

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.026

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.026

· 综述 ·

腺苷酸环化酶的研究进展

杨琰茗, 杨雅清, 宋杲 综述 杨为民, 翁稚颖 审校

(昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室, 昆明 650500)

[摘要] 腺苷酸环化酶(adenyl cyclase, AC)是G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR)下游的关键信号分子, 通过调节环腺苷-3',5'-一磷酸(cAMP)的合成调控多种细胞功能, 从而参与机体的多种病理生理过程。哺乳动物细胞表达了9个跨膜AC亚型(AC1~9, mACs)和1个可溶性AC(sAC, 也称为AC10), 各亚型在不同组织细胞膜微筏(脂筏)中存在差异性表达, 由于不同亚型间具有非特异的交叉协同性或拮抗性, 各亚型的非选择性激活/抑制会带来很多潜在的不良反应, 因此目前还缺乏特异性的激动剂和抑制剂。认识和了解AC各亚型的研究现状, 对进一步研究各亚型特异性激动剂/抑制剂及未来靶向药物的研究具有重要意义。

[关键词] 腺苷酸环化酶; 亚型; 特异性

Research progress of adenylate cyclase

YANG Yanming, YANG Yaqing, SONG Gao, YANG Weimin, WENG Zhiying

(School of Pharmaceutical Science & Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products,
Kunming Medical University, Kunming 650500, China)

Abstract Adenyl cyclase (AC), as a key downstream signaling factor of G protein-coupled receptor (GPCR), is involved in a variety of potential physiological and pathological processes by adjusting the cyclic adenosine-3', 5'-monophosphate (cAMP). So far, nine membrane isoforms (AC1-9) and a soluble adenyl cyclase (sAC) have been cloned. They are expressed in different organs, and have different physiological functions. Non-selective activation/inhibition has many potential side effects. In this article we will summarize the current research of AC isoforms. Research on specific agonists/inhibitors and potential targeted drugs is of great significance.

Keywords adenyl cyclase; isoforms; specificity

腺苷酸环化酶(adenyl cyclase, AC)属于膜整合蛋白, 是多种G蛋白偶合受体(G protein-coupled receptor, GPCR)的信号级联依赖效应酶。AC作

为信号枢纽, 将细胞外信号的刺激转化为细胞内信号, 催化三磷酸腺苷(ATP)生成环腺苷-3',5'-一磷酸(cAMP)并释放焦磷酸。AC通过调控细胞内第

收稿日期 (Date of reception): 2018-09-25

通信作者 (Corresponding author): 翁稚颖, Email: weng_zy@sina.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81860012); 云南省科学基金 (2017FE467-023); 滇美分子药物联合研究中心 (2015ID001)。

This work was supported by the National Natural Science Foundation (81860012), Yunnan Provincial Science and Technology Department (2017FE467-023), and Yunnan-American Joint Research Center for Molecular Medicines (2015ID001), China.

二信使cAMP, 引起细胞内的酶反应或者微环境变化, 产生一系列的生理效应, 包括新陈代谢、学习和记忆、心脏收缩和免疫反应等。通过对不同组织和器官中各AC亚型选择性地激活或抑制来实现对cAMP的调控, 是AC靶点新药开发的关键研究思路。

AC在细胞膜内有两个膜整合区, 每个膜整合区分别有6个跨膜的 α 螺旋。在细胞膜内部细胞质面有2个催化结构域, 催化结构域中有2个保留序列, C1和C2这两个区域主要负责AC的活性^[1]。不同AC的调节因子也不尽相同, 包括毛喉素(Forskolin)、G蛋白、Ca²⁺/钙调蛋白及蛋白质的磷酸化等。研究^[2-3]表明: 在哺乳动物中已鉴定并克隆出9种膜型AC亚型(AC1~AC9, mACs)以及1种可溶性AC(sAC), 并根据AC各个膜型的调节特点, 可将其与膜结合的9种AC亚型分为4组: 第1组为AC1, AC3和AC8, 它们通过Ca²⁺激动催化; 第2组为AC2, AC4和AC7, 与第1组激活机制相反, 它们对Ca²⁺不敏感, 通过G蛋白 $\beta\gamma$ 亚基激活; 第3组为AC5和AC6, 通过抑制型G蛋白 α 亚基(Gi α)/Ca²⁺抑制; 第4组为AC9。除AC9外的亚型, 均能被forskolin这种小分子化合物所激活。各个膜型AC亚型在组织细胞微区(脂筏)的分布、定位、活性及表达水平不尽一致。通过哺乳动物AC基因修饰或敲除技术的进一步研究^[4-7]发现: AC的表达调控和动物健康密切相关, 但缺乏有效的选择性。AC的非选择性抑制会带来很多潜在的不良反应, 包括在长期记忆功能方面的缺陷(AC1, AC8)、运动功能失调(AC3)、肾源性尿崩症(AC6)、肾功能衰退(AC3, AC5, AC6)和交感神经维持刺激期间的的病死率增加等(AC6)。

