

СИНТЕЗ И СЕКРЕЦИЯ ИНСУЛИНА: РОЛЬ КАТИОНОВ ЦИНКА

Шейбак В.М.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Представлены литературные данные о роли цинка в процессинге инсулина в панкреатических β -клетках островков Лангерганса. Показано, что в качестве кофактора Zn^{2+} не только принимает участие в синтезе и депонировании гранул инсулина в везикулах, но и, высвобождаясь во внеклеточное пространство, является сигнальной молекулой для α -клеток.

Ключевые слова: инсулин, цинк, синтез.

Диабет относится к группе самых распространенных заболеваний человека, одним из основных признаков которого является гипергликемия, – следствие недостаточной секреции инсулина или нарушения его функции. Инсулин – практически единственный гормон, снижающий уровень глюкозы и секретируемый β -клетками поджелудочной железы, был открыт в 1921 г. Ч. Бестом и Ф. Бантингом в лаборатории проф. Д. Маклауда в Торонто после выделения ими панкреатического экстракта, не загрязненного пищеварительными ферментами [11]. Эти экстракты, введенные панкреатэктомированным собакам, вызывали падение уровня глюкозы в крови, что доказывало существование инсулина. Субстанцию, выделенную из панкреатических островков, первоначально называли ислетин, а затем стали называть инсулином. Нобелевская премия по физиологии и медицине за открытие инсулина в 1923 г. была присуждена Ф. Бантингу и Д. Маклауду.

Кристаллический инсулин был выделен в 1926 г. Средя, способствовавшая кристаллизации, содержала высокие концентрации Zn^{2+} . Через несколько лет D.Scott обнаружил, что добавление Zn^{2+} к фосфатному буферу, содержащему инсулин, индуцирует образование характерных ромбовидных кристаллов инсулина. Затем был доказан прямой эффект Zn^{2+} на действие инсулина [11]. Поскольку существовало мнение об активном взаимодействии между инсулином и Zn^{2+} , следующим этапом необходимо было оценить содержание Zn^{2+} в поджелудочной железе здоровых лиц и пациентов с диабетом. Было установлено, что количество Zn^{2+} в поджелудочной железе пациентов, страдающих сахарным диабетом, существенно меньше, но в то же время в печени не было отмечено различий в содержании Zn^{2+} , что прямо указывало на участие цинка в запасании инсулина клетками поджелудочной железы [9].

В процессе разработки эффективных препаратов инсулина было показано, что инсулин, выделенный из поджелудочной железы разных видов животных, оказывает одинаковый эффект, несмотря на различия в аминокислотном составе. В 1955 г. Sanger и сотр. определили аминокислотный состав и выявили наличие дисульфидных связей, необходимых для сохранения активности гормона [9, 11]. M.J. Adams [23] доказал существование кристаллической структуры гранул инсулина. Было показано, что эти кристаллы образованы шестью молекулами инсулина и двумя атомами Zn^{2+} . Физико-химические взаимодействия между Zn^{2+} и инсулином определяются соотношением 2:6 [23].

В настоящее время считается доказанным, что биосинтез и хранение инсулина регулируется катионами цинка и кальция [3]. Биосинтез инсулина происходит в β -клетках поджелудочной железы из предшественников пре-проинсулина и проинсулина.

