

## 肥胖与线粒体代谢重构

# Mt-Metabolic Remodeling Involved in obesity

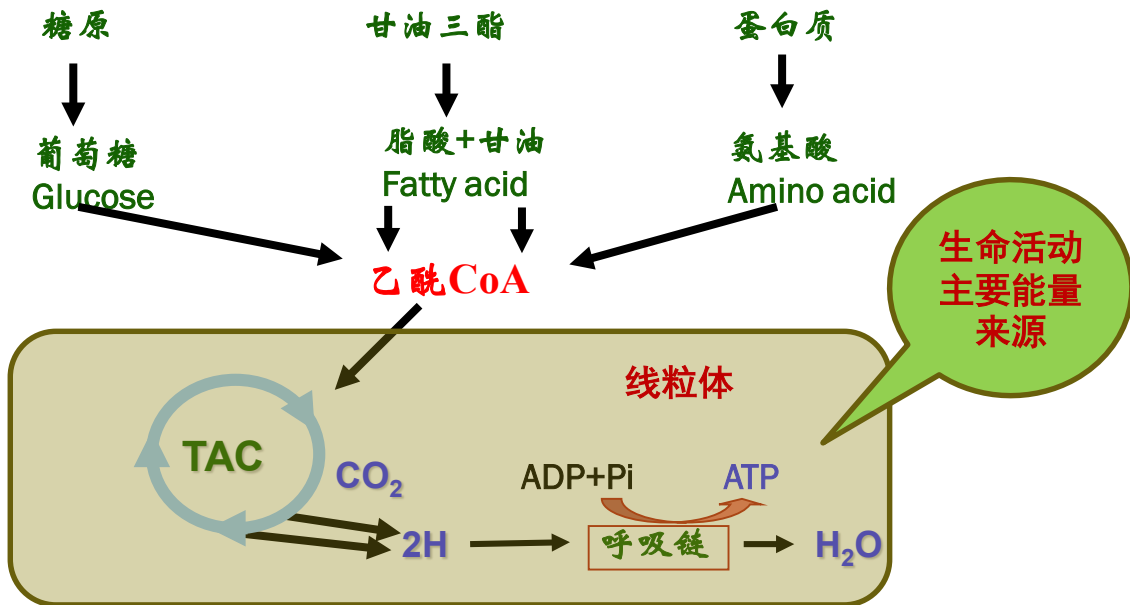
龙 建 纲

[jglong@mail.xjtu.edu.cn](mailto:jglong@mail.xjtu.edu.cn)

西安交通大学

2018.12.7

# 营养物质的体内代谢



## 细胞中的线粒体数目

* 体细胞 Most somatic cells	100-10,000
* 淋巴细胞Lymphocyte	1000
* 心肌细胞Cardiocyte	5,000-10,000
* 卵细胞Oocytes	100,000
* 精细胞Sperm	Few hundred

成熟红细胞和分化的皮肤细胞没有线粒体

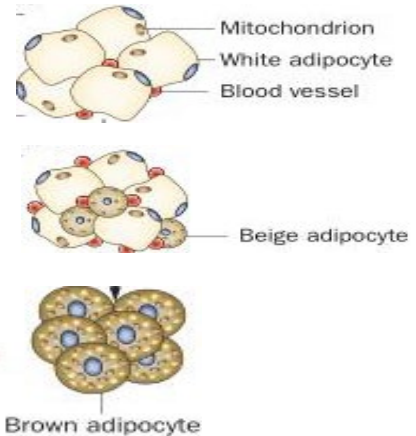
## 心肌肌原纤维、横小管与线粒体



*Adapted from sciencephotography*

# 脂肪组织分类

- \* 脂肪组织由大量群集的脂肪细胞构成并由疏松结缔组织分隔成小叶。
- \* 分布：皮下脂肪，内脏脂肪
- \* 结构和功能，或者色彩可分为：
  - \* 白色脂肪（white adipose tissue, WAT）
  - \* 米色脂肪（Beige adipose tissue）
  - \* 棕色脂肪（Brown adipose tissue, BAT）



## 肝细胞中各组分相对体积 %

细胞质Cytosol	54%
线粒体Mitochondria	22%
内质网Rough ER cisternae	9%
细胞核Nucleus	6%
过氧化物体Peroxisomes	1%
溶酶体Lysosomes	1%
内体Endosomes	1%

# Points

- High fat diet- induced mitochondrial dysfunction and insulin resistance
- Lipid/glucose metabolic remodeling in obese mouse/AD: Biomarkers for early diagnosis
- Target mitochondria by mitochondrial nutrients: Punicalagin and Hydrogen

# 高脂饮食诱导的肥胖



↓ SD 大鼠  
高脂饲喂13周

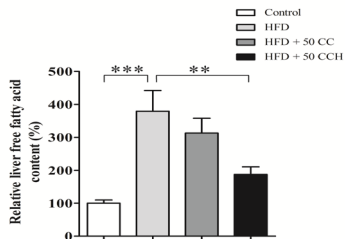
肥胖模型建立

体重, 血脂, 血糖, 摄食量.....

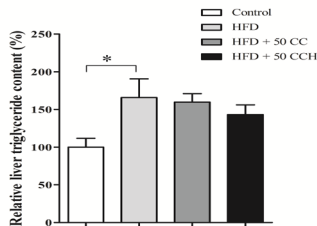
- 氧化应激
- 线粒体功能
- 二相酶通路
- 糖脂代谢通路
- 炎症小体通路



