

肝脏糖异生的分子机制研究进展

韩向晖, 季光

韩向晖, 季光, 上海中医药大学脾胃病研究所 上海市 200032
国家自然科学基金资助项目, No. 30873260
教育部新世纪优秀人才支持计划资助项目, No. NCET07-0563
上海市教委重点学科资助项目, No. J50305
作者贡献分布: 韩向晖与季光对此文所作贡献均等。
通讯作者: 季光, 200032, 上海市宛平南路725号, 上海中医药大学脾胃病研究所. jiliver@vip.sina.com
电话: 021-64286261 传真: 021-64286261
收稿日期: 2008-09-10 修回日期: 2008-10-17
接受日期: 2008-10-21 在线出版日期: 2008-11-18

Recent advances in molecular mechanisms of hepatic gluconeogenesis

Xiang-Hui Han, Guang Ji

Xiang-Hui Han, Guang Ji, Institute of Gastroenterology, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China
Supported by: National Science Foundation of China, No. 30873260; the Project for Elitists in New Century of the Ministry of Education, No. NCET07-0563; and the Shanghai Leading Academic Discipline Project, No. J50305
Correspondence to: Guang Ji, Institute of Gastroenterology, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 725 Wanping South Road, Shanghai 200032, China. jiliver@vip.sina.com
Received: 2008-09-10 Revised: 2008-10-17
Accepted: 2008-10-21 Published online: 2008-11-18

Abstract

As an important part of glucose metabolism in liver, hepatic gluconeogenesis is regulated by a series of transcription factors. FoxO1, CREB and PGC-1 α cross talk with insulin- or glucagon-responsive transcription genes encoding the rate-limiting enzymes such as glucose-6-phosphatase (G-6-Pase) and phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK), which stimulate hepatic gluconeogenesis. In addition, many regulators such as orphan nuclear receptor Nur77 and TR4, cytokines resistin and adiponectin, free fatty acids, directly bound to transcription factors, repress or enhance their activity, hence affect the transcription. In insulin-resistance diseases, high blood glucose is often induced by the disturbed hepatic gluconeogenesis, and the transcription factors in gluconeogenic signal pathways are potential therapeutic target.

So controlling these transcription factors can decrease hepatic glucose production and effectively treat insulin-resistance syndrome.

Key Words: Hepatic gluconeogenesis; Transcription factors; Glucose-6-phosphatase; Phosphoenolpyruvate carboxykinase

Han XH, Ji G. Recent advances in molecular mechanisms of hepatic gluconeogenesis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(32): 3659-3665

摘要

肝脏糖异生是肝糖代谢的重要组成部分, 受一系列转录因子的调控, 其中FoxO1、CREB、PGC-1 α 与激素和糖异生限速酶葡萄糖-6-磷酸酶(G-6-Pase)和磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶(PEPCK)编码基因的串话是决定糖异生启动的关键环节。另外诸多因素, 如孤儿核受体Nur77和TR4、细胞因子抵抗素和脂联素、游离脂肪酸直接与转录因子结合, 通过多种信号转导通路抑制或增强转录因子的活性, 从而影响糖异生限速酶编码基因的转录。肝脏糖异生紊乱导致的肝糖输出增多是机体肝脏胰岛素抵抗发生的重要诱因, 因此通过干预肝脏糖异生信号通路的不同环节, 减少肝糖生成, 将为治疗肝脏胰岛素抵抗综合征及新药研发提供广阔的前景。

关键词: 肝脏糖异生; 转录因子; 葡萄糖-6-磷酸酶; 磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶

韩向晖, 季光. 肝脏糖异生的分子机制研究进展. 世界华人消化杂志 2008; 16(32): 3659-3665
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/3659.asp>

0 引言

肝脏是机体能量平衡尤其是糖脂代谢的主要器官, 当机体处于空腹或饥饿状态下, 肝脏通过增强糖异生和糖原分解作用来维持恒定的血糖水平^[1]。肝糖代谢异常是糖尿病、肥胖、非酒精性脂肪肝等代谢综合征的主要病理要素, 肝脏胰岛素抵抗则是这类疾病发病机制的主要环节, 其最明显的病理生理特点就是糖异生和糖原分

■背景资料

肝脏糖异生是肝糖代谢的重要组成部分, 体内近一半葡萄糖的消耗及重要器官的能量供应都依赖于糖异生作用。越来越多的证据表明, 肝脏糖异生紊乱与糖尿病、肥胖、非酒精性脂肪肝等胰岛素抵抗类疾病密切相关。肝脏糖异生信号转导通路中转录因子的研究, 将有助于进一步阐明肝脏糖异生分子机制, 并为治疗此类疾病和研制新药提供重要的靶标。

■同行评议者

汪思应, 教授, 安徽医科大学实验动物中心

■ 研发前沿

葡萄糖-6-磷酸酶(G-6-Pase)和磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶(PEPCK)是肝脏糖异生的限速酶,在机体中存在多种转录因子参与肝脏糖异生功能及关键酶表达的调控。这些信号分子在肝脏糖异生转导通路中的串话及调控G-6-Pase和PEPCK编码基因的潜在机制是近年的研究热点。目前,研究重点在于进一步探求肝脏糖异生的分子机制以及寻找抑制肝脏过度糖异生的有效靶点,从而使肝脏胰岛素抵抗患者的血糖得到更好控制。

