

發現白藜蘆醇的標的

李新城^{1,2}

¹國立陽明大學醫學院藥理學研究所，台北，台灣

²生物醫學編輯，台北，台灣

熱量限制 (calorie restriction) 被認為是一種最有效延長壽命及避免罹患老化相關之代謝性疾病的方式。而早期在葡萄皮中所發現的一種多酚類物質—白藜蘆醇 (resveratrol) 被發現具有模擬熱量限制而延長酵母菌壽命的效果，也因此引發許多深入的研究，包括白藜蘆醇的抗心血管疾病、抗癌、抗老化相關之退化性疾病與抗高脂飲食所引發之疾病等。因此，對於白藜蘆醇的直接作用的標的，其下游的影響與其展現延長壽命及有益健康效應之分子機制等項目，都是熱門的研究方向。

過去十年的研究發現，白藜蘆醇可藉由直接活化酵母菌的Sir2蛋白與哺乳動物細胞中的同源蛋白SIRT1 (Silent information regulator T1) 而展現其效應。這也引發對於一系列哺乳動物sirtuins相關蛋白角色的研究。其中，SIRT1的去乙酰化 (deacetylate) 活性與其對下游之參與能量代謝和粒線體功能調控相關之過氧化物酶體增殖因子活化受體 γ 配體-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 alpha; PGC-1 α) 的活化，被認為是白藜蘆醇能展現抗代謝疾病和模擬熱量限制之分子機制。

然而，近來發現，SIRT1及後來發現腺苷單磷酸依賴性蛋白激酶 (AMP-dependent protein kinase; AMPK) 參與白藜蘆醇的作用等蛋白可能都不是白藜蘆醇最直接的作用標的¹。

今年2月3日出刊的Cell期刊發表了一篇論文，Park等人²發現白藜蘆醇可以直接抑制環化腺苷單磷酸依賴性磷酸二酯酶 (cAMP-dependent phosphodiesterases)，而經過一連串的作用才活化AMPK、SIRT1與PGC-1 α 等參與能量代謝調控相關的分子。其中一連串的作用包括，增加細胞中次級訊息傳遞因子cAMP的含量；活化cAMP-dependent guanine nucleotide exchange factor Epac1；增加細胞質中鈣離子濃度而活化CamKK β (calmodulin-dependent protein kinase kinase beta)，進而活化AMPK等。研究中亦發現，利用磷酸二酯酶4 (phosphodiesterase 4; PDE4) 的抑制劑 rolipram 可以模擬白藜蘆醇的效果。Park等人的發現證實了cAMP-dependent phosphodiesterases 是白藜蘆醇於細胞中的直接標的。

通訊作者：李新城 教授

電話：886-2-2826-7327

傳真：886-2-2826-4372

地址：112 台北市北投區立農街二段155號 陽明大學醫學院藥理學研究所 研究大樓四樓459室

電子郵件：hcllee2@ym.edu.tw

2012年2月17日來稿；2012年2月19日修改；2012年2月23日同意刊登

白藜蘆醇直接標的之發現將開啟更多的研究，其中包括細胞種類的差異，對於心血管疾病、癌症、老化相關之退化性疾病、與高脂飲食所引發之疾病的預防與治療機制的探討，更多更新的小分子藥物的開發等。期待更多更深入的研究發現能讓人們活得更長壽且更健康。

引用文獻

1. Tennen RI, Michishita-Kioi E, Chua KF. Finding a target for resveratrol. *Cell* 2012;148:387-389.
2. Park SJ, Ahmad F, Philp A, Baar K, Williams T, Luo H, Ke H, Rehmann H, Taussig R, Brown AL, Kim MK, Beaven MA, Burgin AB, Manganiello V, Chung JH. Resveratrol ameliorates aging-related metabolic phenotypes by inhibiting cAMP phosphodiesterases. *Cell* 2012;148:421-433.