
七分饱更健康？科学家阐明背后原因

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/36717.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！

七分饱更健康？科学家阐明背后原因。复旦大学上海医学院教授雷群英团队经过近十年的探索，首次发现并证实了乙酰辅酶A可作为代谢信使直接调控线粒体自噬，丰富了对代谢物信号功能和细胞器质量控制的认识，并为克服胰腺癌KRAS抑制剂耐药提供了全新的潜在靶点和联合治疗策略。11月12日，相关研究成果发表于《自然》。



雷群英（前排居中）与团队在实验室讨论。图片由复旦大学上海医学院提供

如果把细胞想象成一个城市，线粒体就是城里的发电厂。乙酰辅酶A则是这座城市里的核心原料

，既能连接葡萄糖、脂肪酸和氨基酸等供应商，制成发电厂的燃料棒，涌入发电厂全力发电，也能用于建造新的储油罐（脂肪组织）或加固建筑外墙（细胞膜），推动城市扩张。

然而，随着线粒体功能失调，老旧的发电厂运行时会冒黑烟（产生自由基）、污染城市环境（氧化应激），危及整个城市活力。适度饥饿则相当于一次计划性的城市改造，此时乙酰辅酶A水平下降，通过影响关键蛋白的乙酰化状态来诱导线粒体自噬，定向爆破那些效率低下、污染严重的老旧发电厂。

乙酰辅酶A能否作为一个独立的信号分子，直接被细胞内受体感知，从而传递能量和营养信号？

为解答此问题，研究人员首先模拟了人体温和饥饿环境，用接近人体过夜饥饿的营养成分配制培养基。结果显示，线粒体自噬显著启动，但该过程不依赖于经典的能量和营养感知途径AMPK和mTOR信号通路。

进一步地，研究团队锁定了细胞质乙酰辅酶A代谢途径，并发现含核苷酸结合寡聚化结构域（NOD）样受体NLRX1是这条新通路中不可或缺、高度特异的哨兵。无论是在细胞还是活体小鼠模型中，一旦NLRX1被敲除，由乙酰辅酶A下降所触发的线粒体自噬就会完全停摆，而普通的细胞自噬却不受影响。

机制研究表明，乙酰辅酶A是NLRX1的内源配体，可直接结合NLRX1蛋白的LRR结构域上一个进化上保守的口袋。在营养充足时，高浓度的乙酰辅酶A像刹车一样，结合在NLRX1上，将NLRX1锁定在自我抑制的闭合状态，阻止其与自噬蛋白LC3结合。而当营养匮乏时，细胞质乙酰辅酶A水平下降，刹车被释放，促进NLRX1变构和蛋白寡聚化，招募并结合LC3，从而启动线粒体自噬。

值得一提的是，这项研究也为解决KRAS抑制剂的耐药问题带来了新思路。KRAS是肿瘤内突变率最高的癌基因，KRAS抑制剂在临床肿瘤靶向治疗中具有广泛的潜在应用前景，但也面临迅速产生耐药性的问题。

研究团队发现，肿瘤细胞在KRAS抑制剂面前，启动了一套意想不到的自我救护机制：药物会下调ATP柠檬酸裂合酶（ACLY）的表达，导致细胞内乙酰辅酶A水平下降，进而意外激活了以NLRX1为核心的线粒体自噬通路。这种自我保护的线粒体清除，帮助肿瘤细胞减轻了药物带来的氧化应激，从而得以存活。

由此，研究团队在多种KRAS突变细胞中证实，敲除NLRX1或使用线粒体自噬抑制剂Mdivi-1，能够显著增强KRAS抑制剂的抗肿瘤效果。这也意味着，靶向乙酰辅酶A-NLRX1轴，有望成为联合用药、克服KRAS抑制剂耐药的全新策略。

雷群英表示：在物质生活丰富的时代，很多时候容易过度饮食引起代谢失衡，持续存在会导致代谢性相关疾病的发生。我们的工作为古语‘七分饱’提供了分子机制，也建议大家在日常生活中不过度饮食，保持健康的生活方式。（来源：中国科学报 江庆龄）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41586-025-09745-x>

作者：雷群英等 来源：《自然》

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