研究揭示柚皮素通过激活Sp1-ERRγ转录轴增强肌肉耐力和改善肌肉萎缩的新功能

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/24779.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！

骨骼肌在支持运动和能量代谢调
节方面发挥着重要作用。然而，
骨骼肌的功能会因衰老和肌肉相关的疾病而受损，表现出耐力或力量下降。骨骼肌功能随着年龄的增长或疾病的发展而下降。30岁以后，人体肌肉质量约每十年减少3-8%。杜氏肌营养不良症（Duchenne Muscular Dystrophy，DMD）是儿童常见的肌营养不良症。患病儿童在7-12岁时彻底丧失行走能力，最终因骨骼肌和心肌的退化萎缩而死亡。因此，健康的骨骼肌对机体至关重要，而肌肉损伤影响健康和生活质量。然而，目前骨骼肌仍是药物治疗最不充分的器官之一。研究这一科学问题，颇具挑战性。

近日，中国科学院生物物理研究所陈畅课题组与上海药物研究所叶阳课题组、陈凯先课题组合作，揭示了柚皮素通过激活Sp1-ERRγ（Sp1-Estrogen-related receptor
γ）转录轴增强肌肉耐力和改善肌肉萎缩的
新功能。10月23日，相关研究成果在线发表在《细胞报告》（*Cell Reports*）上。

