

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.14.034

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220616.2028.002.html\(2022-06-17\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220616.2028.002.html(2022-06-17))

POPs 调控肝内脂肪酸从头合成相关分子的研究进展*

赵子轩, 王晓珂, 朱 颖 综述, 吴启运, 赵新元[△] 审校

(南通大学公共卫生学院, 江苏南通 226019)

[摘要] 肝脏是重要的代谢器官, 主要通过调控循环脂肪酸的摄取, 肝内脂肪酸从头合成, 脂肪酸氧化和极低密度脂蛋白输出 4 个关键途径维持脂肪酸的相对稳定。持久性有机污染物(POPs)因其亲脂性和高毒性, 常蓄积于肝脏并诱发肝脏毒性。POPs 暴露与肝脏疾病密切相关, 多可导致脂肪酸的合成与分解失衡。肝内脂肪酸从头合成作为脂肪酸代谢的重要环节, 对于维持肝脏代谢稳定至关重要。因此, 研究 POPs 对肝内脂肪酸从头合成过程的调控, 有助于进一步认识 and 解析 POPs 的肝毒性机制。该文基于肝内脂肪酸从头合成途径来探讨 POPs 暴露对肝脏脂肪酸代谢的影响, 重点阐述了 POPs 对肝内脂肪酸从头合成过程相关分子的调控机制。

[关键词] 持久性有机污染物; 肝脏毒性; 肝脏代谢; 脂肪酸从头合成

[中图法分类号] R114

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2022)14-2495-04

Research progress on regulation of persistent organic pollutants in molecules related to de novo synthesis of hepatic fatty acid*

ZHAO Zixuan, WANG Xiaoke, ZHU Ying, WU Qiyun, ZHAO Xinyuan[△]

(School of Public Health, Nantong University, Nantong, Jiangsu 226019, China)

[Abstract] The liver is an important metabolic organ that maintains the relative stability of fatty acids through 4 key pathways: regulation of circulating fatty acid uptake, intrahepatic de novo synthesis, fatty acid oxidation and very low density lipoprotein output. The persistent organic pollutants (POPs), because of their lipophilic nature and high toxicity, often accumulate in the liver and induce hepatotoxicity. The POPs exposure is closely associated with liver disease and can lead to imbalances in the synthesis and catabolism of fatty acids. The de novo synthesis of fatty acids in the liver is an important link of fatty acid metabolism and is essential for maintaining stable liver metabolism. Therefore, studying the regulation of de novo lipogenesis by POPs helps to further understand and analyze the hepatotoxic mechanisms of POPs. This paper investigates the effects of POPs exposure on hepatic fatty acid metabolism based on the pathway of intrahepatic de novo lipogenesis, with a focus on the molecular mechanisms of POPs in the regulation of hepatic fatty acid de novo synthesis.

[Key words] persistent organic pollutants; liver toxicity; hepatic metabolism; de novo lipogenesis

持久性有机污染物(persistent organic pollutants, POPs)是一类具有高毒性、亲脂性和生物蓄积性的环境有害物质, 其应用广泛, 但通常难以降解, 可通过食物链在体内蓄积。肝脏作为主要的代谢场所, 是 POPs 作用的重要靶器官。近年来, 多项研究支持 POPs 具有较强的毒性, 其暴露与人群肝脏相关疾病的发病也密切相关。肝脏脂肪酸代谢紊乱是多种肝

脏疾病(如脂肪肝、肝硬化、肝癌等)的前期变化, 是 POPs 诱导肝脏毒性的关键机制^[1]。正常肝脏通过循环脂肪酸的摄取、肝内脂肪酸从头合成、脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)和极低密度脂蛋白(very low-density lipoproteins, VLDL)的输出这 4 个关键环节来维持脂肪酸代谢的相对稳定^[2]。

在 POPs 暴露下, 生物体肝脏脂肪酸合成与分解

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(82173554, 82173482); 科技部科技基础资源调查专项(2019FY101103); 江苏省自然科学基金项目(BK20201444); 南通市基础科学研究项目(JC2019016, JC2020042); 江苏省“青蓝工程”优秀青年骨干教师项目(2020); 南通大学大学生创新训练计划项目(2020139)。作者简介: 赵子轩(1995—), 在读硕士, 主要从事环境污染物的毒效应和相关机制研究。△ 通信作者, E-mail: zhaoxinyuan@ntu.edu.cn。

