

BAJNOK LÁSZLÓ DR., PARAGH GYÖRGY DR.

DEOEC, I. Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere-betegségek Tanszék, Debrecen

LIPID MODULÁLT TRANSZKRIPCIÓS FAKTOROK SZEREPE AZ ENERGIA- HÁZTARTÁS SZABÁLYOZÁSÁBAN

A RETINOID-X-RECEPTOR (RXR), PEROXISZÓMA PROLIFERÁTOR-AKTIVÁLT RECEPTOR (PPAR), „LIVER-X-RECEPTOR” (LXR) ÉS A „STEROL REGULATORY ELEMENT-BINDING PROTEIN” (SREBP) DNS-HEZ KÖTŐDŐ TRANSZKRIPCIÓS FAKTORCSALÁDOK FONTOS SZEREPET JÁTSZANAK A METABOLIKUS SZINDRÓMA PATOMECHANIZMUSÁBAN. AZ RXR, PPAR ÉS LXR AZ RXR-OKKAL DIMERT KÉPEZVE HATNAK, AMI AZ RXR-NAK EGYFAJTA JELINTEGRÁTORI SZEREPET BIZTOSÍT. A PPAR-ALFA LEGFŐBB MŰKÖDÉSE A ZSÍRSAVAK SZÖVETI FELVÉTELÉNEK ÉS LEBONTÁSÁNAK SERKENTÉSE, SZINTÉZISÜK GÁTLÁSA; AGONISTÁI A FIBRÁTOK. A PPAR-GAMMA HATÁSÁRA A SZÖVETI LIPIDEK A ZSÍRSEJTEKBE RENDEZŐDNEK ÁT, A SZÖVETI INZULINÉRZÉKENYSÉG FOKOZÓDIK. A KOMBINÁLT PPAR-ALFA/GAMMA AGONISTÁK ÁLTALÁNOSAN JAVÍTIK A SZÉNHIDRÁT- ÉS ZSÍRANYAGCSERE-ZAVART. AZ LXR-ALFA NÖVELI A REVERZ KOLESZTEROL TRANSPORTOT, DE FOKOZZA A MÁJ LIPOGENEZISÉT IS. AZ SREBP-1C AZ INZULIN EGYIK FŐ HATÁSÁT KÖZVETÍTI, AMINEK SORÁN A TÁPLÁLÉK SZÉNHIDRÁT GLIKOGÉNNÉ ÉS ZSÍRSAVVÁ ALAKUL. AZ SREBP-1C ÉS A PPAR-ALFA ANTAGONISTA HATÁSÚAK. AZ SREBP-2 HATÁSÁRA FOKOZÓDIK A KOLESZTEROL-SZINTÉZIS ÉS -FELVÉTEL. ENNEK NETTÓ HATÁSA AZ LDL-SZINT CSÖKKENÉSE (ÍGY HATNAK A STATINOK IS).

KULCSSZAVAK: METABOLIKUS SZINDRÓMA, INZULINREZISZTENCIA, LIPIDANYAGCSERE, JELÁTVITELI MECHANIZMUSOK, TRANSZKRIPCIÓS FAKTOROK

LIPID-REGULATED TRANSCRIPTIONAL FACTORS IN THE CARBOHYDRATE AND LIPID METABOLISM. THE RETINOIDE-X RECEPTOR (RXR), PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTOR (PPAR), LIVER X RECEPTOR (LXR) AND STEROL REGULATORY ELEMENT-BINDING PROTEIN (SREBP) DNA BINDING TRANSCRIPTIONAL FACTORS PLAY A ROLE IN THE PATHOGENESIS OF METABOLIC SYNDROME. THE COMMON FEATURE OF RXR, PPAR AND LXR IS THAT THEY ACT IN FORMING DIMERS WITH THE RXRS, ENABLING THE RXR BEING A HETERODIMERIC INTEGRATOR. PPAR-ALFA INCREASES THE UPTAKE AND OXIDATION OF FATTY ACIDS, AND BLOCKS THEIR SYNTHESIS; THEIR AGONISTS ARE THE FIBRATE DERIVATES. PPAR-GAMMA STIMULATES THE LIPID REDISTRIBUTION INTO THE FAT CELLS, AND INCREASE THE INSULIN SENSITIVITY OF TISSUES. THE COMBINED PPAR-ALFA/GAMMA AGONISTS GENERALLY AMELIORATE THE ABNORMALITY BOTH OF CARBOHYDRATE AND LIPID METABOLISM. THE LXR-ALFA ENHANCES BOTH THE REVERSE CHOLESTEROL TRANSPORT AND THE LIPOGENESIS IN THE LIVER. THE SREBP-1C MEDIATES ONE OF THE MAIN EFFECT OF INSULIN BY WHICH THE INGESTED ENERGY FROM CARBOHYDRATES IS STORED IN GLYCOGEN AND, IN LARGER PORTION, THROUGH THE FATTY ACID SYNTHESIS IN TRIGLICERIDES. THE SREBP-1C AND PPAR-ALFA HAVE ANTAGONIST EFFECT. THE SREBP-2 INCREASES BOTH THE SYNTHESIS OF CHOLESTEROL AND ITS LDL RECEPTOR MEDIATED UPTAKE. THE NET EFFECT OF THESE PROCESSES IS THE DECREASE OF SERUM LDL LEVEL (THE STATINS ACT THIS WAY).

KULCSSZAVAK: METABOLIC SYNDROME, INSULIN SENSITIVITY, LIPID METABOLISM, SIGNALINGS, TRANSCRIPTIONAL FACTORS

Az utóbbi időben egyre teljesebb képet tudunk alkotni a metabolikus szindróma kialakulási mechanizmusáról. Az is tisztázódik, hogy a különböző lipidek által szabályozott jelátviteli utak fontos szerepet játszanak a szindróma összetevőinek – így az inzulinrezisztencia, lipoprotein abnormalitások, az ateroszklerózis során az érfalban lejátszódó folyamatok – patomechanizmusában. Jelen munkánkban ezen, lipidek által szabályozott jelátviteli utak közül a retinoid-X-receptor (RXR), peroxiszóma proliferátor-aktivált receptor (PPAR) „Liver X receptor” (LXR) és a „sterol regulatory element-binding protein” (SREBP) DNS-hez kötődő transzkripció faktor családot ismertetjük. Ezen jelátviteli utak között lényeges kölcsönhatások vannak és tényleges hatásuk számos egyéb jelátviteli út aktuális aktivitásának az eredményeként jelenik meg. Ezért tárgyaljuk őket együtt, összefoglalóan. Fontosságukat jelzi a nagyszámú és jelenleg is növekvő mennyiségű publikáció is: 2000-ben 825, 2002-ben 1518 közlemény foglalkozott ezen témákkal. A RXR, a PPAR és LXR transzkripció faktorcsaládok a magreceptorok ún. örökbefogadott árva receptorainak a nagyobb családjába tartoznak, amelyeknek a ligandjai lipidtermészetű anyagok és receptoraffinitásuk lényegesen kisebb a hagyományos endokrin – szteroid, illetve trijódthyronin – receptorokhoz képest. Működésük alapvető a hormonok és tápanyagok általi komplex szabályozásban, az állandóan változó külső és belső környezet, (tápanyagellátás, biológiai funkciók, stressz-helyzetek) jelentette kihívásokhoz való adekvát metabolikus alkalmazkodásban. Alacsony ligandkötő affinitásuk lehetővé teszi, hogy a sejten az intermedier anyagcsere során nagy koncentrációban lévő lipidszármarékok összetételét érzékeljék, egyfajta integratív működést kifejtve. Egy másik szterolérzékelő transzkripció család az SREBP, amelynek tagjai nem közvetlenül kötik a lipideket, mint ligandokat, hanem közreműködő fehérjéken keresztül történik meg a szterol mediálta negatív szabályozásuk.

