

瘦素

May 2012 Molecule of the Month by David Goodsell

译者：向小娇（农科院作科所）

王 坤（农科院畜牧所）

关键词： 食欲，能量平衡，肥胖，神经肽

引言

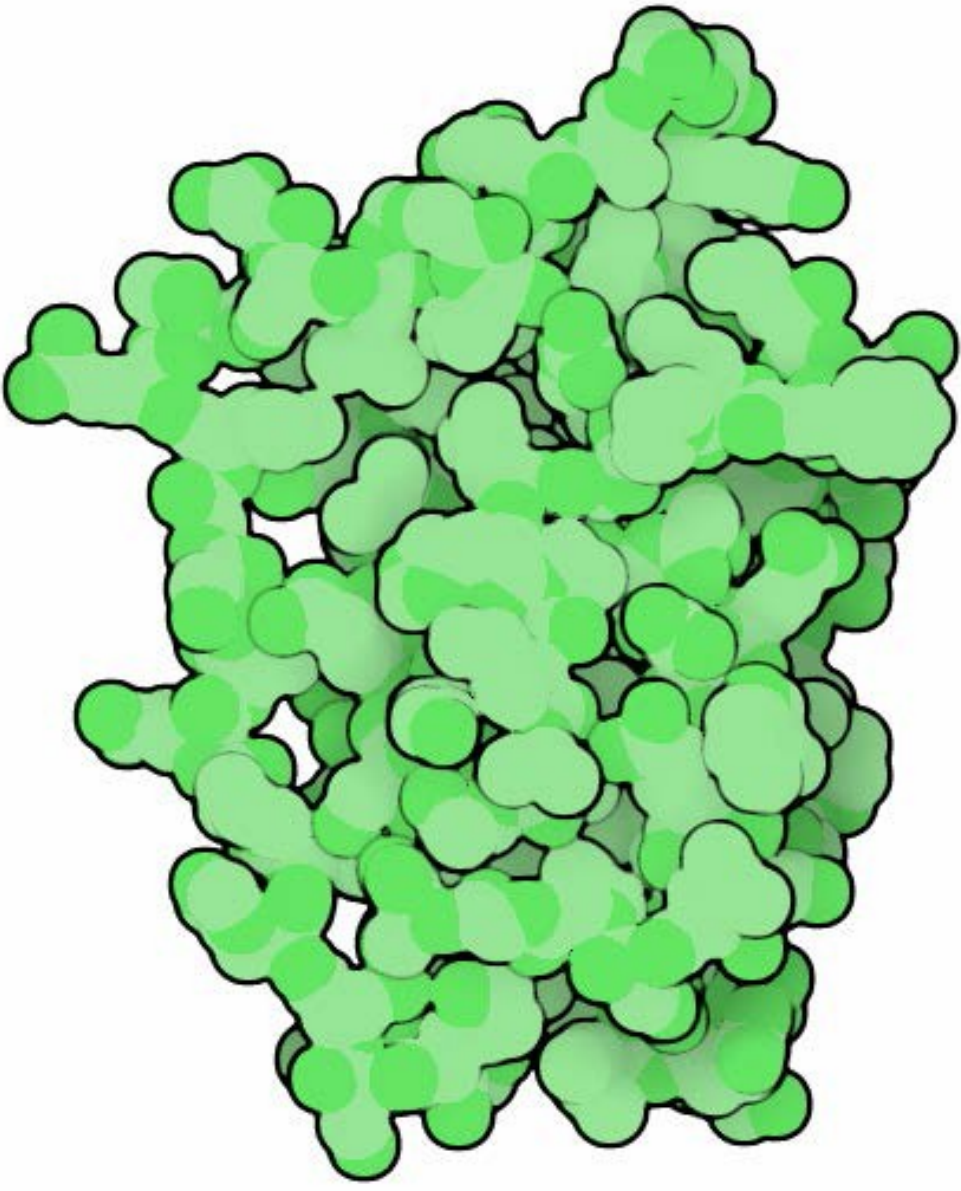
机体营养物质的运输受复杂的信号网络调控。即使我们没有察觉，有些信号也是存在的，例如饭后胰岛素和胰高血糖素对血液中葡萄糖水平的调控。信号蛋白瘦素可作用于系统使人产生饥饿感，作用效果明显。