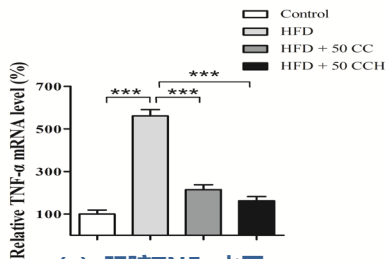
# 高脂饮食诱导的脂质代谢与炎症因子紊乱



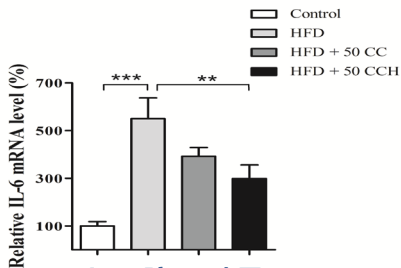
(a) 肝脏游离脂肪酸水平



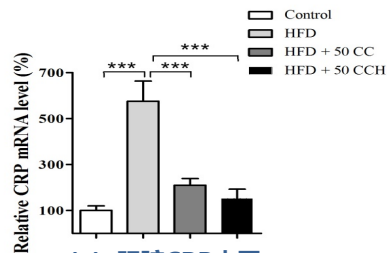
(b) 肝脏甘油三酯水平



(c) 肝脏TNFα水平



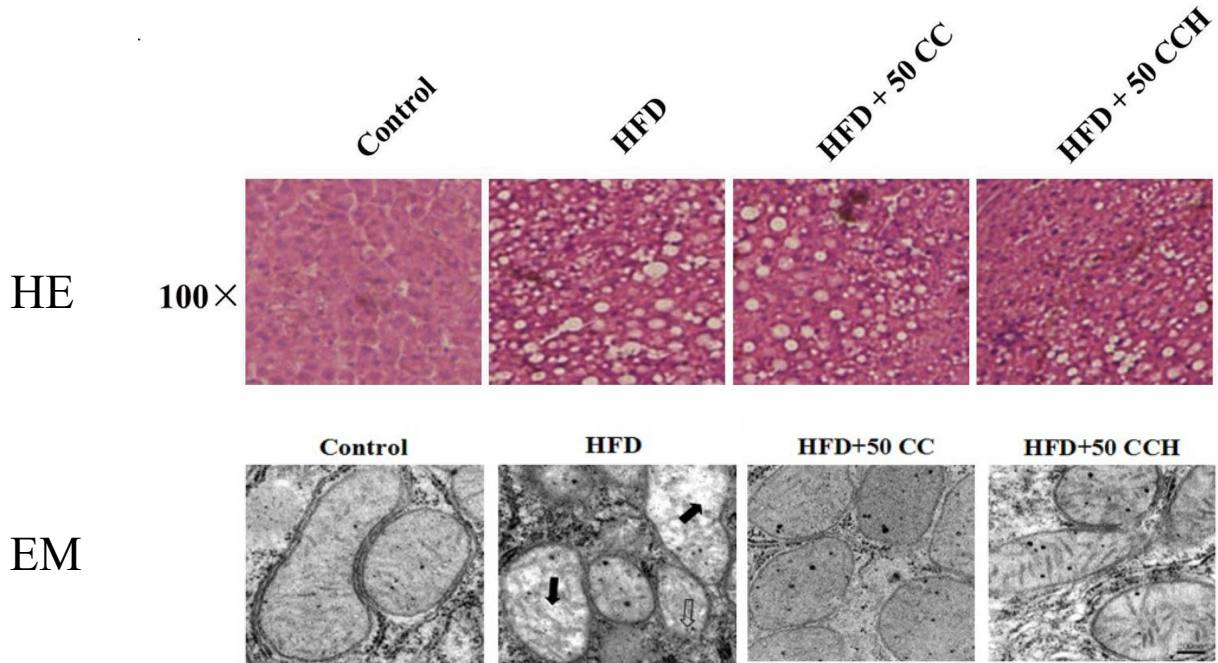
(d) 肝脏IL-6水平



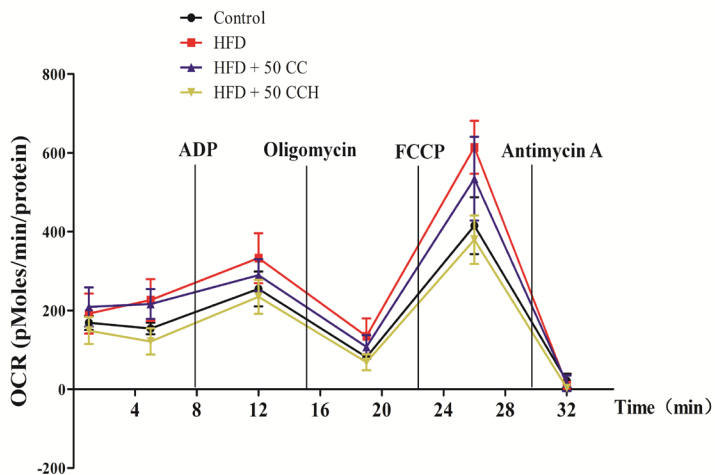
(e) 肝脏CRP水平



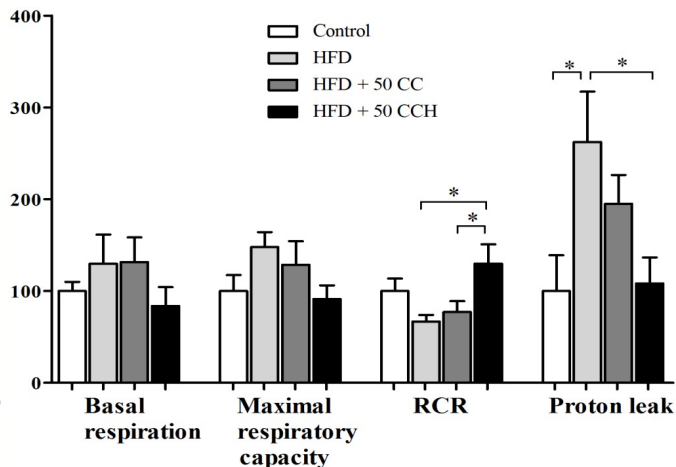
# 脂肪肝与线粒体应激



# 高脂饮食引起肝脏线粒体呼吸功能障碍

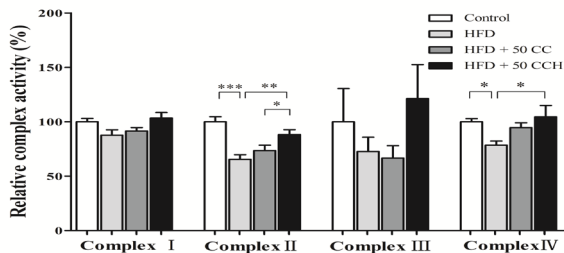


(a) 肝脏线粒体耗氧水平示意图

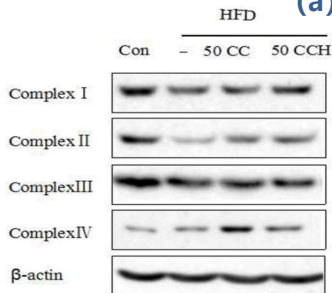


(b) 线粒体耗氧水平统计图

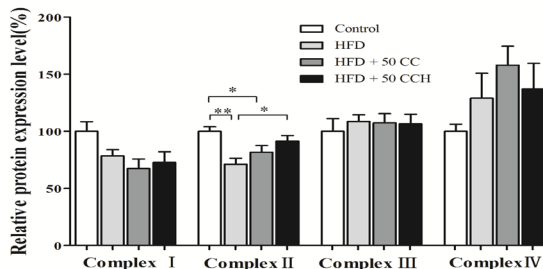
# 肝脏线粒体复合物酶活性降低



(a) 肝脏线粒体复合物活性水平

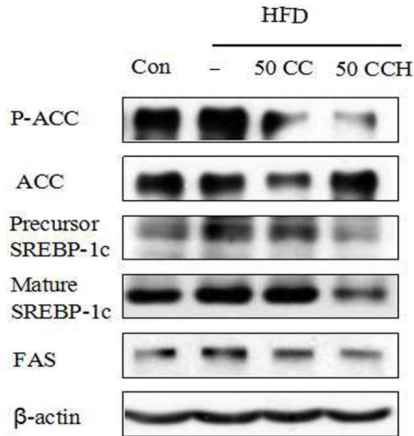


(b) 肝脏线粒体复合物蛋白表达量水平

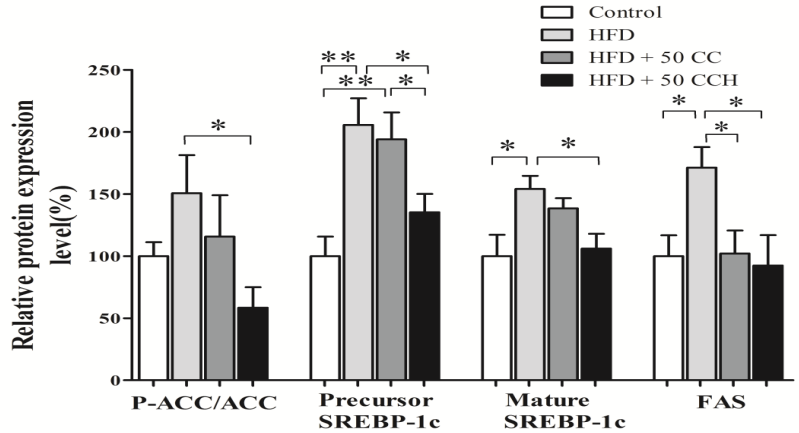


(c) 蛋白表达量水平统计图

# 肝脏脂质合成显著增强

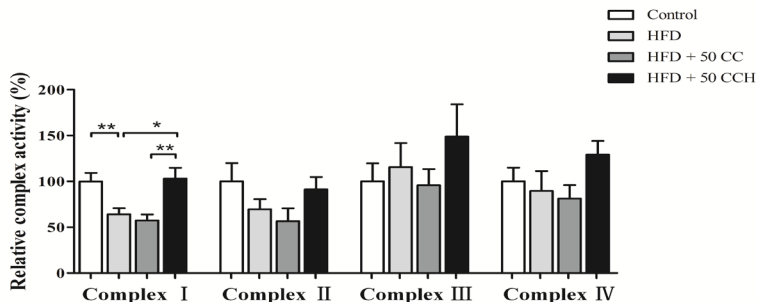


(a) 肝脏脂质代谢相关蛋白表达量水平

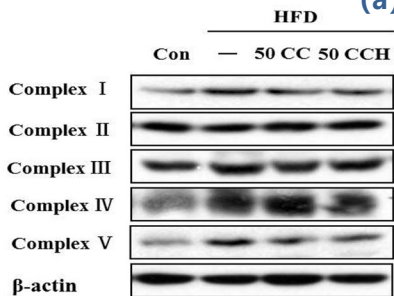


(b) 蛋白表达量水平统计图

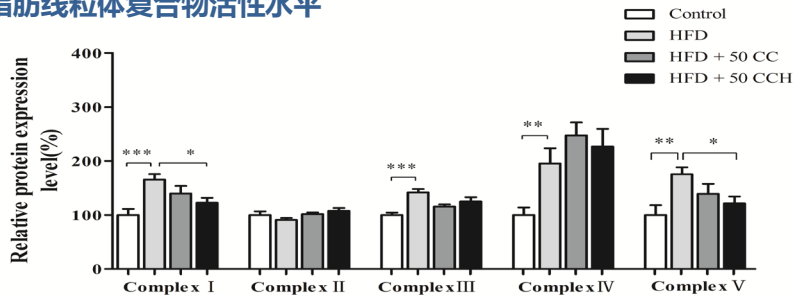
# 脂肪线粒体复合物活性降低



(a) 脂肪线粒体复合物活性水平

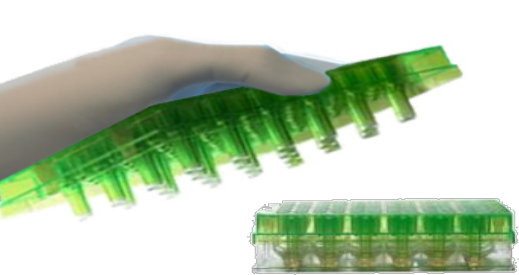


(b) 脂肪线粒体复合物蛋白表达量水平

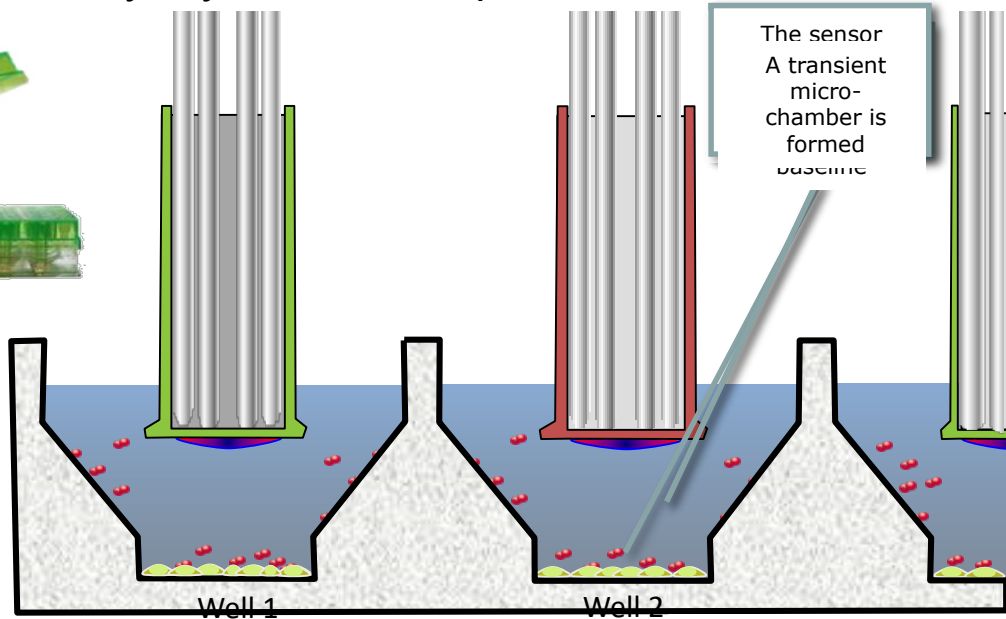


(c) 蛋白表达量水平统计图