A RETINOID-X-RECEPTOROK (RXR)

Az RXR-oknak alfa, béta és gamma ismert formája van. Ligandjuk a 9 cisz-

retinoidsav. Önmagukkal homo-, illetve a többi formával heterodimert képezve hatnak. A többi magreceptorok is közös jellemzője, hogy az RXR-okkal heterodimert képezve befolyásolják a célgének átíródását, amit koaktivátorok és korepresszorok is modulálnak. Ez az RXR-nak jelintegrátori szerepet biztosít (1). Ennek jellemző példája a máj, ahol a későbbiekben ismertetendő LXR-alfa és PPAR-alfa kölcsönös gátló hatásban vannak egymással, részben az RXR-alfa kötését folyó versengés formájában (2). A makrofágokban a PPAR és LXR családok viszont hierarchikus serkentő viszonyban vannak egymással (az LXR-ok a bizonyos oxLDL-ek által aktivált PPAR-októl disztálisan vannak a jelátviteli úton) (5). Az RXR-alfa agonisták makrofágokban aktiválják ezt a PPAR-LXR tengelyt, ami a reverz koleszterol transzportot fokozva antiateroszklerotikus hatású (4).

A PEROXISZÓMA PROLIFERÁTOR-AKTIVÁLT RECEPTOROK (PPAR)

A peroxiszóma proliferátor-aktivált receptorok (PPAR) az RXR-alfa-val heterodimert képezve modulálják a promoterükben „PPAR response element” (PPRE)-et tartalmazó gének átíródását. A PPAR-alfa expressziója a májban, szívben, vesében és barna zsírszövetben kifejezett, a bélben, vázizmokban, thymusban, herében mérsékelt. Természetes ligandjai a különböző zsírsavak. A PPAR-alfa ligandkötő része meglehetősen tág, ami a potenciális ligandok széles választékának nyújt kötődési lehetőséget. Ez magyarázhatja a mesterséges ligandjainak, a fibrátoknak az eltérő hatását is. A PPAR-alfa azon gének működését fokozza, amelyek a zsírsavak felvételében, peroxidációjában, valamint a ketontest szintézisében vesznek részt. Emellett – az előzőeknek megfelelően – gátolja a lipogenezis fokozásában közreműködő – későbbiekben tárgyal – LXR-alfa transzkripció hatását. Ennek hatására csökken a triglicerid – és ezáltal az Apo-B tartalmú lipoproteinek – szintézise a májban. A perifériás szövetekben a zsírsavhasznosítás első lépése a lipoproteinlipáz (LPL) tevékenysége, ami a trigliceridekből lehasítja a zsírsavakat lehetővé téve ezek bejutását a

kérdéses szövetbe. Az Apo-CIII ezt a folyamatot gátolja, csakúgy, mint a különösen aterogén trigliceridben dús lipoproteinek (TRL) maradékainak LDL-receptor általi visszavételét. Mindez a TRL clearance-t nagyban lassítja. Az ApoC-III szintje elhízásban fokozódik (5). Egészségeseken ennek nagyrésze a HDL-hez, míg hypertriglyceridaemia esetén a TRL-hez kötött (6). Emellett az izmok inzulinrezisztenciája is csökkenti a helyi LPL aktivitást, ami fokozza az aterogén dyslipidaemiát. A PPAR-alfa viszont fokozza az LPL tevékenységet, mégpedig mind közvetlenül, az enzim szöveti expressziójának fokozásával, mind közvetve, az ApoCIII hepatikus expressziójának csökkentésével. Emellett a reverz koleszterol transzport fokozása a fibrátok egyik fontos pozitív hatása, ami elsősorban az Apo-A szintézisének és katabolizmusának fokozása révén valósul meg (7).

A PPAR-alfa hepatikus expressziója fokozódik zsírsavak és glükokortikoidok hatására, valamint 1-es típusú diabétesz állatmodellben, csökkent viszont inzulin hatására és inzulinrezisztencia szindrómában (8). Ez amellett szól, hogy a hyperinsulinaemiának a májra gyakorolt hatása jelentős szerepet játszik az inzulinrezisztencia szindrómára jellemző dyslipidaemia patomechanizmusában (9). Ezzel magyarázható a fibrátok kedvező hatása diabéteszben (10). Másrészt arra hívja fel a figyelmet, hogy az inzulin hiányos májban észlelt, feltehetően kompenzatórikus PPAR-alfa/RXR emelkedés (11) – és ezzel párhuzamos, későbbiekben tárgyal SREBP-1c csökkenés – nem képes ellensúlyozni az inzulinhiányos lipidanyagcsere-zavart.

A HMG-CoA redukáz gátlók fokozzák a PPAR-alfa expresszióját (12), csakúgy, mint a transzkripció aktivitását (13). Ez utóbbi hatás feltételezhetően a statinok Rho jelátviteli útra gyakorolt gátlásával kapcsolatos. Ez magyarázza ezen szerek HDL emelő hatását, de a pleiotrop hatásukhoz is hozzájárulhat (14). Számos kísérletes adat van arra vonatkozóan, hogy a PPAR-alfa általános, lipidanyagcsere gyakorolt hatásán túl, az ateroszklerózist pleiotrop módon, közvetlenül is előnyösen befolyásolja, az érfali gyulladás szereplőinek (NF-kappaB, iNOS, IL-6 COX-2, stb.) a gátlásával. Meg kell jelezni azonban, hogy ezzel ellentétes

kísérleti adatok is ismertek (15). Emellett a PPAR-alfa az atero-trombotikus folyamatot is előnyösen befolyásolja a fibrinogén, PAI-1, szöveti faktor, endothelinszint csökkentése révén (16). A PPAR-alfa agonisták csökkentik az izmok lipidtartalmát (17) és fokozzák az izmok inzulin érzékenységét. Ennek tükrében viszont nehezen magyarázható, hogy a PPAR-alfa aktív szerepet látszik játszani a „nyugati típusú” táplálkozás mellett kialakuló inzulinrezisztenciában (18, 19) és hiánya javítja az inzulinrezisztenciát és az ateroszklerózist. A PPAR-alfa LDL-koleszterolcsökkentő hatását mérsékelheti, hogy fokozza a HMG-CoA-szintetáz szintjét (20). Talán ez a kétarcúságot sejtető ellentmondásosság magyarázza, hogy a fibrátokkal eddig végzett kemény végpontos vizsgálatok (VA-HIT, BIP) nem hoztak olyan átütő erejű eredményeket, mint a statinok. A folyó FIELD vizsgálat eredményei különösen érdekes ilyen szempontból.

