

胰高血糖素样肽 1 类似物调节胰岛素分泌细胞增殖和功能的细胞信号通路研究进展

郭莉霞, 刘建辉*, 陈刚, 邓小红

(重庆工商大学药物化学与化学生物学研究中心, 重庆 400067)

摘要: 胰岛素分泌细胞的功能紊乱是糖尿病早期的病理学特征。胰高血糖素样肽 1 (GLP1) 是由肠黏膜 L 细胞分泌和葡萄糖浓度依赖的多肽类激素, 它能够刺激胰岛素的基因表达、蛋白质合成和分泌; 最重要的是, GLP1 作为一种生长因子, 可促进胰岛素分泌细胞增殖, 并抑制其凋亡, 增加其数量, 增强其功能。其机制包括多条胞内信号通路, 如通过激活 GLP1 受体激活蛋白激酶 A 和直接被 cAMP 活化的交换蛋白, 或通过 GLP1 受体由表皮生长因子 β 细胞素 (β -cellulin) 或基质金属蛋白酶反式激活表皮生长因子受体并增加 Wnt 信号通路因子等。本文综述了近年来 GLP1 及其类似物调节胰岛素分泌细胞增殖和功能信号通路的研究进展。

关键词: 胰高血糖素样肽 1; 胰岛素分泌细胞; 细胞增殖; 信号传导

中图分类号: Q25, R963

文献标识码: A

文章编号: 1000-3002(2009)04-0308-04

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2009.04.002

糖尿病是最常见且危害性最严重的慢性疾病之一。在非胰岛素依赖型糖尿病发病初期, 胰岛素分泌细胞通过增加细胞数量和胰岛素的分泌来补偿机体增加的代谢需求, 最终导致胰岛素分泌细胞数量的减少和功能的损伤, 以胰岛素抵抗和功能失代偿为特征^[1]。以往以促进胰岛素分泌治疗糖尿病的药物均具有副作用, 如低血糖、心血管损伤和胃肠道不适等。因此, 增加胰岛素分泌细胞的数量和改善其功能成为治疗非胰岛素依赖型糖尿病的策略之一^[2]。

胰高血糖素样肽 1 (glucagon-like peptide 1, GLP1) 是由肠黏膜内分泌 L 细胞受营养刺激而分泌的多肽类激素。临床研究显示, GLP1 及其类似物在非胰岛素依赖型糖尿病的治疗中具有潜在的应用价值^[3], 可通过增加胰岛素分泌和抑制胰高血糖素释放, 调节营养代谢和清除营养素^[4]。最重要的是, GLP1 可促进胰岛素分泌细胞增殖, 并抑制其凋亡, 增加胰岛素分泌细胞的数量, 提高其功能, 有可能成为治疗糖

尿病的一种新型药物。因此, 阐明其促进胰岛素分泌细胞存活和增殖的细胞信号通路具有重要意义。

1 胰岛素分泌细胞 GLP1 受体信号通路

GLP1 受体选择性地定位在胰腺组织中。在正常大鼠和小鼠的胰腺组织中, GLP1 受体 mRNA 仅存在于胰岛素分泌细胞中, GLP1 受体蛋白的分布几乎与胰岛素分布相同。人胰腺中也存在相似的分布, 但是 GLP1 受体的表达更多受到不同人群自身胰岛素免疫反应的影响^[5]。GLP1 受体属于 G 蛋白耦联受体亚家族, 与激动型 G 蛋白 (stimulatory heterotrimeric G protein, Gs) 相连, 当 GLP1 与其受体结合后, 激活腺苷酸环化酶 (adenylate cyclase, AC), 引起胞内环腺苷酸 (cyclic AMP, cAMP) 增加, cAMP 进一步激活下游的效应蛋白包括蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 和直接被 cAMP 活化的交换蛋白 (exchange protein directly activated by cAMP, EPAC)。 β 细胞中 GLP1 激活 Ca^{2+} 信号通路和胰岛素释放就是经由 PKA 和 EPAC 途径^[6-7]。PKA 增加 cAMP 应答元件结合蛋白 (cAMP response element binding, CREB) 的转录活性, 上调胰岛素受体底物 2 (insulin receptor substrate 2, IRS2) 表达。但是也有研究显示, 生理浓度的 GLP1 ($1 \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 刺激胰岛素分泌并未经 cAMP 依赖的 PKA 途径^[8]。

