DOI:10.3724/SP.J.1008.2011.000318

·综 述·

转录因子碳水化合物反应元件结合蛋白对肝脏糖脂代谢的调节作用

周露婷,章卫平*
第二军医大学基础部病理生理学教研室,上海 200433

[摘要] 肝脏是体内糖脂代谢的重要器官,转录因子碳水化合物反应元件结合蛋白(ChREBP)是调节肝脏糖酵解及脂肪合成的重要转录因子。ChREBP与Max样蛋白X以异二聚体的形式调控葡萄糖利用及转化为脂肪过程中大量基因的表达。在ob/ob小鼠肝细胞特异性敲除ChREBP基因后能明显改善其脂肪肝及胰岛素抵抗。阐明ChREBP对糖脂代谢的调控机制及其生物学功能,可进一步解释葡萄糖诱导脂肪形成的过程,并有望为脂肪肝等代谢性疾病的干预治疗提供新的思路。本文对ChREBP的结构特征、调控机制、生物学功能及其与疾病的关系等最新进展进行综述。

[关键词] 碳水化合物反应元件结合蛋白;糖酵解;脂肪生成;脂肪肝
[中图分类号] R 333.4 [文献标志码] A [文章编号] 0258-879X(2011)03-0318-05

Regulatory role of carbohydrate response element binding protein on hepatic glycolysis and lipogenesis

ZHOU Lu-ting, ZHANG Wei-ping*
Department of Pathophysiology, College of Basic Medical Sciences, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[**Abstract**] The liver is the major site of carbohydrate metabolism and lipogenesis. Carbohydrate response element binding protein (ChREBP) is a major transcription factor mediating hepatic glycolysis and lipogenesis. The heterodimer formed by ChREBP and Mlx can regulates hepatic expression of glucose-responsive genes required for glucose utilization and de novo lipogenesis. Specific inhibition of liver ChREBP in ob/ob mice can improve hepatic steatosis and insulin resistance. Understanding the roles of ChREBP in hepatic glycolysis and lipogenesis can further explain glucose-induced lipogenesis and may cast new lights on the treatment of metabolic diseases including hepatic steatosis. In this paper we introduce the molecular structure, biological function, and regulatory mechanisms of ChREBP, as well as its relationship with metabolic diseases.

[**Key words**] carbohydrate response element binding protein; glycolysis; lipogenesis; fatty liver
[Acad J Sec Mil Med Univ, 2011, 32(3): 318-322]

糖脂代谢紊乱严重威胁着人类的健康,它参与多种疾病的病理生理过程,如心血管疾病、肥胖、糖尿病、肿瘤、炎症等。当体内摄入过多的碳水化合物时,在葡萄糖和胰岛素的作用下,肝脏能通过从头脂肪生成途径将多余的碳水化合物转化为三酰甘油;后者被运送至肝外的脂肪组织中贮存[1]。研究发现,在葡萄糖调节肝脏糖酵解与脂肪生成的过程中,转录因子碳水化合物反应元件结合蛋白(carbohydrate-responsive element-binding protein, ChREBP)发挥了主要作用。本文就ChREBP对肝脏糖脂代谢调节作用的研究进展作一综述。

1 ChREBP的分子生物学特性

参与肝脏糖酵解及脂质合成的多种酶受碳水化合物的调控。葡萄糖能够刺激肝脏丙酮酸激酶(liver pyruvate kinase, LPK)和脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FAS)等糖脂代谢相关酶的基因转录,从而促进葡萄糖转化为脂肪。最初研究发现,LPK等葡萄糖反应性基因的启动子区存在着由间隔5 bp的2个E盒(CAC GGG和CCC GTG)组成的碳水化合物反应元件(carbohydrate response element, ChRE),其介导了葡萄糖对靶基因的转录激活作用[2]。2001年,Uyeda实验室首先分离纯化到与LPK启动子区ChRE特异性结合的蛋白质,将其命名为ChREBP[3]。

ChREBP属于碱性螺旋-环-螺旋-亮氨酸拉链(basic helix-loop-helix/leucine zipper, bHLH-ZIP)转录因子家族,能够识别靶基因中的E-box序列。大鼠来源的ChREBP蛋白由864个氨基酸残基组成,相对分子质量为946 000。人、大鼠和小鼠来源的ChREBP有82%的同源性[4]。Northern印迹杂交显示,ChREBP有2种大小不同的异构体(6 kb和4

