

# 潜在的代谢性疾病治疗靶点——固醇调节元件结合蛋白

耿得珍, 卜亚茹, 焦波\* (山东大学药学院新药药理研究所, 济南 250012)

**摘要:** 固醇调节元件结合蛋白 (sterol regulatory element binding proteins, SREBPs) 是调节胆固醇、脂肪酸和甘油三酯生物合成的主要转录因子, 控制着脂肪生成和摄取等关键基因的表达。笔者总结了 SREBPs 的激活机制及其与胰岛素、环磷腺苷、肝脏 X 受体等相互作用, 共同参与脂质代谢的过程, 并结合最新研究动态对 SREBPs 的功能进行阐述。这些发现表明, 抑制 SREBPs 可以成为治疗代谢性疾病的新策略, 如 II 型糖尿病, 胰岛素抵抗, 脂肪肝、动脉粥样硬化以及相关肿瘤等。

**关键词:** 固醇调节元件结合蛋白; 脂质代谢; 胰岛素; cAMP; 肝脏 X 受体; 代谢性疾病

doi:10.11669/cpj.2019.15.001 中图分类号: R965 文献标志码: A 文章编号: 1001-2494(2019)15-1205-06

## SREBPs: a Potential Therapeutic Target for Metabolic Diseases

GENG De-zhen, BU Ya-ru, JIAO Bo\* (Institute of Pharmacology, School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University, Jinan 250012, China)

**ABSTRACT:** Sterol regulatory element binding proteins (SREBPs) are the major transcription factors regulating cholesterol, fatty acid and triglyceride biosynthesis and control the expression of key genes such as lipogenesis and uptake. In this review, we summarize the processing of SREBPs and their interactions with insulin, cyclic adenosine monophosphate (cAMP), and liver X receptor (LXR) for the synthesis and metabolism of lipid, and combine the latest researches to illustrate the function of SREBPs. These findings suggest that inhibition of SREBPs can be a new strategy for the treatment of metabolic diseases, such as type II diabetes, insulin resistance, fatty liver, atherosclerosis and tumors.

**KEY WORDS:** sterol regulatory element binding proteins; fat metabolism; insulin; cAMP; liver X receptor; metabolic diseases

胆固醇作为动物细胞膜中必需的结构成分在维持细胞膜的流动性方面起着重要作用, 参与并调节众多生理活动。但是当体内的胆固醇含量过高时, 则会导致一系列疾病, 如血液中的高水平胆固醇可导致动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS)<sup>[1]</sup>。而甘油三酯 (triglyceride, TG) 作为另一种重要的脂质, 由脂肪酸 (fatty acid, FA) 和甘油通过酯化反应组成, 当血液中含量过高时容易引发 II 型糖尿病、肥胖和非酒精性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)<sup>[2-3]</sup>。除此之外, 脂质的异常代谢还与多种肿瘤病变有关, 过多的脂质加速了癌细胞的转移和扩散<sup>[4-7]</sup>。多个领域的研究表明, 许多生理和病理过程与脂质代谢密切相关, 而在哺乳动物中, 胆固醇、FA 和 TG 的生物合成受固醇调节元件结合蛋白 (SREBPs) 转录因子家族的严格调控, 该蛋白激活可以促进脂质生物合成和脂质摄取的基因表达<sup>[8-9]</sup>, 因此抑制 SREBPs 可能是治疗 II 型糖尿病、胰岛素抵抗、脂肪肝、AS 以及相关肿瘤等代谢性疾病的有效策略<sup>[1,10]</sup>。

### 1 SREBPs 的分类与激活通路

人类基因组中包含 2 种 SREBP 基因: SREBP-1 和 SREBP-2。在不同启动子驱动下, SREBP-1 基因又可以表达产生 2 种蛋白质: SREBP-1a 和 SREBP-1c<sup>[11]</sup>。SREBPs 转录激活域位于肽链的 N 末端, 相比 SREBP-1a 蛋白, SREBP-1c 具有更短的 N 端转录激活结构域, 因而表现出较弱的转录活性。然而 SREBP-2 蛋白具有与 SREBP-1a 几乎相同长度的 N 端结构域, 且氨基酸序列具有 47% 同源性, 因此 SREBP-2 的转录活性与 SREBP-1a 相当<sup>[12-14]</sup>。在正常的生理活动中, SREBP-1c 蛋白主要负责调节脂肪酸代谢, 如脂肪酸合成酶 (fatty acid synthetase, FASN) 基因, SREBP-2 蛋白则主要负责调节与胆固醇合成相关的基因, 如羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶 (hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase, HMGCR)<sup>[15-16]</sup>, 以及低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR) 基因, 而 SREBP-1a 蛋白则对以上 3 个与脂质代谢相关的基因均具有同等调节作用<sup>[11,17]</sup>。

作者简介: 耿得珍, 女, 硕士 研究方向: 药理学 \* 通讯作者: 焦波, 男, 副教授 研究方向: 糖尿病药理学 E-mail: zsfjmsq123@126.com

