

EMBO J | 南模助力束刚团队揭示 α -酮戊二酸通过OXGR1促进脂肪分解

2020年2月29日，华南农业大学动物科学学院束刚教授课题组在The EMBO Journal杂志上发表文章Exercise-induced α -ketoglutaric acid stimulates muscle hypertrophy and fat loss through OXGR1-dependent adrenal activation，发现运动代谢产物 α -酮戊二酸通过G蛋白偶联受体99（OXGR1）调控肌肉肥大和脂肪代谢，这为采用运动替代营养策略缓解或治疗肥胖等营养代谢病提供了研究依据。南模生物为该研究提供了OXGR1-KO小鼠模型。

肥胖一直是全球性健康问题，它能引起一系列代谢性疾病，例如糖尿病、心血管疾病、慢性肾病等。相比药物治疗、手术抽脂和节食等减肥方式，运动一直被认为是减肥最有效和最安全的方式。运动通常可以分为有氧耐力运动和无氧阻力运动。有研究表明，阻力运动比耐力运动在降低脂肪和增加肌肉方面效果更显著，但潜在的生理机制尚不完全清楚。

2020年2月29日，华南农业大学动物科学学院束刚教授课题组在The EMBO Journal杂志上发表文章Exercise-induced α -ketoglutaric acid stimulates muscle hypertrophy and fat loss through OXGR1-dependent adrenal activation，发现运动代谢产物 α -酮戊二酸通过G蛋白偶联受体99（OXGR1）调控肌肉肥大和脂肪代谢，这为采用运动替代营养策略缓解或治疗肥胖等营养代谢病提供了研究依据。

Article



THE
EMBO
JOURNAL

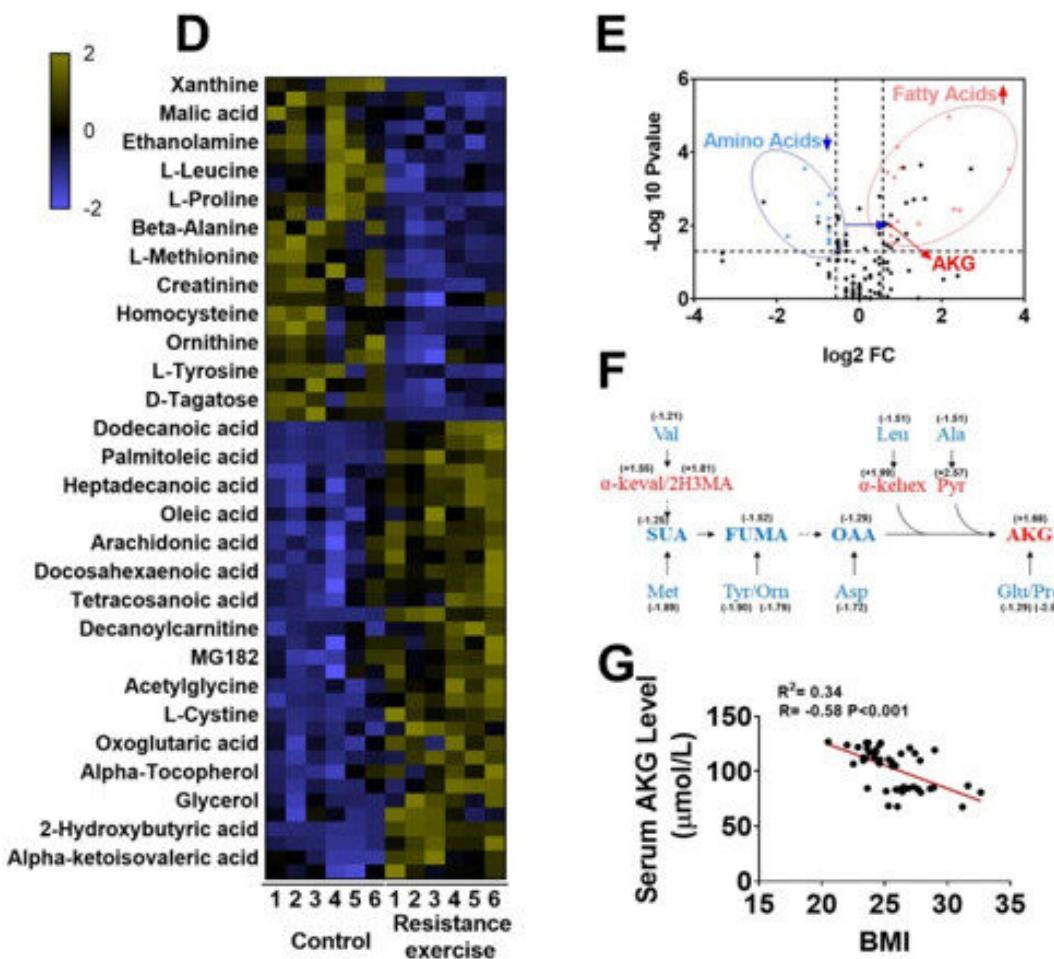
Exercise-induced α -ketoglutaric acid stimulates muscle hypertrophy and fat loss through OXGR1-dependent adrenal activation