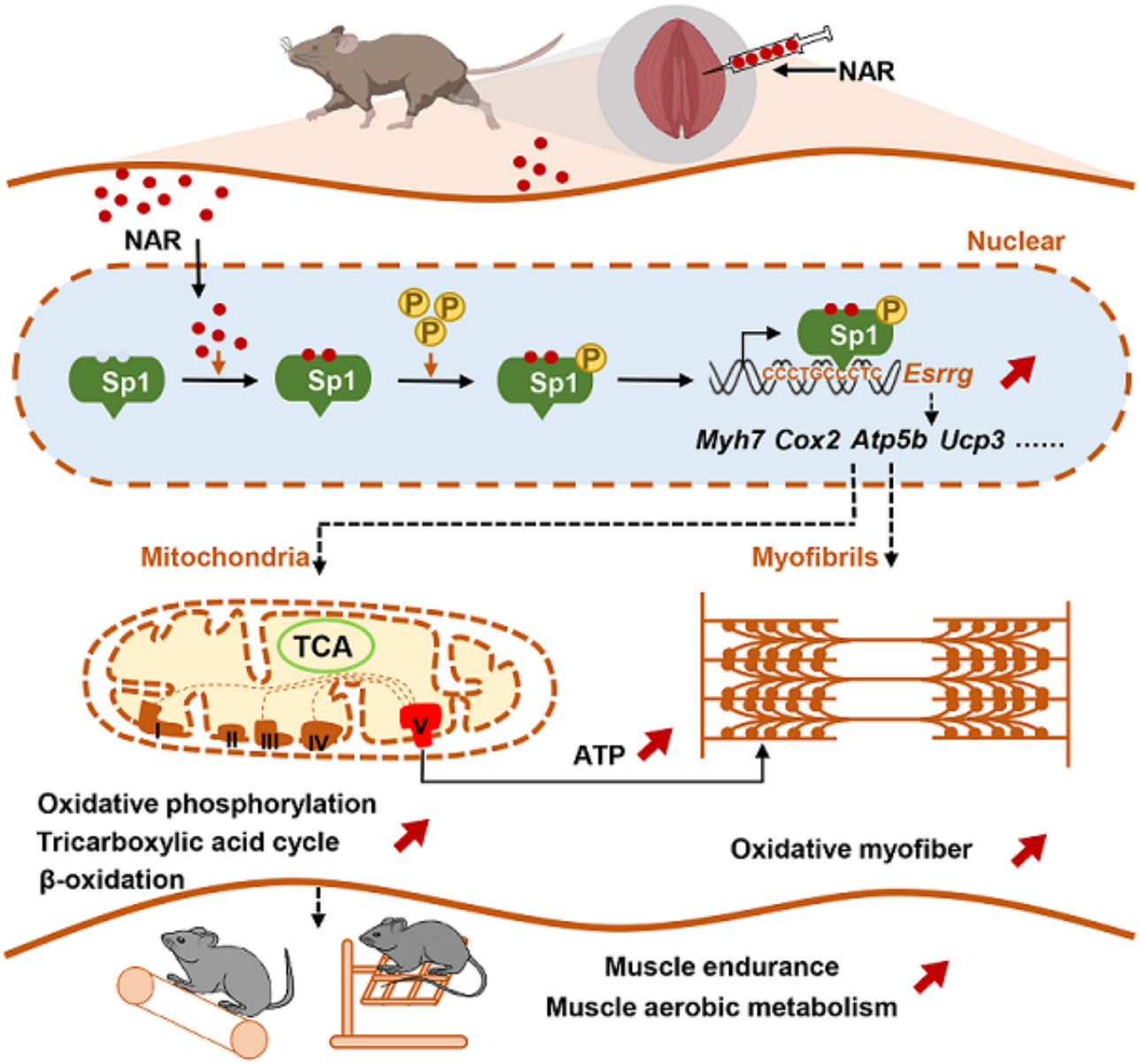
陈畅课题组前期研究发现枸杞可以通过增加氧化型肌纤维含量和增强有氧代谢提高肌肉耐力，在探索其有效成分时发现柚皮素（Naringenin，NAR）作用显著。柚皮素是植物来源的天然的二氢黄酮类化合物，在代谢综合症、炎症、癌症和神经系统疾病中发挥作用。然而，目前柚皮素的直接作用靶点仍旧未知，限制了柚皮素的功能研究和应用。研究人员以2月龄年轻小鼠、10月龄中年小鼠和mdx小鼠（DMD疾病模型）为模型，发现柚皮素通过增加氧化型肌纤维含量和有氧代谢改善小鼠肌肉耐力。在中年小鼠（10月龄）肌肉功能开始下降的关键时期，柚皮素能同时增加骨骼肌质量和耐力；在mdx肌肉疾病模型小鼠中，柚皮素能在形态学和功能上显著挽救肌肉损伤，提示其在缓解衰老过程或疾病相关的肌肉萎缩方面的重要作用。那么，柚皮素在骨骼肌中如何发挥作用？科研人员通过生物素标记的柚皮素（NAR-biotin）亲和pull down实验、质谱鉴定、药物设计学分析等发现，转录因子Sp1的GLN-110位点可以与柚皮素发生氢键相互作用。Sp1-AAV和Sp1抑制剂Mit-A在小鼠模型中可以阻断柚皮素提高小鼠耐力的功能。同时，研究显示，柚皮素在上述三种动物模型以及细胞上均能显著
上调转录因子*Esrrg*的表达，并抑制*Esrrg*
可以抑制柚
皮素提高氧化型肌纤维
含量的作用。为进一步确定柚皮素结合Sp1及调
控*Esrrg*
表达的分子机制，该工作利用突变、截短、抑制结合位点和染色质免疫共沉淀等实验证实柚皮素

通过上调Sp1的磷酸化水平增强Sp1与*Esrrg*
启动子序列的结合，从而上调*Esrrg*的表达增强肌肉功能（图1）。

上述研究发现了柚皮素在改善骨骼肌质量和耐力方面的新功能，对防止因衰老或疾病引起的肌肉萎缩具有潜在意义。目前，杜氏肌营养不良症主要通过寡核苷酸进行基因治疗，而这一成果为缓解杜氏肌营养不良症导致的肌肉萎缩提供了新借鉴。该研究发现了柚皮素在肌肉中的直接靶点是Sp1，并揭示了柚皮素影响骨骼肌的分子机制，为柚皮素的应用奠定了理论基础。同时，Sp1-ERRγ转录轴的确定，揭示了柚皮素调节肌肉功能的机制，为改善骨骼肌功能障碍的药物筛选提供了新思路。

研究工作得到中国科学院战略性先导科技专项（B类）、国家重点研发计划、宁夏回族自治区重点研发计划重大项目、中国科学院科技服务网络计划（STS计划）区域重点项目、广东省关键区域研究与发展计划的支持。

论文链接



柚皮素通过激活Sp1-ERR γ 转录轴增强肌肉耐力和改善肌肉萎缩

研究团队单位：生物物理研究所

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转发