解功能发生紊乱导致肝糖输出增多,其中糖异生的作用尤为显著^[2-3]。因此,有效抑制肝脏过度糖异生,减少内源性葡萄糖生成,将是治疗这些疾病的重要靶标之一。

1 肝脏糖异生信号转导通路

糖异生(gluconeogenesis)是指非糖前体,如乳酸、烯丙醇、糖氨基酸和甘油转变为葡萄糖或糖原的过程。体内近一半葡萄糖的消耗及重要器官的能量供应都是依赖于糖异生作用,进行糖异生的器官,首推肝脏。肝脏糖异生作用主要受胰岛素和胰高血糖素的调节,进食或饥饿状态时,这两种激素在血循环中的浓度会发生变化,通过相互拮抗来维持正常的血糖水平。这些变化与编码糖异生途径限速酶的基因表达有关。葡萄糖-6-磷酸酶(glucose-6-phosphatase, G-6-Pase)和磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK)是糖异生途径的关键酶,其转录的多少,决定着糖异生的速度^[4]。已有的研究证实了胰高血糖素和胰岛素分别通过不同的信号转导通路来发挥调控糖异生的作用: (1)胰高血糖素刺激蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)活化,激活转录因子cAMP效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)并使其磷酸化,磷酸化CREB结合并启动G-6-Pase及PEPCK编码基因,从而上调糖异生作用,增加肝糖输出^[5-6]。(2)胰高血糖素激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1, PGC-1 α),活化的PGC-1 α 与肝细胞核因子4 α (hepatic nuclear receptor 4 α , HNF4 α)结合形成复合物,使之活化,从而启动G-6-Pase和PEPCK编码基因转录^[6-7]。(3)胰岛素通过激活磷脂酰肌醇3激酶/Akt信号转导通路(phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt pathway),使FoxO1转录因子(forkhead transcription factor 1, FoxO1)磷酸化,导致FoxO1从细胞核内排出到细胞质而失去转录活性,抑制G-6-Pase及PEPCK基因表达。当胰岛素水平下降时, FoxO1转录因子与胰岛素受体底物-2(insulin response sequence-2, IRS2)结合,再次活化G-6-Pase及PEPCK编码基因,产生相应的生理作用^[8-9]。

2 肝脏糖异生的关键调控基因

近年来随着对肝脏糖异生调控基因研究的不断深入,人们对肝脏糖异生的分子机制有了进一

步的认识,在其相关信号转导的诸多环节中多种转录因子都参与肝脏糖异生功能及关键酶表达的调控。

2.1 磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶基因PCK1 PEPCK是调控糖异生及甘油新生(glycerogenesis, 参与脂质新生过程)的关键酶, PEPCK有两种同工酶(isozymes),一种是位于线粒体的PEPCK-M; 另一种是位于细胞质的PEPCK-C^[10]。PEPCK-C是催化糖异生第一步关键反应的酶, PCK1作为PEPCK-C的编码基因,是与糖尿病等代谢性疾病相关联的众多基因之一,其基因突变会导致过度糖异生作用,引起肝糖输出增加。大量证据表明PEPCK-C活力与血糖控制有直接的相关性。糖尿病db/db小鼠转染表达PCK1 RNAi腺病毒后,动物体内PEPCK-C mRNA和蛋白水平降低,极大改善高血糖和高胰岛素血症、降低甘油三酯及升高总胆固醇、HDL水平;增强肝脏、肌肉及脂肪组织的胰岛素信号转导水平;下调肝脏糖异生通路中关键基因FoxO1、HNF4 α 、PGC-1 α 表达及限速酶G6Pase的转录,并消除Sirt1(氧化还原态敏感元件)调控肝脏糖异生的作用。这些结果为PEPCK-C及其编码基因成为治疗代谢综合征疾病新靶点提供了有利的证据^[11]。与之相反,正常小鼠整体或组织特异性敲除PCK1基因后, PEPCK-C发生过度表达,引起糖尿病、肥胖、脂肪营养障碍、脂肪肝甚至死亡。肝脏PCK1基因敲除小鼠,肝脏出现高于正常大约7倍的PEPCK-C水平,导致肝脏糖异生显著增强,肝糖输出增加,而Krebs循环中草酰乙酸盐代谢能力的丧失,导致脂肪肝;当脂肪组织PCK1基因敲除后,甘油新生能力丧失和脂肪酸酯化降低,导致肥胖或脂肪营养障碍; PCK1基因整体敲除小鼠通常在出生2-3 d内会死亡,其原因并不是由于低血糖,而是由于Krebs循环减慢约为正常水平的10%^[12]。研究还发现PEPCK同工酶异常表达有两种PEPCK基因编码,即PCK1和PCK2,这两种基因在人类可能产生相似的结果^[13]。

2.2 FoxO1和Foxa2 FoxO1和Foxa2是叉头框/翼螺旋转录因子家族(forkhead transcription factor)的两个成员,是肝脏用来监测脂质和葡萄糖代谢与循环胰岛素水平的传感器(sensor)^[14]。作为Akt的直接作用靶点,这两个转录因子控制着胰岛素的糖脂代谢作用。Foxa2是调节机体肝脂代谢的关键开关且能增加肝脏对胰岛素的敏感性,减少葡萄糖产生,而FoxO1主要作用是促进空腹时肝脏糖异生,增加肝糖输出^[15-16]。