SREBPs 蛋白作为内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 膜蛋白, 是一类固定于内质网上的连接蛋白, 具有“碱性螺旋-环-螺旋-亮氨酸拉链” (basic helix-loop-helix-leucine zipper, bHLH-Zip) 结构, 属于 bHLH-Zip 超家族的一员, 均通过相同的激活途径在高尔基体 (Golgi) 被蛋白水解酶切割激活。其中内质网膜上未成熟蛋白 (Pre-SREBPs) 的 N 末端转录激活结构域经蛋白酶水解变为成熟的蛋白 (n-SREBP) 进入细胞核以增强靶基因的转录。在 SREBPs 的蛋白水解过程中, 内质网上的 SREBP 裂解激活蛋白 (SREBP cleavage activate protein, SCAP), 起检测和转运胆固醇的作用。pre-SREBPs 首先与 SCAP 蛋白进行结合, 随后 SCAP 蛋白第 6 个 loop 上的氨基酸序列 MELADL 会与外被蛋白 II (COP II) 蛋白包被的囊泡结合, 该囊泡会将 SCAP-SREBP 复合物从内质网膜运输到高尔基体中<sup>[18]</sup>。当细胞中胆固醇水平低时, SCAP 与 pre-SREBP 结合, 将其保存到 COP II 囊泡中, 进而进入高尔基体, 并在高尔基体的位点 1 蛋白酶 (S1P) 和位点 2 蛋白酶 (S2P) 被切割成 n-SREBPs, 进而进入细胞核并与甾醇调节元素 (SRE) 结合促进脂肪生成基因的表达。而当细胞中胆固醇过量时, 内质网膜上的 SCAP 蛋白会首先与胆固醇结合, 进而促使 SCAP 蛋白与内质网膜上的驻留蛋白胰岛素诱导结合蛋白 (insulin induced gene, Insig) 结合。Insig 的结合阻止了 COP II 蛋白识别 SCAP-Loop 6 上的 MELADL 序列, 进而阻止 SCAP-SREBP 复合物转运至高尔基体, 降低了 n-SREBPs 蛋白, 进而减弱胆固醇和脂肪酸的合成<sup>[3,14,17,19]</sup>。

## 2 胰岛素对于 SREBPs 的调节

通常, 胰岛素信号传导途径始于受体介导的胰岛素受体底物 (insulin receptor substrate, IRS) 磷酸化, 然后 IRS 激活磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)<sup>[20]</sup>。PI3K 再经过一系列生理过程最终与 (protein kinase B-PKB/Akt) 相互作用并将 Akt 募集到膜上激活。Akt 是一种重要的丝氨酸/苏氨酸激酶, 主要调节细胞增殖、存活、细胞大小、血管生成、能量代谢和细胞迁移等。众所周知, 胰岛素可以潜在地诱导脂肪从头生成和调节脂肪生成酶的活性<sup>[20]</sup>。越来越多的证据表明, 胰岛素在多个层面调节 SREBPs, 包括 SREBPs mRNA 转录, SREBPs 的蛋白水解加工, 以及 n-SREBPs 的稳定性和丰度。

### 2.1 胰岛素对于 SREBPs\_mRNA 的调节作用

研究发现, 当给予胰岛素注射时, 小鼠和大鼠肝脏中 SREBPs\_mRNA 水平明显升高, 而当禁食并伴随胰岛素水平降低时, 小鼠肝脏中 SREBPs 的转录减少<sup>[21]</sup>。在新鲜分离的大鼠肝细胞中, 胰岛素可以在 6 h 内诱导 SREBPs\_mRNA 表达水平提高 40 倍, 这些结果表明, 胰岛素可以强烈诱导 SREBP-1c 转录<sup>[22]</sup>。而这种增强的转录是通过 PI3K/Akt-mTORC1 (西罗莫司复合物的哺乳动物靶标) 途径<sup>[23]</sup>。重要的是, SREBPs 蛋白水平的增加可以被低浓度的西罗莫司 (一种 mTORC1 抑制剂) 阻断, 表明在此调节过程中 mTORC1 是必需的。将 mTORC1 的 2 个组成成分 mTOR 和 raptor 敲除

时, Akt 对 SREBPs\_mRNA 表达的升高作用被阻断, 这些研究表明, 胰岛素增强转录 SREBP1c-mRNA 主要通过 mTORC1<sup>[24]</sup>。

### 2.2 胰岛素对于 SREBPs 蛋白水解过程的调节作用

除了调节 SREBP1c-mRNA 外, 胰岛素还通过 2 种不同的方式影响 SREBP 的蛋白水解加工: (i) 减少 Insig 表达; (ii) 促进 mTORC1 诱导的 p70 S6-激酶 (S6K)。据报道, 胰岛素治疗可以引起 ER 结合的 pre-SREBP-1c 磷酸化, 并增加 SCAP-SREBP-1c 复合物对 COP II 囊泡 Ser23 / 24 蛋白的亲合力, 导致 SREBP 激活处理被加速。而胰岛素的这个作用被证明与 PI3K 和 PKB / Akt 途径紧密相关。众所周知 S6K 属于丝氨酸/苏氨酸家族激酶, 并且作为 PI3K 和 PKB / Akt 的底物, 激活 S6K 可以增强 SREBP 表达。因此, S6K 可能是胰岛素诱导 SREBP 磷酸化的潜在激酶<sup>[25]</sup>。

