



Universiteit
Leiden

The Netherlands

The role of PRAS40 in insulin action : at the intersection of protein kinase B (PKB/Akt) and mamalian target of rapamyein (mTOR)

Nascimento, E.B.M.

Citation

Nascimento, E. B. M. (2010, September 9). *The role of PRAS40 in insulin action : at the intersection of protein kinase B (PKB/Akt) and mamalian target of rapamyein (mTOR)*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/15934>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/15934>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Nederlandse Samenvatting

De mens gebruikt suiker/glucose als brandstof om het lichaam taken te laten uitvoeren. Glucose komt het menselijk lichaam binnen als koolhydraat in het voedsel. Na afbraak tot glucose in ons spijsverteringssysteem wordt glucose door het lichaam vervoerd via het bloed. De bloedglucosespiegel wordt strikt gereguleerd. Het hormoon insuline is hierbij betrokken. Na een maaltijd stijgt de bloedsuikerspiegel. Deze stijging resulteert in afgifte van insuline vanuit de alvleesklier aan het bloed. Op zijn beurt stimuleert de verhoogde insulinespiegel de opname van glucose door spier en vetweefsel, wat als gevolg heeft dat de bloedsuikerspiegel weer daalt.

Een persoon met type 2 diabetes (ook wel ouderdomssuikerziekte genoemd) heeft chronische verhoogde bloedsuikerspiegels. Als dit onbehandeld blijft, kan dit schadelijke effecten opleveren voor zenuwen en bloedvaten. Hierdoor ontstaan de zogenaamde diabetische complicaties als blindheid, nierfalen, voetamputaties en voortijdig sterven aan hart- en vaatziekten. Bij type 2 diabetes is er nog wel sprake van insuline productie uit de alvleesklier, maar de hoeveelheid insuline is niet in staat om de bloedsuikerspiegels voldoende te verlagen. Dit is het gevolg van insulineresistentie van weefsels en een belangrijk kenmerk van deze vorm van diabetes.

Normale insuline-werking in cellen en weefsels wordt in gang gezet door binding van insuline aan de bijbehorende receptor: de insuline receptor. Als gevolg van activatie van deze receptor, worden meerdere eiwitten in de cel actief gemaakt door er een fosfaatgroep aan te koppelen. Op deze wijze wordt het insulinesignaal tussen eiwitten in de cel doorgegeven. Insulineresistentie van de weefsels ontstaat doordat het koppelen van fosfaatgroepen aan eiwitten als gevolg van een insulinstimulus ontregeld is. Dat betekent dat wanneer insuline bindt aan de receptor, de signalen minder goed/efficiënt worden doorgegeven tussen de verschillende eiwitten. Uit onderzoek is gebleken dat een eiwit, proteïne kinase B (PKB) genaamd, onder condities van insuline resistentie minder goed signalen doorgeeft. Onder normale omstandigheden geeft PKB signalen aan veel andere eiwitten, zodat verschillende acties in het lichaam kunnen plaatsvinden. Maar als gevolg van insuline resistentie, functioneert PKB minder goed en zal als gevolg van deze insuline resistentie minder goed signalen doorgeven aan andere eiwitten. Het onderzoek beschreven in het proefschrift gaat over een eiwit dat geactiveerd wordt door PKB (substraat genoemd), maar waarvan de specifieke functie onbekend is. De naam van dit substraat is proline-rich PKB substrate 40 (PRAS40). Eerst hebben we gekeken of PRAS40 in weefsels die sterk door insuline worden aangestuurd aanwezig is en of het daarin door insuline wordt geactiveerd. De resultaten lieten zien dat in spierweefsel, weefsel van het hart, in de lever en in vetweefsel PRAS40 werd gevonden en kon worden geactiveerd door insuline. Tevens was er sprake van verminderde activatie van het substraat wanneer insulineresistentie van het weefsel aanwezig was. Door verder onderzoek waren we er ook achter gekomen dat PRAS40 niet op één plek, maar op meerdere plekken werd geactiveerd en dat deze

activaties sterk van elkaar afhankelijk waren. Verder hadden we in PRAS40 een gebied/domein gevonden dat locatie van PRAS40 in de cel bepaalt. Door dit domein is PRAS40 in staat om uit de kern te reizen. Door het kunstmatig ophopen van PRAS40 in de kern, zagen we dat insuline actie werd verbeterd. Dit resultaat gaf ons het vermoeden dat lokalisatie van PRAS40 zelf de mate van insulinerwerking bepaalt (en niet dat de locatie van PRAS40 het gevolg is van insulinerwerking). Met andere woorden: PRAS40 lijkt wel degelijk betrokken bij het ontstaan van insuline resistentie en dat meer PRAS40 je minder vatbaar maakte voor insuline resistentie.

Samenvattend is het duidelijk geworden dat PRAS40 aanwezig is in vele verschillende weefsels en dat het geactiveerd kan worden door binding van insuline aan de receptor. Wanneer een persoon insuline resistent is, is dat terug te zien in verlaagde activatie van PRAS40. Verder weten we dat PRAS40 een beschermende rol heeft in insuline resistentie, maar hoe dit precies in zijn werk gaat is vooralsnog onduidelijk en dat blijft een mooi onderwerp voor verder onderzoek.

