



面向世界科技前沿, 面向国家重大需求, 面向国民经济主战场, 率先实现科学技术跨越发展,
率先建成国家创新人才高地, 率先建成国家高水平科技智库, 率先建设国际一流科研机构。

——中国科学院办院方针



首页 组织机构 科学研究 人才教育 学部与院士 资源条件 科学普及 党建与创新文化 信息公开 专题

搜索

首页 > 科研进展

科学家发现治疗非酒精性脂肪肝合并胰岛素抵抗的新靶点

文章来源: 上海生命科学研究院 发布时间: 2018-04-13 【字号: 小 中 大】

我要分享

4月10日, 国际学术期刊Hepatology在线发表了中国科学院上海营养与健康研究院李于研究组的最新研究成果: Hepatic CREBZF Couples Insulin to Lipogenesis by Inhibiting Insig activity and Contributes to Hepatic Steatosis in Diet-Induced Insulin-Resistant Mice, 该研究发现了一种新型转录因子——CREBZF, 并证明该转录因子在肝脏中能够感应细胞外胰岛素信号, 通过抑制下游的内质网锚定蛋白Insig表达, 从而使胰岛素发挥促进肝脏脂质合成的功能, 解释了肝脏中为什么会发生选择性胰岛素抵抗的科学问题。

胰岛素作为一种生长因子, 在生长发育、血糖维持、能量及代谢平衡中发挥着重要作用, 尤其在肝脏, 胰岛素可促进其糖原及脂质合成, 抑制糖异生水平, 帮助机体将食物中吸收的糖和脂类快速储存起来, 维持原有的物质及能量稳态。而随着生活方式的改变, 肥胖的出现使得机体的各器官出现胰岛素抵抗, 而肝脏的情况更为复杂, 即会发生选择性抵抗。一方面胰岛素无法有效促进糖原合成, 抑制糖异生, 快速降糖; 另一方面, 其促进肝内脂质合成的作用只增不减, 进而引发非酒精性脂肪肝, 加剧机体的代谢失衡。而至今, 研究人员仍无法对肝脏的选择性胰岛素抵抗提出明确的分子机制加以解释。

带着这一科学问题, 李于组博士研究生张菲菲等人筛选了肥胖小鼠的肝脏内差异表达基因, 他们发现一种新型的ATF/CREB家族的转录因子CREBZF在肥胖小鼠肝脏中显著上调, 更让人兴奋的是, 向体外培养的细胞处理胰岛素后, 该转录因子能感应到胰岛素的信号, 信使RNA水平发生显著提高, 经翻译后的蛋白又通过与另一转录因子ATF4直接相互作用形成异源二聚体, 发挥对Insig-2a的转录抑制活性进而介导了胰岛素诱导的肝脏脂质从头合成过程。为了进一步研究该基因在生理和病理条件下的重要调控功能, 他们构建了CREBZF肝脏组织特异性敲除小鼠模型, 并发现在饥饿再进食条件下, CREBZF缺失引起Insig-2a和Insig-1表达增加, 从而抑制了胰岛素对肝脏脂质合成水平的促进作用。此外, 在高脂高蔗糖饮食诱导的肥胖小鼠模型中, 他们同样发现CREBZF在肝脏中的缺失能有效缓解肥胖引发的肝脏脂质沉积。更有意思的是, 在饮食诱导的肥胖小鼠和遗传性肥胖小鼠(ob/ob小鼠)肝脏中CREBZF表达均显著增加, 同时非酒精性脂肪肝病人肝脏中CREBZF水平也显著上调, 这些结果揭示了CREBZF在进食后或胰岛素抵抗状态下调节肝脏脂质合成过程中的作用和机制。

非酒精性脂肪肝与2型糖尿病、肥胖以及心血管疾病等代谢性紊乱疾病的发生发展密切相关, 预防与治疗非酒精性脂肪肝迫在眉睫。该研究阐明了肝细胞通过CREBZF感应营养和激素信号, 从而调节肝脏脂质代谢的分子机理; 同时深入探讨了CREBZF/ATF4-Insig信号通路紊乱在非酒精性脂肪肝的病理发生发展过程中所起的重要作用, 为治疗非酒精性脂肪肝和胰岛素抵抗等代谢性疾病开拓新的治疗策略。