Stoffel *et al*研究证实, (1)正常情况下, 胰岛素信号转导途径调节FoxO1和Foxa2, 形成正常糖代谢及肝脏脂肪存贮及氧化的平衡. (2)轻度胰岛素抵抗时, 活性降低的胰岛素信号途径使FoxO1激活, 导致葡萄糖异生增加和高血糖; 然而Foxa2对胰岛素更敏感, 因而仍然能被抑制, 导致脂质氧化降低和脂肪肝. (3)严重胰岛素抵抗时, 胰岛素信号转导途径几乎不能被激活, 使FoxO1和Foxa2都被激活, 导致葡萄糖异生增加及高血糖, 脂肪酸氧化增加, 并导致酮症酸中毒^[17]. FoxO1转录因子是胰岛素活性的重要靶点. 通过腺病毒介导和转基因研究发现, FoxO1过度表达小鼠表现出糖耐量损伤, 肝脏糖原水平和脂肪沉积降低; 而FoxO1功能缺失小鼠则表现出肝脏糖异生抑制, 葡萄糖利用增强和胰岛素敏感性增加. 高脂喂饲的肥胖小鼠和糖尿病db/db小鼠肝脏中FoxO1转录活性明显增加, 从而导致PGC-1 β , 脂肪酸合成酶及乙酰CoA羧化酶表达的上调. 这些结果表明了FoxO1表达紊乱可以损伤胰岛素调节肝脏糖脂代谢的能力^[18]. 应用基因矩阵分析发现FoxO1能通过调控多种代谢通路增加肝糖输出. 与野生型小鼠比较, FoxO1转基因小鼠肝脏糖异生、甘油转运、氨基酸分解代谢相关基因表达水平升高, 而糖酵解、脂肪合成、甾醇合成等糖利用通路相关基因表达被抑制. 而肝细胞腺病毒转染研究也发现, FoxO1刺激肝脏糖异生基因表达而抑制糖酵解和脂肪合成相关基因表达包括葡萄糖激酶和固醇调节元件结合蛋白-1c(sterol regulatory element binding protein-1c, SREBP-1c)^[19].

2.3 转录辅助激活因子PGC-1 在饥饿状态下, 肝糖输出和脂肪酸氧化是维持体内能量代谢平衡的基本条件, 肝脏中葡萄糖生成和脂肪酸氧化是通过复杂的转录调节因子网络来调控, 其中转录辅助激活因子过氧化物酶增殖体激活受体 γ 共激活蛋白1家族(peroxisome proliferators-activated receptor- γ coactivator-1, PGC-1)在肝脏糖脂代谢中发挥重要作用. 已有研究证实, PGC-1家族对细胞能量代谢有多方面的调控作用包括线粒体生化功能、肝脏糖异生及脂肪酸 β 氧化等^[20]. PGC-1家族有两种亚型: PGC-1 α 和PGC-1 β , 两者是具有序列和组织分布相似性的同系物. 两种亚型通过氨基端的LXXLL保守序列与核受体发生交互作用, 保守肽序列的缺失将会降低PGC-1对磷酸烯醇丙酮酸羧基激酶和肉毒

碱棕榈酰基转移酶的诱导水平^[21]. 研究发现, 大鼠肝脏和肝细胞的PGC-1 α 和PGC-1 β 对氧化代谢中线粒体基因表达具有类似的诱导作用, 但这两种辅激活因子对肝脏糖代谢作用截然不同, PGC-1 α 能够激活大鼠肝脏和肝细胞糖异生相关基因的表达, 而PGC-1 β 却几乎没有作用. 在1型和2型糖尿病患者肝脏中, PGC-1 α mRNA水平升高, PGC-1 α 激活肝脏糖异生相关基因HNF4 α 和FoxO1的表达, 导致肝糖输出增加^[22]. 对3种胰岛素缺陷小鼠的研究也发现, PGC-1 α 在胰岛素缺陷小鼠肝细胞中强烈诱导, 从而启动肝脏糖异生关键酶PEPCK和G-6-Pase的完整程序, 导致肝糖输出增加. 在此过程中, PEPCK启动因子的活化需要糖皮质激素受体和肝脏转录因子HNF-4 α 的共同作用, 后两者则由PGC-1诱导活化^[23]. 以上结果表明PGC-1 α 作为肝脏胰岛素/CAMP轴的中心靶点是肝脏糖异生的关键调控基因. 通过对野生型和PGC-1 α 缺陷小鼠肝脏代谢功能的研究发现, PGC-1 α 不仅与调控肝脏糖异生功能有关, 还能影响肝脏中其他代谢途径. 慢性PGC-1 α 缺陷小鼠, 首先出现肝脏糖异生功能下降, 肝糖输出减少, 随之引起三羧酸循环和线粒体脂肪酸氧化代谢的下降, 且编码三羧酸循环和脂肪酸氧化相关酶基因的表达下调; 而野生型小鼠由于PGC-1 α 高度表达, 三羧酸循环和线粒体脂肪酸氧化代谢被激活. 但令人惊奇的是, 无论在进食或空腹状态下, 这种PGC-1 α 缺陷小鼠的PGC-1 α 目的基因表达水平与野生型小鼠比较并无改变^[24]. 最新的研究报道, 肝脏中存在一种糖脂代谢重要的调节因子沉默调节蛋白1(SIRT-1), 在机体在营养失衡的情况下, 他通过PGC-1 α 脱乙酰作用调控肝脏糖异生功能. SIRT1敲除能够引起温和的低血糖, 增加机体葡萄糖和胰岛素敏感性, 降低葡萄糖输出, 还能降低血清胆固醇及肝脏游离脂肪酸和胆固醇水平, 而SIRT1过度表达将会逆转这种现象. 因此SIRT1可能成为控制某些代谢性疾病高血糖和高胆固醇重要的治疗靶点^[25].