[收稿日期] 2010-07-14 [接受日期] 2010-10-28
[作者简介] 周露婷,博士生. E-mail: zhouluting@smmu.edu.cn
[基金项目] 国家高技术研究发展计划("863"计划,2007AA02Z173),国家自然科学基金(31025013). Supported by National High-tech R&D Program("863"Program, 2007AA02Z173) and National Natural Science Foundation of China(31025013).
* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81871020, E-mail: wzhang@smmu.edu.cn

kb),广泛表达于哺乳动物各组织中,以肝脏、白色脂肪、棕色脂肪、小肠、肾脏及肌肉中的表达水平较高[5]。此外,ChREBP在胰岛中也有少量表达[6]。

ChREBP蛋白含有多个不同的结构域。ChREBP蛋白N末端含有一核定位信号(nuclear localization signal, NLS),C末端含有b/HLH/Zip结构域和亮氨酸锌指样结构域(leucine-zipper-like domain, Zip-like),中间有一脯氨酸结构域(proline-rich domain, Pro-rich)。ChREBP蛋白含有多个磷酸化位点,可被cAMP依赖的蛋白激酶A(cAMP-dependent protein kinase, PKA)和AMP激活的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)磷酸化[7],这些位点的磷酸化可能参与调节ChREBP的功能状态及其亚细胞定位[2]。

2 ChREBP的肝脏糖脂代谢调节功能及其靶基因

肝脏能将机体摄入的过多碳水化合物通过糖酵解和脂肪合成途径转变为脂肪,并运送到外周的脂肪组织中储存,这是哺乳动物在进化过程中获得的能量贮存的重要方式。葡萄糖能够激活肝脏内参与糖脂代谢的大量基因的表达,Towle实验室[8]通过基因芯片分析发现,葡糖糖能使肝细胞内224个基因的表达上调,而其中受ChREBP调节的基因有139个。这些基因遍布肝脏内从葡萄糖转化生成为三酰甘油的整个过程,包括参与糖代谢过程的基因如葡萄糖转运子4(glucose transporter 4,Glut4)、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase,GPDH)、葡萄糖激酶调节蛋白(glucokinase regulatory protein, GKRP)等,参与脂肪酸合成的基因如乙酰辅酶A羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)、FAS等,以及参与三酰甘油形成的基因如三磷酸甘油脱氢酶(glycerol-3-phosphate dehydrogenase,GPD1)、线粒体三酰甘油转移蛋白(microsomal triglyceride transfer protein, MTTP)等。可见,ChREBP是调节肝脏内葡萄糖应答基因的重要转录因子,在葡萄糖利用及维持能量平衡中起到非常重要的转录调节作用。

2.1 ChREBP对肝脏糖代谢的调节作用 ChREBP是直接激活LPK的主要转录因子,通过激活LPK的表达,促进肝脏糖酵解。体外利用原代培养的小鼠肝细胞研究表明,过表达ChREBP能够上调其LPK的表达水平;而利用RNA干扰的方法,下调ChREBP的表达则可阻断高浓度葡萄糖(25 mmol/L)诱导的LPK基因的表达上调[3]。染色质免疫共沉淀实验证实,ChREBP能与LPK等靶基因的启动子序列结合[9]。体内研究发现,在正常饮食条件下,ChREBP基因敲除小鼠的LPK表达水平下调、丙酮酸/磷酸烯醇式丙酮酸比率下降、丙酮酸的生成减少、糖酵解明显受抑;同时,肝脏的6-磷酸葡萄糖和糖原的含量增多;给予高糖饮食时,ChREBP基因敲除小鼠的肝脏质量约比对照小鼠重40%,推测可能与肝脏糖原的累积增多有关[5]。另一方面,该模型小鼠的肝脏糖异生相关酶的表达水平下调,如葡萄糖-6-磷酸酶、磷酸烯醇式丙酮酸激酶(PEPCK),表明其肝脏葡萄糖及糖原的增多不是由糖异生作用增强引起,而主要是由糖酵解过程受抑制导致的结果[5]。

