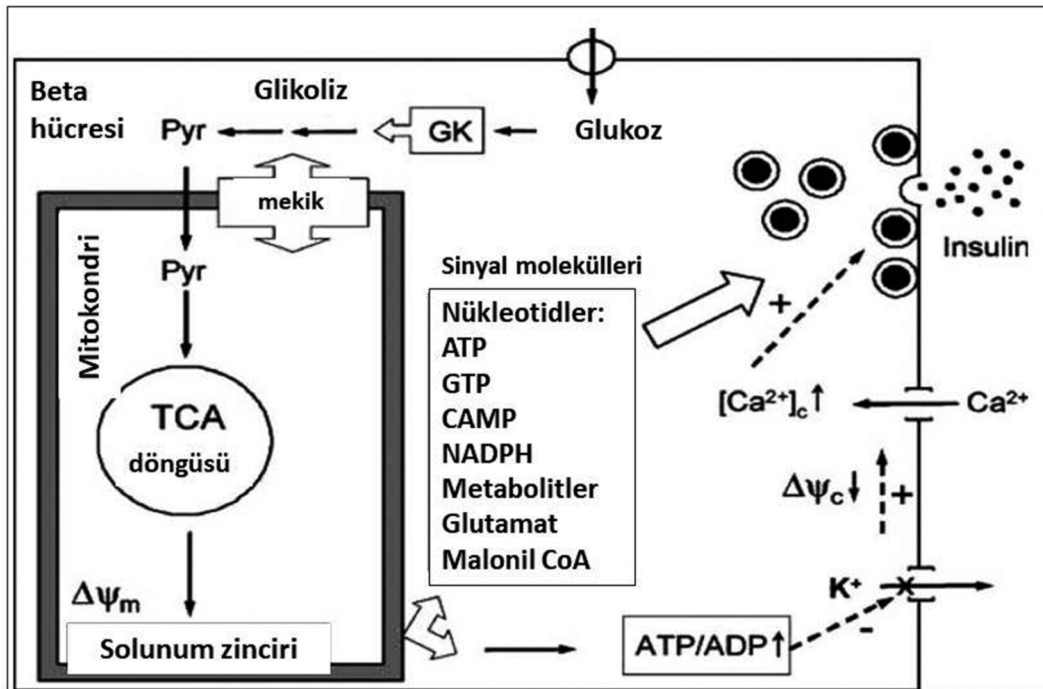
İNSÜLİN ÜRETİMİNDE MİTOKONDRİNİN ROLÜ

Mitokondrideki metabolik süreçlerin, glukozun hücre tarafından tanınmasının insülin ekzositozu arasındaki ilişki için kritik olduğu kanıtlanmıştır.¹³ Mitokondride üretilen ATP, insülin sekresyonunda sinyal verme maddesi olarak işlev görmektedir. Bununla birlikte, diğer metabolik faktörler insülin salınımının yeterli kontrolü için gerekmektedir.

β -hücrelerinde indüklenen glikolitik yol, TCA döngüsünde, oksidasyon için substrat sağlayan ve ana mitokondriyal substrat olan piruvatı üretmektedir. TCA döngüsü tarafından üretilen substratların indirgeyici ekivalanları, reoksidasyon ile elektron taşıma zincirine elektronlar sağlayan piridin nükleotid nikotinamid adenin dinükleotide (NADH) ve flavin adenin dinükleotide ($FADH_2$) aktarılmaktadır. Elektronlar solunum zincirinde hem I (NADH) hem de II ($FADH_2$) komplekslerine girebilmektedirler. İkinci kompleks olan süksinat dehidrogenaz, aynı zamanda TCA döngüsünün ayrılmaz bir parçasıdır.^{7,8} Elektron akışı, protonları mitokondriyal matriksten ekstrüzyona itmekte ve bu da iç mitokondriyal zar boyunca elektrokimya-

sal gradyan oluşturmaktadır.⁸ Bu şekilde üretilen mitokondriyal zar potansiyeli negatiftir ve I, III ve IV kompleksleri tarafından oluşturulmaktadır. Kompleks V, ATP üretmek için ADP'nin inorganik fosfat ile kondenzasyonunu katalize etmektedir.^{7,8} Bu yüksek enerjili bağın oluşumu, protonların matrikse geri difüzyonuyla güçlendirilmektedir. Son olarak ATP, adenin nükleotid translokatorü tarafından ADP karşılığında sitozole aktarılmaktadır (Şekil 4).⁸

