瘦素更敏感，才能对大脑“来电”抑制肥胖

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/21457.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！

瘦素更敏感，才能对大脑“来电”抑制肥胖。和朋友一起吃饭，大家吃相同的食物，有的人几乎不增肥，有的人则易变胖，这是为什么？其实，不变胖的那些人体内很好地激活了可抑制食欲的激素——瘦素(leptin)，进食时往往点到为止，而易变胖的人却没有激活瘦素，因此他们食欲更好，吃得更多。

瘦素通过调节大脑下丘脑神经元AgRP和POMC的活性，抑制食欲并增加能量消耗，从而防止体重过度增长。然而，有些人的大脑对瘦素信号不来电，不管他们吃得再多，大脑也接收不到饱腹感或抑制食欲的信号，认定身体仍是饥饿状态，驱使机体不断进食，陷入恶性循环，导致过度饮食引起的肥胖。

1月2日，中南大学湘雅二医院代谢综合征研究中心教授刘峰和美国贝勒医学院教授徐勇团队发表在《自然-新陈代谢》（Nature metabolism）的一项研究发现，生长因子受体结合蛋白-10（Grb10）能打通瘦素和大脑间的信号通道，并通过增强AgRP及POMC神经元的瘦素敏感性，参与调控机体能量平衡。

湘雅二医院博士生刘海兰（现为贝勒医学院博士后）、贝勒医学院博士生何洋、湘雅二医院教授白巨利为论文共同第一作者，徐勇教授和刘峰教授为共同通讯作者，湘雅二医院为论文的第一和通讯作者单位。

肥胖是由能量摄入和消耗不平衡所引起的慢性代谢性疾病。近年来，全球肥胖发生率持续增加，肥胖及其诱发的多种并发症如心血管疾病、2型糖尿病以及癌症等，已成为威胁人类健康的世界性难题。

瘦素缺失或抵抗是人类肥胖的常见原因之一。瘦素是由脂肪细胞分泌的，它发出信号给大脑，告诉大脑机体已有足够能量，不需要再进食。当体内产生大量的瘦素时，大脑瘦素感受器在长时间高度刺激下会脱敏，导致感知进食的信号变弱或停滞，这就是瘦素抵抗的过程。

因此，改善瘦素信号通路是治疗肥胖的潜在靶点，阐明瘦素信号传导和抵抗机制将为肥胖的精准治疗提供新思路。

早在1995年，刘峰所在的实验室就克隆并在美国《国家科学院院刊》（PNAS)上报道Grb10是胰岛素信号转导的负调控因子。其团队和国际上许多其它实验室随后也研究发现，Grb10也可与其它酪氨酸激酶受体如IGF1受体和EGF受体以及细胞信号蛋白如mTOR等相互作用，参与调节这些膜受体或细胞蛋白介导的信号通路。

然而，Grb10是否可与非酪氨酸激酶受体如瘦素受体结合，以及该结合是否具有任何生理功能，业界仍然未知。

该研究中，刘峰教授团队首先通过酵母双杂交、免疫共沉淀和细胞实验，证实Grb10可与瘦素受体结合并正向调节瘦素信号通路。随后徐勇教授团队通过构建AgRP和POMC神经元Grb10敲除和过表达小鼠模型，发现Grb10可增强AgRP和POMC神经元的瘦素敏感性，并通过KATP离子通道使AgRP神经元放电频率降低，通过TRPC离子通道使POMC神经元放电频率增加，从而降低食欲、增加能量消耗，防止肥胖的发生。

该研究首次报道了Grb10是一种新型的瘦素增敏剂，其与瘦素受体的相互作用能够增强瘦素的厌食和减肥作用。与其它已知的瘦素信号调节因子例如SH2B1、SOCS3 和 PTP1B不同，Grb10直接与瘦素受体相结合从而影响瘦素最上游的信号传导。Grb10具体的作用机制包括增强瘦素的慢速信号传导（例如STAT3磷酸化）和快速调节功能（例如离子电导）。

据介绍，这项研究首次确定了Grb10为瘦素信号传导的正调节剂，其通过调控中枢下丘脑神经元来调节机体能量稳态。这将为开发以降低瘦素抵抗为策略的减食减重治疗提供理论依据。

该研究得到了国家自然科学基金委、美国农业部以及美国心脏病协会等基金项目的资助。（来源：中国科学报 王昊昊）

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s42255-022-00701-x

作者：刘峰等 来源：《自然—新陈代谢》

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

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发