

胰高血糖素样肽-1 保护胰岛 β 细胞 相关分子机制的研究进展 *

苗新宇 刘 瑜 李春霖 **

(中国人民解放军总医院老年内分泌科, 北京 100853)

摘要 胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)是肠道 L 细胞分泌的一种重要的肠促胰岛素。大量研究表明, 除刺激胰岛素分泌外, GLP-1 可通过促进胰岛 β 细胞增殖, 抑制 β 细胞凋亡, 从而增加胰岛 β 细胞量。本文就其相关分子信号转导机制进行综述。

关键词 胰高血糖素样肽-1(GLP-1), β 细胞, 增殖, 凋亡

学科分类号 R587.1

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00041

糖尿病是一种多病因的代谢性疾病, 无论 1 型糖尿病还是 2 型糖尿病, 均以胰岛 β 细胞量的缺乏为特征。研究表明, 在长期患 1 型糖尿病的人群中, β 细胞量较正常人减少约 99%, 而长期患 2 型糖尿病的人群 β 细胞量减少约 65%^[1-2]。因此, 逆转胰岛 β 细胞数量减少在糖尿病的治疗中至关重要。

1983 年, Bell 等^[3]对胰高血糖素原(proglucagon)基因进行序列分析时发现, 胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)是由十二指肠、回肠和结肠的郎格汉斯细胞(L 细胞)受营养刺激后分泌的肠促胰岛素。GLP-1 由 36 个氨基酸组成, 其活性形式为含 30 个或 31 个氨基酸(7~36 或 6~36)的截短的 GLP-1, 通过与细胞表面 GLP-1 受体结合而发挥生物学作用。

大量证据表明 GLP-1 及其类似物可有效降低机体的血糖水平, 除刺激胰岛素分泌外, 还可通过以下 3 种有效途径增加胰岛 β 细胞量: a. 促进 β 细胞增殖; b. 抑制 β 细胞凋亡; c. 通过胰岛新生诱导干细胞向 β 细胞分化。GLP-1 及其类似物对胰岛 β 细胞数量的保护, 可能在逆转糖尿病病程中发挥重要的作用, 因此, 其相关机制备受科研工作者的关注, 已成为学术领域的研究热点。本文就 GLP-1 促进胰岛 β 细胞增殖, 抑制其凋亡的相关分

子机制研究情况作一综述。

1 GLP-1 及其类似物促进胰岛 β 细胞增殖相关的信号转导机制

在青年、老年以及非糖尿病和糖尿病动物模型中, 均有研究表明激活 GLP-1 受体信号通路, 可刺激胰岛新生, 诱导胰岛 β 细胞增殖。

Xu 等^[4]用 GLP-1 受体激动剂(Exendin-4)治疗部分胰腺切除术后的糖尿病大鼠, 结果发现, 与对照组相比, 应用 Exendin-4 组大鼠胰岛 β 细胞量增加了 40%, 该研究还证实 Exendin-4 主要通过促进胰岛 β 细胞的再生和增殖而增加胰岛 β 细胞的数量。Tourrel 等^[5]对链脲佐菌素(STZ)注射后的新生糖尿病大鼠应用 GLP-1 或 Exendin-4, 持续 5 天(出生后第 2~5 日), 第 7 日检测胰岛 β 细胞量可见, 链脲霉素注射组胰岛 β 细胞量仅为正常对照组的 21%, 而给予 GLP-1 或 Exendin-4 组 β 细胞量显著增加, 分别为 51%和 71%。此外, Tourrel 等^[6]用同

* 国家自然科学基金资助项目(81173625, 81270424)。

** 通讯联系人。

Tel: 010-66876345, E-mail: lcl301@sina.cn

收稿日期: 2013-01-31, 接受日期: 2013-03-28

样的方法将 GLP-1 及其受体激动剂应用于自发 2 型糖尿病大鼠(Goto-Kakizaki rat), 结果显示, GLP-1 及其类似物同样刺激了胰岛 β 细胞的新生和再生, 明显增加了 β 细胞量. 且短期的药物应用使糖尿病大鼠获得了长期受益, 检测 2 个月成年鼠的血糖水平及胰岛 β 细胞量可见, 应用 GLP-1 或

Exendin-4 组明显优于未用药组. 近期在人胰岛的研究亦显示, GLP-1 类似物艾塞那肽可保护 β 细胞功能和数量, 增加 β 细胞/ α 细胞比例, 减少人胰岛淀粉样多肽的蓄积^[7]. 目前, 关于 GLP-1 促进胰岛 β 细胞增殖的具体机制尚不十分明确, 但已有研究证实其与以下信号通路相关(图 1).