2.4 环磷酸腺苷反应元件结合蛋白CREB及其辅激活物TORC2 环磷酸腺苷反应元件结合蛋白CREB是一种重要的核转录因子, 为碱性亮氨酸拉链(bZIP)家族成员之一, 其蛋白单体主要包括激酶诱导域(KID)、碱性域和亮氨酸拉链模序. 早期研究认为, CREB是启动糖异生的关键调控因子, 当CREB与CREB结合蛋白(CBP)结合

■ 相关报道

研究发现, 在1型和2型糖尿病患者肝脏或胰岛素缺陷小鼠的肝细胞中, PGC-1 α mRNA水平明显升高, PGC-1 α 诱导激活肝脏糖异生相关基因HNF4 α 和FoxO1的表达, 从而启动肝脏糖异生关键酶PEPCK和G-6-Pase的完整程序, 导致肝糖输出增加. 以上结果说明PGC-1 α 作为肝脏胰岛素/CAMP轴的中心靶点是肝脏糖异生的关键调控基因, 可能成为糖尿病等代谢综合征理想的治疗靶标.

■创新盘点

本文系统全面地介绍了肝脏糖异生信号转导通路及一些重要的转录因子如关键调控基因(PCK1、FoxO1、CREB、PGC-1 α)、孤儿核受体(Nur77和TR4)、脂肪细胞因子(抵抗素和脂联素)、游离脂肪酸等在肝脏糖异生信号调节中的作用及分子机制的最新研究进展。

成复合物后,激活G-6-Pase及PEPCK基因,启动糖异生^[26-27]。最新的研究发现,CREB辅激活物雷帕霉素靶蛋白复合物2(TORC2)是控制糖异生的“分子开关”。空腹状态下,胰高血糖素刺激TORC2去磷酸化,进入核内与CREB结合启动糖异生相关基因的转录^[28]。正常的小鼠转染表达TORC2的重组腺病毒,几天后小鼠空腹血糖升高,而同时转染表达TORC2 RNAi腺病毒的小鼠出现了低血糖症,并监测到空腹时糖异生受到抑制^[29]。Koo *et al*认为, TORC2主要在肝细胞中表达,当肝细胞内cAMP增加使TORC2表达增加,导致其下游PEPCK、G-6-Pase、PGC-1基因的表达式增加,而这种效应能够被CREB抑制剂减弱,说明TORC2的表达式依赖于CREB, TORC2只有与CREB结合才能启动糖异生^[30]。因此,抑制TORC2的脱磷酸或进入核内,可以减少肝糖生成,从而有望成为治疗代谢性疾病的有效靶点。

3 孤儿核受体家族(orphan nuclear receptor)

孤儿核受体是核受体超家族中较独特的成员,他参与了糖类、脂类及胆固醇和类固醇激素的代谢,可能是体内细胞基本功能的重要调节因子^[31]。作为即刻早期基因的产物,孤儿受体NR4A核受体家族是肝糖异生激素转导通路下游cAMP活化的调控基因。NR4A核受体家族包括Nur77(NR4A1)、Nurr1(NR4A2)、NOR1(NR4A3)3个转录因子蛋白,他们结构中的一个序列具有高度同源性,他们或以同二聚体形式,或以家族内部成员之间结合形成的异二聚体形式,与NGFI-B的应答元件(responsive element, NBRE)调节元件结合,发挥转录调节作用。作为即刻早期基因的产物, NR4A核受体家族是肝糖异生激素转导通路下游cAMP活化的调控基因,当机体在空腹状态时,肝脏中Nur77、Nurr1和NOR1的表达式由胰高血糖素反应性cAMP轴诱导产生^[32-33]。通过转染表达Nur77腺病毒发现,肝脏糖异生相关基因表达式上调,从而刺激体内外肝糖生成及升高血糖水平;相反, Nur77受体抑制剂则能对抗糖尿病db/db小鼠肝脏糖异生相关基因的异常表达式并降低血糖水平。这些结果提示,孤儿核受体家族对维持血糖稳态具有转录调控作用^[34]。睾丸孤儿核受体4(testicular orphan nuclear receptor 4, TR4)是核受体超家族成员,研究证实他能够通过特殊的转导机制调控肝脏糖异生,即TR4通过TR4反应元件(TR4RE)与肝糖异生关键酶PEPCK基因结合,从

而启动PEPCK基因。应用TR4基因敲除和RNA干扰技术发现,肝细胞内PEPCK基因表达式和肝糖输出明显下降;而与此相反, TR4异位表达则能上调小鼠和人肝癌细胞PEPCK基因表达式和肝糖输出。体内和体外实验结果表明, TR4调控肝细胞PEPCK基因表达式可能是一种新的肝脏糖异生调控通路,对维持机体恒定的血糖水平发挥重要作用^[35]。

