

降糖药与2型糖尿病的线粒体动力学及研究现状

屈颖¹, 罗玮^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海省人民医院内分泌科, 青海 西宁

收稿日期: 2024年2月28日; 录用日期: 2024年3月11日; 发布日期: 2024年6月7日

摘要

线粒体作为大多数细胞生存的重要细胞器, 在细胞能量代谢的过程当中起着十分重要的作用。在2型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)作用机制中, 尚未明确线粒体动力学功能障碍究竟扮演什么样的角色, 是触发因素还是结局指标。随着对线粒体功能的研究深入, 发现二甲双胍、恩格列净类、利拉鲁肽类等药物在T2DM治疗当中可能抑制线粒体动力学裂变, 改善线粒体功能障碍, 在此作一简单综述, 为之后线粒体动力学在T2DM治疗当中的研究提供一可能的思路方向。

关键词

线粒体动力学, 2型糖尿病, 降糖药

Mitochondrial Dynamics and Research Status of Hypoglycemic Drugs and Type 2 Diabetes Mellitus

Ying Qu¹, Wei Luo^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Endocrinology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Feb. 28th, 2024; accepted: Mar. 11th, 2024; published: Jun. 7th, 2024

Abstract

Mitochondria, as an important organelle for most cell survival, play a very important role in the process of cell energy metabolism. In the mechanism of type 2 diabetes mellitus (T2DM), it is not

*通讯作者。

clear what role mitochondrial dynamics dysfunction plays, whether it is a trigger or an outcome indicator. With the in-depth study of mitochondrial function, it has been found that metformin, empagliflozin, liraglutide and other drugs may inhibit mitochondrial dynamics fission and improve mitochondrial dysfunction in the treatment of T2DM. This paper makes a brief review, which provides a possible direction for the study of mitochondrial dynamics in the treatment of T2DM.

Keywords

Mitochondrial Dynamics, Type 2 Diabetes Mellitus, Hypoglycemic Drugs

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

高血糖是 T2DM 患者人群主要特征之一[1], 据文献报道[2], 二甲双胍仍然是新诊断 T2DM 初始治疗的典型首选, 并且通常也包括在随后的长期联合治疗方案中。除此之外有文献同样报道[3], 二甲双胍应用于临床已有 60 余年历史, 是目前全球应用最广泛的口服降糖药, 为全球防控糖尿病的核心药物。Hyun Jik Lee 等[4]表明高血糖条件可诱导移植和定居的间充质干细胞衰老和功能障碍, 除此之外同样提出[4]: 减轻线粒体功能障碍的策略可以增强间充质干细胞移植治疗 T2DM 的疗效, 故探究降糖药对线粒体动力学的影响十分必要。

2. 线粒体动力学

简单来说线粒体动力学就是不断经历相反的融合以及裂变的过程。国内外研究表明[5], 线粒体动力学平衡打破与高血糖下的 β 细胞功能障碍以及胰岛素抵抗息息相关, 可通过调节线粒体动力学降低 T2DM 的发生。如线粒体相关蛋白的调控: 过氧化物酶体增殖活化受体 γ 共激活因子 1 α (asubunit of peroxisome proliferators-activated receptor- γ coactivator-1, PGC-1 α)通过促进抗过氧化酶的表达降低氧化应激, 维持线粒体动力学平衡[6]。

线粒体动力学受融合及裂变、心磷脂和磷脂酸调节线粒体膜的结构和动态, 高血糖水平氧化应激刺激增加了 Drp1:Mfn2 的比例, 导致线粒体更倾向于裂变。糖尿病患者骨骼肌敏感性下降, MFN2 表达水平降低, 破坏融合过程。故线粒体动力学平衡被打破认为是导致糖尿病发生的重要机制, 处于高血糖下的线粒体融合分裂发生了异常[7]。高血糖水平下的线粒体动力学包括融合: 线粒体融合素 1 (MFN1)和 2 (MFN2)、视神经萎缩蛋白 1 (optic atrophy protein-1, Opa1), 裂变: 线粒体动力相关蛋白(DRP1)、线粒体裂变蛋白(Fis1) [8]。

