

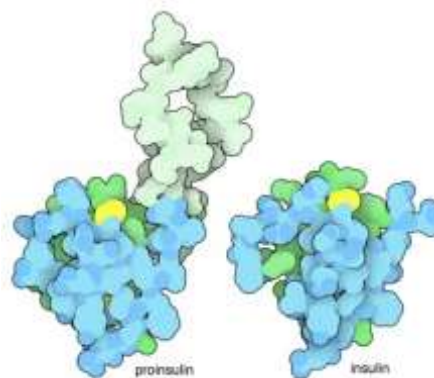
INSULINA

Un mensajero molecular

Nuestras células se comunican haciendo uso de un sistema de correos: la sangre es el servicio postal y las hormonas son los carteros. La insulina es una de las hormonas más importantes, transportando mensajes que describen momento a momento la cantidad de azúcar disponible en la sangre. La insulina es sintetizada en el páncreas, e ingresa a la sangre cuando la concentración de azúcar se eleva después de las comidas. Esta señal se difunde a través el cuerpo, hacia el hígado, los músculos y las células adiposas. La insulina le ordena a esos órganos retirar glucosa de la sangre y almacenarla en forma de glucógeno o grasa.

Plegando pequeñas proteínas

La insulina es una pequeña proteína que se mueve con rapidez en el torrente sanguíneo y es fácilmente capturada por receptores específicos de la membrana celular a los que entrega su mensaje. Las proteínas pequeñas representan un desafío para las células: es difícil fabricar una proteína que sea pequeña y a la vez se pliegue en una estructura estable. Nuestras células resuelven el problema sintetizando una proteína mayor que se pliega en la forma apropiada y luego la cortan para obtener dos cadenas menores de la proteína madura. Estas cadenas se ven en la figura adjunta en azul y verde, y corresponden a la insulina del cerdo cuyo modelo virtual puede apreciarse [aquí](#). La estabilidad de la estructura se logra a través de tres puentes disulfuro; los átomos de azufre participantes están representados en color amarillo en la imagen.

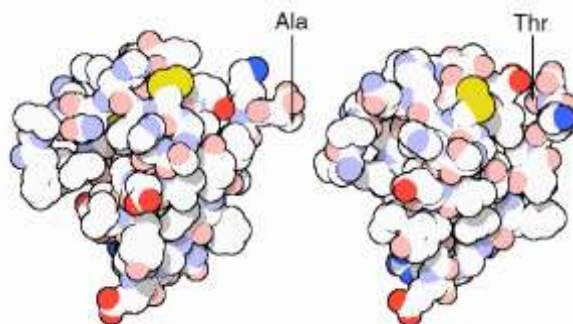


Diabetes mellitus

Si la disponibilidad de insulina cae, ya por alteraciones patológicas del páncreas o por los efectos de la edad, los niveles de glucosa en sangre pueden elevarse peligrosamente conduciendo al individuo a un estado conocido como *diabetes mellitus*. Para personas con total deficiencia de insulina -particularmente en el caso de niños que desarrollaron la diabetes en estadios tempranos de su vida- esta condición es particularmente peligrosa. Niveles elevados de glucosa en la sangre conducen a la deshidratación dado que el organismo intenta eliminar el exceso a través de la orina, así como a cambios crónicos en el pH sanguíneo cuando el organismo recurre a otras moléculas acídicas para obtener la energía que necesita. La diabetes mellitus acarrea también severos efectos a largo plazo; es una de las enfermedades crónicas más extendidas en el mundo industrializado. La caída de los niveles de insulina puede acompañar al envejecimiento generando altos niveles de azúcar durante períodos de tiempo prolongados. Las moléculas de glucosa atacan a las proteínas en todo el cuerpo, comprometiendo muchas de sus funciones y los azúcares derivados de la glucosa son responsables de la formación de células alteradas morfológicamente y funcionalmente.

