

新聞稿

即時發放

2023年04月12日

港大化學團隊以營養補劑鉻元素靶向能量合成調控糖代謝
為降血糖研究提供新思路

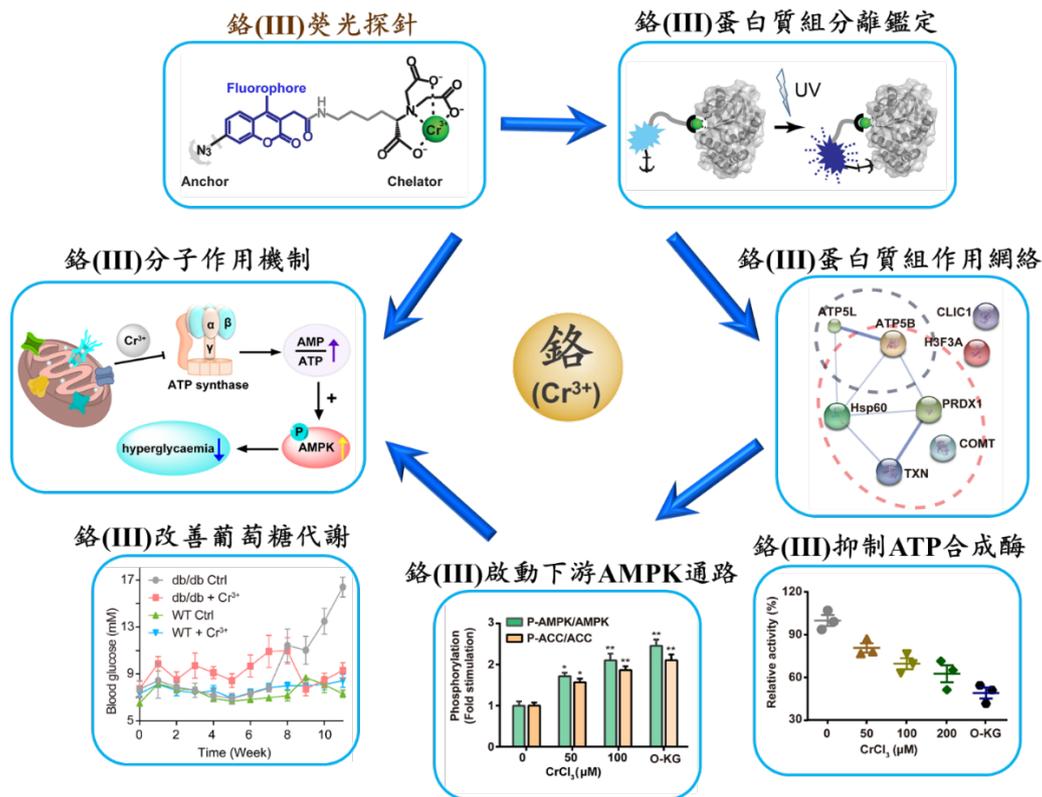


圖1. 鉻(III)螢光探針可以標記細胞內鉻(III)特定結合蛋白質(上), 鉻(III)結合蛋白集中於線粒體生物功能調節(右), 鉻(III)降低ATP synthase 活性(右下), 鉻(III)啟動下游的腺苷單磷酸活化蛋白激酶AMPK 通道(下), 鉻(III)改善葡萄糖代謝(左下), 鉻(III)作用模式圖(左)。

香港大學(港大)理學院化學系孫紅哲教授團隊最近於降血糖研究取得突破進展, 並於國際著名學術期刊《自然·通訊》(Nature Communications) 上發表成果。

團隊的研究確認, 營養補充劑鉻元素(III)可以通過抑制三磷酸腺苷(ATP)合成酶(ATP synthase)的活性, 調節細胞能量穩態, 增加細胞對葡萄糖的代謝能力, 改善由高糖引起的線粒體形變, 並提高二型糖尿病小鼠對葡萄糖的代謝能力。為了找到鉻(III)蛋白標靶及其作用機制, 研究團隊開發了新型的螢光探針, 實現鉻(III)蛋白組在細胞內的高分辨時空示蹤及鑑定。實驗進一步揭示鉻(III)取代

ATP synthase活性中心的鎂離子，從而降低其活性，改善葡萄糖代謝的機制。這一研究結果為降血糖研究提供了新的思路。

「鉻(III)是一種常用的營養補充劑，常被用於治療糖尿病、減肥和促進肌肉發育等方面。但科學家們一直無法確定鉻(III)在生物體內的蛋白質標靶和作用機制。研究團隊使用了基於螢光探針的新方法，成功解決了這個科學難題，揭示了鉻(III)的蛋白標靶和分子機制。這是一個極為重要的研究成果，對基礎科學和人類健康應用領域都有著重要意義。」領導團隊的孫紅哲教授說。

研究背景

糖尿病是一種慢性的代謝疾病，全球超過五億人患有此病，每年造成近兩百萬人死亡，且超過95%的糖尿病患者患有二型糖尿病(T2DM)，嚴重危害人類的健康。三價鉻(鉻(III))此前已於對抗二型糖尿病的動物實驗中顯示功效(例如胰島素抵抗小鼠和高脂飲食誘導的糖尿病小鼠)。自有報導大鼠膳食添加鉻(III)可增加血糖去除率以來，鉻(III)已被廣泛用於糖尿病治療、減肥以及肌肉發育的營養補充劑。目前鉻(III)是美國市場上第二暢銷的礦物質補充劑，僅次於鈣。

