



Life Metab | 陈帅/王宏宇研究团队揭示心肌胰岛素抵抗及糖尿病源性心肌病发病新机制

日期: 2022-08-02 浏览次数: 491

来源: BioArt

糖尿病源性心肌病 (Diabetic Cardiomyopathy) 是一种发生在糖尿病患者身上的进行性心脏病, 出现于糖尿病发病早期, 并随时间推移可发展成心衰【1】。该疾病是一种由多种因素引发的复杂疾病, 包括糖/脂毒性、氧化应激、离子紊乱等【2-4】。尽管研究表明糖尿病源性心肌病中心肌细胞钙离子稳态发生异常, 但目前尚不清楚其发生机理以及它在糖尿病源性心肌病发病过程中所起的作用。肌浆网/内质网ATP酶2a (SERCA2a) 是心肌细胞内肌浆网回收钙离子的主要钙泵, 它通过消耗ATP将钙离子由胞浆转运到肌浆网的内腔【5】。SERCA2a对维持心肌细胞钙稳态和心功能至关重要, 其活性及表达量的改变与心衰的发生、发展密切相关【5】。陈帅/王宏宇研究团队在前期工作中发现SERCA2a可被磷酸化激活, 其激活位点是苏氨酸484 (Thr484), 它受横纹肌特异表达蛋白激酶SPEG调控; 进一步研究还发现在心脏中胰岛素可以通过蛋白激酶PKB激活SPEG-SERCA2a通路, 进而调控心肌细胞钙离子稳态【6,7】。然而, SERCA2a磷酸化激活机制的在体功能以及其在心肌胰岛素抵抗和糖尿病源性心肌病发生发展中的作用仍不清楚。

2022年7月28日, 南京大学医学院模式动物研究所陈帅/王宏宇团队在Life Metabolism上在线发表题为 Impaired SERCA2a phosphorylation causes diabetic cardiomyopathy through impinging on cardiac contractility and precursor protein processing 的研究论文【8】。该研究发现了由SERCA2a磷酸化介导的心肌胰岛素抵抗与钙稳态失调之间的双向调节机制, 揭示了糖尿病源性心肌病发病早期的分子机制。

研究人员首先利用西式饮食饲喂方法制备了糖尿病源性心肌病小鼠模型, 发现西式饮食诱导的糖尿病源性心肌病小鼠中心功能受损伴随着心肌胰岛素抵抗和SERCA2a-Thr484磷酸化显著下降。为研究SERCA2a磷酸化受损对于心脏功能的影响, 研究人员制备了SERCA2aT484A点突变小鼠模型, 其中受胰岛素调控的Thr484被突变为不能磷酸化的丙氨酸。与同窝野生型小鼠相比, 突变小鼠全身的能量代谢状况无明显变化, 但其心脏功能显著下降, 心衰标志物Anp和Bnp表达上升。进一步的分析显示, SERCA2aT484A小鼠心肌细胞钙瞬变的振幅显著下降、钙回收时间延长; 并且其肌浆网的钙离子含量减少。这些数据说明SERCA2a-Thr484磷酸化受损可导致心肌细胞钙稳态异常, 进而引发心功能下降。

随后, 研究人员探究了SERCA2aT484A突变诱发的心肌细胞钙稳态异常是否会对胰岛素信号通路产生影响。有意思的是, 他们发现SERCA2aT484A突变小鼠的心肌细胞表现出胰岛素抵抗。而当用不同药物 (毒胡萝卜素或离子霉素) 处理细胞提高胞浆钙离子浓度时, 在多种细胞(HEK293, H9C2以及NRVC)中均可以引起胰岛素抵抗。背后的分子机制是, SERCA2a可以通过调节肌浆网钙离子回收来调控前体蛋白剪切酶FURIN的蛋白稳定性, 而后者可控制胰岛素受体的成熟从而影响心肌细胞的胰岛素敏感性。SERCA2a磷酸化激活受损导致FURIN降解, 降低成熟形式的胰岛素受体, 进而加重心肌胰岛素抵抗。

为深入探究SERCA2a-Thr484磷酸化在糖尿病源性心肌病发病中的作用, 研究人员对SERCA2aT484A小鼠及其同窝野生型对照进行西式饮食饲喂、诱导糖尿病源性心肌病。西式饮食饲喂会导致野生型对照小鼠心脏功能下降 (0-4月) 直至达到平台期 (4-6月) 并伴随着心肌细胞钙稳态失调。有意思的是, SERCA2aT484A小鼠心脏功能在西式饮食饲喂的第一个阶段 (0-2月) 并不会出现降低, 从第二阶段 (2-4月) 开始与野生型小鼠变化一致并最终达到平台期 (4-6月)。因为西式饮食可抑制SERCA2a-Thr484磷酸化, 所以西式饮食饲喂后野生型小鼠心肌细胞钙稳态与SERCA2aT484A小鼠不再有差异。以上数据表明, SERCA2a-Thr484磷酸化受损是西式饮食诱导的糖尿病源性心肌病早期发病的重要机制。

