

正负调控胰岛素受体的分子蛋白研究进展

蔡小玲 哈小琴

摘 要 胰岛素受体 (insulin receptor, IR) 是胰岛素信号转导的重要枢纽。正调控因子刺激, 激活 IR 自我磷酸化, 使胰岛素受体底物 (IRS) 蛋白磷酸化; 负调控因子刺激, 抑制 IR 的作用; 另有一些蛋白质也被确定为 IR 底物并参与胰岛素信号转导途径。深入全面了解 IR 介导的胰岛素信号通路, 可为研究胰岛素抵抗的发生机制提供理论支持。

关键词 胰岛素 胰岛素受体 信号分子

中图分类号 R34

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.05.042

细胞信号转导途径被认为是细胞中信息感知和传播的主要手段, 正负调控是细胞内的两个基本信号转导作用^[1]。经典的胰岛素信号转导途径是由胰岛素与胰岛素受体 IR 结合, IR 酪氨酸激酶的活化使一些底物与之结合并且发生磷酸化, 这些底物为其他下游信号转导蛋白提供了特异性连接位点, 从而激活 PI_3K - AKT 信号级联反应。对于 IR 这个枢纽蛋白, 其信号通路不单只有 IR - IRS - PI_3K - AKT 一条信号转导那么简单, 最新进展表明胰岛素不是 IR 的唯一配体, 为了全面更好地去了解胰岛素信号通路, 本文将胰岛素信号通路正负调控信号分子蛋白做一综述。

一、IR 的正调控蛋白

胰岛素、IGF1 和 IGF2 是传统的 IR 配体, 另外一些脂肪因子磷脂酰肌醇 - 4、内脂素被发现与 $IR\alpha$ 亚基结合也可增强胰岛素的敏感度 (图 1)。

1. 胰岛素: 胰岛素 (insulin) 与 IR 结合是胰岛素信号通路主要的输入信号, 当它们结合后 IR 发生构象变化, 暴露出 β 亚基, 将胰岛素受体底物磷酸化, 激活胰岛素信号通路。

2. 胰岛素样生长因子 - 1 (IGF1) 和胰岛素样生长因子 - 2 (IGF2): IGF1 和 IGF2 与胰岛素具有结构同源性 (约 50% 相同的序列) 和类似的代谢作用, 它们在功能上与胰岛素有关, 但具有更高的促生长作用, IGF1 和 IGF2 与 IR 的结合或是同时与 IR 和

IGF1 受体结合, 可以增强胰岛素的敏感度^[2,3]。

3. 磷脂酰肌醇 - 4 (Glypican - 4): 内脏和皮下脂肪组织中表达并最近被鉴定为新型脂肪因子, 是一个潜在的 IR 配体, 与 IR 结合的区域与胰岛素不同^[4]。Glypican - 4 被认为是治疗胰岛素抵抗的一个潜在的靶点, 因为其过表达可以介导 ERK 和 AKT 的磷酸化, 从而增强胰岛素信号^[5]。

4. 内脂素 (visfatin): visfatin 是新发现的一种脂肪细胞因子, 主要来源于内脏脂肪组织, 具有类胰岛素效应并降低血浆葡萄糖水平^[6]。目前研究显示 visfatin 是一种胞内酶, 称为烟酰胺磷酸核糖基转移酶 (nampt) 和前 B 细胞集落增强因子 (PBEF - 1)^[7]。多项研究表明, visfatin 在糖尿病、代谢综合征等代谢性疾病患者体内表达水平均有不同程度增加^[8]。

二、IR 的负调控蛋白

IR 活性的负面调节是通过多种机制。特异性酪氨酸蛋白激酶 (PTP) 可以通过自我磷酸化使 IR 失活。蛋白激酶 C (PKC) 家族的成员在丝氨酸磷酸化位点附近通过酪氨酸自我磷酸化干扰含有 SH2 结构域的蛋白质的对接信号。Grb 和细胞因子信号抑制物 (SOCS) 家族中的蛋白直接与 IR 结合阻止它与下游蛋白相互作用。另外, 核苷酸内焦磷酸酶/磷酸二酯酶 1 (ENPP1) 和胎球蛋白 A (AHSG) 通过与 IR 胞外域相互作用抑制 IR, 这表明了多种负调节共同作用使 IR 失活, 以下主要总结了重要的负调控因子。详见图 1。