Yexian Yuan^{1,†}, Pingwen Xu^{2,†}, Qingyan Jiang^{1,†}, Xingcai Cai¹, Tao Wang¹, Wentong Peng¹, Jiajie Sun¹, Canjun Zhu¹, Cha Zhang¹, Dong Yue¹, Zhihui He¹, Jinping Yang¹, Yuxian Zeng¹, Man Du¹, Fenglin Zhang¹, Lucas Ibrahim², Sarah Schaul², Yuwei Jiang³, Jiqiu Wang⁴, Jia Sun⁵, Qiaoping Wang⁶, Liming Liu⁷, Songbo Wang¹, Lina Wang¹, Xiaotong Zhu¹, Ping Gao¹, Qianyun Xi¹, Cong Yin¹, Fan Li¹, Guli Xu¹, Yongliang Zhang¹ & Gang Shu^{1,*‡} 

南模生物为该研究提供了OXGR1-KO小鼠模型。

运动时，骨骼肌可产生诸多生物活性代谢产物（Myometabolites或Myabolites）。最近的研究发现，耐力运动产生琥珀酸可通过SUCNR1促进骨骼肌纤维类型由快肌向慢肌转化，自反馈地增加肌肉的运动耐力【1】。研究人员利用代谢组学进一步分析发现，阻力运动可显著增加血清丙酮酸、 α -酮异己酸、 α -酮异戊酸和 α -酮戊二酸（ α -ketoglutarate, AKG）等代谢物水平（图1）。AKG是三羧酸（TCA）循环和谷氨酸代谢的重要中间产物，在调节骨骼肌蛋白质周转【2】、促进成骨【3】、干细胞发育【4-7】、延缓衰老【8,9】、免疫【10】和抗癌症【11,12】等方面具有重要作用。值得注意的是，临床检测数据表明，人血清中 α -酮戊二酸水平与体重指数（BMI）呈现显著的负相关性，这提示 α -酮戊二酸可能与人类肥胖存在着内

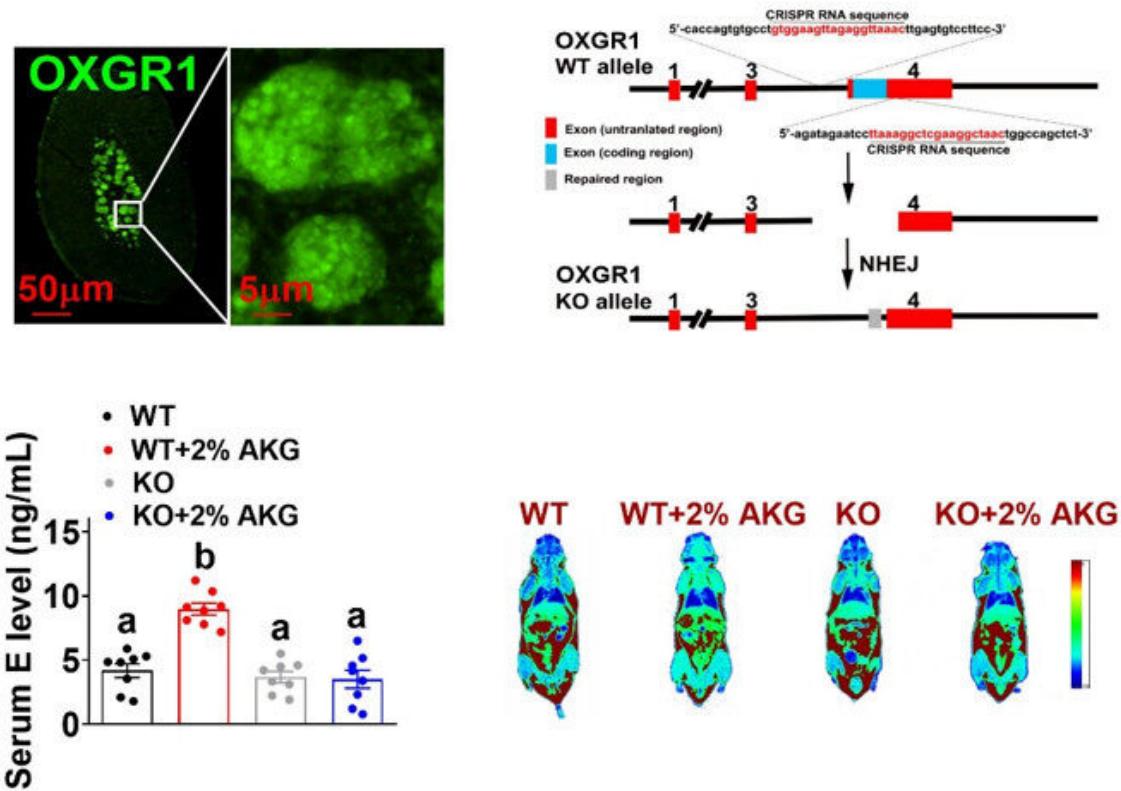
在联系（图1）。



(图1 阻力运动升高血清AKG水平)