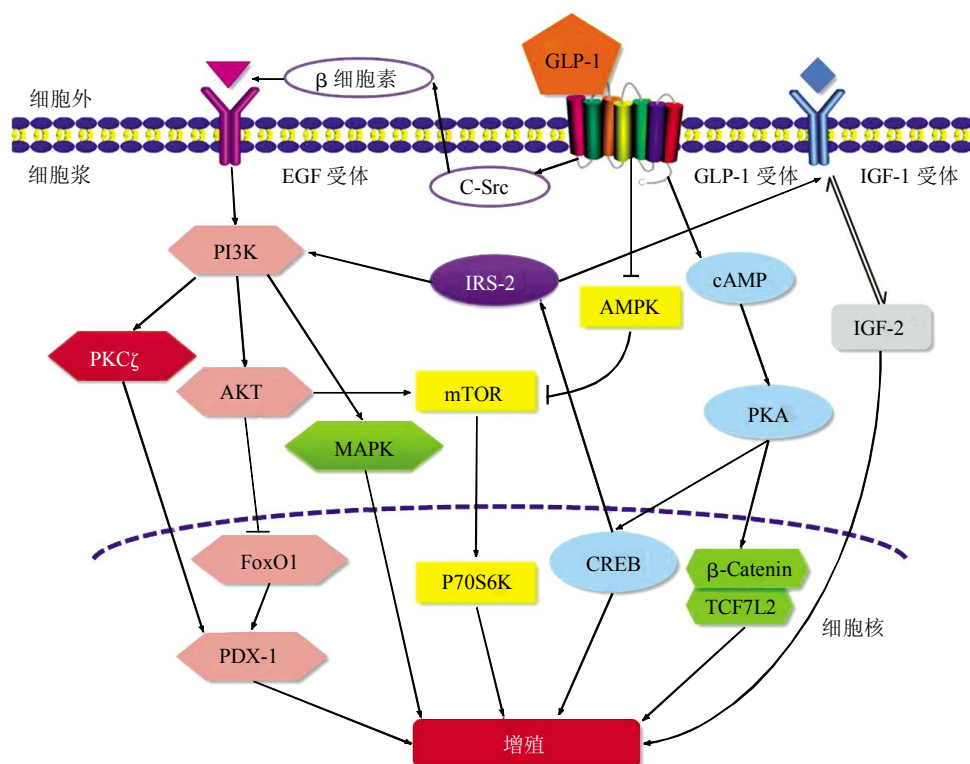


Fig. 1 Mechanisms of GLP-1 induced β -cell proliferation

图 1 GLP-1 促进胰岛 β 细胞增殖相关分子机制

GLP-1: 胰高血糖素样肽 -1; c-Src: c-Src 原癌基因酪氨酸激酶; EGF: 内皮生长因子; PI3K: 磷脂酰肌醇 3- 激酶; PKC ζ : 蛋白激酶 C ζ ; AKT: 蛋白激酶 B; FoxO1: 叉头转录因子 O1; PDX-1: 胰十二指肠同源盒基因 -1; MAPK: 丝裂原活化蛋白激酶; β -catenin: β - 连锁蛋白; TCF7L2: 转录因子 7 类似物; IRS-2: 胰岛素受体底物 -2; AMPK: 腺苷酸活化蛋白激酶; mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; P70S6K: 核糖体蛋白 S6 激酶; cAMP: 腺苷 -3'/5' 环化一磷酸; PKA: 蛋白激酶 A; CREB: cAMP 反应元件结合蛋白; IGF-1: 胰岛素样生长因子 -1; IGF-2: 胰岛素样生长因子 -2. $\rightarrow$: 促进; $\dashv$: 抑制.

1.1 通过 cAMP-PKA-CREB/IGF-1R 相关通路促进胰岛 β 细胞增殖

GLP-1 促进胰岛细胞增殖是通过细胞内第二信使腺苷 -3'/5' 环化一磷酸(cAMP), cAMP 主要通过蛋白激酶 A(PKA)调控 cAMP 反应元件结合蛋白(CREB)丝氨酸 133 位点的磷酸化而促进多基因表达. Jhala 等^[8]的研究显示, GLP-1 增强 cAMP 依赖的 CREB 蛋白表达, 而抑制 CREB 表达的转基因鼠显示胰岛 β 细胞量显著减少和 β 细胞凋亡明显

增加. 同时, GLP-1 增强胰岛素受体底物 -2(IRS-2)蛋白表达, IRS-2 已被证实是胰岛 β 细胞生长和生存的重要因子^[9], 而抑制 CREB 明显减弱 IRS-2 表达, 进而减弱其下游生长信号胰岛素样生长因子 -1(IGF-1)及蛋白激酶 B(AKT)的蛋白质表达. 该研究联合应用小鼠胰岛素瘤细胞株 MIN-6 及转基因小鼠证实, GLP-1 通过 cAMP 依赖性地激活 CREB 活性, 从而增强 IRS-2 相关生长信号通路, 促进胰岛 β 细胞增殖. 另外, 研究发现敲除 CREB 的结

抗剂 cAMP 反应元件调节子 α (CREM- α) 或双特异性磷酸酶 14 (DUSP14), 均能明显增强 GLP-1 的促胰岛 β 细胞增殖作用^[10]. DUSP14 为丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) / 细胞外信号相关激酶 1/2 (ERK1/2) 通路负性调节因子. 此研究进一步表明, GLP-1 通过 cAMP-PKA-CREB 和 MAPK/ERK1/2 通路增加胰岛 β 细胞量. 此后, Cornu 等^[11]对 MIN6 细胞株及原代胰岛的研究发现, GLP-1 的促胰岛 β 细胞增殖作用可被胰岛素样生长因子 -1 受体 (IGF-1R) 的基因沉默或胰岛素样生长因子 -2 (IGF-2) 的免疫中和或基因敲除所抑制, 表明 GLP-1 可能通过 cAMP-PKA-IGF-1R 和 IGF-2/IGF-1R 自分泌环调节胰岛 β 细胞量.

