

二甲双胍可以影响745种蛋白活性，难怪它抗癌抗衰老

发布时间: 2018-12-19 14:14:11 分享到:

二甲双胍被誉为神药，但它依旧神秘。

大量的研究证实二甲双胍能降糖、防癌抗癌，甚至还能抗衰老、抗雾霾；但遗憾的是，这些功效背后的分子机制至今鲜为人知。

近日，加拿大蒙特利尔大学的Stephen W. Michnick教授团队，凭借他们开发的一项新技术，让我们得以一窥二甲双胍在分子层面对生命体的神奇影响。

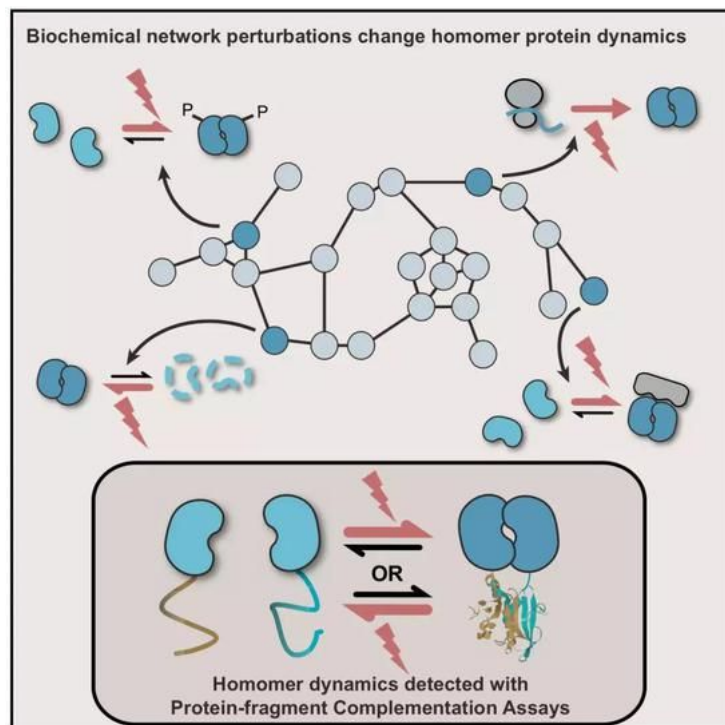
基于这项技术，他们发现二甲双胍至少能影响745种蛋白的活性，而这些蛋白按照功能分属代谢、信号传递、转运等4大类。在一定程度上，让我们明白了二甲双胍兼具降糖、防癌抗癌和延缓衰老的原因。他们的这项研究成果刊登在顶级期刊《细胞》杂志上。

从1656年，英国植物学家兼医生Culpeper首次报道山羊豆能降血糖[2]；到1922年，爱尔兰化学家首次合成出二甲双胍[3]；再到2011年，二甲双胍被列入世界卫生组织基本药物清单[4]。