1 AC1, AC3, AC8 与疾病的相关性研究

钙调蛋白(CaM)仅能激动第1组AC亚型(AC1, AC3, AC8)。这种对AC的激活机制由CaM与AC胞内催化区的直接作用引发。通过抑制CaM来实现抑制AC的活性, 从而调节AC介导的cAMP信号转导。

AC1和AC8在大脑中高水平表达, AC1是中枢神经系统中的神经元亚型, 影响突触的可塑性, 对脊椎动物的学习和记忆也有重要作用。缺乏AC1的小鼠存在长期记忆功能和神经功能的缺陷。在AC1基因敲除的急性持续性炎性肌痛小鼠模型中, 中晚期急性肌肉疼痛和慢性肌肉炎性疼痛的行为痛觉反应均显著降低, 提示AC1抑制剂可以作为治疗慢性疼痛的潜在阿片类药物的替代品。还有研

究^[8-13]将AC1基因与特定的疾病联系在一起, 提出AC1参与酒精中毒、蛋白尿和阿尔茨海默病的病理生理学的研究。

AC8由Ca²⁺/CaM调控, 在神经可塑性中发挥关键性作用。在压力测试中, AC8基因敲除小鼠表现出异常焦虑行为, AC8的缺乏还会导致小鼠过度活跃, 表明AC8基因参与压力适应能力和情绪的调控。AC8还与人体神经精神疾病有关, 如双相情感障碍、抑郁等^[14-16]。

在AC1和AC8双敲除的小鼠模型中, 两者存在许多的功能重叠性, 包括对乙醇、可卡因的神经敏感性反应下降, 对炎症性疼痛不敏感等。此外, AC1和AC8双敲除的小鼠模型还表现出在记忆获得、记忆保留和记忆恐惧方面的缺陷, 运用泛激活剂forskolin对AC1和AC8双敲除小鼠的治疗可以恢复正常的长期记忆, 表明对其他AC亚型的激活可以弥补AC1和AC8的缺失。

AC3在嗅觉上皮细胞中有高水平表达^[17], 主要负责气味信息的检测。AC3缺失会导致小鼠气味诱导信号的缺陷, 母性行为下降, 雄性间攻击性增强等症状, 但对肾的水钠排泄影响较小。AC3同样存在着AC各亚型之间的代偿作用, 可通过激活其他AC亚型来改善AC3缺失带来的不良影响^[18]。Seed等^[19-20]通过研究AC3在GK大鼠(II型糖尿病自发动物模型)胰岛、纹状体、下丘脑等的表达水平和血糖变化的关系, 证实AC3通过中枢神经系统和胰岛素分泌调节血糖稳态, 提示AC3与肥胖和糖尿病有相关性^[21]。

2 AC2, AC4, AC7 与疾病的相关性研究

AC2和AC4是人类气管平滑肌细胞中主要表达的亚型。在支气管平滑肌细胞中缺乏AC2表达的小鼠存在呼吸功能障碍。AC泛激活剂forskolin可明显改善肺组织病理变化, 降低支气管肺泡液中白细胞、中性粒细胞和蛋白含量^[22]。AC2还与Lesch-Nyhan综合征和精神疾病中的自我伤害行为相关。AC2基因多态性可能与双向情感障碍、神经精神病学、骨骼肌生理状态以及肺部疾病存在相关性^[23]。AC4的研究较少, 尚未明确与特定疾病的相关性, 有待进一步研究证实。

AC7缺失的小鼠白细胞数低下, 细菌感染病死率高, 特异性抗体产生缓慢, 炎症反应难以控制。AC7在淋巴细胞和巨噬细胞中具有较高的表达, 参与先天性和适应性的免疫应答。AC7基因多态性与酗酒、自身免疫性疾病和抑郁症都具有一定相关性^[24]。