李于长期从事非酒精性脂肪肝和2型糖尿病研究。前期一系列研究中, 发现新型内分泌激素FGF21的上游营养感应机制, 揭示通过肝脏组织调控胰岛素敏感性和血糖平衡的分子机理(Gong Q, et al, Hepatology, 2016, Li Y, et al, Gastroenterology, 2014); 阐明了AMPK调控SREBP磷酸化, 及其对肝脏脂质代谢和动脉粥样硬化的分子调控机理(Li Y, et al, Cell Metabolism, 2011)。

该研究得到香港大学教授徐爱民、复旦大学附属中山医院教授高鑫、中科院上海营养与健康研究院研究员林旭、深圳大学教授张焱、美国路易斯维尔大学教授谭毅、浙江大学教授孟卓贤以及中科院巴斯德研究所研究员龙钢的支持和帮助。该课题得到国家科技部重点研发计划、国家自然科学基金委和中科院科研基金的支持。

当机体发生肥胖或营养过剩时, 肝脏脂质合成水平提高, 进而造成脂质沉积, 与此同时CREBZF活性也发生相应增加。饥饿再进食后, 肝细胞中CREBZF被胰岛素信号激活, 抑制Insig-2a转录, 使SREBP-1剪切入核, 促进脂质从头合成; 当感应到过剩营养和激素信号时, CREBZF同样会被激活, 进而与转录因子ATF4形成异源二聚体, 通过识别保守启动子序列C/EBP-ATF实现对Insig-2a的转录抑制作用, 增强肝脏脂质积累。因此, 当肝脏发生选择性胰岛素抵抗时, CREBZF的过度激活可能是造成肝脏脂质合成仍能持续进行的重要原因。

论文链接

热点新闻

中科院党组学习贯彻习近平总书记...

中科院党组学习研讨药物研发和集成电路...

中国科大举行2018级本科生开学典礼

中科院“百人计划”“千人计划”青年项...

中国散裂中子源通过国家验收

我国成功发射两颗北斗导航卫星

视频推荐



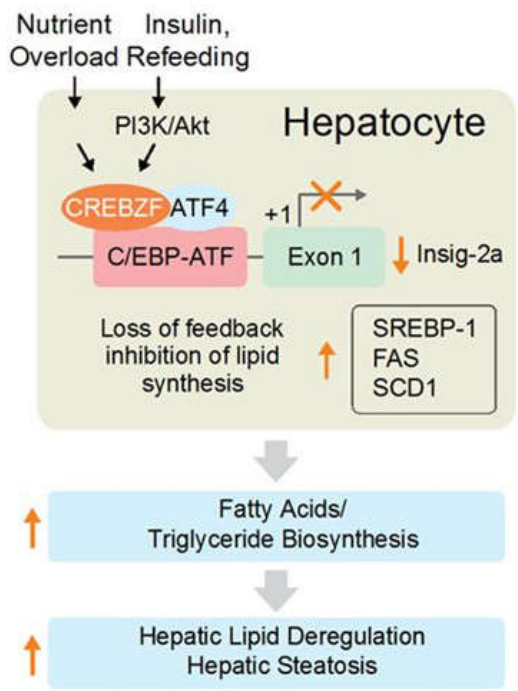
【新闻联播】“率先行动”计划 领跑科技体制改革



【湖南卫视】《新闻当事人》: 中国面壁者·沙漠医生

专题推荐





肝脏中CREBZF对Insig的转录调控模型：治疗肝脏脂代谢紊乱与脂质沉积的潜在作用方式

（责任编辑：叶瑞优）



© 1996 - 2018 中国科学院 版权所有 京ICP备05002857号 京公网安备110402500047号 联系我们

地址：北京市三里河路52号 邮编：100864