

青科沙龙 | 白术内酯II激活DGKQ抑制sn-1,2-DAG-PKC信号轴改善肥胖型胰岛素抵抗

华安生物 2023-05-18 16:58 发表于浙江

收录于合集

#青科沙龙系列直播

29个



白术内酯II激活DGKQ
抑制sn-1,2-DAG-PKC信号轴
改善肥胖型胰岛素抵抗



主题关键词

白术内酯II
抑制sn-1,2-DAG-PKC信号轴
肥胖型胰岛素抵抗

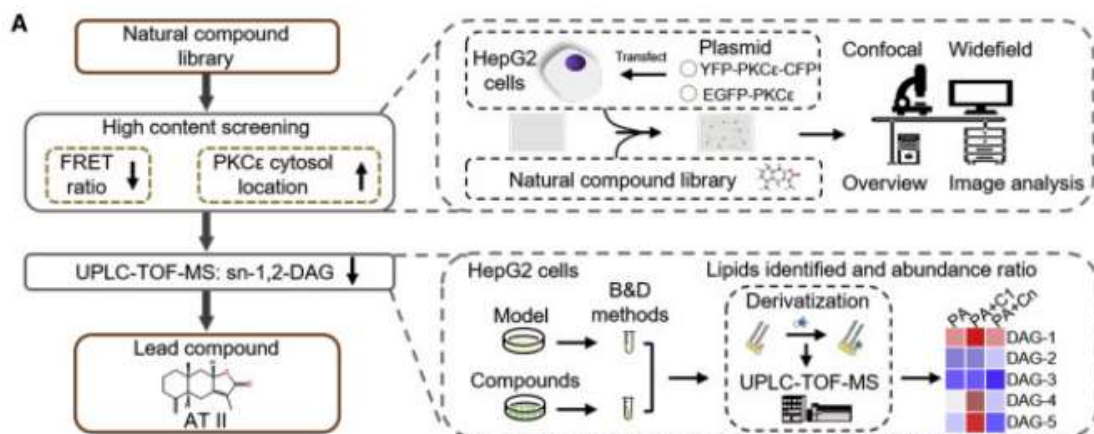
相关介绍

Discovery of a potent allosteric activator of DGKQ that ameliorates obesity-induced insulin resistance via the sn-1,2-DAG-PKCε signaling axis

Zu-Guo Zheng ^{1,2} • Yin-Yue Xu ² • Wen-Ping Liu • ... Meng-Ying Shi • Hua Yang ^{1,2} • Ping Li ³ • Show all authors • Show footnotes

Published: December 15, 2022 • DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.11.012> Check for updates

2022年12月16日，中国药科大学天然药物活性组分与药效国家重点实验室李萍/杨华/郑祖国团队在Cell Metabolism在线发表题为“Discovery of a potent allosteric activator of DGKQ that ameliorates obesity-induced insulin resistance via the sn-1,2-DAG-PKCε signaling axis”的研究论文。



