

科学研究

- ▶ 科研进展 — 2023年
- ▶ 科研成果
- ▶ 科研项目
- ▶ 科研季刊

2022年

首页 > 科学研究 > 科研进展 > 2022年

### Nature Metabolism | 雷群英团队报道支链氨基酸促进肥胖的机制及其靶向干预

发表时间: 2022-01-24 | 阅读次数: 828 次 | 字体大小 [小 中 大]

肥胖是肿瘤、糖尿病和心血管等重大疾病的重要危险因素之一，纠正肥胖代谢失衡有助于民众健康，具有重要的社会经济效益。支链氨基酸（BCAA）代谢与肥胖密切相关，体内BCAA及其代谢物的增加与肥胖相关代谢疾病呈正相关，高BCAA饮食可加重肥胖，低BCAA饮食能改善肥胖。肥胖的特征之一是白色脂肪的增加，然而BCAA代谢在白色脂肪的作用以及促进肥胖的机制一直不清楚。

2022年1月24日，我院雷群英团队在 *Nature Metabolism* 杂志发表了题为 *BCAA-BCKA axis regulates WAT browning through acetylation of PRDM16* 研究文章，作者发现BCAT2（白色脂肪中代谢BCAA的关键酶）全脂肪特异敲除小鼠以及白色脂肪特异敲除小鼠能抵抗高脂诱导的肥胖，深入研究发现脂肪组织中敲除BCAT2减少了BCAA来源的Ac-CoA，造成Prdm16乙酰化水平下降，从而增强转录因子Prdm16和Ppar $\gamma$ 相互作用，促进了白色脂肪棕色化。进一步药物筛选发现替米沙坦直接结合BCAT2来抑制BCAA代谢，从而抵抗高脂诱导的小鼠肥胖，为临床药物治疗肥胖提供了思路。

## nature metabolism

Explore content | About the journal | Publish with us | Subscribe

nature > nature metabolism > articles > article

Article | Published: 24 January 2022

### BCAA-BCKA axis regulates WAT browning through acetylation of PRDM16

Qi-Xiang Ma, Wen-Ying Zhu, Xiao-Chen Lu, Duo Jiang, Feng Xu, Jin-Tao Li, Lei Zhang, Ying-Li Wu, Zheng-Jun Chen, Miao Yin, Hai-Yan Huang & Qun-Ying Lei

BCAT2是脂肪中代谢BCAA的关键酶，为探究BCAA在脂肪代谢中的功能，作者首先构建了Bcat2全脂肪特异敲除小鼠，发现小鼠能抵抗高脂饮食诱导的肥胖及相关代谢综合征，随后作者利用AAV技术构建了白色脂肪特异敲除BCAT2小鼠发现了同样的表型。

敲除BCAT2并未造成小鼠摄食量的改变。然而BCAT2敲除小鼠耗氧量、二氧化碳生成和产热量显著增加，且与其运动量无关。敲除小鼠呼吸交换率（RER）低于对照组，说明主要利用脂肪酸为能量代谢。这些数据显示BCAT2敲除小鼠能量消耗增加主要用于产热。

作者进一步发现敲除Bcat2造成皮下脂肪（iWAT）细胞中产热和棕色化相关基因表达上调。深入研究发现敲除Bcat2导致其催化BCAA分解代谢产物支链酮酸（BCKA）显著减少，进一步利用稳定同位素标记的追踪代谢流发现BCAA-BCKA是脂肪细胞中Ac-CoA池的重要来源，敲除Bcat2造成脂肪细胞中Prdm16的乙酰化水平下降，促进了Prdm16和Ppar $\gamma$ 相互作用，进而增加了棕色化相关基因表达。

基于上述机制研究，作者发现饮食中添加BCKA能恢复Bcat2敲除小鼠肥胖等代谢紊乱表型；进一步利用小分子库筛选发现抗高血压药物替米沙坦能直接结合BCAT2抑制其活性，在体内也验证了替米沙坦通过抑制BCAT2抗肥胖的功能。以上研究结果显示白色脂肪中的BCAA-BCKA代谢轴的感知失衡通过对局部和整体效应的调控促进了机体肥胖等代谢紊乱，阻断BCAA代谢可以为临床药物治疗肥胖提供新思路。

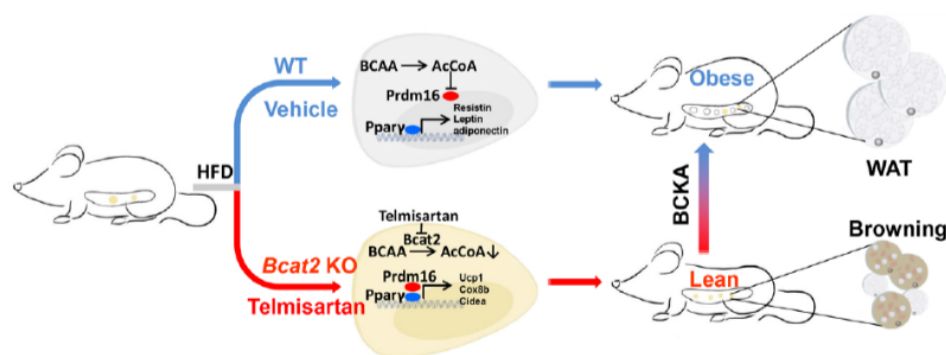


图1：敲除Bcat2或者替米沙坦处理阻断BCAA代谢通路抵抗肥胖，且BCKA可恢复肥胖表型。

复旦大学附属肿瘤医院/生物医学研究院的马齐襄博士为论文第一作者，雷群英教授、黄海艳副教授、附属肿瘤医院尹淼副研究员为共同通讯作者。该项目得到了合作方新加坡国立大学医学院生化系的徐丰研究员、中科院营养健康所丁秋蓉教授、中科院生化所陈正军研究员和上海交通大学基础医学院吴英理教授的帮助。

原文链接：<https://www.nature.com/articles/s42255-021-00520-6#citeas>

友情链接

复旦常用站点

复旦院系链接

其他高校链接