1.2 通过 EGFR-PI3K-PKC ζ /P38MAPK/AKT 通路促进胰岛 β 细胞增殖

Buteau 等^[12]对胰岛素瘤细胞株 INS-1 及大鼠胰岛的研究发现, GLP-1 作用 24 h 后使细胞 DNA 含量增加, 并增加磷脂酰肌醇 3- 激酶 (PI3K) 和胰十二指肠同源盒基因 -1 (PDX-1) 活性. PI3K 抑制剂渥曼青霉素 (wortmannin) 和 LY294002 均可阻断 GLP-1 的促胰岛细胞 DNA 合成及促 PDX-1 蛋白表达作用. 随后, Buteau 等^[13]又发现, GLP-1 激活的 PI3K 可以被原癌基因酪氨酸激酶 c-Src 的抑制剂 PP1 和表皮生长因子受体 (EGFR) 特异性抑制剂 AG1478 所抑制, 显性失活 EGFR 抑制 GLP-1 的促增殖作用. 同时, 金属蛋白酶抑制剂 GM6001 和抗 β 细胞素 (BTC) 的中和抗体均能抑制 GLP-1 的增殖作用. 结合近期的研究^[14], GLP-1 可通过支架蛋白家族 β - 抑制蛋白 1 (β -arrestin1) 增强 c-Src 磷酸化, 形成 GLP-1R/ β -arrestin1/c-Src 复合体, 可推断 GLP-1 通过 β -arrestin1 增强 c-Src 蛋白水解释放膜锚定 BTC 到细胞外区, 从而激活 EGFR 及其下游的 PI3K. 另有研究发现, GLP-1 可通过增加 PI3K 下游靶点 P38 丝裂原活化蛋白激酶 (P38MAPK)、AKT 的活性, 并促进一种非典型的蛋白激酶 C ζ (PKC ζ) 转入 INS-1 细胞核, 从而促进胰岛 β 细胞增殖^[15]. P38MAPK 抑制剂 SB203580 抑制 GLP-1 促细胞增殖作用, 腺病毒介导的 PKC ζ 过度表达促进胰岛 β 细胞增殖, 而 PKC ζ 的显性失活导致 GLP-1 诱导的细胞增殖降低 60%. 综上所述, GLP-1 可通过 EGFR-PI3K-PKC ζ 或 P38MAPK 通路促进胰岛 β 细胞增殖. PI3K 蛋白家族是生长因子超家族信号转导过程中的重要分子, 而 PI3K-AKT 通路已被证实是参与细胞生长、增殖、分化调节的重要信号转

导通路. Wang 等^[16]对 INS-1 细胞株的研究发现, GLP-1 迅速增强 AKT 的磷酸化水平高达 (2.7 ± 0.7) 倍, 且该作用可被 PI3K 抑制剂渥曼青霉素完全消除, 实验证实 GLP-1 调节 β 细胞生长与 PI3K-AKT 通路密切相关. 此外, 在人胰岛细胞中, GLP-1 可激活 GTP 酶 Rap 及丝氨酸 / 苏氨酸特异性蛋白激酶 B-Raf, 进一步激活 ERK 而促进细胞生长, 且 Rap 亦能激活 PI3K 而促进胰岛细胞生长^[17].

1.3 通过 PDX1/FoxO1 相关通路促进胰岛 β 细胞增殖

PDX-1 是胰腺早期发育的重要因子, 与胰岛 β 细胞分化、增殖、生存及胰岛素合成等多种功能相关. Stoffers 等^[18]对 db/db 小鼠的研究证实 GLP-1 在体内增强 PDX-1 蛋白表达, 有效增加 β 细胞新生与胰岛大小. 关于 GLP-1 增强 PDX-1 表达的分子机制, 有研究表明, GLP-1 可通过激活 cAMP-PKA 通路最终使 PDX-1 发生核转位, 由细胞浆进入细胞核进而进行转录翻译^[19]. 另有研究证实, 在体外 GLP-1 可以使 PDX-1 蛋白表达增加 67%, 而 PDX1 可通过生长抑素受体 1 (SSTR1) 及生长抑素受体 5 (SSTR5) 调节胰岛增殖^[20]. 叉头转录因子 O1 (FoxO1) 在机体细胞增殖凋亡方面均发挥重要作用, 在成人胰腺中, FoxO1 广泛表达于胰岛 β 细胞中^[21], 对胰岛 β 细胞增殖相关信号通路具有负性调控作用. GLP-1 可通过 EGFR-PI3K-AKT 途径阻止 FoxO1 进入细胞核^[22], 产生细胞核排斥, 从而解除 FoxO1 对 PDX-1 及另一叉头转录因子 FoxA2 的抑制作用^[23]. FoxA2 与 FoxO1 有共同的 PDX1 启动子连接位点, 两者竞争结合 PDX1 启动子, FoxO1 抑制 PDX1 而抑制 β 细胞生长, 相反, FoxA2 促进 PDX1 表达而促进 β 细胞增殖. 因此, GLP-1 通过诱导 FoxO1 的核排斥增加 FoxA2 与 PDX1 启动子的结合, 从而促进胰岛 β 细胞的增殖^[24]. 另外, 近期的研究显示, GLP-1 还可通过抑制细胞内烟酰胺腺嘌呤二核苷酸氧化态与还原态比值 (NAD⁺/NADH) 而抑制脱乙酰酶 SirT1 的活性, 从而增加 FoxO1 乙酰化, 促进胰岛 β 细胞增殖^[25].