ChREBP对肝脏的果糖代谢具有重要调节作用。肝脏的果糖代谢与肌肉和脂肪组织有明显的不同。肌肉和脂肪组织中的己糖激酶能使果糖磷酸化,从而进入糖酵解途径或合成糖原,而肝脏中的葡糖激酶与果糖的亲和力很低,因此肝脏的果糖代谢有赖于肝脏特异性的果糖激酶。果糖激酶催化果糖变为1-磷酸果糖,后者被特异的1-磷酸果糖醛缩酶分解成磷酸二羟丙酮及甘油醛,而甘油醛在丙糖激酶的催化下变成3-磷酸甘油醛,从而进入糖酵解途径氧化或逆行合成糖原。研究发现,参与果糖代谢的主要酶——葡萄糖转运子5(glut5)、果糖激酶(fructokinase)以及醛缩酶B(aldolase B)都受ChREBP的调控[8],ChREBP基因敲除小鼠肝脏中的果糖激酶及丙糖激酶表达水平明显降低,从而表现为果糖代谢障碍,对果糖严重地不耐受[5]。在高果糖饮食时,ChREBP基因敲除小鼠几天内即死亡;在高蔗糖饮食时(可分解产生葡萄糖和果糖),1周内死亡率大于50%[5]。

2.2 ChREBP对肝脏脂质合成的调节作用 ChREBP可以激活ACC和FAS,从而促进肝脏的脂肪酸合成。ACC和FAS基因的启动子区均含有ChRE元件,介导了ChREBP的结合与转录激活作用。在普通饮食或高糖饮食情况下,ChREBP基因敲除小鼠肝脏中的脂质合成酶,包括ACC、FAS、ATP-柠檬酸裂解酶(ATP citrate lyase, ACL)和脂酰CoA去饱和酶1(stearoyl-CoA desaturase-1, SCD1)等的mRNA表达水平均较对照小鼠明显降低,导致其肝脏脂质酸合成率降低大约65%,体内脂肪组织含量相对较低[5]。

现在认为,ChREBP和固醇调节元件结合蛋白-1c(sterol regulatory element-binding protein-lc,SREBP-lc)是参与肝脏糖脂代谢调节过程的主要转录因子,二者相互独立而又相互协同,共同完成肝脏糖脂代谢的调节。SREBP-1c主要受胰岛素信号的调节,可激活葡萄糖激酶、ACC和FAS的基因表达,从而促进肝脏的糖酵解和脂肪酸合成[10]。SREBP-1c基因敲除小鼠肝脏的脂肪合成能力降低50%;与对照小鼠相比,ChREBP基因敲除小鼠肝脏中的SREBP-1c mRNA表达并没有明显差异,说明SREBP-1c的表达不受ChREBP的调节[11]。另一方面,高糖(25 mmol/L)和胰岛素(10 nmol/L)刺激对原代肝细胞LPK、ACC、FAS基因的激活表达具有协同效应[12]。可见,ChREBP和SREBP-1c这2个不同的转录因子分别对葡萄糖和胰岛素刺激做出应答,交叉激活糖酵解和脂肪酸合成的相关关键酶,实现对糖脂代谢的协同调节作用。

3 ChREBP对肝脏糖脂代谢作用的调节因素

ChREBP的转录调节作用有赖于Max样蛋白X(Max-like protein X,Mlx)的存在。ChREBP必须与Mlx形成异二聚体后,才能与靶基因的ChRE结合,发挥其转录调节作用[13]。因此,Mlx是ChREBP重要的功能伴侣[8]。Mlx是一种bHLH/LZ蛋白,属于转录因子Myc/Max/Mad家族成员,其有α、β和γ 3种不同的亚型,肝脏中的Mlx以β亚型为主。Iizuka等[14]研究发现,给予Mlx的显性负(dominant negative)突变体,体内能抑制脂肪合成过程酶的表达,从而改善糖尿病小鼠的糖脂代谢。此外,Adamson等[15]通过免疫共沉淀实验发现,在原代培养的肝细胞中,HNF-4α也可与ChREBP结合并协同激活FAS基因表达。最近研究还发现,

c-Myc在ChREBP依赖的葡萄糖基因应答调节过程中也发挥重要作用，但是有关c-Myc与ChREBP的具体关系，目前尚不清楚[16]。现在认为，体内主要通过调节ChREBP的基因转录和蛋白活性，从而实现对糖脂代谢作用的调控。

3.1 ChREBP基因转录的表达调节　调节ChREBP基因转录的因素包括葡萄糖、肝X受体(liver X receptor，LXR)、甲状腺激素、胰高血糖素、内毒素和酵母多糖等。此外，饮食状况可直接影响ChREBP的基因表达。ChREBP在高糖饮食情况下活化，高脂饮食情况下表达受抑；在饱食或饥饿状态下，ChREBP mRNA水平也有明显不同[17]。

