

点击搜索

高级搜索

肖瑞平教授研究组在《自然》(Nature)发表论文 报道胰岛素抵抗核心分子MG53

日期: 2013-02-04 信息来源: 北京大学分子医学研究所

北京大学分子医学研究所肖瑞平研究组发现一种心肌与骨骼肌特异性表达的蛋白MG53是早期胰岛素抵抗形成的关键分子, 此研究阐明了II型糖尿病的始发机制, 从而进一步寻找有效的预防与治疗的干预靶点。目前该工作已于1月27日在线发表于《Nature》杂志

骨骼肌是人体内最大的器官, 其对血糖的清除作用占到体内胰岛素依赖性葡萄糖摄取的70~90%, 骨骼肌对血糖的利用异常会对机体的代谢产生重大影响。我们发现, MG53能够通过泛素-蛋白酶体途径降解细胞膜上的胰岛素受体(IR)以及受体下游的胰岛素受体底物1(IRS1), 抑制骨骼肌胰岛素信号传导, 进而产生胰岛素抵抗。进一步研究发现, 在多种代谢综合症的动物模型, 如高脂诱导的代谢综合症小鼠模型、高血压大鼠模型、灵长类代谢综合症模型中, 骨骼肌的MG53蛋白水平都异常增高, 更为重要的是在人类肥胖病人的骨骼肌中MG53蛋白水平也明显增高。

在MG53高表达的转基因小鼠中, MG53蛋白的高表达能够引起胰岛素抵抗及代谢紊乱; 与之相反, MG53基因敲除能够在长期高脂喂养的条件下, 防止胰岛素抵抗、代谢综合症以及心血管并发症。这种保护机制是通过抑制胰岛素受体以及IRS1的降解, 维持正常的胰岛素信号通路而达成的。

尤为重要的是, 在高脂诱导的代谢综合症模型中, 骨骼肌MG53蛋白水平很早就明显升高, 使得骨骼肌最先发生胰岛素抵抗, 而此时, 肝脏以及脂肪组织还未发生明显病变。因此, 我们认为在胰岛素抵抗的发生发展过程中, 骨骼肌中MG53的异常高表达是先于其它器官的, 是全身性代谢紊乱和心血管并发症的重要始发机制。

总之, 该工作首次揭示了MG53是抑制骨骼肌胰岛素敏感性的强有力的调节因子, MG53介导的对胰岛素信号通路的抑制更是造成全身胰岛素抵抗和代谢障碍的核心机制。对MG53的研究揭示了代谢综合症的新的发病机制。在后续的工作中, 将以MG53为靶点, 进行新药研发, 期待为肥胖及II型糖尿病等代谢综合症的治疗提供新的治疗药物和干预措施。

北京大学分子医学研究所肖瑞平和曹春梅是文章的通讯作者。北京大学医学部心血管病研究所宋瑞生、北京大学分子医学研究所彭薇和张岩是共同第一作者。

编辑: 拉丁

文章链接:

<http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/full/nature11834.html>

[打印页面] [关闭页面]

转载本网文章请注明出处

友情链接

合作伙伴



[本网介绍](#) | [设为首页](#) | [加入收藏](#) | [校内电话](#) | [诚聘英才](#) | [新闻投稿](#)

投稿地址 E-mail: xinwenzx@pku.edu.cn 新闻热线: 010-62756381
北京大学新闻中心 版权所有 建议使用1024*768分辨率 技术支持: 方正电子