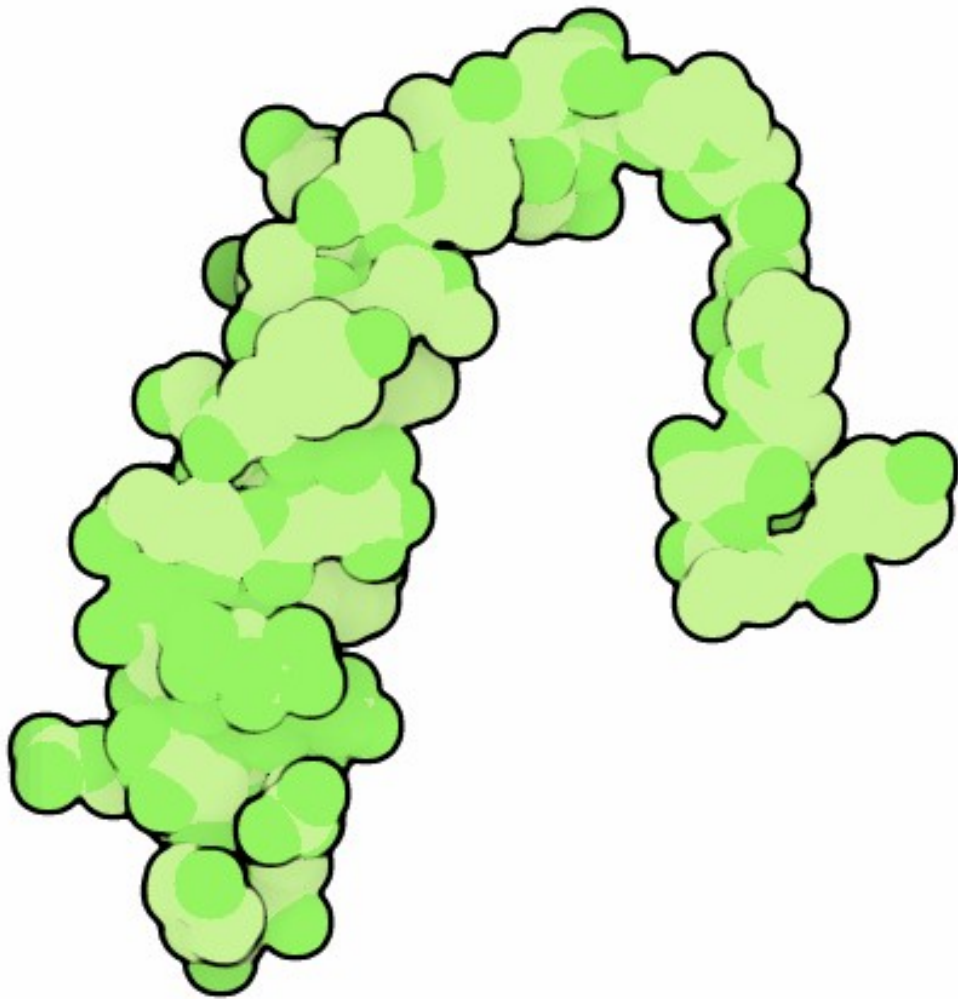
肥胖的老鼠

瘦素的发现源于对一种突变小鼠的研究，该种小鼠长期处于肥胖状态。通过仔细地观察，研究人员发现这种小鼠的瘦素处于钝化状态，进一步的研究发现瘦素具有抑制饮食的作用。瘦素是由脂肪细胞产生的，通过血液输送到大脑饮食控制中枢的神经元。在大脑中，瘦素可抑制食欲。饥饿状态下，瘦素数量会降低并作为信号通知机体保存能量用于重要功能。

食欲和肥胖

正如想象的那样，瘦素系统一旦缺乏抵抗力，问题就会随之产生。一些先天瘦素障碍的人更容易肥胖。这种情况可通过瘦素制剂来治疗从而控制机体的食欲。然而，奇怪的是大部分肥胖患者体内的瘦素水平正常，并且事实上经常高于正常水平。这种情况下，瘦素系统已经产生了抗性，正常浓度的瘦素已无法有效控制食欲。这种肥胖症很难治疗，因为机体许多部位都可能发生抵抗效应，可能发生在由血液入脑的过程，也有可能发生在瘦素与其受体结合的过程，所以治疗起来比较困难。