### 2.3 胰岛素对于 n-SREBP 的调节作用

除上述作用外, 胰岛素还可以通过相关过程调节 n-SREBPs 的稳定性和丰度。研究发现, 胰岛素调节途径在 Akt 通路有不同的分支: 一是通过激活 mTORC1 调节 SREBPs; 二是通过 glycogen synthase kinase-(GSK3-Fbw7) 途径防止 n-SREBP 降解。Akt 通过磷酸化糖原合酶激酶 3 (GSK3) 抑制了糖原合成酶。当 n-SREBP-1 与 DNA 结合后进而招募 GSK3, 从而使 n-SREBP-1 在 Ser-434 上磷酸化。反之, n-SREBP-1 的两个其他位点 (Ser-430 和 Thr-426) 被 GSK3 磷酸化, 导致泛素连接酶 F-box and WD repeat domain-containing7-(SCF-Fbw7) 被招募, 进而导致 n-SREBP-1 的泛素化和蛋白酶降解<sup>[26]</sup>。尽管 Akt 抑制 GSK3 并阻止 Fbw7 募集到 n-SREBP, 但它可以稳定 n-SREBP-1, 导致 SREBP 靶基因表达增强<sup>[27]</sup> (图 1)。

## 3 肝 X 受体 (LXR) 和胰岛素的调节通路

肝 X 受体 (liver-X-receptor, LXR) 是另一种重要的甾体

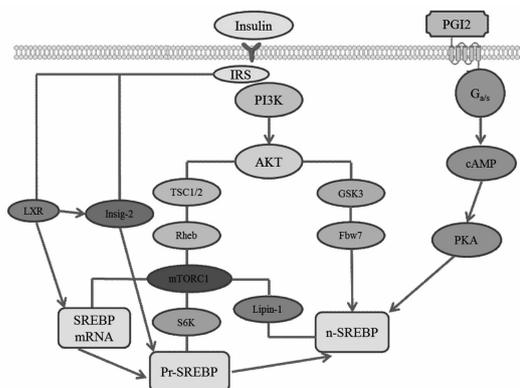


图 1 胰岛素对于 SREBPs 通路的调节作用

Insulin - 胰岛素; PGI2 - 前列环素; IRS - 胰岛素受体底物; PI3K - 胞内磷脂酰肌醇激酶; LXR - 肝 X 受体; Insig-2 - 胰岛素诱导基因-2; TSC - 结节性硬化复合物; mTORC1 - 西罗莫司复合物靶标; SREBP\_mRNA - 甾醇调节元件结合蛋白\_信使 RNA; Pr-SREBP - 前体-SREBP; n-SREBP - 成熟-SREBP; GSK3 - 糖原合成酶激酶; cAMP - 环磷酸腺苷; PKA - 蛋白激酶 A

调节物转录因子,有2种亚型:LXRa和LXRb<sup>[13]</sup>。LXR可以在转录水平上提高SREBPs的表达主要是因为SREBP-1c基因启动子内有2个LXR响应元件(LXREs),而在其他LXR靶点中只有1个LXRE,如ATP结合盒亚家族A(ABC1),这说明SREBP-1c蛋白受LXR和RXR激动剂的调节。事实上,LXR或者RXR激动剂即使在甾醇过量时仍可显著增加SREBP-1c的转录和诱导FA合成。相反,在SREBP-1c启动子中多不饱和脂肪酸可抑制LXR $\alpha$ /RXR $\alpha$ 异二聚体与LXREs结合,导致SREBP-1c-mRNA和脂肪生成减少。与胰岛素相反,LXR可以提高Insig mRNA相关蛋白以及SREBP-1c在ER上的保留时间。在胰岛素存在时,其下调Insig,LXR激动剂强烈诱导SCAP-SREBP复合物转运到高尔基体,从而增强脂肪生成。在调节Insig表达方面,LXR和胰岛素之间的相互调节作用表明,存在一种防止脂质过多生成的保护机制。

#### 4 cAMP/PKA 对于 SREBPs 的调节作用

环磷酸腺苷(cAMP)是细胞内参与调节物质代谢和生物学功能的重要物质,是生命信息传递的“第二信使”,可将许多细胞外信号与各种细胞功能联系起来。研究表明,cAMP依赖性激酶蛋白激酶A(PKA)参与脂质代谢,在生理条件下,肝脏脂肪生成酶如FASN、硬脂酰辅酶A去饱和酶(stearoyl-coenzyme A desaturase, SCD)和甘油-3-磷酸酰基转移酶(glycerol-3-phosphate acyltransferases, GPAT)受细胞内cAMP水平升高的负性调节。

最近的一项研究表明,PKA通过调节LXR的活性来抑制SREBP-1c。LXR的PKA磷酸化通过阻止LXR/RXR二聚化而损害DNA结合活性,进而减弱SREBP1的转录。这些发现表明,cAMP-PKA途径通过磷酸化SREBP-1减少了SREBP-1的反式激活,导致SREBP-1靶向基因的表达减少。