4 脂肪细胞因子

脂肪组织被视为人体内最大的内分泌器官,能分泌多种细胞因子如瘦素、脂联素、抵抗素、白细胞介素-6和肿瘤坏死因子- α 等,通过各种机制作用于胰岛素信号转导通路参与机体胰岛素抵抗的发生^[36]。脂联素(adiponectin)被认为是一种抗糖尿病的脂肪细胞因子,他通过抑制肝脏糖异生和刺激肝脏和骨骼肌中脂肪酸氧化,对肝脏糖脂代谢起重要的调控作用。脂联素通过激活肝脏腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)抑制G-6-Pase和PEPCK的表达式,从而抑制肝糖生成^[37]。已有研究显示脂联素差异表达式能够调控肝细胞中糖异生,且这种作用是不依赖于胰岛素而独立存在的。通过对肝癌H4IIE细胞腺病毒转染脂联素表达的研究发现,在胰岛素缺乏状态下,脂联素能够抑制肝脏糖异生限速酶G-6-Pase和PEPCK基因的表达式,从而抑制肝糖输出。纯化重组人脂联素也能在胰岛素缺乏状态下降低H4IIE细胞和大鼠原代细胞中肝糖输出量^[38]。通过对脂联素基因剔除小鼠研究发现,基因剔除小鼠出现严重的肝脏胰岛素抵抗,同时伴有胰岛素刺激IRS1和IRS2磷酸化功能受损,肝脏中IRS1蛋白水平降低,另外Akt磷酸化水平也下降,提示脂联素还可能直接或间接通过促进肝糖异生胰岛素信号转导通路,来调控肝糖输出^[39-40]。抵抗素(resistin)是2001年Steppan *et al*首次报道的一种导致胰岛素抵抗的脂肪细胞因子。研究发现正常小鼠敲除抵抗素基因后,肝脏糖异生受损并导致空腹血糖降低,而对这些基因敲除小鼠给予抵抗素治疗则逆转这种情况,使内源性葡萄糖生成增加^[41]。Rangwala *et al*构建抵抗素高表达的转基因动物模型,通过高胰岛素正葡萄糖钳夹试验显示转基因小鼠的肝糖输出较野生型升高8倍,肝脏PEPCK mRNA和G-6-Pase表达式水平明显增加^[42]。Satoh *et al*将携带抵抗素基因的腺病毒转染Wistar大鼠发现,抵抗素高表达可引起糖耐量减退和高胰岛素血症,肝

细胞胰岛素信号转导减弱, 肝糖输出增加, 肝细胞、骨骼肌和脂肪细胞的AMPK磷酸化作用都减弱, 提示抵抗素高表达可抑制AMPK磷酸化^[43]. Banerjee *et al*对抵抗素基因敲除小鼠进行钳夹实验发现, 基因敲除组小鼠的空腹血糖水平明显降低, 葡萄糖输注率减少, 肝细胞内G-6-Pase、PEPCK mRNA水平下降, 说明低水平抵抗素能减少肝糖输出, 改善AMPK活性^[44]. 由此可见, 高抵抗素水平可诱导肝脏胰岛素抵抗发生, 其机制可能是抑制AMPK磷酸化, 上调糖异生关键酶PEPCK和G-6-Pase的表达促进糖异生, 从而使肝糖输出增多.

5 游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)

游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)被认为是与肥胖和糖尿病相关联的重要因子. 人类和动物体内研究已证实FFA是肝糖代谢的重要调节因子, 他能够刺激肝脏糖异生功能, 提高G-6-Pase等肝脏糖异生关键酶的水平, 增加肝糖输出. 研究发现血浆FFA和内源性葡萄糖输出存在密切的相关性, 而FFA的变化伴随糖异生和糖原分解的改变, 当胰岛素分泌受损时FFA对内源性葡萄糖输出的影响更加明显^[45]. 至今FFA的细胞内作用及在调控肝脏糖异生基因转录的相关信号通路仍不十分清楚. 最新的研究发现, p38细胞分裂素(丝裂原)活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, p38)是FFA诱导肝脏糖异生基因转录极其重要的信号因子, FFA能够通过p38降低肝细胞内糖异生功能. 在油酸诱导原代肝细胞胰岛素抵抗实验中发现, p38对肝细胞内糖异生功能具有抑制作用, 且剂量依赖性地降低胰岛素诱导的Akt磷酸化. 而在p38抑制的条件下, 用油酸处理肝细胞, 将不能降低胰岛素诱导Akt磷酸化, p38 α RNA干扰能够阻止油酸降低胰岛素诱导Akt磷酸化的作用. 另外油酸延长处理肝细胞还会降低胰岛素诱导的IRS1/2酪氨酸磷酸化, 但轻度升高IRS1丝氨酸磷酸化及PTEN蛋白水平, PTEN基因敲除能够阻止油酸减少胰岛素诱导Akt磷酸化及抑制肝脏糖异生的作用^[46]. 研究还发现, 肝细胞中中链或长链脂肪酸都能激活p38, 导致PEPCK、G-6-Pase、PGC-1 α 基因转录水平上调. 而FFA诱导的PEPCK和PGC-1 α 基因表达以及肝细胞内糖异生功能都可能因p38抑制被阻断. 另外游离脂肪酸也能通过p38刺激cAMP反应元件结合蛋白磷酸化, 反之未磷酸化CREB过度表达则会阻止游离脂肪酸诱导PEPCK基因活化, 而游离脂肪酸激活p38需要蛋白激酶C- δ

的参与. 这些结果提示p38在FFA调控肝脏糖异生基因转录中具有重要的作用, 他与已知的糖异生调控基因PGC-1 α 和CREB共同组成游离脂肪酸调控肝脏糖异生转导通路中重要的信号分子^[47].

