

Recent Progress in the Study of Leptin and Its Scientific Significance

Wenrong Gao, Hao Zhang, Wenxiu Jiang, Wanlong Zhu*

School of Life Science, Yunnan Normal University, Kunming

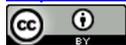
Email: gaowenrong2012@163.com, * zwl_8307@163.com

Received: Feb. 25th, 2014; revised: Mar. 7th, 2014; accepted: Mar. 13th, 2014

Copyright © 2014 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Leptin is a protein mainly secreted by the lipocyte, which is related to the regulation of food intake, energy expenditure and fat storage closely. Currently, the theory that leptin resistance is a primary risk factor for obesity has been accepted widely. But the clear mechanism has not been clarified yet. The occurrence of leptin resistance may be related to some hypotheses, such as leptin receptor mutation, leptin transshipment, leptin signal suppression, vascular defects and conversion defects. The researchers from all over the world are trying to discover the mechanism based on these hypotheses and are expecting to cure the obesity completely. This review 1) briefly introduces the gene expression and the molecular structure of leptin and leptin receptor; 2) analyzes the signal transduction of leptin such as JAK/STAT, Ras and MAPK; 3) summarizes the access of leptin resistance. Maybe the work will have the certain reference value to the obesity research in the mechanisms of leptin resistance.

Keywords

Leptin, Leptin Resistance, Leptin Receptor, Signal Path, Obesity

瘦素研究的最新进展和科学意义

高文荣, 张浩, 姜文秀, 朱万龙*

云南师范大学生命科学学院, 昆明

Email: gaowenrong2012@163.com, * zwl_8307@163.com

*通讯作者。

收稿日期：2014年2月25日；修回日期：2014年3月7日；录用日期：2014年3月13日

摘要

瘦素主要是由脂肪细胞分泌的一种蛋白质，与机体摄食、能量代谢、脂肪存储等的调控密切相关。目前，瘦素抵抗作为肥胖发生的一个重要危险因素已经得到公认，但具体清晰的作用机制仍未阐明，仅有瘦素受体突变、瘦素转运、瘦素信号抑制、血管内缺陷、转换缺陷等各种假说。全球的研究者正试图以这些假说为基础探讨肥胖的发生机制，进而攻克肥胖。本文对瘦素及其受体的基因表达和分子结构做了简单介绍，分析了瘦素参与的JAK/STAT、Ras和MAPK信号通路。重点探讨了瘦素抵抗机制的可能通路，以期对肥胖的瘦素抵抗机制研究有一定的参考意义。

关键词

瘦素，瘦素抵抗，瘦素受体，信号通路，肥胖

1. 引言

瘦素(leptin, Lp)是肥胖基因表达的蛋白质产物，主要由脂肪细胞分泌，通过与其受体结合而发挥作用。一直以来被认为是抑制肥胖的主要物质，它通过与下丘脑部位相应受体的结合，参与机体对食物摄入、能量消耗、脂肪代谢等的调节作用。最近研究发现，瘦素还在机体的神经内分泌、生殖、免疫活动等调节过程中发挥着重要作用[1]。瘦素受体广泛存在于人的下丘脑、肝脏、肾脏、心脏、肺和胰岛细胞等组织器官表面。瘦素的外周作用包括调节糖代谢的平衡、促进脂肪分解和抑制脂肪合成、参与造血及免疫功能的调节、促进生长等。许多研究表明，除 ob 小鼠外，在一些啮齿类先天肥胖动物(如 db/db 小鼠和 fa/fa 大鼠)和过量摄食导致的肥胖动物中，脂肪组织 ob RNA 表达增加，血清瘦素水平升高，并对外源性瘦素有抵抗性，说明这些动物体内对瘦素的反应减弱或无反应、产生了瘦素抵抗。人类血清瘦素水平受遗传和环境影响而存在个体差异，其与体质量、体质量指数和脂肪含量正相关。在人类大多数肥胖患者体内亦存在高瘦素血症，只有约 5%的肥胖者血清瘦素水平低[2]。Considine 等[3]用放射免疫方法测定血清瘦素水平，肥胖者为 $(31.3 \pm 24.1)\mu\text{g/L}$ ，正常体质量者为 $(75 \pm 9.3)\mu\text{g/L}$ 。肥胖个体血循环中瘦素水平升高，而却不能在体内发挥抑制食欲、降低摄食和增加产热效应，因此有学者提出肥胖者体内亦存在着瘦素抵抗，从而对肥胖发生机制的认识得到飞跃性进展。

