
科学家发现肥胖的潜在治疗新靶点

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/23265.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！

科学家发现肥胖的潜在治疗新靶点。肝脏作为生物体脂代谢的中心枢纽，主要依赖于其所分泌的肝因子，实现与其他组织器官之间的信号流通和调控反馈，尤其是在能量代谢过程中扮演极为重要的角色。然而，肝内脂代谢的调节机制与肝因子表达分泌调控尚未完全阐明。葡萄糖醛酸C5异构酶 (Glucuronyl C5-epimerase, Glce) 作为细胞膜上广泛存在的硫酸乙酰肝素蛋白聚糖(HSPG)糖链合成修饰的重要异构化酶，其基因高度保守，但其是否参与肥胖症的发生发展以及其调控机制尚不清楚。

2023年5月19日，中国科学院上海药物研究所丁侃研究员团队与李佳研究员团队合作，联合复旦大学华山医院花荣教授研究团队在Journal of Hepatology发表题为Hepatic glucuronyl C5-epimerase combats obesity by stabilizing GDF15研究成果，报道了肝脏葡萄糖醛酸C5异构酶介导GDF15的分泌影响机体肝脂代谢的稳态平衡。

研究团队通过比较具有不同身体质量指数(BMI)值的肥胖患者肝脏中葡萄糖醛酸C5异构酶的表达发现其与BMI值，HOME-IR等代谢指数呈负相关。同时，肝脏特异性敲除Glce小鼠模型体内实验表明，Glce敲除后棕色脂肪组织产热功能受损，白色脂肪组织分化程度增加，小鼠血糖耐受能力以及胰岛素敏感性均显著下降，血清总胆固醇，甘油三酯含量升高，加剧了高脂饮食诱导的脂代谢紊乱。进一步结合分泌组学分析，科研人员发现在Glce敲低或敲除小鼠肝细胞培养基中，生长分化因子15 (Growth differentiation factor-15, GDF15) 水平降低，体内GDF15蛋白回补可减缓肝脏Glce缺失引发的肥胖和肝损伤表型，而Glce或其酶活突变体在体内过表达也能削弱高脂饮食诱导下小鼠体重增长，脂肪过度分化和肝损伤进程。机制上，研究团队发现Glce过表达可促进GDF15前体形式向成熟形式转化，并且Glce沉默不仅可减少GDF15的生成，同时还进一步促进GDF15蛋白上K48, K63连接形式的泛素化增加。以上结果表明肝脏中Glce可通过影响GDF15蛋白的分泌，维持机体能量代谢稳态。

该研究揭示了一种新的代谢调控分子Glce介导肝脏-脂肪cross-talk信号传导调节能量稳态的重要作用，并加深了人体肝脏中Glce与肥胖或NAFLD/NASH等代谢综合性疾病相关性的理解，提示了葡萄糖醛酸C5异构酶及其介导的GDF15信号通路或可成为对抗肥胖的潜在靶点。

上海药物所博士后何菲和蒋昊文副研究员为该论文的共同第一作者;上海药物所丁侃研究员、李佳研究员及复旦大学华山医院花荣教授为该论文的共同通讯作者。该项工作得到了上海药物所周虎研究员、上海生命科学研究院胡荣桂研究员的帮助。该研究获得了国家自然科学基金、上海市糖专项、临港实验室等项目的资助。(来源：中国科学院上海药物研究所)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.05.011>

作者：丁侃等 来源：《肝脏病学杂志》

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](https://www.iikx.com)转发