

# ÄRZTLICHE PRAXIS

Die Zeitung des Arztes in Klinik und Praxis

**Sonderdruck**

XXIX. Jahrgang Nr. 29 (Seite 1426) vom 9. April 1977

---

Dr. med. K. Theurer

## **Proinsulin — Peptidasesystem**

Beruhet Insulinmangel-Diabetes und Adipositas möglicherweise  
auf einer Enzymopathie?

Werk-Verlag Dr. Edmund Banaschewski München-Gräfelfing

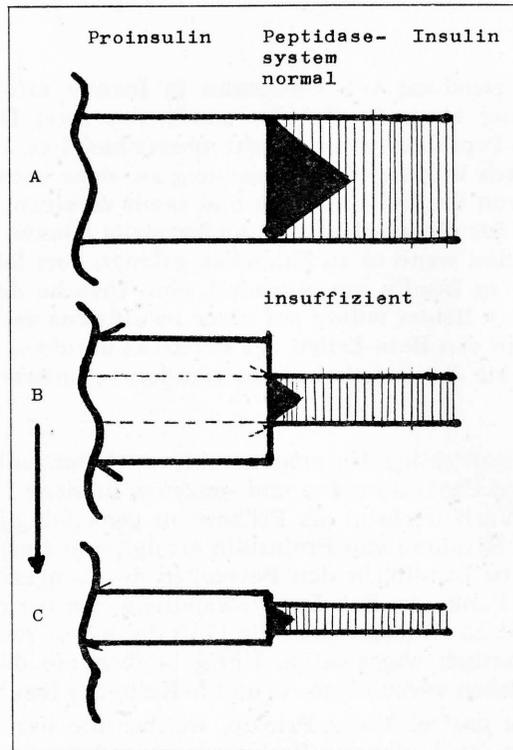
Die Umwandlung von Proinsulin in Insulin erfolgt durch Abspaltung einer Peptidkette sowie von zwei Dipeptiden durch ein Peptidasesystem. Nicht umgewandeltes Proinsulin könnte durch Rückkopplungshemmung zu einer verminderten Synthese von Proinsulin führen und somit zu einem weiteren Abfall der Insulinausschüttung. Andererseits könnte vermehrtes Proinsulin, wenn es an Fettzellen gelangt, dort lokal durch Peptidasen in Insulin umgewandelt, eine Ursache der Adipositas werden. Beides würde auf einer Insuffizienz des Peptidasesystems in den Beta-Zellen des Pankreas beruhen, ohne daß dafür Defekte der genetischen Information verantwortlich sein müßten.

Das lebenswichtige Hormon Insulin wird bekanntlich, wie viele andere Peptidhormone und -enzyme, in einer funktional inaktiven Vorläuferform als Prähormon genabhängig synthetisiert. Die Synthese von Proinsulin erfolgt, wie auch die Umwandlung zu Insulin, in den Betazellen der Langerhansschen Inseln des Pankreas. Bei der Umwandlung werden eine Peptidkette mit 25 Aminosäuren, die C-Kette, sowie zwei Dipeptide enzymatisch abgespalten. Übrig bleiben die durch zwei Disulfidbrücken verbundene A- und B-Kette des Insulins.

Über das proteolytische Prinzip, welches die basischen Dipeptide von den Enden des Verknüpfungspeptids abspalten, ist nur wenig bekannt (1). Es erscheint wahrscheinlich, daß nur eine Peptidase oder aber ein kombiniertes Enzymsystem vorliegt. Dieses ist wahrscheinlich mit der Membran der Granula verbunden, in welcher die Umwandlung des Proinsulins zu Insulin und Speicherung bis zur Emiozytose der Granula stattfindet. Die Isolierung des Enzymsystems war bislang noch nicht möglich. Im Rinderpankreas soll jedoch ein Enzymsystem gefunden worden sein, welches den Spaltungsprozeß katalysiert (C. C. YIP, 1971).

Man kann nun annehmen, daß der Insulinmangel-Diabetes

sowohl auf einer verminderten Synthese von Proinsulin als auch auf einer verminderten Synthese- oder Funktionsstörung des Peptidasesystems zur Umwandlung von Proinsulin in Insulin beruht. Da ein absoluter Insulinmangel mit dem Leben



Synthesehemmung von Proinsulin durch Rückstau infolge Insuffizienz der Umwandlung in Insulin. A) normale Peptidabspaltung – alles Proinsulin wird zu Insulin umgewandelt; B) insuffiziente Peptidabspaltung – Rückstau von Proinsulin – Feedback-Hemmung der Synthese – verminderte Insulinfreisetzung; C) Synthesehemmung von Proinsulin – Verstärkung der Insuffizienz der Umwandlung in Insulin.

nicht zu vereinbaren wäre, sollte im postnatalen Leben die gen-gesteuerte Synthese von Proinsulin und dem Proteolysesystem ursprünglich intakt sein.

Die **verminderte Synthese von Proinsulin** könnte dann verschiedene Ursachen haben:

- Regulationsstörungen durch extrapancreatische Faktoren,
- Rückkopplungshemmung durch Anschoppung von Proinsulin infolge fehlender Umwandlung zu Insulin,
- fehlende Permeabilität der Membran der Betazellen für Proinsulin und Synthesehemmung durch Rückstau,
- fehlende Stimulierung der Proinsulinsynthese, möglicherweise durch das ausgeschnittene Polypeptid C, dessen Konzentration bei mangelnder Umwandlung von Proinsulin und Insulin abfällt.