Mitokondriyal matrikste Ca^{2+} , çeşitli dehidrogenazların aktivitesini artırmaktadır. Bu şekilde, hücre aktivasyonu sırasında meydana gelen artmış sitozolik Ca^{2+} konsantrasyonu, hücrenin enerji gereksinimlerini karşılamak için bir Ca^{2+} ünipoporter ile mitokondriye bağlanmaktadır.^{7,17,18} Ca^{2+} girişi, β -hücresindeki glukoz tarafından elektron taşıma zincirinin aktivasyonu ile tercih edilmektedir. Böylece, mitokondriyal membran potansiyelinin ($\Delta\Psi_m$) hiperpolarizasyonu, Ca^{2+} 'nin mitokondriyal konsantrasyonundaki artışa ve NADH üreten dehidrogenazların aktivasyonu için yeterli konsantrasyonlara erişilmesini sağlamaktadır.^{7,17,18} Ca^{2+} 'nin bu önemli hareketi ve etkisi, hem serbest sitozolik



ŞEKİL 4: Glukoz indüklü bifazik insülin sekresyon, sinyalizasyon ve düzenlenmesi için model.⁸

TCA: Trikarboksilik asit, ATP: Adenozin trifosfat, GTP: Guanozin trifosfat, cAMP: Siklik adenozin monofosfat, ADP: Adenozin difosfat.

Ca²⁺'nın seviyesi hem de anaplöretik girişi (karbon birimlerinin mevcudiyeti) temin eden TCA döngüsü için substratların bulunabilirliğine bağlıdır.^{7,19,20} Piruvat dehidrogenazın, bir β-hücre hattı olan permeabilize edilmiş HIT-T15 hücrelerinde Ca²⁺ ile aktive edildiği kanıtlanmıştır.^{7,19}

K_{ATP} BAĞIMSIZ SİNYAL YOLU VE CA²⁺ İLE İLİŞKİSİ

Araştırmacılar tarafından, K_{ATP}'ye insülin sekresyonu üzerindeki glukozun bağımsız etkisine aracılık eden birkaç ajan önerilmiştir. İlk odak noktası, sinyal yollarında yer alan ve protein kinaz A ve C gibi insülin metabolizması ile ilgili kinazlardır.¹³ Bununla birlikte, bu iki molekülün hiçbiri yolağa dahil edilmemiştir.¹³ İnsülin sekresyonunda K_{ATP} bağımsız yanıtı için mediyatör olarak önerilen bir diğer aday,^{13,21} TCA döngüsünün ara ürünü olarak mitokondride üretilen ve sitrattan türetilmiş bir haberci içerdiği düşünülen malonil-CoA idi.^{13,21,22} Bununla birlikte, glukoz uyarımı sırasında malonilCoA birikimi inhibe edildiğinde, insülin sekreuar tepkisi etkilenmemiştir.^{23,24} Bu çalışmalara göre, mitokondriyal metabolik ürünler ile K_{ATP} bağımsız yol arasındaki potansiyel bir bağ daha da araştırılmıştır.

Sitozolik Ca²⁺ düzeylerinin ve ATP gibi nükleotidlerin sıkıştırılmasına neden olan bir *Staphylococcus* α-toksin permeabilize β-hücresi modelinde, çeşitli mitokondriyal metabolizma ara ürünlerinin insülin ekzositozu üzerindeki etkileri; ajanın verilmesi, mitokondriyal aktivasyonu ve insülin ekzositozunun ölçülmesi ile mümkün olmuştur.¹³ Mitokondriyal aktivasyon, dolaylı olarak mitokondriyal Ca²⁺ düzeyleri seviyesi ile değerlendirilebilmektedir.^{13,24,25} İnsülinoma (INS-1) hücrelerinde mitokondriyal Ca²⁺ ölçümleri ve aynı anda insülin ekzositozu ölçümü ile mitokondriyal aktivasyon değerlendirmesi yapılmış ve sitozolik Ca²⁺ konsantrasyonu 500 mM'de tutulduğunda, süksinatın mitokondriyal Ca²⁺ düzeylerinde kayda değer bir artışa neden olduğu gösterilmiştir. Bunun da insülin salınımına neden olduğu ortaya konmuştur.^{13,24,26} Bu çalışmalardan elde edilen verilerle, Ca²⁺'nın insülin ekzositozuna neden olan süksinat oksidasyonunu