При отщеплении сигнальной последовательности из пре-проинсулина образуется проинсулин, который транспортируется в комплекс Гольджи, где он секвестрируется в Zn^{2+} - и Ca^{2+} -обогащенные секреторные везикулы в форме агрегированных Zn^{2+} и Ca^{2+} -содержащих гексамерных комплексов, обозначаемые как $(Zn^{2+})_2(Ca^{2+})(Proin)_6$. В секреторных везикулах после отщепления С-пептида трипсин- и карбоксипептидаза-подобными ферментами $(Zn^{2+})_2(Ca^{2+})(Proin)_6$ превращается в гексамер инсулина, $(Zn^{2+})_2(Ca^{2+})(In)_6$. Удаление С-пептида существенно изменяет растворимость гексамера, вызывая кристаллизацию $((Zn^{2+})_2(Ca^{2+})(In)_6$ в везикулах. Комплекс гексамеров $(Zn^{2+})_2(Ca^{2+})(In)_6$ представляет собой форму хранения неактивного гормона, который должен в последующем превратиться в мономер инсулина [9]. Перед этим из гексамера образуются димеры инсулина и, напротив, комбинация двух димеров с ионами цинка приводит к образованию тетрамера $(Zn^{2+})_2(In)_4$, который затем в комбинации с другим димером образует обогащенный цинком гексамер [16]. Мономеры и димеры инсулина не имеют однозначных сайтов хелатирования для двухвалентных катионов. Тетрамер инсулина в частности образует Zn^{2+} и Ca^{2+} сайты, формируемые гистидинами двух боковых цепей, которые связывают один атом цинка, а четыре аминокислотных радикала глутамата образуют аналогичным образом Ca^{2+} -связывающий сайт. Естественно, связывание Zn^{2+} и Ca^{2+} чрезвычайно важно на стадии формирования тетрамера. Интересно, что добавление третьего димера инсулина обогащает комплекс дополнительными сайтами связывания цинка и кальция [6].

Физические и химические свойства гексамера инсулина обеспечивают:

- защиту полипептида от протеолиза;
- изменения растворимости при превращении гексамера проинсулина в кристаллический гексамер инсулина, еще больше защищает новообразованные цепи инсулина;
- образование гексамера и его кристаллизация стабилизируют молекулу инсулина, предупреждая деградацию во время хранения в везикуле (гексамер инсулина намного более стабилен в отношении химической и/или физической деградации, чем мономер инсулина). Гексамерные формы инсулина ввиду их стабильности широко используются в фармацевтических препаратах [28].

В 1989 г. было обнаружено, что гексамер $(Zn^{2+})_2(Ca^{2+})(In)_6$ является аллостерическим белком, который способен при связывании с лигандами превращаться в три различные конформации, обозначаемые как T6, T3R3 и R6. В последующем было идентифицировано два класса аллостерических сайтов. Они состоят из гидрофобных последовательностей (3 в T3R3 и 6 в R6), которые связываются с феноль-

ными лигандами (например, фенолом, резорцинолом, крезолом) и анионные сайты (1 в T3R3 и 2 в R6), которые связываются с моновалентными анионами [15].

В отсутствие аллостерических лигандов гексамер инсулина находится преимущественно в состоянии T6. Состояние T3R3 может быть стабилизировано связыванием иона тиоцианата [15, 26] или некоторыми фенольными лигандами [2], а состояние R6 стабилизируется связыванием комбинации фенольных лигандов и моновалентных анионов [18].

Аллостерические состояния широко различаются в отношении физической и химической стабильности субъединиц инсулина в пределах каждого гексамера, располагаясь в следующей порядке стабильности $R6 \gg T3R3 \gg T6$ [17]. Взаимоотношения связывающих сайтов и аллостерических свойств гексамеров инсулина с хранением и секрецией инсулина не изучены, не ясно, какое аллостерическое состояние имеет место в кристаллах везикул. Однако полагают, что в везикулах β -клеток поджелудочной железы гексамеры находятся в форме T3R3 или R6. Эти две формы намного стабильнее, чем T6 [16].

Мономер инсулина гораздо более чувствителен, чем гексамер, к термальным и механическим (фибрилляция) денатурирующим воздействиям и химической деградации (например, деамидированию, расщеплению дисульфидных мостиков и ковалентной димеризации терминальных остатков аспарагина и глутамина). Состояние R6 гораздо стабильнее, чем T3R3, которое в свою очередь более стабильно, чем T6 [6, 11].

