

基础研究

· 综述 ·

IKK ϵ 调节代谢平衡及其机制

龚凡 陆灏

【摘要】 炎症反应是连接肥胖和胰岛素抵抗的重要桥梁。肥胖相关的慢性低度炎症反应严重影响了胰岛素的敏感性。高脂饮食会激活炎症通路核因子- κ B, 从而导致该通路中的非经典激酶核因子- κ B 抑制蛋白激酶 ϵ (IKK ϵ) 在肝脏和脂肪组织中持续激活。近期研究证明, IKK ϵ 在代谢平衡中扮演重要角色, 通过基因敲除或药物抑制该激酶的表达能通过各种不同机制影响脂肪组织内热量的消耗, 从而减轻体重, 改善糖、脂代谢。这些研究提示: IKK ϵ 是一种与代谢平衡密切相关的炎症激酶, 可能成为肥胖及代谢性疾病治疗的新靶点。

【关键词】 IKK ϵ ; 脂肪组织; 炎症; 能量平衡

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81503552); 上海市中医临床重点实验室资助项目 (14DZ2273200); 上海市中医药事业发展三年行动计划项目 (ZYSNXD-CC-YJXY ZY3-CCCX-3-3041)

IKK ϵ regulate energy balance and its mechanism Gong Fan, Lu Hao. Department of Endocrinology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai TCM University, Shanghai, 201203 China
Corresponding author: Lu Hao, Email: luhao403@163.com

【Abstract】 Inflammation provides a link between obesity and insulin resistance. Obesity is associated with chronic low-grade inflammation that negatively impacts insulin sensitivity. High-fat diet can increase the inflammation pathway nuclear factor- κ B, which leads to a sustained elevation in level of the noncanonical inhibitor of nuclear factor κ B kinase (IKK) ϵ in liver and adipose tissues. Emerging evidence suggests that IKK ϵ plays a very important role in energy balance. IKK ϵ knockout or the inhibitor of IKK ϵ can elevate energy expenditure, lose weight, relieve the disorders of metabolism through different mechanisms. Thus, IKK ϵ is a crucial kinase in metabolism and may represent an attractive therapeutic target for obesity and metabolic diseases.

【Key words】 IKK ϵ ; Adipose tissue; Inflammation; Energy balance

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81503552); Shanghai Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine (14DZ2273200); 3 year action; Development of Traditional Chinese Medicine Foundation of Shanghai (ZYSNXD-CC-YJXY ZY3-CCCX-3-3041)

早在上世纪 90 年代发现脂肪细胞能合成分泌肿瘤坏死因子- α 开始, 肥胖和炎症反应就被紧紧的联系在一起^[1]。肥胖状态下, 脂肪细胞的过度增生以及脂肪组织内固有免疫细胞的激活都会导致血清中促炎因子的增加^[2]。全基因组关联分析研究证明, 无论是在肥胖小鼠还是人类样本中, 肥胖均会导致基因表达的差异。而这些有差异的基因很大部分被认为是和炎症反应有着直接的关系^[3]。与传统的炎症反应不同, 肥胖状态下, 机体处于的是一种慢

性低度炎症反应^[4]。

1 核因子- κ B 抑制蛋白激酶 (IKK) ϵ 的结构及其生理特性

IKK ϵ 是 IKK 家族的非经典激酶。经典的 IKK 能在绝大多数细胞类型中持续表达, 但 IKK ϵ 仅能在 T 细胞和外周白细胞中表达。因此在正常生理状态下, IKK ϵ 仅在胰腺、胸腺和脾脏中表达^[5]。但在肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素 (IL)-6 等细胞因子的刺激下, 包括脂肪、胰腺、胸腺在内的多种组织内 IKK ϵ 的表达会迅速升高。也正是由于这种含量变化的特性, IKK ϵ 也被称作为诱导性 IKK。

核因子- κ B 通路是炎症反应发生、发展的重要通路。研究发现, 在体外细胞中过表达 IKK ϵ 会促进炎

性反应通路核因子- κ B抑制蛋白(I κ B) α 在Ser36或者Ser32位点的磷酸化,从而促进信号的传递^[6]。在小鼠胚胎成纤维细胞模型中却发现即使抑制IKK ϵ 的表达,I κ B α 在肿瘤坏死因子- α 等炎性因子的刺激下,仍能正常的磷酸化,从而发生降解,启动核因子- κ B信号通路^[7]。除直接参与核因子- κ B信号通路外,IKK ϵ 还能在病毒介导的干扰素调节因子3、干扰素调节因子7通路中通过Toll样受体3、视黄酸诱导基因蛋白I将病毒信号传递入核,间接影响核因子- κ B通路^[8]。