sn-1,2-DAG-PKCε 抑制剂筛选方案

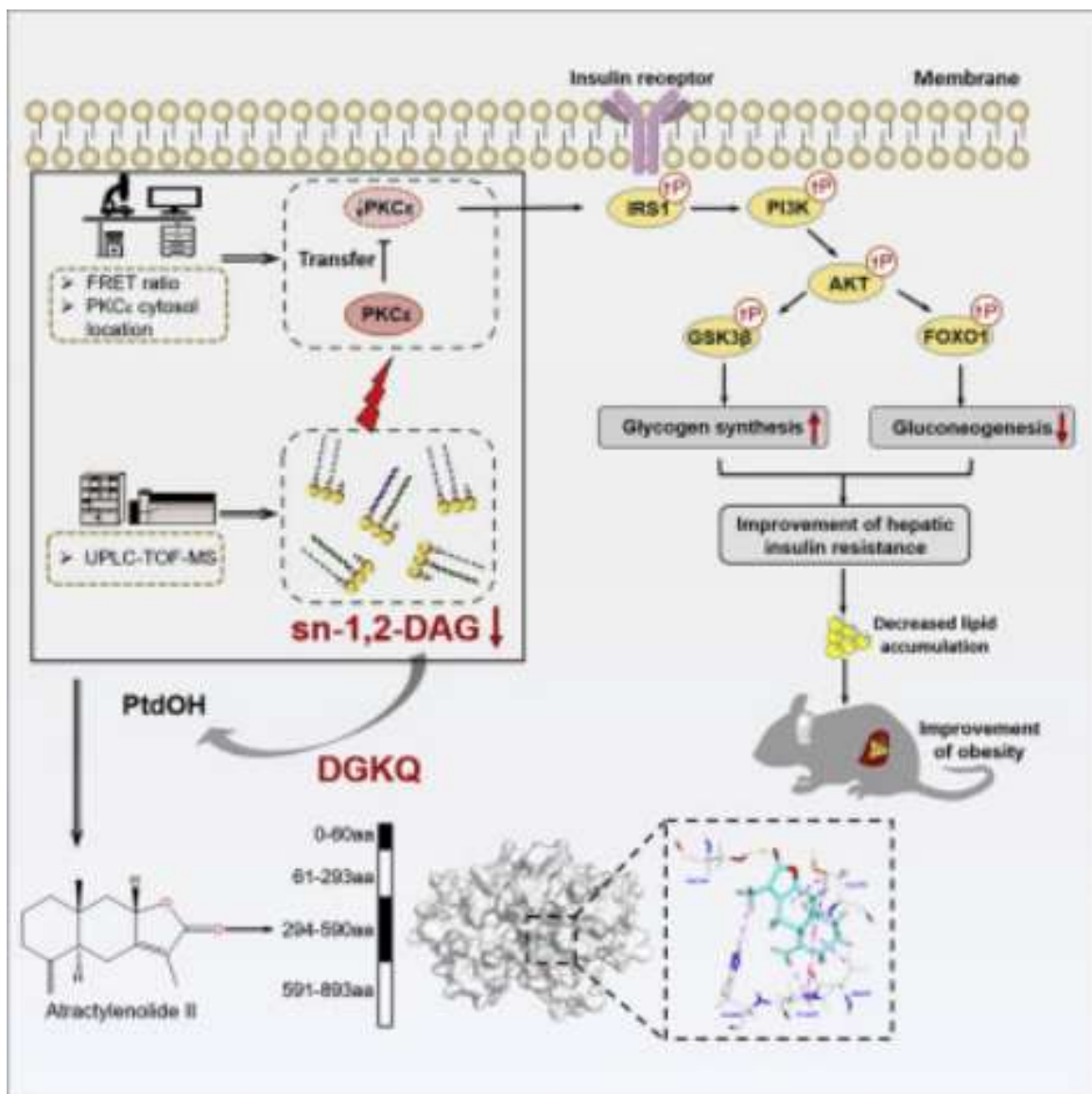
图片来源: Cell Metabolism (2022)

DOI: 10.1016/j.cmet.2022.11.012

首先，该研究利用高内涵筛选结合液质联用技术，即基于高内涵技术建立PKCε抑制剂的高通量筛选体系，进一步利用UPLC-TOF MS技术筛选可下调sn-1,2-DAG的活性成分，结果发现白术内酯II (AT II) 可下调sn-1,2-DAG水平，抑制PKCε的活性。

为了进一步确证AT II药效作用机制，首先在细胞水平考察了AT II改善胰岛素抵抗的效应，结果显示AT II可浓度依赖地抑制sn-1,2-DAG-PKCε信号轴，从而改善胰岛素信号通路，抑制肝脏糖异生、促进肝糖原合成。接着利用长期高脂饮食（24周）、短期高脂饮食（1, 2, 4, 6周）和ob/ob小鼠诱导肥胖胰岛素抵抗模型，同样也显示AT II均可改善上述疾病模型下的肥胖型胰岛素抵抗。综合利用多种基因操控和药理学手段，在细胞水平和动物水平均验证AT II改善肥胖型胰岛素抵抗是依赖于肝脏sn-1,2-DAG-PKCε信号轴。

