

---

# 营养与健康所发现糖代谢关键酶调控胰岛素受体信号通路新机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/14907.html>

*本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！*

7月22日，Hepatology

在线发表了中国科学院上海营养与健康研究所研究员尹慧勇研究组题的研究成果ALDOB Depletion Promotes Hepatocellular Carcinogenesis through Activating Insulin Receptor Signaling and Lipogenesis。该研究揭示了糖代谢关键酶——果糖-1,6-二磷酸醛缩酶B（Fructose-1,6-bisphosphate aldolase B, ALDOB）通过直接与胰岛素受体（Insulin receptor, IR）相互作用反馈调控胰岛素信号通路及脂肪酸从头合成；在肝癌发生过程中，由于ALDOB下调造成上述代谢通路上调，促进肝脏肿瘤生长。

糖脂代谢是机体与细胞获取能量和物质来源的重要生物过程。胰岛素及其信号通路作为调控糖脂代谢最重要的环节之一，该信号通路的失调或引起糖脂代谢稳态失衡，进而引发糖尿病、脂肪肝、心血管疾病以及多种癌症等。肝癌是临床上常见的恶性肿瘤之一，发生率和死亡率较高。既往研究发现在多种肿瘤发生发展过程中，胰岛素信号通路与脂肪酸合成均显著上调。实验室前期研究发现在肝癌中ALDOB下调，其表达水平与肝癌病人预后密切相关。因此，研究胰岛素信号通路对糖脂代谢的调控机制及其在肝癌发病过程中十分重要。

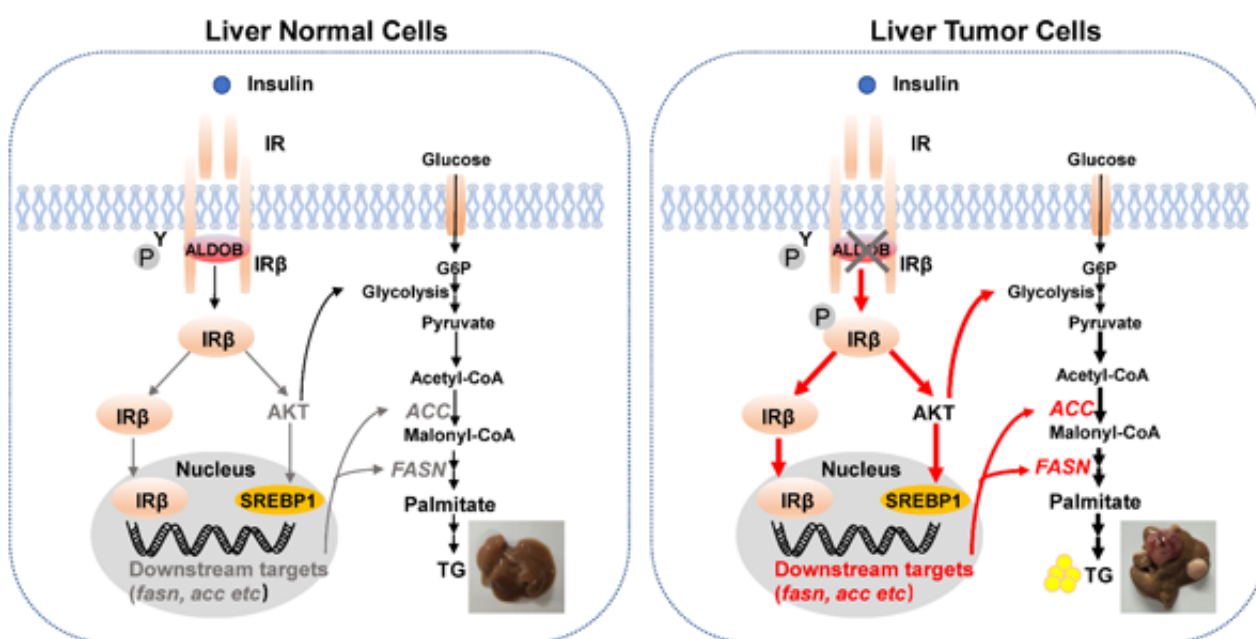
ALDOB是果糖1,6-二磷酸醛缩酶家族的成员，主要在小肠、肝脏、肾脏中表达，催化果糖1,6二磷酸（Fructose-1,6-bisphosphate, F1,6P）裂解生成3-磷酸甘油醛（Glyceraldehyde-3-phosphate, G3P）和二羟丙酮磷酸（Dihydroxyacetone phosphate, DHAP）。研究组前期研究发现，ALDOB通过与磷酸戊糖途径中限速酶葡萄糖-6-磷酸脱氢酶（Glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD）结合并抑制其酶活，在调控肝细胞癌（Hepatocellular Carcinoma, HCC）代谢重构中发挥重要作用（Li et al, Nature Cancer, 2020）。另一研究显示，ALDOB与AKT（Protein Kinase B）相互作用，通过调节底物AKT与其蛋白激酶和磷酸酶的相互作用，参与调控AKT磷酸化和去磷酸化的平衡，从而在糖脂代谢中发挥重要作用（He et al, Plos Biology, 2020）。

在本研究中，科研人员利用通过蛋白组学及体内外免疫共沉淀实验发现ALDOB与IR可直接结合，抑制IR自磷酸化，导致IR入核及磷酸化AKT水平减少，降低肝细胞脂肪酸从头合成。小鼠原位肝癌模型发现敲除ALDOB表达后，IR信号通路显著增加；非靶向脂质组学和靶向脂肪酸分析发现，肝脏脂质堆积大幅度增强，促进肝脏肿瘤的生长。该研究还发现，Arg46（精氨酸，Arginine, Arg）及Lys108（赖氨酸，Lysine, Lys）作为ALDOB与IR结合的关键位点，突变后显著消除了ALDOB对IR信号的抑制。同时，研究人员在临床肝癌病人组织样本中发现随着肿瘤组织中ALDOB表达的丢失，IR自磷酸化及下游磷酸化AKT和脂肪酸从头合成关键基因表达显著上调。

该研究阐明了ALDOB调控胰岛素受体信号通路新的分子机制。ALDOB直接与IR结合并抑制其磷酸化，从而抑制IR入核及磷酸化AKT、肝脏脂肪酸从头合成与肿瘤生长；ALDOB缺失或突变解除了IR/ALDOB相互作用，激活IR信号以促进脂肪酸合成和肝癌的发生发展。该研究发现了胰岛素信号通路的新反馈机制，不仅连接糖脂代谢，而且或为肝癌及胰岛素信号通路失调相关的代谢性疾病提供潜在治疗策略。

研究工作得到国家自然科学基金、科技部与中科院的资助。

[论文链接](#)



ALDOB与IR相互作用调控肝脏脂肪酸合成的分子机制

研究团队单位：上海营养与健康研究所

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](#)转发