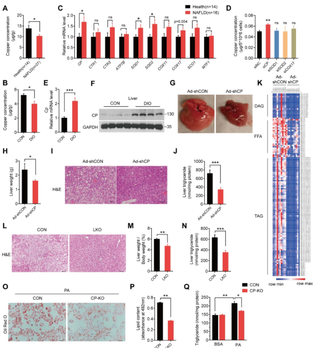
【医院新闻】Cell Reports：铜离子调控脂肪酸代谢新机制

2022-10-31 来源：糖研所

常量营养素（包括葡萄糖、脂质和氨基酸）和微量营养素（包括金属元素）均是维持机体代谢平衡的必要元素。糖脂代谢紊乱与代谢疾病发病的关系众所周知；但是微量元素在代谢疾病发生发展的作用还知之甚少。铜是一种重要的微量元素，它参与多种酶（SOD1和COX等）的组装。铜原子外层电子云容易变离，可容纳多个电子的增减，因此铜离子是多种代谢酶的催化中心。**尽管铜离子在生命活动中至关重要，但细胞内铜离子的变化如何被感知，铜离子如何参与糖脂代谢调控，这些重要问题还鲜有报道。**肝脏是最主要的储铜器官，主要以负下肝铜蓝蛋白（Ceruliaplasmin，CP）主要由肝脏合成并分泌，它将肝脏中的铜分泌入血并运输到其它组织。非酒精性脂肪性肝病（non-alcoholic fatty liver disease，NAFLD）的全球患病率已达总人口的25%。但还没有临床批准的特效药物。**因此迫切需要探究NAFLD发病机制中的新靶点和全新致病因素。**近年来临床研究发现肝铜缺乏与NAFLD等发病密切相关；而给脂肪乳处于铁负会铜死杯有效缓解NAFLD症状。但是铜与脂质代谢和NAFLD发生的机制研究还鲜有研究。

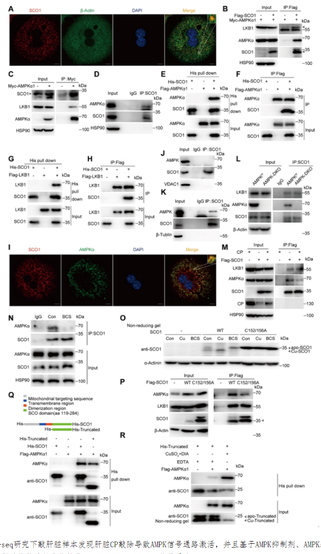


Liping Xie,[1,2,3] Yanmei Yuan,[1,2,3] Simiao Xu,[1,2,3,4] Silin Lu,[1,2,3] Jinyang Gu,[1,2,3] Yanping Wang,[1] Yibing Wang,[1] Xianling Zhang,[1] Suihan Chen,[1] Jian Li,[1] Junxi Liu,[1] Hongfei Sun,[1] Ruixiang Hu,[1,2] Haitong Piao,[1] Wen Wang,[1] Cunchuan Wang,[1] Jing Wang,[1] Na Li,[1] Morris F. White,[5] Liu Han,[1] Weiping Jia,[1,2,3] Ji Miao,[1,2,3,*] and Junli Liu[1,2,3,4,*]

在重情平院士的领导和大力支持之下，2022年10月18日上海交通大学医学院附属第六人民医院糖尿病研究所对军力课题组与哈佛大学医学院贺力教授团队在Cell Reports杂志合作发表了题为“Downregulation of hepatic Ceruloplasmin ameliorates NAFLD via SCO1-AMPK-LKB1 complex”的研究论文，揭示铜和铜蓝蛋白在NAFLD的发生发展过程中的作用及其分子机制。贺院士与刘老师联合培养的博士生谢丽萍、刘老师组的博后袁艳梅和博士生陆思嘉，以及贺老师组的李生华是该文章的共同一作。