二甲双胍已经成为全世界处方量最大的口服降糖药。不过，二甲双胍进入人体之后，结合的靶点到底是啥，目前还不清楚，有研究说可能是单靶点，有研究说应该是多靶点[5]。

搞不清楚药物的作用靶点，就不能深入地认识疾病，难以开发更加有效的药物。其实啊，目前不少药物都面临这样的问题。

Michnick教授团队认为，目前的技术手段都不好使啊。于是他们基于蛋白片段互补分析（PCA）技术，开发了“同源物动力学”蛋白片段互补分析（hdPCA）技术。



蛋白在细胞内的命运，以及hdPCA

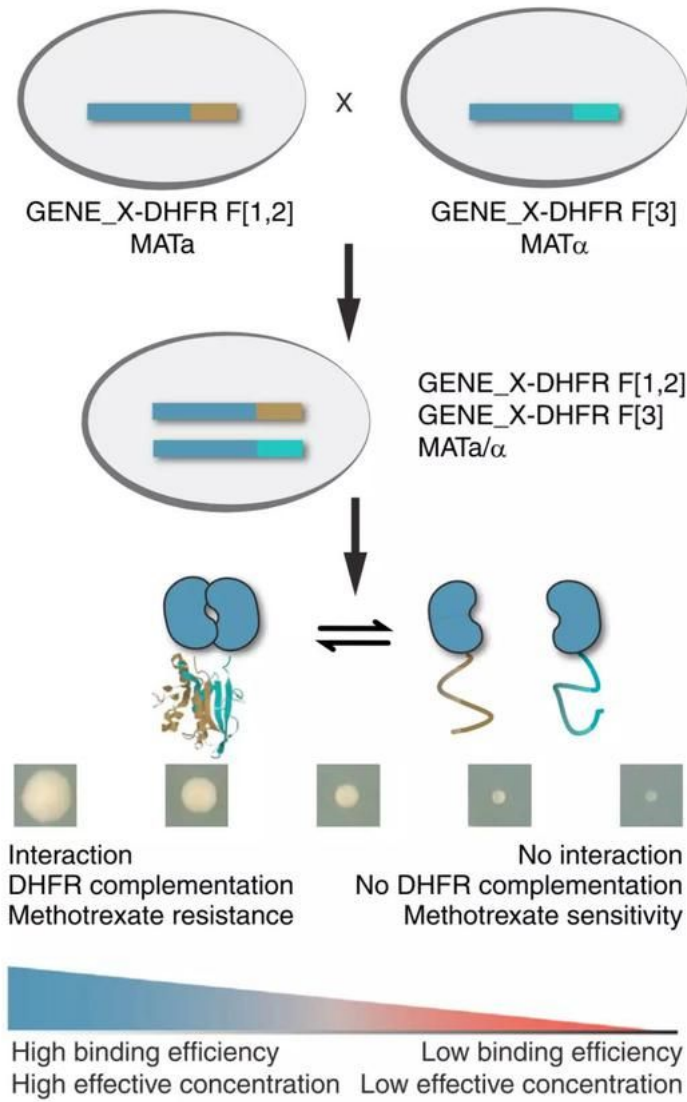
这个技术看名字挺复杂，实际上啊，也确实非常复杂。

简单来说，是这样的。在自然界中啊，有些蛋白质比较独特，把它切成两段，这两段都没有功能，一旦这两段蛋白相遇，它们就会结合在一起，组成完整蛋白，对应的功能就会恢复正常。这就是所谓的蛋白片段互补。

例如，对细胞存活和增殖至关重要，催化二氢叶酸还原成四氢叶酸，为嘌呤和胸苷酸合成提供前体的二氢叶酸还原酶（dihydrofolate reductase, DHFR）。

如果奇点糕想研究某两个蛋白质（X和Y）之间是否有相互作用，我可以在DHFR已经缺失的细菌里，把DHFR的前半截连在X上，把DHFR的后半截连在Y蛋白上，然后在培养基里加入二氢叶酸。你应该已经猜到了。如果这个细菌活下来了，那就说明，X蛋白和Y蛋白勾搭在一起了，DHFR的功能恢复了；如果细菌都死了，那就说明X蛋白和Y蛋白没有结合。

这个就是蛋白片段互补分析（PCA）技术了。



先看看hdPCA的技术原理，再看后文

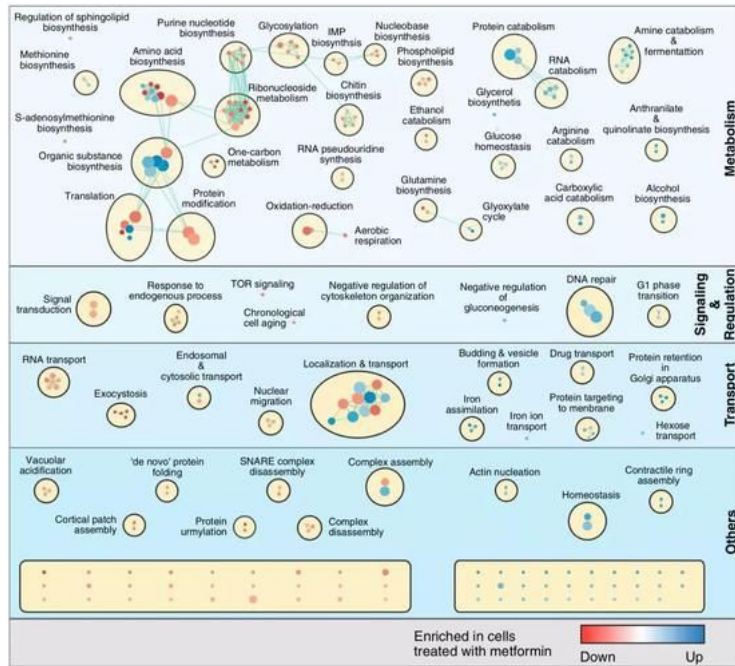
不过呢，Michnick教授团队要研究的不是蛋白质之间的相互作用，而是在药物的处理下，单个蛋白质的状态。所以他们对PCA技术做了改进，将报告基因的两段都连在同一个蛋白上，然后通过有性生殖获得杂合子（如上图）。如果某种蛋白起作用需要自身聚合，那么这种聚合就会让细胞生存；如果这个蛋白发挥作用恰巧不需要自身聚合，那么就死亡。

你可能也看出来了，这种方法会漏掉那些发挥作用不需要聚合的蛋白。当然这就是这个方法的缺陷，不过有研究表明，生物体内的蛋白复合物比例可能并不低，有些生物至少有50%的蛋白质要形成同源聚合物[6]。