1. 特异性酪氨酸蛋白激酶 (PTPs): 人类中 PTP 由超过 100 个基因编码, 其中 81 个是活性磷酸酶^[9]。据报道, 发现至少有 3 种 PTPs 蛋白质的去磷酸化涉及 IR 的负调控。蛋白酪氨酸磷酸酶 PTP1B 是体内葡萄糖平衡和能量代谢的主要调节剂, 抑制 PTP1B

基金项目: 国家高技术研究发展计划 (“863” 计划) 项目 (2011AA02A111)

作者单位: 730050 中国人民解放军联勤保障部队第 940 医院医学检验科 (蔡小玲、哈小琴); 730050 兰州理工大学生命科学与工程学院 (蔡小玲)

通讯作者: 哈小琴, 主任医师, 硕士生导师, 电子信箱: haxiao-qin2013@163.com

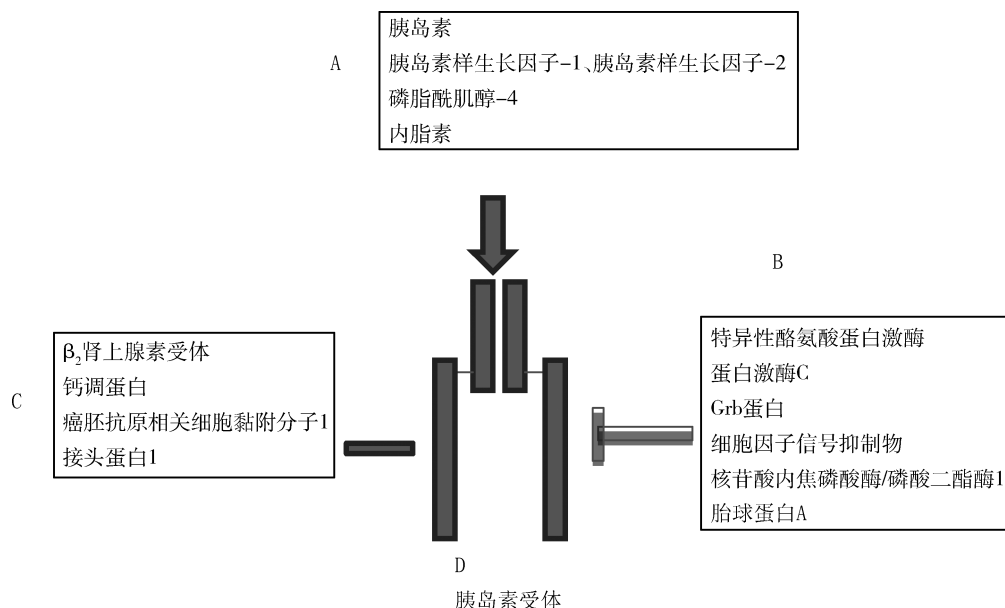


图1 胰岛素受体正负调控分子蛋白总结

A. 正调控分子; B. 负调控分子; C. 其他分子; D. 胰岛素受体模型

信号转导的功能,可用于干预和治疗糖尿病,磷酸化的 PTP1B 可以使 IR 去磷酸化并阻止激酶的活性^[10]。与 PTP1B 类似,T 细胞蛋白酪氨酸磷酸酶(TC-PTP)负调节 JAK/STAT 信号转导,在糖尿病调节中发挥作用^[11]。可以推断 PTP1B,TCPTP 和 PTPRF 相互干扰调节 IR,总之,3 个 PTP 在胰岛素刺激情况下可以通过酪氨酸去磷酸化对 IR 起到负调控作用。

2. 蛋白激酶 C(PKC):PKC 家族成员调控大量的细胞反应,包括胰岛素分泌、基因表达、细胞增殖和炎症反应。与 PTP 相反,PKC 通过丝氨酸或苏氨酸磷酸化起作用。PKC 家族成员已被证明能负调控 IR,PKCδ 通过丝氨酸磷酸化降低 IR 的活性,PKCε 通过与 IR 结合以及降低酪氨酸激酶活而抑制胰岛素信号转导^[12,13]。此外,PKC 可以通过磷酸化来抑制胰岛素信号转导途径胰岛素信号通路中的其他蛋白质,如 PKCθ 优选对 IRS1 磷酸化。总之,PKC 通过丝氨酸磷酸化对 IR 起到负调控作用。

