
科学家揭示胰岛素敏感性的昼夜节律调控机制

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/13208.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

科学家揭示胰岛素敏感性的昼夜节律调控机制。



复旦大学附属妇产科医院/生殖与发育研究院丁国莲课题组与美国贝勒医学院孙正课题组、山东大学齐鲁医院陈丽课题组等合作，发现下丘脑视交叉上核（SCN）区GABA神经元的REV-ERB基因控制胰岛素抑制肝脏糖异生的昼夜节律，这对于深入了解中枢神经系统对外周糖代谢的时空调控具有重要的意义，也将有助于指导糖尿病患者血糖控制策略。3月25日，该研究成果在线发表于《自然》。

早在几十年前，科学家们对小鼠和人类的研究就已发现，糖代谢中的胰岛素敏感性存在昼夜节律。正常生理状态下，肝脏生糖在觉醒前后达到高峰，以防止睡眠中出现低血糖，并为觉醒后的神经认知和运动活动提供能量；与此同时，肝脏对胰岛素抑制糖异生的敏感性也在觉醒时达到高峰，以应对预期即将到来的进食行为，促进吸收膳食营养，补充在睡眠期间减少的能量储备。

正是这两种机制相互制约，伴随着胰岛素水平的波动，维持着血糖在一天当中的稳定。然而这种胰岛素敏感性昼夜节律的生理调控机制如何，一直未有明确答案。

据介绍，在下丘脑SCN区GABA神经元（SCNGABA）中，富集着REV-ERB- α 和REV-ERB- β 这一类核受体家族成员，它们也是分子生物钟中的药物靶点。REV-ERB表达呈现显著的昼夜节律并在觉醒前达到高峰。

在该研究中，葡萄糖钳夹分析显示，野生型（WT）小鼠在全身胰岛素敏感性、胰岛素抑制肝糖生成的敏感性、以及肝脏生糖的本底水平这三个方面，都有显著的昼夜节律，均在觉醒时达到高峰；而SCNGABA特异性敲除REV-ERB- α 和REV-ERB- β 的KO小鼠只在觉醒时表现出最显著的糖耐量受损。

该现象不受进食和运动行为的影响。研究人员进一步发现，KO小鼠的SCNGABA神经元放电活动与糖耐量改变的时间节律一致，放电活动的增加主要与兴奋性突触后电流（mEPSC）的振幅增加有关。下丘脑中REV-ERB调控G蛋白信号转导调节因子Rgs16和Takusan家族基因表达。KO小鼠SCN中上述基因的节律性表达受损。在WT小鼠中，特异性激活SCNGABA神经元或者高表达上述基因，只在觉醒时引起糖耐量受损。而对于KO小鼠，特异性的抑制SCNGABA神经元，可改善觉醒时的糖耐量受损。

更有趣的是，研究人员在KO小鼠SCNGABA神经元中诱导了外源REV-ERB的节律性表达。当外源REV-ERB的节律与WT小鼠正常内源REV-ERB同相位时，可改善KO小鼠觉醒时的糖代谢表型；而非同相位表达则不能改善糖代谢表型，从而证明了节律表达的重要性。

临床上也已发现，在糖尿病患者中，有一部分会发生黎明现象。这部分患者在夜间或白天大部分时间内血糖控制尚可且平稳，但在黎明时分尤其是早餐后呈现高血糖，提示此类患者可能存在胰岛素敏感性的节律异常。

上述实验中KO小鼠只在觉醒时表现出糖代谢异常，提示生物钟紊乱可能导致黎明现象。临床研究中，研究人员利用连续动态血糖监测，将2型糖尿病患者分为有黎明现象组和无黎明现象组，在不同时间点采集患者外周血，检测外周血淋巴细胞中多个生物钟相关基因的动态表达，并监测血清胰岛素、褪黑素、生长激素、皮质醇多个激素水平的动态变化。应用心肺耦合—多导睡眠记录系统，发现在睡眠状况无差异的情况下，有黎明现象的患者与无黎明现象的患者相比，其REV-ERB- α 和REV-ERB- β 的表达节律确实存在显著差异。

糖尿病患者在黎明时分尤其是早餐后呈现高血糖，与REV-ERB- α 和REV-ERB- β 的表达节律异常相关。专家表示，该研究对糖代谢中胰岛素敏感性节律的调控机制的揭示，不仅是对生理现象的阐释，也为困扰糖尿病患者的黎明现象，提供机制解释和治疗建议。（来源：中国科学报黄辛）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03358-w>

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。

作者：丁国莲等 来源：《自然》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发