

超级增强子与肥胖相关代谢性疾病的研究进展

王同帅, 郭锡熔

上海市同仁医院, 上海交通大学医学院附属同仁医院, 虹桥国际医学研究院, 上海 200336

摘要: 超级增强子(SE)是基因组中重要的大片段顺式调控元件,通过显著增强基因转录效率发挥基因调控作用。细胞内数百个 SE 协同调控大量关键基因,其异常活化与糖尿病、炎症和肿瘤等多种疾病的发生密切相关。然而,SE 在代谢性疾病中的调控机制研究仍相对滞后。代谢性疾病不仅是多种慢性病的早期诱因,也是肿瘤发生的关键风险因素,被视为疾病发生的“共同土壤”。深入研究 SE 在代谢性疾病中的作用机制,可为完善疾病防治策略提供科学依据。本文就 SE 在代谢性疾病中的作用与机制进行综述,以期开展相关基础研究和开拓临床应用提供依据。

关键词: 超级增强子; 肥胖; 转录调控; 调节元件; 代谢性疾病

中图分类号:R179 文献标识码:A 文章编号:1008-6579(2025)10-1079-03 doi:10.11852/zgetbjzz2025-0299

Super enhancers in obesity-related metabolic diseases

WANG Tongshuai, GUO Xirong

Hongqiao International Institute of Medicine, Tongren Hospital, Shanghai Jiao

Tong University School of Medicine, Shanghai 200336, China

Corresponding author: GUO Xirong, E-mail: xrguo@shsmu.edu.cn

Abstract: Super-enhancers (SEs) are specialized DNA elements that significantly enhance transcriptional efficiency, driving the expression of genes essential for cellular function. Each cell contains hundreds of SEs, which regulate key gene networks. Dysregulation of SEs has been implicated in the aberrant activation of pathogenic genes in diseases such as Alzheimer's, diabetes, inflammation, and cancer. Despite their significance, the role of SEs in metabolism-related diseases remains underexplored. Metabolic disorders often serve as foundational factors in the development of other chronic conditions. Understanding the involvement of SEs in the initiation and progression of metabolic diseases could provide critical insights and inform the development of effective prevention strategies. This review explores the emerging role of SEs in metabolic disorders and their potential as targets for therapeutic intervention.

Keywords: super-enhancers; obesity; transcription; regulatory elements; metabolism

1981 年, Benoist 等在猿猴空泡病毒 40(SV40)基因组中发现一段 72bp 的重复序列,发现其可通过与转录因子和启动子协作激活基因表达,显著促进基因转录,并将其命名为增强子(Enhancer),这是首个被发现的增强子。2013 年,美国 Whitehead 研究所 Richard A. Young 实验室首次提出超级增强子(super-enhancers, SE)的概念,即 SE 是由多个相邻的增强子组成的大型调控元件簇,长度达 8~20kb,彼此间协同以显著增强基因的转录活性,调控细胞特有的基因表达,在细胞命运决定中发挥重要作用^[1-2]。相反地,增强子内的单碱基对突变可通过增强转录因子结合能力,导致增强子功能异常,进而影响发育等生物学过程,这类突变可通过遗传进行代际传递,成为 SE 序列变异的重要来源。SE 在细胞分化、发育及代谢性疾病(如肥胖相关疾病)调控中具有重要意义^[3-4],目前,PubMed 数据库中包含 SE

的文章约有 1 700 余篇,本文就 SE 在肥胖及相关代谢性疾病中的调控作用进行综述,以期揭示其在代谢性疾病中的潜在作用提供参考。

1 超级增强子的生理作用

SE 主要通过驱动关键基因高效表达的方式参与细胞特性维持、发育协调、环境信号响应等生理过程。在细胞特性维持方面,SE 通过聚集大量转录因子和辅因子(如 Mediator 复合体),特异性地激活决定细胞命运的基因并抑制其他谱系基因的随机激活,确保细胞功能“单轨化”执行。破坏 SE(如通过 BRD4 抑制剂 JQ1)会导致细胞身份丧失或转分化;在发育协调方面,胚胎早期时,SE 动态重塑,驱动关键发育基因(如 HOX 基因簇)的精确时空表达以实现发育的时空控制。成体器官中,SE 通过维持组织特异性基因的高表达维持器官特异功能;在环境信

基金项目:国家重点研发计划(2021YFC2701900;2021YFC2701903);国家自然科学基金项目(82170869)

