

TRIB3 在肥胖发生中作用的研究进展

李妍, 刘陶迪*, 周好乐*

(内蒙古医科大学 基础医学院 心身医学研究室, 内蒙古 呼和浩特 010000)

摘要: Tribbles 同源蛋白 3(TRIB3, TRB3)是一种蛋白激酶抑制剂,参与细胞凋亡、应激反应、转录、调控等一系列生物过程。肥胖是由生活方式、内分泌,包括药物因素在内的多种因素引起的慢性代谢性疾病。TRIB3 在体内异常表达时可能参与肥胖的发生。脂肪组织和内脏脂肪的膨胀会导致代谢紊乱、器官功能障碍、男性不育、各种慢性疾病和死亡率的增加。因此,探究 TRIB3 在肥胖中的作用机制有利于对肥胖的诊断及治疗提供新思路。

关键词: Tribbles 同源蛋白 3(TRIB3);肥胖

中图分类号: R339.2+1 文献标志码: A

Research progress on the role of TRIB3 in obesity pathogenesis

LI Yan, LIU Tao-di*, ZHOU Hao-le*

(Department of Psychosomatic Medicine, College of Basic Medicine, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010000, China)

Abstract: Tribbles homolog 3(TRIB3, TRB3) is a kind of protein kinase inhibitors involved in a variety of biological processes like apoptosis, stress response, transcription and transcriptional regulation. Obesity is a chronic metabolic disease caused by many factors including lifestyle, endocrine and drug factors. Abnormal expression of TRIB3 *in vivo* may be involved in the development of obesity, with expansion of adipose tissue and visceral fat leading to metabolic disorders, organ dysfunction, male infertility, various chronic diseases, and increased mortality. Therefore, exploring the mechanism of TRIB3 in obesity may provide new ideas for the diagnosis and treatment of obesity.

Key words: Tribbles homolog 3(TRIB3); obesity

近年来,肥胖(obesity)和超重人口急速增长,已成为全球性的公共卫生问题^[1],肥胖作为一种慢性疾病对人类整体健康造成严重威胁,因为它增加了各种临床疾病的风险。Tribble 同源蛋白 3(TRIB3)/假性蛋白激酶 3(Tribbles homolog 3/pseudokinase 3, TRIB3, TRB3)可以抑制脂肪细胞分化,使三酰甘油在脂肪细胞中的积聚变少^[2]。本文主要分析 TRIB3 调控肥胖的机制以及在肥胖中的

作用和意义,预测其在治疗肥胖中的价值。

1 肥胖的原因

与饮食相关的基因和环境之间的相互作用可能使个人更容易肥胖,热量、脂质,特别是饱和脂肪酸的摄入量增加,通过基因与肥胖相联系^[3],也是超重、肥胖和相关代谢紊乱的关键因素^[4]。某些药物、睡眠习惯和质量、戒烟和酗酒以及一些精神因

收稿日期:2021-04-02 修回日期:2021-06-20

基金项目:内蒙古医科大学博士启动基金(YKD2019BSJJ009);内蒙古自然科学基金(2018MS03008)

*通信作者(corresponding author): taodiliu@163.com; zhl18416@126.com

素,如慢性压力、暴食症和抑郁症也会导致体质量增加^[5]。此外肥胖还与内质网应激诱导的内皮功能障碍有关,肥胖使氧化应激产生增加,一氧化氮可用性降低,血管周围脂肪组织分泌的促炎细胞因子产生^[6],孕前母体肥胖的孕妇可能通过上调人脐静脉内皮细胞中的 PERK-eIF2-CHOP-TRIB3 轴信号来决定内质网应激状态,将这一潜在风险遗传给后代,导致出生时胎儿胎盘血管内皮功能障碍^[7]。

2 TRIB3 的结构与功能

TRIB 蛋白的名字来源于单一的后生动物果蝇基因‘Tribble’(TRBL),该基因编码一种在这种模式遗传有机体中具有发育作用的假激酶。TRIB 进化导致了 3 种哺乳动物 TRIB 假激酶的出现,分别为 TRIB1、TRIB2 和 TRIB3,它们都包含独特的和共同的特征^[8]。其中 TRIB3 的相对分子质量为 45 ku^[9],在几种类型的细胞死亡诱导的细胞应激中表达上调,也是催化活性减弱的蛋白激酶类支架。它在形成蛋白互作方面是多产的,TRIB3 通过与蛋白激酶 B(AKT)、激活转录因子(ATF4)、C/EBP 同源蛋白(CHOP)和核因子 kappa-B(NF-κB)等关键蛋白结合并调节其活性,处在多条信号通路的交汇点^[10],在细胞死亡、应激反应、炎性反应、细胞分化、蛋白质降解等过程中都有调节作用^[11]。