#### 5 脂质代谢过程中相关 miRNA 的调节

体内脂质的稳态受多条信号通路(如PPAR信号通路、胰岛素信号通路等)的调控。其中,以过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)为核心的PPAR通路和以腺苷酸活化的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)为核心的AMPK/SREBPs通路在脂质代谢过程中具有举足轻重的调控作用<sup>[28]</sup>。近年来,研究表明,许多miRNA可以直接或者间接调节SREBPs和PPAR的表达而影响脂质代谢。Fernandez课题组研究发现,在高脂饲养的实验小鼠模型中,通过选择性抑制miRNA-33,阻止了细胞内胆固醇的外排以及高密度脂蛋白的生成,同时减弱了脂肪酸的 $\beta$ -氧化。另外Esau课题组研究发现,在老鼠以及非人灵长类动物模型中,通过抑制肝脏中的miRNA-122,有效降低低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)和高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)的水平,并降低25%~35%的总胆固醇量。因此miRNA已被鉴定为在转录水平影响脂质代谢的有效调节物<sup>[29]</sup>。

## 6 抑制 SREBPs 异常激活 —— 治疗代谢相关疾病的新策略

SREBPs途径抑制可以降低脂质生物合成,从而降低代谢疾病的风险,因此,抑制SREBPs通路可能是治疗这些疾病的潜在方法。这些方法包括刺激SCAP和Insig之间的相互作用;增加胞内Insig的含量,消耗SCAP;抑制S1P或S2P位点的切割;或加速n-SREBPs的降解等。最近,一些使用不同方法抑制SREBPs的研究已经证明了这种抑制作用可以改善代谢疾病,如II型糖尿病,胰岛素抵抗,脂肪肝和AS,甚至抑制肿瘤的发展和转移。

### 6.1 SREBPs 抑制剂参与肿瘤异常代谢及其研究进展

脂质代谢异常是肿瘤细胞的重要特征之一,主要表现为脂肪酸、胆固醇合成及氧化代谢失调,这些改变与肿瘤信号通路和相关代谢酶异常表达密切相关。SREBP-1作为脂肪酸从头合成过程的关键调节因子,在肿瘤的发生、发展中扮演着重要角色。在子宫内膜癌、结肠癌、肝癌、乳腺癌、胰腺癌、胶质母细胞瘤等肿瘤中,SREBP-1均处于高表达水平。抑制SREBP-1及其下游基因的表达可显著抑制肿瘤细胞增殖,这提示我们,SREBP-1抑制剂将有可能用于肿瘤的靶向治疗。同时又有研究表明,小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)可以抑制SREBP-1的表达并显著抑制肿瘤细胞生长。首先,肿瘤细胞可通过对SREBP-1进行转录后修饰来调节其稳定性,如在肝癌细胞中,蛋白精氨酸N端甲基化转移酶5(protein arginine N terminal methylation transferase 5, PRMT5)可通过对SREBP-1第321位精氨酸进行甲基化修饰,增加SREBP-1稳定性,抑制其降解,增加蛋白稳定性<sup>[30]</sup>。另有研究表明,由Nono基因编码的核蛋白p54nrb,通过保守序列的267位酪氨酸与SREBP-1结合,促进nSREBP-1蛋白的表达,增加其稳定性,并且参与RNA拼接和编辑、DNA解除和修复、基因转录等多种生物学过程,而p54nrb可与SREBP-1结合,刺激SREBP-1调控的脂肪生成基因转录和脂质新生,促进乳腺癌细胞的增殖和肿瘤的生长<sup>[31]</sup>。

除此之外,在胶质母细胞瘤中的研究显示,SREBP-1为表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变的胶质母细胞瘤存活所必需。由EGFR/PI3K激活后的Akt可以通过抑制糖原合成酶激酶3- $\beta$ (glycogen synthase kinase, GSK3- $\beta$ )来稳定核内SREBP-1,mTORC1也可调节磷脂酸磷酸酯酶,控制SREBP-1的核内定位和转录活性<sup>[32]</sup>。在人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor2, HER2)过表达的乳腺癌细胞中,HER2基因可通过活化SREBP-1及PI3K/Akt通路上调FASN表达,加快肿瘤脂质新生,从而加快肿瘤增殖。拉帕替尼治疗作用下,可下调HER2基因及SREBP-1相关通路,从而抑制乳腺癌细胞的侵袭<sup>[33]</sup>。在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中,通过抑制SREBP活性或加速该蛋白的降解均会伴随着EGFR磷酸化活性的降低。除此之外,在前列腺癌细胞中,SREBP-1可以改变脂肪生成、氧化应激和雄激素受体(androgen receptor, AR)的表达来提升细胞活力和抵抗前列腺癌

进展。

目前用于癌症治疗的 SREBP-1 抑制剂主要处于临床前研究,主要有法图他汀 (fatostatin)、FGH10019、桦木醇、PF-429242、25-HC 等(表 1)。其中 Tang 等<sup>[34]</sup>发现的一种小分子桦木醇,通过诱导蛋白 SCAP 和 Insig 的相互作用,使得 SCAP-SREBP 复合物在内质网膜的保留时间延长,进而特异性地抑制 SREBPs 蛋白的成熟,从而降低胆固醇和脂肪酸的生物合成。动物实验研究发现,该分子可以增加胰岛素敏感性,并可改善饮食诱导的肥胖症,降低血清和组织中的脂质含量,减小了 AS 斑块的尺寸并提高了 AS 斑块的稳定性。作为 SREBPs 蛋白抑制剂,该分子在体内显示出多种有益效果,证明了抑制 SREBPs 途径可能是治疗代谢疾病的有用策略。

