



VIAS DE SINALIZAÇÃO DA INSULINA: UMA BREVE REVISÃO DA LITERATURA

Insulin signaling pathway: A brief review

Júlia Rosental de Souza Cruz¹, Fernanda Borges de Araújo Paula¹

¹Universidade Federal de Alfenas, Alfenas-MG, Brasil.

*Autor para Correspondência: jrosentalcruz@hotmail.com

RESUMO

A insulina é um hormônio anabólico, sintetizado e secretado pelas células beta das ilhotas pancreáticas diante do aumento das concentrações séricas de glicose, aminoácidos e ácidos graxos. Esta revisão da literatura teve como objetivo fazer um breve resumo das principais vias de sinalização da insulina. A pergunta norteadora foi “*Quais são os achados mais recentes sobre as vias de sinalização da insulina?*”. O levantamento bibliográfico foi feito na base de dados MedLine/PubMed e Sciencedirect. A seleção final foi feita com base no desenho, métodos e resultados dos estudos. A insulina é responsável por estimular a captação de glicose pelos tecidos muscular e adiposo via transportador de glicose (GLUT4). A ligação da insulina ao Receptor de Insulina (RI) promove a sua autofosforilação. Em seguida, ocorre a fosforilação de substratos intracelulares, como o substrato do receptor da insulina (IRS1-4) e *Janus Kinase-2* (JAK-2), ativando diferentes vias de sinalização. Dentre as vias ativadas estão: a proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) e a *fosfatidilinositol-3-quinase* (PI3K)/AKT. A via da MAPK é responsável pela regulação da expressão gênica e crescimento



celular, enquanto a última está relacionada a ações metabólicas da insulina. O receptor para TNF-alfa induz a fosforilação do IRS1 através da JNK (*c-Jun N-terminal kinase*), induzindo a resistência à insulina. Outras questões ainda permanecem obscuras, como a sinalização de ligantes que utilizam as mesmas vias de sinalização, por meio de seus respectivos receptores, podem induzir diferentes efeitos biológicos. Desta forma, mais estudos são necessários para elucidação de todos os mecanismos envolvidos na via de sinalização da insulina.

Palavras-chave: Metabolismo; Receptor de Insulina; Resistência à Insulina.

ABSTRACT

Insulin is an anabolic hormone, synthesized and secreted by pancreatic islets due to increased serum concentrations of glucose, aminoacids and fatty acids. This literature review aimed to make a brief description of the main insulin signaling pathways. The research question was “*What are the most recent findings on insulin signaling pathways?*”. The bibliographic survey was carried out in the MedLine/PubMed and Sciencedirect databases. The papers final selection was based on the design, methods and results of the studies. Insulin is responsible for stimulating the uptake of glucose by muscle and adipose tissue via the glucose transporter (GLUT4). The binding of insulin to the Insulin Receptor (IR) promotes its autophosphorylation. Then, there is phosphorylation of intracellular substrates, such as the insulin receptor substrate (IRS1-4) and *Janus Kinase-2* (JAK-2), activating different signaling pathways. Among the activated pathways are: *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) and *phosphatidylinositol-3-kinase* (PI3K)/AKT. The MAPK pathway is responsible for regulating gene expression and cell growth, while the latter is related to the metabolic actions of insulin. The TNF-alpha receptor induces IRS1 phosphorylation through JNK (*c-Jun N-terminal kinase*), inducing insulin resistance. Other issues remain unclear, such as the signaling of ligands that use the same signaling pathways, through their respective receptors, can induce

different biological effects. Therefore, further studies are needed to elucidate all the mechanisms involved in the insulin signaling pathway.

Key-words: Metabolism; Receptor, Insulin; Insulin Resistance.

INTRODUÇÃO

A insulina é um hormônio anabólico peptídico de 51 aminoácidos, sintetizado e secretado pelas células beta-pancreáticas diante do aumento das concentrações plasmáticas de glicose, aminoácidos e ácidos graxos. Sendo assim, está envolvida em diversos processo metabólicos relacionados a carboidratos, lipídeos e proteínas, regulando vias energéticas essenciais para manutenção da vida. Receptores para este hormônio estão localizados na membrana celular de diversos tipos de células, principalmente musculares e adiposas (VARGAS; JOY; CARRILLO SEPULVEDA, 2020; WHITE, 1998, 2012).

A Figura 1 apresenta os principais processos metabólicos influenciados pela ação da insulina.

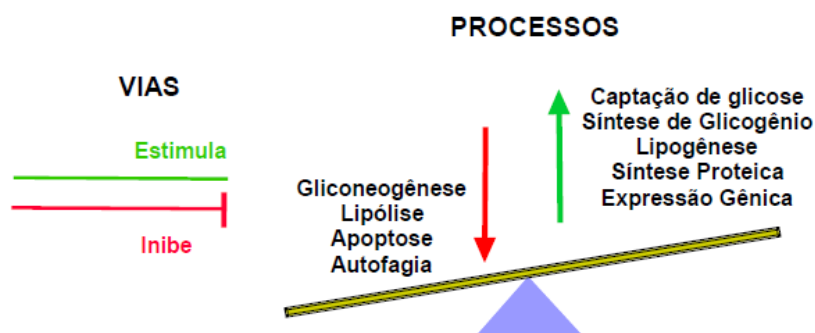


Figura 1. Principais processos fisiológicos que sofrem ação da insulina. Fonte: elaborado pela autora.

O receptor de insulina (RI), pertencente a superfamília de receptores tirosino quinases, é uma proteína heterotetramérica em que duas subunidades alfa



extracelulares ligam-se por pontes de dissulfeto a uma subunidade beta transmembrânica (SALTIEL; KAHN, 2001).

A ligação da insulina à subunidade alfa do receptor leva a autofosforilação da subunidade beta. Em seguida a ativação do RI, ocorre a fosforilação de substratos intracelulares, como o substrato do receptor da insulina (IRS1-4) e *Janus Kinase-2* (JAK-2), as quais servem como proteínas de ancoragem ativando diferentes vias de sinalização (GONZÁLEZ-SÁNCHEZ; SERRANO-RÍOS, 2007; SALTIEL; KAHN, 2001).

Os eventos decorrentes da ligação da insulina em seu receptor são bastantes complexos, específicos e finamente regulados. A via de sinalização da insulina é uma rede de sinalização altamente coordenada. É responsável por controlar diversas funções essenciais para a manutenção da vida em mamíferos, como a regulação homeostática, a qual ajusta os processos fisiológicos de acordo com as condições variáveis do estado nutricional (ZHANG et al., 2011).