3.1.1 转录因子LXR　核受体LXR对ChREBP的基因转录具有激活作用。LXR是脂质合成过程中的重要调节因子，具有α和β 2种亚型，能被固醇所激活，可与维甲酸X受体(retinoid X receptors，RXRs)形成异二聚体，作用于靶基因启动子的RXR/LXR DNA位点，从而调节靶基因的转录。最初认为，LXR调控脂质过程主要是通过激活SREBP-1c实现。后来发现，LXR激动剂(T0901317)仍然可以激活SREBP-1c基因敲除小鼠肝脏的脂质合成酶的基因表达，提示LXR通过其他途径调控脂质合成[17]。Cha等[18]研究发现LXR激动剂，能够上调肝脏ChREBP及其靶基因LPK的表达，提示LXR可通过调节ChREBP来促进肝脏脂质合成。Mitro等[19]认为葡萄糖是LXR的配体。然而，Denechaud等[20]发现在LXRα/β联合基因敲除小鼠肝脏，葡萄糖诱导的ChREBP、ACC和FAS基因表达与野生小鼠相比无差异，据此认为，LXR并不是葡萄糖诱导肝脏脂质合成基因表达所必需。

最近研究报道，LXR与甲状腺素受体TRβ可分别与ChREBP启动子的相应顺式元件结合，协同调节肝脏ChREBP的表达[21]。

3.1.2 多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids，PUFA)　PUFA对肝脏ChREBP的基因转录具有负调节作用。PUFA是存在于真核生物细胞膜脂双分子层的重要成分，根据其结构特征，可分为n-6系和n-3系。摄入PUFA可抑制糖酵解及脂肪合成，并且诱导脂肪酸氧化相关基因的表达[22]。PUFA是肝内糖酵解和脂肪从头合成过程中的抑制剂，抑制糖酵解及脂肪合成相关基因的表达如LPK、FAS和ACC，从而PUFA促进合成及储存的脂肪酸氧化降解，是脂肪酸合成及降解的转化调节剂[23]。Dentin等[24]通过体内和体外实验证实PUFA抑制ChREBP的活性，PUFA可加速ChREBP mRNA的降解，并且可改变ChREBP从胞质到核内的转移。在原代培养的肝癌细胞中，当ChREBP过表达时，可减少PUFA对LPK和FAS等基因的抑制作用，可见，PUFA通过ChREBP抑制肝内糖酵解及脂肪合成[24]。

3.1.3 甲状腺激素、内毒素、酵母多糖及细胞因子　甲状腺激素对肝脏脂肪酸代谢调控的分子机制目前尚不清楚。Hashimoto等[25]发现甲状腺激素可通过TR-β1上调肝脏ChREBP mRNA及蛋白水平的表达。小鼠ChREBP基因的启动子序列中含有LXRE1和LXRE2位点，凝胶电泳迁移试验(EMSA)表明TR-β1可结合到ChREBP的LXRE2位点；该位点突变后，TR-β1丧失对ChREBP的转录调节作用。另外，他们也发现甲状腺激素也可增强人ChREBP mRNA的表达及其启动子活性。

Feingold等[26]发现在普通饮食及高糖饮食情况下，内毒素、脂多糖(LPS)均可使肝脏ChREBP的表达下调；并且ChREBP对LPS的反应非常敏感和快速。此外，酵母多糖和松节油也可下调肝脏ChREBP及其靶基因的表达；TNF-α和IL-1β均能降低肝脏及肝细胞Hep3B中ChREBP的表达[26]。这些研究表明，ChREBP在急性期反应中的表达下调可能参与急性期反应过程中的调控。

3.2 ChREBP的磷酸化及核质转位对其活性的调节　ChREBP是磷酸化蛋白，至少存在3个磷酸化位点，即Ser^{196}、Ser^{626}和Thr^{666}。目前认为，ChREBP的磷酸化状态与其活性和亚细胞定位相关。胞质中的ChREBP往往是磷酸化和无活性的，而活性形式的ChREBP存在于细胞核中。

葡萄糖在体内和体外均能诱导肝脏ChREBP基因的表达[12]。ChREBP通过翻译后的修饰实现活化，通过原代肝细胞中ChREBP-GFP融合蛋白实验，Uyeda课题组[7]证实高葡萄糖(27.5 mmol/L)浓度作用原代肝细胞后，ChREBP实现从胞质转移到核内；给予小鼠高糖饮食后，同样使ChREBP在核内的表达升高，活性增加。可见，葡萄糖对ChREBP具有正向调节作用，有关其调节机制尚存在争议。