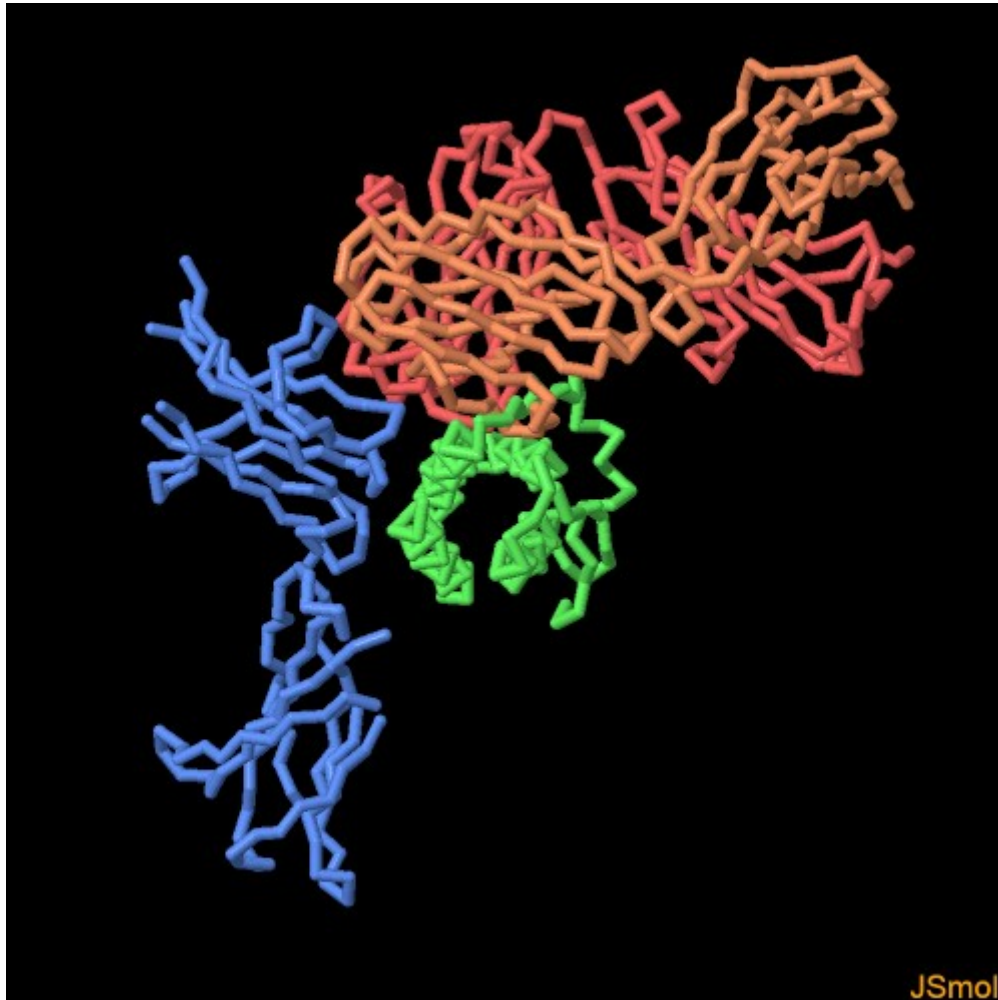


饥饿的细胞

神经元在神经递质的作用下可计算出某时刻所需要的适当食欲水平。神经肽 γ 是一种主要的诱导食欲型神经递质，它同时在心脏活动及情绪调控等过程中发挥着重要作用。然而，奇怪的是如果敲除小鼠的相关基因使其不产生神经肽 γ ，小鼠仍是相当正常，既不会超重也不会失重。这 表明，该种神经肽只是巨大信号网络中微不足道的一部分。

结构的探索

瘦素可被饥饿控制神经元表面的受体识别，也可被机体其他细胞表面的受体识别。此受体是具有多个结构域的大型蛋白质，与瘦素一对一结合形成二聚物把信号传递给细胞。PDB3v6o 条目展示了该受体（蓝色）的结构，包括一个结合抗体（红色）的瘦素结合部分。抗体的作用是阻碍瘦素的结合，作者利用这一信息以及其他的生物化学研究成果预测了瘦素结合的位置（绿色）。要想更仔细的看一下这个结构，单击 [Jmol](#) 即可。



瘦素与其受体的结合可能会被特殊的抗体阻断，药物可能就是通过这种方式发挥作用的。Jmol 展示的是与抗体（红色）结合的瘦素受体（蓝色）的原子结构。这个结构仅包含受体的瘦素结合部分，受体本身还有其他若干个结构域。这不仅是一个瘦素结合受体的结构，而且还是该领域研究人员提出的一个模型。单击按钮可以展示瘦素模型（绿色）或者抗体，抗体阻碍的地方就是瘦素结合的部位。

探讨与扩展

1. 瘦素结构（PDB 条目 1ax8）的第 100 个位点处有一突变，色氨酸变成了谷氨酸。对此你有什么看法？
2. 许多小分子神经肽的结构可以在 PDB 中找到。可以使用“Sequence Similarity”标签在条目 1ron 中找到与神经肽 Y 相似的神经肽。

参考文献

C. S. Mantzoros, F. Magkos, M. Brinkoetter, E. Sienkiewicz, T. A. Dardeno, S. Y. Kim, O. P. R. Hamnvik & A. Koniaris (2011) Leptin in human physiology and pathophysiology. American Journal of

Physiology, Endocrinology and Metabolism 301, E567-E584.

R. Mercer, M. J. S. Chee & W. F. Colmers (2011) The role of NPY in hypothalamic mediated food intake. *Frontiers in Neuroendocrinology* 32, 398-415.

S. P. Brothers & C. Wahlestedt (2010) Therapeutic potential of neuropeptide Y (NPY) receptor ligands. *EMBO Molecular Medicine* 2, 429-439.

D. L. Morris & L. Rui (2009) Recent advances in understanding leptin signaling and leptin resistance. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism* 297, E1247-E1259