2.1. 线粒体融合素 1/2

线粒体融合从外膜到内膜依次融合, Mfn 蛋白主要介导线粒体外膜融合激酶磷酸化调控 Mfn1, 腺苷酸激活蛋白激酶(AMP activated protein kinase, AMPK)参与线粒体融合过程[9]。蛋白激酶(PTEN induced putative kinase 1, PINK1)位于线粒体外膜可以招募编码蛋白(Parkin)磷酸化在线粒体外膜上, 线粒体外膜融合蛋白也发生磷酸化, 当线粒体受损时 Parkin 转移至线粒体外膜上, PINK1-Parkin 通路泛素化对 Mfn

靶向招募降解蛋白酶体,参与线粒体自噬维持线粒体稳态[10]。PGC-1 α 被MAPK磷酸化激活后提高Mfn2活性,存在胰岛素抵抗时,外周MAPK和PGC-1 α 表达均下降,Yoon Y G等人研究发现[11],线粒体N末端的结构域与C端的螺旋结构域都在基质中,两个跨膜之间的区域位于膜间隙,促进相邻线粒体外膜的融合[12]。

2.2. Opa1

Opa1位于线粒体内膜及膜间隙中与Mfn1共同调节融合过程[13],有趣的是线粒体外膜融合需要高能量,增加通透性把可溶性蛋白质运输至内膜,从而形成浓度梯度,而线粒体内膜存在质子泵,形成浓度梯度是产生ATP的关键,Opa1与维持线粒体和遗传上相似,氧化应激时ROS使膜电位下降,Opa1更容易受影响。Zhang等[14]研究Opa1和胰岛细胞关系时发现,小鼠胰岛 β 细胞中缺乏Opa1,在高血糖下不足以支撑线粒体融合所需量、引起线粒体畸形,最终导致ATP生成障碍胰岛素分泌缺乏进而发展为糖尿病。

2.3. Drp1

Drp1自1997年日本筑波大学等学者初次提及[15],Drp1位于人12号染色体12p11~21,两个跨膜之间的同源区区域为Dynammin(中间区)和Insert B区[16],不断在细胞膜和胞质中转移。Drp1的调节包括丝氨酸616磷酸化、丝氨酸637去磷酸化,前者促进细胞裂变,后者导致裂变受抑制,线粒体裂变是内皮细胞核因子(NF- κ B)活化引起炎症反应及ROS产生的基础[17],NF- κ B也可以经过激酶激活Drp1的裂变,抑制Drp1线粒体裂变减弱NF- κ B活化改善内皮细胞障碍和细胞损伤。Yuuta Imoto等[18]人研究线粒体裂变机制中阐述了GTP和GDP影响裂变致Drp1中间结构域突变介导疾病发生。

Drp1是整合线粒体裂变的关键蛋白,此过程需要线粒体外膜上的Fis1募集使Drp1到达线粒体外膜后,与Fis1结合成复合物在GTP水解作用下导致线粒体裂变,裂变结束后Drp1磷酸化在胞浆降解失活[19]。如哮喘、癌症、神经病变等,Drp1表达水平增强但Mfn和Opa1蛋白表达方面没有观察到显著差异,可能Drp1与介导疾病更相关[20]。