Uyeda课题组[7]认为葡萄糖是通过调节ChREBP的磷酸化状态发挥作用的。正常状态下，ChREBP存在于胞质内；高葡萄糖(27.5 mmol/L)作用后，ChREBP转移到细胞核内，并结合到糖酵解和脂质合成基因启动子的ChRE上，从而调控靶基因的表达。葡萄糖作用导致了ChREBP自身位于NLS位点附近的Ser^{196}发生去磷酸化，从而激活ChREBP并进入细胞核。Ser^{196}位点磷酸化/去磷酸化调控着ChREBP核质间转移。Ser^{196}是PKA的磷酸化靶点，PKA对Ser^{196}位点的磷酸化可使ChREBP存在于细胞质中；蛋白磷酸酶2A(protein phosphatase 2A，PP2A)可使磷酸化的ChREBP发生去磷酸化，使其进入到细胞核。除Ser^{196}外，ChREBP的PKA磷酸化位点还包括Ser^{626}和Thr^{666}。它们去磷酸化后利于ChREBP与DNA的结合，从而直接调控ChREBP的DNA结合活性。因此，在葡萄糖的调控过程中，ChREBP的这3个磷酸化位点起到重要作用。胞质中的葡萄糖代谢产物木酮糖-5-磷酸(xylulose-5-phosphate，Xu-5-P)可激活PP2A，使ChREBP的Ser^{196}位点去磷酸化，ChREBP进入细胞核。一旦ChREBP进入细胞核，葡萄糖通过核PP2A催化Thr^{666}位点去磷酸化，激活无活性的ChREBP。在Ser^{196}和Thr^{666}位点去磷酸化后，活性的ChREBP与LPK基因ChRE序列结合，激活LPK基因转录[27]。

然而，Tsatsos等[28]和Towle[29]认为葡萄糖对ChREBP的调节并不依赖于PKA的磷酸化作用，而是通过另外的机制促进ChREBP表达。他们发现，低糖和高糖作用并不改变ChREBP的磷酸化程度；ChREBP磷酸化位点突变后，仍能对葡萄糖做出应答。Li等[30]认为葡萄糖对ChREBP的调控受葡萄糖传感组件(glucose-sensing module，GSM)调节。GSM由低糖抑制区(LID)和葡萄糖反应活化保守元件(GRACE)2部分组成；低糖时，LID抑制GRACE的活性，高糖时，GRACE抑制LID的活性。Dentin等[12]则认为葡萄糖

的代谢产物导致了 ChREBP 的活化,利用葡萄糖激酶(GK)敲除小鼠模型证实,GK 的催化产物 6-磷酸葡萄糖在 ChREBP 的活化及核内转移中发挥重要作用。

4 ChREBP 在脂肪肝和胰岛素抵抗发生发展中的作用

非酒精性脂肪肝及肥胖的发病率越来越高,肝脏脂肪性变常常伴随着肝脏功能改变、高脂血症,进而演变成肝硬化[31]。研究发现,脂肪肝与胰岛素抵抗和糖尿病密切相关[32],是代谢综合征的重要组成部分[33]。迄今为止,有关脂肪肝和胰岛素抵抗发生发展的分子机制尚不明确。很多动物模型为解释脂肪肝的分子机制提供了重要线索,如 PPARα 基因敲除小鼠、ob/ob 小鼠模型和 db/db 小鼠模型等[34]。在瘦素缺陷的 ob/ob 肥胖小鼠中剔除 SREBP-1c 或 PPARγ2 可明显改善其脂肪肝[21]。

鉴于 ChREBP 具有促进肝脏脂肪合成的作用,推测其与 ob/ob 小鼠的脂肪肝及胰岛素抵抗密切相关[35]。Dentin 等[36]研究发现,在饥饿或饱食情况下,ob/ob 小鼠肝脏 ChREBP 的表达水平均显著升高,并且核内活性形式的 ChREBP 也显著增加。在饱食情况下,ob/ob 小鼠肝脏内 ChREBP 及 SREBP-1c 的表达都升高,从而引起脂肪合成增加,最终导致脂肪肝的形成。在饥饿情况下,ob/ob 小鼠仅有 ChREBP 表达的上调,提示在饥饿的情况下,可能仅有 ChREBP 对 ob/ob 小鼠肝脏内脂肪合成发挥调控作用。此外,在 2 型糖尿病 db/db 小鼠中,ChREBP 在肝脏内的表达和活性也显著升高[34]。