Dentre as vias de sinalização ativadas, duas merecem destaque: a proteína *quinase ativada por mitógeno* (MAPK) e a *fosfatidilinositol-3-quinase* (PI3K)/AKT. A via da MAPK é responsável pela regulação da expressão gênica e crescimento celular, enquanto a última está relacionada a maior parte das ações metabólicas da insulina (TANIGUCHI; EMANUELLI; KAHN, 2006). Este artigo apresenta uma breve revisão da literatura das principais vias e mecanismos envolvidos na sinalização da insulina. Na Figura 2 estão contidas todas as principais vias de sinalização da insulina abordadas neste trabalho.

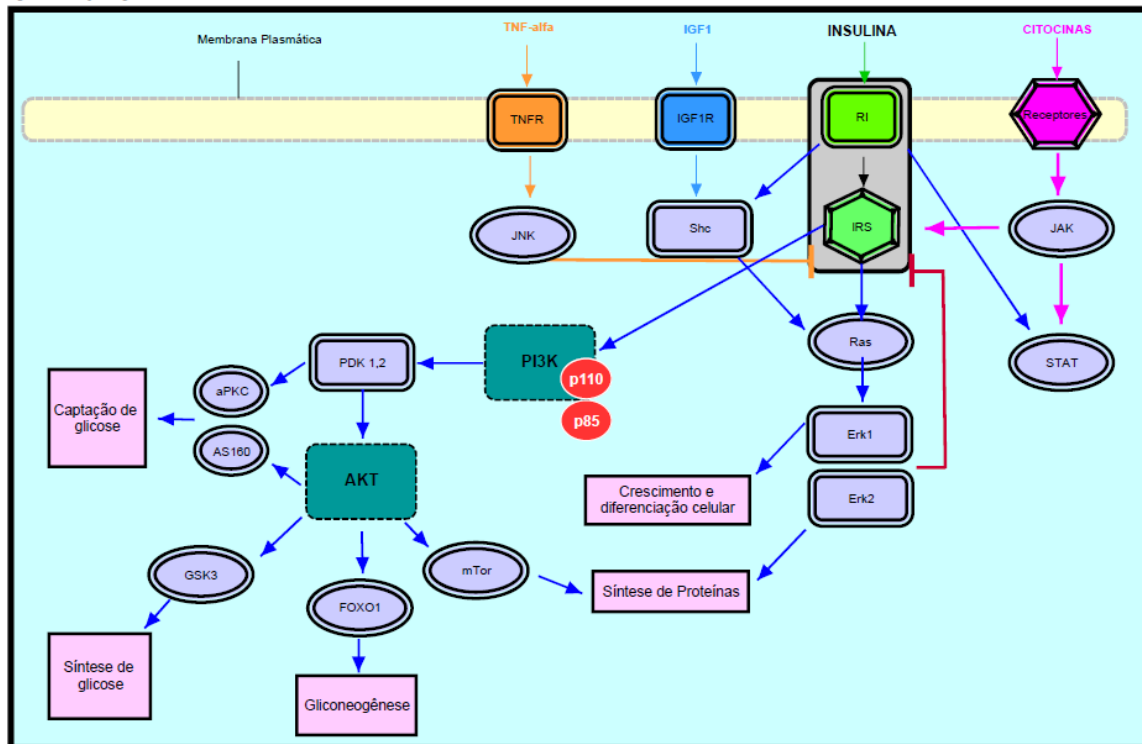


Figura 2. A rede de transdução de sinal do receptor de insulina. Fonte: elaborado pela autora. Legenda: **TNFR** – Receptor de Fator de Necrose Tumoral; **IGF1R** – Receptor de Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1; **RI** – Receptor de Insulina; **IRS** – Substrato do Receptor de Insulina; **JNK** - c-Jun N-terminal kinase; **Shc** – Proteína Shc; **JAK** – Janus Kinase; **Ras** – Proteína Ras (RAc Sarcoma vírus); **STAT** - Transdutor de sinal e ativador de transcrição; **Erk1 e Erk2** - Quinases reguladas por sinal extracelular 1 e 2; **PI3K** - Fosfatidilinositol-3-quinase; **p110** - Fosfatidilinositol-4,5-bifosfato 3-quinase, subunidade alfa catalítica; **p85** – Subunidade Reguladora p85; **PDK 1,2** - Proteína quinase-1 e 2 dependente de proteína 3-fosfoinositida; **AKT** – Via da AKT (proteína quinase B); **mTor** - Alvo da rapamicina em mamíferos; **Foxo1** - Proteína O1 da caixa forkhead; **GSK3** - Glicogênio sintase quinase 3; **AS160** – Proteína AS160; **aPKC** – Proteína quinase C.

MATERIAL E MÉTODOS

A proposta desta revisão é apresentar de maneira didática as principais vias metabólicas e moléculas envolvidas na via de sinalização da insulina. Para tal, as autoras, inicialmente, basearam-se em trabalhos previamente publicados que são



referências na área. O levantamento bibliográfico foi feito na base de dados MedLine/PubMed e Sciencedirect. O ano de publicação não foi um fator de inclusão ou exclusão, permitindo abranger trabalhos clássicos, publicados a mais de 10 anos. Foram utilizados para o levantamento nas bases de dados os seguintes descritores (MeSH Terms e Decs) e combinações: “insulin”, “insulin pathway”, “mitogen activated protein kinase”, “phosphatidylinositol 3-kinase”, “Type 4 glucose transporter” e “Insulin resistance”. Foram incluídos na busca trabalhos publicados em inglês, português e espanhol. Os artigos foram inicialmente selecionados pelo título e resumo que fossem condizentes com a proposta da revisão. Em seguida, foram analisados pelas duas autoras para avaliar a relevância e qualidade do conteúdo. A seleção final foi feita com base no desenho, métodos e resultados dos estudos. As evidências extraídas foram resumidas, organizadas e apresentadas de maneira didática.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Super família de receptores Tirosina Quinase

A transdução de sinal ocorre, na maioria dos casos, quando uma molécula extracelular se liga a um receptor de proteína transmembrana, desencadeando a ativação da proteína quinase intracelular e a fosforilação da proteína. Os receptores tirosina quinases (RTKs) constituem uma classe de receptores transmembrana e são caracterizados pela atividade intrínseca da tirosina quinase de suas regiões citoplasmáticas(WINTHEISER; SILBERSTEIN, 2020).

