
研究发现饥饿诱导酮体生成的新型调控机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/16153.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

近日，Molecular Metabolism在线发表了中国科学院上海营养与健康研究所陈雁研究组题为PAQR9 regulates hepatic ketogenesis and fatty acid oxidation during fasting by modulating protein stability of PPAR 的研究论文。该研究首次发现内质网蛋白PAQR9能通过调节肝脏细胞的转录因子PPAR 的稳定性，参与饥饿诱导肝脏酮体生成和脂肪酸氧化。

饥饿和进食的交替是生命根本的生理过程，其中可发生大量代谢状态变化。肝脏是体内重要的代谢器官，在饥饿的过程中会响应营养缺乏信号，进行脂肪酸氧化和酮体生成，为机体提供能量。该过程会受转录因子调控，其中PPAR 是核心转录因子，PPAR 基因缺失会导致饥饿过程中脂肪酸氧化降低。研究组前期研究已发现，PPAR 会通过E3泛素连接酶HUWE1的泛素化修饰介导蛋白酶体途径降解。

近期，研究组博士研究生林毅君等通过大数据分析和动物实验发现，在饥饿状态下的肝脏中，PAQR9是下调最显著的基因之一，并鉴定出饥饿-进食过程中PAQR9的表达受到PPAR 的直接调控。通过对PAQR9基因敲除小鼠进行一系列代谢表征研究，发现敲除PAQR9不影响小鼠正常进食情况下的代谢状态，但会显著降低小鼠饥饿情况下肝脏的酮体生成和脂肪酸氧化能力。分子机制研究发现，敲除小鼠肝脏中的PPAR ，转录水平不会受到影响，但蛋白含量显著下降。细胞实验证实，PAQR9能够降低PPAR 泛素化导致的降解。进一步研究PAQR9对PPAR 泛素化水平的调控机制，发现PAQR9能够和介导PPAR 降解的HUWE1竞争性结合以保护PPAR 不被降解。体外HUWE1敲除和体内PPAR 激动剂回补实验均充分验证了PAQR9竞争性结合HUWE1保护PPAR 蛋白稳定性模型的可靠性。综上所述，该研究揭示出内质网蛋白PAQR9能够通过泛素化调控转录因子PPAR 的活性，揭示出一个新的肝脏脂代谢调控机制。

研究工作得到国家自然科学基金委和科技部的资助，以及中科院上海营养与健康所公共技术平台和动物平台的支持。

[论文链接](#)

研究团队单位：上海营养与健康研究所

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://www.iikx.com)转发