**Defekte am Peptidasesystem** könnten zustandekommen durch

- fehlende Fermentaktivierung auf Grund außerpancreatischer Ursachen,
- Hemmung des Fermentsystems durch das Polypeptid C, falls dieses sich anhäuft infolge Störung seines Metabolismus,
- fehlende Verknüpfung von primär getrennten proteolytischen Enzymsystemen, möglicherweise mit Einbeziehung des Polypeptids C als Zwischenglied.

Proinsulin wurde besonders bei Fettsüchtigen in höheren Konzentrationen nachgewiesen. Es wurde deshalb vermutet, daß es für die Fettsucht mitverantwortlich ist, falls es durch die Proteasen des Fettgewebes zu Insulin aktiviert werden könnte. Dieses würde dann selektiv im Fettgewebe wirksam werden und dort die Lipolyse verhindern und die Fettsynthese stimulieren (2).

### Therapeutische Konzepte

Die Hypothese von der Funktionsstörung der Umwandlung von Proinsulin in Insulin als Ursache des Insulinmangel-Diabetes kann bereits jetzt schon Konsequenzen für die Therapie haben. Hier ist zu denken an eine intensivere Permeabilitätssteigerung der Membran der Betazellen für Proinsulin und eine Aktivierung der Proinsulin-Peptidase. Eine möglichst selektive Membranbeeinflussung durch permeabilitätssteigernde Stoffe, wie z. B. durch Detergentien und vielleicht auch durch

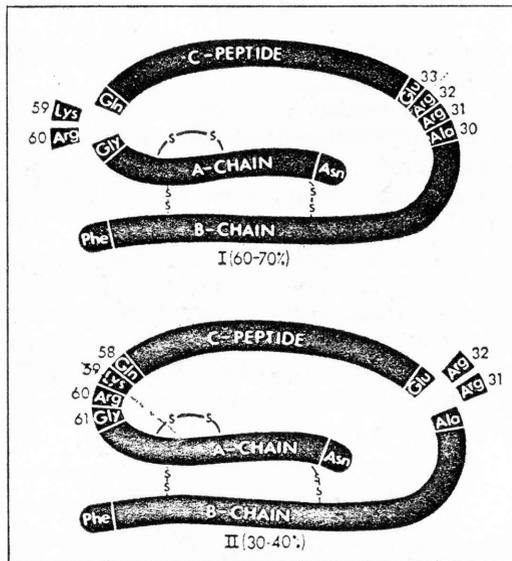
zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) sollte aber nur einleitend als Entlastungstherapie für den Diabetes mellitus durchgeführt werden, weil dadurch eine Übersteigerung der Synthese von Proinsulin ausgelöst wird. Der Aktivierung der Enzymfunktion des Proinsulin-Peptidasesystems durch Enzymaktivatoren kommt hingegen ursächliche Bedeutung zu. Zahlreiche Proteasen benötigen bestimmte Ionen für ihre Aktivität und werden von  $Mg^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Co^{2+}$  aktiviert.  $Co^{2+}$  kann dabei gleichzeitig die Glucagonsynthese in den Alphazellen, d. h. das antagonistische Prinzip zum Insulin hemmen. Der Mechanismus des Einflusses der Ionen ist in den meisten Fällen noch ungeklärt (3).

Wegen der allosterischen Erkennung von Makromolekülen können als zytotrope Vehikel solche Funktionsstoffe zu den Be-

tazellen, Faktoren aus makromolekularem Pankreasextrakt und deren molekularen Untereinheiten dienen (4). Derartige Therapieversuche werden seit Jahren empirisch mit gutem Erfolg in unserem Arbeitskreis der Makromolekularen Organo- und Immunotherapie durchgeführt (5). Es ist wahrscheinlich, daß solche Organpräparate zur Normalisierung von Fehlfunktionen in der Insulinsynthese beitragen.

Literatur: 1. Kemmler, W.: Role of Proinsulin in Insulin Biosynthesis. Handbook of Experimental Pharmacology, New Series, Volume XXXII/2; Springer-Verlag Berlin/Heidelberg, 1975. — 2. Godon, P., and J. Roth: Plasmainsulin: Fluctuations in the Big-Insulin Component in Man after Glucose and other Stimuli. J. Clin. Invest. 48, 2225 (1969). — 3. Carlson, P.: Lehrbuch der Biochemie. Georg Thieme-Verlag. — 4. Hartmann, G. R.: Angew. Chemie 7, 197 (1976). — 5. Theurer, K.: Med. f. Ärztl. Fortb., Berliner Ärztebl. 1 (1969).

Dr. med. K. Theurer, Brunnwiesenstraße 23, 7302 Ostfildern 1.



Strukturen von zwei Intermediärformen, die zusammen mit Proinsulin aus kristallinem Rinderinsulin isoliert wurden (nach Steiner et al., 1970; aus: Handbuch der experimentellen Pathologie, Band XXXII/2; Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, 1975).