3 AC5, AC6 与疾病的相关性研究

AC5在小鼠大脑背纹状体和伏隔核中有高度表达,在心、肺、肝、胃、肾、骨骼肌和血管组织中也能检测到。AC5在心和大脑方面的作用最受关注。在AC5敲除的小鼠模型^[25]中,小鼠表现出骨密度增加、心脏应力抗性增强,心脏和骨骼的衰老缓慢,炎症性疼痛缓解以及延长寿命。AC5的缺失可以通过消除对cAMP水平的副交感控制,达到缓解心力衰竭、保护心脏的作用,但AC5缺失却会带来神经毒性增强,适应性降低锥体外系运动障碍、酒精成瘾和压力等问题^[26]。

AC6在心、肾、胰腺、骨骼和大脑中也有广泛表达。AC6与AC5一样,都是哺乳动物心脏中介导 β -肾上腺素能受体刺激的信号异构体,但二者的介导功能却相反,AC6基因敲除小鼠模型的左心室刺激收缩功能明显减弱,钙转运蛋白亲和力和下降。在一些心力衰竭的小鼠模型^[7]中,AC6过度表达可明显缓解心力衰竭,增强心肌收缩力,提高心脏响应度。

AC6和AC5在蛋白序列中结构非常相似,但对心脏功能却扮演不同的角色,其区别在于两者结构的N末端。因此,AC5/AC6的N末端在控制心脏功能方面起关键作用。

4 AC9 与疾病的相关性研究

AC9的分布比较分散,在中枢神经系统和其他主要器官中都有广泛表达, $G_{i\alpha}$ 刺激和 Ca^{2+} /钙调磷酸酶的抑制是AC9的两种调控模式。有研究^[27]表明:AC9可能与镰状细胞疾病的卒中、免疫功能疾病、癌症等具有相关性。

5 sAC 与疾病的相关性研究

sAC通过碳酸盐和二价阳离子激活,在多种细胞和器官中均有表达,例如精子细胞、中性粒细胞,大脑、肾、眼球以及胰腺^[28]。sAC对于细胞凋亡和增殖具有调控作用,能促进前列腺癌细胞、乳腺癌细胞的增殖^[29]。sAC还会影响男性精子运动和受精能力,在生育能力上发挥至关重要的作用^[30]。还有研究^[31]发现sAC与青光眼、糖尿病都具有一定的相关性。

6 结语

AC不同亚型与多种疾病存在不同的关联性,各亚型作用效应之间存在非特异的交叉协同性或拮抗性,非选择性激活/抑制会带来很多潜在的

不良反应,目前还缺乏特异性的激动剂和抑制剂。AC在细胞膜上将其肽链N端和C端伸入细胞质中,但不同亚型之间N端的序列和长度差异比较明显。针对这种不同亚型的结构差异,对泛激活剂或者泛抑制剂进行相应的结构修饰,尝试寻找单一亚型的选择性激活剂或抑制剂,实现对某种病理生理效应的精准调控,这对未来靶向药物的开发具有重要意义。例如sAC的选择性抑制剂,能有效地抑制近视进展的同时并不影响正常屈光变化,这或将是近视药物研发的新靶点。此外,有的不同亚型之间还存在功能调节上的重叠性和代偿性,从“单药单靶点”到“多靶点药物”转变已成为必然趋势。同时调节疾病网络系统的多个靶点,可以克服许多单靶点药物的局限性,且不易产生抗药性。因此,对于AC不同亚型多靶点药物的开发也是同样值得思考的,例如AC1和AC8可以同时作为对上瘾、焦虑和一系列神经退行性疾病的药物治疗靶点。

致谢

感谢滇美分子药物国际联合研究中心的美国合作方陆群教授对本文的悉心指导!