После синтеза в эндоплазматическом ретикулуме проинсулин транспортируется в комплекс Гольджи, где формируются незрелые секреторные «проинсулиновые гранулы». Как проинсулин, так и инсулин связаны с Zn^{2+} , и показано, что образование проинсулиновых гексамеров с цинком является необходимым этапом его процессинга в нерастворимые инсулин-Zn кристаллы [9, 28]. Следовательно, достаточные количества Zn^{2+} в β -клетке, особенно в инсулиновых гранулах, необходимы для корректной гексамеризации и процессинга инсулина. Панкреатические β -клетки экспрессируют большую часть известных Zn-транспортных белков [25], которые поддерживают гомеостаз цинка, необходимый для обеспечения этим микроэлементом всей совокупности клеточных белков, например Zn-зависимых ферментов и факторов транскрипции.

Полагают, что когда кристаллический инсулин высвобождается из β -клеток, кристаллы растворяются и гексамер диссоциирует на активные мономеры инсулина и ионы Zn^{2+} , чему способствует быстрое уменьшение осмотического давления ионов Zn^{2+} и изменение pH с 5,5 до 7,4. При этом секретруемые совместно с инсулином при гипергликемии ионы Zn могут вносить вклад в гибель клеток по паракринным механизмам [28]. Полагают, что именно этот механизм может быть причиной гибели β -клеток при хроническом гиперинсулинизме и развитии сахарного диабета 2 типа.

Изменение внеклеточного pH повышает растворимость инсулина и благоприятствует диссоциации гексамеров. Очевидно, что при растворении теряются лиганды (цинк). Дилуция способствует диссоциации аллостерических лигандов и благоприятствует переходу инсулина из конформационного состояния R в состояние T. Эндогенные хелатирующие соединения способствуют удалению ионов Zn^{2+} , благоприятствуя диссоциации гексамера на мономеры. Совокуп-

ность этих факторов приводит к быстрой диссоциации гексамерных кристаллов в мономеры инсулина.

Удаление Zn^{2+} для прекращения кристаллизации и ускорения действия инсулина обозначило возможность получения быстродействующих препаратов инсулина. Недавно был получен инсулин-глутамат-лизин (3B-Lys, 29B-Glu-human insulin), который оказывает наиболее быстрое действие, поскольку он свободен от катионов цинка [1]. Несмотря на то, что Zn^{2+} является необходимым компонентом при кристаллизации инсулина, молекулярный механизм его действия плохо изучен. Исследования ограничивают отсутствие доступного инструмента для исследования гомеостаза цинка в β -клетках. В середине 1960-х гг. показано, что вторичный мессенджер Ca^{2+} усиливает секрецию инсулина [19]. В настоящее время хорошо известен механизм Ca^{2+} -зависимого глюкоза-индуцированного высвобождения инсулина [4]. Вместе с тем с начала 1970-х гг. известно, что Ca^{2+} является одним из наиболее важных агонистов в развитии диабета и секреции инсулина. Вероятно, этим обусловлено то, что Zn^{2+} в данный период становится менее важным объектом для исследований. Внутриклеточные концентрации Ca^{2+} и его модуляции регулируют ключевые клеточные и сигнальные процессы. Аналогичным образом в β -клетках Ca^{2+} является ключевым катионом как в запуске, так и в амплификации секреции инсулина [13]. В середине 1990-х появление Zn-специфических флуоресцентных маркеров и одновременно идентификация транспортеров цинка позволили по-новому взглянуть на важность гомеостаза Zn^{2+} у пациентов с сахарным диабетом. Zalewski et al. [27] синтезировали мембранопроницаемый флюорофор, специфичный к Zn – «цинквин». Они использовали это соединение для регистрации в режиме real-time быстро обмениваемого пула Zn^{2+} в клетках печени и обнаружили высоколабильный пул Zn^{2+} в панкреатических островках [24]. Было показано, что цинквин сенситизирует клетки островков к высоким концентрациям глюкозы, т.е. усиливает секрецию инсулина, одновременно снижая в клетках островков уровень лабильного пула Zn^{2+} .

Экзоцитоз инсулина из β -клеток в ответ на повышение уровня глюкозы в крови происходит путем слияния везикул с плазматической мембраной. Затем кристаллы гексамера инсулина высвобождаются из клетки в межклеточное пространство, где они растворяются, образуя мономеры инсулина. Полагают, что высвобождаемый из поджелудочной железы инсулин достигает печени в течение 10 секунд. Следовательно, если биологически активный инсулин взаимодействует с клеточными рецепторами, он должен перейти из кристаллической формы в мономерное состояние в течение этого промежутка времени. Итогом является взаимодействие инсулина с клеточными рецепторами, способствующее потреблению клеткой глюкозы крови.

