

抗2型糖尿病候选新药和 干预新方法的系统性研究*

文/中国科学院上海生命科学研究院 中国科学院计划财务局
(上海 200031) (北京 100864)

【关键词】中国科学院 知识创新工程重大项目 抗2型糖尿病候选

糖尿病是危害我国人民的重大慢性病,主要分为1型和2型糖尿病。在我国的糖尿病患者中,2型糖尿病患者占90%以上。2型糖尿病的病因非常复杂,涉及到各种遗传因素和环境因素以及它们之间的相互作用,具体的致病机理至今尚不是很清楚。由于2型糖尿病的危害性和复杂性,因此将研究和防治2型糖尿病作为我国糖尿病研究领域的主要任务。2007年,根据中科院的战略部署和人口健康与医药创新基地的战略研究目标,中科院启动了知识创新工程重大项目“抗2型糖尿病候选新药和干预新方法的系统性研究”。该项目以上海生命科学院为依托单位,参加单位包括生物物理所、上海药物所、广州生物医药与健康院、大连化学物理所、武汉物理与数学所。

该项目围绕两个创新目标:寻找治疗2型糖尿病的潜在新药靶和先导化合物,发现监测2型糖尿病前期过程的分子标记物及其相关的营养干预物质开展研究。经过近5年的联合攻关,项目组很好地完成了原定的目标,在包括 *Cell Metabolism*、*Science Signaling* 和 *PNAS* 等国际著名学术期刊发表研究论文95篇;获授权发明专利21项。2011年9月项目通过了中科院组织的专家组的验收。项目

组取得了以下多个原创性研究成果:

揭示了肝脏脂肪合成通路上的ATP-柠檬酸裂合酶(ACL)是介导瘦素(Leptin)调节糖脂代谢平衡的关键效应基因之一,ACL具有成为防治脂肪肝与糖尿病的双重分子靶标的巨大潜力;发现了载脂蛋白apoA-I通过激活AMPK信号通路,改善体内的血糖平衡,从而对2型糖尿病起到保护作用,提示apoA-I有可能作为一个药靶,同时改善心血管疾病和2型糖尿病;应用单分子荧光成像手段,首次解析了CRAC离子通道如何在细胞膜上装配这一重要科学问题,并提出了CRAC离子通道如何门控开放的机制,可用于更特异的CRAC离子通道抑制剂的筛选。

发展了多项用于药物筛选模型的新技术,包括目前国际上最好的检测GLUT4囊泡融合的IRAP-pH探针,以及适用于高通量筛选的新型荧光探针,并自主研发了基于Glut4荧光标记稳定株的高通量筛选检测系统;在潜在新药靶研究的基础上,建立了3个基于细胞的药物筛选模型,包括基于IRAP转位的筛选模型,基于IRAP酶活性的筛选模型,以及靶向于CRAC通道抑制剂的筛选模型,并利用这些细胞模型筛选了10多万化合物,初步筛选出的数万个有生物学活性的候选化合物。

重点开展基于GLUT4通路的抗2型糖尿病药

* 本文由中科院计划财务局项目管理处茹加(rujia@cashq.ac.cn)、上海生命科学研究院科研管理处张宇共同组织撰写
收稿日期 2011年12月19日

物的研究,利用基于 Glut4 高内涵筛选系统对 3 000 余种天然产物进行了筛选,获得促进 Glut4 上膜化合物 8 个和增强 Glut4 表达化合物 6 个;对其中具有同时促进 Glut4 易位和表达的双功能分子 LX0278 进行了结构优化改造,获得活性更好的化合物 LX1215 并基本完成了该化合物的临床前研究。此外,项目组针对前期研究工作中发现的胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体的非肽类小分子激动剂 Boc5,技术成功解析了 Boc5 的晶体结构,采用各种给药方式进行了初步的动物药代动力学研究;系统地考察了 Boc5 在小鼠体内控制血糖及调节胰岛功能等改善糖尿病症状的生物学效应。

建立了高灵敏度和高通量的血浆蛋白质组和多肽分离分级和鉴定方法,并发展了全新的定量计算方法:蛋白质丰度区域统计定量(LSPAD, localized statistics of protein abundance distribution),分别计算出不同丰度蛋白质的显著性差别,解决了在血清蛋白质动态范围大造成的定量偏差,并建立了检测 2 型糖尿病动态分子标记物的技术平台。与医院合作,利用糖尿病患者和社区人群样本开展个体化血液蛋白质组的研究,在 27 例血清样本中共鉴定到 18 963 种蛋白质,其中 241 种在糖尿病人和非糖尿病人血清中的表达水平具有显著性差异的蛋白质;在此基础上,发现了若干可能用于 2 型糖尿病进程监测的潜在蛋白质分子标记物。此外,首次分析了中国正常人群和糖尿病人群的血浆的蛋白质多态性,并提出了单氨基酸多态性(SAP)的新概念。

通过对细胞、动物模型和人群 3 个层面的分析,揭示了多种营养物质的作用机理和干预效应,发现了 SIRT1 的激动剂白藜芦醇可以改善胰岛素的敏感性;而血浆铁蛋白升高则与代谢综合征和 2 型糖尿病显著相关,

且这种联系是独立于其他危险因子如肥胖、炎症之外。还发现中国人群维生素 D 缺乏与代谢综合征的关系,为今后代谢疾病的预防和干预提供了重要线索。证明糙米干预对低高密度脂蛋白胆固醇具有改善作用,同时可以降低糖尿病患者的舒张压。此外,项目组开展了临床营养干预研究——植物木酚素对 2 型糖尿病患者糖代谢的影响,这是国际上首次在临床上运用植物木酚素对 2 型糖尿病患者进行的营养干预(图 1),不仅能增加对于膳食抗糖尿病的机理的了解,为进一步开展利用植物雌激素和膳食营养预防和控制糖尿病提供依据,同时,由于我国西北部地区有丰富的亚麻子资源,该课题的研究对于今后开发亚麻子资源,促进西部经济发展具有重大意义。有关研究成果被选入中科院成立 60 周年成果展。

在项目的实施过程中,形成了一支能够在糖尿病领域开展转化型研究、具有国际竞争力的创新团队。2009 年 8 月,中科院上海生命科学院和丹麦诺和诺德公司在上海生命科学院联合成立了上海生命科学研究院-诺和诺德公司糖尿病前期转化型研究中心(SIBS-Novo Nordisk Translational Research Centre for Pre-Diabetes)。这是国内第一个明确以研究糖尿病前期为主要目标的研究中心,有望为今后我国对糖尿病防治的关口前移提供新思路 and 新技术。

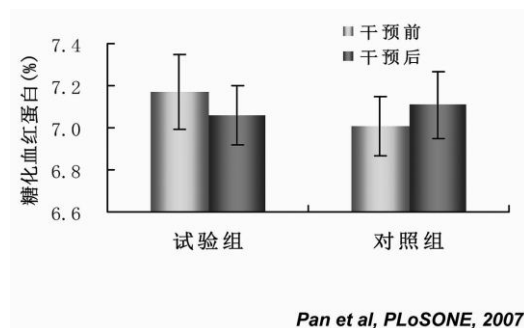


图1 亚麻子木酚素对 2 型糖尿病患者的营养干预研究