除此之外,越来越多的研究表明,过多的脂肪合成促进了肿瘤的发生和发展,Chen 等<sup>[35]</sup>在前列腺癌动物模型中通过激活 MAPK 通路引发 SREBP 蛋白的高表达,进而增加脂质的体内含量,导致肿瘤细胞的转移增加,而当体内定量注射 SREBP 蛋白抑制剂 fatostatin 时,肿瘤的生长和转移都得到一定程度的抑制。其对照组高脂饲喂的动物模型显示,相比于正常饲喂组,肿瘤的转移明显增加。VL Sodi 组<sup>[5]</sup>和 Zhu 等<sup>[36]</sup>的最新研究表明,通过调控与营养因子有关的 *O*-乙酰氨基葡萄糖 (*O*-linked-beta-*N*-acetylglucosamine-*O*-GlcNAc) 转移酶和 p54nrb/Nono 核蛋白酶,影响了 SREBP 蛋白的表达,进而影响肿瘤细胞的脂质代谢,抑制了乳腺癌细胞的增殖和转移。虽然如今与 SREBP 蛋白相关的肿瘤治疗药物还没有问世,但相关的研究已经指明了发展方向,因此通过抑制 SREBP 蛋白表达减少脂质分泌将为肿瘤治疗提供可能。

## 6.2 SREBPs 异常代谢参与胰岛素抵抗、糖尿病的研究进展

胰岛素抵抗是代谢综合征的典型病理特点,肝细胞对于胰岛素敏感性下降容易引发高血糖症,而高血糖症和高胰岛素血症会提高与脂质合成相关的 SREBP 蛋白转录基因过表达,同时促进 SREBP 水解活化,导致脂肪合成增多,间接引起肝脏脂肪变,进而导致全身性胰岛素抵抗。而研究表明,2 型糖尿病中胰岛  $\beta$  细胞数量的减少与细胞的凋亡密切相关。当胰岛  $\beta$  细胞内脂质过度沉积时, $\beta$  细胞分泌胰岛素的功能将会受损,严重时发生  $\beta$  细胞的凋亡。研究发现,在 INS-1 胰岛细胞瘤细胞系过表达 n-SREBP-1 时,细胞分泌胰岛素的功能将被减弱,而细胞内脂质过度沉积,最终诱导  $\beta$  细胞的凋亡,这与慢性高浓度葡萄糖对  $\beta$  细胞的诱导作用类似。而在动物模型中,当胰岛  $\beta$  细胞过度表达 n-SREBP-1 时,会导致胰岛缩小,进而导致胰岛素分泌功能受损,最终引发 2 型糖尿病。因此通过抑制 SREBP-1 的激活,减少  $\beta$  细胞内脂肪

的过度沉积,有利于减少  $\beta$  细胞的非正常死亡,从而缓解胰岛素的分泌,起到治疗 2 型糖尿病的效果。

Moon 等<sup>[37]</sup>在另外一项研究中通过运用将小鼠肝脏中的 SCAP 蛋白删除的策略,消除了 ob/ob 小鼠或高脂饮食喂养小鼠中的脂肪肝变性的症状。而实验证明在高胰岛素血症、高血糖的情况下,SCAP 蛋白缺失依然可以降低脂质生物合成并预防脂肪肝的形成。Moon 等<sup>[37]</sup>进一步证明 SREBPs 的激活对糖尿病、肝脏脂肪变性等因素诱导的高甘油三酯血症的发生是不可避免的,并且再次证明抑制 SREBPs 具有治疗相关疾病的潜力。最近,Liu 等<sup>[38]</sup>培育了肝脏内特异性敲除 gp78 基因的小鼠。在 L-gp78<sup>-/-</sup>的小鼠中,Insig 表达上调,从而抑制了 SREBP 的活化。尽管在 L-gp78<sup>-/-</sup>的小鼠中,HMGR 表达上调,但是抑制 SREBP 更为显著,其净效应是抑制了脂质合成。同时,L-gp78<sup>-/-</sup>的小鼠中 FGF-21 表达上调,激活了棕色脂肪组织,增加了能量消耗。L-gp78<sup>-/-</sup>的小鼠能够预防饮食诱导的肥胖,改善高脂血症和胰岛素抵抗。因此,抑制 gp78 从而下调 SREBP 也能成为治疗代谢型疾病的重要手段

## 6.3 SREBPs 异常代谢参与非酒精性脂肪肝的研究进展

非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 的发病机制目前尚不明确,其中由 Day 和 James<sup>[19]</sup>提出的“二次打击学说”是目前医学界较为公认的发病机制,初次打击主要是胰岛素抵抗、肝细胞内脂质过度沉积以及三酰甘油增多,导致肝细胞脂肪蓄积,从而引起单纯性脂肪肝,二次打击主要是代谢紊乱、氧化应激及炎症因子的浸润,从而引起脂肪性肝炎和肝纤维化。流行病学研究发现,NAFLD 常常出现在肥胖、2 型糖尿病以及代谢紊乱等患者中,说明二者发病存在着相关性。研究证实,在发生 NAFLD 时,SREBP-1 表达增强,其含量接近健康对照组的 5 倍,而与此同时,胰岛素受体底物 1 的表达亦增强,且与 SREBP-1 的表达成正相关。SREBP-1 作为调节肝脏脂肪合成的关键转录因子,其过度表达可使 FAS、ACC 等表达增加,从而导致三酰甘油在肝脏的合成增加。