儘管鉻元素在病理生理學中非常重要，但它是元素週期表中最不容易理解的過渡金屬元素之一。半個世紀以來，關於鉻(III)在人體生理學中的重要性、藥物學特性、分子靶點和作用機制，一直是學術界熱烈辯論的議題。最初，人們認為活性低分子量鉻(III)與肽(chromodulin)結合可以起到調節作用，但這種理論未被充分證實。目前普遍認為，鉻(III)可以改善葡萄糖代謝，保持正常血糖水準，調節碳水化合物和脂類代謝，並增強胰島素信號。然而，其中潛在的分子機制仍不清楚，這是因為難以確定鉻(III)的生理作用分子標靶。這些生物分子對於了解鉻(III)的生理學和藥理學作用至關重要，因此它們也被稱為鉻生物化學的「聖杯」。

迄今為止，除了血漿中的蛋白質以外，在細胞或組織中尚未找到能與鉻(III)直接結合的蛋白質。即使使用各種分離和檢測方法，也很難檢測到鉻(III)結合蛋白質的信號，這可能歸因於它容易和與其結合的蛋白質解離，而目前尚無方法適合於追蹤活細胞中鉻(III)結合蛋白。對於與蛋白質結合較弱或瞬態的金屬，利用小分子螢光技術標記金屬蛋白質有助於理解它們在活細胞中的分佈和功能調節。

主要發現

團隊根據之前的研究工作，成功合成了一種能夠在活細胞內識別鉻(III)結合蛋白的螢光探針。該探針由三部分組成：螢光基團香豆素(AC)、金屬螯合基團氨三乙酸(NTA)和光敏感交聯基團疊氮苯基。探針進入細胞後與鉻(III)結合，鉻(III)與蛋白質中的特異氨基酸結合，使得探針穩定地結合在金屬蛋白質上，而在紫外光照射下，疊氮苯基會與金屬結合位點鄰近的氨基酸形成共價鍵。這種探針能夠幫助研究人員更好地理解鉻(III)結合蛋白質在活細胞中的位置和功能。

團隊使用上述探針在活細胞中監測鉻(III)結合蛋白質的分佈，結果發現這些蛋白質主要集中在細胞的線粒體上。通過進一步的實驗，他們確認了人體細胞中第一個鉻(III)蛋白組，並發現鉻(III)結合在ATP synthase活性中心後，會取代酶底物的鎂離子，從而降低ATP合成酶的酶活性並啟動下游通道，減緩高血糖對線粒體的損傷，改善葡萄糖代謝。這個作用模式在二型糖尿病小鼠模型中得到了驗證。此外，這項研究還解決了鉻(III)如何在分子水平上改善高血糖應激的問題，同

時，該探針也可廣泛用於其它金屬離子結合蛋白的監測。由於確認了多個鉻（III）結合蛋白質，這項研究也為以後深入研究鉻（III）在其他疾病（如抗神經退化性疾病和抗衰老）中的藥理作用開啟了新的視野。

該研究在《自然·通訊》期刊獲得了多位審稿人的高度評價。他們認為這項研究利用了一種螢光探針，巧妙地解決了七十多年來鉻元素分子標靶鑑定的重大難題。而且，研究人員還成功地使用了螢光成像與質譜聯用的方法，來鑑定鉻結合蛋白。這不僅是化學生物學領域的一次創新，更是對人類健康事業的一次重大突破。

關於研究團隊

本研究由香港大學理學院化學系孫紅哲教授帶領，同屬化學系的王海波博士、胡立剛博士、李洪艷博士授為本文的共同第一作者。其他參與這項研究的成員包括同系的黎佑芷博士、魏雪瑩研究生、徐小晗博士、曹振坤博士、張苑茵博士，以及港大李嘉誠醫學院的徐愛民教授、中國科學院生態環境研究中心江桂斌院士、胡立剛和周群芳研究員、香港城市大學何明亮教授及萬倩婭博士、江漢大學曹慧明博士。特此鳴謝香港研究資助局和香港特別行政區食物及衛生局醫療衛生研究基金，以及港大葉志成范港喜基金對本研究的大力支持。

關於孫紅哲教授

孫紅哲教授是港大葉志成范港喜基金教授（生物無機化學）及化學系講座教授。他的研究重點包括金屬蛋白質組學、藥物化學（抗菌劑的發現）和生物化學。孫教授在克服對超級細菌的抗菌素耐藥性、開發抗冠狀病毒藥物和金屬生物學等領域發表了一系列廣受認可的工作。

更多有關孫教授的資料，可參看以下網址：<https://www.bioinorg-chem.hku.hk/>

研究論文可見於：<https://www.nature.com/articles/s41467-023-37351-w>

傳媒如有查詢，請聯絡香港大學理學院外務主任杜之樺（電話：3917 4948；電郵：caseyto@hku.hk）
/ 助理傳訊總監陳詩迪（電話：3917 5286；電郵：cindycst@hku.hk）。

圖片下載及說明：<https://www.scifac.hku.hk/press>