代谢性疾病,如肥胖、动脉粥样硬化和糖尿病,一般和侵袭性癌风险增加有关。尽管进行了几十年的研究,这些慢性疾病之间的共同机制联系却依旧未被很好地描述出来。TRIB3 的“假激酶”功能促进了多种转录因子和信号蛋白的失活,而 TRIB3 的 COP1 基序有助于许多 TRIB3 相关蛋白的泛素化和蛋白酶体降解^[12]。研究最多的是 TRIB3 在 PI3K/AKT/mTOR 通路上的作用,其中 TRIB3 介导的抑制 AKT 磷酸化降低了胰岛素信号传导和细胞存活。TRIB3 是连接体内平衡、代谢性疾病和癌的一个重要的“压力调节开关”,作为疾病的生物标志物和治疗靶点正在被积极研究^[13]。

3 TRIB3 调控肥胖的机制

3.1 TRIB3 调控脂肪生成特异性基因的转录活性

脂肪生成特异性基因有 4 个,包括脂蛋白、瘦素(leptin,LEP)、CCAAT/增强子结合蛋白 β(C/EBPβ)

和过氧化物酶体增殖物激活受体-γ(peroxisome proliferator-activated receptor-γ, PPARγ)^[14],其中 PPARγ 是脂肪细胞分化的主要调节因子,在寻找依赖 PPARγ 的 Perilipin 基因表达调控因子的过程中,发现 TRIB3 含有一个没有酶活性的单一激酶结构域,通过蛋白互作抑制脂肪细胞分化,主要是下调 PPARγ 的转录活性,而不是其 DNA 结合活性,从而调控脂肪的形成。TRIB3 是 PPARγ 的有力负调节因子,在 3T3-L1 细胞中过表达 TRIB3 降低了 PPARγ 靶基因的 mRNA 表达和细胞内三酰甘油的水平,而通过 RNA 干扰抑制 TRIB3 的表达则增加了它们的表达^[15]。同样,敲低 TRIB3 的人脂肪间充质干细胞成脂诱导后,成脂分化相关基因 PPARγ、CCAAT/增强子结合蛋白 α mRNA 表达显著升高,促进其成脂分化;而 TRIB3 过表达的人脂肪间充质干细胞成脂诱导后,成脂分化相关基因 PPARγ 和脂蛋白酯酶 mRNA 表达明显下降,抑制其成脂分化^[16]。脂肪细胞分化过程中 TRIB3 基因和蛋白表达增加,过表达 TRIB3 对于脂肪生成特异性基因 PPARγ、脂蛋白酯酶的抑制,对研究抑制脂肪生成有十分重要的意义,可作为未来治疗肥胖的新方向,同时探讨 TRIB3 与脂肪生成特异性基因脂蛋白、瘦素的关系,也可成为以后研究肥胖的重点方向。

3.2 TRIB3/AMPK 信号通路调控脂肪组织功能

TRIB3 与肥胖和糖尿病的脂肪组织功能紊乱有关,而腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)被认为是脂肪生成的重要调控因子^[17],在胰岛素抵抗脂肪细胞和糖尿病大鼠中,脂肪组织和肝脏中 TRIB3 表达显著上调,磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶(p-AMPK)显著下调,肝脏 AKT 活性明显受抑制。TRIB3 沉默后,脂肪细胞胰岛素受体底物 1(IRS-1)、葡萄糖转运蛋白 4(GLUT4)和 pAMPK 蛋白水平显著升高,体内糖耐量受损和胰岛素敏感性降低得到改善,AMPK 被抑制的激活状态得到恢复。TRIB3 沉默可减轻脂肪组织重塑,使脂肪细胞排列更加均匀有序,棕色脂肪组织(BAT)白色脂滴浸润减少,肝脏 AKT 的磷酸化水平恢复,还可使肥胖和糖尿病大鼠肝脏内异常脂质蓄积明显减少,糖原含量升高。相应地,TRIB3-siRNA 治疗后糖尿病附睾脂肪组织和棕色脂肪组织(BAT)中 p-AMPK 水平显著升高。因此,TRIB3/

AMPK 信号通路在肥胖和糖尿病中起着关键作用,有望成为治疗肥胖症和 2 型糖尿病的一个有吸引力的药物靶点^[18]。肥胖和糖尿病息息相关,TRIB3/AMPK 信号通路在二者之间的重要作用可以为未来的治疗提供新策略。

