

营养与健康所等发现FTO促进肝脏脂肪生成和NAFLD发病的关键机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/21108.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！

营养与健康所等发现FTO促进肝脏脂肪生成和NAFLD发病的关键机制

。近日，中国科学院上海营养与健康研究所应浩研究团队与复旦大学附属医院中山医院博士蒋晶晶合作，在Journal of Molecular Cell Biology上，发表了题为Aberrant elevation of FTO levels promotes liver steatosis by decreasing the m6A methylation and increasing the stability of SREBF1 and ChREBP mRNAs的研究论文。该研究发现了脂肪量和肥胖相关（fat mass and obesity-associated，FTO）基因在胰岛素调节的肝脏脂肪生成和NAFLD发病过程中的关键机制。肝脏FTO能去甲基化并稳定SREBF1和ChREBP的mRNA，从而上调负责肝脏脂肪生成的关键脂肪生成酶的表达水平，导致肝脏脂肪变性。此外，胰岛素可诱导肝脏FTO的表达，FTO介导胰岛素的部分脂肪生成作用。抑制FTO可以减少肝脏脂肪生成和TG积累，暗示FTO可作为治疗NAFLD的潜在靶点。

NAFLD已成为常见的慢性肝病，发病率高于T2DM和肥胖症。NAFLD的标志是肝TG积累。有研究表明，增加TG产生（脂肪酸摄取和DNL）而不是减少动员（脂肪酸氧化和VLDL输出）是NAFLD发展的主要机制，其中DNL可能是NAFLD发病的重要驱动因素。较多DNL酶如ACLY、ACC1、FASN和SCD1，受关键转录因子（SREBP1c和ChREBP）的协调调节。

N6-甲基腺苷（m⁶

A）是丰富的表观遗传修饰，至少分布在四分之一的哺乳动物mRNA中，在各种生理病理过程中调控mRNA代谢。m⁶

A修饰由一组名

为甲基转移酶（Writer）和去甲

基酶（Eraser）的酶动态控制。m⁶

A修饰可被甲基阅读蛋白（Reader）识别。FTO是通过全基因组关联研究（GWAS）鉴定的肥胖易感基因。有研究发现啮齿动物和NAFLD患者的脂肪肝中FTO表达水平增加。尽管FTO参与调节肝脏脂肪生成，但FTO在肝脏脂肪生成中的生理病理作用尚不完全清楚。

研究发现，小鼠非酒精性脂肪肝中，总RNA

m⁶

A甲基化减少，并伴随着FTO表达的增加。肝脏过表达FTO在体内和体外均能促进脂肪变性。在肝细胞中，FTO过表达能特异性地上调负责脂肪生成的基因，但不影响参与脂肪酸摄取/氧化或脂蛋白输出的基因。从机制上讲，FTO可以通

过m⁶

A去甲基化来稳定SREBF1和ChREBP的mRNA，导致其蛋白质水平增加。胰岛素治疗在体内和体外均可增加FTO表达。抑制FTO的去甲基化酶活性可以降低SREBF1、ChREBP以及脂肪生成基因的表达，从而改善小鼠脂肪肝中TG的积累。该研究发现了“胰岛素/FTO/SREBP1c/ChREBP/脂肪生成”信号通路，巩固了FTO是NAFLD重要贡献者的结论。FTO通过去甲基酶活性，在肝脏脂肪代谢中增加了一层动态的基因表达调控机制。靶向肝脏FTO作为治疗NAFLD的策略，在未来值得进一步探讨。

研究工作获得科技部和国家自然科学基金的资助，并获得营养与健康所公共技术平台和动物平台的支持。

[论文链接](#)

FTO信号通

路示意图（注：胰岛素

刺激肝细胞后，FTO的表达增加。FTO可以通过m⁶

A去甲基化来稳定SREBF1和ChREBP的mRNA，致使其蛋白质水平增加，最终促进肝脏脂肪生成，导致肝脏脂肪变性。）

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