indüklediği ve bu şekilde mitokondriyal aktivasyon (süksinat yoluyla) ve insülin salınımı arasında bağlantı oluşturduğu ileri sürülmüştür. Mitokondride Ca²⁺ almaktan sorumlu mitokondriyal ünipoporterin bloke edilmesi, süksinatın verilmesiyle bile salınan insülini iptal etmiştir.¹³ Bu nedenle mitokondriyal Ca²⁺ artışının gerekli olduğu, fakat insülin ekzositozu için yeterli olmadığı düşünülmektedir.¹³ Diğer yandan, TCA döngüsüne karbon içermeyen mitokondriyal Ca²⁺ artışının insülin sekresyonunu indüklemeye başarılı olmadığı bildirilmiştir.^{24,26} Bu son iki çalışma, TCA döngüsü için gerekli olan bir faktörünün, insülin ekzositozu için yeterli sinyal vermenin gerekli olduğunu düşündürmektedir.

İNSÜLİN SEKRESYONUNDA GLUTAMATIN ROLÜ

TCA döngüsündeki ara ürün olan süksinat, a-toksin permeabilize INS-1 hücrelerinde izin verilen konsantrasyonlar olan 500 mM Ca²⁺ ve 10 mM ATP ile insülin sekresyonunu indüklemektedir.²⁶ Yapılan çalışmalara göre, yanıtın büyüklüğü sitozolik serbest Ca²⁺'nın 500 nM'den 1,3 µM'ye yükselmesine benzerdir.²⁷ A-ketoglutarat, malat veya sitrat gibi TCA döngüsünün ara maddeleri, insülin sekresyonunda anlamlı bir artışa neden olmamıştır. İnsülin salınımının uyarılması hem TCA döngüsüne karbon tedarik etmeyi hem de mitokondriyal Ca²⁺ seviyelerini artırmayı gerektirmektedir. Bu iki durum da süksinat ile sağlanmaktadır.^{26,27}

İzole edilmiş INS-1 hücre mitokondrisinin süksinata maruz kalmasının, önemli miktarda glutamat üretmesine neden olduğu bildirilmiştir. Mitokondrideki glutamat, glutamat dehidrogenaz enzimi aracılığıyla TCA döngüsündeki α-ketoglutarattan üretilmektedir.²⁸ Aynı grup, permeabilize olan INS-1 hücrelerinde, hem 10 hem de 1 mM ATP'de süksinat etkisini çoğaltmak üzere, insülin salınımını uyararak glutamatın tekrarlandığını bildirmiştir.²⁹ Bununla birlikte, glutamat ile süksinatın etkileri arasındaki belirgin fark, insülin sekresyonunu indüklemek için mitokondriyal metabolizmanın etkinleştirilmesini zorunlu kılmamaktadır.^{24,26}

INS-1 hücreleri oligomisin ile tedavi edildiğinde, süksinata yanıt olarak insülin salınımı iptal edilmiştir; ancak glutamata bağlı insülin ekzositozu etkilenmeden kalmıştır.¹³ Bu bulgular, süksinatın aksine, glutamatın mitokondriyal metabolizmanın akışının aşağısında etki gösterdiğini ve böylece insülin sekresyonuna olan etkisinin mitokondriyal metabolizma ile bağımsız olduğunu düşündürmektedir. Glutamatın etkisi, ATP konsantrasyonundan bağımsızdır. Bu da ATP'nin glutamata bağlı insülin ekzositoz sürecine aracılık etmesinin imkânsız olduğunu düşündüren bir bulgudur.^{24,26}

β -hücrelerinde glukoz metabolizması ile üretilen sitozolik glutamat ile inkretin kaynaklı insülin sekresyonu arasında önemli bir ilişki olduğu düşünülse de sınırlı sayıda çalışmada bu ilişki araştırılmıştır. Bu ilişkiyi gösteren mevcut kanıtların çoğu, metabolomik temelli çalışmalardan türetilmiştir.^{27,28}