SREBP-1 的升高除了与肝细胞内胰岛素介导的 SREBP-1 转录增强所致外,也可能与高胰岛素血症时 SREBP-1 前体的剪切加工增强、SREBP-1 的降解延迟等有关。SREBP-1 的增多可转录活化过氧化物酶体增殖体激活受体 (PPAR  $\gamma$ ), 增加脂肪酸合成。除此之外,在 NAFLD 的临床病例对照研究中发现,NAFLD 组 SREBP-2 的 mRNA 水平是健康对照组的 7 倍,其表达产物之一的胆固醇含量也远远高于健康对照组。同时因为 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶 (HMG-CoA) 可以被 SREBP-2 在转录水平调控,它的 mRNA 水平也明显高于健康对照组。而在肝细胞培养实验中发现,与正常对照组相比,脂肪变性组肝细胞 SREBP-2 mRNA、HMG-CoA、低密度脂蛋白 mRNA 受体水平均明显升高。而 Medivation 公司研制的药物 MDV-4463 作为 SREBP 抑制剂已显示明显的治疗 NAFLD 效果,目前该化合物正在开展临床一期试验,成为第一种作用于该药物靶点用于非酒精性脂肪肝治疗的药物分子。

表 1 用于肿瘤治疗的 SREBP-1 抑制剂

| 化合物       | 结构类型     | 作用机制           | 肿瘤类型     |
|-----------|----------|----------------|----------|
| 法图他汀      | 二芳基噻唑衍生物 | 阻断 SCAP 的转运裂解  | 前列腺癌     |
| FGH10019  | 二芳基噻唑衍生物 | 阻断 SCAP 的转运裂解  | 前列腺癌、乳腺癌 |
| 桦木醇       | 五环三萜类化合物 | 阻断 SCAP 的转运裂解  | 神经细胞瘤等   |
| PF-429242 | 芳基酰胺类似物  | SIP 的特异性抑制剂    | 肝癌       |
| 25-HC     | 胆固醇衍生物   | Insig-SCAP 稳定剂 | 胶质母细胞瘤   |

因此在 NAFLD 病理模型中不难发现,与脂肪合成、代谢有关的 SREBP-1 和 SREBP-2 蛋白及其转录因子均有不同程度的表达异常增强,并最终导致肝脏代谢失衡而引起胰岛素抵抗。虽然目前为止,针对 NAFLD 的治疗,以降脂药物为主,还没有批准以 SREBP 为靶点的治疗药物,但是随着分子生物学和组合医学的发展,以 SREBP 为靶点的脂肪合成抑制剂联合其他肝脏调节药物将为 NAFLD 的治疗提供可行性治疗方向。

#### 6.4 SREBPs 异常代谢参与动脉粥样硬化的研究进展

SREBPs 与动脉粥样硬化的关系也受到人们的重视,一方面 SREBPs 过度表达将会引起脂代谢紊乱,造成非脂肪组织的脂质积聚,促进动脉粥样硬化的发生和发展;另一方面, SREBP 与血管平滑肌细胞存在一定的关系, SREBP 在血管平滑肌细胞上表达并参与血管平滑肌细胞的迁移和增殖。多酚 S17834 通过 AMPK 途径磷酸化 SREBP-1c Ser372 抑制了 SREBP-1c 的激活和基因转录,在饮食诱导的胰岛素抵抗并伴有 LDL 受体缺乏的小鼠模型中明显改善高葡萄糖环境下的动脉粥样硬化的症状。*Viola mandshurica* W. Beck(紫花地丁)在载脂蛋白 E 缺乏的动物模型中通过增加 AMPK 的磷酸化降低了 ACC 和 SREBP-1c 的蛋白表达,同样观察到较好治疗动脉粥样硬化的效果。除此之外,他汀类药物通过激活 SREBP 蛋白可以间接抑制血管平滑肌细胞的增生和迁移,激活血管平滑肌细胞的 SREBP 表达并抑制血管内皮细胞生长因子的表达,从而抑制损伤后血管平滑肌细胞的增生、迁移和侵入内膜形成动脉粥样斑块引起再狭窄的发生。因此,在血管平滑肌细胞的增殖、迁移形成新生内膜过程中, SREBP 参与并发挥了重要作用。除此之外, Catabasis Pharmaceuticals, Inc. (CATB) 制药公司研制的 CAT-2054 药物作为 SREBP2 蛋白抑制剂用于高胆固醇血症的治疗已经进入临床 II 期,并显示出较好的治疗效果。