Вместе с тем показано, что добавление Zn к инсулину снижает его фармакологическую активность при введении пациентам с диабетом. Ионы Zn^{2+} , добавленные к инсулину *in vitro*, приводят к образованию протамин Zn-инсулина (PZI), который ранее широко использовался для лечения пациентов с сахарным диабетом [9]. Однако сейчас PZI редко применяется для лечения пациентов диабетом, хотя продолжает использоваться ветеринарами, особенно для лечения кошек с диабетом. После добавления ионов Zn^{2+} к препаратам инсулина эффективное

количество инсулина, необходимое для нормализации уровня глюкозы, значительно снижается, следовательно, требуется несколько инъекций [6, 7].

Панкреатические α -клетки секретируют глюкагон, – гормон, обладающий эффектом, противоположным инсулину. Глюкагон высвобождается при гипогликемии и повышает уровень глюкозы в крови, стимулируя выход глюкозы из печени [12]. Среди различных медиаторов функции α -клеток, Zn^{2+} , как и инсулин, является паракринной сигнальной молекулой, секретируемой совместно с инсулином из β -клеток [21]. Поскольку Zn^{2+} может оказывать сильный модуляторный эффект на синаптическую функцию в мозге [29], гипотеза о том, что Zn^{2+} может регулировать секрецию глюкагона, была протестирована на изолированной поджелудочной железе [14]. Показано, что Zn^{2+} оказывает ингибиторное действие на секрецию глюкагона. В изолированных α -клетках механизм, по которому происходит ингибирование секреции глюкагона экзогенным цинком, заключается в прямой активации K^+ -(КАТФ) каналов [5]. Однако мониторинг концентраций свободного цитозольного АТФ и Ca^{2+} как в α -клетках, так и в интактных островках подтвердил их эффект в отношении инсулина, но не смог

обнаружить какого-либо влияния Zn^{2+} на супрессию секреции глюкагона глюкозой [20]. Используя технологию перфузии и введения соединений, влияющих на активность K^+ АТФ-каналов, Robertson et al. [22] показали, что Zn^{2+} взаимодействует с K^+ АТФ-каналами, обеспечивая тоническую супрессию секреции глюкагона. При изучении секреции глюкагона у нокаутных по $ZnT8$ мышей, которые содержат и секретируют меньше Zn^{2+} , чем дикий тип, не наблюдали эффекта экзогенного цинка на секрецию глюкагона, хотя способность микроэлемента ингибировать секрецию глюкагона в этих островках сохранялась [21].

Таким образом, инсулин синтезируется и хранится в панкреатических β -клетках островков Лангерганса в твердой форме, т.е. в виде кристаллов Zn -инсулина (2:6) [23, 8]. Панкреатическая β -клетка относится к типам клеток, содержащим наибольшие количества Zn^{2+} . Так, содержание Zn в инсулиновых гранулах оставляет примерно 10-20 mM [10]. Показано, что в качестве кофактора Zn^{2+} не только принимает участие в процессинге и хранении инсулина, но и является сигнальной молекулой для α -клеток, высвобождаясь во внеклеточное пространство после секреции инсулина [14].