Ca^{2+} , β -hücrelerinde insülin sekresyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynamasına rağmen glutamat, β -hücrelerden insülin ekzositozunu sağlayan sinyal verme sürecinin bir güçlendiricisi olarak gereklidir. Bununla birlikte, hücre dışı glutamat iyonotropik alıcıları aktive ederken; glutamat, hücre içi veya hücre dışı oluşuna bağlı olarak insülin sekresyonunu artırmakta veya baskılamaktadır. Böylece bir homeostaz modu sunmaktadır. Daha spesifik olarak son çalışmalar, muhtemelen adacık hücreleri tarafından salınan hücre dışı glutamatın, β -hücresinin N-metil D-aspartik asit reseptörlerini aktive edebildiğini göstermiştir. Böyle bir aktivasyon, reseptör kanalı vasıtasıyla iyon iletkenliğine ve K-ATP kanallarının yeniden aktif hâle gelmesine neden olmaktadır. Bu, hücre membranının repolarizasyonuna, dolayısıyla voltaja bağımlı kalsiyum kanallarının kapanmasına yardımcı olmaktadır ve sonuç olarak, sitozolik kalsiyum kon-

santrasyonunun düşürülmesi insülin ekzositoz oranını azaltmaktadır.²⁹

SONUÇ

İnsülin üretimi ve salgısı, büyük ölçüde bağımsız iki süreçten oluşmaktadır. Mitokondri, insülin sekresyonunda önemli bir rol oynamaktadır. İnsülin sekresyonu, sitozolde sadece yüksek Ca^{2+} değil, aynı zamanda süksinat gibi döngünün ara metabolitleriyle sağlanabileceği gibi TCA döngüsüne diğer ara ürünlerin de sağladığı bir karbon kaynağı (anapletoz) gerektirmektedir. Glutamat, mitokondriyal metabolizma ile bağımsız olarak insülin sekresyonunu uyarmaktadır. Glutamatın insülin üretimine neden olduğu mekanizma ise son yapılan çalışmalar ile ortaya konmuş, glutamatın hücre içi veya hücre dışı olmasına bağlı olarak insülin üretimini artırdığı veya azalttığı görülmüştür.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Angelos K. Sikalidis; **Tasarım:** Merve Öztağ, Angelos K. Sikalidis; **Denetleme/Danışmanlık:** Merve Öztağ, Angelos K. Sikalidis; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Merve Öztağ, Angelos K. Sikalidis; **Analiz ve/veya Yorum:** Merve Öztağ, Angelos K. Sikalidis; **Kaynak Tarafı:** Angelos K. Sikalidis; **Makalenin Yazımı:** Merve Öztağ, Angelos K. Sikalidis; **Eleştirel İnceleme:** Merve Öztağ, Angelos K. Sikalidis.