A PPAR-gamma legkifejezettebben a zsírszövetben expresszálódik, aminek a differenciálódásában és zsírraktározó működésében alapvető fontosságú, kisebb mértékben a colonban és makrofágokban, és minimálisan az izmokban. Működését úgy lehetnek összefoglalni, hogy hatására a szövetekben felhalmozódó lipidek a zsírsejtekbe rendeződnek át, miközben a szövetek inzulinnal szembeni érzékenysége fokozódik. Transzkripció szinten a legfontosabb szabályozója az inzulin, aminek az egyik hatása, hogy – későbbiekben tárgyalt SREBP-1c/ADD-1 transzkripció faktoron keresztül – fokozza a PPAR-gamma expresszióját. Természetes ligandjai bizonyos eikozanoidok lehetnek (PGJ2), míg mesterséges ligandjai a thiazolidindion (TZD) típusú antidiabetikumok (pl. a rosiglitazon, pioglitazon), amelyek fokozzák az izmok- és máj inzulinérzékenységét. Hasonló mechanizmussal fokozhatják a többszörösen telítetlen zsírsavak (PUFA) is az inzulinérzékenységet (21). Ezen hatások részben közvetlenül az izmok PPAR-gamma-ján keresztül érvényesülhetnek, részben mivel a zsírsejtek által termelt, inzulinhatást moduláló mediátorok elválasztásának elhízásra jellemző kóros változását javítják. Ezen mediátorok közül talán a számos pozitív hatással rendelkező adiponektin (szinonimái: adipoQ, Acrp30, pM1, GBP-28) a legígérete-

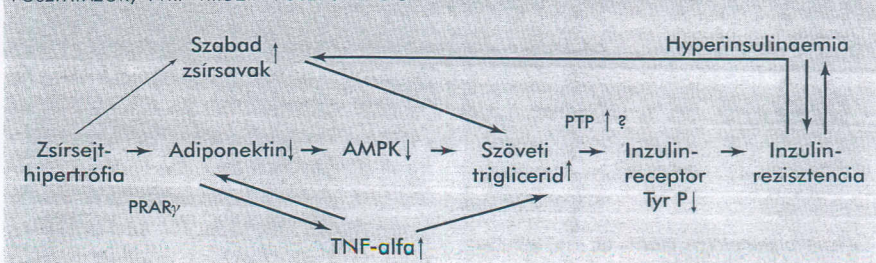
sebb, mert ezzel különböző állapotokban sikeres terápiás intervenciót is végre lehetett hajtani (22). Ez az egyetlen ismert olyan zsírszöveti mediátor, aminek a szintje csökken elhízásban (főleg annak visceralis formájával van negatív korrelációban (23). Szintje alacsonyabb férfiakban, 2-es típusú diabéteszben, hipertóniában, dyslipidaemiában, iszkémiás szívbetegségben is. Génjének bizonyos polimorfizmusa és a 2-es típusú diabétesz között is találtak korrelációt. Az adiponektin szintjét csökkentik a glükokortikoidok, tesztoszteron, inzulin, béta-adrenerg agonisták és a TNF-alfa is, míg TZD-k és fogyókúra fokozza. Az adiponektin hatására fokozódik az inzulin iránti érzékenység, a szöveti zsírsavoxidáció, ugyanakkor csökken a keringő szabadzsírsav-szint (FFA), valamint a máj-, és izomszövet az intracelluláris trigliceridtartalom. Ezen hatásokért leginkább az 5'-AMP-aktivált proteinkináz (AMPK) aktiválódása lehet a felelős (24). Az adiponektin a TNF-alfa-val (aminek a szintje visceralis elhízásban fokozott) kölcsönös gátlóhatásban vannak (25). Ez fokozhatja az adiponektin jelentős antiateroszklerotikus (26), vaszkuláris pleiotrop hatásait (23). Jogos feltételezni, hogy az adiponektin hatására csökkenő protein-tirozin foszfatáz (PTP) aktivitás a felelős az inzulinreceptor, illetve annak szubsztrátja tirozin foszforilációjának a Stefan és mtsai. által leírt, adiponektin mediálta fokozódásáért (27). Inzulinrezisztenciával társult elhízásban kimutatható a PTP fokozott aktivitása az izmokban (28). Ennek oki szerepére vonatkozóan erős állatkísérletes bizonyítékok vannak (29). A PTP fokozott működése lehet a felelős a központi idegrendszer elhízásban tapasztalható leptin rezisztenciájáért is (30), ami azzal jár, hogy a normális

leptinszint nem tudja megfelelően kifejteni az étvágyat csökkentő és energia-leadást fokozó hatását. Ezek alapján feltételezhető, hogy az adiponektin-AMPK-PTP negatív tengely a metabolikus szindróma egyik fő mechanizmusát jelenti, egyszerre okozva leptin-, és inzulinrezisztenciát (1. ábra).

Az a tény, hogy az inzulinrezisztencia nem túlságosan súlyos az adiponektinhiányos egerekben (31), ugyanakkor kifejezetten súlyos a PPAR-gamma ligandkötését inaktíváló mutáció esetén arra utal, hogy a PPAR-gamma inzulinérzékenységet fokozó hatásának nem az adiponektin az egyetlen végrehajtója.

A fentiek tükrében paradoxnak tűnhet, hogy a heterozigóta PPAR-gamma -/+ egerek inzulinrezisztenciája nemhogy fokozott, hanem csökkent (32) (a homozigóta PPAR-gamma -/- életképtelenek). Ennek az a magyarázata, hogy mind a csökkent PPAR-gamma működés, mind a TZD hatás a zsírsejt-hipertrófia ellen hat. A metabolikus szindróma kialakulásában a hipertrófiás zsírsejtek alapvető szerepet játszhatnak. A zsírsejtben inzulinrezisztencia alakul ki és arányaiban kórosan megváltoznak a zsírsejtek által elválasztott adipocitokinek (adiponektin, leptin, TNF-alfa, IL-6, stb.) és a keringő FFA-szint is megemelkedik. Az ilyen eltérések létrejöttéhez alapvetően fontos az inzulin jelátviteli út érvényesülése, ami segíti a zsírsejt-hipertrófia kialakulását. A zsírsejtek vonatkozásában szelektíven inzulinreceptor-hiányos egerek ugyanis védettek az elhízással és diabétesz szemben (33). A zsírsejtek inzulinrezisztenciája inkább egy önvédelmi mechanizmus lehet, ami véd a további elhízás kialakulásától. Amennyiben azonban a zsírsejtek inzulinrezisztenciája csak részleges, a foszfo-

1. ÁBRA: A ZSÍRSEJT-HIPERTRÓFIA INZULINREZISZTENCIÁHOZ VEZETŐ PATOMECHANIZMUSÁNAK FELTÉTELEZETT MODELLJE
PPAR PEROXISZÓMA PROLIFERÁTOR-AKTIVÁLT RECEPTOR, AMPK AMP-KINÁZ, PTP PROTEIN-TIROZIN FOSZFATÁZOK, TYRP TIROZIN FOSZFORILÁCIÓ



inozítid 3-kináz (PI 3-kináz) útvonalat (jobban) érinti (gátolva az inzulin szenzitív glükóztanszporter, a GLUT-4 aktiválódását), az aktívan maradó mitogén-aktivált proteinkináz (MAPK) útvonalhoz képest, ez következményesen a májban és izmokban kifejezett inzulinrezisztencia kialakulásához vezet (34) (2. ábra). A TZD-k hatására ugyan fokozódik az új zsírséjtképződés, de ezek kisebbek és „egészségesebbek” lesznek és ugyanakkor a hipertrófiás zsírséjtek apoptózis révén elpusztulnak (24). A hipertrófiás zsírséjtek megváltozott metabolikus és hormonális működésének kialakulásában, mint az a későbbiekben ismertetjük, döntő szerepet játszik az SREBP-2.