1.4 通过 mTOR 相关通路促进胰岛 β 细胞增殖

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 是一种高度保守的丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶, 为磷脂酰肌醇激酶相关激酶 (PIKK) 蛋白质家族成员. mTOR 可整合营养及生长因子等多种细胞外信号, 参与基因转录、蛋白质翻译、核糖体合成等生物过程, 在细胞生长、增殖和功能方面均发挥极重要的作用^[26-28].

目前已有证据表明, mTOR 在胰岛 β 细胞量的调节中亦发挥关键作用^[29-31]. Moore 等^[32]的研究显示, GLP-1 可通过 PI3K-AKT 通路调节 mTOR 下游靶点核糖体蛋白 S6 激酶 (P70S6K) 的表达, 而 P70S6K 被证实可通过增加 mRNA 翻译调整细胞大小, 为胰岛 β 细胞量的正调节因子^[33]. 此外, 我们的研究^[34]证实, GLP-1 可通过促进 ATP 的产生而抑制腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK), AMPK 为机体的能量检测器, 活性主要受 ATP/AMP 比例调控, 同时也参与了 β 细胞的相关基因表达和胰岛素信号转导, AMPK 被激活则可抑制其下游 mTOR 的蛋白质表达^[35]. AMPK 的激活剂 AICAR 与 mTOR 抑制剂雷帕霉素均可减弱 P70S6K 蛋白表达及 GLP-1 的促增殖作用, 由此可见 GLP-1 可通过 AMPK-mTOR-P70S6K 信号通路促进胰岛 β 细胞增殖.

1.5 通过 Wnt 相关通路促进胰岛 β 细胞增殖

Wnt 通路最早在结肠癌的研究中被发现, 在机体多种器官和细胞系的基础生理及病理生理功能方面发挥广泛的作用, 包括器官形成、肿瘤发生以及最近被确认的代谢调节方面的功能^[36]. 近年来研究发现, Wnt 蛋白家族一些基因的表达与变异可以影响胰岛 β 细胞的增殖及功能, 与 2 型糖尿病的发生发展密切相关^[37-38]. 转录因子 7 类似物 (TCF7L2) 和 β - 连锁蛋白 (β -catenin) 是 Wnt 通路两个重要的效应靶点, TCF7L2 核苷酸多态性与 2 型糖尿病发病相关, 是 2 型糖尿病的强危险因子^[39], 同时, 该因子在糖代谢中起重要作用, 与胰腺和胰岛的正常发育密切相关. 研究发现, GLP-1 与 GLP-1 受体结合后, 通过 cAMP-PKA 通路增强 β -catenin 蛋白丝氨酸 675 位点磷酸化, 使 TCF7L2 蛋白表达增强, 继而上调细胞周期素 D1 和 c-Myc 等增殖决定性蛋白, 促进胰岛 β 细胞增殖^[40-41]. 另外, Heller 等^[42]的研究进一步证实, GLP-1 可剂量依赖性地增强 Wnt 分子 mRNA 水平 2.8 倍, 蛋白质表达水平 3 倍, 而敲除 Wnt-4 基因使 β 细胞增殖降低至对照组的 45%. Wnt 经典信号通路为 GLP-1 调节胰岛 β 细胞增殖的又一重要通路.

2 GLP-1 及其类似物抑制胰岛 β 细胞凋亡相关的信号转导机制

体外研究证实, 在 β 细胞瘤株和原代培养的胰岛中, GLP-1 可对抗多种损伤所诱导的细胞凋亡, 包括糖脂毒性、氨基葡萄糖、氧化剂、细胞因

子及糖皮质激素等. 而体内研究进一步证实 GLP-1 对 β 细胞的抗凋亡作用. 对 2 型糖尿病 Zucker 模型大鼠连续 2 天腹腔内注射 GLP-1, 结果发现胰岛 β 细胞团的体积增大, 细胞量增加了 1.6 倍, 实际 β 细胞凋亡降低了 72.2%^[43]. GLP-1 还可减少 STZ 诱导的糖尿病鼠体内 β 细胞凋亡, 而敲除了 GLP-1 受体的小鼠, STZ 处理后 β 细胞凋亡明显增加, 说明 GLP-1 介导的细胞信号转导在 β 细胞凋亡中发挥重要作用^[44]. 近期对 OLETF 自发性 2 型糖尿病大鼠模型的研究显示, GLP-1 可恢复糖尿病前期状态下的胰岛结构破坏, 上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达, 抑制凋亡蛋白 Bax 表达, 提示 GLP-1 通过抑制糖尿病前期状态下的 β 细胞凋亡等阻止糖尿病发生^[45]. 目前的研究表明 GLP-1 可能通过以下分子机制抑制胰岛 β 细胞的凋亡 (图 2).