作者简介:王同帅(1990—),男,助理研究员,博士研究生,主要研究方向为环境污染物致机体代谢性效应改变评估及其调控机制。

通信作者:郭锡熔, E-mail: xrguo@shsmu.edu.cn

号响应方面,SE 通过招募信号通路下游的转录因子,快速响应环境变化,调节激素应答、脂质代谢、免疫反应等过程。

2 超级增强子在肥胖及相关代谢疾病中的作用与机制

代谢紊乱是代谢性疾病(如 2 型糖尿病、高血压、脂肪肝、肌少症等)发病的“共同土壤”,SE 在调控细胞代谢稳态和降低代谢性疾病发生概率中发挥关键作用^[5-6]。

2.1 SEs 调控体内代谢稳态 SE 通过驱动关键基因转录直接调控细胞代谢稳态,例如,Regnase-1 基因是维持细胞稳态的关键基因,其周围的 SE 通过调控 Regnase-1 维持细胞稳态^[7]。在脂肪酸代谢方面,SE 驱动长链非编码 RNA FASRL 在肝细胞癌中调节脂肪酸合成代谢,上游刺激因子 1(USF1)通过 SE 协同驱动 FASRL 表达,FASRL 与乙酰辅酶 A 羧化酶 1(ACACA)相互作用,增强 ACACA 酶活性并加速脂肪酸从头合成和脂滴积累,导致肝细胞代谢失衡^[8]。此外,多组学分析小鼠棕色脂肪前体细胞分化过程,发现 MLL4 和 CBP 协同驱动增强子表观基因组动态变化,其中 MLL3/MLL4 是 CBP/p300 结合和 SE 形成的必要条件,MLL4 能识别棕色脂肪特异基因(如 Ucp1)并提前启动 SE,MLL3/MLL4 藉此与 CBP/p300 形成序贯调控^[9]。这些研究表明,SE 在脂肪细胞内稳态调控中发挥关键作用,为代谢性疾病的治疗提供了新的靶点与思路。

SE 通过调控肠道菌群间接地改变宿主细胞中的脂质代谢和表观遗传机制(如染色质可及性)进而影响宿主功能。例如肠道微生物群定植状态可改变肠道上皮内淋巴细胞(IELs)中增强子和 SE 的染色质可及性,这些区域附近的基因涉及信号传导和代谢途径,并对微生物群的变化敏感^[10]。此外,《Cell》杂志报道,肠道共生菌约氏乳杆菌与生孢梭状芽孢杆菌协作产生吡啶丙酸,通过增强 *Tcf7* 基因 SE 的 H3K27 乙酰化,促进 CD8⁺ T 细胞分化为 T_{pex} 细胞,从而调节其干性程序^[11]。这些研究揭示,肠道菌群可通过代谢产物作用于宿主基因的 SE 区域从而影响宿主免疫反应。

2.2 SE 参与调控代谢性疾病进程 在糖尿病中,全基因组关联研究(GWAS)发现,超级增强子 FoxO1 通过调控糖尿病易感基因 *C2CD4A* 影响 2 型糖尿病进展。FoxO1 是 FoxO 转录因子家族的重要成员,约 90% 的 β 细胞的 SE 中存在 FoxO1,这些增强子调控 *MODY* 基因、关键 β 细胞转录因子等,与 β 细胞功能障碍密切相关。在胰岛素抵抗小鼠中,FoxO1 增强子富集,参与胰岛应激反应并调控 β

细胞胰岛素分泌。此外,FoxO1 通过激活 AKT/PKB 信号通路,调节 NF- κ B 及其炎症信号通路,导致 β 细胞凋亡,从而加速 1 型糖尿病进展。*C2CD4A* 位于第 15 号染色体,其保守性与 SE 调控胰岛素分泌密切相关^[12]。*C2CD4A* 还调节糖酵解关键酶如乳酸脱氢酶 A 等,并作为糖酵解转录共调节因子,其功能障碍与第 15 号染色体 GWAS 基因座的糖尿病易感性相关。与之相似,*SLC30A8* 基因座的遗传变异与 2 型糖尿病风险升高有关,并影响 SE 活性,削弱胰腺 β 细胞功能^[13]。缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)在调控糖尿病心肌缺血再灌注损伤中发挥重要作用,在糖尿病状态下,高血糖和胰岛素抵抗可导致氧化应激和线粒体功能障碍,而 HIF-1 α 可能通过调控线粒体功能及自噬过程进一步缓解心肌损伤^[14]。这些研究揭示了 SE 在糖尿病病理机制中的关键作用,提供了潜在的治疗靶点。