Makrofágokban a PPAR-ok aktiválásának antiateroszklerotikus nettó hatása van. Egyrészt fokozzák az oxLDL felvételét, másrészt, amint azt a későbbiekben ismertetjük, az LXR-alfa expresszióját. Ez utóbbi a makrofágok koleszterol eltakarító funkciójának, a HDL képződésének a fokozását idézi elő.

Ígéretes szernek tűnnek a kombinált PPAR-alfa/gamma agonisták, amelyek általánosan javítják a szénhidrát- és zsíryanycsere-zavart (35).

A PPAR-delta (vagy más néven béta) gyakorlatilag minden szövetben expresszálódik. Természetes ligandjai a karboprosztaciklinek lehetnek. A VLDL érzékelésén keresztül szabályozhatja a trigliceridszintet. A PPAR-delta hiányos

makrofágok nem alakulnak át ateroszklerotikus habos sejtekké, míg a PPARdelta agonistája jelentősen serkenti az reverz koleszterol transzportot, így a makrofágokból is (36). Ugyanakkor a PPARdelta célzott, zsírszöveti genetikai aktiválása drámai elhízás ellenes hatással rendelkezik.

„LIVER-X-RECEPTOR” (LXR)

A ligand aktivált transzkripció faktorok egy másik családját az LXR-ok (alfa, béta) alkotják. Aktiváló ligandjaik a koleszterolból képződő oxiszterolok. Mint azt az előzőekben részleteztük az RXR családdal heterodimert képezve szabályozzák célgénjeik aktiválódását. Az LXR-alfa expressziója a májban, vesében, zsírszövetben magas, de a bélhámsejtekben és – vélhetően az LXR-béta-val együtt – az aktiválódó makrofágokban is fontos funkciója van.

Az LXR-alfa hatása a májban szerteágazó. Egyrészt növeli a szintjét a HDL rendszeren keresztül megvalósuló reverz koleszterol transzport szereplőinek. Így növeli az Apolipoprotein-E (Apo-E) (37), hepatis lipáz (HL), a foszfolipid- és koleszterol-észter transzfer proteinek (PLTP és CETP), expresszióját, valamint az „ATP-binding cassette transporter G5 és G8” (ABCG 5, 8) rendszeren keresztül fokozza a máj koleszterol kiválasztását. Míg rágcsálókban az LXR-alfa a máj koleszterol 7-alfa-hidroxiláz (CYP7A1) expresszióját, és ezáltal a koleszterol-epesav átalakulást is fokozza, addig úgy tűnik, emberben ez a mechanizmus nem működik. A 7-alfa-hidroxiláz fokozott aktivitása epeképződésre hajlamosít. Mindez rávilágít a koleszterol felszívódást-visszaszívódást gátló ezetimib elvi jelentőségére is (39).

Az LXR-alfa negatív kórélettani hatása, hogy a „sterol regulatory element-binding protein”-1c (SREBP-1c) szintjét növeli, ami a lipogenezis domináns fokozódásával jár. Ez szab elvi korlátot a sok szempontból ígéretes, állatkísérletes modellekben antiateroszklerotikus hatású LXRalfa agonistáknak is (40). Az érfali a habos sejtekben a PPAR-LXR tengely aktiválódása az ABCA1 (3) és Apo-E (41) szintjének emelésével serkenti a naszcens HDL-be történő lipidleadást. A PPARdelta agonisták reverz koleszterol transzport serkentésére gyakorolt előzőekben említett hatása

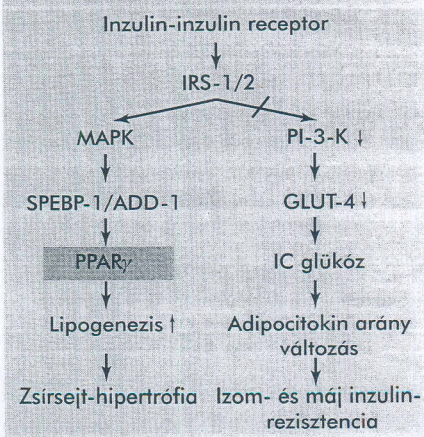
is az ABCA1 szintjének fokozása révén valósul meg (36).

„STEROL REGULATORY ELEMENT-BINDING PROTEINEK” (SREBP TRANSZKRIPCIÓS FAKTOR CSALÁD)

A „Sterol regulatory element-binding proteinek”, az SREBP-1a, 1c, 2 a lipidanyagcsere szabályozásának másik kulcs transzkripció faktor családját alkotják. Közös jellemzőjük, hogy az aktiválódásukat a sejt szteroltartalma negatívan befolyásolja. Az SREBP-k poszttranszlációs aktiválódása úgy történik, hogy az endoplazmatikus retikulum (ER) membránjáról lehasadnak és a Golgi-apparátusba kerülnek, ahol specifikus proteáz hasítás után tudnak a magba transzlokálódni. Ezen folyamatot az SCAP („SREBP cleavage-activating protein”) szabályozza, úgy, hogy szterol molekula jelenlétében gátolni képes az SREBP-k hasítását, míg szterol hiányában lehetővé teszi az SREBP-k hasítható konformációját (42). Figyelemre méltó, hogy a SCAP szterol érzékelő része homológiát mutat egyéb szterol szenzorokkal, így például a HMG-CoA reduktázzal.

Az SREBP-2 a koleszterol anyagcsere úgy szabályozza, hogy – a HMG-CoA szintetáz és HMG-CoA reduktáz, valamint az LDL receptor expressziójának fokozásával – növekedjen az intracelluláris koleszterol készlet. Az SREBP-k valószínűleg a mikroszomális triglicerid transzfer protein (MTP) vezérlésében is fontos szerepet játszanak (43). Ez azért lényeges kérdés, mert alapvetően az MTP végzi az Apo-B tartalmú lipoprotein partikulumok összeszerelését és sejtből történő kiválasztását (44). Ha nem áll rendelkezésre megfelelő mennyiségű triglicerid és/vagy koleszterol/kolesztol-észter a folyamat során, vagy az MTP nem kellően aktív az Apo-B gyorsan degradálódik. A máj inzulinrezisztenciája fokozott MTP szinttel és Apo-B stabilitással jár (45), ami a VLDL túltermelés egyik oka. A visceralis zsírfelszaporodás és/vagy rosszul kontrollált diabétesz következtében kialakuló a szabadzsírsav-szint emelkedése is növeli a máj VLDL kiválasztását. Az MTP a VLDL kilomikron képzésén túlmenően is fontos szerepet játszik a szervezetben. Segít eltávolítani a hypoxiás szívizomsejt-

2. ÁBRA: AZ INZULIN JELÁTVITELI ÚTJÁNAK DISSZOCIÁLT, ASZIMMETRIKUS GÁTLÓDÁSA. A PI 3-K IRÁNY NAGYOBB MÉRTÉKBEN GÁTOLT, MINT A MAPK. IRS INZULINRECEPTOR SZUBSZTRÁT, PI 3-KINÁZ FOSZFOINOZITID 3-KINÁZ, IC INTRACELLULÁRIS, MAPK MITOGÉN-AKTIVÁLT PROTEINKINÁZ, SREBP „STEROL REGULATORY ELEMENT-BINDING PROTEIN”, PPAR PEROXISZÓMA PROLIFERÁTOR-AKTIVÁLT RECEPTOR



tekből a gátolt zsírsav béta-oxidáció miatt felszaporodó triglicideket (46). A zsírsejtekben is fontos szerep jut az SREBP-2-nek, ami, mint mestergén közvetít a hipertrófia és a megváltozott metabolikus és hormonális működések között. Az SREBP-2 fokozódásáért a növekvő méretű intracelluláris zsírcseppek okozta membrán koleszterol depláció a felelős (47).