2.1 通过 cAMP-PKA-CREB/IGF-1R/PDX-1 通路抑制 β 细胞凋亡

cAMP-PKA 通路在 GLP-1 抑制 β 细胞凋亡中发挥重要作用. 研究表明, 在人类胰岛中显性失活 cAMP-PKA 下游靶点 CREB 可消除 GLP-1 对细胞因子所致凋亡的抑制作用^[46]. CREB 阴性的转基因鼠会因 IRS-2 低表达, 胰岛 β 细胞量减少而发生糖尿病^[7], 而激活 CREB 可增强 GLP-1 对细胞因子、低氧等损伤的保护作用^[47]. 胰岛 - 脑 1 (IB1) 是一种 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 通路支架蛋白, 作为 2 型糖尿病的候选基因, 其可以负性调节 JNK 活性, 与胰岛 β 细胞凋亡密切相关^[48]. Ferdaoussi 等^[49]的研究表明, GLP-1 通过 cAMP-PKA-CREB 通路促进 IB1 蛋白表达, 从而抑制白介素 1 (IL-1) 引起的 JNK 激活而抑制 β 细胞凋亡. 此外, 研究发现, GLP-1 可增强 cAMP-PKA 依赖的 IGF-1R 表达, 促进 IGF-2 分泌, 从而增强 AKT 磷酸化水平, 抑制细胞因子所致 β 细胞凋亡, 而抑制 IGF-1R 或 IGF-2 表达可阻断 GLP-1 的抗凋亡作用^[50]. 另一项对转基因小鼠的研究发现, PDX-1 与 GLP-1 抑制胰岛 β 细胞凋亡相关, 在 PDX-1 表达阳性的小鼠, GLP-1 可明显促进胰岛 β 细胞增殖, 抑制其凋亡, 而对于 PDX-1 表达阴性小鼠的 β 细胞无此保护作用, 表明 cAMP-PKA-PDX-1 通路在 GLP-1 保护胰岛 β 细胞的作用中至关重要^[51].

2.2 通过 PI3K-AKT 相关通路抑制胰岛 β 细胞凋亡

Hui 等^[52]对 MIN6 细胞株的研究发现, GLP-1 可对抗活性氧自由基所致的细胞凋亡, 而 PI3K 的

siRNA 干扰 β -Arrestin 1 可抑制 GLP-1 对 ERK1/2-p90 核糖体 S6 蛋白激酶(p90RSK)通路的激活, 而 GLP-1 可通过激活 β -Arrestin 1- ERK1/2-p90RSK 通路增强促凋亡蛋白 BAD 丝氨酸 112 位点磷酸化, 使 BAD 与支架蛋白 14-3-3 结合从而失去活性.

2.4 通过降低硫氧还蛋白相互作用蛋白(TXNIP)水平抑制胰岛 β 细胞凋亡

TXNIP 通过抑制硫氧还蛋白(TRX)系统而发挥介导氧化应激、诱导细胞凋亡等作用, 已被证实是一种 β 细胞前凋亡因子^[59]. Chen 等^[60]研究发现, GLP-1 可降低 TXNIP 的 mRNA 水平, 过表达 TXNIP 可抑制 GLP-1 对氧化应激诱导 β 细胞凋亡的保护作用. Shao 等^[61]的研究证实, GLP-1 和 cAMP 激动剂毛猴素都可以通过促进蛋白酶体依赖的 TXNIP 降解而减少 TXNIP 水平, 从而抑制高糖条件下的 β 细胞凋亡, 基因敲除 TXNIP 可减弱 cAMP 介导的抑凋亡作用. 提示 cAMP-TXNIP 通路与 GLP-1 抑制胰岛 β 细胞凋亡作用相关.

2.5 通过上调内质网分子伴侣 BiP 和抗凋亡蛋白 JunB 抑制胰岛 β 细胞凋亡

在 2 型糖尿病中, 慢性高脂导致的内质网应激是 β 细胞量减少的重要因素之一. Cunha 等^[62]对原代分离纯化的胰岛 β 细胞、INS-1E 细胞株及人类胰岛的研究发现, 在高游离脂肪酸条件下, GLP-1 可翻倍转录因子 6(ATF6)依赖的内质网分子伴侣 BiP 蛋白表达水平, 恢复高脂所致抗凋亡蛋白 JunB 的低表达, 从而抑制 β 细胞凋亡. 同时, GLP-1 通过抑制促凋亡蛋白 Caspase12, 上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 与 X- 染色体连锁凋亡抑制蛋白, 对抗内质网应激诱导的线粒体凋亡途径.

另外, 新近的研究发现, GLP-1 可能通过激活 TRX 家族的新成员内质网蛋白 46(ERp46)通路^[63], 抑制 JNK- 胰腺衍生因子(PANDER)通路减轻内质网应激^[64], 从而对抗脂毒性诱导的 β 细胞凋亡.

3 展 望

GLP-1 作为强有力的降糖药物, 以其能够促进胰岛 β 细胞增殖, 抑制 β 细胞凋亡为突出优势, 在糖尿病的治疗中具有广阔的应用前景. 除此之外, 其抑制胰岛 α 细胞胰高血糖素分泌、减缓胃排空、抑制食欲、保护心血管系统等作用使 2 型糖尿病患者受益良多, 相关的作用机制更亟待深入研究. 而 GLP-1 提升胰岛 β 细胞量的机制十分复杂, 包括与细胞生长、分化、生存密切相关的 cAMP-

PKA-CREB、PI3K-AKT、MAPK 等经典通路, 也包括近年发现的与 2 型糖尿病紧密相关的 Wnt 通路以及内质网应激通路等. 另外, 我们的研究发现 GLP-1 可通过 AMPK/mTOR/P70S6K 通路促进 β 细胞增殖, 抑制其凋亡^[34]. 但目前 GLP-1 对 β 细胞的保护机制仍未完全明确, 而 GLP-1 增加胰岛 β 细胞量的研究也多限于细胞实验与动物实验, 在人体内尚无直接的方法可以证实 GLP-1 可通过提升胰岛 β 细胞量而逆转糖尿病进程. 但就其良好的临床效果以及众多的体内证据来看, 深入研究 GLP-1 保护机制意义重大, 可能为糖尿病的治疗提供更多的作用靶点, 为新药的研发提供更多的理论依据.