平衡被打破,其通过上调脂肪酸合酶(fatty acid synthase,FASN)等的表达,增加了肝内脂肪酸从头合成,长期会导致甘油三酯(triglyceride,TG)蓄积和肝损伤。因此,肝内脂肪酸从头合成对于脂肪酸代谢的稳定至关重要,它的增加可引起高甘油三酯血症。非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease,NAFLD)患者肝脂肪酸含量的增加也主要归因于肝内脂肪酸从头合成^[3-4]。乙酰辅酶 A(Acetyl-CoA,乙酰 COA)可通过肝内脂肪酸从头合成过程合成新的脂肪酸,具体过程为:乙酰 COA 在乙酰辅酶 A 羧化酶(Acetyl-CoA carboxylase,ACC)作用下转化为丙二酰辅酶 A,丙二酰辅酶 A 经 FASN 转化为棕榈酸酯,其再经过去饱和,延伸和酯化等加工过程,最终转变为 TG 的形式储存。因此,增加肝内脂肪酸从头合成会产生过多的脂肪酸,进而导致脂肪肝变性或高甘油三酯血症,甚至脂肪性肝炎^[5]。

肝内脂肪酸从头合成受多种转录因子调控,其中主要是固醇调节元件结合蛋白-1c(sterol regulatory element-binding protein-1c,SREBP-1c)和碳水化合物反应元件结合蛋白(carbohydrate response element-binding protein,ChREBP)^[6]。目前,POPs 对肝内脂肪酸从头合成的调控也主要围绕着这 2 个转录因子展开。此外,也有文献支持 POPs 对肝内脂肪酸从头合成中的 2 个关键酶(ACC 和 FASN)也有影响。本文主要阐述了 POPs 对上述 4 个分子的调控。

1 POPs 对 SREBP-1 的调控

SREBP-1 分为 SREBP-1c 和 SREBP-1a 异构型,SREBP-1c 在肝脏表达较高,是调节肝内脂肪酸从头合成的关键转录因子。SREBP-1c 前体蛋白需被切割后方可形成成熟的核转录因子^[7]。在肝细胞或小鼠过表达成熟形式的 SREBP-1c 可以激活脂肪酸生成途径,进而诱导脂肪变性;反之,缺乏 SREBP-1c 的小鼠不能在进食状态下表达脂肪酶或进行 TG 合成^[8]。

双酚 A(bisphenol A,BPA)是一类常见的 POPs,较多研究已证明 BPA 作用可引起胰岛素抵抗,胰岛素在与受体结合后激活胰岛素受体底物-1(insulin receptor substrate-1,IRS-1),其通过磷酸化作用可以增加磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase,PI3K)及其下游基因 AKT[又称蛋白激酶 B(protein kinase B,PKB)]的表达。最终 AKT 通过抑制 mTOR 的负调节因子结节性硬化症复合体 1/2(tuberous sclerosis complex 1/2,TSC1/2)来激活 mTOR 途径^[8]。有相关研究进一步表明 S6 激酶 1(S6K1)可作为 mTOR 的下游分子调节 SREBP-1c 并