Az SREBP-1-nek két (alternatív transzkripció) variánsa van, az 1a és 1c, amelyek szöveti megoszlása és funkciója különböző. Az SREBP-1a a gyors proliferációjú szövetek membránjához szükséges koleszterol- és zsírsav szintézisének biztosításáért felelős. Az SREBP-1c expressziója univerzális, de legkifejezettebb a magas zsírsavtartalmú sejtekben (zsíranyagcseréjű sejtekben (zsíranyagcseréjű máj, agy, mellékvese), ahol az a fő hatása, hogy a zsírsavszintézist fokozza. Megjegyzendő, hogy az izomszövetben is számottevő mennyiségben kimutatható (48). Az SREBP-1c aktivitásának szabályozásában résztvevő ismert tényezőket sémásan a 3. ábrán tüntettük fel. Az SREBP-1c az inzulin egyik fő hatását közvetíti, az elfogyasztott energiahordozók raktározását segíti, abban a folyamatban, amelyben a cukrok részben glikogénné, részben trigliceriddé alakulnak. Ennek egyik eleme, hogy fokozza a glükokináz (GK) enzim expresszióját ami első lépése a glükóz

glikogén formájában való raktározásának éppúgy, mint a zsírsavvá történő átalakításának (4. ábra). A cukrok szénatomjának zsírsavban történő tárolása – az SREBP-1c által aktivált – glikolízis és lipogenezis együttes eredményeként valósul meg. Ezen energiaátalakulási folyamatok sebességét a táplálék szénhidrát tartalma a „carbohydrate response element binding protein” (ChREBP) segítségével fokozza (49). A fruktóz a lipogenezis fokozása mellett a vér triglicerid clearance-t is csökkenti és különösen gyakran okoz inzulinrezisztenciát (45). Ezen állapotra jellemző a PPAR-alfa alacsony és az SREBP-1c magas aktivitása. Ennek megfelelően ezen metabolikus szindróma modell összetevőit a fenofibrát előnyösen befolyásolja (50). Ezt támasztják alá *Guerre-Millo* és *mt sai* eredményei is. A hatás bonyolultságát jelzi az, hogy gemfibrozilal végzett humán diabétesz kísérletekben az előzővel ellentétes eredményt mutattak ki (51).

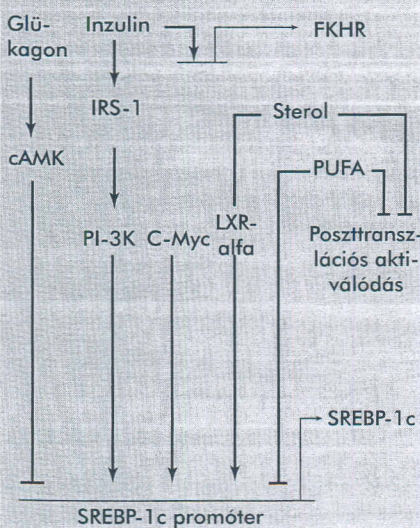
A lipogenezis fokozódásával egyidejűleg az ellentétes irányú folyamat, a glükoneogenezis csökken. Ennek vezérlésében is közreműködik az SREBP-1c, a szintén inzulin által aktivált másik transzkripció faktor családdal, a „forkhead-related proteinekkel”

(FKHR) együttműködve. A c-Myc transzkripció faktor ezen hatásokat additív módon fokozza, ami in vivo is fontos lehet a glükóz hasznosítás és raktározás szempontjából. Hatására a diabéteszes rágcsálók májának energiaházartása jelentősen javul (11). A kép teljesebbé tételéhez megemlítjük, hogy a PPAR-alfa és a – szintén táplálkozási és hormonális hatások befolyása alatt álló – hepatocytá nukleáris faktor 3 gamma (HNF-3gamma) a glükoneogenezist ellentétesen szabályozza, serkenti.

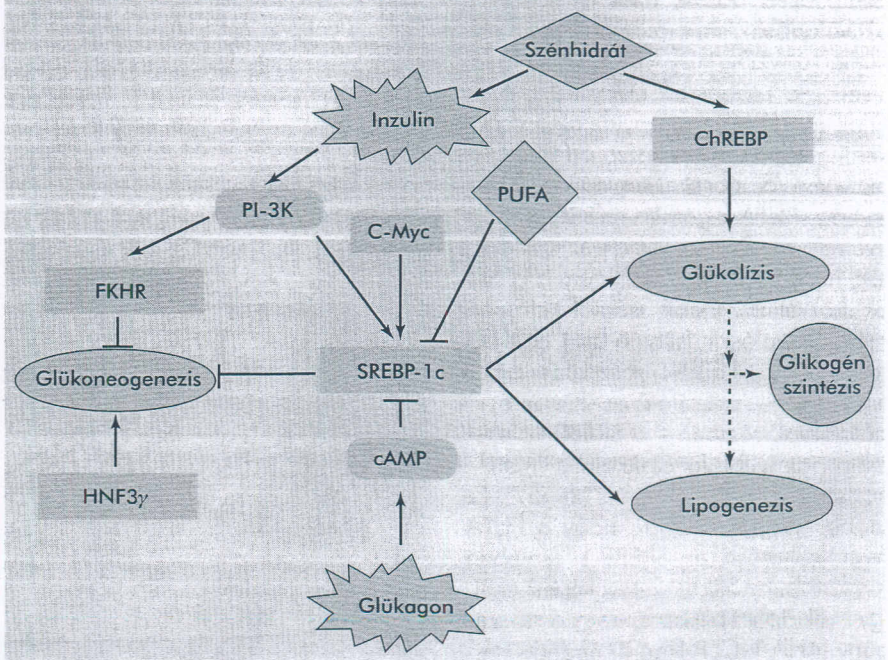
Az SREBP-1c raktározó funkcióját az teszi teljessé, hogy növeli mind a zsírsejtek raktározó képességét (PPAR-gammán keresztül), mind az új zsírsejtek számát (innen a SREBP-1c másik neve az adipocytá determinációs és differenciálódási faktor-1 – ADD-1. Negatív visszacsatolás irányába hat az, hogy az SREBP-1c/ADD-1 emeli a leptinszintet (52).

A SREBP-1c aktív formájának magbéli felhalmozódása az inzulin adása után 2 órával alakul ki, ami egyfajta posztprandiális hatást biztosít (53), biztosítva a nyersanyagot az ilyenkor növekvő VLDL elválasztáshoz. A „snackelés” okozta tartós hyperinsulinæmia ilyen módon okozhatja a máj „zsírgyárrá” alakulását.