KAYNAKLAR

- Amihäesei IC, Chelaru L. Metabolic syndrome a widespread threatening condition; risk factors, diagnostic criteria, therapeutic options, prevention and controversies: an overview. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2014;118(4):896-900.
- Brady VJ. Insulin therapy: the old, the new and the novel-an overview. *Nurs Clin North Am* 2017;52(4):539-52.
- Moreno-Navarrete JM, Fernández-Real JM. The complement system is dysfunctional in metabolic disease: evidences in plasma and adipose tissue from obese and insulin resistant subjects. *Semin Cell Dev Biol* 2017 Oct 26. Doi: 10.1016/j.semcdb.2017.10.025. [Epub ahead of print].
- Nawaz MS, Shah KU, Khan TM, Rehman AU, Rashid HU, Mahmood S, et al. Evaluation of current trends and recent development in insulin therapy for management of diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr* 2017;11 Suppl 2:S833-S9.
- Groves EM, Yu K, Wong ND, Malik S. Standard and novel treatment options for metabolic syndrome and diabetes mellitus. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2013 Nov 15. [Epub ahead of print].
- Szollosi A, Nenquin M, Henquin JC. Overnight culture unmasks glucose-induced insulin secretion in mouse islets lacking ATP-sensitive K⁺ channels by improving the triggering Ca²⁺ signal. *J Biol Chem* 2007;282(20):14768-76.
- Meng ZX, Gong J, Chen Z, Sun J, Xiao Y, Wang L, et al. Glucose sensing by skeletal myocytes couples nutrient signaling to systemic homeostasis. *Mol Cell* 2017;66(3):332-44.e4.
- Maechler P. Mitochondria as the conductor of metabolic signals for insulin exocytosis in pancreatic β -cells. *Cell Mol Life Sci* 2002;59(11):1803-81.
- Maechler P. Mitochondrial function and insulin secretion. *Mol Cell Endocrinol* 2013;379(1-2):12-8.
- Maechler P, Carobbio S, Rubi B. In beta-cells, mitochondria integrate and generate metabolic signals controlling insulin secretion. *Int J Biochem Cell Biol* 2006;38(5-6):696-709.
- Wiederkehr A, Wollheim CB. Mitochondrial signals drive insulin secretion in the pancreatic β -cell. *Molecular and cellular endocrinology* 2012;353(1-2):128-37.
- Kwan EP, Gaisano HY. New insights into the molecular mechanisms of priming of insulin exocytosis. *Diabetes Obes Metab* 2007;9 Suppl 2:99-108.
- Aslamy A, Thurmond DC. Exocytosis proteins as novel targets for diabetes prevention and/or remediation? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2017;312(5):R739-52.
- Nakagawa Y, Nagasawa M, Medina J, Kojima I. Glucose evokes rapid Ca²⁺ and cyclic AMP signals by activating the cell-surface glucose-sensing receptor in pancreatic β -cells. *PLoS One* 2015;10(12):e0144053.
- Henquin JC. Triggering and amplifying pathways of regulation of insulin secretion by glucose. *Diabetes* 2000;49(11):1751-60.
- Luo X, Li R, Yan LJ. Roles of pyruvate, NADH, and mitochondrial complex I in redox balance and imbalance in β cell function and dysfunction. *J Diabetes Res* 2015;2015:512618.
- Ravier MA, Nenquin M, Miki T, Seino S, Henquin JC. Glucose controls cytosolic Ca²⁺ and insulin secretion in mouse islets lacking adenosine triphosphate-sensitive K⁺ channels owing to a knockout of the pore-forming subunit Kir6.2. *Endocrinology* 2008;150(1):33-45.
- Stancill JS, Cartiailler JP, Clayton HW, O'Connor JT, Dickerson MT, Dadi PK, et al. Chronic β -cell depolarization impairs β -cell identity by disrupting a network of Ca²⁺-regulated genes. *Diabetes* 2017;66(8):2175-87.
- Seghers V, Nakazaki M, DeMayo F, Aguilar-Bryan L, Bryan J. Sur1 knockout mice. A model for K(ATP) channel-independent regulation of insulin secretion. *J Biol Chem* 2000;275(13):9270-7.
- Wang Y, Harashima SI, Liu Y, Usui R, Inagaki N. Sphingosine kinase 1-interacting protein is a novel regulator of glucose-stimulated insulin secretion. *Sci Rep* 2017;7(1):779.
- Wacquier B, Combettes L, Van Nhieu GT, Dupont G. Interplay between intracellular Ca(2+) oscillations and Ca(2+)-stimulated mitochondrial metabolism. *Sci Rep* 2016;6:19316.
- Bernardi P, Di Lisa F, Fogolari F, Lippe G. From ATP to PTP and back: a dual function for the mitochondrial ATP synthase. *Circ Res* 2015;116(11):1850-62.
- Yaniv Y, Juhaszova M, Nuss HB, Wang S, Zorov DB, Lakatta EG, et al. Matching ATP supply and demand in mammalian heart. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1188(1):133-42.
- Roduit R, Nolan C, Alarcon C, Moore P, Barbeau A, Deighingaro-Augusto V, et al. A role for the malonyl-CoA/long-chain acyl-CoA pathway of lipid signaling in the regulation of insulin secretion in response to both fuel and nonfuel stimuli. *Diabetes* 2004;53(4):1007-19.
- Herrero L, Rubi B, Sebastián D, Serra D, Asins G, Maechler P, et al. Alteration of the malonyl-CoA/carnitine palmitoyltransferase I interaction in the beta-cell impairs glucose-induced insulin secretion. *Diabetes* 2005;54(2):462-71.
- Rountree AM, Neal AS, Lisowski M, Rizzo N, Radtke J, White S, et al. Control of insulin secretion by cytochrome C and calcium signaling in islets with impaired metabolism. *J Biol Chem* 2014;289(27):19110-9.
- Yokoi N, Gheni G, Takahashi H, Seino S. β -cell glutamate signaling: its role in insulin-induced insulin secretion. *J Diabetes Investig* 2016;7 Suppl 1:38-43.
- Seino S. β -cell glutamate signaling in insulin secretion: the physiological and pathophysiological roles. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;120 Suppl 1:S25.
- Maechler P. Glutamate pathways of the beta-cell and the control of insulin secretion. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;131:149-53.