参 考 文 献

- [1] Butler A E, Janson J, Bonner-Weir S, *et al.* β -cell deficit and increased β -cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*, 2003, **52**(1): 102-110
- [2] Portha B, Tourrel-Cuzin C, Movassat J. Activation of the GLP-1 receptor signalling pathway: a relevant strategy to repair a deficient beta-cell mass. *Exp Diabetes Res*, 2011, **2011**: 376509
- [3] Bell G I, Sanchez-Pescador R, Laybourn P J, *et al.* Exon duplication and divergence in the human prepro glucagon gene. *Nature*, 1983, **304**(5924): 368-371
- [4] Xu G, Stoffers D A, Habener J F, *et al.* Exendin-4 stimulates both β -cell replication and neogenesis, resulting in increased β -cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes*, 1999, **48**(12): 2270-2276
- [5] Tourrel C, Bailbe D, Meile M J, *et al.* Glucagon-like peptide-1 and exendin-4 stimulate β -cell neogenesis in streptozotocin treated newborn rats resulting in persistently improved glucose homeostasis at adult age. *Diabetes*, 2001, **50**(7): 1562-1570
- [6] Tourrel C, Bailbe D, Lacorne M, *et al.* Persistent improvement of type 2 diabetes in the Goto-Kakizaki rat model by expansion of the β -cell mass during the prediabetic period with glucagon like peptide-1 or exendin-4. *Diabetes*, 2002, **51**(5):1443-1452
- [7] Park Y J, Ao Z, Kieffer T J, *et al.* The glucagon-like peptide-1 receptor agonist exenatide restores impaired pro-islet amyloid polypeptide processing in cultured human islets: implications in type 2 diabetes and islet transplantation. *Diabetologia*, 2013, **56**(3): 508-519
- [8] Jhala U S, Canettieri G, Screaton R A, *et al.* cAMP promotes pancreatic β -cell survival *via* CREB-mediated induction of IRS2. *Genes Dev*, 2003, **17**(13):1575-1580
- [9] Kubota N, Tobe K, Terauchi Y, *et al.* Disruption of insulin receptor substrate 2 causes type 2 diabetes because of liver insulin resistance and lack of compensatory β -cell hyperplasia. *Diabetes*, 2000, **49**(11): 1880-1889
- [10] Klinger S, Poussin C, Debril M B, *et al.* Increasing GLP-1-induced β -cell proliferation by silencing the negative regulators of signaling