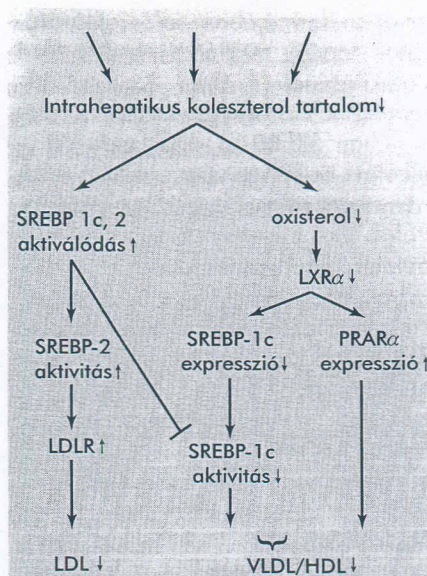
3. ÁBRA: A MÁJ SREBP-1C AKTIVITÁSÁNAK SZABÁLYOZÁSÁBAN RÉSZTVEVŐ ISMERT SERKENTŐ ÉS GÁTLÓ TÉNYEZŐK
SREBP „STEROL REGULATORY ELEMENT-BINDING PROTEIN”, IRS INZULINRECEPTOR SZUBSTRÁT, PI 3-KINÁZ FOSZFOINOZITID 3-KINÁZ, FKHR „FORKHEAD-RELATED PROTEINEK”, LXR „LIVER-X-RECEPTOR”, PUFA TÖBBSZÖRÖSEN TELÍTETLEN ZSÍRSAVAK



4. ÁBRA: A MÁJ ENERGIAHORDOZÓ ÁTALAKÍTÁSI FOLYAMATÁNAK SZABÁLYOZÁSA SERKENTŐ ÉS GÁTLÓ HATÁSOK RÉVÉN. A FOLYAMATOKAT OVÁLIS MEZŐBEN, AZ ENERGIAHORDOZÓKAT ROMBUSZBAN, A HORMONOKAT CSILLAGBAN, A TRANZKRIPCIÓS FAKTOROKAT TÉGLALAPBAN, A KÖZTES HÍRVIVŐKET PEDIG NYOLCSZÖGBEN TÜNTETTÜK FEL SREBP „STEROL REGULATORY ELEMENT-BINDING PROTEIN”, IRS INZULINRECEPTOR SZUBSTRÁT, PI 3-KINÁZ FOSZFOINOZITID 3-KINÁZ, FKHR „FORKHEAD-RELATED PROTEINEK”, LXR „LIVER-X-RECEPTOR”, PUFA TÖBBSZÖRÖSEN TELÍTETLEN ZSÍRSAVAK, CHREBP „CARBOHYDRATE RESPONSE ELEMENT BINDING PROTEIN”, HNF3-GAMMA HEPATOCYTA NUKLEÁRIS FAKTOR 3-GAMMA



Az SREBP-ek is jelintegrátor szerepet játszanak, amennyiben aktiválódásuk szabályozásában különböző lipidek és hormonok játszanak szerepet. Az SREBP-1c inkább a szénhidrátháztartás állapota szerint szabályozott, mint a koleszterolé által (52). Az SREBP-1c transzkripció szintű szabályozásában az inzulinnek van alapvető serkentő hatása. Ez a PI 3-kináz jelátviteli úton keresztül valósul meg, mivel a MAPK szerepe valószínűleg nem jelentős (53). Megjegyzendő, hogy a máj SREBP-1a és -2 szabályozásában az inzulin szerepe elhanyagolható lehet (54). Ez magyarázhatja azt is, hogy a szénhidrátdús táplálkozás az SREBP-1c magban való felhalmozódását sokkal jobban fokozza, mint az SREBP-2 esetében (55). Az SREBP-1c transzkripcióját – az SREBP-2-vel ellentétben – azonban az LXR-alfa ligandjával is szolgáló oxiszteolok is fokozzák. Ezzel ellentétes, gátló hatása van a cAMP szintet emelő kontrainzuláris hormonoknak. A szterolok mindkét SREBP posztranszlációs aktiválódását gátolják, az -1c esetében ezek oxiszteol származéka transzkripció szinten – az LXR-alfán keresztül – serkentő hatású is. Teleológikusan úgy is fogalmazhatnánk, hogy a máj a felesleges koleszteroltól olyan módon is igyekszik megszabadulni, hogy a trigliceridképzést relatíve fokozottan tartva annak mennyiségét a koleszterol raktár nagyságához növeli, így biztosítva a megfelelő ütemű VLDL összeszerelést. A máj gyógyszeres (például statin okozta) koleszterol depléciójának nettó hatása pedig azért pozitív, mert az SREBP-2 aktiválódása miatt csökkenő az LDL-szintet a VLDL/HDL arány csökkenés kíséri. Az utóbbi az LXR-alfa gátlása miatt jön létre, ami egyidejűleg csökkenti SREBP-1c és fokozza a PPAR-alfa aktivitást (5. ábra). Megjegyzendő az is, hogy PUFA is gátolja az SREBP-k aktiválódását. Bár korábban azt gondolták, hogy a PUFA hatását nem a PPAR-ok közvetítik, újabb adatok alapján mégis ez valószínűsíthető (56). A PUFA részben az SREBP-k posztranszlációs érésének – szterolokhoz hasonló – gátlásával, részben – a SREBP-1c esetében, az LXR-alfa blokkolása miatt – transzkripcionális szinten is hat (57). Ez utóbbi magyarázhatja, hogy a PUFA negatív hatása az SREBP-1 esetében tartósabb, az SREBP-2-hez képest (58). Így válik érthetővé az is, hogy a zsírszegény (AHA/NCEP Step II) étrend – mi-



5. ÁBRA: AZ INTRAHEPATIKUS KOLESZTEROL TARTALOM ÁLTAL BEFOLYÁSOLT TRANZKRIPCIÓS FAKTOROK ÉS AZOK HATÁSA A PLAZMA LIPIDEKRE SREBP „STEROL REGULATORY ELEMENT-BINDING PROTEIN”, LXR „LIVER-X-RECEPTOR”, LDLR LDL-RECEPTOR

