分子细胞卓越中心揭示Hh信号通路通过Hilnc参与肝脏脂质代谢的新机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/16528.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！

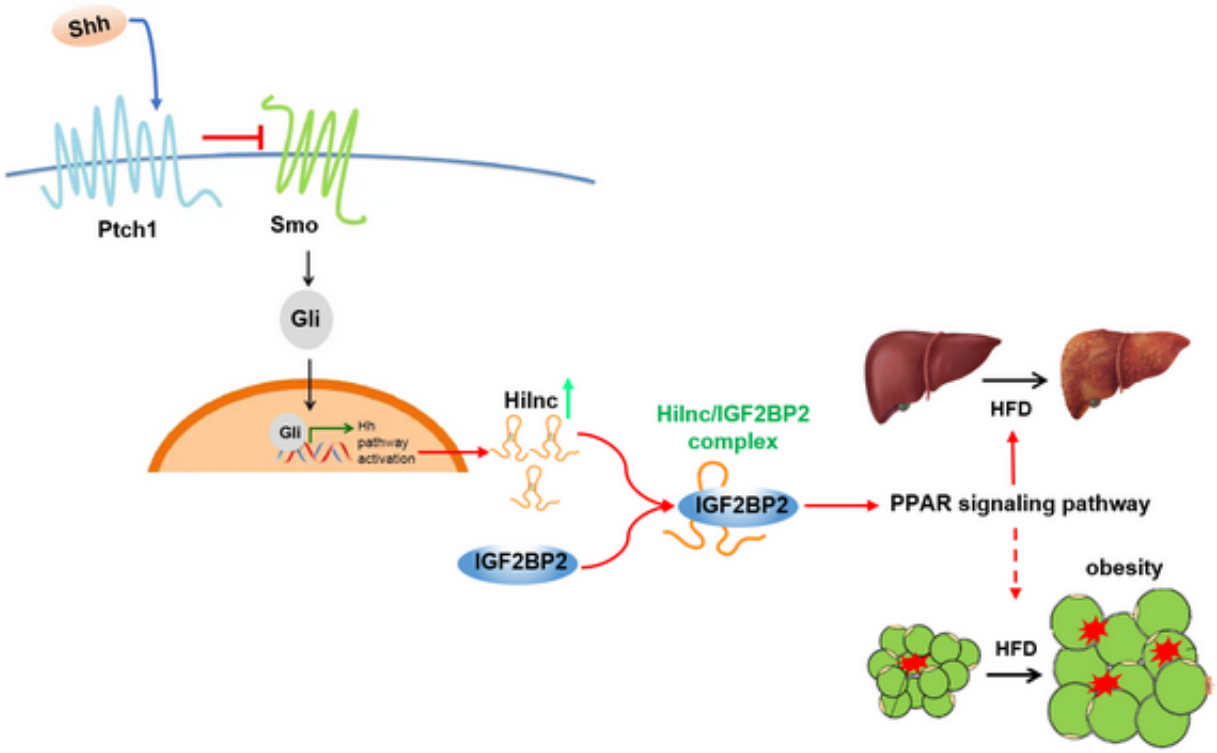
11月8日，*Nature Metabolism*在线发表了中国科学院分子细胞科学卓越创新中心（生物化学与细胞生物学研究所）赵允研究组的最新成果（*Loss of Hilnc prevents diet-induced hepatic steatosis through binding of IGF2BP2*）。该研究揭示了Hedgehog（Hh）信号通路调控Hilnc（Hedgehog induced Long non-coding RNA）的表达，进而参与调控高脂诱导的肝脏脂质代谢过程的分子机理。

非酒精性脂肪肝（Non-alcoholic fatty liver disease，NAFLD）是常见的慢性肝病之一，其特征是肝细胞肿胀和/或小叶炎症，可导致肝纤维化，最终可能发展为肝硬化和原发性肝癌。研究表明，Hh信号通路在NAFLD的病人和小鼠的肝脏中均被激活，且Sonic Hedgehog的表达水平与NAFLD的严重程度密切相关。然而，肝细胞Hh信号在NAFLD或任何其他肝病中的功能及作用机制尚未确定。

赵允研究组发现，Hh信号通路可直接调控一个之前未定义的、在脂质代谢中起到重要作用的长链非编码RNA（Hilnc，Hedgehog信号诱导的长链非编码RNA），从而参与脂质代谢。突变Hilnc启动子区中的Gli结合位点在体内和体外均可显著降低Hilnc的表达。在高脂喂养下，$Hilnc^{BM/BM}$（BM：Gli binding site mutation，Hilnc启动子区中的Gli结合位点突变小鼠）和$Hilnc^{-/-}$（Hilnc基因敲除）小鼠可以抵抗饮食诱导的肥胖及脂肪肝的发生。研究还发现，Hilnc的缺失会明显减弱小鼠肝脏中PPAR信号通路相关基因的表达。Hilnc可以直接与mRNA结合蛋白IGF2BP2结合调节Ppar γ 的mRNA的稳定性，进而调控肝脏脂肪代谢。此外，科研人员还在人类基因组中发现了Hilnc的功能同源物——h-Hilnc。这一新发现的Hh-Hilnc-IGF2BP2-Ppar γ 信号轴，为进一步阐释Hh信号通路调控lncRNAs及lncRNAs如何参与系统性代谢过程提供了新证据，并为肥胖及脂肪肝相关疾病的新的潜在药物靶点的发现提供了理论依据。

研究工作获得分子细胞卓越中心动物实验技术平台、细胞分析技术平台和分子生物学技术平台的支持，并得到国家自然科学基金委、科技部、中科院、上海市等的资助。

论文链接



Hh信号通路的激活会诱导Hilnc的表达，Hilnc可以直接与IGF2BP2结合从而调控PPAR信号通路，进而影响高脂诱导的非酒精性脂肪肝或肥胖

研究团队单位：分子细胞科学卓越创新中心

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