Os RTK são responsáveis por regular diversas atividades celulares, como proliferação, sobrevivência, diferenciação e metabolismo. Estruturalmente, em sua maioria, os RTKs são uma cadeia polipeptídica única e transmembrana, atravessando a membrana celular apenas uma vez. Na parte intracelular do receptor está contida o domínio da tirosina quinase, inativo na ausência de ligante.



Quando na presença de ligante no domínio extracelular, o receptor tirosina quinase se torna um dímero ativo, essencialmente uma enzima dimérica alostérica (WHEELER; YARDEN, 2015).

Diferentemente de outros RTKs, os receptores de insulina e o *fator de crescimento semelhantes à insulina-1* (IGF-1) não se ligam diretamente as proteínas de sinalização, ao invés disso, se ligam ao resíduo do domínio da justamembrana fosforilada Tyr 960, uma família de proteínas ligantes chamada IRS (substrato receptor de insulina) 1-6. Estes que irão formar núcleos para o arranjo de uma partícula de transdução de sinal, que é o local de partida de várias cascatas de sinalização intracelular (DE MEYTS, 2016; SUN et al., 1991; WHITE, 1998).

O receptor de insulina, além de ser fosforilado em tirosina, pode ser fosforilado em serina, atenuando a transmissão do sinal por meio da diminuição da capacidade do receptor em se fosforilar em tirosina após o estímulo da insulina (HOTAMISLIGIL et al., 1996). Podem também atenuar a ação da insulina as proteínas fosfatases de tirosina, que catalisam a desfosforilação do receptor de insulina e de seus substratos (ELCHEBLY et al., 1999).

A via da proteína *quinase ativada por mitógeno*

A via da proteína *quinase ativada por mitógeno* (MAPK) tem início com a fosforilação das proteínas IRS e/ou Shc, que interagem com a proteína Grb2. Esta, que está essencialmente associada a proteínas denominadas *Son of Sevenless* (SOS), que fazem a troca GDP por GTP, ativando a proteína Ras (do inglês, **RA**t **S**arcoma **v**írus). A ativação da Ras requer a participação da proteína tirosina fosfatases (SHP2). Quando ativa, a Ras pode se ligar a outras proteínas que estimulam a via MAPK, atuando na proliferação e diferenciação celular (BOULTON et al., 1991).

A família das MAPK são proteínas serina-treonina quinases que são ativadas em resposta ao estímulo extra-celular induzido por estresse. Podem ser



categorizadas em MAPKs convencionais ou MAPKs atípicas. As MAPKs convencionais incluem *quinases reguladas por sinal extracelular* (ERK1/2), *quinases c-Jun N-terminal* (JNK1/2), p38 MAPK e ERK5, enquanto as atípicas são ERK3/ERK4, *serina/treonina proteína quinase* (NLK) e ERK7. Uma vez ativadas, as MAPKs são responsáveis pela fosforilação de diversos substratos mais adiante na via, como o fator ativador de transcrição Elk-1, a proteína c-Jun, *fator de transcrição de ativação* (ATF), *transdutor de sinal e ativador de transcrição* (STAT3) e p53. Sendo assim, a via MAPKs medeiam a integração do sinal e induzem várias respostas celulares incluindo proliferação, diferenciação, parada do ciclo celular e apoptose (KALWAT; THURMOND, 2013; ROSKOSKI, 2012; SIDARALA; KOWLURU, 2017).

Elk-1 é um membro da Ets (do inglês, *E twenty-six*), um oncogene da família de fatores de transcrição que incluem diversas fosfoproteínas nucleares envolvidas em diversos processos biológicos como crescimento, diferenciação e sobrevivência celulares, hematopoese, angiogênese, câncer e inflamação (BESNARD et al., 2011).

c-Jun, pertence ao *complexo ativador de proteína-1* (AP-1), envolvido em atividades como proliferação, apoptose e morfogênese tecidual. Estudos encontraram evidências de que devido à sua estrutura e função, a c-Jun é um *basic leucine zipper* (bZIP). Um fator de transcrição que pode atuar como homo ou heterodímero, ligando-se ao DNA e regulando a transcrição de genes (MENG; XIA, 2011). O *transdutor de sinal e ativador de transcrição 3* (STAT3) é uma proteína sinalizadora chave relacionado a múltiplos fatores de crescimento e citocinas, responsável por reger processos biológicos como crescimento, diferenciação e sobrevivência celular. É um fator de transcrição tirosino -fosforilado. A importância do STAT3 na regulação do ciclo celular é tamanha que sua deleção/perda total é incompatível com a vida, enquanto que perdas parciais de função estão relacionadas a diversas doenças graves, como a síndrome de hiper IgE.



Curiosamente, aumento da atividade de STAT3 foi encontrada em mais de 50% de todos os tumores humanos (GUANIZO et al., 2018).

A ativação das ERKs 1/2 ocorre principalmente via fatores de crescimento, mediado pelo módulo ERK1/2 formado por MAP3Ks (isoformas Raf) e MAP2Ks (MEK 1 e 2). Após a ligação, esses receptores de superfície são ativados, resultando na dimerização do receptor e na autofosforilação dos resíduos de tirosina de seus domínios intracelulares. Em seguida, há o recrutamento de proteínas que possuem domínio de ligação fosfo-tirosina, como a Gbr2. Mais além, estudo encontrou que ERK1/2 também está implicado na polimerização de actina por meio de sua interação com proteínas reguladoras de actina, incluindo sinapsina I, FAK e quinase de cadeia leve de miosina (KALWAT; THURMOND, 2013).

Por fim, evidências sugerem um papel regulador positivo do módulo de sinalização ERK1/2 na secreção de insulina estimulada por glicose e sobrevivência de células β . (KALWAT; THURMOND, 2013; ROSKOSKI, 2012; SIDARALA; KOWLURU, 2017).

As JNKs, particularmente as JNK1, JNK2 e JNK3 são ativadas por dupla fosforilação, uma em tirosina e outra em treonina. A cascata de sinalização é iniciada na presença de fatores relacionados ao estímulo induzido por estresse como citocinas inflamatórias, estresse oxidativo, hipóxia e radiação ionizante.

Uma das MAP3Ks envolvidas na ativação de JNKs é a *quinase reguladora de sinal de apoptose 1/2* (ASK-1/2), que são ativadas em resposta ao estresse oxidativo e ativação do receptor de TNF (KYRIAKIS; AVRUCH, 2012).