3. 线粒体动力学对T2DM发生发展中的作用

线粒体动力学不仅在胰岛素抵抗、胰岛素分泌不足以及 β 细胞数量的减少方面起着关键的作用,陈立等[21]在线粒体与糖尿病关系中发现还影响胰岛素信号传导通路。主要涉及两方面:一是Mfn2水平的高低主要通过影响胰岛素释放,二是Drp1的表达水平影响胰岛素抵抗,其中肝脏和骨骼肌是外周产生胰岛素抵抗的主要部位[22][23]。Zorzano A等[24]人对肥胖及糖尿病发现,骨骼肌中Mfn2表达水平低的人群更容易发生胰岛素抵抗。另一方面在糖尿病和肥胖人群中观察到线粒体的数量、形状、大小均有改变,相对健康人在T2DM发展过程中, β 细胞在高血糖浓度的刺激下,线粒体应激加速线粒体功能障碍更偏向于裂变,使分化为更小、更多、无功能化的线粒体。线粒体动力学稳态的失衡导致 β 细胞功能障碍和胰岛素抵抗,同样T2DM氧化应激加速线粒体功能失衡。线粒体有自我防御机制,在营养过剩或高血糖条件下可通过增加细胞自噬使ROS产生减少,进一步降低对线粒体功能的损伤。维持线粒体动力学稳态及正常的功能在T2DM中发挥重要的作用。

Lin等[25]人了解到哺乳动物线粒体外膜上的Mfn与糖尿病发生有关,而处于线粒体内膜中的Opa1则无关。两种Mfn蛋白任何一种缺少将导致线粒体分裂,更多实质是线粒体裂变的增加而融合下降,在T2DM中融合Mfn表达水平的下降,线粒体动力相关蛋白Drp1的表达升高而与Fis1的关系不大。由此可见,线粒体动力学在T2DM发生发展中扮演着重要的角色,抑制线粒体裂变可能改善T2DM发展过程。

4. 降糖药物对 T2DM 线粒体动力学的影响

西班牙瓦伦西亚大学研究正常人组、未口服二甲双胍的 T2DM 组和口服二甲双胍的 T2DM 组结果表明[26], T2DM 是通过线粒体动力相关蛋白上调诱导线粒体裂变, Mfn 水平降低、Fis1 和 Drp1 表达增加, 二甲双胍可以提高融合蛋白 Mfn 水平, 并使 Drp1 水平恢复正常但对 Fis1 无明显影响。PGC-1 α 的激活受到 AMPK 调控, 二甲双胍证实是 AMPK 的激活剂, 二甲双胍可以通过调控 PGC-1 α 蛋白的影响水平增强线粒体功能[27]。二甲双胍在不同方面证实了可以改善线粒体功能障碍, 如二甲双胍调节外周血单核细胞线粒体的功能、二甲双胍通过线粒体裂变发挥心脏保护作用且二甲双胍足量时效果更佳[28]。

恩格列净类也可以通过调节线粒体动力学的平衡从而减轻糖尿病导致的线粒体碎裂, Zhou 等[29]从正常人、糖尿病以及恩格列净组实验对比, 恩格列净组比糖尿病组线粒体片段少且长, 通过激活丝氨酸 637 去磷酸化、调节 AMP/ATP 的比值改善糖尿病及其并发症的进展。对于相关蛋白的调节主要是依赖 MAPK 的激活上调 Mfn 和下调 Fis1 改变线粒体稳态, 可能增强了 PGC-1 α [30]。

利拉鲁肽注射液(GLP-1)具有明确心血管保护风险, 尤其动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)人群将会长期受益, GLP-1 通过蛋白激酶 A(PKA)依赖性方式和诱导激活丝氨酸 637 去磷酸化使 DRP1 失活抑制线粒体裂变及 Mfn2 表达增加促进线粒体融合过程, 而没有改变 Opa1 [31]。

5. 总结与展望

T2DM 患者中胰岛素抵抗和 β 细胞受损受线粒体动力学、遗传、环境和某些疾病的多种因素作用, 可能增加线粒体融合蛋白、降低分裂蛋白可改善 T2DM 胰岛细胞功能障碍。由于人体实验的局限性使探索线粒体动力学与 T2DM 发生的因果关系及具体机制更加困难, 对于线粒体动力学与 T2DM 的相关研究及降糖药物对其作用的影响仍然有待于发掘。探讨基于线粒体动力学治疗 T2DM 的新方案, 有望对 T2DM 患者进行细胞层面的防范和管理。