6 结论

肝脏糖异生作为肝脏糖代谢重要的组成部分, 受一系列被称为转录因子开关的调控. 在肝脏糖异生复杂的信号传导通路中, FoxO1、CREB及其辅激活物TORC2、PGC-1 α 是调控糖异生的关键转录基因, 他们与激素和糖异生限速酶基因的串话及磷酸化或脱磷酸是决定糖异生启动的关键环节. 另外一些孤儿核受体如Nur77和TR4、脂肪细胞因子如抵抗素和脂联素、FFA均参与肝脏糖异生信号调节, 这些调节因子直接与转录因子结合, 通过多种信号转导通路抑制或增强转录因子的活性, 从而影响糖异生关键酶编码基因转录. 肝脏胰岛素抵抗是肥胖、非酒精性脂肪肝、2型糖尿病等胰岛素抵抗综合征发生发展中的主要机制, 肝胰岛素抵抗类疾病已成为最活跃的研究领域之一, 肝脏糖异生素乱导致的肝糖输出增多是机体肝脏胰岛素抵抗发生的重要诱因. 近年来, 随着转基因和基因敲除技术不断发展, 肝脏糖异生通路中许多新的信号分子被发现, 如最新的研究发现, 脂质磷酸酯酶SHIP2是胰岛素信号转导途径至关重要的负调节蛋白, SHIP2基因发生突变与糖尿病密切相关. 研究表明, 一种肝脏中特异性表达的SHIP2显性负性突变体能够提高高糖和高胰岛素KKA(y)小鼠胰岛素诱导的Akt磷酸化水平, 导致PEPCK和G-6-Pase蛋白水平显著下降, 随之糖异生作用降低, 肝糖输出减少^[48]. 美国阿拉巴马大学(UAB)研究人员也鉴定出与胰岛素抵抗相关两基因NR4A3和NR4A1, 从而为2型糖尿病和其他代谢综合征的治疗提供了一条新途径^[33]. 新的发现提示研究人员可以通过促进或抑制这些信号分子表达或活性进行药物研发及分子筛选, 有针对性的干预肝脏糖异生信号通路的不同环节, 纠正异常的糖异生功能, 从而为治疗和预防肝脏代谢性疾病提供广阔的前景. 而揭示肝脏糖异生信号分子之间交互作用的潜在机制, 逐步完善肝脏糖异生途径的转录体系, 则是未来重要的研究方向.

7 参考文献

- 1 Staehr P, Hother-Nielsen O, Beck-Nielsen H. The

■同行评价

本文较全面的叙述了肝糖异生的分子生物学机制, 基本整合了目前糖异生研究的进展, 尤其是对近年来研究的热点调控基因FoxO1、CREB、PGC-1 α 等作了较深入的介绍, 目前国内尚未见相关报道.