3. Grb 蛋白:Grb 蛋白与 PTP 和 PKC 抑制 IR 机制不同,不是通过共价修饰抑制 IR,而是通过与 IR 相互作用直接降低 IR 活性。Grb10 第 1 个被发现与 IR 相互作用有很高的亲和蛋白,Grb10 结合到 IR 上与 IRS1 相同的结构域上,从而阻止 IRS1-PI₃K 信号转导途径^[14]。Grb14 也是一个参与 IR 负调节的 Grb 蛋白^[15]。

4. 细胞因子信号抑制物(SOCS):SOCS 最初被确

定为细胞因子信号抑制剂,SOCS 蛋白参与各种信号转导途径,包括胰岛素信号转导途径。与 Grb 蛋白相似,SOCS 蛋白直接与 IR 相互作用并阻断下游信号 JAK/STAT 通路转导,引起胰岛素抵抗^[16]。

5. 核苷酸内焦磷酸酶/磷酸二酯酶 1(ENPP1):ENPP1 通过结合胰岛素受体 α 亚基引起胰岛素受体酪氨酸蛋白磷酸化水平的降低,进而阻碍胰岛素信号的转导^[17]。ENPP1 基因的编码区具有多个单核苷酸多态性位点,其 121Q 等位基因可以提高 ENPP1 对胰岛素受体的阻碍作用。

6. 胎球蛋白 A(AHSG):AHSG 是一种由肝脏分泌的人血浆糖蛋白,属于半胱氨酸蛋白酶抑制剂超家族的 fetuin 家族成员,AHSG 具有高度的遗传多态性,其基因的多态性位点与 2 型糖尿病相关,AHSG 可以和 IR 的 β 亚基结合,结合后会抑制 IR 自身发生磷酸化,从而抑制胰岛素信号通路,抑制胰岛素受体底物 IRS-1 及下游信号蛋白表达^[18]。因此,AHSG 也是一个 IR 负调控因子。

三、IR 其他底物蛋白

IR 的底物不仅仅限于上述提到的经典的蛋白质,还发现很多蛋白质通过激活 IR 而发生磷酸化。

1. β₂ 肾上腺素受体(ADRB2):是 G 蛋白偶联受体超家族成员之一,通过与 IR 结合发生磷酸化,磷酸化的 ADRB2 产生磷酸化的酪氨酸 SH2 结构域,从而阻止与 Grb2 结合来参与胰岛素信号通路^[19]。

2. 钙调蛋白(Calmodulin):是广泛存在于细胞内的 1 种信号系统调控蛋白,可被不同的激酶磷酸化,包括 IR,钙调蛋白可参与胰岛素信号通路促进胰岛素的分泌,主要是 Calmodulin 介导 AKT 的磷酸化发挥作用,通过细胞内 Ca^{2+} 浓度影响细胞对胰岛素的敏感度^[20]。

3. 癌胚抗原相关细胞黏附分子 1(CEACAM1):是 IR 的另 1 个跨膜底物,其通过促进肝脏对胰岛素清除率来调节胰岛素敏感度,IR 和 Shc 竞争结合 CEACAM1 上的酪氨酸磷酸化位点,从而减弱 IR 信号转导^[21]。

4. 接头蛋白(docking protein 1,DOK1),是 MAP 激酶-ERK 激酶/细胞外信号调节激酶的主要负调控因子,与 IR 特定酪氨酸位点结合而发生磷酸化,磷酸化的 DOK1 可结合 GAP,从而阻止 RAS,调节胰岛素信号通路,本研究发现 DOK1 在糖尿病的发病中是逐渐下调的,可能是通过影响 AKT 磷酸化水平发挥作用^[22]。

四、展 望

胰岛素信号通路的信号并不总是通过 IR 催化提供输出信号,在某些情况下,来自 IR 的信号是通过与其有相互关系之间的蛋白共同作用,另外两种蛋白质的磷酸化对于胰岛素信号的相互作用也是必需的。本文总结了 IR 介导的正负调控信号分子,虽然每个信号通过 IR 分支是可以清楚的理解的,但整合所有的信号分支去充分了解胰岛素信号转导依然具有挑战性。经典的细胞对胰岛素的反应刺激是 IRS 和 IRS 介导的磷酸化大分子复合物相互衔接引起下游信号蛋白活化。但是,应该考虑其他独立报道的对接蛋白,如 DOK1、SH2B1 和 SH2B2 的大分子对接过程。为了充分了解 IR 信号级联,所有相关的蛋白质和途径必须整合,只有正负调控信号综合成 1 个故事,才有可能了解 1 个完整的 IR 信号通路。