诱导其靶基因 ACC、FASN 的表达来影响脂肪酸的合成。ZHOU 等^[9]研究发现,肝脏 X 受体 α (liver X receptor α ,LXR α)可作为转录因子参与肝内脂肪酸合成。S6K1 可直接磷酸化修饰 LXR α 来促进其反式激活。在 LXR α 缺陷小鼠和 siRNA 介导 LXR α 的肝细胞中,SREBP-1c、FASN 和 ACC1 都显示出了下调变化。BPA 对于肝内脂肪酸从头合成的影响,多是作用生物体,产生胰岛素抵抗,而后激活 IRS-1,增加了 PI3K/AKT 的磷酸化修饰,以此来抑制负调节因子 TSC1/2,激活 mTOR 通路。下游分子 S6K1、LXR α 受到 mTOR 通路的正性调控,被上调的 S6K1、LXR α 可以增加 SREBP-1c、ACC、FASN 的表达来影响脂肪酸的合成。此外,miR-192 在脂肪酸代谢过程中也发挥重要作用,有研究证明 miR-192 可以直接负性调控 SREBP-1。当 BPA 暴露可以抑制 miR-192,这可导致子代肝脏中的脂肪酸合成基因表达上调和脂质蓄积^[10-11]。GUO 等^[12]发现,多数污染物暴露后诱发的脂肪肝变因性别不同表现出差异,与雄鼠不同,雌鼠在暴露于菲(phenanthrene,Phe)后,SREBP-1 mRNA 表达明显上调,更容易导致脂肪酸合成增多,脂肪堆积。LXR α 可以作用于 SREBP-1c 的启动子区域对其正性调控。COCCI 等^[13]发现多环芳烃(PAH)也可以上调肝细胞中 SREBP-1c 的表达,涉及的机制是 LXR α 的基因表达上调。

2 POPs 对 ChREBP 的调控

在肝脏中,ChREBP 可将过量碳水化合物转化为脂肪进行储存,长期为人体供应能量需求^[14]。ChREBP 主要调控几种碳水化合物相关的肝脏酶的表达,在葡萄糖代谢、脂肪酸的合成、组蛋白的修饰过程中发挥重要作用。需要注意的是,SREBP-1c 和 ChREBP 可以在糖酵解和脂肪酸合成相关基因的表达调控中发挥协同作用。SREBP-1c 通常介导胰岛素诱导脂肪酸合成相关基因的表达,而 ChREBP 通常以胰岛素非依赖性的方式介导糖酵解基因和脂肪酸合成基因的表达调控。ChREBP 基因转录活性取决于其他辅因子和转录因子共存条件,如核受体的成员家族的肝细胞核因子-4 (hepatocyte nuclear factor-4,HNF-4)、LXR、FXR 或甲状腺激素受体(TR)^[15]。在小鼠中敲除 ChREBP 会逆转肝脏脂肪变性,然而,肝脏中 ChREBP 也可诱导微粒体 TG 转移蛋白(microsomal triglyceride transfer protein,MTTP),形成 VLDL 来运输脂肪酸^[16]。

JI 等^[17]研究发现,小鼠在暴露于 BPA 后,肝脏中 ChREBP 表达增加,脂肪酸合成增加,肝脏的正常代

谢功能明显受影响。一项体外水平研究发现,邻苯二甲酸单-2-乙基己酯 [Mono (2-ethylhexyl) phthalate, MEHP] 处理 HepG2 细胞 24 h,细胞内 ChREBP 蛋白表达明显增加,表明 MEHP 主要通过 ChREBP 途径增加脂肪酸合成,干扰肝内脂肪酸从头合成和脂肪酸代谢^[18]。采用绕足类生物为研究对象,LEE 等^[19]发现溴化阻燃剂 2,2',4,4'-四溴二苯醚(BDE-47)可上调 ChREBP1 和 ChREBP2 mRNA 表达,提示丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)的活化介导上述过程。

3 POPs 对 ACC 的调控

ACC 是脂肪酸代谢中的一个关键酶^[20]。其主要作用是将乙酰 COA 转化为丙二酰辅酶 A,后者具有抑制肉碱棕榈酰转移酶 I 的能力,是肝线粒体脂肪酸氧化的重要调节剂^[21]。ACC 常包括乙酰辅酶 A 羧化酶 1(ACC1)和乙酰辅酶 A 羧化酶 2(ACC2)两个亚型。其中,ACC1 主要调控细胞周期,而 ACC2 是嵌入线粒体外膜的同工型,主要负责脂肪酸氧化^[22]。特异性敲除 ACC1 可以明显减少肝内脂肪酸从头合成,ACC2 敲除会导致线粒体脂肪酸氧化增加^[5]。通常 ACC 活性主要受腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)的负性调控。研究表明,AMPK 可使 ACC 磷酸化并使其失活,从而调节乙酰辅酶 A 的稳态,AMPK 通过调节细胞内乙酰 COA 的水平来影响赖氨酸乙酰转移酶(KAT)的活性。研究发现抑制 ACC 可以减少脂肪酸生成,增加氧化,降低肝脏脂肪含量并改善胰岛素敏感性^[5,23]。