在代谢性肝病中,非酒精性脂肪性肝病是最常见的肥胖相关慢性肝病,但 SE 在非酒精性脂肪性肝病发生过程中对表观基因组的调控尚不清楚。一项高脂饮食/正常饮食小鼠的肝脏组织 ChIP-Seq 实验结果提示,增强子 H3K27ac 在脂肪肝的脂质代谢途径上富集,但此过程中 SE 未见明显改变^[15]。但在酒精性肝炎中,TNF α /NF- κ B 信号通过激活肝窦内皮细胞中的 SE 驱动 CXCL 趋化因子高表达,说明 SE 具有诱导趋化因子表达介导炎症信号传播的作用^[16],这表明 SE 可能通过调节炎症通路参与代谢性肝病的发生发展。

3 超级增强子在疾病诊疗中的作用与机制

SE 是在探究小鼠胚胎干细胞全基因组水平差异增强子过程中发现的,证实其可通过对关键转录因子特异表达的精密调控实现胚胎干细胞的多能性状态维持,因此,对这些因子结合位点的检测,可准确地预测 SEs 的活性状态进而实现疾病发展的预测,提示其可在疾病预防中具有潜在的应用价值。

然而,相对于预防价值,SE 作为疾病治疗的靶点更具临床治疗价值。干细胞是治疗多种代谢性疾病的潜在的有效手段,如通过干细胞再生疗法治疗 1 型糖尿病,可实现部分功能性治愈^[17]。SE 也是代谢性疾病治疗的靶点,我国周宏灏院士课题组首次提出“超级增强子组学”概念,基于泛组学总结了 SEs 的时空结构,提出 SEs 可引导转录复合体,包括增强子、非编码 RNA、主转录因子、介质和其他共激活因子形成相分离凝聚体,决定干细胞命运,同时提出利用小分子化合物、基因组编辑技术和反义寡核苷酸靶向 SE 复合物来治疗相关功能障碍和疾病^[18]。例如,SE 在维持哺乳动物干细胞多能性中

发挥关键作用,通过在人多能干细胞中进行表观基因组和转录因子整合分析,鉴定出与多能性相关的 SE,并确定 BRD4 是这些 SE 功能维持所必需的^[19]。在代谢性疾病治疗过程中,SE 在人间充质干细胞向成骨细胞和脂肪细胞分化过程中发挥重要作用,具有多向分化潜能,可通过直接参与修复损伤、促进新生血管生成、抗凋亡、免疫调节等作用治疗代谢综合征的脂代谢紊乱、高血糖、动脉粥样硬化、低度炎症等病变。在探索 hMSCs 脂肪形成和成骨分化相关的 SE 变化表征的研究中,发现与典型的增强子相比,SE 的变化更为显著^[20]。进一步探究谱系选择性 SE,发现其靶基因富含细胞类型特异性功能且可与关键转录因子形成核心调节回路(CRC)以控制人间充质干细胞的命运。此外,也应注意代谢物对 SE 的反向影响,例如共生约氏乳酸杆菌和生孢梭菌可以共同代谢色氨酸产生吲哚丙酸,吲哚丙酸通过增强 Tcf7 的 SE 区域的 H3K27 乙酰化来调控干细胞样的 TpeX 细胞,促进效应细胞分化,增强免疫治疗效果^[21]。在胚胎干细胞中,SE 驱动干性调控关键转录因子 Oct4、Sox2、Klf4、Nanog 活跃转录,维持干细胞更新及促进胚胎发育。这些保守的 SE 可以在多能干细胞中驱动下游报告基因表达,并在细胞分化或添加 BRD4 抑制剂后失活。以上说明,明确 SE 在疾病中的作用可为完善疾病的治疗方案提供科学依据。

综上,自 2013 年提出 SE 概念以来,其生物学特性和功能已被广泛研究。在代谢性疾病及其他相关疾病中,SE 的作用机制、作为生物标志物的潜力以及药物靶点的应用前景正成为研究热点。尽管 SEs 抑制剂在某些代谢性疾病治疗中展现潜力,但由于对其复合物成员间生物学相互效应了解有限,治疗效果尚未达到预期。未来,随着研究逐步深入,SE 有望成为代谢性疾病诊断、治疗新的靶点,为疾病治疗提供新的思路。