- cAMP response element modulator- α and DUSP14. *Diabetes*, 2008, **57**(3): 584–593
- [11] Cornu M, Modi H, Kawamori D, *et al.* Glucagon-like Peptide-1 increases β -cell glucose competence and proliferation by translational induction of insulin-like growth factor-1 receptor expression. *J Biol Chem*. 2010, **285**(14): 10538–10545
- [12] Buteau J, Roduit R, Susini S, *et al.* Glucagon-like peptide-1 promotes DNA synthesis, activates phosphatidylinositol 3-kinase and increases transcription factor pancreatic and duodenal homeobox gene 1 (PDX-1) DNA binding activity in beta (INS-1)-cells. *Diabetologia*, 1999, **42**(7): 856–864
- [13] Buteau J, Foisy S, Joly E, *et al.* Glucagon-like peptide 1 induces pancreatic β -cell proliferation *via* transactivation of the epidermal growth factor receptor. *Diabetes*, 2003, **52**(1): 124–132
- [14] Talbot J, Joly E, Prentki M, *et al.* β -Arrestin1-mediated recruitment of c-Src underlies the proliferative action of glucagon-like peptide-1 in pancreatic β INS832/13 cells. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, **364**(1–2): 65–70
- [15] Buteau J, Foisy S, Rhodes C J, *et al.* Protein kinase C activation mediates glucagon-like peptide-1-induced pancreatic β -cell proliferation. *Diabetes*, 2001, **50**(10): 2237–2243
- [16] Wang Q, Li L, Xu E, *et al.* Glucagon-like peptide-1 regulates proliferation and apoptosis *via* activation of protein kinase B in pancreatic INS-1 beta cells. *Diabetologia*, 2004, **47**(3): 478–487
- [17] Trumper J, Ross D, Jahr H, *et al.* The Rap-B-Raf signalling pathway is activated by glucose and glucagon-like peptide-1 in human islet cells. *Diabetologia*, 2005, **48**(8): 1534–1540
- [18] Stoffers D A, Kieffer T J, Hussain M A, *et al.* Insulinotropic glucagon-like peptide 1 agonists stimulate expression of homeodomain protein IDX-1 and increase islet size in mouse pancreas. *Diabetes*, 2000, **49**(5): 741–748
- [19] Wang X, Zhou J, Doyle M E, *et al.* Glucagon-like peptide-1 causes pancreatic duodenal homeobox-1 protein translocation from the cytoplasm to the nucleus of pancreatic beta-cells by a cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A-dependent mechanism. *Endocrinology*, 2001, **142**(5): 1820–1827
- [20] Feanny M A, Fagan S P, Ballian N, *et al.* PDX-1 expression is associated with islet proliferation *in vitro* and *in vivo*. *J Surg Res*, 2008, **144**(1): 8–16
- [21] Buteau J, Accili D. Regulation of pancreatic β -cell function by the forkhead protein FoxO1. *Diabetes Obes Metab*, 2007, **9**(Suppl 2): 140–146
- [22] Fang D, Huang Z, Guan H, *et al.* The Akt/FoxO1/p27 pathway mediates the proliferative action of liraglutide in β cells. *Mol Med Report*, 2012, **5**(1): 233–238
- [23] Buteau J, Spatz M L, Accili D. Transcription factor FoxO1 mediates glucagon-like peptide-1 effects on pancreatic beta-cell mass. *Diabetes*, 2006, **55**(5): 1190–1196
- [24] Kitamura T, Nakae J, Kitamura Y, *et al.* The forkhead transcription factor Foxo1 links insulin signaling to Pdx1 regulation of pancreatic beta cell growth. *J Clin Invest*, 2002, **110**(12): 1839–1847
- [25] Bastien-Dionne P O, Valenti L, Kon N, *et al.* Glucagon-like peptide 1 inhibits the sirtuin deacetylase SirT1 to stimulate pancreatic β -cell mass expansion. *Diabetes*, 2011, **60**(12): 3217–3222
- [26] Howell J J, Manning B D. mTOR couples cellular nutrient sensing to organismal metabolic homeostasis. *Trends Endocrinol Metab*, 2011, **22**(3): 94–102
- [27] Sengupta S, Peterson T R, Sabatini D M. Regulation of the mTOR complex 1 pathway by nutrients, growth factors, and stress. *Mol Cell*, 2010, **40**(2): 310–322
- [28] Zoncu R, Efeyan A, Sabatini D M. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, **12**(1): 21–35
- [29] Bartolome A, Guillen C, Benito M. Role of the TSC1-TSC2 complex in the integration of insulin and glucose signaling involved in pancreatic β -cell proliferation. *Endocrinology*, 2010, **151**(7): 3084–3094
- [30] Mori H, Inoki K, Opland D, *et al.* Critical roles for the TSC-mTOR pathway in β -cell function. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, **297**(5): E1013–1022
- [31] Xie J L, Herbert T P. The role of mammalian target of rapamycin (mTOR) in the regulation of pancreatic β -cell mass: implications in the development of type-2 diabetes. *Cell Mol Life Sci*, 2012, **69**(8): 1289–1304
- [32] Moore C E, Xie J, Gomez E, *et al.* Identification of cAMP-dependent kinase as a third *in vivo* ribosomal protein S6 kinase in pancreatic beta-cells. *J Mol Biol*, 2009, **389**(3): 480–494
- [33] Pende M, Kozma S C, Jaquet M, *et al.* Hypoinsulinaemia, glucose intolerance and diminished β -cell size in S6K1-deficient mice. *Nature*, 2000, **408**(6815): 994–997
- [34] Miao X Y, Gu Z Y, Liu P, *et al.* The human glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide regulates pancreatic beta-cell proliferation and apoptosis *via* an AMPK/mTOR/P70S6K signaling pathway. *Peptides*, 2013, **39C**: 71–79
- [35] Gleason C E, Lu D, Witters L A, *et al.* The role of AMPK and mTOR in nutrient sensing in pancreatic β -cells. *J Biol Chem*, 2007, **282**(14): 10341–10351
- [36] Chiang Y A, Ip W, Jin T. The role of the Wnt signaling pathway in incretin hormone production and function. *Front Physiol*, 2012, Article 273: 1–14
- [37] Kanazawa A, Tsukada S, Sekine A, *et al.* Association of the gene encoding wingless-type mammary tumor virus integration-site family member 5B(Wnt5B) with type 2 diabetes. *Am J Hum Genet*, 2004, **75**(5): 832–843
- [38] Welters H J, Kulkarni R N. Wnt signaling: relevance to β -cell biology and diabetes. *Trends Endocrinol Metab*, 2008, **19**(10): 349–355
- [39] Grant S F, Thorleifsson G, Reynisdottir I, *et al.* Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet*, 2006, **38**(3): 320–323
- [40] Liu Z Y, Habener J F. Glucagon-like peptide-1 activation of TCF7L2-dependent Wnt signaling enhances pancreatic beta cell proliferation. *J Biol Chem*, 2008, **283**(13): 8723–8735

