



Nature: 厦门大学林圣彩/张宸崧/邓贤明鉴定了二甲双胍的作用靶点

日期: 2022-02-24 浏览次数: 1042

来源: iNature

二甲双胍是处方最多的抗糖尿病药物, 已显示出其他益处, 例如抗衰老和抗癌作用。对于临床剂量的二甲双胍, AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 在其作用机制中起主要作用; 然而, 二甲双胍的直接分子靶点仍然未知。

2022年2月23日, 厦门大学林圣彩, 张宸崧及邓贤明共同通讯在 *Nature* 在线发表题为“Low-dose metformin targets the lysosomal AMPK pathway through PEN2”的研究论文, 该研究显示临床相关浓度的二甲双胍抑制溶酶体质子泵 v-ATP 酶, 这是葡萄糖饥饿后 AMPK 激活的中心节点。该研究合成了一种光活性二甲双胍探针, 并将 PEN2 (γ -分泌酶的一个亚基) 鉴定为二甲双胍的结合伙伴, 其解离常数在微摩尔水平。二甲双胍结合的 PEN2 与 ATP6AP1 (v-ATPase 的一个亚基) 形成复合物, 导致 v-ATPase 的抑制和 AMPK 的激活, 而不影响细胞 AMP 水平。

敲除 PEN2 或重新引入不结合 ATP6AP1 的 PEN2 突变体会减弱 AMPK 的激活。在体内, Pen2 的肝脏特异性敲除消除了二甲双胍介导的肝脏脂肪含量的降低, 而 Pen2 的肠道特异性敲除会削弱其降糖作用。此外, 在秀丽隐杆线虫中敲除 pen-2 可消除二甲双胍诱导的寿命延长。总之, 这些发现表明二甲双胍与 PEN2 结合并启动信号通路, 该通路通过 ATP6AP1 与溶酶体葡萄糖传感通路相交, 以激活 AMPK。这确保了二甲双胍在患者中发挥其治疗益处而没有明显的副作用。

二甲双胍是降低 2 型糖尿病患者血糖水平的常用一线药物。它还具有其他临床有益效果, 例如降低体重和肝脏脂肪含量, 以及降低服用该药的糖尿病患者的癌症发病率。将二甲双胍施用于各种生物, 包括线虫和小鼠, 也可以延长寿命。二甲双胍需要 OCT 家族的转运蛋白才能进入细胞, 这将其主要靶器官限制在肝脏、肾脏和肠道。已经提出了二甲双胍发挥其作用的各种作用机制。

二甲双胍可以抑制肝细胞线粒体电子传递链的复合物 I, 导致 ATP 减少, AMP 水平升高, 进而通过典型的腺嘌呤核苷酸依赖性机制激活 AMPK。增加的 AMP 还抑制果糖 1,6-双磷酸酶 1 和腺苷酸环化酶以阻断糖异生。二甲双胍也被提议用于改变细胞氧化还原状态, 从而增加 NAD⁺/NADH 比率并导致抑制糖异生底物的利用。二甲双胍还可以通过促进胰高血糖素样肽 1 (GLP-1) 的分泌在肠道中发挥降糖作用。

在已确定的二甲双胍的各种潜在效应器中, 代谢稳态的主控制器 AMPK 已被置于中心阶段。AMPK 通过磷酸化乙酰辅酶 A 羧化酶 1 (ACC1) 和 ACC2, 对于减轻接受慢性二甲双胍治疗的糖尿病小鼠的肝脂肪变性和动脉粥样硬化是必不可少的。AMPK 的十二指肠激活对于 L 细胞中 GLP-1 的分泌至关重要, 并且是口服给药时二甲双胍的急性降糖作用所必需的。此外, 二甲双胍介导的秀丽隐杆线虫衰老延迟是通过 AMPK 依赖性机制实现的。

人们普遍认为, 二甲双胍通过抑制线粒体电子传递链的复合物 I 来激活 AMPK, 这会损害 ATP 合成, 进而增加 AMP/ATP 和 ADP/ATP 比率。然而, 只有在小鼠高剂量二甲双胍后才能观察到能量水平的降低 (口服 ≥ 250 mg kg⁻¹, 其在 1-2 h 后产生 125-150 μ M 的峰值血浆浓度, 此后迅速下降)。相比之下, 据报道, 服用标准临床剂量 1.5-2 g per (Glucophage, 0.5 g, 每天 3 次或每天 4 次) 的患者血浆二甲双胍浓度仅为 5-30 μ M, 这可能不足以增加 AMP/ATP 和 ADP/ATP 比率。因此, 有必要探索临床相关剂量的二甲双胍如何激活 AMPK。

该研究显示临床相关浓度的二甲双胍抑制溶酶体质子泵 v-ATP 酶, 这是葡萄糖饥饿后 AMPK 激活的中心节点。该研究合成了一种光活性二甲双胍探针, 并将 PEN2 (γ -分泌酶的一个亚基) 鉴定为二甲双胍的结合伙伴, 其解离常数在微摩尔水平。二甲双胍结合的 PEN2 与 ATP6AP1 (v-ATPase 的一个亚基) 形成复合物, 导致 v-ATPase 的抑制和 AMPK 的激活, 而不影响细胞 AMP 水平。

敲除 PEN2 或重新引入不结合 ATP6AP1 的 PEN2 突变体会减弱 AMPK 的激活。在体内, Pen2 的肝脏特异性敲除消除了二甲双胍介导的肝脏脂肪含量的降低, 而 Pen2 的肠道特异性敲除会削弱其降糖作用。此外, 在秀丽隐杆线虫中敲除 pen-2 可消除二甲双胍诱导的寿命延长。总之, 这些发现表明二甲双胍与 PEN2 结合并启动信号通路, 该通路通过 ATP6AP1 与溶酶体葡萄糖传感通路相交, 以激活 AMPK。这确保了二甲双胍在患者中发挥其治疗益处而没有明显的副作用。

参考消息: <https://www.nature.com/articles/s41586-022-04431-8>



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