参考文献

1. Dessauer CW, Watts VJ, Ostrom RS, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. CI. Structures and small molecule modulators of mammalian adenylyl cyclases[J]. *Pharmacol Rev*, 2017, 69(2): 93-139.
2. 郭艳辉,梁秀银,于双营,等.哺乳动物腺苷酸环化酶的表达调控与功能[J]. *中国细胞生物学学报*, 2018, 40(3): 426-438.
GUO Yanhui, LIANG Xiuyin, YU Shuangying, et al. Expression and function of adenylyl cyclase in mammals[J]. *Chinese Journal of Cell Biology*, 2018, 40(3): 426-438.
3. 黄丽妹,朱建梁,孙敏.哺乳动物腺苷酸环化酶亚型的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2011, 31(2): 161-166.
HUANG Limei, ZHU Jianliang, SUN Min. Advances in the study of adenylyl cyclase subtypes in mammals[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2011, 31(2): 161-166.
4. Sadana R, Dessauer CW. Physiological roles for G protein-regulated adenylyl cyclase isoforms: insights from knockout and overexpression studies[J]. *Neurosignals*, 2009, 17(1): 5-22.
5. Aledhni F, Tang T, Madsen K, et al. Stimulation of renin secretion by catecholamines is dependent on adenylyl cyclases 5 and 6[J].

- Hypertension, 2011, 57(3): 460-468.
6. Pluznick JL, Zou DJ, Zhang X, et al. functional expression of the olfactory signaling system in the kidney[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(6): 2059-2064.
 7. Tang T, Lai NC, Wright AT, et al. Adenylyl cyclase 6 deletion increases mortality during sustained β -adrenergic receptor stimulation[J]. J Mol Cell Cardiol, 2013, 60: 60-67.
 8. Wang H, Xu H, Wu LJ, et al. Identification of an adenylyl cyclase inhibitor for treating neuropathic and inflammatory pain[J]. Sci Transl Med, 2011, 3(65): 65ra3.
 9. 闫佩云. CRTCl-BDNF相关信号通路在阿尔茨海默病早期突触可塑性及认知功能障碍中的机制研究[D]. 宁波: 宁波大学, 2017. YAN Peiyun. Mechanism of CRTCl-BDNF related signaling pathway in early synaptic plasticity and cognitive dysfunction in Alzheimer's disease[D]. Ningbo: University of Ningbo, 2017.
 10. 罗本华, 张雪竹, 赵岚, 等. 阿尔茨海默病G蛋白-腺苷酸环化酶系统信号途径的机理、防治综述[J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(6): 1184-1188. LUO Benhua, ZHANG Xuezhu, ZHAO Lan, et al. Mechanism of signal pathway of G protein-adenylyl cyclase system in Alzheimer's disease and its prevention and treatment[J]. Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine, 2012, 39(6): 1184-1188.
 11. Xiao Z, He L, Takemoto M, et al. Glomerular podocytes express type 1 adenylyl cyclase: inactivation results in susceptibility to proteinuria[J]. Nephron Exp Nephrol, 2011, 118(3): e39-e48.
 12. 卓敏. 选择性抑制腺苷酸环化酶1的化合物在制备用于治疗神经性疼痛和炎性疼痛的药物中的应用[P]. 中国专利: CN947717B, 2012. ZHUO Min. Selective inhibition of adenylyl cyclase 1 in the preparation of drugs for the treatment of neuropathic and inflammatory pain[P]. Chinese patent: CN1947717B, 2012.
 13. Procopio DO, Saba LM, Walter H, et al. Genetic markers of co-morbid depression and alcoholism in women[J]. Alcohol Clin Exp Res, 2013, 37(6): 896-904.
 14. 庞剑月, 隋净净, 曹素霞, 等. 5-羟色胺2A受体和腺苷酸环化酶相关基因位点单核苷酸多态性与双相障碍的关联分析[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2014, 23(3): 200-202. PANG Jianyue, SUI Jingjing, CAO Suxia, et al. Association analysis of single nucleotide polymorphisms of 5-hydroxytryptamine 2A receptor and adenylyl cyclase related gene with biphasic disorder[J]. Chinese Journal of Behavioral Medical Science, 2014, 23(3): 200-202.
 15. Zachariou V, Liu R, Laplant Q, et al. Distinct roles of adenylyl cyclases 1 and 8 in opiate dependence: behavioral, electrophysiological, and molecular studies[J]. Biol Psychiatry, 2008, 63(11): 1013-1021.
 16. 郝江叶, 韩绍芳, 罗影涛, 等. 腺苷酸环化酶III(AC3)在非神经细胞内的定位[J]. 中国细胞生物学学报, 2015, 37(3): 378-386. HAO Jiangye, HAN Shaofang, LUO Yingtao, et al. Localization of adenylyl cyclase III (AC3) in non-neuronal cells[J]. Chinese Journal of Cell Biology, 2015(3): 378-386.
 17. 周艳芬, 韩绍芳, 舒俐, 等. 腺苷酸环化酶3缺失对小鼠主要嗅觉表皮组织内相关因子及信号通路的影响[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2016, 32(7): 816-822. ZHOU Yanfen, HAN Shaofang, SHU Li, et al. Effects of adenylyl cyclase 3 deletion on related factors and signaling pathways in the main olfactory epidermis of mice[J]. Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology, 2016, 32(7): 816-822.
 18. Wang Z, Storm DR. Maternal behavior is impaired in female mice lacking type 3 adenylyl cyclase[J]. Neuropsychopharmacology, 2011, 36(4): 772-781.
 19. Seed AM, Kovoor A, Nordman S, et al. Increased expression of adenylyl cyclase 3 in pancreatic islets and central nervous system of diabetic Goto-Kakizaki rats: a possible regulatory role in glucose homeostasis[J]. Islets, 2012, 4(5): 343-348.
 20. 陈谢, 陈青云, 陈莹, 等. 高脂饮食诱导肥胖大鼠对胰腺组织AC3基因表达的影响[J]. 广西医科大学学报, 2014, 31(1): 61-63. CHEN Xie, CHEN Qingyun, CHEN Ying, et al. Effects of high fat diet on AC3 gene expression in pancreas of obese rats[J]. Journal of Guangxi Medical University, 2014, 31(1): 61-63.
 21. Bogard AS. Adenylyl cyclase 2 selectively regulates IL-6 expression in human bronchial smooth muscle cells[D]. USA: University of Tennessee Health Science Center, 2013.
 22. Mühleisen TW, Leber M, Schulze TG, et al. Genome-wide association study reveals two new risk loci for bipolar disorder[J]. Nat Commun, 2014, 5: 3339.
 23. Li YR, Li J, Zhao SD, et al. Meta-analysis of shared genetic architecture across ten pediatric autoimmune diseases[J]. Nat Med, 2015, 21(9): 1018-1027.
 24. Ho D, Yan L, Iwatsubo K, et al. Modulation of β -adrenergic receptor signaling in heart failure and longevity: targeting adenylyl cyclase type 5[J]. Heart Fail Rev, 2010, 15(5): 495-512.
 25. Chen YZ, Matsushita MM, Robertson P, et al. Autosomal dominant familial dyskinesia and facial myokymia: single exome sequencing identifies a mutation in adenylyl cyclase 5[J]. Arch Neurol, 2012, 69(5): 630-635.
 26. Niesor EJ, Benghozi R, Amouyel P, et al. Adenylyl cyclase 9 polymorphisms reveal potential link to HDL function and cardiovascular events in multiple pathologies: potential implications in sickle cell disease[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2015, 29(6): 563-572.
 27. Yong SL, Marmorstein LY, Marmorstein AD. Soluble adenylyl cyclase in the eye[J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1842(12): 2579-2583.
 28. Flacke JP, Flacke H, Appukuttan A, et al. Type 10 soluble adenylyl cyclase is overexpressed in prostate carcinoma and controls