Литература

1. Becker, R. H. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin glulisine / R. H. Becker, A. D. Frick // Clin Pharmacokinet. – 2008. – Vol.47. – P.7–20.
2. Bloom, C. R. Comparison of the allosteric properties of the Co(II) and Zn(II) substituted insulin hexamers / C. R. Bloom, N. Wu, A. Dunn // Biochem. – 1998. – Vol.37. – P.10937–10944.
3. Cadmium-113 nuclear magnetic resonance studies of bovine insulin: two-zinc insulin hexamer specifically binds calcium / J. L. Sudmeier [et al.] // Science – 2001. – Vol.212. – P.560–562.
4. Calcium antagonists and islet function. I. Inhibition of insulin release by verapamil / G. Devis [et al.] // Diabetes – 1975. – Vol.24. – P.247–251.
5. β -Cell secretory products activate α -cell ATP-dependent potassium channels to inhibit glucagon release / I. Franklin [et al.] // Diabetes – 2005. – Vol.54. – P.1808–1815.
6. Chausmer, A. B. Zinc, insulin and diabetes / A. B. Chausmer // J. Am Coll Nutr – 1998. – Vol.17. – P.109–115.
7. Chimienti, F. Zinc, pancreatic islet cell function and diabetes: new insights into an old story / F. Chimienti // Nutr Res Rev. – 2013. – Vol.26, N1. – P.1–11.
8. Dodson, G. The role of assembly in insulin's biosynthesis / G. Dodson, D. Steiner // Curr Opin Struct Biol – 2011. – Vol. 8. – P.189–194.
9. Dunn, M. F. Zinc–ligand interactions modulate assembly and stability of the insulin hexamer – a review / M. F. Dunn // Biometals – 2005. – Vol.18. – P.295–303.
10. Elemental composition of secretory granules in pancreatic islets of Langerhans / M. C. Foster [et al.] // Biophys J. – 1993. – Vol. 64. – P.525–532.
11. Garg, V. K. Hypozincemia in diabetes mellitus / V. K. Garg, R. Gupta, R. K. Goyal // J Assoc Physicians India – 1994. – Vol. 42. – P.720–721.
12. Gromada, J. α -Cells of the endocrine pancreas: 35 years of research but the enigma remains / J. Gromada, I. Franklin, C. B. Wollheim // Endocr Rev – 2007. – Vol.28. – P. 84–116.
13. Henquin, J. C. Triggering and amplifying pathways of regulation of insulin secretion by glucose / J. C. Henquin //

Literatura

1. Becker, R. H. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin glulisine / R. H. Becker, A. D. Frick // Clin Pharmacokinet. – 2008. – Vol. 47. – P.7–20.
2. Bloom, C. R. Comparison of the allosteric properties of the Co(II) and Zn(II) substituted insulin hexamers / C. R. Bloom, N. Wu, A. Dunn // Biochem. – 1998. – Vol.37. – P.10937–10944.
3. Cadmium-113 nuclear magnetic resonance studies of bovine insulin: two-zinc insulin hexamer specifically binds calcium / J. L. Sudmeier [et al.] // Science – 2001. – Vol. 212. – P.560–562.
4. Calcium antagonists and islet function. I. Inhibition of insulin release by verapamil / G. Devis [et al.] // Diabetes – 1975. – Vol. 24. – P. 247–251.
5. β -Cell secretory products activate α -cell ATP-dependent potassium channels to inhibit glucagon release / I. Franklin [et al.] // Diabetes – 2005. – Vol.54. – P.1808–1815.
6. Chausmer, A. B. Zinc, insulin and diabetes / A. B. Chausmer // J. Am Coll Nutr – 1998. – Vol. 17. – P.109–115.
7. Chimienti, F. Zinc, pancreatic islet cell function and diabetes: new insights into an old story / F. Chimienti // Nutr Res Rev. – 2013. – Vol. 26, N1. – P.1–11.
8. Dodson, G. The role of assembly in insulin's biosynthesis / G. Dodson, D. Steiner // Curr Opin Struct Biol – 2011. – Vol.8. – P.189–194.
9. Dunn, M. F. Zinc–ligand interactions modulate assembly and stability of the insulin hexamer – a review / M. F. Dunn // Biometals – 2005. – Vol.18. – P.295–303.
10. Elemental composition of secretory granules in pancreatic islets of Langerhans / M.C. Foster [et al.] // Biophys J. – 1993. – Vol. 64. – P.525–532.
11. Garg, V.K. Hypozincemia in diabetes mellitus / V. K. Garg, R. Gupta, R.K. Goyal // J Assoc Physicians India – 1994. – Vol.42. – P.720–721.
12. Gromada, J. α -Cells of the endocrine pancreas: 35 years of research but the enigma remains / J. Gromada, I. Franklin, C. B. Wollheim // Endocr Rev – 2007. – Vol.28. – P.84–116.
13. Henquin, J. C. Triggering and amplifying pathways of regulation of insulin secretion by glucose / J. C. Henquin //

Diabetes – 2000. – Vol. 49. – P.1751–1760.

