

INSULIN TÁC ĐỘNG LÊN TẾ BÀO ĐÍCH NHƯ THẾ NÀO?

Tác giả: BS Huỳnh Lê Thái Bảo, Khoa Y, Đại học Duy Tân

Tụy nằm trong khung tá tràng, sau dạ dày. Trọng lượng 70-80g. Dài 10-18cm, cao 6cm, dày 1-3cm. Tụy nội tiết gồm những đảo Langerhans (gồm từ 1-2 triệu đảo), là những tế bào tụ thành từng đám, chiếm 1g tổ chức tụy, thường ở gần mạch máu, đổ vào tĩnh mạch cửa. Thần kinh tụy là một nhánh của dây X.

Mỗi tiểu đảo gồm 4 loại tế bào, những tế bào này phân biệt bằng cấu tạo, hình thái và tính chất bắt màu khi nhuộm.

Tế bào alpha bài tiết glucagon gây tăng đường huyết (20%).

Tế bào beta bài tiết insulin gây hạ đường huyết (60-75%).

Tế bào delta bài tiết somatostatin điều hòa bài tiết insulin và glucagon (5%).

Tế bào PP bài tiết một hormon chưa rõ chức năng được gọi là polypeptid tụy.

Insulin lần đầu tiên được phân lập ở tụy vào năm 1922 bởi Banting và Best, mở ra triển vọng cho bệnh nhân mắc đái tháo đường nghiêm trọng thay đổi từ suy kiệt nhanh chóng, tử vong tiến tới gần như một người bình thường. Trong lịch sử, insulin được biết đến rằng có liên hệ với “đường huyết”, và đúng như vậy, insulin có ảnh hưởng lớn đến quá trình chuyển hóa carbohydrate. Tuy nhiên, bất thường về chuyển hóa chất béo gây ra các bệnh như nhiễm toan (acidosis) và xơ vữa động mạch (arteriosclerosis) cũng là nguyên nhân quan trọng dẫn đến biểu hiện bệnh lý và tử vong ở bệnh nhân đái tháo đường. Thêm vào đó, ở bệnh nhân mắc đái tháo đường kéo dài, không được điều trị, giảm chức năng tổng hợp protein dẫn đến teo các mô và bất thường chức năng của nhiều tế bào. Vì vậy, Rõ ràng rằng insulin có tác động lên cả quá trình chuyển hóa chất béo và protein nhiều như tác động lên quá trình chuyển hóa carbohydrate.

CHUYỂN HÓA INSULIN

Trong máu insulin hoàn toàn ở dạng tự do, thời gian bán hủy là 6 phút và bài xuất ra khỏi máu sau 10-15 phút. Ngoại trừ lượng insulin gắn với receptor ở tế bào đích, lượng insulin còn lại bị insulinase phân hủy ở trong gan, thận, cơ và các mô khác. Nồng độ insulin lúc đói ở người Việt Nam là 0,178 (0,077 mmol/l).

INSULIN LÀ MỘT HORMON LIÊN QUAN ĐẾN SỰ DƯ THỪA NĂNG LƯỢNG

Tiếp theo, chúng ta sẽ thảo luận và làm rõ ràng hơn sự liên quan của quá trình bài tiết insulin với sự dư thừa năng lượng. Nghĩa là, khi chế độ ăn của một người cung cấp quá nhiều năng lượng, đặc biệt là carbohydrate, quá trình bài tiết insulin sẽ tăng. Ngược lại, insulin đóng vai trò quan trọng trong dự trữ năng lượng. Trong trường hợp dư thừa

carbohydrate, dẫn đến chúng được dự trữ dưới dạng glycogen, chủ yếu tại gan và cơ. Hơn nữa, tất cả carbohydrate dư thừa nếu không thể được dự trữ dưới dạng glycogen sẽ được chuyển thành chất béo dưới sự kích thích của insulin và được dự trữ ở mô mỡ. Trong trường hợp với protein, insulin trực tiếp tác động tăng cường sự hấp thu các amino acid bởi tế bào và chuyển các amino acid thành protein. Hơn nữa, nó ức chế thoái hóa protein sẵn có trong tế bào.

CẤU TRÚC HÓA HỌC VÀ SỰ TỔNG HỢP INSULIN

Insulin là một protein nhỏ. Insulin người là một phân tử có khối lượng 5808 kDa, gồm 2 chuỗi acid amin được liên kết với nhau bởi những cầu nối disulfide. Khi 2 chuỗi amino acid này bị tách ra, phân tử insulin bị mất hoạt tính chức năng.

