《科学》：揭示肝脏储存营养逻辑，助力脂肪肝防治

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/26129.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！

《科学》：揭示肝脏储存营养逻辑，助力脂肪肝防治。2月16日，《科学》杂志刊发了中国医学科学院基础医学研究所黄波教授团队一项研究成果，揭示了肝细胞优先将葡萄糖转化为糖原以储存能量，并利用糖原合成过程的中间代谢产物分子UDPG抑制甘油三酯的合成。这一发现有望对当前人类高发的非酒精性脂肪性肝病这一重大代谢疾病进行有效干预，从而助力健康中国的早日实现。

脂肪肝已成全球公共健康问题之一

近年来，脂肪肝的患病率在全球呈现日益攀升的趋势，已经成为影响全球公共健康问题之一。其中，非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）更是作为全球最常见的慢性肝病。数据显示，NAFLD的全球患病率已突破25%，亚洲地区的患病率为27.37%，我国非酒精性脂肪性肝病患者数量达到2亿。

通常肝脏由肝细胞（约2.5×109）按照一定方式排布而成。非酒精性脂肪性肝病则是在多种因素共同作用下，大量甘油三酯淤积于肝细胞内，进而引发肝组织慢性炎症及脂肪变性的一种复杂性肝病。

随着对于该疾病的深度研究，越来越多证据表明非酒精性脂肪性肝病除了会导致终末期肝病、原发性肝癌，它还与2型糖尿病、心血管疾病、慢性肾病和某些类型的肝外恶性肿瘤有关。

现有的研究表明，人体肝细胞中的甘油三酯是由食物中的碳水化合物转变而来，如葡萄糖和果糖。葡萄糖及其他糖类分子是由碳氢氧三种元素构成，这三种元素的原子经过系列化学反应过程，重新排布为甘油三酯。不过，这三种原子还可以通过另外的化学反应方式，转化为糖原。糖原是葡萄糖分子的聚合体，一个糖原聚合体可含有50000个以上的葡萄糖分子。

无论是糖原还是甘油三酯，其本质都是储存葡萄糖的能量，供机体利用。黄波说，这就引出了生命的一个底层逻辑问题，即人体进食后，食物中的碳水合物均汇集到肝脏，其进入到肝细胞内后，是以糖原的形式优先储存，还是以甘油三酯为优先方式？

糖原先于脂肪酸转化

基于此，研究团队开展了一系列研究。通常人进食一碗米饭，经胃和十二指肠消化后，食物中的

主要成分葡萄糖从淀粉聚合体的形式转化为单体分子，经肠腔一侧穿过黏膜层，进入肠静脉血管内，经血液向上回流，汇合成门静脉血后，在肝窦部位被肝细胞摄取。

黄波告诉记者，葡萄糖是高渗分子，对细胞有害，其进入肝细胞后立刻被磷酸化，形成G6P。G6P可以在葡萄糖磷酸变位酶1（Pgm1）的作用下生成G1P，再经UDP-葡萄糖焦磷酸化酶2（UGP2）催化生成UDPG，UDPG则在糖原合酶（GYS）催化下，将葡萄糖转交给已有的糖原，生成n+1糖原（n代表葡萄糖的数目），从而将进食的葡萄糖以糖原的形式进行存储。

但是，葡萄糖在肝细胞所生成的G6P还可以在异构酶的催化下，转变为6-磷酸果糖F6P（葡萄糖和果糖的分子式均为C6H12O6），F6P流向糖酵解生成丙酮酸，丙酮酸进入线粒体生成乙酰辅酶A，乙酰辅酶A经过中间转化，从线粒体进入到胞浆，直接合成脂肪酸，后者再与甘油结合生成甘油三酯，成为肝细胞储存葡萄糖的另一种方式。

为此，研究团队利用碳13同位素示踪及高效液相色谱质谱分析技术，检测发现进食后，肝细胞优先将葡萄糖转化为糖原，而非以脂肪的形式进行储存，只有在糖原合成饱和后，才开始让葡萄糖流向脂肪酸，从而以脂肪的形式进行储存，在小鼠肝脏，两者时间差相隔1个小时。

将有助制订脂肪肝防治策略

那么，上述发现又引出一个根本问题，即肝细胞是如何做到优先以糖原形式储存葡萄糖？

研究团队进一步发现，糖原合成过程中的中间代谢产物UDPG能够抑制脂肪酸的合成。肝细胞脂肪酸的合成依赖于SREBP1c这一关键转录因子的激活。SREBP1c是二次跨膜蛋白，存在于内质网膜表面。进食后，肝细胞SREBP1c由内质网被转运至高尔基体膜表面，分别接受高尔基体中的位点1蛋白水解酶（S1P）和位点2蛋白水解酶（S2P）的水解，产生的N-
端片段则成为具有活性的转录因子，转录脂肪酸合成所需的各种蛋白酶。

UDPG通过转运子SLC35F5进入高尔基体，直接与S1P结合，不仅阻止其功能发挥，而且还诱导S1P的泛素化降解，从而阻断活性形式SREBP1c的生成，最终抑制脂肪酸的合成。黄波说，UDPG是机体自身的一种代谢产物，本质是葡萄糖的活性形式。作为一种营养分子，可存在于人体外周血中，并且能够被肝细胞摄取，提示可通过静脉注射UDPG的方式，纠正肝细胞过量合成脂肪酸的偏差，从而对脂肪肝进行干预。

随后，研究团队发现，给小鼠注射UDPG下调脂肪合成的系列酶的表达，抑制脂肪酸合成以及肝脏脂肪变性。更有意义的是，对非酒精性脂肪肝病患者的肝细胞和肝组织给予UDPG，同样取得了一致的结果。

相关领域专家认为，该研究对肝脏储存葡萄糖的底层逻辑进行了有效回答，不仅有助于对生命活动的基本规律的认识，而且对于理解当前脂肪肝的发生以及防治具有指导意义。

据悉，该研究得到了国家重点研发计划、国家自然科学基金、中国医学科学院医学与健康科技创新工程等项目的支持。（来源：中国科学报 张思玮 阚宇轩）

相关论文信息：https://doi.org/10.1126/science.adi3332

作者：黄波等 来源：《科学》

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