基金项目

青海省卫生健康委员会指导性计划课题(2022-wjzdx-16)。

参考文献

- [1] Gao, S., Zhang, Y., Liang, K., *et al.* (2022) Mesenchymal Stem Cells (MSCs): A Novel Therapy for Type 2 Diabetes. *Stem Cells International*, **2022**, Article ID: 8637493. <https://doi.org/10.1155/2022/8637493>
- [2] Postler, T.S., Peng, V., Bhatt, D.M., *et al.* (2021) Metformin Selectively Dampens the Acute Inflammatory Response through an AMPK-Dependent Mechanism. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 18721. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97441-x>
- [3] 杨雁, 余学锋. 从指南更新看二甲双胍在 2 型糖尿病药物治疗中的地位[J]. 中国实用内科杂志, 2022, 42(11): 884-888.
- [4] Lee, H.J., Chae, C.W. and Han, H.J. (2023) Enhancing the Therapeutic Efficacy of Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Diabetes: Amelioration of Mitochondrial Dysfunction-Induced Senescence. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **168**, Article ID: 115759. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115759>
- [5] Prasun, P. (2020) Mitochondrial Dysfunction in Metabolic Syndrome. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Basis of Disease*, **1866**, Article ID: 165838. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165838>
- [6] Holmstrom, M.H., Iglesias-Gutierrez, E., Zierath, J.R., *et al.* (2012) Tissue-Specific Control of Mitochondrial Respiration in Obesity-Related Insulin Resistance and Diabetes. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **302**, E731-E739. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00159.2011>
- [7] Shan, Z., Fa, W.H., Tian, C.R., *et al.* (2022) Mitophagy and Mitochondrial Dynamics in Type 2 Diabetes Mellitus Treatment. *Aging*, **14**, 2902-2919. <https://doi.org/10.18632/aging.203969>
- [8] Yu, T., Wang, L., Zhang, L., *et al.* (2023) Mitochondrial Fission as a Therapeutic Target for Metabolic Diseases: Insights into Antioxidant Strategies. *Antioxidants*, **12**, Article 1163. <https://doi.org/10.3390/antiox12061163>