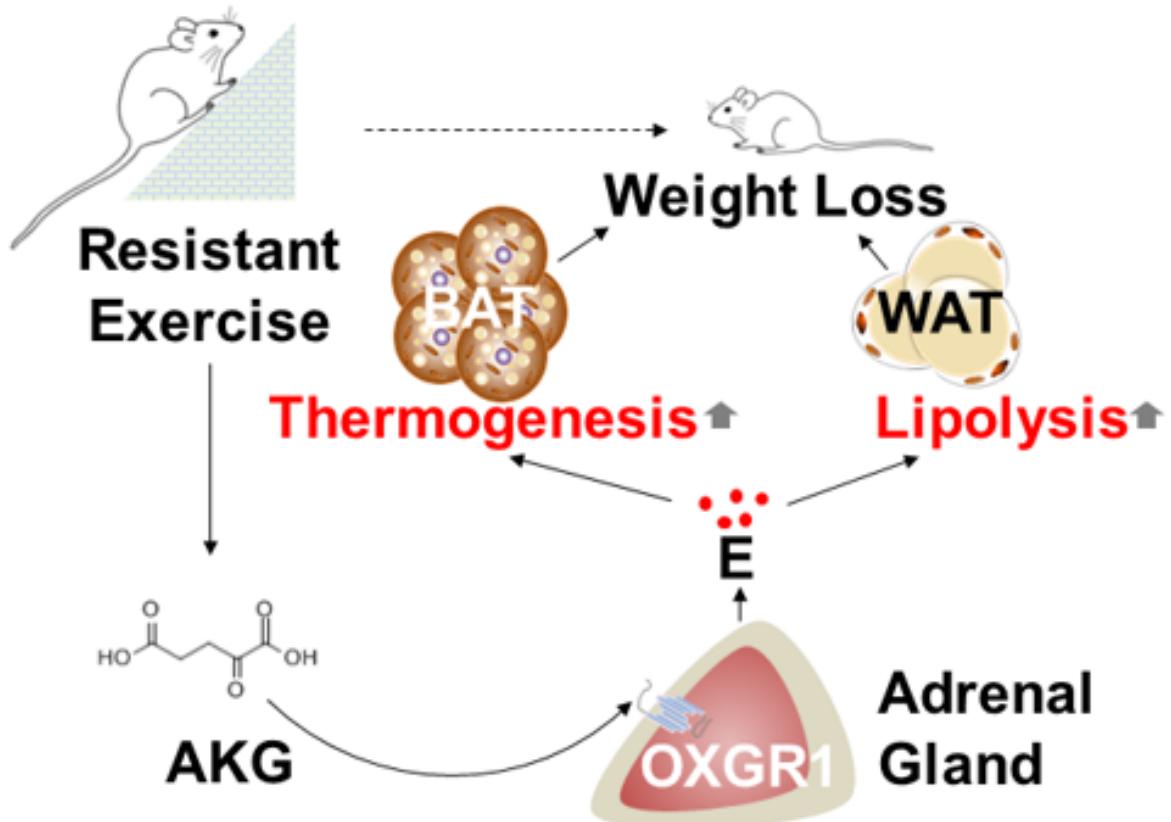
为深入研究AKG对动物脂肪沉积和肥胖的调控作用，本试验选择高脂日粮诱导肥胖的小鼠作为模型，并在饮水中添加AKG，观察其对动物脂肪沉积和代谢的影响。结果表明，饮水添加AKG显著降低了小鼠的脂肪沉积水平。进一步研究发现，饮水添加 α -酮戊二酸主要通过增加肾上腺素分泌，从而促进白色脂肪的脂解和褐色脂肪的产热。摘除肾上腺或采用肾上腺 β 受体阻断剂均可以逆转AKG促脂肪代谢效应。

AKG的感应机制比较复杂，不仅存在膜受体【13】，也有多种胞浆和细胞核内感应蛋白【14】。研究人员研究发现， α -酮戊二酸的膜受体OXGR1特异性在肾上腺髓质细胞高表达。敲除OXGR1可逆转 α -酮戊二酸促肾上腺素分泌和降低脂肪沉积的效应（图2）。若将敲除动物肾上腺中再表达OXGR1可恢复AKG的促进肾上腺素分泌效应。综上，阻力运动产生的AKG可通过肾上腺髓质OXGR1，促进肾上腺素的分泌和脂肪代谢，进而降低脂肪沉积。 α -酮戊二酸作为运动后产生的重要生物活性代谢中间产物，对于肥胖及其相关疾病的预防和治疗有重要的价值。该研究不仅有望开发 α -酮戊二酸成为运动替代营养素用于治疗肥胖，而且对深入认识代谢中间产物负反馈调节内分泌机制具有重要意义。



(图2 肾上腺髓质OXGR1介导了AKG调控脂肪分解)

据悉，该论文的共同第一作者有三位，分别为华南农业大学动物科学学院博士生袁业现，美国伊利诺伊州立大学芝加哥分校医学系内分泌科徐平稳助理教授和华南农业大学动物科学学院江青艳教授。华南农业大学动物科学学院束刚教授为责任通讯作者。



(α -酮戊二酸介导阻力运动降低脂肪沉积的示意图)

文章转载自Bioart