SỰ KÍCH HOẠT RECEPTOR TẾ BÀO ĐÍCH BỞI INSULIN VÀ NHỮNG KẾT QUẢ MANG LẠI

Để bắt đầu nó tác động lên tế bào đích, đầu tiên insulin gắn và hoạt hóa receptor màng, là một protein có khối lượng khoảng 300,000 kDa. Nó hoạt hóa receptor gây ra những tác động tiếp sau.

Receptor insulin gồm 4 tiểu đơn vị, chúng giữ nhau bằng những cầu nối disulfide: 2 tiểu đơn vị alpha nằm hoàn toàn phía ngoài màng tế bào và 2 tiểu đơn vị beta xuyên qua màng tế bào, nhô vào bên trong bào tương. Insulin gắn với tiểu đơn vị alpha ở phía ngoài tế bào, nhưng bởi có liên kết với tiểu đơn vị beta, các phần của tiểu đơn vị beta phía trong tế bào trở nên tự phosphoryl hóa. Vì vậy, receptor insulin là một ví dụ của enzyme liên kết receptor, đã được bàn luận ở chương 75. Quá trình tự phosphoryl hóa của tiểu đơn vị beta của receptor kích hoạt enzyme tyrosine kinase tại chỗ, nó sẽ gây ra sự phosphoryl hóa của nhiều enzyme nội bào khác, bao gồm 1 nhóm gọi là insulin-receptor substrates (IRS). Những type khác nhau của IRS (VD: IRS-1, IRS-2, và IRS-3) biểu hiện ở những mô khác nhau. Thực tế, chúng có tác dụng hoạt hóa một số enzyme trong khi bất hoạt một số enzyme khác. Bằng cách này, insulin điều khiển bộ máy chuyển hóa nội bào để tạo ra những tác dụng muốn có trong chuyển hóa carbohydrate, chất béo và protein. Sau đây là những ảnh hưởng chính sau cùng của sự kích thích của insulin:

1. Trong vài giây sau khi insulin gắn với receptor màng, màng tế bào của khoảng 80% tế bào của cơ thể tăng rõ ràng sự hấp thu glucose. Hoạt động này đặc biệt đúng ở tế bào cơ và tế bào mỡ, nhưng nó không đúng với hầu hết nơ-ron ở não. Glucose được tăng vận chuyển vào trong tế bào ngay lập tức bị phosphoryl hóa và trở thành nguyên liệu cho chức năng chuyển hóa carbohydrate thông thường. Sự tăng glucose transport được cho là kết quả của việc chuyển nhiều túi nội bào tới màng tế bào; các túi mang nhiều phân tử protein glucose transport, chúng gắn lên màng tế bào và tạo điều kiện hấp thu dễ dàng glucose vào tế bào. Khi insulin không còn tác dụng, những túi tách ra từ màng tế bào trong 3-5 phút và

trở lại bên trong tế bào để sử dụng lại khi cần thiết. 2. Màng tế bào trở nên tăng tính thấm với amino acid, K^+ , PO_4^{3-} , do tăng vận chuyển những đơn vị này vào trong tế bào.

3. Tác dụng chậm hơn xuất hiện trong vòng 10-15 phút tiếp theo do thay đổi mức độ hoạt động của những enzyme chuyển hóa nội bào. Tác dụng này là kết quả chính từ sự thay đổi trạng thái phosphoryl hóa của các enzyme.

4. Tác dụng kéo dài hơn tiếp tục xảy ra trong nhiều giờ, thậm chí vài ngày. Nó là kết quả từ thay đổi tốc độ dịch mã mRNA tại ribosome để hình thành protein mới và vẫn còn tác dụng chậm do thay đổi tốc độ phiên mã của AND trong nhân tế bào. Bằng cách này, insulin bù đắp bộ máy enzyme nội bào để đem lại một vài tác dụng chuyển hóa của nó

NGUỒN DỊCH

J. Larry Jameson (2010). *Guyton and Hall: Textbook of Medical Physiology*, Philadelphia, USA: Elsevier. Chapter 78: Insulin, Glucagon, and Diabetes Mellitus

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Hattersley AT (2004), *Unlocking the secrets of the pancreatic beta cell: man and mouse provide the key*, J Clin Invest 114:314

Kowluru A (2003), *Regulatory roles for small G proteins in the pancreatic betacell: lessons from models of impaired insulin secretion*, Am J Physiol Endocrinol Metab 285:E669,.

Saltiel AR (2003), *Putting the brakes on insulin signaling*, N Engl J Med 349:2560,.