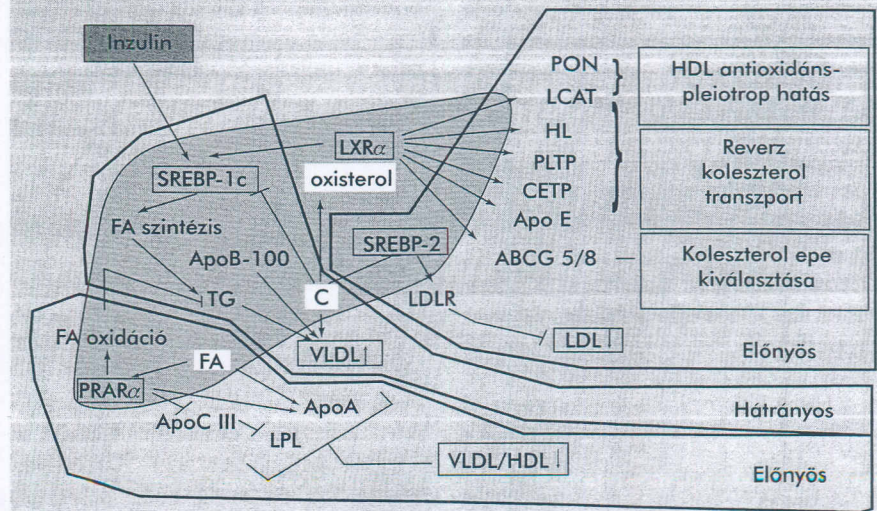
közben az LDL eredetű hypercholesterolaemiát csökkenti – miért emeli a vér triglicerid és csökkenti a HDL-koleszterol szintjét (59). Az SREBP-1c és -2 eltérő szterol-mediálta szabályozását lehet potenciálisan kihasználni a szterolok szenzorhoz való kötődését gátló – és ezáltal a SREBP aktiválódását serkentő – új gyógyszerekkel is, például a LY295427 (60) alkalmazásával. Mint azt a korábbiakban tárgyaltuk, a májban a PPAR-alfa gátlólag hat a LXR-

alfa-SREBP-1c tengelyre, ami hozzájárul a PPAR-alfa ligandok (fibrátok) antilipidémiás hatásához. Fontos adalék az is, hogy az SREBP-1c a béta-sejtekben glükolipotoxikus hatást közvetít. Összefoglalásként a 6. ábrán tüntettük fel az egyes lipid vezérelte transzkripció faktorok kórélettani hatásait a máj esetében.

KÖVETKEZTETÉSEK

Az elmúlt években számos ismeret gyűlt össze a referátum keretében ismertetett szabályozási utakra vonatkozóan. Ezekből alapvetően koherens modelleket lehet kidolgozni. A tárgyalt transzkripció faktorok kapcsolatot teremtenek a szénhidrát és lipidanyagcsere, valamint az egyes szervrendszerek között. Metabolikus hatásuk részben közvetlenül, részben közvetve, a hormonális (endokrin, parakrin, autokrin) milió befolyásolásán keresztül érvényesül. Emellett az érfali ateroszklerotikus gyulladást közvetlenül is, pleiotrop módon befolyásolják. Egy adott jelátviteli út hatása is lehet ellentétes irányú és a konkrét történések a szabályozási folyamatok eredőjeként jelennek meg. Kirajzolódik egy szövevényes, összetett szabályozott rendszer, amelynek több pontján ellentmondás is mutatkozik és számos nyitott kérdés is megfogalmazódik. Mindamelllett több további ígéretes gyógyszer lehetősége is kibontakozik.

6. ÁBRA: A MÁJ INZULIN ÉS LIPIDEK ÁLTAL VEZÉRELT TRANZKRIPCIÓS FAKTORAI ÁLTAL KÖZVETÍTETT SERKENTŐ ÉS GÁTLÓ HATÁSOK KOMPLEX RENDSZERE ÉS ANNAK HATÁSA AZ ÁLTALÁNOS ZSÍRANYAGCSERE VONATKOZÁSÁBAN FA ZSÍRSAY, TG TRIGLICERID, C KOLESZTEROL, LDLR LDL-RECEPTOR, PLTP: FOSZFOLIPID TRANSZFER PROTEIN, CETP KOLESZTEROL ÉSZTER TRANSZFER PROTEIN, PON PARAOXONÁZ, LCAT LECITIN: KOLESZTEROL TRANSZFER PROTEIN, HL HEPATIKUS LIPÁZ, ABCA1, G5, 8 „ATP-BINDING CASSETTE TRANSPORTER” A1, G5 ÉS G8, ApoA, B-100, CIII, EAPOLIPROTEINA, B-100, CIII, E5