A via fosfatidilinositol-3-quinase

A PI3K/AKT é um heterodímero formado por duas subunidades regulatórias e catalíticas, que é ativada quando proteínas IRS são fosforiladas em múltiplos resíduos de tirosina, devido a ativação do IR. A PI3K é essencial para diversos processos metabólicos, com por exemplo, a ativação da proteína quinase B (PKB),



ou AKT. A AKT atua intermediando os sinais resultantes da ativação do IR e os sinais a serem transmitidos pelas demais vias até os efetores biológicos (FELIX, 2012; SALE; SALE, 2008).

A via PI3K é ativada pela ligação das subunidades regulatórias p85 ou p55 ao IRS1 e -2, resultando na ativação da subunidade catalítica p110, gerando o fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP3), que leva a ativação de três isoformas de AKT/PKB pela *proteína quinase-1 dependente de proteína 3-fosfoinositideo* (PDK1 e PDK2). Estes últimos que se ligam ao PIP3 na membrana celular, tornando-se assim ativo (CANTLEY, 2002; SHEPHERD; WITHERS; SIDDLE, 1998; TANIGUCHI; EMANUELLI; KAHN, 2006).

Dentre os substratos gerados em sequência a AKT/PKB estão: *alvo de mamíferos da rapamicina ou alvo mecanicista da proteína 1 associada à rapamicina* (mTOR) - envolvido na regulação da síntese proteica -; *glicogênio sintase quinase 3* (GSK3) - que faz parte da regulação da síntese de glicogênio -; *forkhead box-containing protein*, subfamília O, FoxO, que são fatores de transcrição relacionados principalmente a regulação de genes gliconegênicos e adipogênicos; e por fim, o AS160, substrato da AKT, envolvido no transporte de glicose (DE MEYTS, 2016).

O mTOR é uma serina/tirosina quinase que age como sensor de nutrientes, estimulando a síntese proteica ao fosforilar a proteína 1 de ligação ao fator de iniciação da tradução eucariótica 4E (4EBP1) e a proteína ribossômica S6 quinase beta-1 (p70S6K). O mTOR tem sido relacionado como um mediador central na regulação de processos celulares, desde a síntese de proteínas até a autofagia, ao mesmo tempo que, uma sinalização desregulada desta via está relacionada a doenças como diabetes e câncer (SAXTON; SABATINI, 2017). A via mTOR é inibida pela rapamicina, sendo esta utilizada como parte de terapia imunossupressora em câncer e transplantados. Por outro lado, estudos tem observado também uma diminuição da sensibilidade à insulina e aumento do risco de desenvolvimento de diabetes. (LAMMING, 2016)



A GSK3 é uma proteína serina/treonina quinase envolvida em diversos processos, como por exemplo, a inibição da glicogênio-sintase. É inativada quando fosforilada pela AKT/PKB. Isso levou à investigação do papel da inibição de GSK3 como um componente chave das respostas celulares aos fatores de crescimento e à insulina, que estimulam as PI 3-quinases de classe I e, por sua vez, a atividade de AKT e a fosforilação de GSK3. A GSK3 demonstrou ser capaz de fosforilar vários componentes da via de sinalização PI3K / AKT / mTOR, com potencial para gerar um controle de *feedback* dentro da própria via (HERMIDA; DINESH KUMAR; LESLIE, 2017).

FoxO1 é um fator de transcrição que é deslocado para o núcleo celular na ausência de sinal de insulina e estimula a expressão de genes como a fosfoenolpiruvato carboxiquinase – enzima chave na gliconeogênese -, e a ciclina G2, que bloqueia o ciclo celular, pela inibida pela insulina e tem relação com a mitogênese induzida por IGF-1 (DE MEYTS, 2016; SVENDSEN et al., 2014).

A insulina e a translocação do GLUT4

Essencial e principalmente, uma das ações de destaque da insulina é a estimulação do transporte de glicose para o meio intracelular dos tecidos muscular e adiposo (WHITE, 2012). A entrada de glicose na célula é principal colaboração da insulina para evitar a hiperglicemia pós-prandial. Isto se deve a translocação por exocitose do *transportador de glicose-4 sensível a insulina*, o GLUT4, do meio intracelular para a membrana plasmática (KHAN; PESSIN, 2002).

Em humanos, existem treze isoformas de transportadores de glicose, dentre eles o GLUT4, com característica única de estar armazenado dentro de vesículas intracelulares - as *vesículas de armazenamento de GLUT4* (GSVs) - que são reposicionadas na membrana plasmática em resposta a insulina e atividade física.

A maior via de sinalização a insulina envolvida na translocação das GSV é a PI3K/PDK1/AKT2, pela fosforilação do substrato AS160. O AS160 é uma proteína ativadora de GTPase, que quando fosforilada ativa proteínas G, chamadas de Rab, envolvidas no tráfego da membrana, bloqueando a troca de GTP para GDP (HUANG; CZECH, 2007). A figura a baixo relaciona as principais moléculas envolvidas na translocação do GLUT 4 a partir das GSV até a membrana plasmática. Nela estão relacionadas o receptor de insulina (IR), a via PI3K/Akt e o substrato AS160. Substrato este que sua fosforilação é necessária para a translocação estimulada pela insulina do transportador de glicose GLUT4 para a membrana plasmática (MÍNEA et al., 2005).