- proliferation of prostate cancer cells[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(5): 3126-3135.
29. 游爱平, 王芬, 刘岑, 等. 可溶性腺苷酸环化酶介导的信号通路在精子获能中的研究进展[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(4): 877-879. YOU Aiping, WANG Fen, LIU Cen, et al. Advances in the study of soluble adenylate cyclase mediated signaling pathway in sperm capacitation[J]. *Maternal and Child Health Care of China*, 2017, 32(4): 877-879.
30. 周翔天, 瞿佳, 陶奕瑾, 等. 腺苷酸环化酶抑制剂作为抑制近视药物的应用[P]. 中国专利: WO2012089053A1, 2012-07-05. ZHOU Xiangtian, QU Jia, TAO Yijin, et al. Adenylate cyclase inhibitor as a drug for myopia inhibition[P]. Chinese patent: WO 2012089053A1, 2012-07-05.
31. Holz GG, Leech CA, Chepurny OG. New insights concerning the molecular basis for defective glucoregulation in soluble adenylyl cyclase knockout mice[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(12 Pt B): 2593-2600.

本文引用: 杨琰茗, 杨雅清, 宋杲, 杨为民, 翁稚颖. 腺苷酸环化酶的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(2): 390-394. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.026

Cite this article as: YANG Yanming, YANG Yaqing, SONG Gao, YANG Weimin, WENG Zhiying. Research progress of adenylate cyclase[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(2): 390-394. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.026