
科研人员发现响应低氧的代谢调控新机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/37100.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！

科研人员发现响应低氧的代谢调控新机制。

极端低氧胁迫可导致糖脂代谢紊乱，使机体产生供能障碍，进而打破机体的内环境稳态。这种稳态严重失衡，会危及生命。那么，青藏高原动物如何通过调控糖脂代谢平衡，维持充足能量供应，从而适应在极端低氧环境生存需求的？近日，中国科学院动物研究所研究团队，利用隼型小鼠模型破解了青藏高原动物维持糖脂代谢稳态的新机制。

此前，研究团队在快速拓殖并适应青藏高原环境的猎隼中，发现了变异的“明星”基因——EPAS1。该基因作为低氧诱导因子，在物种适应高原低氧环境过程中发挥重要作用。EPAS1既参与糖代谢调节，也参与脂代谢调节。因此，研究团队利用CRISPR-Cas9基因编辑技术，构建了携带猎隼EPAS1基因突变的隼型小鼠模型，以探究低氧下的糖脂代谢调控模式。

研究团队将隼型小鼠和野生型小鼠置于10%O₂浓度的慢性低氧环境中（相当于海拔5000米以上），并利用呼吸交换率（RER）评估小鼠在低氧下的糖脂代谢偏向性。结果显示，经低氧处理，隼型小鼠的RER值没有显著波动，而野生型小鼠的RER值在低氧处理后显著降低，这说明隼型小鼠在低氧下具有维持糖脂代谢平衡的能力。研究团队进一步通过分子与细胞实验、肝脏代谢组学和转录组学整合分析，揭示了该现象背后的遗传学机制。由于隼型EPAS1蛋白与伴侣蛋白ARNT的亲合力下降，与调节其降解的pVHL蛋白的作用增强，从而降低了隼型EPAS1蛋白的活性，钝化了低氧反应。

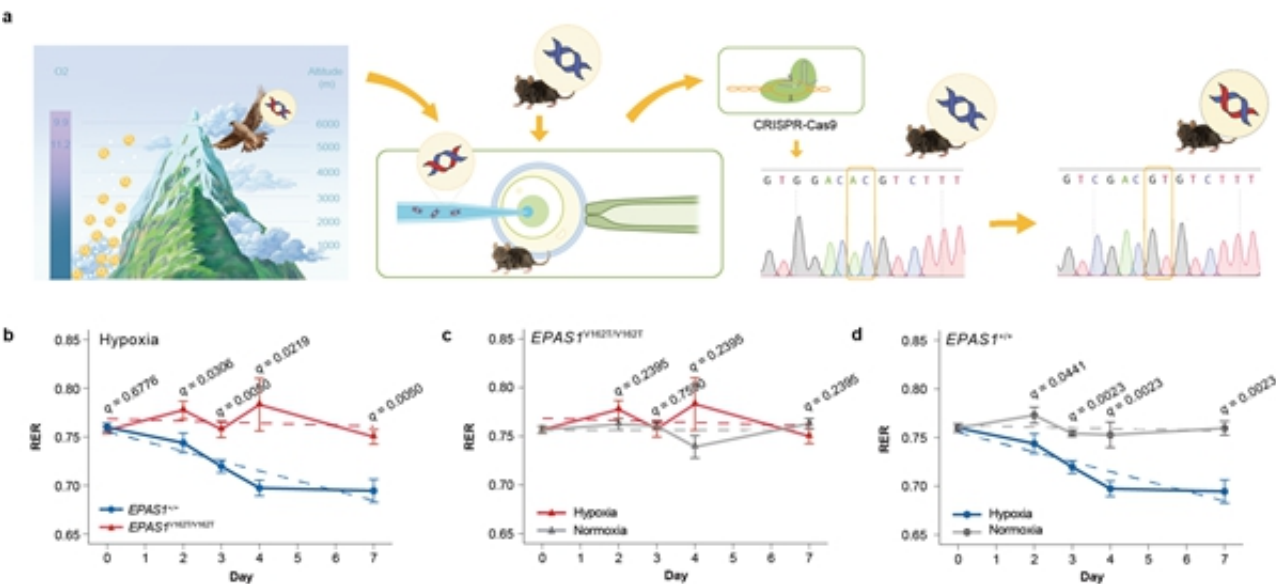
这一功能改变，影响了下游糖脂代谢相关基因和代谢物的表达，使隼型小鼠在低氧下的葡萄糖、脂肪酸等主要代谢物更快恢复至常氧水平，有效避免了因代谢失衡导致的单一能量底物过度消耗或异常堆积。隼型小鼠这种更具优势的糖脂代谢模式，在青藏高原野生猎隼种群中也得到了验证。研究团队提出了呼吸、摄食、运动等行为可塑性对低氧下维持糖脂代谢稳态的重要贡献。

隼型小鼠在低氧下维持糖脂代谢稳态具有重要进化意义，即体重在低氧下恢复的更快，体内的氧化应激反应更低。同时，在4%O₂浓度的急性低氧环境下，隼型小鼠的生存时间比野生型小鼠更长，生存率也更高。

该研究通过对低氧胁迫下跨物种基因的糖脂代谢稳态遗传机制研究，实现了从基因转录到代谢，从细胞到个体，从模式动物到野生动物的高原低氧适应代谢研究系统。团队下一步将推动糖脂代谢调控系统应用于疾病诊疗和药物研发。

近期，相关研究成果发表在《自然-通讯》（Nature Communications）上。研究工作得到国家自然科学基金委员会、中国科学院、英国皇家学会等的支持。

[论文链接](#)



隼型小鼠模型构建及其在低氧下的生理表征

研究团队单位：动物研究所

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

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