技术平台在酵母体内搭建好之后，研究人员首先用免疫抑制剂雷帕霉素作为检验平台可靠性的药物。这个药物不仅作用靶点明确，而且还有比较齐全的数据库可以用来验证这个平台的分析结果[7]。

雷帕霉素的分析结果不仅验证了hdPCA平台的可靠性，并且还发现蛋白片段互补信号低，也就是某个蛋白形成同源聚合体的能力弱，与蛋白活性降低相关；反之，与蛋白活性增强相关。

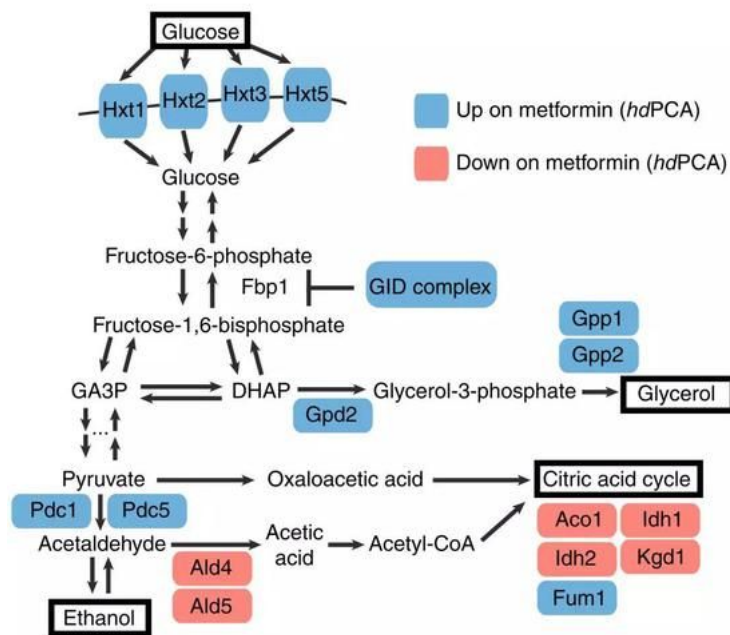
这些研究成果，为研究靶点不明确的二甲双胍奠定了良好的基础。



四大板块儿的众多蛋白活性受影响

当研究人员用二甲双胍来筛选时，他们发现有342个蛋白的信号增强，403个蛋白的信号减弱。研究人员把这745个蛋白分成了代谢、信号传导和调节、转运和其他过程等4大类。

从糖代谢的角度而言，之前有研究表明，二甲双胍可以刺激细胞摄取葡萄糖，降低糖异生和细胞呼吸能力，并增加甘油和乳酸的浓度[8]。hdPCA筛选显示，参与葡萄糖转运的蛋白信号增加，降解糖异生酶的蛋白信号增加，以及甘油和乙醇生产的酶信号增加；而柠檬酸循环和氧化磷酸化相关的蛋白hdPCA信号降低。这与之前的发现相吻合。



看看这个图，二甲双胍几乎影响了糖代谢通路上的大部分蛋白（蓝色代表活性增强，红色代表活性被抑制），让糖“有去无回”

从衰老和癌症的角度而言。二甲双胍处理之后，与衰老有关的蛋白hdPCA信号降低，这与之前在长寿酵母中观察到的结果一致。而且，促进乳腺癌的TOR通路信号也降低，说明也受到了二甲双胍的抑制。有趣的是，二甲双胍似乎可以促进DNA的修复，因为与DNA修复相关的蛋白信号显著升高。看来，二甲双胍抗癌防癌是有依据的。

最后，让研究人员感到惊喜的是，二甲双胍对细胞铁代谢的影响。从hdPCA信号的变化来看，二甲双胍似乎导致细胞表现出全面的铁缺乏现象。实际上，在铁被限制的情况下，研究人员已经在多种生物中观察到呼吸能力降低、葡萄糖摄取增加、甘油产量增加、TOR途径抑制、寿命增加和DNA修复激活。这也暗示，铁代谢途径，可能是二甲双胍作用的重要靶点。

总之，Michnick教授团队的这项研究，让我们对二甲双胍之神，有了一定的认识。后面想要进一步研究二甲双胍对具体疾病的作用机制，这个研究里面有丰富的材料值得去挖掘。

[联系我们](#) | [人才招聘](#)

© 版权所有 中国实验动物学会 京ICP备14047746号 京公网安备11010502026480

地址: 北京市朝阳区潘家园南里5号 (100021) 电话: 010 - 67776816 传真: 010 - 67781534 E-mail: calas@cast.org.cn

技术支持: 山东瘦课网教育科技股份有限公司

| [站长统计](#)