- role of the liver in type 2 diabetes. *Rev Endocr Metab Disord* 2004; 5: 105-110
- 2 Moller DE. New drug targets for type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Nature* 2001; 414: 821-827
- 3 赵惠中, 萧建中, 杨文英, 王娜, 王昕, 陈晓平, 卜石. 肝脏胰岛素抵抗与肝糖输出调控基因表达的关系. *中华肝病杂志* 2006; 14: 45-48
- 4 Goto M, Yoshioka T, Battelino T, Ravindranath T, Zeller WP. TNF α decreases gluconeogenesis in hepatocytes isolated from 10-day-old rats. *Pediatr Res* 2001; 49: 552-557
- 5 Herzig S, Long F, Jhala US, Hedrick S, Quinn R, Bauer A, Rudolph D, Schutz G, Yoon C, Puigserver P, Spiegelman B, Montminy M. CREB regulates hepatic gluconeogenesis through the coactivator PGC-1. *Nature* 2001; 413: 179-183
- 6 Kurukulasuriya R, Link JT, Madar DJ, Pei Z, Richards SJ, Rohde JJ, Souers AJ, Szczepankiewicz BG. Potential drug targets and progress towards pharmacologic inhibition of hepatic glucose production. *Curr Med Chem* 2003; 10: 123-153
- 7 Nakae J, Kitamura T, Silver DL, Accili D. The forkhead transcription factor Foxo1 (Fkhr) confers insulin sensitivity onto glucose-6-phosphatase expression. *J Clin Invest* 2001; 108: 1359-1367
- 8 Kodama S, Moore R, Yamamoto Y, Negishi M. Human nuclear pregnane X receptor cross-talk with CREB to repress cAMP activation of the glucose-6-phosphatase gene. *Biochem J* 2007; 407: 373-381
- 9 Matsuzaki H, Daitoku H, Hatta M, Tanaka K, Fukamizu A. Insulin-induced phosphorylation of FKHR (Foxo1) targets to proteasomal degradation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 11285-11290
- 10 Gomez-Valades AG, Vidal-Alabro A, Molas M, Boada J, Bermudez J, Bartrons R, Perales JC. Overcoming diabetes-induced hyperglycemia through inhibition of hepatic phosphoenolpyruvate carboxykinase (GTP) with RNAi. *Mol Ther* 2006; 13: 401-410
- 11 Gomez-Valades AG, Mendez-Lucas A, Vidal-Alabro A, Blasco FX, Chillon M, Bartrons R, Bermudez J, Perales JC. Pck1 gene silencing in the liver improves glycemia control, insulin sensitivity, and dyslipidemia in db/db mice. *Diabetes* 2008; 57: 2199-2210
- 12 Beale EG, Harvey BJ, Forest C. PCK1 and PCK2 as candidate diabetes and obesity genes. *Cell Biochem Biophys* 2007; 48: 89-95
- 13 Beale EG, Hammer RE, Antoine B, Forest C. Disregulated glyceroneogenesis: PCK1 as a candidate diabetes and obesity gene. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15: 129-135
- 14 曹冬梅, 卢建. 叉头框(Fox)转录因子家族的结构与功能. *生命科学* 2006; 18: 491-495
- 15 Wolfrum C, Asilmaz E, Luca E, Friedman JM, Stoffel M. Foxa2 regulates lipid metabolism and ketogenesis in the liver during fasting and in diabetes. *Nature* 2004; 432: 1027-1032
- 16 Lantz KA, Vatamaniuk MZ, Brestelli JE, Friedman JR, Matschinsky FM, Kaestner KH. Foxa2 regulates multiple pathways of insulin secretion. *J Clin Invest* 2004; 114: 512-520
- 17 杨奎奎. Foxa2与2型糖尿病肝脏胰岛素抵抗的分子病因学-解读2006年美国糖尿病学会(ADA)“杰出科学成就奖”演讲报告. *国际内分泌代谢杂志* 2006; 26: 317-319
- 18 Qu S, Altomonte J, Perdomo G, He J, Fan Y, Kamagate A, Meseck M, Dong HH. Aberrant Forkhead box O1 function is associated with impaired hepatic metabolism. *Endocrinology* 2006; 147: 5641-5652
- 19 Zhang W, Patil S, Chauhan B, Guo S, Powell DR, Le J, Klotsas A, Matika R, Xiao X, Franks R, Heidenreich KA, Sajan MP, Farese RV, Stolz DB, Tso P, Koo SH, Montminy M, Unterman TG. FoxO1 regulates multiple metabolic pathways in the liver: effects on gluconeogenic, glycolytic, and lipogenic gene expression. *J Biol Chem* 2006; 281: 10105-10117
- 20 Miao J, Fang S, Bae Y, Kemper JK. Functional inhibitory cross-talk between constitutive androstane receptor and hepatic nuclear factor-4 in hepatic lipid/glucose metabolism is mediated by competition for binding to the DR1 motif and to the common coactivators, GRIP-1 and PGC-1 α . *J Biol Chem* 2006; 281: 14537-14546
- 21 Sadana P, Park EA. Characterization of the transactivation domain in the peroxisome-proliferator-activated receptor gamma co-activator (PGC-1). *Biochem J* 2007; 403: 511-518
- 22 Lin J, Tarr PT, Yang R, Rhee J, Puigserver P, Newgard CB, Spiegelman BM. PGC-1 β in the regulation of hepatic glucose and energy metabolism. *J Biol Chem* 2003; 278: 30843-30848
- 23 Yoon JC, Puigserver P, Chen G, Donovan J, Wu Z, Rhee J, Adelmant G, Stafford J, Kahn CR, Granner DK, Newgard CB, Spiegelman BM. Control of hepatic gluconeogenesis through the transcriptional coactivator PGC-1. *Nature* 2001; 413: 131-138
- 24 Burgess SC, Leone TC, Wende AR, Croce MA, Chen Z, Sherry AD, Malloy CR, Finck BN. Diminished hepatic gluconeogenesis via defects in tricarboxylic acid cycle flux in peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 α (PGC-1 α)-deficient mice. *J Biol Chem* 2006; 281: 19000-19008
- 25 Rodgers JT, Puigserver P. Fasting-dependent glucose and lipid metabolic response through hepatic sirtuin 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 12861-12866
- 26 Montminy M, Koo SH, Zhang X. The CREB family: key regulators of hepatic metabolism. *Ann Endocrinol (Paris)* 2004; 65: 73-75
- 27 Konno Y, Negishi M, Kodama S. The roles of nuclear receptors CAR and PXR in hepatic energy metabolism. *Drug Metab Pharmacokinet* 2008; 23: 8-13
- 28 Koo SH, Flechner L, Qi L, Zhang X, Sreteron RA, Jeffries S, Hedrick S, Xu W, Boussouar F, Brindle P, Takemori H, Montminy M. The CREB coactivator TORC2 is a key regulator of fasting glucose metabolism. *Nature* 2005; 437: 1109-1111
- 29 Canettieri G, Koo SH, Berdeaux R, Heredia J, Hedrick S, Zhang X, Montminy M. Dual role of the coactivator TORC2 in modulating hepatic glucose output and insulin signaling. *Cell Metab* 2005; 2: 331-338
- 30 Ravnskjaer K, Kester H, Liu Y, Zhang X, Lee D, Yates JR 3rd, Montminy M. Cooperative interactions between CBP and TORC2 confer selectivity to CREB target gene expression. *EMBO J* 2007; 26: 2880-2889
- 31 Pols TW, Ottenhoff R, Vos M, Levels JH, Quax PH, Meijers JC, Pannekoek H, Groen AK, de Vries CJ. Nur77 modulates hepatic lipid metabolism through suppression of SREBP1c activity. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 366: 910-916
- 32 Chao LC, Zhang Z, Pei L, Saito T, Tontonoz P,