围生期暴露于 BPA 会激活 mTOR/SREBP-1 信号通路,继而特异性地上调肝脏中 ACC1 表达水平,增加脂肪酸的合成^[17]。多氯联苯暴露抑制了 MAPK 介导的 ACC 磷酸化水平,通过调控 ACC 来影响肝内脂肪酸从头合成,干扰肝脏脂肪酸正常代谢^[24]。

4 POPs 对 FASN 的调控

FASN 是一种大型的多酶复合物,依赖于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氢根(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)发挥作用,调控乙酰 COA 和丙二酰辅酶 A 产生饱和脂肪酸及棕榈酸酯。FASN 被认为是正常生理条件下肝脏控制 TG 含量的管家蛋白。当碳水化合物含量充足时,肝脏中的 FASN 将葡萄糖转化为脂肪酸。SREBP-1c 可以通过调控 FASN 表达水平进而对肝内脂肪酸合成进行调控^[25]。FASN 也与多种致癌信号通路的激活有关,包括 PI3K/AKT、Wnt/ β -catenin、TGF- β 等^[26]。目前逐渐成为新兴的肿瘤靶点^[25]。

LI 等^[27]发现老年母鸡暴露于 BPA 后,可通过引

起氧化应激继而上调 FASN 的表达,导致腹部脂质蓄积。SREBP-1c 作为 FASN 的上游基因,BPA 可通过 PI3K/AKT/mTOR 途径作用于 SREBP-1c,使得 FASN mRNA 表达增加,脂肪酸合成增多,以此来促进肝内脂肪酸从头合成及干扰肝脏脂肪酸代谢平衡^[28]。多氯联苯暴露也可以通过降低肝细胞核因子 1 β (Hepatocyte nuclear factor 1beta, HNF1b)水平,增加 SREBP-1c 和 FASN mRNA 表达,干扰肝脏脂肪酸正常代谢^[24,29]。

5 小结与展望

POPs 的健康风险持续受关注,肝脏脂肪酸代谢稳定对人体健康至关重要。结合 POPs 的亲脂特性及与肝脏相关疾病的关系,笔者从 POPs 引发肝毒性角度思考,概述 POPs 对肝内脂肪酸从头合成中分子的调控方式和相关途径。目前的研究已经明确 POPs 可通过调控肝内脂肪酸从头合成中相关分子引起肝脏脂肪酸代谢紊乱,造成肝损伤。因此,通过干预肝内脂肪酸从头合成相关分子表达有望减轻 POPs 所诱导的肝脏毒性。

参考文献

- [1] KUCUKOGLU O, SOWA J P, MAZZOLINI G D, et al. Hepatokines and adipokines in NASH-related hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2021, 74(2): 442-457.
- [2] IPSEN D H, LYKKESFELDT J, TVEDEN-NY-BORG P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease [J]. Cell Mol Life Sci, 2018, 75(18): 3313-3327.
- [3] GAO W Y, CHEN P Y, HSU H J, et al. Tan-shinone II A downregulates lipogenic gene expression and attenuates lipid accumulation through the modulation of LXRalpha/SREBP1 pathway in HepG2 cells [J]. Biomedicines, 2021, 9(3): 326.
- [4] NTANDJA WANDJI L C, GNEMMI V, MATHU RIN P, et al. Combined alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis[J]. JHEP Rep, 2020, 2(3): 100101.
- [5] ALKHOURI N, LAWITZ E, NOUREDIN M, et al. GS-0976 (Firsocostat): an investigational liver-directed acetyl-CoA carboxylase (ACC) inhibitor for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) [J]. Expert Opin In-