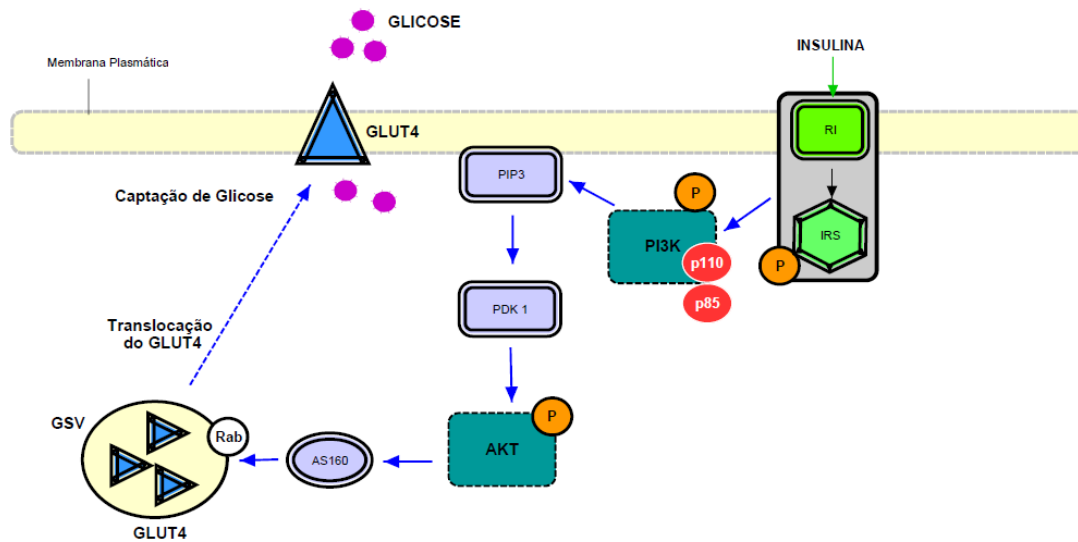


Figura 3. A sinalização e translocação do GLUT4. Fonte: elaborado pela autora.

Legenda: **GLUT4** – Transportador de Glicose Tipo 4; **RI** – Receptor de Insulina; **IRS** – Substrato do Receptor de Insulina; **PI3K** - Fosfatidilinositol-3-quinase; **p110** - Fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinase, subunidade alfa catalítica; **p85** – Subunidade Reguladora p85; **PIP3** - fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato; **PDK 1** - Proteína quinase-1 dependente de proteína 3-fosfoinositida; **AKT** – Via da AKT (proteína quinase B); **AS160** – Proteína AS160; **Rabn** – Proteína Rab (proteína G); **GSV** – vesículas de armazenamento de GLUT4.



Regulação da síntese de glicogênio

A insulina inibe a produção e liberação de glicose no fígado, bloqueando a gliconeogênese e glicogenólise. É estimado, que em indivíduos saudáveis, a hiperinsulinemia fisiológica suprime a gliconeogênese em 20%, enquanto a glicogenólise é completamente suprimida. Há o estímulo para acúmulo de glicogênio por meio do aumento do transporte de glicose para o músculo e da síntese de glicogênio no fígado. A síntese de glicogênio no músculo é resultado da desfosforilação da glicogênio-sintetase (ADEVA-ANDANY et al., 2016).

O hormônio também ativa a proteína fosfatase 1, por um processo dependente da fosfatidilinositol-3-quinase, que desfosforila a glicogênio sintetase diretamente (BRADY; NAIRN; SALTIEL, 1997; CARVALHEIRA; ZECCHIN; SAAD, 2002; CROSS et al., 1995).

Ocorre também a inibição direta da transcrição de genes que codificam a *Fosfoenolpiruvato carboxiquinase* (PEPCK). A insulina diminui a taxa de transcrição dos genes que codificam a frutose-1,6-bifosfatase e a glicose-6-fosfatase e aumenta a transcrição de genes de enzimas glicolíticas como a glicoquinase e a piruvato quinase (ADEVA-ANDANY et al., 2016; CARVALHEIRA; ZECCHIN; SAAD, 2002; SUTHERLAND; O'BRIEN; GRANNER, 1996).

Várias proteínas foram identificadas para mediar a supressão de PEPCK e a subunidade catalítica da glicose-6-fosfatase pela Akt, como o regulador chave FOXO1. A via da Akt parece ser a principal reguladora da atividade da FOXO1. A supressão de Akt1 e Akt2 no fígado de camundongos leva a resistência à insulina e diabetes, bem como ao aumento da expressão de vários genes alvo FOXO1 (LU et al., 2012).

Um membro da família de fatores ativador de transcrição é o SMILE (do inglês, "*Small Heterodimer Partner-Interacting Leucine Zipper Protein*"). Em condições de resistência à insulina ou no estado alimentado, a insulina pode promover a expressão do SMILE. O SMILE liga-se competitivamente a receptores



nucleares como *receptor γ relacionado ao estrogênio* (RRE γ), a CREBH (do inglês, “*cyclic adenosine monophosphate (cAMP)-responsive element-binding protein H*”) e ao *fator nuclear alfa 4 do hepatócito* (HNF4 α), suprimindo suas atividades de transcrição (ZHANG et al., 2018).

Regulação da síntese de lipídeos

A insulina tem efeitos inibitórios na lipólise e proteólise e, portanto, diminui os níveis plasmáticos de ácidos graxos não esterificados (NEFAs) e glicerol derivado do tecido adiposo, bem como aminoácidos do músculo esquelético (HATTING et al., 2018).

Os mecanismos de sinalização da insulina no tecido adiposo que estimulam a hidrólise do triacilglicerol circulante, a captação dos ácidos graxos liberados e sua conversão em triacilglicerol ainda são pouco entendidas. Dentre as descobertas mais recentes acerca do assunto podemos citar a ativação da proteína quinase dependente de DNA para estimular heterodímeros do fator estimulador (USF) 1 / USF2, aumentando a proteína de ligação do elemento regulador de esterol do fator de transcrição lipogênico 1c (SREBP1c). Há também a estimulação da ácido graxo sintase por meio da modulação da AMP quinase. E por fim, a regulação positiva de uma nova isoforma de proteína β de ligação a elemento de resposta a carboidratos que estimula potentemente a transcrição de enzimas lipogênicas. Além disso, a sinalização da insulina através do alvo mamífero da rapamicina (mTOR) para ativar a transcrição e o processamento de SREBP1c (descrito previamente no fígado) pode se aplicar ao tecido adiposo. Paradoxalmente, a resistência à insulina na obesidade e no diabetes tipo 2 está associada ao aumento da síntese de triacilglicerol no fígado, enquanto está diminuída no tecido adiposo (CZECH et al., 2013).

As *proteínas de ligação ao elemento regulador de esterol* (da sigla em inglês, SREBP), são reguladores chave na síntese de lipídeos. Existem três isoformas de



SREBP a saber: SREBP-1c, atua em genes envolvidos no metabolismo de ácidos graxos, como a *ácido graxo sintase* (FASN). A SREBP-2 é responsável por genes relacionados ao colesterol, como a *3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA* (HMG-CoA) *reductase*. E por fim, a SREBP-1a, que atua na indução da lipogênese no fígado. A mTORC1, que é ativada pela insulina, leva a um aumento na produção de SBREP-1c, promovendo o armazenamento de ácidos graxos na forma de triglicerídeos (KRYCER et al., 2010; LAPLANTE; SABATINI, 2010; TRAN; SITIA, 2016).

