
研究发现氨基酸感应蛋白ATF4调控炎症性肠病新功能和作用机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/4367.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！

研究发现氨基酸感应蛋白ATF4调控炎症性肠病新功能和作用机制。3月19日，国际学术期刊Gastroenterology 在线发表了中国科学院上海营养与健康研究所郭非凡研究组和同济大学附属第十人民医院教授刘占举研究组的最新合作研究成果“ATF4 Deficiency Promotes Intestinal Inflammation in Mice by Reducing Uptake of Glutamine and Expression of Antimicrobial Peptides”。该研究发现激活转录因子4(activating transcription factor 4, ATF4)通过结合启动子上氨基酸应答元件(AARE)直接转录激活谷氨酰胺(Gln)转运体基因SLC1A5表达，进而调控肠道上皮细胞中Gln水平，从而维持潘氏细胞分泌抗微生物肽的功能，揭示了氨基酸感应蛋白ATF4在维持肠道潘氏细胞分泌和调控肠道炎症的新功能。

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)，包括克罗恩疾病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)，是世界范围内发病率最高的胃肠道疾病之一。目前大量研究发现，炎症应答、氧化应激、固有和适应性免疫、微生物防御和自噬等生物学和生理学过程均是IBD发病的重要因素，迄今也鉴定了约200多个IBD易感基因，但其发病的具体机制仍不清楚。潘氏细胞(Paneth cell)是一类特殊的、定位在小肠隐窝基底部的一类功能性细胞，它能够通过分泌抗微生物肽，如α-防御素，参与机体的固有免疫，其功能失调是诱发IBD的重要因素之一。有研究报道，氨基酸水平与潘氏细胞分泌抗微生物肽密切相关，而一些与氨基酸稳态相关基因表达异常可能会提高IBD发病的易感性。郭非凡课题组长期从事氨基酸感应机制研究，前期发现氨基酸感应蛋白ATF4参与了中枢和肝脏调控糖脂代谢的重要功能，但其在IBD中的作用还不清楚。

在郭非凡、刘占举共同指导下，郭非凡课题组助理研究员胡小明等近日发现氨基酸感应蛋白ATF4在IBD发病过程中具有重要调控作用。在这项研究中，首先采集了IBD活动期病人(21例CD、22例UC)和健康人(31例)肠道粘膜组织样本，分别利用qRT-PCR、Western blot和IHC等方法检测发现ATF4表达在IBD病人肠粘膜中显著下调;同时也发现DSS诱发的实验性小鼠结肠炎肠上皮细胞中ATF4表达也显著下降，说明肠上皮细胞(intestinal epithelial cell, IEC)ATF4表达与IBD发病密切相关。进一步，构建了IEC特异敲除Atf4小鼠，发现该小鼠具有自发性的结肠炎和DSS诱导结肠炎的易感性。进一步发现IEC敲除Atf4显著降低了肠道Gln水平和潘氏细胞抗微生物肽表达，而且造成肠道菌群紊乱。分别对Atf4肠道敲除小鼠补充重组抗微生物肽蛋白DEFA1和氨基酸Gln，则显著改善了小鼠肠炎发生。体内和体外研究均表明ATF4可以调控Gln转运体蛋白SLC1A5的表达，且通过启动子活性试验发现ATF4可以直接结合到SLC1A5启动子上的氨基酸应答元件激活转录。细胞水平研究发现，过表达SLC1A5显著提高了肠细胞内Gln水平和抗微生物肽表达，同时抑制了敲低Atf4导致的炎症因子表达。最后人群样本验证发现，SLC1A5在活动期IBD病人肠粘膜中表达显著下调，且与ATF4表达呈正相关。这些结果揭示了ATF4通过直接调控SLC1A5的表达，从而影响

肠细胞Gln水平和抗微生物肽的表达，进而调控IBD的新机制。ATF4可能成为治疗IBD的一个新的潜在靶点。

该研究得到营养与健康所研究员陈雁、翟琦巍和应浩的支持和帮助。该项目得到国家自然科学基金委、上海市科委、中科院交叉创新团队、中科院“百人计划”、中科院青年促进会等的经费支持。

助理研究员胡小明为论文第一作者，郭非凡和刘占举为共同通讯作者。

图：ATF4通过SLC1A5调控潘氏细胞抗微生物肽表达和肠道炎症的作用与机制

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](https://www.iikx.com)转发