3.3 肌肉 TRIB3 维持代谢动态平衡

葡萄糖诱导的胰岛素抵抗和饮食诱导的肥胖引起的胰岛素抵抗都依赖于肌肉 TRIB3。在生理条件下,肌肉 TRIB3 还影响能量消耗和底物代谢,说明禁食和过量营养条件下肌肉 TRIB3 的减少和增加是维持代谢动态平衡的关键^[19]。阻止 TRIB3 可以改善身体对胰岛素的敏感性,并完全恢复胰岛素刺激的黏膜 AKT 磷酸化^[20]。在肥胖条件下,转基因小鼠骨骼肌中 TRIB3 的表达升高,而过度表达的 TRIB3,自噬调节 AKT2 蛋白周转,促进其泛素化和自噬降解下调了 AKT2 的表达,通过抑制胰岛素刺激的葡萄糖摄取,表现出葡萄糖稳态受损,胰岛素信号的中断。因此 TRIB3 可能通过调节 AKT2 蛋白的稳态,在建立肥胖与胰岛素抵抗之间的联系中发挥关键作用^[21]。开发特异性阻断 TRIB3 与 AKT2 结合的药物可能是治疗胰岛素抵抗和 2 型糖尿病的有益策略。

4 TRIB3 在体内的高表达对肥胖的意义

有一则研究测定了 70 例儿童青少年(肥胖组 34 例,对照组 36 例)血浆 TRIB3、胰岛素、空腹血糖和血脂水平。结果:肥胖者血浆 TRIB3 水平明显高于正常体质量者。TRIB3 水平与身体质量指数(BMI)、腰围和空腹血糖呈正相关。TRIB3 可能参与了肥胖及其并发症的发生^[22],是一种新的抗成脂因子,在肥胖和代谢综合征中发现的异常和过度分化的脂肪细胞中是活跃的,过表达 TRIB3 可以抑制脂肪生成特异性基因 PPAR γ 、脂蛋白酯酶^[16],在脂肪形成中起着关键作用,可能成为预防代谢紊乱中异常脂肪代谢的新靶点^[2]。

5 肥胖的治疗

目前治疗肥胖,首先是建议改变生活方式,如控制饮食,减少热量的摄入,同时增加锻炼。运动能减少 TRIB3 和 AKT 之间的相互作用。运动介导的下丘脑 TRIB3 蛋白水平的降低可能与内质网应激反应(endoplasmic reticulum stress response, ERSR)的减轻有关,剧烈运动减少了肥胖大鼠下丘脑中 PERK 磷酸化和 C/EBP 同源蛋白(CHOP)水平,对重组厌食信号有好处,并有助于抵消肥胖导致的能量失衡^[23]。控制饮食和锻炼减肥失败时,建议加用减肥药物(如奥利司他、胰高血糖素样肽-1 类似物)治疗,如果生活方式改变和药物治疗的结合也失败了,那么应该考虑对选定的病态肥胖者进行减肥手术^[24],腹腔镜垂直袖状胃切除术是目前较新的一种减肥手术,已被证明对治疗病态肥胖有明显效果且术后并发症发生率较低^[25]。

6 问题与展望

TRIB3 作为一种假激酶,通过蛋白互作参与、调节代谢性疾病,本文综述讨论了 TRIB3 在肥胖发生中的作用。显然 TRIB3 在肥胖发生中的调节作用是多方面的,甚至是相反的,这可能与不同的研究模型中激活的通路和作用方式不同有关。此外与 TRIB3 互相作用的蛋白较多,这些蛋白也可能受到其他因子的作用且 TRIB3 参与多条信号通路,从而使 TRIB3 在肥胖中的功能表现得更加复杂。随着对分子生物学技术的深入研究,不断的发现新型靶点基因,肥胖的发生、相关调控机制逐渐明确,探究新的具有临床诊断、指导治疗意义的靶向基因是未来治疗肥胖的新方法。TRIB3 的表达在肥胖发生及治疗中存在潜在的价值,可作为治疗肥胖症的有效靶点。TRIB3 参与了很多信号通路,这些信号通路是否会影响肥胖的发生,从分子水平和细胞水平上可以进一步探究。

参考文献:

[1] Shen D, Gao JF, Xia J, *et al.* Liposome-encapsulated peptide PDBSN ameliorates high-fat-diet-induced obesity

and improves metabolism homeostasis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 533: 181-187.