从蛋白水平而言,IKK ϵ Ser172位点的磷酸化会激活蛋白活性,过表达IKK ϵ 会使IKK ϵ Ser172位点发生自磷酸化^[9]。但在抑制IKK ϵ 表达后,Clark等^[10]仍能观察到IKK ϵ 激酶在Ser172位点的磷酸化。上述不同研究者的研究均提示,IKK ϵ 的磷酸化不仅仅依赖于自身磷酸化,其他激酶亦能促进其磷酸化,从而激活蛋白活性。

2 IKK ϵ 对代谢表型的影响

肥胖状态会导致核因子- κ B通路的激活,继而导致肥胖小鼠的肝脏、脂肪组织以及脂肪细胞内IKK ϵ 特异性高表达,而这种特异性的高表达体现在基因、蛋白质酶活性各个分子水平。通过转染技术发现:在肥胖状态下,虽然IKK ϵ 是炎性相关蛋白,但它在代谢相关的脂肪、肝脏组织中的表达明显高于炎性相关的巨噬细胞,提示IKK ϵ 在代谢中也扮演着非常重要的角色^[11]。

给野生型小鼠和IKK ϵ 基因敲除(IKK ϵ KO)小鼠同时喂养高脂饲料则发现:IKK ϵ KO能显著降低高脂饲养引起的代谢紊乱。IKK ϵ KO小鼠在体重、脂肪肝、胰岛素敏感性等代谢指标上均得到了显著的改善^[12]。虽然体重的减轻是影响糖、脂代谢紊乱的重要因素,但IKK ϵ KO模型表现出的减重和纠正糖、脂代谢紊乱这一特点仅在高脂饲养模型中被观察到。所以IKK ϵ KO对糖、脂代谢紊乱的改善并不是体重下降引起的继发效应。

基于IKK ϵ 在代谢表型中的关键作用,与此相应的分子机制也得到了进一步研究。

3 IKK ϵ 对脂肪组织的影响

解耦联蛋白1(UCP1)通过催化质子从线粒体膜上逸出,导致呼吸链的解耦联,从而无法合成ATP,这一部分能量只能以热量的形式散失。Chiang等^[12]发现,在不增加呼吸熵的情况下,高脂喂养的IKK ϵ KO模型小鼠较野生型小鼠的热量消耗增加,从而导致该基因型小鼠体重增加低于野生高脂喂养小鼠。提示白色脂肪内UCP1增加是引起IKK ϵ KO模型热量消耗增加的重要原因。

相应的机制研究发现:虽然IKK ϵ KO小鼠的棕

色脂肪组织中UCP1的mRNA水平没有增加,但是在白色脂肪中,促进白色脂肪棕色化的过氧化物酶体增殖物活化受体 γ (PPAR γ)协同刺激因子-1 α 的mRNA水平较野生型小鼠提高,提示IKK ϵ KO增加UCP1表达含量的原因是促进了白色脂肪的棕色化。另外,脂肪组织中PPAR γ 的mRNA水平较正常对照组明显升高,而PPAR γ 具有促进脂肪细胞分化作用,所以IKK ϵ KO模型的脂肪细胞体积明显缩小。

Mowers等^[13]在3T3-L1脂肪细胞内证明IKK ϵ 的激活会降低交感兴奋和 β 肾上腺活性。磷酸二酯酶(PDE)3B是IKK ϵ 的下游靶点。在肥胖状态下,IKK ϵ 的表达增加,从而导致脂肪组织中PDE3B的磷酸化增加,进而激活了cAMP清除酶活性,导致cAMP的含量下降。由于cAMP的减少,使包括激素敏感性脂肪酶和脂滴包被蛋白在内的cAMP依赖的蛋白质的磷酸化降低,降低交感活性,减少 β 肾上腺依赖的脂解。 β 肾上腺的活性降低使线粒体的解耦联作用下降,进而减少了热量的消耗^[14]。