另外, GLP1 受体经由表皮生长因子 β 细胞素 (β -cellulin) 或基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 反式激活表皮生长因子受体 (epithelial growth factor receptor, EGFR)^[9], EGFR 激活磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 及其下游的 PKB/Akt 和丝裂原活化蛋白激酶 P38 (mitogen-activated protein kinase P38, P38 MAPK)^[9-10]。被激活的 Akt 可以阻止叉头转录因子 O1 (forkhead box O1, FoxO1) 进入细胞核内, 产生细胞核排斥, 进而解除 FoxO1 对胰腺-十二指肠同源框 1 (pancreatic duodenal homeobox-1, Pdx1) 和 FoxA2 的抑制作用。胰岛素分泌细胞特异性的转录因子 Pdx1 能够调节影响胰岛素分泌细胞功能的一些重要的基因的表达, 如胰岛素、葡萄糖激酶和葡萄糖转运子 2。GLP1 还可以通过上调抗凋亡蛋白板层素相关多肽 2 (lamin associated polypeptide 2) 和 Bcl-2, 激活核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 启动子的活性, 促进胰岛素分泌细胞的存活 (图 1)。

1.1 胰岛素分泌细胞的增殖

GLP1 体外能够显著促进胰岛素分泌细胞的增殖^[9-10], 改善胰岛部分切除的非胰岛素依赖型糖尿病大鼠模型

收稿日期: 2009-03-03 接受日期: 2009-06-08

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30600813); 教育部新世纪优秀人才支持计划资助项目 (NCET-07-0913)

作者简介: 郭莉霞 (1979-), 女, 重庆市人, 博士研究生, 研究方向为中药有效成分的药理学。

* 联系作者 E-mail: mglx5794@ctbu.edu.cn Tel/Fax: (023) 62769652

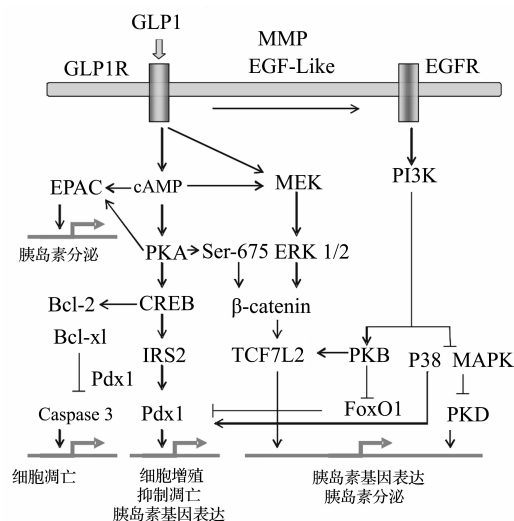


图 1. 胰高血糖素样肽 1 (GLP1) 类似物调节胰岛素分泌细胞增殖和功能的细胞信号通路。 PKA: 蛋白激酶 A; EPAC: 直接被 cAMP 活化的交换蛋白; CREB: cAMP 应答元件结合蛋白; IRS2: 胰岛素受体底物 2; MMP: 基质金属蛋白酶; EGFR: 表皮生长因子受体; PI3K: 磷脂酰肌醇 3 激酶; P38MAPK: 丝裂原活化蛋白激酶 P38; FoxO1: 叉头转录因子 O1; Pdx1: 胰腺-十二指肠同源框 1; caspase 3: 胱天蛋白酶 3; TCF7L2: 转录因子 7 类似物 2; MEK: 丝裂原活化蛋白激酶的激酶; ERK: 细胞外信号调节激酶; β -catenin: β -联蛋白。

的症状^[11]。大量的遗传学和药理学实验表明, GLP1 能反式激活 EGFR, 依次激活 PI3K 及其下游效应分子 Akt 和 P38 MAPK, 从而促进胰岛素分泌细胞的生长^[12-13]。2009 年 Sumara 等^[14]报道了 P38 δ -PKD 通路是调节胰岛素分泌活性与胰岛素分泌细胞存活的关键信号传导通路, P38 δ 能催化抑制 PKD1 的磷酸化作用, 借此减弱胰岛素的分泌活性。也有研究表明, 胞内 cAMP 含量的增加促使 IRS2 基因表达上调, 在 GLP1 促进胰岛素分泌细胞生长的信号通路中发挥重要的作用^[15]。