Estudos recentes relacionaram a via (PI3K)/AKT também a homeostase do metabolismo lipídico. Fatores de crescimento atuam na célula por meio de receptores de superfície tirosina quinase para ativar PI3K. Por sua vez, PI3K tem como alvo o fosfolípido da membrana *fosfatidilinositol (4,5) bifosfato* (PIP2), convertendo em *fosfatidilinositol (3,4,5) -trifosfato* (PIP3) (KRYCER et al., 2010).

Desde a transcrição do RNAm a degradação de proteínas, a Akt influencia a atividade da SREBP em vários níveis. O primeiro substrato identificado foi a *glicogênio sintase quinase 3* (GSK3), que fosforila e assim, inibe a glicogênio sintase, reduzindo a biossíntese e o armazenamento de energia (CROSS et al., 1995). Como a Akt inibe a GSK3, estudo sugere que também pode prevenir degradação da SREBP-1. Ademais, a insulina reduziu a fosforilação de SREBP-1 (BENGOECHEA-ALONSO; ERICSSON, 2009).

Regulação da síntese de proteínas

O *fator de crescimento semelhante à insulina-1* (IGF-1), tem este nome devido a sua elevada homogeneidade a insulina, é um peptídeo secretado por diversos tecidos, inclusive fígado e tecido muscular estriado esquelético. No músculo, o IGF-1 é estimulado pela contração e carga mecânica, ativando seu receptor (IGFR). O IGF-1 entra na célula via IGFR, desencadeando a *fosfoinosítídeo 3-quinase* (PI3K) a gerar *4,5-bisfosfato de fosfatidilinositol* (PIP2), levando a produção de *trifosfato de fosfatidilinositol (3,4,5)* (PIP3). Logo, o PIP3



está livre para ligar-se a *proteína quinase-1 dependente de proteína 3-fosfoinositada* (PDK1), que posteriormente liga-se ao domínio de homologia da pleckstrina (PH), um domínio da Akt, permitindo a translocação para a membrana celular precedendo a fosforilação em Akt (BARCLAY et al., 2019; O'NEILL et al., 2015; SCHIAFFINO; MAMMUCARI, 2011).

A via Akt ativa o complexo 1 do mTOR (mTORC1). O mTORC1 promove a síntese de proteínas por meio da fosforilação de dois efetores chaves: *proteína ribossômica S6 quinase beta-1* (p70S6) e a proteína de ligação do *fator de iniciação da tradução eucariótica 4E* (4EBP). Diante do estímulo mecânico de exercício físico e uma dieta baseada no consumo de proteínas de alto valor biológico, a atividade e expressão do mTORC1 é potencializada (OGASAWARA et al., 2016; SAXTON; SABATINI, 2017). Desta maneira, há a remodelação do músculo esquelético, prevenindo a quebra de tecido muscular e a ativação de vias ligadas à autofagia (BARCLAY et al., 2019).

Vias de sinalização da insulina e a resistência à insulina

A resistência à insulina está relacionada a origem de diversas doenças ou condições clínicas como diabetes, hipertensão, obesidade e infarto (BEALE, 2013).

Este hormônio está envolvido em diversos processos metabólicos, como a captação de glicose pela célula, síntese de glicogênio, metabolismo lipídico até mesmo na divisão celular. Vale ressaltar que muitas destas vias estão interconectadas, por isso, qualquer desajuste neste equilíbrio tão delicado, pode gerar consequências a níveis moleculares, celulares e sistêmicos (BEALE, 2013).

Em um paciente obeso com estilo de vida sedentário é possível observar alterações nos valores séricos de glicose e perfil lipídico. Neste caso em particular, tem se documentado alterações nos valores e também na atividade das adipocinas, citocinas sinalizadoras secretadas pelo tecido adiposo (BEALE, 2013).



As adipocinas são capazes de inibir ou estimular a sensibilidade a insulina. A leptina e adiponectina estimulam a ação da insulina em tecidos periféricos. A leptina é liberada pelos adipócitos em resposta proporcional a adiposidade, enquanto a adiponectina, embora também tenha origem nas células gordurosas, sua liberação é inversamente proporcional a quantidade de lipídeo intracelular acumulado. Dentre as adipocinas que inibem a atividade da insulina estão *fator de necrose tumoral – alfa* (TNF-alfa), resistina e *interleucina-6* (IL-6) (AHIMA; LAZAR, 2008).

O receptor para TNF-alfa, embora envolvido primariamente em processos inflamatórios e de apoptose, induz a fosforilação do IRS1 através da JNK, induzindo a resistência à insulina em humanos, animais e modelos de cultura de células (TANIGUCHI; EMANUELLI; KAHN, 2006).

Apesar de estudos na área serem bastantes promissores, os mecanismos envolvidos na resistência periférica à insulina e o desenvolvimento de doenças metabólicas ainda permanecem obscuros. Alguns genes que podem ser mapeados para ajudar a esclarecer a via da insulina e a resistência à insulina, como o IRS-1, IGF-I e *receptores ativados por proliferadores de peroxissoma tipo gama* (PPAR γ) (PETRIE; PEARSON; SUTHERLAND, 2011).

A regulação do receptor de insulina – terminação do sinal

Diversos mecanismos tomam parte para atenuar ou encerrar o sinal induzido pela insulina, tanto a nível do receptor como pós-receptor. O receptor de insulina e proteínas IRS são negativamente regulados pela fosforilação de serina e tirosino fosfatases.

A internalização da insulina não é simplesmente um mecanismo de interrupção do sinal. Estudos demonstraram que a transdução do sinal continua do receptor internalizado até ser interrompido por fosfatases, e talvez seja essencial para ativação da cascata MAPK/ERK. Demonstrado em experimentos de cultura celular e com camundongos, a hipersinsulinemia diminui a expressão dos IRS1 e



IRS2, relacionando em parte, ao modelo de resistência a insulina em animais, tanto pelo aumento da degradação quanto diminuição da síntese (TANIGUCHI; EMANUELLI; KAHN, 2006).

Muitas das quinases do IRS como ERK, S6 quinase e *quinases c-Jun N-terminal* (JKNK) são ativados pela insulina, sugerindo que a fosforilação por serina do IRS atua como mecanismo de *feedback* negativo na via de sinalização de insulina (DE MEYTS, 2016; TANIGUCHI; EMANUELLI; KAHN, 2006).