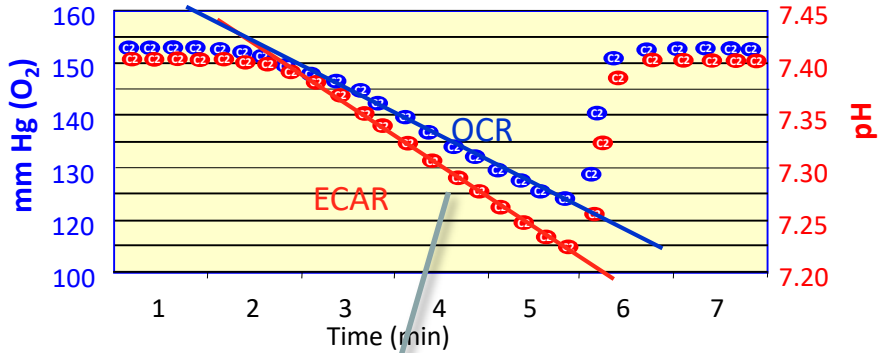
# Measuring Mitochondrial Respiration and Glycolysis in a Microplate



The transient micro-chamber enables rapid measurement of mitochondrial respiration and glycolysis in minutes

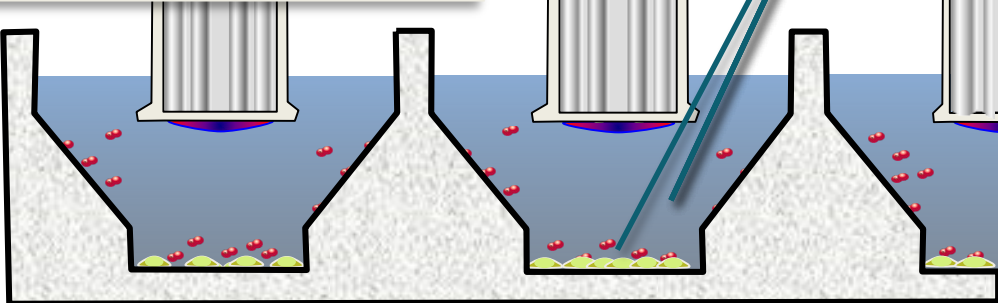


# Measuring Oxygen Consumption Rate (OCR) and Extracellular Acidification Rate (ECAR)



The rate is calculated from the points

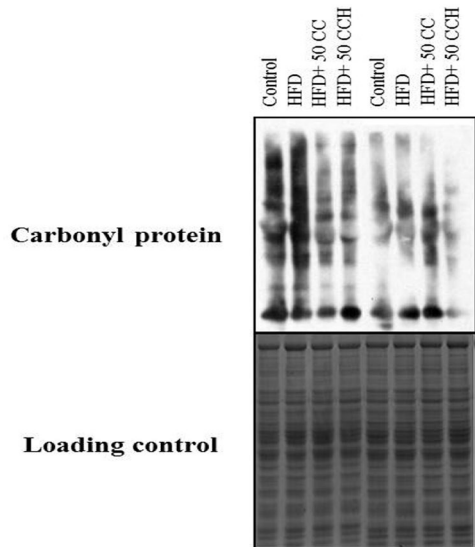
The cartridge is raised, bringing the system back to baseline



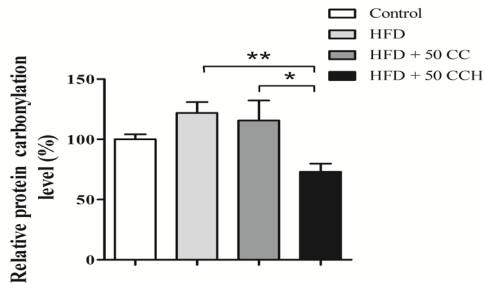
Well 1

Well 2

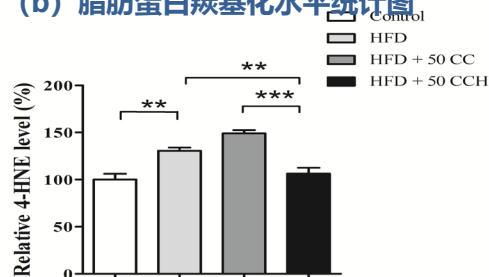
# 脂肪组织氧化损伤



(a) 脂肪蛋白羰基化水平



(b) 脂肪蛋白羰基化水平统计图



(c) 脂肪4-HNE水平

# Points

- High fat diet- induced mitochondrial dysfunction and insulin resistance
- Lipid/glucose metabolic remodeling in obese mouse/AD: Biomarkers for early diagnosis
- Target mitochondria by mitochondrial nutrients: Punicalagin and Hydrogen

## 疾病 (AD) 模型小鼠的脂代谢



↓ APP/PS1 mice  
高脂饲喂13周

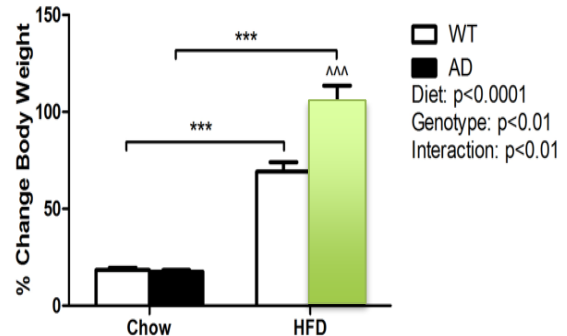
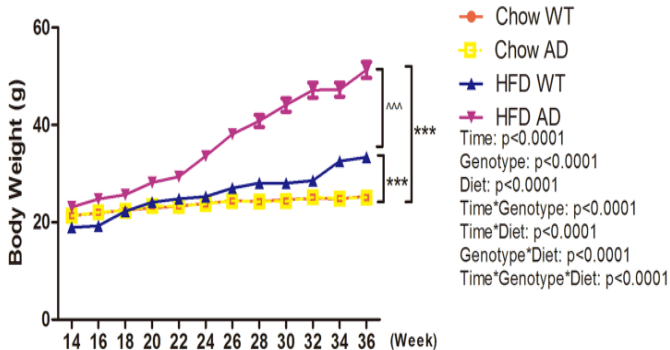
肥胖模型建立

体重, 血脂, 血糖, 摄食量.....

