



Nature子刊: 科学家最新揭示Kindlin-2缺乏可保护小鼠脂肪肝

👁️ 发布时间: 2022-03-21 09:14:54 分享到:

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)以肝脏甘油三酯(TG)过度积聚为特征, 描述了一系列进行性肝脏疾病, 包括肝脏脂肪变性、脂肪性肝炎、肝纤维化、肝硬化、肝细胞癌和终末期肝病。尽管多个分子靶点已被提出并被证明参与NAFLD的发病机制, 但目前尚无有效的药物治疗NAFLD。由于NAFLD的高患病率和潜在的严重后遗症, 了解导致NAFLD的机制已成为当务之急。

Kindlin-2由Fermt2编码, 属于Kindlin蛋白家族, 在多种组织和细胞中表达。Kindlin-2是整合素活化和细胞-细胞外基质(ECM)黏附和迁移所必需的。然而, Kindlin-2在肝脏脂代谢中的作用尚不清楚。



ARTICLE



<https://doi.org/10.1038/s41467-022-28692-z> OPEN

Kindlin-2 haploinsufficiency protects against fatty liver by targeting Foxo1 in mice

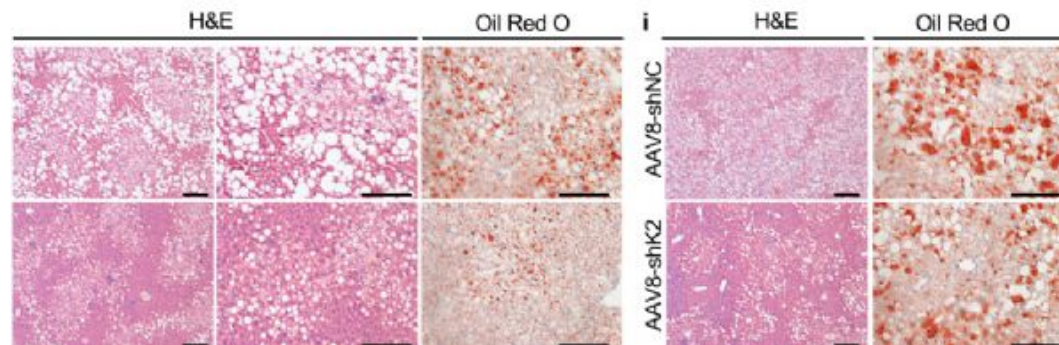


近日，南方科技大学的研究者在“Nature Communications”杂志上发表了题为“Kindlin-2 haploinsufficiency protects against fatty liver by targeting Foxo1 in mice”的文章，该研究证明了Kindlin-2不足通过促进Foxo1的降解来预防脂肪肝。

在本研究中，研究者首先发现了Kindlin-2在肥胖小鼠和NAFLD患者的肝脏中显著上调。肝细胞中Kindlin-2单倍体不足可改善高脂饮食(HFD)诱导的非酒精性脂肪肝(NAFLD)和小鼠的葡萄糖耐受，而不影响能量代谢。

相反，Kindlin-2在肝脏中的过度表达加剧了NAFLD，并促进了肝细胞的脂代谢紊乱和炎症。Kindlin-2的C末端区域(AA 570-680)通过Skp2 E3连接酶抑制Foxo1的泛素化和降解，从而结合并稳定Foxo1。Kindlin-2缺乏增加了Ser256位Foxo1的磷酸化，这有利于其被Skp2泛素化。

因此，Kindlin-2的缺失下调了肝细胞中Foxo1蛋白的表达。Foxo1在肝脏中的过表达消除了Kindlin-2单倍体不足对小鼠NAFLD的改善作用。最后，AAV8介导的shRNA敲除肝脏中的Kindlin-2可以减轻肥胖小鼠的NAFLD。



Kindlin-2基因敲除减轻HFD和肥胖症小鼠肝脏脂肪变性

图片来源: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28692-z>

总之，在这项工作中，研究者通过研究Kindlin-2在肝细胞中丢失和过表达对小鼠脂肪肝发展的影响，确定Kindlin-2是否以及如何参与高脂饮食(HFD)诱导的肝脏脂肪变性的进展。研究者证明，肝细胞中Kindlin-2的不足为高脂饲料喂养的小鼠和肥胖/肥胖小鼠的脂肪肝提供了显著的保护作用。在机制上，Kindlin-2不足通过促进Skp2依赖的泛素化和转录因子Foxo1的蛋白酶体降解来发挥这种保护作用。

来源：生物谷



[联系我们](#) | [人才招聘](#)

© 版权所有 中国实验动物学会 京ICP备14047746号 京公网安备11010502026480

地址: 北京市朝阳区潘家园南里5号 (100021) 电话: 010 - 67776816 传真: 010 - 67781534 E-mail: calas@cast.org.cn

技术支持: 山东瘦课网教育科技股份有限公司

| [站长统计](#)