为了研究 ChREBP 在肥胖及肥胖相关疾病发生发展中的作用,Iizuka 等[35]将 ChREBP 基因敲除小鼠与 ob/ob 小鼠杂交,得到敲除 ChREBP 的 ob/ob 小鼠,结果发现,与 ob/ob 小鼠相比,ChREBP 基因敲除的 ob/ob 小鼠体质量明显降低,脂质合成相关基因的 mRNA 表达降低,肝脏脂肪酸合成减少,血液中游离脂肪酸水平及三酰甘油水平也明显降低。进一步分析表明,其体质量降低的原因是食欲下降,可能与下丘脑 AgRP 基因的表达下调有关。ChREBP 基因敲除的 ob/ob 小鼠空腹血糖明显低于 ob/ob 对照小鼠,而血浆胰岛素水平没有明显差异,表明 ob/ob 对照小鼠的高血糖并不是由高胰岛素血症所引起。与 ChREBP 基因敲除小鼠相比,ChREBP 基因敲除的 ob/ob 小鼠肝脏糖原含量增多更为明显,可能是由于其葡萄糖-6-磷酸酶表达下降,限制了肝脏糖酵解过程引起的。

Dentin 等[36]利用腺病毒介导的 RNA(shRNAs)干扰技术,抑制体内 ChREBP 的表达。特异性 ob/ob 小鼠肝脏内 ChREBP 的表达能够明显改善 ob/ob 小鼠的脂肪肝,降低血浆三酰甘油及游离脂肪酸水平等。注射 Ad-shChREBP 到 ob/ob 小鼠体内,可导致 ACC 及 FAS mRNA 水平下降 60%,SCD-1 及甘油三磷酸乙酰转移酶(glycerol-3-phosphate acyltransferase,GPAT)mRNA 水平也明显降低;相反,SREBP-1c mRNA 水平没有改变。Ad-shChREBP 注射到 ob/ob 小鼠体内后,能明显改善 ob/ob 小鼠脂肪肝的形成及降低脂肪酸合成速率,并且能够增加 ob/ob 小鼠肝脏脂肪酸的 β 氧化。与 ChREBP 基因敲除的 ob/ob 小鼠不同的是,注射 Ad-shChREBP 能明显改善 ob/ob 小鼠的胰岛素信号通路,降低血浆胰岛素水平,恢复胰岛素信号分子 Akt、ERK1、ERK2 和 FOXO1 的磷酸化水平。可见,转录因子 ChREBP 在 ob/ob 小鼠脂肪肝形成及胰岛素抵抗病理发展过程中起到重要作用,ChREBP 可能成为脂肪肝及胰岛素抵抗等疾病的治疗靶点。

5 展　望

目前,脂肪肝、胰岛素抵抗、肥胖等代谢性疾病严重危害着人类的健康,探讨这些疾病的发生机制具有重要的意义。在脂代谢过程中,有很多蛋白酶、转录因子等参与其中,而它们又受一些信号转导途径的调控,形成了复杂而精细的调控网络,从而维持细胞乃至整个机体的脂代谢平衡。ChREBP 能够调控肝脏糖酵解及脂肪合成过程,在维持脂质代谢平衡中发挥重要作用,其不恰当表达,则引起脂代谢紊乱,与脂肪肝、胰岛素抵抗的发生有密切关系。对 ChREBP 调节机制的研究,将使我们对高碳水化合物膳食如何导致肥胖和糖尿病的研究又近了一步。另外,ChREBP 的作用不仅仅局限于肝脏,在脂肪组织及胰岛中发挥的作用也越来越受到重视。

随着分子生物学及人类基因组学的发展,人们对疾病的机制及信号通路机制有了更深入的认识,而分子靶向药物治疗也为越来越多的患者带来福音。ChREBP 有望成为肥胖等疾病治疗的新靶点。研究发现支链氨基酸能够改善肝硬化患者的糖代谢,通过增加 Glut2、L-GK、SREBP-1c 和 ChREBP 等基因的表达而实现[37]。因此进一步阐明 ChREBP 的调控机制及其生物学功能,将丰富人们对脂肪肝和糖尿病病理生理机制的认识,为相关疾病的干预治疗提供新的思路和手段。

[参 考 文 献]

[1] Towle H C, Kaytor E N, Shih H M. Regulation of the expression of lipogenic enzyme genes by carbohydrate[J]. Annu Rev Nutr, 1997, 17: 405-433.