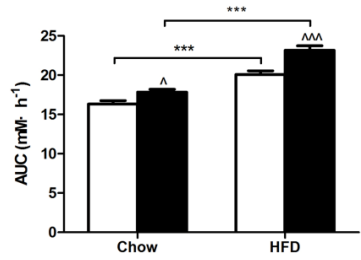
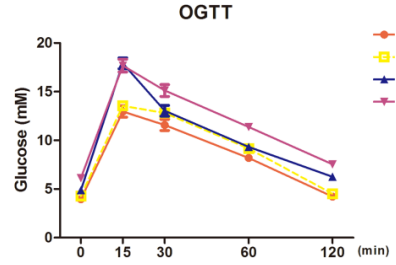
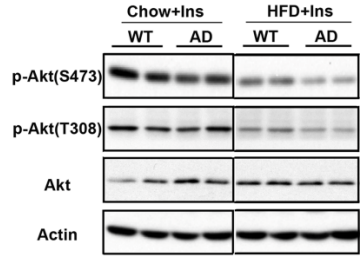
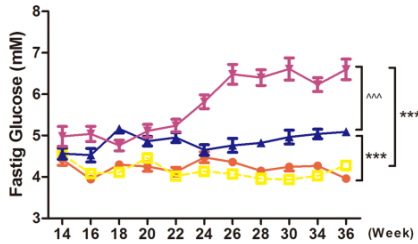
- 氧化应激
- 线粒体功能
- 二相酶通路
- 糖脂代谢通路
- 炎症小体通路



# Higher body weight gain, exacerbated hyperglycemia in AD mice subjected to HFD

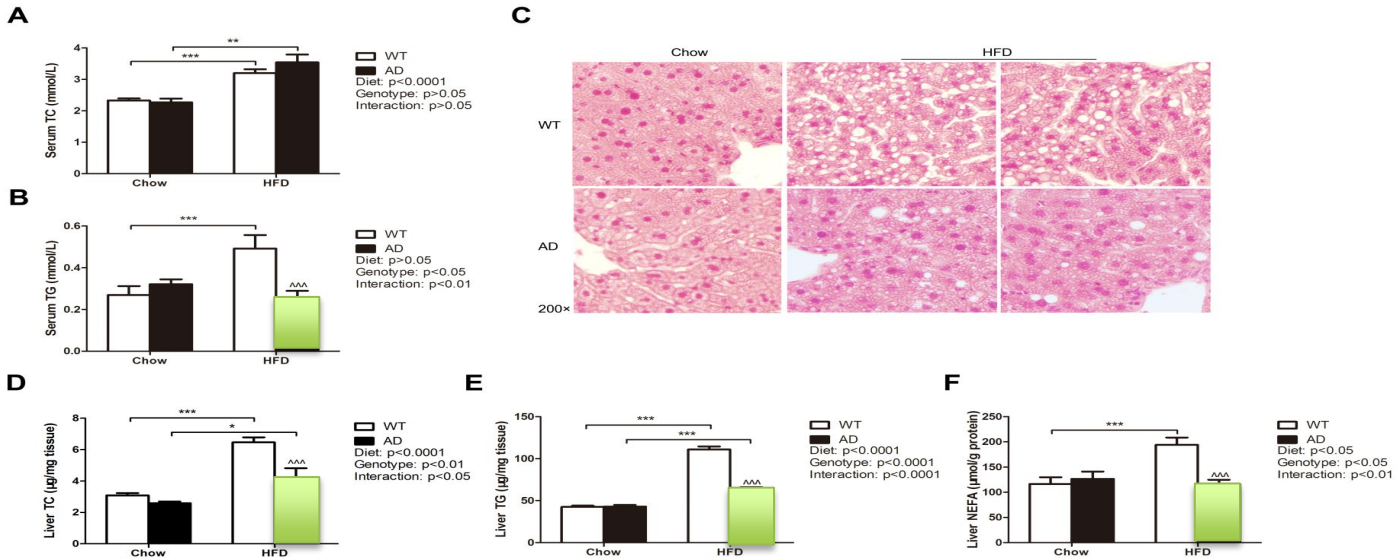


# Higher body weight gain, exacerbated hyperglycemia in AD mice subjected to HFD



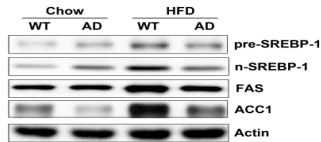
□ WT  
 ■ AD  
 Diet: p<0.0001  
 Genotype: p<0.0001  
 Interaction: p>0.05