- [2] Takahashi Y, Ohoka N, Hayashi H, *et al.* TRB3 suppresses adipocyte differentiation by negatively regulating PPAR γ transcriptional activity [J]. *J Lipid Res*, 2008, 49: 880-892.
- [3] Ahn J, Wu H, Lee K. Integrative analysis revealing human adipose-specific genes and consolidating obesity loci[J]. *Sci Rep*, 2019, 9: 3087. doi: 10.1038/s41598-019-39582-8.
- [4] Moinard A, Payen C, Ouguerram K, *et al.* Effects of high-fat diet at two energetic levels on fecal microbiota, colonic barrier, and metabolic parameters in dogs [J]. *Front Vet Sci*, 2020, 7: 566282. doi: 10.3389/fvets.2020.566282.
- [5] van der Valk ES, van den Akker ELT, Savas M, *et al.* A comprehensive diagnostic approach to detect underlying causes of obesity in adults [J]. *Obes Rev*, 2019, 20: 795-804.
- [6] Virdis A, Masi S, Colucci R, *et al.* Microvascular endothelial dysfunction in patients with obesity [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2019, 21: 32. doi: 10.1007/s11906-019-0930-2.
- [7] Villalobos-Labra R, Sáez PJ, Subiabre M, *et al.* Pre-pregnancy maternal obesity associates with endoplasmic reticulum stress in human umbilical vein endothelium [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864: 3195-3210.
- [8] Dobens LL, Nauman C, Fischer Z, *et al.* Control of cell growth and proliferation by the Tribbles pseudokinase: lessons from *Drosophila* [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13: 883. doi: 10.3390/cancers13040883.
- [9] Pitale PM, Saltykova IV, Adu-Agyeiwaah Y, *et al.* Tribbles homolog 3 mediates the development and progression of diabetic retinopathy [J]. *Diabetes*, 2021. doi: 10.2337/db20-1268.
- [10] Stefanovska B, André F, Fromigu   O. Tribbles pseudokinase 3 regulation and contribution to cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13: 1822. doi: 10.3390/cancers13081822.
- [11] Richmond L, Keeshan K. Pseudokinases: a Tribble-edged sword [J]. *FEBS J*, 2020, 287: 4170-4182.
- [12] Kung JE, Jura N. The pseudokinase TRIB1 toggles an intramolecular switch to regulate COP1 nuclear export [J]. *EMBO J*, 2019, 38: e99708. doi: 10.15252/embj.201899708.
- [13] Tang Z, Chen H, Zhong D, *et al.* TRIB3 facilitates glioblastoma progression via restraining autophagy [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12: 25020-25034.
- [14] Zhang C, Li L, Jiang Y, *et al.* Space microgravity drives transdifferentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells from osteogenesis to adipogenesis [J]. *FASEB J*, 2018, 32: 4444-4458.
- [15] Prudente S, Sesti G, Pandolfi A, *et al.* The mammalian Tribbles homolog TRIB3, glucose homeostasis, and cardiovascular diseases [J]. *Endocr Rev*, 2012, 33: 526-546.
- [16] 白向松, 吕珑薇, 周永胜. Tribbles 同源蛋白 3 抑制人脂肪间充质干细胞成脂向分化 [J]. *北京大学学报 (医学版)*, 2020, 52: 1-9.
- [17] Cai J, Qiong G, Li C, *et al.* Manassantin B attenuates obesity by inhibiting adipogenesis and lipogenesis in an AMPK dependent manner [J]. *FASEB J*, 2021, 35: e21496. doi: 10.1096/fj.202002126RR.
- [18] Sun X, Song M, Wang H, *et al.* TRB3 gene silencing activates AMPK in adipose tissue with beneficial metabolic effects in obese and diabetic rats [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 488: 22-28.
- [19] Zhang W, Wu M, Kim T, *et al.* Skeletal muscle TRIB3 mediates glucose toxicity in diabetes and high-fat diet-induced insulin resistance [J]. *Diabetes*, 2016, 65: 2380-2391.
- [20] Leiria LO, Sollon C, B  u FR, *et al.* Insulin relaxes bladder via PI3K/AKT/eNOS pathway activation in mucosa: unfolded protein response-dependent insulin resistance as a cause of obesity-associated overactive bladder [J]. *J Physiol*, 2013, 591: 2259-2273.
- [21] Kwon M, Eom J, Kim D, *et al.* Skeletal muscle tissue Trib3 links obesity with insulin resistance by autophagic degradation of AKT2 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48: 1543-1555.
- [22] Nourbakhsh M, Sharifi R, Ghorbanhosseini SS, *et al.* Evaluation of plasma TRIB3 and Sestrin 2 levels in obese and normal-weight children [J]. *Child Obes*, 2017, 13: 409-414.
- [23] Rodrigues Bde A, Pauli LS, DE Souza CT, *et al.* Acute exercise decreases tribbles homolog 3 protein levels in the hypothalamus of obese rats [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2015, 47: 1613-1623.
- [24] Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: from pathophysiology to therapeutics [J]. *Metabolism*, 2019, 92: 82-97.
- [25] Li L, Wang Q, Qin C. Serum myonectin is increased after laparoscopic sleeve gastrectomy [J]. *Ann Clin Biochem*, 2020, 57: 360-364.