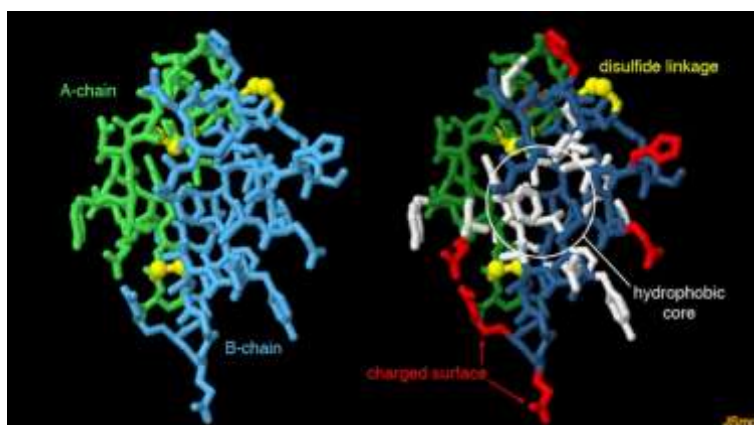
Terapia de insulina

La diabetes mellitus puede ser tratada compensando el defecto de insulina mediante el suministro externo de esta hormona. Claro que tal terapia requiere de una disponibilidad de insulina tal que garantice la continuidad del tratamiento. Por fortuna, la [insulina del cerdo](#) difiere de la [insulina humana](#) en sólo un aminoácido: la treonina presente en el final de la cadena de la insulina humana es sustituida por alanina en la del cerdo. La insulina de las vacas es también muy similar, difiriendo en sólo tres aminoácidos. Este parecido hace que la molécula sea reconocida por los receptores de membrana de nuestras células permitiendo su acción terapéutica. Sin embargo, en la actualidad, la insulina humana ya es sintetizada mediante técnicas biotecnológicas: bacterias modificadas por ingeniería genética producen moléculas de esta proteína exactamente idénticas a las que sintetiza el páncreas humano.



Explorando la estructura

La insulina es la molécula perfecta para estudiar la estructura proteica. Es lo suficientemente pequeña como para poder visualizar la totalidad de sus átomos sin que el panorama general se torne demasiado confuso. La molécula de insulina humana puede verse [aquí](#). Cuando observamos esta estructura es posible visualizar las cadenas A y B, las que juntas componen el monómero de insulina. En la misma pueden verse varias de las características responsables de la estabilidad estructural de la proteína. Observa por ejemplo el racimo carbonado rico en los aminoácidos leucina e isoleucina. Ese racimo, en el centro de la molécula de insulina, constituye su “corazón hidrofóbico”. Nota por otra parte, que la superficie de la molécula está cubierta por los aminoácidos dotados de carga: lisina, arginina y ácido glutámico. Estos aminoácidos interactúan favorablemente con el agua circundante. Observa también los puentes disulfuro entre los restos del aminoácido cisteína, fundamentales en la estabilización de ésta pequeña proteína.



Preguntas guía:

1. ¿**Dónde se sintetiza** la insulina, qué **función** cumple y **cómo** se sintetiza?
2. ¿Cómo se logra la **estabilidad** en su estructura? Investiga más sobre este tipo de interacción.
3. ¿Qué puede ocurrir **si aumentan** demasiado los **niveles de glucosa**?
4. ¿Por qué antiguamente se utilizaba la **insulina proveniente del cerdo** como terapia de insulina? ¿**Cómo se obtiene** actualmente la insulina?
5. ¿Qué **estructura** presenta la insulina?
6. En el segundo archivo adjunto aparece una actividad para **modelizar** la estructura de la insulina, sigue los pasos citados.

Analizando el modelo que creaste:

7. ¿Qué **niveles estructurales** presenta? Explica cada nivel que identifiques.
8. ¿Cuáles son las **interacciones** que le dan estabilidad a los diferentes niveles? Investiga cuál es la **energía de enlace** de cada una de estas interacciones.

Autores: Anarella Gatto y Andrés Hirigoyen

Créditos:

✓ **Referencias bibliográficas:**

- Goodsell, D. (2001, febrero). Molecule of the month: Insulin. RSCB – Protein Data Bank doi: [10.2210/rcsb_pdb/mom_2001_2](https://doi.org/10.2210/rcsb_pdb/mom_2001_2). Recuperado de: <http://pdb101.rcsb.org/motm/14>. Traducción Calvo, R.
- Protein Data Bank. 4INS. The structure of 2ZN pig insulin crystals at 1,5 angstroms resolution. doi: [10.2210/pdb4ins/pdb](https://doi.org/10.2210/pdb4ins/pdb). Recuperado de: <http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=4ins>
- Protein Data Bank. 2HIU. NMR structure of human insulin in 20% acetic acid, zinc-free, 10 structures. doi: [10.2210/pdb2hiu/pdb](https://doi.org/10.2210/pdb2hiu/pdb). Recuperado de: <http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=2hiu>
- Protein Data Bank. 1TRZ. Crystallographic evidence for dual coordination around zinc in the T3R3 human insulin hexamer. doi: [10.2210/pdb1trz/pdb](https://doi.org/10.2210/pdb1trz/pdb). Recuperado de: <http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=1trz>
- PDB-101. Explore the 3D Structure of Insulin. Recuperado de: <https://cdn.rcsb.org/pdb101/learn/resources/insulin-activity-assets/insulin-activity-spanish.pdf>

✓ **Imágenes:**

- <https://cdn.rcsb.org/pdb101/motm/images/14-Insulin-4ins.jpg>
- https://cdn.rcsb.org/pdb101/motm/images/14-Insulin-4ins_2hiu.jpg
- https://cdn.rcsb.org/pdb101/motm/images/14-Insulin-1trz_JSmol.jpg

Fecha de publicación: 14 de octubre de 2017



Esta obra está bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-CompartirIgual 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).