# AD mice were refractory to HFD-induced hypertriglyceridemia and hepatic lipid deposition

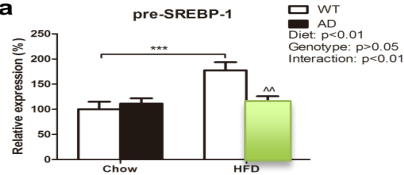


# Lipogenic signaling inhibited in liver of AD mice under hyperglycemia

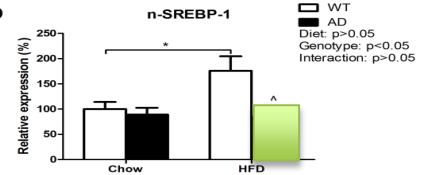
**A**



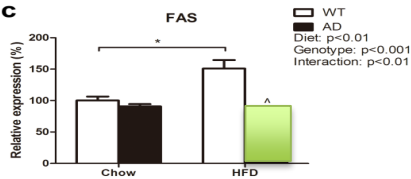
**B**



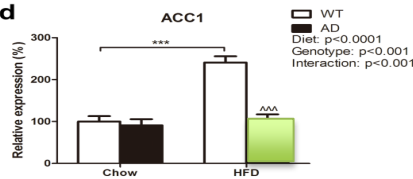
**b**



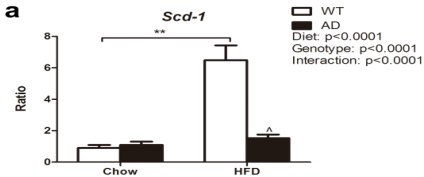
**c**



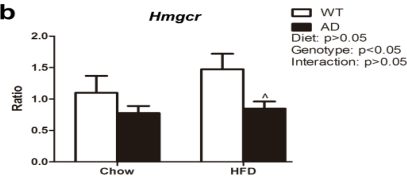
**d**



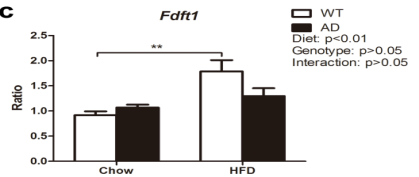
**C**



**b**

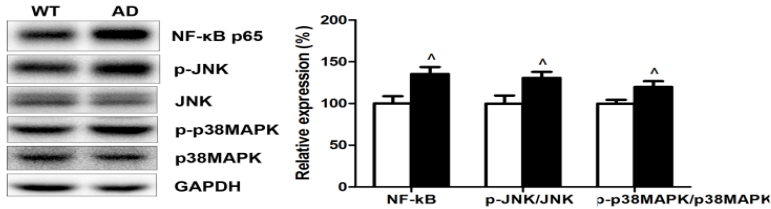


**c**

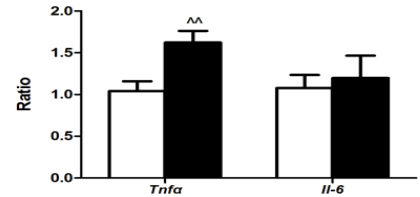


# AD mice developed hepatic inflammation at early stage

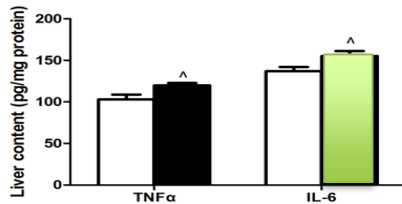
**A**



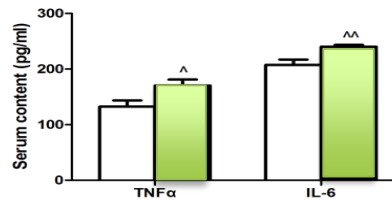
**B**



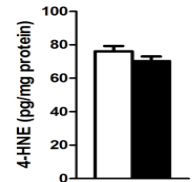
**C**



**D**

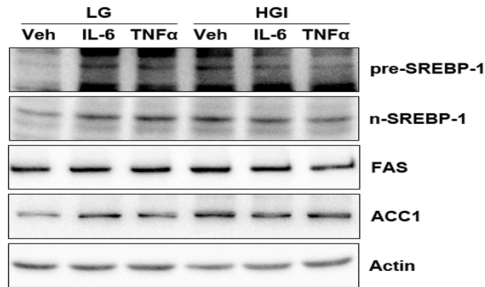


**F**

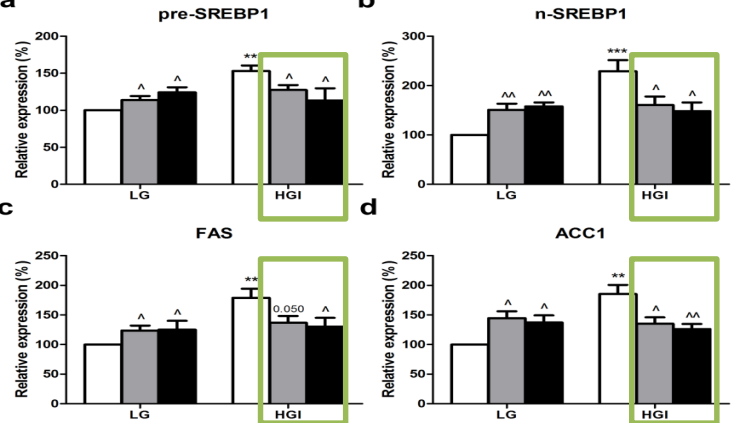


# IL-6 and TNF $\alpha$ inhibited activation of SREBP-1-mediated lipogenic signaling under high glucose in primary hepatocytes

**A**



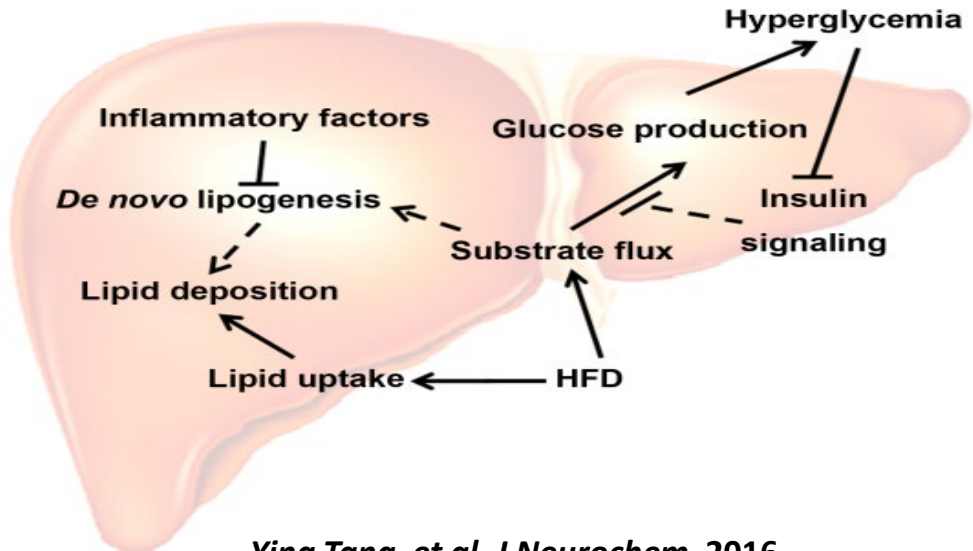
**B**



# Early inflammation-associated factors blunt SREBP-1-mediated *de novo* lipogenesis in AD mice under HFD



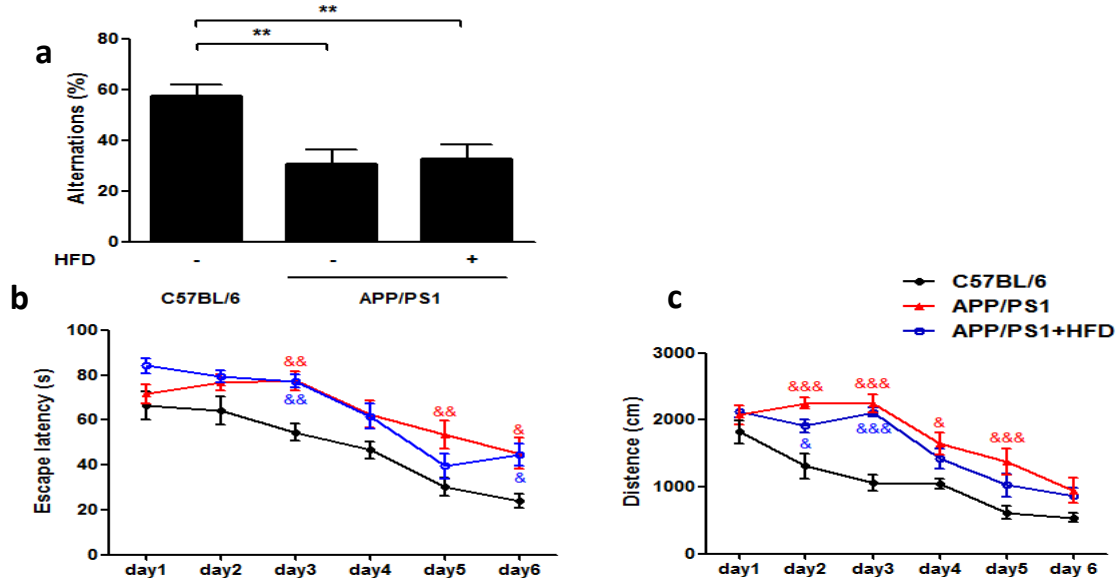
Dr. Ying Tang



Ying Tang, et al. *J Neurochem*, 2016

# 高脂饮食未损伤AD小鼠认知行为学

HFD did not deteriorate the working learning and memory performance in APP/PS1 mice



# HFD protects from AD-induced loss of cortical bone

c57



APP/PS1



APP/PS1+HFD



*Dr. Yunhua Peng*

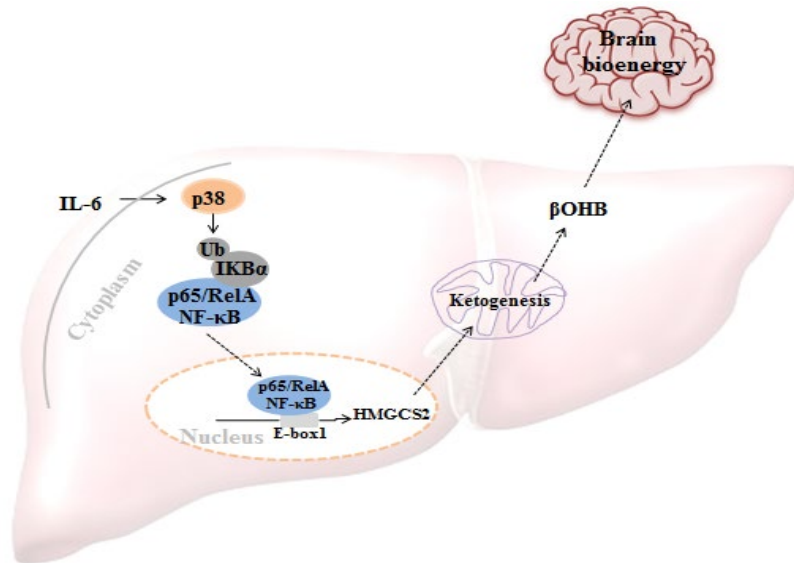
*Yunhua Peng, et al. Front Cell Neurosci, 2014*

# Early inflammatory factors promote ketogenesis in AD

---HFD increased brain Ketone body in AD ?