- Pilch PF. Nur77 coordinately regulates expression of genes linked to glucose metabolism in skeletal muscle. *Mol Endocrinol* 2007; 21: 2152-2163
- 33 Fu Y, Luo L, Luo N, Zhu X, Garvey WT. NR4A orphan nuclear receptors modulate insulin action and the glucose transport system: potential role in insulin resistance. *J Biol Chem* 2007; 282: 31525-31533
- 34 Pei L, Waki H, Vaitheesvaran B, Wilpitz DC, Kurland IJ, Tontonoz P. NR4A orphan nuclear receptors are transcriptional regulators of hepatic glucose metabolism. *Nat Med* 2006; 12: 1048-1055
- 35 Liu NC, Lin WJ, Kim E, Collins LL, Lin HY, Yu IC, Sparks JD, Chen LM, Lee YF, Chang C. Loss of TR4 orphan nuclear receptor reduces phosphoenolpyruvate carboxykinase-mediated gluconeogenesis. *Diabetes* 2007; 56: 2901-2909
- 36 祝炼, 袁莉. 胰岛素信号转导与肝胰岛素抵抗. 世界华人消化杂志 2004; 12: 2420-2423
- 37 Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, Eto K, Akanuma Y, Froguel P, Foufelle F, Ferre P, Carling D, Kimura S, Nagai R, Kahn BB, Kadowaki T. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002; 8: 1288-1295
- 38 Zhou H, Song X, Briggs M, Violland B, Salsgiver W, Gulve EA, Luo Y. Adiponectin represses gluconeogenesis independent of insulin in hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 338: 793-799
- 39 Maeda N, Funahashi T. [Adiponectin knockout mice] *Nippon Rinsho* 2004; 62: 1067-1076
- 40 Yano W, Kubota N, Itoh S, Kubota T, Awazawa M, Moroi M, Sugi K, Takamoto I, Ogata H, Tokuyama K, Noda T, Terauchi Y, Ueki K, Kadowaki T. Molecular mechanism of moderate insulin resistance in adiponectin-knockout mice. *Endocr J* 2008; 55: 515-522
- 41 Rajala MW, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production. *J Clin Invest* 2003; 111: 225-230
- 42 Rangwala SM, Rich AS, Rhoades B, Shapiro JS, Obici S, Rossetti L, Lazar MA. Abnormal glucose homeostasis due to chronic hyperresistinemia. *Diabetes* 2004; 53: 1937-1941
- 43 Satoh H, Nguyen MT, Miles PD, Imamura T, Usui I, Olefsky JM. Adenovirus-mediated chronic "hyper-resistinemia" leads to in vivo insulin resistance in normal rats. *J Clin Invest* 2004; 114: 224-231
- 44 Banerjee RR, Rangwala SM, Shapiro JS, Rich AS, Rhoades B, Qi Y, Wang J, Rajala MW, Pocai A, Scherer PE, Steppan CM, Ahima RS, Obici S, Rossetti L, Lazar MA. Regulation of fasted blood glucose by resistin. *Science* 2004; 303: 1195-1198
- 45 Shah P, Basu A, Rizza R. Fat-induced liver insulin resistance. *Curr Diab Rep* 2003; 3: 214-218
- 46 Liu HY, Collins QF, Xiong Y, Moukdar F, Lupo EG Jr, Liu Z, Cao W. Prolonged treatment of primary hepatocytes with oleate induces insulin resistance through p38 mitogen-activated protein kinase. *J Biol Chem* 2007; 282: 14205-14212
- 47 Collins QF, Xiong Y, Lupo EG Jr, Liu HY, Cao W. p38 Mitogen-activated protein kinase mediates free fatty acid-induced gluconeogenesis in hepatocytes. *J Biol Chem* 2006; 281: 24336-24344
- 48 Grempler R, Zibrova D, Schoelch C, van Marle A, Rippmann JF, Redemann N. Normalization of prandial blood glucose and improvement of glucose tolerance by liver-specific inhibition of SH2 domain containing inositol phosphatase 2 (SHIP2) in diabetic KKAY mice: SHIP2 inhibition causes insulin-mimetic effects on glycogen metabolism, gluconeogenesis, and glycolysis. *Diabetes* 2007; 56: 2235-2241

编辑 李军亮 电编 郭海丽

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志作者署名要求

本刊讯 本刊论文署名作者不宜过多, 一般不超过8人, 主要应限于参加研究工作并能解答文章有关问题、能对文稿内容负责者, 对研究工作有贡献的其他人可放入致谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人员写清楚自己对文章的贡献. 第一方面是直接参与, 包括: (1) 酝酿和设计实验; (2) 采集数据; (3) 分析/解释数据. 第二方面是文章撰写, 包括: (1) 起草文章; (2) 对文章的知识性内容作批评性审阅. 第三方面是工作支持, 包括: (1) 统计分析; (2) 获取研究经费; (3) 行政、技术或材料支持; (4) 指导; (5) 支持性贡献. 每个人必须在第一至第三方面至少具备一条, 才能成为文章的署名作者. 《世界华人消化杂志》不设置共同第一作者和共同通信作者. (常务副总编辑: 张海宁 2008-11-18)