

發現粒線體內的酵素與代謝症候群之間的調控

許家齊¹、李新城^{1,2}

¹國立陽明大學醫學院藥理學研究所，台北，台灣

²生物醫學編輯，台北，台灣

隨著食品科技的進步，生活步調的緊湊，速食主義的人與日俱增，肥胖（obesity）的問題愈來愈受到重視。根據國民營養健康狀況變遷調查，國人平均每三個人就有一個人是肥胖或過重，然而肥胖往往是一些代謝症候群（metabolic syndrome）的罪魁禍首，例如高血脂（hyperlipidemia）、高血糖（hyperglycemia）、高血壓（hypertension）及胰島素抗性（insulin resistance）等等。除了飲食習慣之外，往往先是在體內調控代謝途徑（metabolic pathways）的改變，例如不正常的脂質生成（lipogenesis）、發炎反應的增加、脂肪酸氧化作用異常，漸漸的發展出這些代謝症候群的病徵。所以解開其中的訊息路徑，是治療這些代謝症候群的重要課題。

真核細胞中，粒線體（mitochondria）是不可或缺的重要胞器，其中包含許多酵素參與調控細胞內許多的代謝路徑，包括脂肪酸氧化、醣類代謝、能量的轉換等。Matthew等人研究發現¹，長期給予老鼠食用高脂食物（high-fat diet）或正常飲食（standard dietary）來作比較，高脂食物會促使粒線體中的去乙酰化酶-3（deacetylase sirtuin-3；SIRT3）酵素表現量及活性降低，同時也觀察到粒線體內的蛋白呈現高度乙酰化（hyperacetylation）的現象，而這些乙酰化的

修飾作用往往會影響該蛋白的活性。例如：和脂肪酸代謝相關的長鏈醯輔酶A去氫酶（long-chain acyl-CoA dehydrogenase; LCAD）在高脂食物組的老鼠裡，其活性明顯比正常組的LCAD要低。Matthew等人更直接利用SIRT3剔除老鼠（SIRT3 knock-out mice）與正常老鼠做比較，在正常食物餵食中，SIRT3剔除老鼠的體重明顯高於正常老鼠，並且肝臟有較多的三酸甘油脂（triglycerides）、酯化膽固醇（cholesterol esters）及脂肪堆積的情形。除了體重之外，SIRT3剔除老鼠在能量的消耗速率上明顯比正常老鼠為低。在長期的餵食下，缺少SIRT3的老鼠比正常老鼠更容易引發代謝異常，例如胰島素抗性、高血脂等。然而，將重組的SIRT3（recombinant Sirt3）表現在正常老鼠體內時，可以有效的降低三酸甘油脂的含量。這些研究結果讓我們對於代謝症候群的分子機制與調控有更進一步的瞭解，未來可能以SIRT3為標的來尋找良好的預防或治療代謝症候群的新策略。

參考文獻

1. Hirschey MD, Shimazu T, Jing E, Grueter CA, Collins AM, Auouzerat B, Stančáková A, Goetzman E, Lam MM, Schwer B, Stevens RD, Muehlbauer MJ, Kakar S, Bass NM, Kuusisto J, Laakso M, Alt FW, Newgard CB, Farese RV Jr, Kahn CR, Verdin E. SIRT3 deficiency and mitochondrial protein hyperacetylation accelerate the development of the metabolic syndrome. Mol Cell 2011;doi:10.1016/j.molcel.2011.07.019.

通訊作者：李新城 教授

電話：886-2-2826-7327

傳真：886-2-2826-4372

地址：112 台北市北投區立農街二段155號 陽明大學醫學院藥理學研究所 研究大樓四樓459室

電子郵件：hcllee2@ym.edu.tw