Dr. Le Shi



*Le Shi, et al. Neurobio Aging, 2017*

# AD的外周代谢标志物

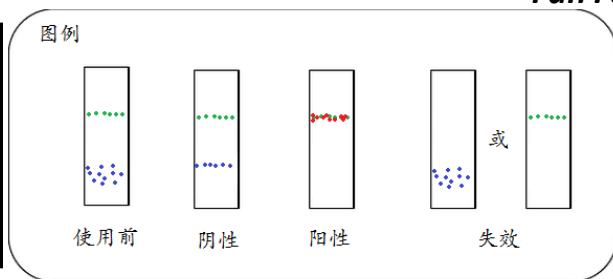
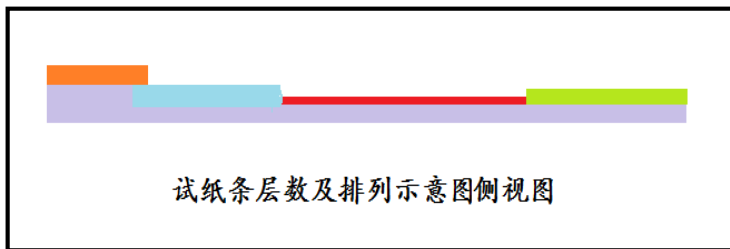
 <b>中华人民共和国国家知识产权局</b>		英文日: 2017年04月17日
<b>710075</b> 陕西省西安市科技路 195 号世纪明珠 A 座 6707 室 西安知识产权代理有限公司 邮编 710069		
		
中文日或专利号: 201710250435.5      发文字号: 2017041701401330		
<b>专利申请受理通知书</b>		
根据专利法第 28 条及其实施细则第 38 条、第 39 条的规定, 申请人提出的专利申请已由国家知识产权局受理。现将确定的申请号、申请日、申请人和发明创造名称通知如下:		
申请号: 201710250435.5 申请日: 2017 年 04 月 17 日 申请人: 西安交通大学, 苏州福生堂生物医药有限公司 发明创造名称: 一种用于 FIV → 检测的手足量核酸适配体体系及其制备方法		
经核实, 国家知识产权局确认收到文件如下: 说明书附图 每份页数 1 页 文件份数 1 份 权利要求书 每份页数 4 页 文件份数 1 份 权利要求项数: 10 项 说明书摘要 每份页数 1 页 文件份数 1 份 说明书 每份页数 11 页 文件份数 1 份 专利附图 每份页数 2 页 文件份数 1 份 实用新型说明书 每份页数 5 页 文件份数 1 份 说明书摘要 每份页数 1 页 文件份数 1 份		
提示: 1. 申请人收到专利申请受理通知书后, 认为其记载的内容与申请人所提交的相关内容不一致时, 可以向国家知识产权局请求更正。 2. 申请人收到专利申请受理通知书后, 再向国家知识产权局办理各种手续时, 均应盖章, 并准确填写申请号。 3. 国家知识产权局收到向国内申请专利保护审查请求书后, 根据专利法及其实施细则的规定, 发出专利申请受理通知书。		
审查员: 自动受理		审查部门: 专利初审及复审受理部
		
2017年 04月 17日 通知书编号: 00006 北京专利受理部(专利受理部) 4 号 国家知识产权局受理部 电子申请, 经通过电子专利申请系统以电子方式提交受理相关文书, 除另有规定外, 以该种方式提交的文书具有法律效力。		

 <b>中华人民共和国国家知识产权局</b>		英文日: 2017年04月17日
<b>710075</b> 陕西省西安市科技路 195 号世纪明珠 A 座 6707 室 西安知识产权代理有限公司 邮编 710069		
		
中文日或专利号: 201710250435.0      发文字号: 2017041701401330		
<b>专利申请受理通知书</b>		
根据专利法第 28 条及其实施细则第 38 条、第 39 条的规定, 申请人提出的专利申请已由国家知识产权局受理。现将确定的申请号、申请日、申请人和发明创造名称通知如下:		
申请号: 201710250435.0 申请日: 2017 年 04 月 17 日 申请人: 西安交通大学, 苏州福生堂生物医药有限公司 发明创造名称: 一种基于适配体体系核酸适配体 FIV → 检测试剂盒及方法		
经核实, 国家知识产权局确认收到文件如下: 发明专利说明书 每份页数 5 页 文件份数 1 份 说明书附图 每份页数 3 页 文件份数 1 份 权利要求书 每份页数 3 页 文件份数 1 份 权利要求项数: 10 项 专利附图 每份页数 2 页 文件份数 1 份 实用新型说明书 每份页数 5 页 文件份数 1 份 说明书摘要 每份页数 1 页 文件份数 1 份		
提示: 1. 申请人收到专利申请受理通知书后, 认为其记载的内容与申请人所提交的相关内容不一致时, 可以向国家知识产权局请求更正。 2. 申请人收到专利申请受理通知书后, 再向国家知识产权局办理各种手续时, 均应盖章, 并准确填写申请号。 3. 国家知识产权局收到向国内申请专利保护审查请求书后, 根据专利法及其实施细则的规定, 发出专利申请受理通知书。		
审查员: 自动受理		审查部门: 专利初审及复审受理部
		
2017年 04月 17日 通知书编号: 00006 北京专利受理部(专利受理部) 4 号 国家知识产权局受理部 电子申请, 经通过电子专利申请系统以电子方式提交受理相关文书, 除另有规定外, 以该种方式提交的文书具有法律效力。		

# AD早期诊断试剂盒 Early diagnosis kit



Fan Fan



血样/尿样加在样品垫（桔色）上，在结合释放垫（浅蓝）上完成结合与释放过程，经硝酸纤维素膜（红色）层析并完成放大。浅绿部分为吸收垫。

- ① 樊璠, 龙建纲, 刘健康. AD早期诊断的体液生物标志物[J].生命科学研究, 2017, 21(4):370-376.
- ② 孔宇, 孔令洪, 杨桂芳, 樊璠, 祁宏斌, 刘健康, 龙建纲.一种基于适配体纳米金交联合物的TNF- $\alpha$ 检测试剂盒及方法. 公开号: CN107153119A
- ③ 孔宇, 孔令洪, 杨桂芳, 樊璠, 祁宏斌, 刘健康, 龙建纲.一种用于TNF- $\alpha$ 检测的半定量核酸适配体试纸条及其制备方法. 公开号: CN106970076A

# Points

- High fat diet- induced mitochondrial dysfunction and insulin resistance
- Lipid/glucose metabolic remodeling in obese mouse/AD: Biomarkers for early diagnosis
- Target mitochondria by mitochondrial nutrients: Punicalagin and Hydrogen

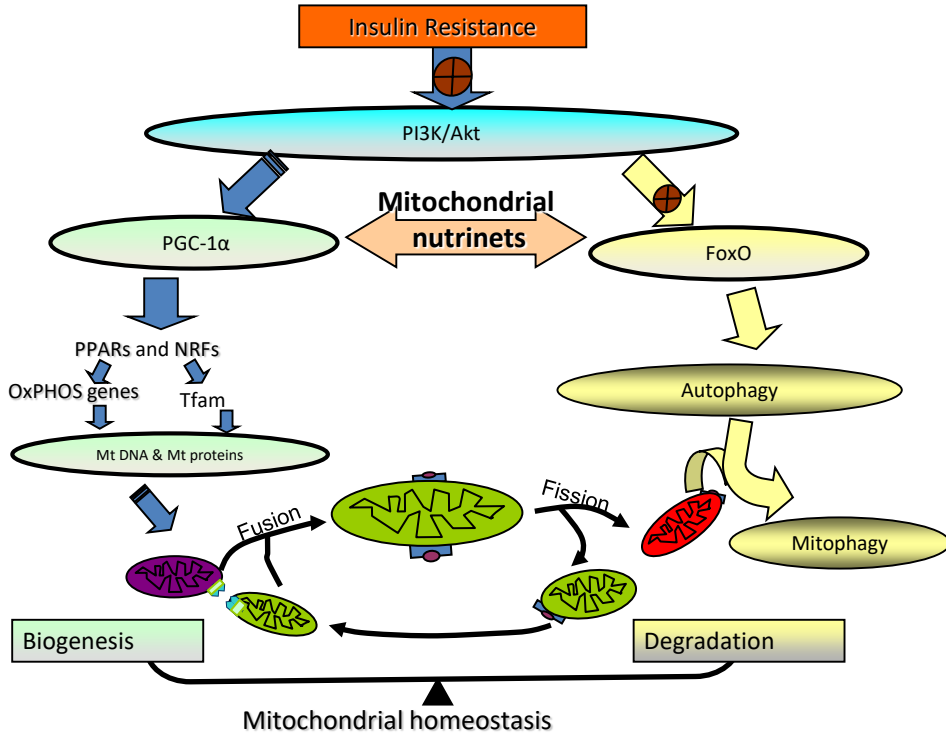
# 线粒体营养素及其协同作用

Mt Nutrients- beneficial to mitochondrial function/integrity and rescue mitochondria decay