研究表明, GLP1 能够通过 Akt 介导的通路抑制转录因子 FoxO1 的活性。而且, 在胰岛素分泌细胞核内固定表达 FoxO1 的转基因小鼠中, 肠促胰岛素类似物激动肽-4 (exendin-4) 未表现出促进胰岛素分泌细胞增殖的作用^[16], 由此表明 FoxO1 介导了胰岛素分泌细胞的增殖和存活。另外, GLP1 能够上调 FoxO1 的作用靶点 Pdx1 和 FoxA2 的表达^[17], 并且在突变的 FoxO1 持续表达的细胞中, Pdx1 和 FoxA2 的表达也被抑制。而 Pdx1 是内分泌胰腺细胞系的决定因子, 和其他转录因子共同调控胰岛素的组织特异性表达^[18]。其他转录因子均通过 Pdx1 发挥作用。体内实验也发现, 激动肽-4 作用于特异性敲除 Pdx1 基因的大鼠, 胰岛素分泌细胞的数量并未增加^[19]。上述结果表明, Pdx1 对 GLP1 促进胰岛素分泌细胞增殖和存活具有重要的作用。Pdx1 也是葡萄糖敏感的转录因子, 葡萄糖通过 PI3K 通路诱导 Pdx1 核转位, 触发 Pdx1 的磷酸化, 增加胰岛素基因的表达。

1.2 胰岛素分泌细胞的存活

胰岛素分泌细胞的增殖在一定程度上得益于胰岛素分

泌细胞的有效存活。Toyoda 等^[20]研究发现, GLP1 通过抑制移植的胰岛细胞凋亡来保护胰岛素分泌细胞。GLP1 及其类似物在一些啮齿类动物模型上具有抗凋亡作用。激动肽-4 能够延迟 db/db 小鼠糖尿病的发生, 其机制主要是抑制胰岛素分泌细胞凋亡, 从而保证胰岛素分泌细胞的数量^[21]。另外, 给 Zucker 糖尿病小鼠内源性的 GLP1 可促进细胞生长, 抑制其凋亡, 降低胱天蛋白酶 3 (caspase 3) 的表达^[22]。GLP1 受体基因敲除大鼠胰岛素分泌细胞死亡率增加, 高血糖症更加严重^[23]。

体外研究表明, GLP1 具有抗胰岛素分泌细胞凋亡的活性。GLP1 通过 cAMP 和 PI3K 信号途径阻止过氧化氢引起的氧化应激反应和高脂高糖诱导的毒性反应^[24]。这些发现对于 GLP1 保护糖尿病患者胰岛素分泌细胞免受体内高脂高糖毒性影响有重要的临床意义。研究还发现, GLP1 通过增加抗凋亡蛋白 Bcl-2 和其家族成员 Bcl-x1 的表达来增加胰岛素分泌细胞的存活。

2 胰岛素分泌细胞中 Wnt 信号通路

经典 Wnt 通路是在没有 Wnt 信号时, 细胞质内 β 联蛋白 (β -catenin) 与轴抑制蛋白 (axis inhibition protein, Axin)、结肠癌抑制因子 (adenomatous polyposis coli, APC)、蛋白质磷酸酶 2A (phosphatases 2A, PP2A)、糖原合酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β) 和泛素连接酶复合体 E3 的亚单位 β -转导重复相容蛋白 (β -transducin repeat-containing proteins, β -TrCP) 形成复合物后被磷酸化, 并且通过 β -TrCP 的泛肽化, 进一步被蛋白酶所降解。当 Wnt 蛋白与其受体卷曲蛋白 (frizzled protein) 结合以某种方式激活胞质内的蓬乱蛋白 (dishevelled protein), 使它在基于 Axin/APC/GSK3 β 的 β 联蛋白降解复合物中抑制了 GSK3 β 活性, 从而抑制 β 联蛋白被磷酸化后的泛肽化降解, 导致 β 联蛋白在胞质内稳定地累积, 并使得细胞核内的 β 联蛋白大大增加, 与含有 DNA 结合基元蛋白 (high mobility group box) 的转录因子淋巴样增强因子 1/T 细胞因子 (lymphocyte enhancer binding factor 1/T cell factor) 家族成员结合, 进一步影响下游基因的转录调控。