- [9] Ma, Y., Zhou, X., Gui, M., *et al.* (2023) Mitophagy in Hypertension-Mediated Organ Damage. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **10**, Article 1309863. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1309863>
- [10] Barazzuol, L., Giamogante, F., Brini, M., *et al.* (2020) PINK1/Parkin Mediated Mitophagy, Ca²⁺ Signalling, and ER-Mitochondria Contacts in Parkinson's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 1772. <https://doi.org/10.3390/ijms21051772>
- [11] Yoon, Y.G., Haug, C.L. and Koob, M.D. (2007) Interspecies Mitochondrial Fusion between Mouse and Human Mitochondria Is Rapid and Efficient. *Mitochondrion*, **7**, 223-229. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2006.11.022>
- [12] Chandhok, G., Lazarou, M. and Neumann, B. (2018) Structure, Function, and Regulation of Mitofusin-2 in Health and Disease. *Biological Reviews*, **93**, 933-949. <https://doi.org/10.1111/brv.12378>
- [13] Alexander, C., Votruba, M., Pesch, U.E., *et al.* (2000) OPA1, Encoding a Dynamin-Related GTPase, Is Mutated in Autosomal Dominant Optic Atrophy Linked to Chromosome 3q28. *Nature Genetics*, **26**, 211-215. <https://doi.org/10.1038/79944>
- [14] Mishra, P. and Chan, D.C. (2016) Metabolic Regulation of Mitochondrial Dynamics. *Journal of Cell Biology*, **212**, 379-387. <https://doi.org/10.1083/jcb.201511036>
- [15] 郝希纯, 王东明. Drp1 蛋白调节线粒体分裂机制及其在疾病中的作用[J]. 广东医学, 2011, 32(8): 1066-1069.
- [16] Forrester, S.J., Preston, K.J., Cooper, H.A., *et al.* (2020) Mitochondrial Fission Mediates Endothelial Inflammation. *Hypertension*, **76**, 267-276. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14686>
- [17] Imoto, Y., Itoh, K. and Fujiki, Y. (2020) Molecular Basis of Mitochondrial and Peroxisomal Division Machinery. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 5452. <https://doi.org/10.3390/ijms21155452>
- [18] Breitzig, M.T., Alleyn, M.D., Lockey, R.F., *et al.* (2018) A Mitochondrial Delicacy: Dynamin-Related Protein 1 and Mitochondrial Dynamics. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **315**, C80-C90. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00042.2018>
- [19] Protasoni, M. and Zeviani, M. (2021) Mitochondrial Structure and Bioenergetics in Normal and Disease Conditions. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 586. <https://doi.org/10.3390/ijms22020586>
- [20] Yu, Y., Peng, X.D., Qian, X.J., *et al.* (2021) Fis1 Phosphorylation by Met Promotes Mitochondrial Fission and Hepatocellular Carcinoma Metastasis. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **6**, Article No. 401. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00790-2>
- [21] 陈立, 关凤英, 于洋. 线粒体动力学与2型糖尿病和糖尿病并发症关系的研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2015, 29(3): 339-347.
- [22] Van Huynh, T., Rethi, L., Rethi, L., *et al.* (2023) The Complex Interplay between Imbalanced Mitochondrial Dynamics and Metabolic Disorders in Type 2 Diabetes. *Cells*, **12**, Article 1223. <https://doi.org/10.3390/cells12091223>
- [23] Lee, H. and Song, W. (2018) Exercise and Mitochondrial Remodeling in Skeletal Muscle in Type 2 Diabetes. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*, **27**, 150-157. <https://doi.org/10.7570/jomes.2018.27.3.150>
- [24] Zorzano, A., Liesa, M. and Palacin, M. (2009) Role of Mitochondrial Dynamics Proteins in the Pathophysiology of Obesity and Type 2 Diabetes. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **41**, 1846-1854. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2009.02.004>
- [25] Lin, H.Y., Weng, S.W., Chang, Y.H., *et al.* (2018) The Causal Role of Mitochondrial Dynamics in Regulating Insulin Resistance in Diabetes: Link through Mitochondrial Reactive Oxygen Species. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2018**, Article ID: 7514383. <https://doi.org/10.1155/2018/7514383>
- [26] De Maranon, A.M., Canet, F., Abad-Jimenez, Z., *et al.* (2021) Does Metformin Modulate Mitochondrial Dynamics and Function in Type 2 Diabetic Patients? *Antioxidants & Redox Signaling*, **35**, 377-385. <https://doi.org/10.1089/ars.2021.0019>
- [27] Kang, H., Khang, R., Ham, S., *et al.* (2017) Activation of the ATF2/CREB-PGC-1 α Pathway by Metformin Leads to Dopaminergic Neuroprotection. *Oncotarget*, **8**, 48603-48618. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18122>
- [28] Palee, S., Higgins, L., Leech, T., *et al.* (2020) Acute Metformin Treatment Provides Cardioprotection via Improved Mitochondrial Function in Cardiac Ischemia/Reperfusion Injury. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **130**, Article ID: 110604. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110604>
- [29] Zhou, H., Wang, S., Zhu, P., *et al.* (2018) Empagliflozin Rescues Diabetic Myocardial Microvascular Injury via AMPK-Mediated Inhibition of Mitochondrial Fission. *Redox Biology*, **15**, 335-346. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.12.019>
- [30] Koizumi, T., Watanabe, M., Yokota, T., *et al.* (2023) Empagliflozin Suppresses Mitochondrial Reactive Oxygen Species Generation and Mitigates the Inducibility of Atrial Fibrillation in Diabetic Rats. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **10**, Article 1005408. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1005408>

- [31] Torres, G., Morales, P.E., Garcia-Miguel, M., *et al.* (2016) Glucagon-Like Peptide-1 Inhibits Vascular Smooth Muscle Cell Dedifferentiation through Mitochondrial Dynamics Regulation. *Biochemical Pharmacology*, **104**, 52-61.
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.01.013>