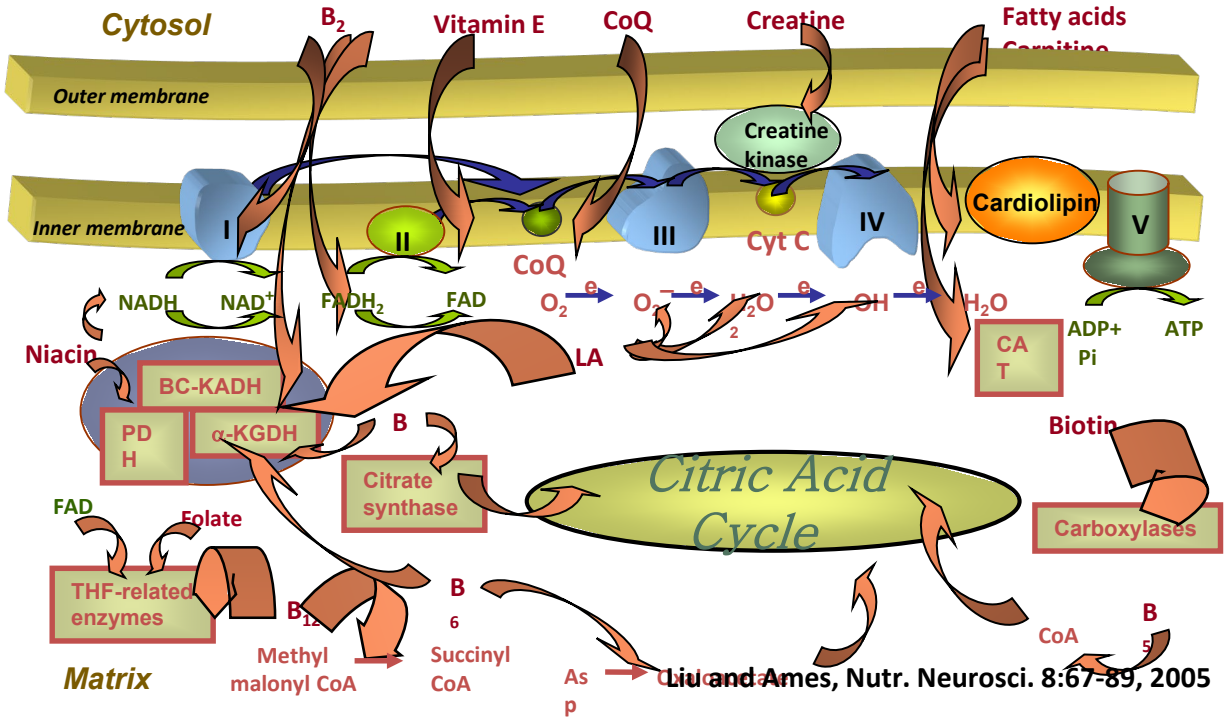
- Antioxidants: CoQ, Lipoic acid, H<sub>2</sub> (*PNAS*, 2002; *Biochem Pharm*, 2016; *Free Radic Res*, 2018)
- Energy enhancers: Carnitine/Acetyl-L-carnitine, Creatine, Choline. (*J. Nutr Biochem*, 2009)
- Cofactors and precursors of cofactors of mitochondrial enzymes: Lipoic acid, CoQ, B-vitamins (*Neurochem. Res.* 2009)
- Natural products: grape seed extract, hydroxytyrosol, EGCG, etc. (*Rejuvenation Res*, 2009; *J. Nutr Biochem*, 2011; *Mol Pharm*, 2015)
- Complex supplement. (*Age*, 2011; *Mech Aging Develop*, 2012, *Free Radic Bio Medi*, 2014)



# 生成-降解→细胞内活性线粒体平衡



# 线粒体营养素如何维护线粒体功能?





Nestlé Research Center -  
Xi'an Jiaotong University  
Nutrition & Health Laboratory

# 石榴，不仅仅是水果 Pomegranate, Not Only a Fruit!

The protective effect of punicalagin on cardiac metabolic disorders



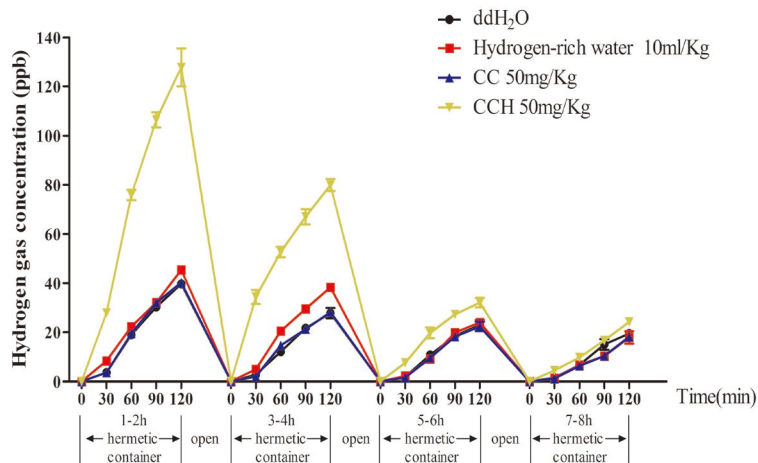
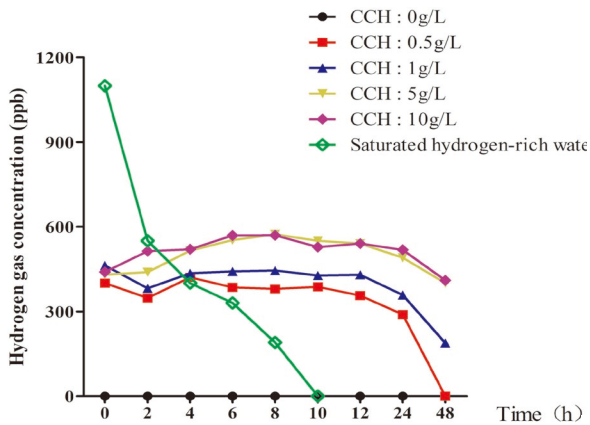
Xi'an Jiaotong University





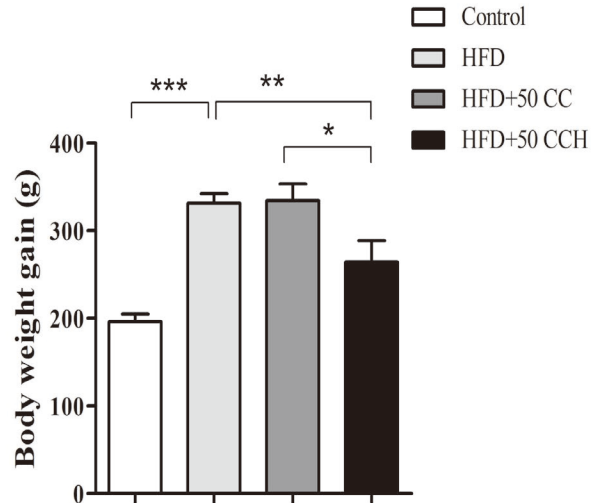
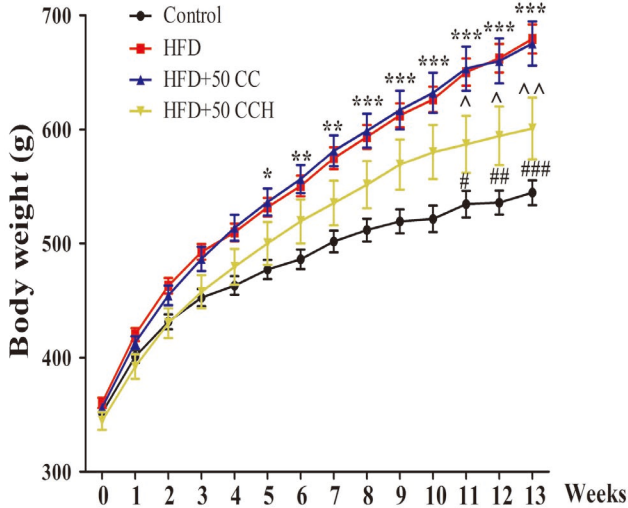
# Hydrogen storage powder-High fat induced obese rat

