

[文章编号] 1007-3949(2007)15-07-0535-01

·研究论文摘要·

肝细胞核因子 4 和 SREBP 在 db/db 小鼠肝脏中的调节作用

解雪芬, 庞 炜, 党怀欣, 朱 毅

(北京大学医学部生理学与病理生理学系, 北京市 100083)

[关键词] 病理学与病理生理学; 肝细胞核因子 4; 糖尿病; SREBP

背景与目的 肝细胞核因子 4 (hepatocyte nuclear factor 4, HNF4) 是高度保守的孤儿受体家族成员之一。它可通过募集其它分子, 并与其反应元件作用调节相关基因, 进而影响组织分化, 糖、脂及胆汁酸等物质的代谢。HNF4 的突变可诱发 1 型青少年发病型成人糖尿病(MODY1)。既往的研究显示在 HepG2 细胞中胰岛素可上调甾醇反应元件结合蛋白 2(SREBP2), 但抑制 HNF4 的表达, 然而 HNF4 在糖尿病模型中的表达和整体动物肝脏中的调节情况尚不清楚。**方法与结果** 利用 2 型糖尿病模型 db/db 小鼠以及链脲佐菌素(STZ) 诱导的 1 型糖尿病小鼠模型, 研究糖尿病小鼠肝脏中 HNF4 的变化情况, 探讨 HNF4 与葡萄糖代谢及胰岛素敏感性的关系。我们首先用 Western blot 的方法分别对 db/db 小鼠和 STZ 小鼠的肝脏中 HNF4 的表达水平进行检测。结果发现 db/db 小鼠肝脏中 HNF4 蛋白水平显著降低, 而在 STZ 小鼠肝脏中 HNF4 的表达增加, 提示 HNF4 降低与 db/db 小鼠的高胰岛素血症有关。进一步通过实时聚合酶链反应的方法检测了小鼠肝脏中与糖、脂代谢相关基因的 mRNA 的水平, 结果发现与对照组相比, 在 db/db 小鼠肝脏中 HNF4 及其靶基因磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(PEPCK) 和胆固醇-7 α 羟化酶(Cyp7a1) 均显著下调。同时我们发现 SREBP1 和 SREBP2 在 db/db 小鼠肝脏中均明显增加, 而在 1 型糖尿病小鼠中没有明显变化。为进一步研究 HNF4 与 SREBP 的相互关系, 我们用腺病毒尾静脉注射 C57/BL6 小鼠在肝脏中过表达活性的 SREBP1 和 SREBP2, 7 d 后取肝脏检测相关蛋白表达水平。过表达 SREBP 的小鼠肝脏中 HNF4 的表达明显受抑制, 而且实时聚合酶链反应结果也进一步证实过表达 SREBP 的小鼠肝脏中 HNF4 及其靶基因亦显著下调。**结论** 高胰岛素血症可通过上调 SREBP, 抑制 HNF4 及其靶基因的表达, 从而抑制糖异生及降低血糖。HNF4 的下调对糖尿病具有保护作用。

(此文编辑 胡必利)