4 IKK ϵ 对肝脏组织的影响

肝脏是维持糖代谢平衡和胰岛素信号通路的重要脏器。在高脂喂养的情况下,肝脏内胰岛素刺激的蛋白激酶B(Akt)磷酸化降低,从而影响胰岛素信号通路^[15]。而IKK ϵ KO小鼠肝脏内磷酸化Akt的表达则接近于正常对照组。除了直接影响肝脏内胰岛素信号通路,IKK ϵ KO组的肝脏内PPAR γ 、CD36的mRNA表达较野生高脂喂养组降低,随着这些和胰岛素敏感性相关基因表达的变化,胰岛素的敏感性增加,脂类的合成降低。

虽然糖代谢的主要激酶磷酸烯醇式丙酮酸激酶在野生型和IKK ϵ KO小鼠肝脏中的表达没有明显差异,但由于丙酮酸脱氢酶激酶亚型4等其他糖激酶在IKK ϵ KO小鼠表达的增加也增加了葡萄糖酵解,从而改善了糖代谢^[16]。另外,体外实验发现在Hepa1-6细胞中过表达IKK ϵ 会增加部分糖异生、脂肪生成和促炎基因的表达,从而在一定范围内影响了细胞内自主调控糖、脂代谢以及炎症反应的能力。提示在糖代谢领域IKK ϵ 的调节作用可能是双向的。

5 IKK ϵ 对中枢调节代谢的影响

在下丘脑内,胰岛素和瘦素都是食欲的抑制剂。Weissmann等^[17]发现,肥胖小鼠下丘脑内IKK ϵ 的表达增加,继而导致胰岛素受体底物-1 Ser307位点的磷酸化增加,通过下丘脑内胰岛素受体/胰岛素受体底物-1/Akt通路及酪氨酸激酶信号转导与转录激活因子通路,促进胰岛素、瘦素抵抗的发生,进而增加食欲。同时,IKK ϵ 的表达会导致神经肽Y增高,下调阿片黑素促皮质激素原的mRNA表达水平,从而影响食欲^[17]。

6 IKK ϵ 抑制剂的治疗作用及其机制

基于IKK ϵ 在代谢中的特殊作用,以及IKK ϵ KO小鼠对高脂饲养的良好抵御作用,IKK ϵ 被视为是治疗肥胖的一个潜在靶点。Amlexanox 是一种IKK ϵ 抑制剂,也是在美国和日本上市的治疗口腔溃疡和哮喘的常处方药。在饮食诱导肥胖模型中证明,给予amlexanox后,小鼠的体重和糖、脂代谢均得到了明显的改善。相应的机制研究证实,amlexanox能提高肥胖小鼠皮下脂肪内cAMP的水平,从而促进脂肪细胞和前脂肪细胞特异性的合成分泌IL-6。脂肪细胞和前脂肪细胞来源的IL-6通过磷酸化肝细胞的信号转导与转录激活因子3的表达,抑制糖异生基因葡萄糖6磷酸酶的表达,降低肝糖输出,从而改善肥胖状态下的糖稳态^[18]。

而在体外细胞实验中,当给予 amlexanox 后,IKK ϵ 激活所导致的肾上腺素依赖的脂解的下降,脂肪酸氧化的降低以及UCP1 依赖的适应性产热的下降均得到明显改善,脂肪的堆积减轻,从而起到减重作用。

7 总结

随着研究的深入,IKK ϵ 如何在脂肪、肝脏、中枢中调节代谢平衡的机制得到了部分的揭示,也帮助我们更好的理解了炎症反应、肥胖以及胰岛素抵抗之间错综复杂的关系。通过IKK ϵ 的联系使我们更深刻的认识到肥胖不仅仅是单纯的能量代谢紊乱,更是和类风湿关节炎、哮喘等自身免疫系统疾病有着共同的分子机制,从这种角度而言,肥胖也是一种自身免疫性疾病。

对肥胖的认识转变,对肥胖病理机制的研究深入,为临床治疗肥胖提供了新的靶点。研究中虽然发现IKK ϵ KO小鼠在代谢中的优势表现,但却容易受到病毒感染而致死^[19]。如何平衡免疫应答和代谢稳态之间的关系是今后以IKK ϵ 为靶点开发肥胖治疗药物的关键点,也是扩展肥胖研究的新方向。