参考文献

- [1] Hnisz D, Abraham BJ, Lee TI, et al. Super-enhancers in the control of cell identity and disease[J]. Cell, 2013, 155(4): 934-947.
- [2] Whyte WA, Orlando DA, Hnisz D, et al. Master transcription factors and mediator establish super-enhancers at key cell identity genes[J]. Cell, 2013, 153(2): 307-319.
- [3] Cao HB, Zhuo R, Zhang ZM, et al. Super-enhancer-associated INSM2 regulates lipid metabolism by modulating mTOR signaling pathway in neuroblastoma[J]. Cell Biosci, 2022, 12(1): 1.
- [4] Zhang F, Li Z, Fang F, et al. IRF1 is a core transcriptional regulatory circuitry member promoting AML progression by regulating lipid metabolism[J]. Exp Hematol Oncol, 2025, 14(1): 25.
- [5] Selivanovskiy AV, Molodova MN, Khrameeva EE, et al. Liquid condensates: A new barrier to loop extrusion? [J]. Cell Mol Life Sci, 2025, 82(1): 80.
- [6] Zhang S, Wang C, Qin S, et al. Analyzing super-enhancer temporal dynamics reveals potential critical enhancers and their gene regulatory networks underlying skeletal muscle development[J]. Genome Res, 2024, 34(12): 2190-2202.
- [7] Yang RY, Wu YY, Ming Y, et al. A super-enhancer maintains homeostatic expression of Regnase-1[J]. Gene, 2018, 669: 35-41.
- [8] Peng JY, Cai DK, Zeng RL, et al. Upregulation of super-enhancer-driven lncRNA FASRL by USF1 promotes de novo fatty acid biosynthesis to exacerbate hepatocellular carcinoma [J]. Adv Sci, 2022, 10(1): e2204711.
- [9] Lai B, Lee JE, Jang Y, et al. MLL3/MLL4 are required for CBP/p300 binding on enhancers and super-enhancer formation in brown adipogenesis[J]. Nucleic Acids Res, 2017, 45(11): 6388-6403.
- [10] Watanabe-Takano H, Ochi H, Chiba A, et al. Mechanical load regulates bone growth via periosteal osteocin[J]. Cell Rep, 2021, 36(2): 109380.
- [11] Hnisz D, Abraham BJ, Lee TI, et al. Super-enhancers in the control of cell identity and disease[J]. Cell, 2013, 155(4): 934-947.
- [12] Kuo T, Kraakman MJ, Damle M, et al. Identification of a human diabetes susceptibility gene with a role in β cell insulin secretion[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2019, 116(40): 20033-20042.
- [13] Chim SM, Howell K, Dronzek J, et al. Genetic inactivation of zinc transporter SLC39A5 improves liver function and hyperglycemia in obesogenic settings[J]. Elife, 2024, 12: 1.
- [14] Sengupta S, George RE. Super-enhancer-driven transcriptional dependencies in cancer[J]. Trends Cancer, 2017, 3(4): 269-281.
- [15] Zhang LY, Wang CY, Xu Q, et al. Removal of epigenetic repressive mark on inflammatory genes in fat liver[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2023, 38(8): 1426-1437.
- [16] Liu M, Cao S, He L, et al. Super enhancer regulation of cytokine-induced chemokine production in alcoholic hepatitis[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 4560.
- [17] Bartolome A. Stem cell-derived beta cells: A versatile research platform to interrogate the genetic basis of beta cell dysfunction[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(1): 1.
- [18] Ma H, Qu J, Pang Z, et al. Super-enhancer omics in stem cell[J]. Mol Cancer, 2024, 23(1): 153.
- [19] Xu X, Brasier AR. SMARCA4 regulates inducible BRD4 genomic redistribution coupling intrinsic immunity and plasticity in epithelial injury-repair[J]. Nucleic Acids Res, 2025, 53(6): 1.
- [20] Wang C, Tian W, Hu SY, et al. Lineage-selective super enhancers mediate core regulatory circuitry during adipogenic and osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(10): 866.
- [21] Rothhammer V, Mascanfroni ID, Bunse L, et al. Type I interferons and microbial metabolites of tryptophan modulate astrocyte activity and central nervous system inflammation via the aryl hydrocarbon receptor[J]. Nat Med, 2016, 22(6): 586-597.