14. Islet β -cell secretion determines glucagon release from neighbouring α -cells / H. Ishihara [et al.] // Nat Cell Biol – 2003. – Vol. 5. – P. 330–335.

15. Kaarsholm, N. C. Comparison of solution structural flexibility and zinc binding domains for insulin, proinsulin and mini-proinsulin / N. C. Kaarsholm, H. C. Ko, M. F. Dunn // Biochem. – 1989 – Vol. 28, 4427–4435.

16. Mechanisms of stabilization of the insulin hexamer through allosteric ligand interactions / W. Kadima [et al.] // J Biol Chem – 1992. – Vol. 267. – P. 8963–8970.

17. Mechanisms of stabilization of the insulin hexamer through allosteric ligand interactions / S. Rahuel-Clermont [et al.] // Biochem. – 1997. – Vol.36. – P.5837–5845.

18. Phenol stabilizes more helix in a new symmetrical zinc insulin hexamer / U. Derewenda [et al.] // Nature – 1989. – Vol.338. – P.594–596.

19. Planchart, A. Potentiation of insulin action by calcium and magnesium / A. Planchart // Diabetes – 1969. – Vol.14. – P.430–431.

20. Ravier M.A. Glucose or insulin, but not zinc ions, inhibit glucagon secretion from mouse pancreatic α -cells / M. A. Ravier, G. A. Rutter // Diabetes – 2005. – Vol.54. – P.1789–1797.

21. Regulation of glucagon secretion by zinc: lessons from the β cell-specific Znt8 knockout mouse model / A. B. Hardy [et al.] // Diabetes Obes Metab – 2011. – Vol.13. – P.112–117.

22. Robertson, R. P. A role for zinc in pancreatic islet β -cell cross-talk with the α -cell during hypoglycaemia / R. P. Robertson, H. Zhou, M. Slucca // Diabetes Obes Metab – 2011. – V.13. – P.106–111.

23. Structure of rhombohedral 2 zinc insulin crystals / M. J. Adams [et al.] // Nature – 1969. – Vol.224. – P.491–495.

24. Video image analysis of labile zinc in viable pancreatic islet cells using a specific fluorescent probe for zinc / P.D. Zalewski [et al.] // J Histochem Cytochem – 1994. – Vol.42. – P.877–884.

25. Wijesekara, N. Zinc, a regulator of islet function and glucose homeostasis/ N. Wijesekara, F. Chimienti, M. B. Wheeler // Diabetes Obes Metab – 2009. – Vol. 11. – P. 202–214.

26. 26X-ray crystallographic studies on hexameric insulins in the presence of helix-stabilizing agents, thiocyanate, methylparaben, and phenol / J. L. Whittingham [et al.] // Biochem. – 1995. – Vol. 34. – P. 15553–15563.

27. Zalewski, P. D. Correlation of apoptosis with change in intracellular labile Zn(II) using zinquin [(2-methyl-8-p-toluenesulphonamido-6-quinolyloxy)acetic acid], a new specific fluorescent probe for Zn(II) / P. D. Zalewski, I. J. Forbes, W. H. Betts // Biochem J. – 1993. – Vol.296. – P.403–408.

28. Zinc homeostasis in metabolic syndrome and diabetes / X. Miao [et al.] // Front. Med. – 2013. – Vol.7. – P.31–52.

29. Zinc in the physiology and pathology of the CNS / S. L. Sensi [et al.] // Nat Rev Neurosci – 2009. – Vol.10. – P.780–791.

Diabetes – 2000. – Vol. 49. – P. 1751–1760.