CONCLUSÕES

A descoberta da insulina em 1922 por Frederick Banting, Charles Best e JJR Macleod foi um marco para a medicina. (QUIANZON; CHEIKH, 2012).

Tal feito possibilitou uma melhor compreensão dos processos metabólicos mediados pela insulina, que incluem vias do metabolismo proteico, lipídico e da glicose. Estudos posteriores, como os que descobriram o glucagon e sua capacidade hipoglicemiante, devem-se principalmente por estudos relacionados à insulina (VECCHIO et al., 2018). Destacam-se pesquisas conduzidas por Schoumacher et al. (1987) e Kahn e White et al. (1991), responsáveis pela descoberta que o receptor de insulina tem substratos celulares específicos e a concepção que o IRS-1 pudesse atuar como uma proteína de ancoragem (SCHOUMACHER et al., 1987; SUN et al., 1991).

Porém outras questões ainda permanecem obscuras como a sinalização de ligantes diferentes como a insulina, IGF-1 e IGF-2, utilizam praticamente as mesmas vias de sinalização por meio de seus respectivos receptores para induzir diferentes efeitos biológicos e até mesmo, às vezes, enquanto se ligam aos mesmos receptor (DE MEYTS, 2016).

Esclarecimentos a respeito dos mecanismos e moléculas envolvidos na resistência à insulina são necessários. Futuramente, é possível que pesquisas



fornecerão novas percepções sobre resistência à insulina e doenças relacionadas ao metabolismo da glicose, como Diabetes Mellitus, permitindo até mesmo uma abordagem mais focada e individualizada para terapia ou prevenção desses transtornos.

Sendo assim, dada a complexidade do assunto em questão, muitos estudos ainda serão feitos até que os mecanismos envolvidos na sinalização da insulina sejam completamente elucidados.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho teve o apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG) (bolsa APQ00637-16) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES - Código de financiamento 001).

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

ADEVA-ANDANY, M. M. et al. Glycogen metabolism in humans. **BBA Clinical**, v. 5, p. 85–100, 27 fev. 2016.

AHIMA, R. S.; LAZAR, M. A. Adipokines and the Peripheral and Neural Control of Energy Balance. **Molecular Endocrinology**, v. 22, n. 5, p. 1023–1031, maio 2008.

BARCLAY, R. D. et al. The Role of the IGF-1 Signaling Cascade in Muscle Protein Synthesis and Anabolic Resistance in Aging Skeletal Muscle. **Frontiers in Nutrition**, v. 6, 10 set. 2019.

BEALE, E. G. Insulin Signaling And Insulin Resistance. **Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research**, v. 61, n. 1, p. 11–14, jan. 2013.

BENGOECHEA-ALONSO, M. T.; ERICSSON, J. A phosphorylation cascade controls the degradation of active SREBP1. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 284, n. 9, p. 5885–5895, 27 fev. 2009.

BESNARD, A. et al. Elk-1 a Transcription Factor with Multiple Facets in the Brain. **Frontiers in Neuroscience**, v. 5, 16 mar. 2011.



BOULTON, T. G. et al. ERKs: a family of protein-serine/threonine kinases that are activated and tyrosine phosphorylated in response to insulin and NGF. **Cell**, v. 65, n. 4, p. 663–675, 17 maio 1991.

BRADY, M. J.; NAIRN, A. C.; SALTIEL, A. R. The regulation of glycogen synthase by protein phosphatase 1 in 3T3-L1 adipocytes. Evidence for a potential role for DARPP-32 in insulin action. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 272, n. 47, p. 29698–29703, 21 nov. 1997.

CANTLEY, L. C. The phosphoinositide 3-kinase pathway. **Science (New York, N.Y.)**, v. 296, n. 5573, p. 1655–1657, 31 maio 2002.

CARVALHEIRA, J. B. C.; ZECCHIN, H. G.; SAAD, M. J. A. Vias de Sinalização da Insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 46, n. 4, p. 419–425, ago. 2002.

CROSS, D. A. E. et al. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by insulin mediated by protein kinase B. **Nature**, v. 378, n. 6559, p. 785–789, dez. 1995.

CZECH, M. P. et al. Insulin signalling mechanisms for triacylglycerol storage. **Diabetologia**, v. 56, n. 5, p. 949–964, maio 2013.

DE MEYTS, P. The Insulin Receptor and Its Signal Transduction Network. In: FEINGOLD, K. R. et al. (Eds.). **Endotext**. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc., 2016.

ELCHEBLY, M. et al. Increased insulin sensitivity and obesity resistance in mice lacking the protein tyrosine phosphatase-1B gene. **Science (New York, N.Y.)**, v. 283, n. 5407, p. 1544–1548, 5 mar. 1999.

FELIX, J. V. C. **Estudo das vias intracelulares de sinalização da insulina e da angiotensina-II no hipotálamo de ratas grávidas e lactantes**. Doutorado em Fisiologia Humana—São Paulo: Universidade de São Paulo, 10 set. 2012.

GONZÁLEZ-SÁNCHEZ, J. L.; SERRANO-RÍOS, M. Molecular basis of insulin action. **Drug News & Perspectives**, v. 20, n. 8, p. 527–531, out. 2007.

GUANIZO, A. C. et al. STAT3: a multifaceted oncoprotein. **Growth Factors (Chur, Switzerland)**, v. 36, n. 1–2, p. 1–14, 2018.

HATTING, M. et al. Insulin regulation of gluconeogenesis. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1411, n. 1, p. 21–35, jan. 2018.

HERMIDA, M. A.; DINESH KUMAR, J.; LESLIE, N. R. GSK3 and its interactions with the PI3K/AKT/mTOR signalling network. **Advances in Biological Regulation**, v. 65, p. 5–15, 2017.

HOTAMISLIGIL, G. S. et al. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. **Science (New York, N.Y.)**, v. 271, n. 5249, p. 665–668, 2 fev. 1996.



HUANG, S.; CZECH, M. P. The GLUT4 glucose transporter. **Cell Metabolism**, v. 5, n. 4, p. 237–252, abr. 2007.

KALWAT, M. A.; THURMOND, D. C. Signaling mechanisms of glucose-induced F-actin remodeling in pancreatic islet β cells. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 45, n. 8, p. e37, ago. 2013.

KHAN, A. H.; PESSIN, J. E. Insulin regulation of glucose uptake: a complex interplay of intracellular signalling pathways. **Diabetologia**, v. 45, n. 11, p. 1475–1483, nov. 2002.