## 固态载氢剂



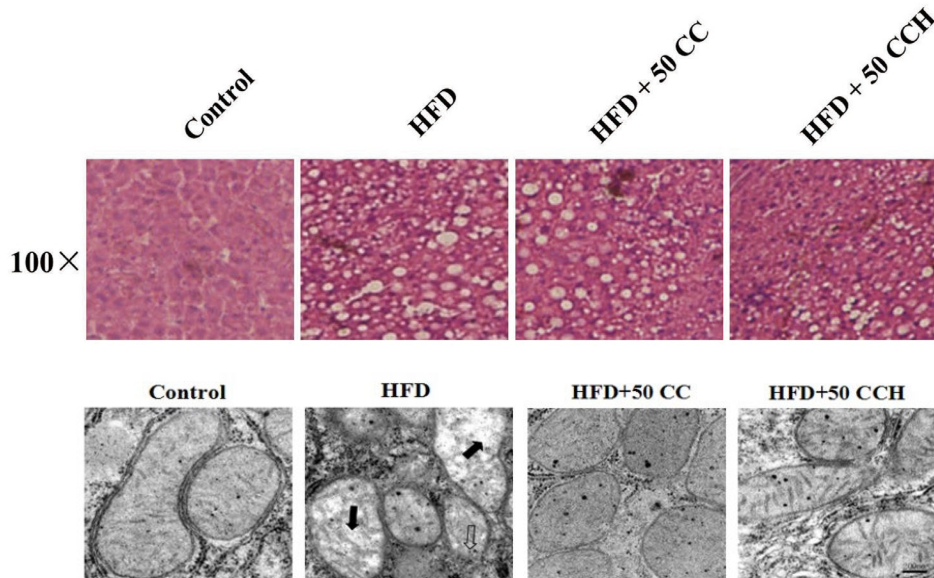
# 氢分子-体重控制

## H<sub>2</sub>- weight management

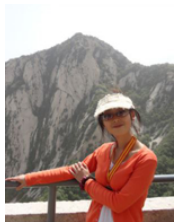


# 分子氢-预防脂肪肝

H<sub>2</sub>- improves high fat diet induced rat hepatic steatosis



# 氢-线粒体营养素 Molecular Hydrogen-A Novel mt-nutrient



## Hydrogen storage

ins

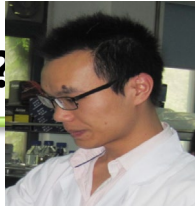
Hepat

enzyme

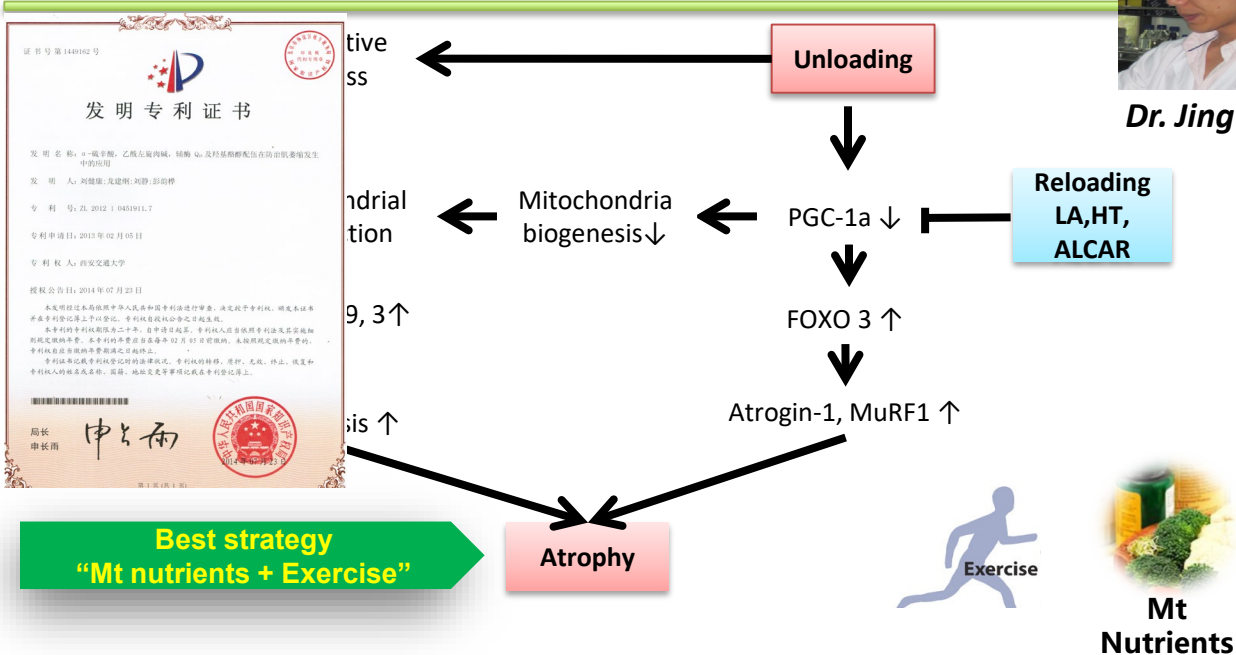
ion

Free radical research, 2018; Biochemical Pharmacology, 2016

# 代谢失衡的预防方案- “运动+复合线粒体营养素” ?



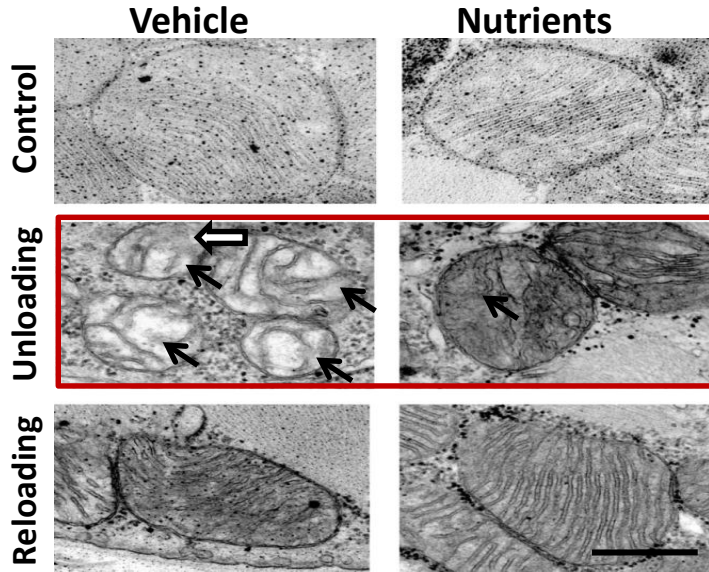
Dr. Jing Liu



Jing Liu, et al. IUBMB life, 2012; Free Radic Bio Medi, 2014, Mol Pharm, 2015



# 线粒体结构的损伤与修复



# 线粒体营养素



# 线粒体营养素产品



西安交通大学  
XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY



富氢水

# Summary

- High fat diet- induced mitochondrial stress
- Lipid metabolic remodeling in AD: Biomarkers for early diagnosis
- Punicalagin and Hydrogen: mitochondrial nutrients , targeting mitochondria and improving metabolic disorder



### 科学研究使命

**科学问题：**探索衰老及相关疾病的生物学基本规律

**国家需求：**针对重大慢病的线粒体靶向代谢调节

**产业转化：**重大社会与经济效益的线粒体营养素产品

### 师资队伍

**具有国际竞争力的  
研究团队**

**教授水平与美国前  
50所大学助理教授  
和副教授相当**

### 学科方向

**特色鲜明**

**线粒体生物医学**

**优势突出**

**应用基础+转化**

### 人才培养

**立德树人**

**德才兼备，踏实  
勤奋，饮水思源，  
勇于创新，自信  
阳光，业界领袖**



## 研究团队

Elsevier高被引学者:1人

校领军人才: 1人

教育部新世纪人才: 1人

陕西省百人计划: 2人

陕西省青年千人: 1人

校青年拔尖人才: 5人

新体制副教授: 1人

新体制讲师: 4人



**所长: 刘健康 教授**  
生命学院 院长  
校领军人才  
Elsevier高被引学者



**副所长: 龙建纲 教授**  
研究生院 副院长  
教育部新世纪人才



冯智辉



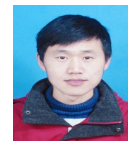
杨铁林



刘华东



丁健



王昌河



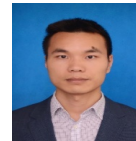
成赢



赵琳



曹可



刘静



鲁卓阳

# Acknowledgements



西安交通大学  
XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY

## 科技部 (MOST) :

973 Programs: 2014CB548200; 2015CB553602; 2015CB856300

12-5 Plan: 2012BAH30F03

基金委 (NSF) : 重大研究计划培育项目91649106 ;

重点项目, 30930105;

面上项目: 31070740; 31200620; 31370844; 81201023, 31570777; 31670781; 31670843;

81571050; 81600686; 31600682;

教育部 (MOE) : 2013M540739; 2013M542338

西安交通大学(XJTU) : 985,211 and Double First Class University plans of Xi'an Jiaotong University

## International Collaborations:

瑞士雀巢公司 (Nestle, Switzerland)

瑞士帝斯曼 (DSM, Switzerland)

美国安利 (Amway, USA)

法国梅里埃研究院 (Institut Merieux, France)



# 西安交大线粒体生物医学研究团队