研究者通过质谱测发不同人群肝脏中铜离子的变化，发现NAFLD患者肝脏中铜离子的含量明显降低，同时发现*ob/ob*小鼠和DIO小鼠的肝脏铜离子含量也显著降低。研究者研究了NAFLD肝脏组织样本中所有参与铜离子转运和代谢的基因，发现铜蓝蛋白（CP）等基因明显上调；然后利用siRNA在肝脏组中进一步敲除相关基因，筛选发现下敲CP会敲肝脏组中铜离子浓度明显升高，同敲除其它基因的影响并不明显。这些结果提示NAFLD患者肝脏中铜离子的降低可能是由于CP的表达上调所引起的。研究者构建了肝脏特异性CP敲除小鼠，并进行高脂饲养，结果发现CP敲除导致抑制了高脂饲料诱发的肝脏铜离子降低，超而缓解了高脂诱导引起的脂肪肝发生。

线粒体是脂肪酸氧化的主要场所。高脂饲养导致小鼠肝脏脂中线粒体出现肿胀和线粒体嵴损消失。研究者发现肝脏特异性敲除 CP，抑制了高脂饲养导致的线粒体损伤，也增加了健康线粒体的数目。seahorse实验也证明，肝脏敲除 CP后，脂肪氧化能力增加。线粒体功能的提升，进一步促进肝脏脂中脂肪酸氧化。



研究者通过RNA-seq研究下敲肝脏特异发现肝脏CP敲除导致AMPK信号通路激活，并且基于AMPK抑制剂、AMPK基因敲除等多种手段也证明CP敲除促进肝脏脂肪氧化依赖于 AMPK-PGC1α-PPARα 信号通路。

CP敲除后，铜离子浓度上调是否会导了AMPK的激活呢？铜离子特异性螯合剂去除细胞内铜离子明显减弱了CP缺失小鼠的AMPK激活和脂肪酸氧化基因表达；相反，铁离子特异性螯合剂则没有这些影响，说明铜离子上调在激活AMPK和抑制脂肪肝过程中发挥重要作用。

铜离子如何激活AMPK呢？AMPK并非金铜蛋白，但是研究者发现无酶金铜蛋白SCO1有效抑制CP敲除小鼠的AMPK激活等脂肪酸氧化基因增加；而且SCO1与AMPKa/β/γ和LKB1形成一个复合物促进AMPK激活，而BCS会导细胞内的铜离子会转积SCO1与AMPKa的结合；与此一致的是，铜结合位点缺失的SCO1突变体与AMPKa的结合能力明显被抑制，**这些实验证明只有负载铜离子的SCO1才能有效与AMPKα和LKB1形成复合物，并促进AMPK激活和上调脂肪酸氧化。**

综上所述，该研究从临床研究出发，发现了一种诱发NAFLD发生的新病因；并且揭示了微量元素铜离子通过SCO1-LKB1-AMPK复合物，调控有量营养酸脂代谢的全新机制。该研究为未来铜离子的生理作用研究带来新的启示，也为NAFLD的防治和药物研发提供新的理论基础。

刘军力课题组专注于糖脂代谢和相关疾病研究，近几年在Cell Metabolism（2篇），Science Translation Medicine，Cell Reports 和 Metabolism等期刊发表多篇研究论文，他们的系列研究工作受到了国内外同行的广泛关注，国际权威期刊 ***Nature Medicine*** 和 ***Nature Reviews Endocrinology*** 等期刊先后发表多篇亮点评述（Research Highlights）积极评价。因工作需要，刘军力课题组公开招聘博士后2名，欢迎有意加盟的博士后联系（daoyangzi@aliyun.com），详细招聘信息参见实验室网站：www.junlilliu-lab.com.

上一篇：【医院新闻】2022骨松组织种植病理诊疗新进展高峰论坛圆满结束
下一篇：【医院新闻】市六医院荣头联合中华医学会两个专业分会揭牌《孕产妇红细胞特殊血型抗原-抗体监测与输血管理专家共识》正式见刊发表