## 7 结语

伴随着人们饮食习惯的改变,高脂血症等脂质代谢性疾病已成为严重威胁人类健康的全球性问题,像脂肪肝、糖尿病、动脉粥样硬化以及过度肥胖等疾病的发病率逐年增加,并成年轻化趋势。除此之外,随着研究的深入,科学家们发现众多癌症的发生和发展与脂质的过度生成有关。而胆固醇、脂肪酸和甘油三酯等在体内的过度积累则是导致高脂血症等代谢性疾病的主要原因,因此调节或抑制这些相关物质的生物合成对治疗相关疾病具有重要意义。众多的研究表明,内质网膜上的 SREBPs 通过复杂的调控机制与脂质的生物合成具有重要的关系,抑制 SREBPs 的激活,可以降低胆固醇、脂肪酸等成分的生物合成,因此将是一种有前景的治疗代谢疾病的方法。虽然最近的动物实验报道已经证实,通过调节 SREBPs 激活通路可以起到缓解脂肪肝、肥胖、糖尿病甚至抑制癌细胞增殖扩散的目的,但由于脂质调控机制的复杂性,种属差异性以及疾病发展诱因的多变性,到目前为止仅有 2 个针对 SREBPs 靶点药物进入临床阶段。因此基于

SREBPs 蛋白通路用于脂质代谢性疾病的治疗仍有待研究开发,特别是在癌症治疗领域,将为传统癌症治疗方法提供补充和支撑。较之以前该领域相关报道,笔者详细介绍了近几年 SREBPs 领域研究的最新进展,特别是在糖尿病、非酒精性脂肪肝以及相关肿瘤领域等治疗策略的变化和创新方面,包含了更多潜在的药物治疗靶点和药物治疗新策略,从而为相关代谢性疾病的治疗提供更多的参考资料。

## REFERENCES

- [1] TAGHIBIGLOU C, MARTIN H G S, LAI T W, *et al.* Role of NMDA receptor-dependent activation of SREBP1 in excitotoxic and ischemic neuronal injuries [J]. *Nat Med*, 2009, 15(12): 1399-1406.
- [2] TAGHIBIGLOU C, MARTIN H G, ROSE J K, *et al.* Essential role of SREBP-1 activation in oxygen deprivation induced lipid accumulation and increase in body width/length ratio in *Caenorhabditis elegans* [J]. *FEBS Lett*, 2009, 583(4): 831-834.
- [3] KAMISUKI S, MAO Q, ABU-ELHEIGA L, *et al.* A small molecule that blocks fat synthesis by inhibiting the activation of SREBP [J]. *Chem Biol*, 2009, 16(8): 882-892.
- [4] ROHRIG F, SCHULZE A. The multifaceted roles of fatty acid synthesis in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(11): 732-749.
- [5] SODI V L, BACIGALUPA Z A, FERRER C M, *et al.* Nutrient sensor O-GlcNAc transferase controls cancer lipid metabolism via SREBP-1 regulation [J]. *Oncogene*, 2018, 37(7): 924-934.
- [6] SWINNEN J V, HEEMERSI H, DEBOEL L, *et al.* Stimulation of tumor-associated fatty acid synthase expression by growth factor activation of the sterol regulatory element-binding protein pathway [J]. *Oncogene*, 2000, 19(25): 5173-5181.
- [7] CHAE H S, YOU B H, KIM D Y, *et al.* Saquinone controls hepatic cholesterol homeostasis by the negative regulation of PCSK9 transcriptional network [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 6737-6751.
- [8] LI YING Z L. Anti-obesity effects of alcohol extract from *Abelmoschus esculentus* Linn. and its correlation with gene SREBP-1 and FAS [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2017, 52(23): 2087-2091.
- [9] YANG M Y, CHAN K C, LEE Y J, *et al.* *Sechium edule* shoot extracts and active components improve obesity and a fatty liver that involved reducing hepatic lipogenesis and adipogenesis in high-fat-diet-fed rats [J]. *J Agric Food Chem*, 2015, 63(18): 4587-4596.
- [10] XIAO X, SONG B L. SREBP: a novel therapeutic target [J]. *Acta Biochim Et Biophys Sin*, 2012, 45(1): 2-10.
- [11] KAMISUKI S, SHIRAKAWA T, KUGIMIYA A, *et al.* Synthesis and evaluation of diarylthiazole derivatives that inhibit activation of sterol regulatory element-binding proteins [J]. *J Med Chem*, 2011, 54(13): 4923-4927.
- [12] SATO R. Sterol metabolism and SREBP activation [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2010, 501(2): 177-181.
- [13] LEE J Z, ZHOU J, XIE W. PXR and LXR in hepatic steatosis: a new dog and an old dog with new tricks [J]. *Mol Pharm*, 2008, 5(1): 60-66.
- [14] RAWSON R B. The SREBP pathway--insights from insects and insects [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2003, 4(8): 631-640.
- [15] LIN JINMEI D L, SONG BAOLIANG. Effects of chrysophanol on expression of SREBPs and lipid metabolism in Huh-7 cells [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2015, 50(2): 174-179.
- [16] LAI C S, HO M H, TSAI M L. Suppression of adipogenesis and obesity in high-fat induced mouse model by hydroxylated poly-