参 考 文 献

- [1] Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance [J]. *Science*, 1993, 259 (5091): 87-91. DOI: 10.1126/science.7678183.
- [2] Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity [J]. *Annu Rev Immunol*, 2011, 29: 415-445. DOI: 10.1146/annurev-immunol-031210-101322.
- [3] Chen Y, Zhu J, Lum PY, et al. Variations in DNA elucidate molecular networks that cause disease [J]. *Nature*, 2008, 452 (7186): 429-435. DOI: 10.1038/nature06757.
- [4] Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat

- plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance [J]. *J Clin Invest*, 2003, 112 (12): 1821-1830. DOI: 10.1172/JCI19451.
- [5] Verhelst K, Verstrepen L, Carpentier I, et al. I κ B kinase ϵ (IKK ϵ): a therapeutic target in inflammation and cancer [J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 85 (7): 873-880. DOI: 10.1016/j.bcp.2013.01.007.
 - [6] Pasparakis M. Regulation of tissue homeostasis by NF-kappaB signalling: implications for inflammatory diseases [J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9 (11): 778-788. DOI: 10.1038/nri2655.
 - [7] Kravchenko VV, Mathison JC, Schwamborn K, et al. IKKi/IKKepsilon plays a key role in integrating signals induced by pro-inflammatory stimuli [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278 (29): 26612-26619. DOI: 10.1074/jbc.M303001200.
 - [8] Verstrepen L, Verhelst K, Carpentier I, et al. TAX1BP1, a ubiquitin-binding adaptor protein in innate immunity and beyond [J]. *Trends Biochem Sci*, 2011, 36 (7): 347-354. DOI: 10.1016/j.tibs.2011.03.004.
 - [9] Clément JF, Meloche S, Servant MJ. The IKK-related kinases: from innate immunity to oncogenesis [J]. *Cell Res*, 2008, 18 (9): 889-899. DOI: 10.1038/cr.2008.273.
 - [10] Clark K, Pegg M, Plater L, et al. Novel cross-talk within the IKK family controls innate immunity [J]. *Biochem J*, 2011, 434 (1): 93-104. DOI: 10.1042/BJ20101701.
 - [11] Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121 (6): 2111-2117. DOI: 10.1172/JCI57132.
 - [12] Chiang SH, Bazuine M, Lumeng CN, et al. The protein kinase IKKepsilon regulates energy balance in obese mice [J]. *Cell*, 2009, 138 (5): 961-975. DOI: 10.1016/j.cell.2009.06.046.
 - [13] Mowers J, Uhm M, Reilly SM, et al. Inflammation produces catecholamine resistance in obesity via activation of PDE3B by the protein kinases IKK ϵ and TBK1 [J]. *Elife*, 2013, 2: e01119. DOI: 10.7554/eLife.01119.
 - [14] Bonif M, Meuwis MA, Close P, et al. TNFalpha-and IKKbeta-mediated TANK/I-TRAF phosphorylation: implications for interaction with NEMO/IKKgamma and NF-kappaB activation [J]. *Biochem J*, 2006, 394 (Pt 3): 593-603. DOI: 10.1042/BJ20051659.
 - [15] Sabio G, Das M, Mora A, et al. A stress signaling pathway in adipose tissue regulates hepatic insulin resistance [J]. *Science*, 2008, 322 (5907): 1539-1543. DOI: 10.1126/science.1160794.
 - [16] Wang Y, Lu X, Zhu L, et al. IKK epsilon kinase is crucial for viral G protein-coupled receptor tumorigenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110 (27): 11139-11144. DOI: 10.1073/pnas.1219829110.
 - [17] Weissmann L, Quaresma PG, Santos AC, et al. IKK ϵ is key to induction of insulin resistance in the hypothalamus, and its inhibition reverses obesity [J]. *Diabetes*, 2014, 63 (10): 3334-3345. DOI: 10.2337/db13-1817.
 - [18] Reilly SM, Ahmadian M, Zamarron BF, et al. A subcutaneous adipose tissue-liver signalling axis controls hepatic gluconeogenesis [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6047. DOI: 10.1038/ncomms7047.
 - [19] Wang N, Ahmed S, Haqqi TM. Genomic structure and functional characterization of the promoter region of human IkappaB kinase-related kinase IKKi/IKKvarepsilon gene [J]. *Gene*, 2005, 353 (1): 118-133. DOI: 10.1016/j.gene.2005.04.013.

(收稿日期:2015-03-01)