- [41] Boutant M, Ramos O H, Tourrel-Cuzin C, *et al.* COUP-TFII controls mouse pancreatic β -cell mass through GLP-1- β -catenin signaling pathways. *PLoS One*, 2012, **7**(1): e30847
- [42] Heller C, Kühn M C, Mülders-Opgenoorth B, *et al.* Exendin-4 upregulates the expression of Wnt-4, a novel regulator of pancreatic β -cell proliferation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2011, **301**(5): E864-E872
- [43] Farilla L, Hui H, Bertolotto C, *et al.* Glucagon-like peptide-1 promotes islet cell growth and inhibits apoptosis in Zucker diabetic rats. *Endocrinology*, 2002, **143**(11): 4397-4408
- [44] Li Y, Hansotia T, Yusta B, *et al.* Glucagon-like peptide-1 receptor signaling modulates β cell apoptosis. *J Biol Chem*, 2003, **278**(1): 471-478
- [45] Guo N, Sun J, Chen H, *et al.* Liraglutide prevents diabetes progression in prediabetic OLETF rats. *Endocr J*, 2013, **60**(1): 15-28
- [46] Sarkar S A, Gunter J, Bouchard R, *et al.* Dominant negative mutant forms of the cAMP response element binding protein induce apoptosis and decrease the anti-apoptotic action of growth factors in human islets. *Diabetologia*, 2007, **50**(8): 1649-1659
- [47] Velmurugan K, Balamurugan A N, Loganathan G, *et al.* Antiapoptotic actions of exendin-4 against hypoxia and cytokines are augmented by CREB. *Endocrinology*, 2012, **153**(3): 1116-1128
- [48] Bonny C, Oberson A, Steinmann M, *et al.* IB1 reduces cytokine-induced apoptosis of insulin-secreting cells. *J Biol Chem*, 2000, **275**(22): 16466-16472
- [49] Ferdaoussi M, Abdelli S, Yang J Y, *et al.* Exendin-4 protects beta-cells from interleukin-1 beta-induced apoptosis by interfering with the c-Jun NH2-terminal kinase pathway. *Diabetes*, 2008, **57**(5): 1205-1215
- [50] Comu M, Yang J Y, Jaccard E, *et al.* Glucagon-like peptide-1 protects t-cells against apoptosis by increasing the activity of an IGF-2/IGF-1 receptor autocrine loop. *Diabetes*, 2009, **58**(8): 1816-1825
- [51] Li Y, Cao X, Li L X, *et al.* β -Cell Pdx1 expression is essential for the glucoregulatory proliferative, and cytoprotective actions of glucagon-like peptide-1. *Diabetes*, 2005, **54**(2): 482-491
- [52] Hui H, Nourparvar A, Zhao X, *et al.* Glucagon-like peptide-1 inhibits apoptosis of insulin-secreting cells *via* a cyclic 5'-adenosine monophosphate-dependent protein kinase A-and a phosphatidylinositol 3-kinase-dependent pathway. *Endocrinology*, 2003, **144**(4): 1444-1455
- [53] Buteau J, El-Asaad W, Rhodes C J, *et al.* Glucagon-like peptide-1 prevents β cell glucolipotoxicity. *Diabetologia*, 2004, **47**(5): 806-815
- [54] Wei Q, Sun Y Q, Zhang J. Exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, inhibits cell apoptosis induced by lipotoxicity in pancreatic β -cell line. *Peptides*, 2012, **37**(1): 18-24
- [55] Hong S W, Lee J, Park S E, *et al.* Repression of sterol regulatory element-binding protein 1-c is involved in the protective effects of exendin-4 in pancreatic β -cell line. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, **362**(1-2): 242-252
- [56] Kim J K, Lim D M, Moon C I, *et al.* Exendin-4 protects oxidative stress-induced β -cell apoptosis through reduced JNK and GSK3 β activity. *J Korean Med Sci*, 2010, **25**(11): 1626-1632
- [57] Liu Z, Tanabe K, Bernal-Mizrachi E, *et al.* Mice with beta cell overexpression of glycogen synthase kinase-3 β have reduced beta cell mass and proliferation. *Diabetologia*, 2008, **51**(4): 623-631
- [58] Quoyer J, Longuet C, Broca C, *et al.* GLP-1 mediates antiapoptotic effect by phosphorylating Bad through a β -arrestin 1-mediated ERK1/2 activation in pancreatic β -cells. *J Biol Chem*, 2010, **285**(3): 1989-2002
- [59] Minn A H, Hafele C, Shalev A. Thioredoxin-interacting protein is stimulated by glucose through a carbohydrate response element and induces β -cell apoptosis. *Endocrinology*, 2005, **146**(5): 2397-2405
- [60] Chen J, Couto F M, Minn A H, *et al.* Exenatide inhibits β cell apoptosis by decreasing thioredoxin-interacting protein. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, **346**(3): 1067-1074
- [61] Shao W, Yu Z, Fantus I G, *et al.* Cyclic AMP signaling stimulates proteasome degradation of thioredoxin interacting protein (TxNIP) in pancreatic beta-cells. *Cell Signal*, 2010, **22**(8): 1240-1246
- [62] Cunha D A, Ladriere L, Ortis F, *et al.* Glucagon-like peptide-1 agonists protect pancreatic β -cells from lipotoxic endoplasmic reticulum stress through upregulation of BiP and JunB. *Diabetes*, 2009, **58**(12): 2851-2862
- [63] Chen D L, Xiang J N, Yang L Y. Role of ERp46 in β -cell lipoapoptosis through endoplasmic reticulum stress pathway as well as the protective effect of exendin-4. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, **426**(3): 324-329
- [64] Xiang J N, Chen D L, Yang L Y. Effect of PANDER in β TC6-cell lipoapoptosis and the protective role of exendin-4. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, **421**(4): 701-706

Advances on Molecular Mechanism of Glucagon-like Peptide-1 Induced Pancreatic β -Cell Protection*

MIAO Xin-Yu, LIU Yu, LI Chun-Lin**

(Department of Geriatric Endocrinology, General Hospital of Chinese People's Liberation Army, Beijing 100853, China)

Abstract Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) is an important incretin hormone that secreted from intestinal L cells. Numerous studies have proven that GLP-1 increases β -cell mass through promoting β -cell proliferation and inhibiting β -cell apoptosis, besides stimulating insulin secretion. This review focuses on the molecular mechanism of GLP-1 induced β -cell protection.

Key words glucagon-like peptide-1, β -cell, proliferation, apoptosis

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00041

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (81173625, 81270424).

**Corresponding author.

Tel: 86-10-66876345, E-mail: lcl301@sina.cn

Received: January 31, 2013 Accepted: March 28, 2013