- thoxyflavones [J]. *J Agric Food Chem*, 2013, 61 (43):10320-10328.
- [17] LEHR S, KOTZKA J, AVCI H, *et al.* Effect of sterol regulatory element binding protein-1a on the mitochondrial protein pattern in human liver cells detected by 2D-DIGE [J]. *Biochem*, 2005, 44 (13):5117-5128.
- [18] XU D, WANG Z, ZHANG Y, *et al.* PAQR3 modulates cholesterol homeostasis by anchoring Scap/SREBP complex to the golgi apparatus [J]. *Nat Commun*, 2015, 6(1):8100-8115.
- [19] LEE J H, KANG H S, PARK H Y, *et al.* PPARalpha-dependent Insig2a overexpression inhibits SREBP-1c processing during fasting [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):9958-9970.
- [20] IDE T, SHIMANO H, YAHAGI N, *et al.* SREBPs suppress IRS-2-mediated insulin signalling in the liver [J]. *Nat Cell Biol*, 2004, 6(4):351-357.
- [21] HASHIMOTO T I, TAKASHI. Activity and mRNA levels of enzymes involved in hepatic fatty acid synthesis in rats fed naringenin [J]. *J Agric Food Chem*, 2015, 63(43):9536-9542.
- [22] YAN C, CHEN J, CHEN N. Long noncoding RNA MALAT1 promotes hepatic steatosis and insulin resistance by increasing nuclear SREBP-1c protein stability [J]. *Sci Rep*, 2016, 6(3):22640-22651.
- [23] RICOULT S J, YECIES J L, BEN-SAHRA I, *et al.* Oncogenic PI3K and K-Ras stimulate de novo lipid synthesis through mTORC1 and SREBP [J]. *Oncogene*, 2016, 35 (10):1250-1260.
- [24] KELSEY I, ZBINDEN M, BYLES V, *et al.* mTORC1 suppresses PIM3 expression via miR-33 encoded by the SREBP loci [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):16112-16123.
- [25] YELLATURU C R, DENG X, CAGEN L M, *et al.* Insulin enhances post-translational processing of nascent SREBP-1c by promoting its phosphorylation and association with COP II vesicles [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(12):7518-7532.
- [26] PUNGA T, BENGOCHEA-ALONSO M T, ERICSSON J. Phosphorylation and ubiquitination of the transcription factor sterol regulatory element-binding protein-1 in response to DNA binding [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(35):25278-25286.
- [27] SUNDQVIST A, BENGOCHEA-ALONSO M T, YE X, *et al.* Control of lipid metabolism by phosphorylation-dependent degradation of the SREBP family of transcription factors by SCF (Fbw7) [J]. *Cell Metab*, 2005, 1(6):379-391.
- [28] LIU X M, WANG B C, DENG C. The second-generation antipsychotic drugs induced dyslipidemia: a review of research and mechanisms [J]. *Chin Pharm J (中国药学杂志)*, 2016, 51 (3):172-176.
- [29] HORIE T, NISHINO T, BABA O, *et al.* MicroRNA-33 regulates sterol regulatory element-binding protein 1 expression in mice [J]. *Nat Commun*, 2013, 4:2883.
- [30] LIU L, ZHAO X P, ZHAO L, *et al.* Arginine methylation of SREBP1a via PRMT5 promotes de novo lipogenesis and tumor growth [J]. *Cancer Res*, 2016, 76 (5):1260-1272.
- [31] ZHU Z, ZHAO X, ZHAO L, *et al.* p54/NONO regulates lipid metabolism and breast cancer growth through SREBP-1A [J]. *Oncogene*, 2015, 35:1399-1410.
- [32] PETERSON T R, SENGUPTA S S, HARRIS T E, *et al.* mTOR Complex 1 regulates lipin 1 localization to control the SREBP pathway [J]. *Cell*, 2011, 146(3):408-420.
- [33] JIN Q, YUAN L X, BOULBES D, *et al.* Fatty acid synthase phosphorylation: a novel therapeutic target in HER2-overexpressing breast cancer cells [J]. *Breast Cancer Res*, 2010, 12(6):R96.
- [34] TANG J J, LI J G, QI W, *et al.* Inhibition of SREBP by a small molecule, betulin, improves hyperlipidemia and insulin resistance and reduces atherosclerotic plaques [J]. *Cell Metab*, 2011, 13 (1):44-56.
- [35] CHEN M, ZHANG J, SAMPIERI K, *et al.* An aberrant SREBP-dependent lipogenic program promotes metastatic prostate cancer [J]. *Nat Genet*, 2018, 50(2):206-218.
- [36] ZHU Z, ZHAO X, ZHAO L, *et al.* p54(nrb)/NONO regulates lipid metabolism and breast cancer growth through SREBP-1A [J]. *Oncogene*, 2016, 35(11):1399-1410.
- [37] MOON Y A, LIANG G, XIE X, *et al.* The Scap/SREBP pathway is essential for developing diabetic fatty liver and carbohydrate-induced hypertriglyceridemia in animals [J]. *Cell Metab*, 2012, 15(2):240-246.
- [38] LIU T F, TANG J J, LI B L, *et al.* Ablation of gp78 in liver improves hyperlipidemia and insulin resistance by inhibiting SREBP to decrease lipid biosynthesis [J]. *Cell Metab*, 2012, 16(2):213-225.

(收稿日期:2018-11-01)