IRODALOM

1. Wan YJ, An D, Cai Y, et al. Hepatocyte-specific mutation establishes retinoid X receptor alpha as a heterodimeric integrator of multiple physiological processes in the liver. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 4436–4444.
2. Ide T, Shimano H, Yoshikawa T, et al. Cross-talk between peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha and liver X receptor (LXR) in nutritional regulation of fatty acid metabolism. *Mol Endocrinol* 2003; 17: 1255–67.
3. Chawla A, Boisvert WA, Lee CH, et al. A PPARgamma-LXR-ABCA1 pathway in macrophages is involved in cholesterol efflux and atherogenesis. *Mol Cell* 2001; 7: 161–171.
4. Claudel T, Leibowitz MD, Fievet C, et al. Reduction of atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice by activation of the retinoid X receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 2610–2615.
5. Mekki N, Christofilis MA, Charbonnier M, et al. Influence of obesity and body fat distribution on postprandial lipemia and triglyceride-rich lipoproteins in adult women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 184–191.
6. Fredenrich A, Giroux LM, Tremblay M, et al. Plasma lipoprotein distribution of apoC-III in normolipidemic and hypertriglyceridemic subjects. *J Lipid Res* 1997; 38: 1421–1432.
7. Vu-Dac N, Schoonjans K, Kosykh V, et al. Fibrates increase human apolipoprotein A-II expression through activation of the peroxisome proliferator-activated receptor. *J Clin Invest* 1995; 96: 741–750.
8. Torra IP, Chinetti G, Duval C, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12: 245–254.
9. Lewis GF, Steiner G. Acute effects of insulin in the control of VLDL production in humans. *Diabetes Care* 1996; 19: 390–393.
10. DAIS. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes. *Lancet* 2001; 357: 905–910.
11. Riv E, Ferré T, Mas A, et al. Overexpression of c-myc in diabetic mice restores altered expression of the transcription factor genes that regulate liver metabolism. *Biochem J* 2002; 368: 931–937.
12. Roglans N, Sanguino E, Peris C, et al. Atorvastatin treatment induced peroxisome proliferator-activated receptor alpha expression and decreased plasma nonesterified fatty acids and liver triglyceride in fructose-fed rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 232–239.
13. Martin G, Duez H, Blanquart C, et al. Statin-induced inhibition of the Rho-signaling pathway activates PPARalpha and induces HDL apoA-I. *J Clin Invest* 2001; 107: 1423–32.
14. Inoue I, Goto S, Mizotani K, et al. Lipophilic HMG-CoA reductase inhibitor has an anti-inflammatory effect: reduction of mRNA levels for interleukin-1beta, interleukin-6, cyclooxygenase-2, and p22phox by regulation of peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) in primary endothelial cells. *Life Sci* 2000; 67: 863–876.
15. Lee H, Shi W, Tontonoz P, Wang S, et al. Role for peroxisome proliferator-activated receptor alpha in oxidized phospholipid-induced synthesis of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 by endothelial cells. *Circ Res* 2000; 87: 516–521.
16. Neve BP, Carseaux D, Chinetti G, et al. PPARalpha Agonists Inhibit Tissue Factor Expression in Human Monocytes and Macrophages. *Circulation* 2001; 103: 207–212.
17. Ye JM, Doyle PJ, Iglesias MA, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-alpha activation lowers muscle lipids and improves insulin sensitivity in high fat-fed rats: comparison with PPAR-gamma activation. *Diabetes* 2001; 50: 411–417.
18. Tordjman K, Bernal-Mizrachi C, Zeman L, et al. PPARalpha deficiency reduces insulin resistance and atherosclerosis in apoE-null mice. *J Clin Invest* 2001; 107: 1025–1034.
19. Guerre-Millo M, Rouault C, Poulain P, et al. PPAR-alpha-null mice are protected from high-fat diet-induced insulin resistance. *Diabetes* 2001; 50: 2809–2814.
20. Casals N, Roca N, Guerrero M, et al. Regulation of the expression of the mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase gene. *Biochem J* 1992; 283 (Pt 1): 261–264.
21. Houseknecht KL, Vanden Heuvel JP, Moya-Camarena SY, et al. Dietary conjugated linoleic acid normalizes impaired glucose tolerance in the Zucker diabetic fatty fa/fa rat. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 247: 911.
22. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipotrophy and obesity. *Nat Med* 2001; 7: 941–946.
23. Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 293–300.
24. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002; 8: 1288–1295.
25. Ruan H, Miles PD, Ladd CM, et al. Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor-alpha. *Diabetes* 2002; 51: 3176–3188.
26. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem* 2003; 278: 2461–2468.
27. Stefan N, Vozarova B, Funahashi T, et al. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2002; 51: 1884–1888.
28. Ahmad F, Azevedo JL, Cortright R, et al. Alterations in skeletal muscle protein-tyrosine phosphatase activity and expression in insulin-resistant human obesity and diabetes. *J Clin Invest* 1997; 100: 449–458.
29. Zabolotny JM, Kim YB, Peroni OD, et al. Overexpression of the IAR protein-tyrosine phosphatase in muscle causes insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 5187–92.
30. Zabolotny JM, Bence-Hanulec KK, Stricker-Krongrad A, et al. PTP1B regulates leptin signal transduction in vivo. *Dev Cell* 2002; 2: 489–495.
31. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The mechanisms by which both heterozygous PPAR-gamma deficiency and PPAR-gamma agonist improve insulin resistance. *J Biol Chem* 2001; 276: 41245–41254.
32. Kubota N, Terazuchi Y, Miki H, et al. PPAR gamma mediates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and insulin resistance. *Mol Cell* 1999; 4: 597–609.
33. Blüher M, Michael MD, Peroni OD, et al. Adipose tissue selective insulin receptor knockout protects against obesity and obesity-related glucose intolerance. *Dev Cell* 2002; 3: 25–38.
34. Abel ED, Peroni O, Kim JK, et al. Adipose-selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver. *Nature* 2001; 409: 672–673.
35. Ye JM, Iglesias MA, Watson DG, et al. PPARalpha/gamma roglinitar eliminates fatty liver and enhances insulin action in fat-fed rats in the absence of hepatomegaly. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284: E 531–540.
36. Oliver WR Jr, Shenk JL, Snaith MR, et al. A selective peroxisome proliferator-activated receptor delta agonist promotes reverse cholesterol transport. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 5306–11.
37. Curtiss LK, Boisvert WA. Apolipoprotein E and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11: 243–251.
38. Agellon LB, Drover VA, Cheema SK, et al. Dietary cholesterol fails to stimulate the human cholesterol 7alpha-hydroxylase gene (CYP7A1) in transgenic mice. *J Biol Chem* 2002; 277: 20131–20134.
39. Joseph SB, McKilligan E, Pei L, et al. Synthetic LXR ligand inhibits the development of atherosclerosis in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 7604–7609.
40. Linton MF, Atkinson JB, Fazio S. Prevention of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice by bone marrow transplantation. *Science* 1995; 267: 1034–1037.
41. Fazio S, Babaev VR, Murray AB, et al. Increased atherosclerosis in mice reconstituted with apolipoprotein E null macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 4647–4652.
42. Yang T, Espenshade PJ, Wright ME, et al. Crucial step in cholesterol homeostasis. *Cell* 2002; 110: 489–500.
43. Sato R, Miyamoto W, Inoue J, et al. Sterol regulatory element-binding protein negatively regulates microsomal triglyceride transfer protein gene transcription. *J Biol Chem* 1999; 274: 24714–24720.
44. White DA, Bennett AJ, Billett MA, et al. The assembly of triacylglycerol-rich lipoproteins. *Br J Nutr* 1998; 80: 219–229.
45. Toghiani G, Carpentier A, Van Iderstine SC, et al. Mechanisms of hepatic very low density lipoprotein overproduction in insulin resistance. *J Biol Chem* 2000; 275: 8416–8425.
46. Nielsen LB, Perko M, Arendrup H, et al. Microsomal triglyceride transfer protein gene expression and triglyceride accumulation in hypoxic human hearts. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 1: 22.
47. Le Lay S, Krief S, Farnier C, et al. Cholesterol, a cell size-dependent signal that regulates glucose metabolism and gene expression in adipocytes. *J Biol Chem* 2001; 276: 16904–16910.
48. Duceau PH, Perretti N, Laville M, et al. Regulation by insulin of gene expression in human skeletal muscle and adipose tissue. Evidence for specific defects in type 2 diabetes. *Diabetes* 2001; 50: 1134–1142.
49. Yamashita H, Takenoshita M, Sakurai M, et al. A glucose-responsive transcription factor that regulates carbohydrate metabolism in the liver. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 9116–9121.
50. Nagai Y, Nishio Y, Nakamura T, et al. Amelioration of high fructose-induced metabolic derangements by activation of PPARalpha. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282: E 1180–1190.
51. Whitelaw DC, Smith JM, Nattress M. Effects of gemfibrozil on insulin resistance to fat metabolism in subjects with type 2 diabetes and hypertriglyceridaemia. *Diabetes Obes Metab* 2002; 4: 187–194.
52. Kim JB, Sarraf P, Wright M, et al. Nutritional and insulin regulation of fatty acid synthetase and leptin gene expression through ADD1/SREBP1. *J Clin Invest* 1998; 101: 1–9.
53. Azzout-Marniche D, Becard D, Guichard C, et al. Insulin effects on SREBP-1c transcriptional activity in rat hepatocytes. *Biochem J* 2000; 350: 389–393.
54. Shimomura I, Bashmakov Y, Ikemoto S, et al. Insulin selectively increases SREBP-1c mRNA in the livers of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 13656–13661.
55. Horton JD, Bashmakov Y, Shimomura I, et al. Regulation of sterol regulatory element binding proteins in livers of fasted and re-fed mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 5987–5992.
56. Armstrong MB, Towle HC. Polyunsaturated fatty acids stimulate hepatic UCP-2 expression via a PPARalpha-mediated pathway. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281: E 1197–204.
57. Yoshikawa T, Shimano H, Yahagi N, et al. Polyunsaturated fatty acids suppress sterol regulatory element-binding protein 1c promoter activity by inhibition of liver X receptor (LXR) binding to LXR response elements. *J Biol Chem* 2002; 277: 1705–1711.
58. Xu J, Cho H, O'Malley S, et al. Dietary polyunsaturated fats regulate rat liver sterol regulatory element binding proteins-1 and -2 in three distinct stages and by different mechanisms. *J Nutr* 2002; 132: 3333–3339.
59. Kris-Etherton PM, Pearson TA, Wan Y, et al. High-monounsaturated fatty acid diets lower both plasma cholesterol and triacylglycerol concentrations. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 1009–1015.
60. Janowski BA. The hypocholesterolemic agent LY295427 up-regulates INSIG-1, identifying the INSIG-1 protein as a mediator of cholesterol homeostasis through SREBP. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 12675–12680.