- vestig Drugs, 2020, 29(2):135-141.
- [6] XI Y, LI H. Role of farnesoid X receptor in hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 121:109609.
 - [7] SAMUEL V T, SHULMAN G I. Nonalcoholic fatty liver disease as a nexus of metabolic and hepatic diseases[J]. Cell Metab, 2018, 27(1):22-41.
 - [8] YOON M S. The role of mammalian target of rapamycin (mTOR) in insulin signaling[J]. Nutrients, 2017, 9(11):1176.
 - [9] ZHOU Y, YU S, CAI C, et al. LXR α participates in the mTOR/S6K1/SREBP-1c signaling pathway during sodium palmitate-induced lipogenesis in HepG2 cells[J]. Nutr Metab(Lond), 2018, 15:31.
 - [10] LIN R, WU D, WU F J, et al. Non-alcoholic fatty liver disease induced by perinatal exposure to bisphenol a is associated with activated mTOR and TLR4/NF-kappaB signaling pathways in offspring rats[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 10:620.
 - [11] LIN Y, DING D, HUANG Q, et al. Downregulation of miR-192 causes hepatic steatosis and lipid accumulation by inducing SREBF1: novel mechanism for bisphenol A-triggered non-alcoholic fatty liver disease[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids, 2017, 1862(9):869-882.
 - [12] GUO J, ZHANG S, FANG L, et al. In utero exposure to phenanthrene induces hepatic steatosis in F1 adult female mice[J]. Chemosphere, 2020, 258:127360.
 - [13] COCCI P, MOSCONI G, PALERMO F A. Pregnane X receptor (PXR) signaling in seabream primary hepatocytes exposed to extracts of seawater samples collected from polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs)-contaminated coastal areas[J]. Mar Environ Res, 2017, 130:181-186.
 - [14] KATZ L S, BAUMEL-ALTERZON S, SCOTT D K, et al. Adaptive and maladaptive roles for ChREBP in the liver and pancreatic islets[J]. J Biol Chem, 2021, 296:100623.
 - [15] HARO D, MARRERO P F, RELAT J. Nutritional regulation of gene expression: carbohydrate-, fat- and amino acid-dependent modulation of transcriptional activity[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(6):1386.
 - [16] BRAVO-RUIZ I, MEDINA M A, MARTINEZ-POVEDA B. From food to genes: transcriptional regulation of metabolism by lipids and carbohydrates[J]. Nutrients, 2021, 13(5):1513.
 - [17] JI H, SONG N, REN J, et al. Metabonomics reveals bisphenol A affects fatty acid and glucose metabolism through activation of LXR in the liver of male mice[J]. Sci Total Environ, 2020, 703:134681.
 - [18] BAI J, HE Z, LI Y, et al. Mono-2-ethylhexyl phthalate induces the expression of genes involved in fatty acid synthesis in HepG2 cells[J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2019, 69:104-111.
 - [19] LEE M C, PUTHUMANA J, LEE S H, et al. BDE-47 induces oxidative stress, activates MAPK signaling pathway, and elevates de novo lipogenesis in the copepod paracyclopina nana[J]. Aquat Toxicol, 2016, 181:104-112.
 - [20] LALLY J S V, GHOSHAL S, DEPERALTA D K, et al. Inhibition of acetyl-CoA carboxylase by phosphorylation or the inhibitor ND-654 suppresses lipogenesis and hepatocellular carcinoma[J]. Cell Metab, 2019, 29(1):174-182.
 - [21] BATES J, VIJAYAKUMAR A, GHOSHAL S, et al. Acetyl-CoA carboxylase inhibition disrupts metabolic reprogramming during hepatic stellate cell activation[J]. J Hepatol, 2020, 73(4):896-905.
 - [22] HUANG T, WU X, YAN S, et al. Synthesis and in vitro evaluation of novel spiroketopyrazoles as acetyl-CoA carboxylase inhibitors and potential antitumor agents[J]. Eur J Med Chem, 2021, 212:113036.
 - [23] FANG K, WU F, CHEN G, et al. Diosgenin ameliorates palmitic acid-induced lipid accumulation via AMPK/ACC/CPT-1A and SREBP-1c/FAS signaling pathways in LO $_2$ cells[J]. BMC Complement Altern Med, 2019, 19(1):255.