[2] Hasegawa J, Osatomi K, Wu R F, Uyeda K. A novel factor binding to the glucose response elements of liver pyruvate kinase and fatty acid synthase genes[J]. J Biol Chem, 1999, 274: 1100-1107.

[3] Yamashita H, Takenoshita M, Sakurai M, Bruick R K, Henzel W J, Shillinglaw W, et al. A glucose-responsive transcription factor that regulates carbohydrate metabolism in the liver[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98: 9116-9121.

[4] Cairo S, Merla G, Urbinati F, Ballabio A, Reymond A. WBSCR14, a gene mapping to the Williams-Beuren syndrome deleted region, is a new member of the Mlx transcription factor network[J]. Hum Mol Genet, 2001, 10: 617-627.

[5] Iizuka K, Bruick R K, Liang G, Horton J D, Uyeda K. Deficiency of carbohydrate response element-binding protein (ChREBP) reduces lipogenesis as well as glycolysis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101: 7281-7286.

[6] da Silva Xavier G, Rutter G A, Diraison F, Andreolas C, Leclerc I. ChREBP binding to fatty acid synthase and L-type pyruvate kinase genes is stimulated by glucose in pancreatic beta-cells [J]. J Lipid Res, 2006, 47: 2482-2491.

[7] Kawaguchi T, Takenoshita M, Kabashima T, Uyeda K.

Kawaguchi T，Takenoshita M，Kabashima T，Uyeda K. Glucose and cAMP regulate the L-type pyruvate kinase gene by phosphorylation/dephosphorylation of the carbohydrate response element binding protein[J]. Proc Natl Acad Sci USA，2001，98：13710-13715.

[8] Ma L，Robinson L N，Towle H C. ChREBP * Mlx is the principal mediator of glucose-induced gene expression in the liver[J]. J Biol Chem，2006，281：28721-28730.

[9] Ishii S，Iizuka K，Miller B C，Uyeda K. Carbohydrate response element binding protein directly promotes lipogenic enzyme gene transcription[J]. Proc Natl Acad Sci USA，2004，101：15597-15602.

[10] Foufelle F，Ferr P. New perspectives in the regulation of hepatic glycolytic and lipogenic genes by insulin and glucose：a role for the transcription factor sterol regulatory element binding protein-1c[J]. Biochem J，2002，366(Pt 2)：377-391.

[11] Liang G，Yang J，Horton J D，Hammer R E，Goldstein J L，Brown M S. Diminished hepatic response to fasting/refeeding and liver X receptor agonists in mice with selective deficiency of sterol regulatory element-binding protein-1c[J]. J Biol Chem，2002，277：9520-9528.

[12] Dentin R，Pégorier J P，Benhamed F，Foufelle F，Ferr P，Fauveau V，et al. Hepatic glucokinase is required for the synergistic action of ChREBP and SREBP-1c on glycolytic and lipogenic gene expression[J]. J Biol Chem，2004，279：20314-20326.

[13] Stoeckman A K，Ma L，Towle H C. Mlx is the functional heteromeric partner of the carbohydrate response element-binding protein in glucose regulation of lipogenic enzyme genes[J]. J Biol Chem，2004，279：15662-15669.

[14] Iizuka K，Takeda J，Horikawa Y. Hepatic overexpression of dominant negative Mlx improves metabolic profile in diabetes-prone C57BL/6J mice[J]. Biochem Biophys Res Commun，2009，379：499-504.

[15] Adamson A W，Suchankova G，Rufo C，Nakamura M T，Teran-Garcia M，Clarke S D，et al. Hepatocyte nuclear factor-4alpha contributes to carbohydrate-induced transcriptional activation of hepatic fatty acid synthase[J]. Biochem J，2006，399：285-295.

[16] Zhang P，Metukuri M R，Bindom S M，Prochownik E V，O'Doherty R M，Scott D K. c-Myc is required for the CHREBP-dependent activation of glucose-responsive genes[J]. Mol Endocrinol，2010，24：1274-1286.

[17] Letexier D，Peroni O，Pinteur C，Beylot M. *In vivo* expression of carbohydrate responsive element binding protein in lean and obese rats[J]. Diabetes Metab，2005，31：558-566.

[18] Cha J Y，Repa J J. The liver X receptor (LXR) and hepatic lipogenesis. The carbohydrate-response element-binding protein is a target gene of LXR[J]. J Biol Chem，2007，282：743-751.

[19] Mitro N，Mak P A，Vargas L，Godio C，Hampton E，Molteni V，et al. The nuclear receptor LXR is a glucose sensor[J]. Nature，2007，445：219-223.

