



新闻动态

[头条](#)
[要闻](#)
[科研进展](#)
[综合新闻](#)
[学术活动](#)
[合作交流](#)
[党群文化](#)
[科学普及](#)
[媒体扫描](#)
[视频](#)
[专题](#)
[友情链接](#)
[支撑平台](#)

营养所科研人员发现肝脏p38a对糖异生的调节机制

时间：2015-01-19 来源：

文本大小：【大 | 中 | 小】 【打印】

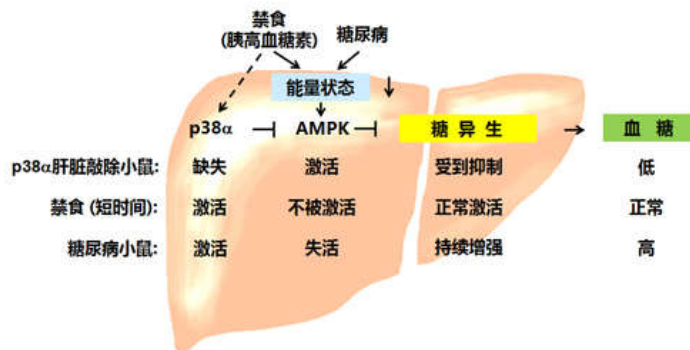
1月13日,《肝脏病学杂志》(*Journal of Hepatology*)在线发表了营养科学研究所应浩组的最新研究成果:“Hepatic p38a regulates gluconeogenesis through suppressing AMPK”。该研究发现肝脏中的p38能通过负反馈调节TAK1来拮抗AMPK对糖异生的抑制作用,从而促进肝脏的葡萄糖输出。

糖异生是指以非糖物质如乳酸、丙酮酸、甘油、生糖氨基酸以及三羧酸循环的中间代谢物等为前体合成葡萄糖。肝脏是糖异生的主要器官。糖异生对机体有重要意义。在饥饿情况下,糖异生可以维持血糖浓度,为脑、红细胞等高度依赖葡萄糖的器官或组织提供能量;糖异生是肝脏补充或恢复糖原储备的重要途径;糖异生作用还可消除肌肉中乳酸的积累。但是,持续、高水平的糖异生作用也是2型糖尿病出现高血糖的主要原因。

p38有丝分裂原活化的蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK)是MAPK信号通路的重要分支,广泛参与调控组织细胞炎症、应激、分化以及凋亡等生理病理过程,在生理功能的维持和各种疾病的发病中起着重要作用。在饥饿以及遗传或高脂饮食诱导肥胖的小鼠模型的肝脏中,p38都处于激活状态。已有研究报道p38参与了糖异生的调节,但是p38调节糖异生的分子机制并不清楚。

应浩研究员指导的博士生景艳艳和刘威等发现,肝脏中的p38活性会随着进食状态的不同而改变。通过与生化细胞所惠利健组合作研究发现,当肝脏缺失p38a(肝脏中的主要亚型)或使用p38的负显性形式p38a-AF抑制肝脏p38活性时,小鼠的血糖较正常小鼠偏低,同时肝脏中糖异生关键基因表达减少及葡萄糖输出能力下降;而当用组成型激活的p38上游激酶MKK6EE激活肝脏p38时,小鼠的血糖较正常小鼠偏高,而肝脏糖异生关键基因表达增加以及葡萄糖输出增加。机制研究发现,当肝脏缺失p38a或使用p38a-AF抑制肝脏p38活性时,肝脏中的能量感受器AMPK活性增加,从而抑制大量消耗ATP的糖异生过程,而抑制AMPK活性可以回复因p38a缺失或p38失活导致的低血糖;进一步研究发现,在p38a缺失或p38失活的肝脏中,p38和AMPK的共同上游激酶TAK1活性增加;将TAK1敲减同样可以回复因p38a缺失或p38失活导致的肝糖异生下降,同时AMPK活性也恢复到正常水平。这表明,p38a通过负反馈途径抑制TAK1活性的同时,也抑制了AMPK活性。此外,抑制了糖尿病模型小鼠肝脏中的p38活性可以改善这些小鼠的高血糖症状。总之,这些发现揭示了p38在肝脏糖异生调节中的重要作用,为p38作为治疗糖尿病药物靶点提供了依据。

该研究获得了国家科技部、国家自然科学基金委、上海生科院等的经费支持。(营养所)



生理和病理条件下肝脏p38a对糖异生的调节

2014 中国科学院上海生命科学研究院 版权所有

地址：上海岳阳路320号 邮编：200031 电话：86-21-54920000 传真：86-21-54920078

电子信箱：webmaster@sibs.ac.cn