科学家发现“降糖神药”的作用机理

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/16809.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！

科学家发现“降糖神药”的作用机理。1886年，德国科学家约瑟夫·冯·梅林发现，从苹果树根皮中萃取的天然产物——根皮苷（Phlorizin）可以使动物多尿、排出尿糖、减轻体重。后来的研究确认，根皮苷即是负责葡萄糖吸收的钠-葡萄糖共转运蛋白（SGLTs）的天然抑制剂。

最近，美国斯坦福大学教授冯亮课题组等、北京大学未来技术学院研究员陈雷课题组等分别解析出了SGLT1和SGLT2的高分辨率结构。相关研究于12月9日0时在《自然》杂志在线发表。

从知其然到知其所以然，人们对糖代谢的研究已走过了135年的时间。

甜蜜的旅程与甜蜜的烦恼

水果、蛋糕、糖果、面包……当这些带着甜味的食物触碰到舌尖，立刻会给全身心传递去安全美好的信号。

而当我们享用完毕、身心愉悦时，糖在身体中的旅程才刚刚开始。

进入消化道内的多糖无法直接被人体吸收，它首先会被分解为单糖，而后被血液吸收，变为血糖，再通过血液循环被运输到体内的不同组织中。

为了控制血糖稳态，身体会分泌胰岛素，调节血糖浓度。此外，当血液流经肾脏时，肾脏会对其中的葡萄糖进行重吸收，每天吸收约180克，才保证了最终排出的尿液中不含葡萄糖。

对于机体来说，血糖的稳态十分重要，如浓度持续偏高，超出了肾脏的重吸收能力，就会引发尿糖，更可怕的是：这会导致大血管、微血管受损，危及心、脑、眼、足等等。浓度偏低则会使交感神经兴奋、脑细胞缺氧，出现心慌、颤抖、昏迷等症状。

11月2日，国际糖尿病联盟（IDF）公布的数据显示，全球共有5.37亿人患有糖尿病，这就意味着，约1/10的成年人不得不遭受这一甜蜜的烦恼。其中90%以上为II型糖尿病患者，病因目前尚不清楚，其余的为I型糖尿病患者，是由自身免疫系统问题引发的。

多年来，人们不断探索着糖代谢旅程中的各个环节，除了大家最熟知的注射胰岛素外，或是通过抑制钾离子通道促进胰岛素释放，或是寻找多糖向单糖转化的抑制剂，或是阻挡肾脏对血糖的重吸收，通过尿出糖将糖分排出……大家希望弄清楚II型糖尿病的病因，并从中找到最有效的应对方法。

通过尿出糖来治疗糖尿病

12月9日在《自然》杂志上线的研究中，陈雷课题组关注的正是上述最后一种办法，即通过抑制负责肾脏中约90%葡萄糖的重吸收的SGLT2的作用，达到降低血糖的目的。

一百多年前，科学家发现，根皮苷能使动物尿糖。后来的研究表明，这是由于根皮苷抑制了SGLT，阻挡了肾脏的重吸收，滤出的葡萄糖随尿液排出体外，才使得血糖浓度降低。

后来，一项对SGLT2蛋白突变人群的研究表明，它的失活突变会导致家族性肾性尿糖，除此之外和正常人无异。

这些研究表明，通过抑制SGLT2蛋白来降糖，有效性和安全性都可以保证。陈雷对《中国科学报》说，目前已获批上市的药物恩格列净、卡格列净、达格列净等，对于II型糖尿病疗效显著，已证明了‘通过尿出糖来降血糖’这一治疗思路的正确性。

但遗憾的是，目前仍不清楚这些药物是如何在原子水平上抑制SGLT2蛋白功能的，也无法对其进行基于结构的药物优化。

近日，陈雷课题组解析了人源SGLT2-MAP17复合物与降糖药恩格列净结合的分辨率为2.95埃的冷冻电镜结构。

据了解，转运蛋白SGLT2可能具有动态的多种构象，其中包含向细胞膜外和细胞膜内分别开口的状态。研究显示，当细胞膜外的钠离子和葡萄糖到来时，首先结合在SGLT2向外开放的口袋里，而后袋口立即关闭，SGLT2随即产生构象变化，将钠离子和葡萄糖通过内向开口的状态转运入细胞内。

降糖药恩格列净分子正是在SGLT2口袋向外张开时趁虚而入，由于它体型肥大，导致原本要收紧的袋口无法关闭，使SGLT2锁定在此构象，以此达到了阻止葡萄糖被肾脏吸收的目的。

助力设计新一代糖尿病抑制剂

除了SGLT2外，钠-葡萄糖共转运蛋白（SGLTs）家族还有11个成员，共同负责转运糖及类似物、代谢物（如脂肪酸、维他命和碘离子等）。

其中的SGLT1负责肾脏中约10%葡萄糖的重吸收，它同时是肠道中葡萄糖、半乳糖的吸收主力。在同期上线的研究中，冯亮课题组关注的便是SGLT1。运用冷冻电镜技术，他们解析了人源SGLT1的近原子分辨率结构。

通过结构分析、序列比对、分子动力学模拟及功能研究，我们揭示了SGLT1的底物识别和选择的机制，鉴定出SGLT1与底物糖结合的重要氨基酸，并进一步了找到了区分葡萄糖和半乳糖的氨基酸位点。论文的第一作者、斯坦福大学博士后韩蕾介绍，我们还发现了一条蛋白内的水通道，并基于此提出了SGLT1实现转运蛋白和通道蛋白性质的结构基础。

由于其重要的糖转运活性，SGLT1和SGLT2是治疗糖尿病重要的药物靶标。此两种蛋白高分辨率结构的获得，使我们对这一类糖转运蛋白的工作机制有了直接和清晰的认识，也为针对这些蛋白进行的药物开发提供了坚实基础。清华大学药学院教授陈立功告诉《中国科学报》。

这两项研究实现了小分子量膜蛋白的结构解析，对于此后转运蛋白结构的解析是一个很好的参考。陈立功说。

对于其应用价值，冯亮、陈雷都表示，未来将进一步深入理解SGLT1和SGLT2的葡萄糖转运机理，研究抑制剂对二者的选择性机制，来推动设计高效的选择性或者普适性抑制剂小分子。

未来，或许会出现更具亲和力、更有效的降糖药物，到那时，糖尿病患者的烦恼通通消除，剩下的将全是甜蜜。（来源：中国科学报刘如楠）

相关论文信息：

https://doi.org/10.1038/s41586-021-04211-w

https://doi.org/10.1038/s41586-021-04212-9

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：冯亮等 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转发