[20] Denechaud P D，Bossard P，Lobaccaro J M，Millatt L，Staels B，Girard J，et al. ChREBP，but not LXRs，is required for the induction of glucose-regulated genes in mouse liver[J]. J Clin Invest，2008，118：956-964.

[21] Gauthier K，Billon C，Bissler M，Beylot M，Lobaccaro J M，Vanacker J M，et al. Thyroid hormone receptor beta (TRbeta) and liver X receptor (LXR) regulate carbohydrate-response element-binding protein (ChREBP) expression in a tissue-selective manner[J]. J Biol Chem，2010，285：28156-28163.

[22] Clarke S D. The multi-dimensional regulation of gene expression by fatty acids：polyunsaturated fats as nutrient sensors[J]. Curr Opin Lipidol，2004，15：13-18.

[23] Jump D B. Fatty acid regulation of gene transcription[J]. Crit Rev Clin Lab Sci，2004，41：41-78.

[24] Dentin R，Benhamed F，Pégorier J P，Foufelle F，Viollet B，Vaulont S，et al. Polyunsaturated fatty acids suppress glycolytic and lipogenic genes through the inhibition of ChREBP nuclear protein translocation[J]. J Clin Invest，2005，115：2843-2854.

[25] Hashimoto K，Ishida E，Matsumoto S，Okada S，Yamada M，Satoh T，et al. Carbohydrate response element binding protein gene expression is positively regulated by thyroid hormone[J]. Endocrinology，2009，150：3417-3424.

[26] Feingold K R，Shigenaga J K，Patzek S M，Chui L G，Moser A，Grunfeld C. Endotoxin，zymosan，and cytokines decrease the expression of the transcription factor，carbohydrate response element binding protein，and its target genes[J]. Innate Immun，2010，Jan 25.[Epub ahead of print]

[27] Kabashima T，Kawaguchi T，Wadzinski B E，Uyeda K. Xylulose 5-phosphate mediates glucose-induced lipogenesis by xylulose 5-phosphate-activated protein phosphatase in rat liver[J]. Proc Natl Acad Sci USA，2003，100：5107-5112.

[28] Tsatsos N G，Towle H C. Glucose activation of ChREBP in hepatocytes occurs *via* a two-step mechanism[J]. Biochem Biophys Res Commun，2006，340：449-456.

[29] Towle H C. Glucose as a regulator of eukaryotic gene transcription[J]. Trends Endocrinol Metab，2005，16：489-494.

[30] Li M V，Chang B，Imamura M，Poungvarin N，Chan L. Glucose-dependent transcriptional regulation by an evolutionarily conserved glucose-sensing module[J]. Diabetes，2006，55：1179-1189.

[31] Marchesini G，Brizi M，Morselli-Labate A M，Bianchi G，Bugianesi E，McCullough A J，et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance[J]. Am J Med，1999，107：450-455.

[32] Petersen K F，Dufour S，Befroy D，Lehrke M，Hendler R E，Shulman G I. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis，hepatic insulin resistance，and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes，2005，54：603-608.

[33] Marchesini G，Brizi M，Bianchi G，Tomassetti S，Bugianesi E，Lenzi M，et al. Nonalcoholic fatty liver disease：a feature of the metabolic syndrome[J]. Diabetes，2001，50：1844-1850.

[34] 霍　明，臧会玲，张冬娟，王　冰，吴　静，张晓燕，等. 碳水化合物反应元件结合蛋白活性增加在2型糖尿病模型db/db小鼠肝脂质过度沉积中的作用[J]. 北京大学学报：医学版，2009，41：307-312.

[35] Iizuka K，Miller B，Uyeda K. Deficiency of carbohydrate-activated transcription factor ChREBP prevents obesity and improves plasma glucose control in leptin-deficient (ob/ob) mice[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab，2006，291：E358-E364.

[36] Dentin R，Benhamed F，Hainault I，Fauveau V，Foufelle F，Dyck J R，et al. Liver-specific inhibition of ChREBP improves hepatic steatosis and insulin resistance in ob/ob mice[J]. Diabetes，2006，55：2159-2170.

[37] Higuchi N，Kato M，Miyazaki M，Tanaka M，Kohjima M，Ito T，et al. Potential role of branched-chain amino acids in glucose metabolism through the accelerated induction of the glucose-sensing apparatus in the liver[J]. J Cell Biochem，2011，112：30-38.

[本文编辑] 商素芳