Wnt 信号途径对胰腺细胞的发育和功能的影响尚未阐明。目前已经明确, Wnt 信号通路中的蛋白及其受体卷曲蛋白基因在胰腺间质细胞和上皮细胞中表达。敲除胰腺上皮细胞中的 β 联蛋白基因导致胰腺细胞数量减少; 如果抑制 β 联蛋白的降解, 使其在细胞内稳定的积累, 可以促进早期胚胎胰腺的形成, 并可使出生后胰腺增大, 促进机体器官发育^[25]。体外实验中, 加入 Wnt3a 培养胰岛素分泌细胞, 控制条件使 β 联蛋白过度表达, 则胰岛素分泌细胞的增殖增加^[26]。研究还报道, Wnt 信号通路和 G 蛋白耦连受体信号通路之间是有交叉的^[27]。直接用鸟苷 5'-O-(γ -硫) 三磷酸四锂盐激活 G 蛋白受体会破坏 GSK3 β -Axin2 复合物, 稳定 β 联蛋白的活性^[28]。甲状旁腺素可以经由 cAMP/PKA 途径激活 Wnt 信号通路^[29]。另外, Wnt 信号途径中的转录因子 7 类似物 2 (transcription factor 7-like 2, TCF7L2) 是 GLP1 从 L 细胞分泌的必需因子, 而且 TCF7L2 的表达和胰岛素表达呈

显著的正相关,而和葡萄糖刺激的胰岛素分泌呈负相关^[30]。通过高血糖钳夹和 GLP1 注入技术研究 GLP1 诱导的胰岛素分泌,发现 TCF7L2 变异型基因携带者 GLP1 诱导的第一时相和第二时相胰岛素分泌均显著降低,表明 TCF7L2 变异型基因可能是通过影响 GLP1 信号途径来降低胰岛素分泌的^[31]。

最近,Liu 等^[32]研究小组发现,GLP1 及其类似物激动肽-4 能够激活分离的小鼠胰岛细胞和胰岛素分泌细胞株 INS-1 TCF7L2 依赖的 Wnt 信号通路,而且被激活的这个信号通路参与了胰腺细胞的存活。在这个信号中,GLP1 和激动肽-4 是通过与 GLP1 受体相结合而促发了下游的 PKA,并未经过 GLP1/GLP1R/EGFR/PI3K 这条途径,而是激活了 Akt 和丝裂原活化蛋白激酶/细胞外调节激酶(mitogen-activated protein kinase/extracellular regulated kinase),而且 β 联蛋白和 TCF7L2 对 GLP1 介导的转录和胰岛素分泌细胞的增殖具有非常重要的作用。另外,PKA 能够直接或间接地通过 Akt 稳定和维持 β 联蛋白的活性^[33];在 INS-1 细胞中,激动肽-4 通过增强 PKA 磷酸化 β 联蛋白的 Ser-675 位点稳定了 β 联蛋白的活性^[32]。

3 结语

GLP1 及其类似物能够改善胰岛素分泌细胞的功能,维持胰岛素分泌细胞的数量,这对于非胰岛素依赖型糖尿病的治疗具有重要的临床意义。目前更重要的是要进一步阐明 GLP1 及其类似物在胰岛素分泌细胞上的作用是否长效,这也是解决 GLP1 在体内易被二肽基肽酶IV降解的因素之一^[34]。另外,Klinger 等^[35]认为,无论是体内还是体外研究,GLP1 对于增加胰岛素分泌细胞数量的影响还很小,胰岛素分泌细胞自身产生某些机制会限制 GLP1 的作用,阻止 GLP1 诱导的细胞存活。因此,探讨 GLP1 的作用机制是进一步了解并扩大其应用的关键。

4 参考文献:

- [1] Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. beta-Cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2003, **52**(1):102-110.
- [2] Cerasi E. Insulin production, insulin secretion and type 2 diabetes: β -cell at the core of the problem[J]. *Chin J Endocrinol Metab* (中华内分泌代谢杂志), 2005, **21**(3):194-198.
- [3] Holst JJ, Orskov C. The incretin approach for diabetes treatment: modulation of islet hormone release by GLP-1 agonism[J]. *Diabetes*, 2004, **53**(Suppl 3):S197-S204.
- [4] Gutniak M, Orskov C, Holst JJ, Ahrén B, Efendic S. Antidiabetogenic effect of glucagon-like peptide-1 (7-36)amide in normal subjects and patients with diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 1992, **326**(20):1316-1322.
- [5] Tornehave D, Kristensen P, Rømer J, Knudsen LB, Heller RS. Expression of the GLP-1 receptor in mouse, rat, and human pancreas[J]. *J Histochem Cytochem*, 2008, **56**(9):841-851.
- [6] Fridlyand LE, Harbeck MC, Roe MW, Philipson LH. Regulation of cAMP dynamics by Ca^{2+} and G protein-coupled receptors in the pancreatic beta-cell: a computational approach[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, **293**(6):C1924-C1933.
- [7] Kang G, Chepurny OG, Holz GG. cAMP-regulated guanine nucleotide exchange factor II (Epac2) mediates Ca^{2+} -induced Ca^{2+} release in INS-1 pancreatic beta-cells[J]. *J Physiol*, 2001, **536**(Pt 2):375-385.
- [8] Shigeto M, Katsura M, Matsuda M, Ohkuma S, Kaku K. Low, but physiological, concentration of GLP-1 stimulates insulin secretion independent of the cAMP-dependent protein kinase pathway[J]. *J Pharmacol Sci*, 2008, **108**(3):274-279.
- [9] Doyle ME, Egan JM. Mechanisms of action of glucagon-like peptide 1 in the pancreas[J]. *Pharmacol Ther*, 2007, **113**(3):546-593.
- [10] Miettinen P, Ormio P, Hakonen E, Banerjee M, Otonkoski T. EGF receptor in pancreatic beta-cell mass regulation[J]. *Biochem Soc Trans*, 2008, **36**(Pt 3):280-285.
- [11] Stoffers DA, Kieffer TJ, Hussain MA, Drucker DJ, Bonner-Weir S, Habener JF, et al. Insulinotropic glucagon-like peptide 1 agonists stimulate expression of homeodomain protein IDX-1 and increase islet size in mouse pancreas[J]. *Diabetes*, 2000, **49**(5):741-748.
- [12] Buteau J, El-Asaad W, Rhodes CJ, Rosenberg L, Joly E, Prentki M. Glucagon-like peptide-1 prevents beta cell glucolipotoxicity[J]. *Diabetologia*, 2004, **47**(5):806-815.
- [13] Wang Q, Li L, Xu E, Wong V, Rhodes C, Brubaker PL. Glucagon-like peptide-1 regulates proliferation and apoptosis via activation of protein kinase B in pancreatic INS-1 beta cells[J]. *Diabetologia*, 2004, **47**(3):478-487.
- [14] Sumara G, Formentini I, Collins S, Sumara I, Windak R, Bodenmiller B, et al. Regulation of PKD by the MAPK p38 δ in insulin secretion and glucose homeostasis[J]. *Cell*, 2009, **136**(2):235-248.
- [15] Jhala US, Canettieri G, Screaton RA, Kulkarni RN, Krajewski S, Reed J, et al. cAMP promotes pancreatic beta-cell survival via CREB-mediated induction of IRS2[J]. *Genes Dev*, 2003, **17**(13):1575-1580.
- [16] Buteau J, Spatz ML, Accili D. Transcription factor FoxO1 mediates glucagon-like peptide-1 effects on pancreatic beta-cell mass[J]. *Diabetes*, 2006, **55**(5):1190-1196.
- [17] Buteau J, Shlien A, Foisy S, Accili D. Metabolic diapause in pancreatic beta-cells expressing a gain-of-function mutant of the forkhead protein Foxo1[J]. *J Biol Chem*, 2007, **282**(1):287-293.
- [18] Ohneda K, Ee H, German M. Regulation of insulin gene transcription[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2000, **11**(4):227-233.
- [19] Li Y, Cao X, Li LX, Brubaker PL, Edlund H, Drucker DJ. beta-Cell Pdx1 expression is essential for the glucoregulatory, proliferative, and cytoprotective actions of glucagon-like peptide-1[J]. *Diabetes*, 2005, **54**(2):482-491.
- [20] Toyoda K, Okitsu T, Yamane S, Uonaga T, Liu X, Harada N, et al. GLP-1 receptor signaling protects pancreatic beta cells in intraportal islet transplant by inhibiting apoptosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, **367**(4):793-798.
- [21] Wang Q, Brubaker PL. Glucagon-like peptide-1 treatment delays the onset of diabetes in 8 week-old db/db mice[J]. *Diabetologia*,