综上, 这一研究表明SERCA2a是心脏中胰岛素作用的重要介导因子, 其Thr484的磷酸化水平通过调控肌浆网钙回收将心脏收缩与前体蛋白的加工耦联起来, 进而维持正常的心脏功能。SERCA2a的磷酸化受损在心肌胰岛素抵抗与钙稳态失调之间起着双向作用, 是糖尿病源性心肌病发病早期的重要分子机制。该研究为糖尿病源性心肌病的早期干预提供了新的思路和潜在分子靶标。

南京大学医学院模式动物研究所副研究员全超博士为本文第一作者, 南京大学医学院模式动物研究所陈帅教授和王宏宇副教授为本文通讯作者。

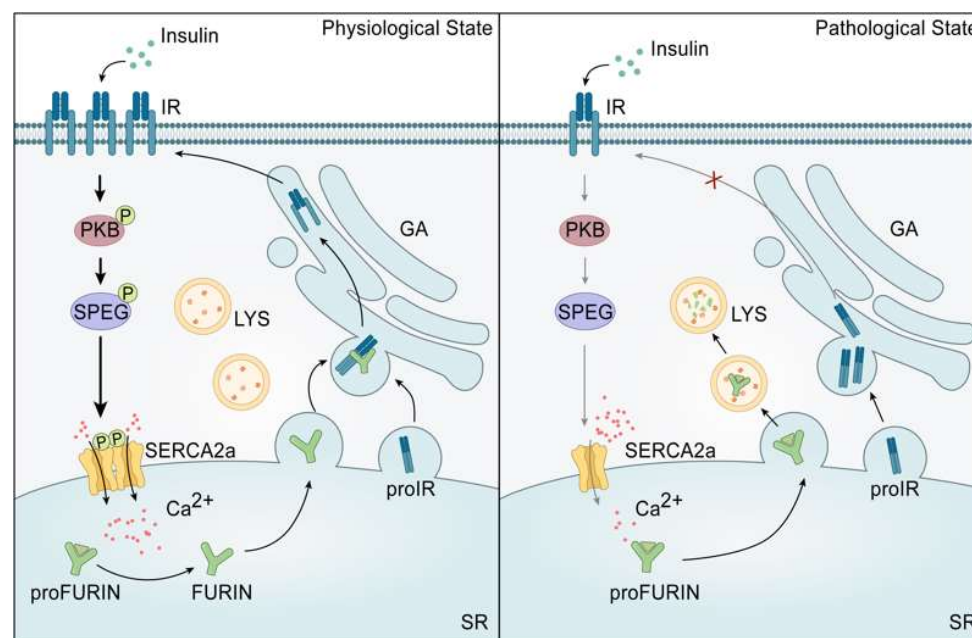


图1. 胰岛素-PKB-SPEG-SERCA2a通路在糖尿病源性心肌病发病中的作用 (引自Life Metab. Doi:10.1093/lifemeta/loac013)

原文链接: <https://doi.org/10.1093/lifemeta/loac013>

参考文献:

1. Boudina Sihem & Abel E. Dale. Diabetic Cardiomyopathy Revisited. *Circulation* 115, 3213–3223 (2007).
2. Bugger, H. & Abel, E. D. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia* 57, 660–671 (2014).
3. Ritchie, R. H. & Abel, E. D. Basic Mechanisms of Diabetic Heart Disease. *Circ. Res.* 126, 1501–1525 (2020).
4. Shah, M. S. & Brownlee, M. Molecular and Cellular Mechanisms of Cardiovascular Disorders in Diabetes. *Circ. Res.* 118, 1808–1829 (2016).
5. Gorski, P. A., Ceholski, D. K. & Hajjar, R. J. Altered myocardial calcium cycling and energetics in heart failure – a rational approach for disease treatment. *Cell Metab.* 21, 183–194 (2015).
6. Quan, C. et al. SPEG controls calcium reuptake into the sarcoplasmic reticulum through regulating SERCA2a by its second kinase-domain. *Circ. Res.* 124, 712–726 (2019).
7. Quan, C. et al. A PKB-SPEG signaling nexus links insulin resistance with diabetic cardiomyopathy by regulating calcium homeostasis. *Nat. Commun.* 11, 2186 (2020).
8. Quan, C. et al. Impaired SERCA2a phosphorylation causes diabetic cardiomyopathy through impinging on cardiac contractility and precursor protein processing. *Life Metab.* Doi: XX (2022).



微信公众号



官方抖音号



哔哩哔哩号

Copyright (c) 2016-2021 中国生物物理学会 版权所有

地址: 北京市朝阳区大屯路15号 (100101)

电话: 010-64889894/64887226

传真: 010-64889892

E-mail: bscoffice@bsc.org.cn (mailto:bscoffice@bsc.org.cn)

京ICP备05002793号-2 (<https://beian.miit.gov.cn>)

学术团体

=== 学术团体 ===

相关组织

中华人民共和国科学技术部