其次，本研究合成了保留AT II原活性的探针（A6），利用化学蛋白质组学、MST、SPR、CETSA、DARTs、非放射性酶活检测等方法，确定AT II可特异性激活二酰甘油激酶 θ （DGKQ）。进一步通过DGKQ抑制剂R59022以及DGKQ KO细胞，在细胞水平上证明了AT II通过激活DGKQ，从而抑制sn-1,2-DAG-PKC ϵ 信号轴，发挥改善胰岛素抵抗作用；通过建立肝脏特异性Dgkq敲降小鼠，在动物水平验证了AT II改善肥胖型胰岛素抵抗完全依赖于肝脏DGKQ。最后为了深入探究AT II激活DGKQ的作用机制，构建了DGKQ不同结构域的重组蛋白，通过A6探针进行pull down实验，发现AT II可与DGKQ的CRD和PH结构域结合。通过同源建模、位点突变等，发现CRD结构域中的S193、C204和S241三个氨基酸位点在AT II和DGKQ的结合中起着决定性作用，而PH结构域中的A496、P497和H498三个氨基酸则可能是有助于AT II进入药物结合口袋。



图片来源: Cell Metabolism (2022)

DOI: 10.1016/j.cmet.2022.11.012

[原文链接](#)

[https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131\(22\)00503-4?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1550413122005034%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131(22)00503-4?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1550413122005034%3Fshowall%3Dtrue)

快速预约

在拜读了这篇文献后，**华安生物**特地联系并邀请到了本文的**第一作者**：中国药科大学副研究员，硕士生导师--**郑祖国**



华安生物

已结束直播，可观看回放

观看回放

青科沙龙 | 白术内酯II激活DGKQ抑制sn-1,2-DAG-PKC信号轴改善肥胖型胰岛素抵抗

视频号



青科沙龙 | 第46期

**白术内酯II激活DGKQ抑制
sn-1,2-DAG-PKC信号轴改善
肥胖型胰岛素抵抗**

郑祖国



中国药科大学副研究员，硕士生导师



2018年毕业于中国药科大学生药学专业，获得博士学位。2018-2020年，于中国药科大学天然药物活性组分与药效国家重点实验室开展博士后研究工作。2020年破格晋升为副研究员。近年来，在Cell Metab. (2023), Autophagy (2021, 2017), Cell Death Differ. (2020), Pharmacol Res. (2022, 2020), Theranostics (2019), Eur J Pharmacol. (2019)等国际知名学术期刊发表论文30余篇。

主办平台：

华安生物、深究科学、生物世界

直播时间：

2023.05.23 20:00-21:00



扫描二维码观看直播

嘉宾介绍

郑祖国，2018年毕业于中国药科大学生药学专业，获得博士学位。2018-2020年，于中国药科大学天然药物活性组分与药效国家重点实验室开展博士后研究工作。2020年破格晋升为副研究员。近年来，在Cell Metab. (2023), Autophagy (2021, 2017), Cell Death Differ. (2020), Pharmacol Res. (2022, 2020), Theranostics (2019), Eur J Pharmacol. (2019)等国际知名学术期刊发表论文30余篇。

1 嘉宾信息

中国药科大学副研究员，硕士生导师--郑祖国

2 主办平台

华安生物、深究科学、生物世界

3 **直播时间**

2023年05月23日 20:00-21:00

收录于合集 #青科沙龙系列直播 29

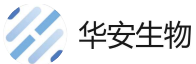
上一篇

青科沙龙 | 流感病毒感染诱导的肺泡巨噬细胞训练免疫在肺部抗肿瘤免疫应答中的作用...

下一篇

青科沙龙 | 一个新的无机磷存储细胞器调控肠道发育及稳态

阅读 255



华安生物

分享 收藏 1 3

写下你的留言