- 2002, **45**(9):1263–1273.
- [22] Farilla L, Hui H, Bertolotto C, Kang E, Bulotta A, Di Mario U, *et al.* Glucagon-like peptide-1 promotes islet cell growth and inhibits apoptosis in Zucker diabetic rats [J]. *Endocrinology*, 2002, **143**(11):4397–4408.
- [23] Li Y, Hansotia T, Yusta B, Ris F, Halban PA, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptor signaling modulates beta cell apoptosis [J]. *J Biol Chem*, 2003, **278**(1):471–478.
- [24] Hui H, Nourparvar A, Zhao X, Perfetti R. Glucagon-like peptide-1 inhibits apoptosis of insulin-secreting cells via a cyclic 5'-adenosine monophosphate-dependent protein kinase A- and a phosphatidylinositol 3-kinase-dependent pathway [J]. *Endocrinology*, 2003, **144**(4):1444–1455.
- [25] Heiser PW, Lau J, Taketo MM, Herrera PL, Hebrok M. Stabilization of beta-catenin impacts pancreas growth [J]. *Development*, 2006, **133**(10):2023–2032.
- [26] Rulifson IC, Karnik SK, Heiser PW, ten Berge D, Chen H, Gu X, *et al.* Wnt signaling regulates pancreatic beta cell proliferation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**(15):6247–6252.
- [27] Quaiser T, Anton R, Kühl M. Kinases and G proteins join the Wnt receptor complex [J]. *Bioessays*, 2006, **28**(4):339–343.
- [28] Castellone MD, Teramoto H, Williams BO, Druey KM, Gutkind JS. Prostaglandin E2 promotes colon cancer cell growth through a Gs-axin-beta-catenin signaling axis [J]. *Science*, 2005, **310**(5753):1504–1510.
- [29] Kulkarni NH, Halladay DL, Miles RR, Gilbert LM, Frolik CA, Galvin RJ, *et al.* Effects of parathyroid hormone on Wnt signaling pathway in bone [J]. *J Cell Biochem*, 2005, **95**(6):1178–1190.
- [30] Lyssenko V, Lupi R, Marchetti P, Del Guerra S, Orho-Melander M, Almgren P, *et al.* Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes [J]. *J Clin Invest*, 2007, **117**(8):2155–2163.
- [31] Schäfer SA, Tschritter O, Machicao F, Thamer C, Stefan N, Gallwitz B, *et al.* Impaired glucagon-like peptide-1-induced insulin secretion in carriers of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene polymorphisms [J]. *Diabetologia*, 2007, **50**(12):2443–2450.
- [32] Liu Z, Habener JF. Glucagon-like peptide-1 activation of TCF7L2-dependent Wnt signaling enhances pancreatic beta cell proliferation [J]. *J Biol Chem*, 2008, **283**(13):8723–8735.
- [33] Tian Q, He XC, Hood L, Li L. Bridging the BMP and Wnt pathways by PI3 kinase/Akt and 14-3-3zeta [J]. *Cell Cycle*, 2005, **4**(2):215–216.
- [34] Vilsbøll T, Knop FK. Long-acting GLP-1 analogs for the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *Bio Drugs*, 2008, **22**(4):251–257.
- [35] Klinger S, Poussin C, Debril MB, Dolci W, Halban PA, Thorens B. Increasing GLP-1-induced beta-cell proliferation by silencing the negative regulators of signaling cAMP response element modulator-alpha and DUSP14 [J]. *Diabetes*, 2008, **57**(3):584–593.

Progress in signal transduction of glucagon-like peptide 1 on regulating insulin-secreting cell mass and function

GUO Li-Xia, LIU Jian-Hui*, CHEN Gang, DENG Xiao-Hong

(Research Center of Pharmaceutical Chemistry & Chemobiology, Chongqing Technology and Business University, Chongqing 400067, China)

Abstract: Dysfunction of insulin-secreting cells is an early pathophysiological defect in type 2 diabetes mellitus. Glucagon-like peptide 1 (GLP1) is an incretin hormone displaying glucose-dependent stimulation of insulin gene expression, biosynthesis and secretion, trophic effects on the insulin-secreting cells, and inhibitory effects on gastrointestinal motility. Furthermore, GLP1 acts as a growth factor by promoting insulin-secreting cell survival and proliferation, and inhibiting of insulin-secreting cell apoptosis. These effects of GLP1 appear to involve multiple intracellular pathways, including GLP1 receptor-mediated the stimulation of protein kinase A and exchange protein directly activated by cAMP, or GLP1 receptor-mediated transactivation of epidermal

growth factor receptor via epidermal growth factor β -cellulin and metalloproteinases, or GLP1 receptor-mediated enhancement of Wnt signaling. This paper summarizes the progress in the molecular mechanisms by which GLP1 signaling induces insulin-secreting cell mass expansion and function.

Key words: glucagon-like peptide 1; insulin-secreting cells; cell proliferation; signal transduction

Foundation item: The project supported by National Natural Science Foundation of China(30600813); and New Century Excellent Talent Program of Ministry of Education(NCET-07-0913)

* Corresponding author.

(本文编辑 齐春会)