KRYCER, J. R. et al. The Akt–SREBP nexus: cell signaling meets lipid metabolism. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 21, n. 5, p. 268–276, maio 2010.

KYRIAKIS, J. M.; AVRUCH, J. Mammalian MAPK signal transduction pathways activated by stress and inflammation: a 10-year update. **Physiological Reviews**, v. 92, n. 2, p. 689–737, abr. 2012.

LAMMING, D. W. Inhibition of the Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR)–Rapamycin and Beyond. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 6, n. 5, maio 2016.

LAPLANTE, M.; SABATINI, D. M. mTORC1 activates SREBP-1c and uncouples lipogenesis from gluconeogenesis. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 107, n. 8, p. 3281–3282, 23 fev. 2010.

LU, M. et al. Insulin regulates liver metabolism in vivo in the absence of hepatic Akt and Foxo1. **Nature medicine**, v. 18, n. 3, p. 388–395, 19 fev. 2012.

MENG, Q.; XIA, Y. c-Jun, at the crossroad of the signaling network. **Protein & Cell**, v. 2, n. 11, p. 889–898, nov. 2011.

MÎINEA, C. P. et al. AS160, the Akt substrate regulating GLUT4 translocation, has a functional Rab GTPase-activating protein domain. **Biochemical Journal**, v. 391, n. Pt 1, p. 87–93, 1 out. 2005.

OGASAWARA, R. et al. The role of mTOR signalling in the regulation of skeletal muscle mass in a rodent model of resistance exercise. **Scientific Reports**, v. 6, 9 ago. 2016.

O’NEILL, B. T. et al. Differential Role of Insulin/IGF-1 Receptor Signaling on Muscle Growth and Glucose Homeostasis. **Cell reports**, v. 11, n. 8, p. 1220–1235, 26 maio 2015.

PETRIE, J. R.; PEARSON, E. R.; SUTHERLAND, C. Implications of genome wide association studies for the understanding of type 2 diabetes pathophysiology. **Biochemical Pharmacology**, v. 81, n. 4, p. 471–477, 15 fev. 2011.

QUIANZON, C. C.; CHEIKH, I. History of insulin. **Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives**, v. 2, n. 2, 16 jul. 2012.

ROSKOSKI, R. ERK1/2 MAP kinases: structure, function, and regulation. **Pharmacological Research**, v. 66, n. 2, p. 105–143, ago. 2012.



SALE, E. M.; SALE, G. J. Protein kinase B: signalling roles and therapeutic targeting. **Cellular and molecular life sciences: CMLS**, v. 65, n. 1, p. 113–127, jan. 2008.

SALTIEL, A. R.; KAHN, C. R. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. **Nature**, v. 414, n. 6865, p. 799–806, 13 dez. 2001.

SAXTON, R. A.; SABATINI, D. M. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. **Cell**, v. 168, n. 6, p. 960–976, 9 mar. 2017.

SCHIAFFINO, S.; MAMMUCARI, C. Regulation of skeletal muscle growth by the IGF1-Akt/PKB pathway: insights from genetic models. **Skeletal Muscle**, v. 1, p. 4, 24 jan. 2011.

SCHOUMACHER, R. A. et al. Phosphorylation fails to activate chloride channels from cystic fibrosis airway cells. **Nature**, v. 330, n. 6150, p. 752–754, dez. 1987.

SHEPHERD, P. R.; WITHERS, D. J.; SIDDLE, K. Phosphoinositide 3-kinase: the key switch mechanism in insulin signalling. **Biochemical Journal**, v. 333, n. Pt 3, p. 471–490, 1 ago. 1998.

SIDARALA, V.; KOWLURU, A. The Regulatory Roles of Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) Pathways in Health and Diabetes: Lessons Learned from the Pancreatic β -Cell. **Recent patents on endocrine, metabolic & immune drug discovery**, v. 10, n. 2, p. 76–84, 2017.

SUN, X. J. et al. Structure of the insulin receptor substrate IRS-1 defines a unique signal transduction protein. **Nature**, v. 352, n. 6330, p. 73–77, 4 jul. 1991.

SUTHERLAND, C.; O'BRIEN, R. M.; GRANNER, D. K. New connections in the regulation of PEPCK gene expression by insulin. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences**, v. 351, n. 1336, p. 191–199, 29 fev. 1996.

SVENDSEN, A. M. et al. Down-regulation of cyclin G2 by insulin, IGF-I (insulin-like growth factor 1) and X10 (AspB10 insulin): role in mitogenesis. **The Biochemical Journal**, v. 457, n. 1, p. 69–77, 1 jan. 2014.

TANIGUCHI, C. M.; EMANUELLI, B.; KAHN, C. R. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. **Nature Reviews. Molecular Cell Biology**, v. 7, n. 2, p. 85–96, fev. 2006.

TRAN, N. L.; SITIA, G. New players in non-alcoholic fatty liver disease induced carcinogenesis: lipid dysregulation impairs liver immune surveillance. **Hepatobiliary Surgery and Nutrition**, v. 5, n. 6, p. 511–514–514, 22 dez. 2016.

VARGAS, E.; JOY, N. V.; CARRILLO SEPULVEDA, M. A. Biochemistry, Insulin Metabolic Effects. In: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.

VECCHIO, I. et al. The Discovery of Insulin: An Important Milestone in the History of Medicine. **Frontiers in Endocrinology**, v. 9, 2018.



WHEELER, D. L.; YARDEN, Y. (EDS.). **Receptor Tyrosine Kinases: Structure, Functions and Role in Human Disease**. New York: Springer-Verlag, 2015.

WHITE, M. F. The IRS-signalling system: a network of docking proteins that mediate insulin action. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 182, n. 1–2, p. 3–11, maio 1998.

WHITE, M. F. Mechanisms of Insulin Action. In: SKYLER, J. (Ed.). . **Atlas of Diabetes: Fourth Edition**. Boston, MA: Springer US, 2012. p. 19–38.

WINTHEISER, G. A.; SILBERSTEIN, P. Physiology, Tyrosine Kinase Receptors. In: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.

ZHANG, W. et al. MAPK/ERK Signaling Regulates Insulin Sensitivity to Control Glucose Metabolism in *Drosophila*. **PLoS Genetics**, v. 7, n. 12, 29 dez. 2011.

ZHANG, X. et al. Unraveling the Regulation of Hepatic Gluconeogenesis. **Frontiers in Endocrinology**, v. 9, 2018.