14. Islet β -cell secretion determines glucagon release from neighbouring α -cells / H. Ishihara [et al.] // Nat Cell Biol – 2003. – Vol. 5. – P. 330–335.

15. Kaarsholm, N. C. Comparison of solution structural flexibility and zinc binding domains for insulin, proinsulin and mini-proinsulin / N. C. Kaarsholm, H. C. Ko, M. F. Dunn // Biochem. – 1989 – Vol. 28, 4427–4435.

16. Mechanisms of stabilization of the insulin hexamer through allosteric ligand interactions / W. Kadima [et al.] // J Biol Chem – 1992. – Vol. 267. – P. 8963–8970.

17. Mechanisms of stabilization of the insulin hexamer through allosteric ligand interactions / S. Rahuel-Clermont [et al.] // Biochem. – 1997. – Vol. 36. – P. 5837–5845.

18. Phenol stabilizes more helix in a new symmetrical zinc insulin hexamer / U. Derewenda [et al.] // Nature – 1989. – Vol. 338. – P.594–596.

19. Planchart, A. Potentiation of insulin action by calcium and magnesium / A. Planchart // Diabetes – 1969. – Vol. 14. – P. 430–431.

20. Ravier M.A. Glucose or insulin, but not zinc ions, inhibit glucagon secretion from mouse pancreatic α -cells / M. A. Ravier, G. A. Rutter // Diabetes – 2005. – Vol. 54. – P. 1789–1797.

21. Regulation of glucagon secretion by zinc: lessons from the β cell-specific Znt8 knockout mouse model / A. B. Hardy [et al.] // Diabetes Obes Metab – 2011. – Vol.13. – P.112–117.

22. Robertson, R. P. A role for zinc in pancreatic islet β -cell cross-talk with the α -cell during hypoglycaemia / R. P. Robertson, H. Zhou, M. Slucca // Diabetes Obes Metab – 2011. – V.13. – P.106–111.

23. Structure of rhombohedral 2 zinc insulin crystals / M. J. Adams [et al.] // Nature – 1969. – Vol.224. – P.491–495.

24. Video image analysis of labile zinc in viable pancreatic islet cells using a specific fluorescent probe for zinc / P. D. Zalewski [et al.] // J Histochem Cytochem – 1994. – Vol.42. – P.877–884.

25. Wijesekara, N. Zinc, a regulator of islet function and glucose homeostasis/ N. Wijesekara, F. Chimienti, M. B. Wheeler // Diabetes Obes Metab – 2009. – Vol.11. – P.202–214.

26. 26X-ray crystallographic studies on hexameric insulins in the presence of helix-stabilizing agents, thiocyanate, methylparaben, and phenol / J. L. Whittingham [et al.] // Biochem. – 1995. – Vol.34. – P.15553–15563.

27. Zalewski, P.D. Correlation of apoptosis with change in intracellular labile Zn(II) using zinquin [(2-methyl-8-p-toluenesulphonamido-6-quinolyloxy)acetic acid], a new specific fluorescent probe for Zn(II) / P. D. Zalewski, I. J. Forbes, W. H. Betts // Biochem J. – 1993. – Vol.296. – P.403–408.

28. Zinc homeostasis in metabolic syndrome and diabetes / X. Miao [et al.] // Front. Med. – 2013. – Vol.7. – P.31–52.

29. Zinc in the physiology and pathology of the CNS / S. L. Sensi [et al.] // Nat Rev Neurosci – 2009. – Vol.10. – P.780–791.

SYNTHESIS AND SECRETION OF INSULIN: ROLE OF ZINC CATIONS

Sheibak V.M.

Educational Establishment “Grodno State Medical University”, Grodno, Belarus

Scientific research data on the role of zinc in the processing of insulin in pancreatic β -cells of the islets of Langerhans are presented. It is shown that Zn²⁺ as a cofactor is not only involved in the synthesis of insulin granules and their depositing in vesicles, but it also serves as a signal molecule for α -cells while releasing into the extracellular space.

Key words: insulin, zinc, synthesis

Адрес для корреспонденции: e-mail: vsheibak@gmail.com

Поступила 20.12.2014