参考文献

- Waltermann C, Klipp E. Information theory based approaches to cellular signaling[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1810(10):924-932
- Adamek A, Kasprzak A. Insulin-like growth factor (IGF) system in liver diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(5):1308-1332
- Hong H, Cui ZZ, Zhu L, *et al.* Central IGF1 improves glucose tolerance and insulin sensitivity in mice[J]. *Nutr Diabetes*, 2017, 7(12):2-12
- Gesta S, Bluher M, Yamamoto Y, *et al.* Evidence for a role of developmental genes in the origin of obesity and body fat distribution[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 103(17):6676-6681
- Ussar S, Bezy O, Bluher M, *et al.* Glypican-4 enhances insulin signaling via interaction with the insulin receptor and serves as a novel

- adipokine[J]. *Diabetes*, 2012, 61(9):2289-2298
- Adeghe E. Visfatin: structure, function and relation to diabetes mellitus and other dysfunctions[J]. *Curr Med Chem*, 2018, 15(18):1851-1862
- El Samahi MH, Ismail NA, Matter RM, *et al.* Study of visfatin level in type 1 diabetic children and adolescents[J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2017, 5(3):299-304
- Srinivasan M, Meadows ML, Maxwell L. Assessment of salivary adipokines resistin, visfatin, and ghrelin as type 2 diabetes mellitus biomarkers[J]. *Biochem Res Int*, 2018, 1(2):746-756
- Wade F, Belhaj K, Poizat C. Protein tyrosine phosphatases in cardiac physiology and pathophysiology[J]. *Heart Fail Rev*, 2018, 23(2):261-272
- Krishnan N, Bonham CA, Rus IA, *et al.* Harnessing insulin- and leptin-induced oxidation of PTP1B for therapeutic development[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):283-300
- Kim M, Morales LD, Baek M, *et al.* UVB-induced nuclear translocation of TC-PTP by AKT/14-3-3 axis inhibits keratinocyte survival and proliferation[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(53):90674-90692
- Wuttke A, Yu Q, Tengholm A. Autocrine signaling underlies fast repetitive plasma membrane translocation of conventional and novel protein kinase C isoforms in β cells[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(29):14986-14995
- Jornayvaz FR, Shulman GI. Diacylglycerol activation of protein kinase C ϵ and hepatic insulin resistance[J]. *Cell Metab*, 2012, 15(5):574-584
- Wick KLR, Werner ED, Langlais P, *et al.* Grb10 inhibits insulin-stimulated insulin receptor substrate (IRS)-phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway by disrupting the association of IRS-1/IRS-2 with the insulin receptor[J]. *J Bio Chem*, 2013, 278(10):8460-8467
- Gondoin A, Hampe C, Eudes R, *et al.* Identification of insulin-sensitizing molecules acting by disrupting the interaction between the insulin receptor and grb14[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):16901-16915
- Liau NPD, Laktyushin A, Lucet IS, *et al.* The molecular basis of JAK/STAT inhibition by SOCS1[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):1558-1572
- Tassone EJ, Cimellaro A, Perticone M, *et al.* Uric acid impairs insulin signaling by promoting enpp1 binding to insulin receptor in human umbilical vein endothelial cells[J]. *Front Endocrinol*, 2018, 9(5):98-105
- Shim YS, Kang MJ, Oh YJ, *et al.* Fetuin-A as an alternative marker for insulin resistance and cardiovascular risk in prepubertal children[J]. *J Atheroscle Thromb*, 2017, 24(10):1031-1038
- Mandic' M, Drinovec L, Glisic S, *et al.* Demonstration of a direct interaction between β_2 -adrenergic receptor and insulin receptor by BRET and bioinformatics[J]. *PLoS One*, 2014, 9(11):2664-2676
- Long Y, Xia J, Chen S, *et al.* ATP2B1 gene silencing increases insulin sensitivity through facilitating akt activation via the Ca^{2+} /calmodulin signaling pathway and Ca^{2+} -associated eNOS activation in endothelial cells[J]. *Int J Bio Sci*, 2017, 13(9):1203-1212
- Al-Share QY, DeAngelis AM, Lester SG, *et al.* Forced hepatic overexpression of CEACAM1 curtails diet-induced insulin resistance[J]. *Diabetes*, 2015, 64(8):2780-2790
- Jiang X, Huang L, Xing D. Photoactivation of DOK1/ERK/PPAR γ signaling axis inhibits excessive lipolysis in insulin-resistant adipocytes[J]. *Cell Signal*, 2015, 27(7):1265-1275

(收稿日期:2018-07-04)

(修回日期:2018-08-14)