2. 瘦素

2.1. 瘦素结构

瘦素是肥胖基因蛋白产物瘦素蛋白上一个 16 kD 的非糖基化蛋白类激素，有分泌蛋白的特征，大部分为亲水性序列。其分子的氨基端带有由 21 个氨基酸残基组成的信号肽序列，引导瘦素蛋白进入分泌途径；进入血清中的成熟瘦素是切掉信号肽后由 146 个氨基酸残基组成的瘦素分子[4]。瘦素在翻译后没有糖基化、巯基化等修饰过程，但形成分子内二硫键，二硫键的结构对瘦素分子的正确折叠、与受体结合等方面有重要作用。瘦素分子的二级结构中含有 α -螺旋和 β -折叠[4]；三级结构认为是球状结构，除氨基端信号肽序列外没有其它跨膜结构；经不同的方法测定显示，瘦素分子的 4 个 α -螺旋呈升-升-降-降排列，形成一个独特的四螺旋束结构[5]。

瘦素分子结构高度保守，小鼠与大鼠瘦素分子同源性达 96%，与人的同源性达 84%，而人与大鼠瘦

素分子的同源性也高达 83%。这种结构上的同源性是瘦素作用具有种属交叉性的生物学基础[6]。

2.2. 瘦素的功能和作用机制

瘦素被认为是抑制肥胖的主要物质，是 ob 基因的表达产物。ob 基因突变的小鼠在个体发育早期即出现肥胖、高血糖及其他代谢和神经内分泌异常。在人类，ob 基因突变也能够造成病态肥胖症、饮食过量和下丘脑性腺功能减退等症状[7]。ob 基因的突变揭示了瘦素在机体能量代谢中具有调控作用。

事实上，瘦素是一种多靶器官、功能广泛的蛋白激素，其主要生理功能包括：1) 抑制摄食、增加能量消耗；2) 调节生长发育；3) 调节炎症反应、免疫功能；4) 促上皮细胞、血管生长；5) 调节神经内分泌；6) 保护消化系统功能；7) 维持正常的血脂代谢等。

瘦素通过与下丘脑相关的反馈环结合实现抑制摄食、增加能量消耗，在脂肪储存过程中发挥重要的作用。下丘脑部位存在多种调节进食的神经肽感受器分子所组成的食欲刺激网络，瘦素与其发生复杂作用，构成调节进食的基础。瘦素调节能量代谢的神经机理主要依赖 NPY 递质系统和促黑皮质素(melanocyte stimulating hormone, MSH)系统，分别在低和高瘦素水平时发挥作用。瘦素与受体结合后作用于下丘脑饱食中枢，抑制弓状核神经元合成与释放 NPY，降低食欲(图 1)。MSH 主要通过其受体抑制进食。瘦素也可通过增加能量消耗导致乙酰辅酶 A 羧化酶基因表达，直接抑制脂肪生成[8](图 2)。当血中瘦素水平正常时，瘦素主要通过下丘脑的作用抑制摄食，对脂肪代谢无直接作用；瘦素水平升高时，可通过其对中枢及外周脂肪的直接作用，在减少摄食的同时促进脂肪代谢。研究表明，瘦素促进能量消耗的作用是通过抑制脂酰辅酶 A 脱氢酶(stearoyl-CoA desaturase-1, SCD-1)的活性实现的。抑制 SCD-1 的活性或 SCD-1 基因缺失小鼠会消耗大量的脂肪和脂肪酸，体重显著减轻，并使患有脂肪肝的小鼠脂肪含量降至正常水平[9]。

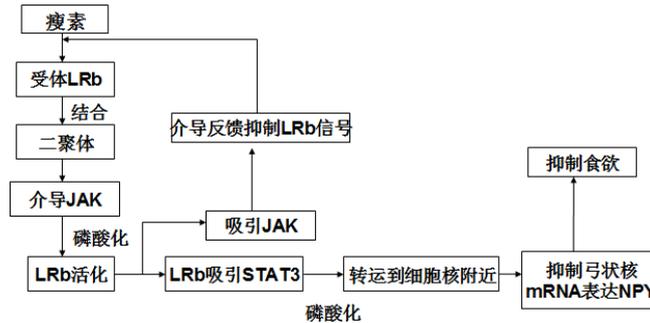


Figure 1. The mechanism of leptin: suppress appetite and reduce energy intake

图 1. 瘦素的作用机制：抑制食欲，减少能量摄取

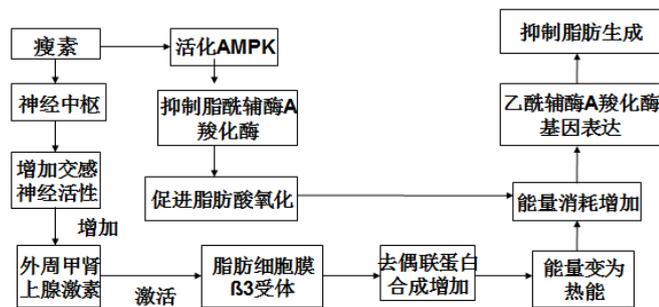


Figure 2. The mechanism of leptin: increasing the energy consumption and inhibit fat generation

图 2. 瘦素的作用机制：增加能量消耗，抑制脂肪生成

瘦素可以促进白细胞介素 2 的分泌和 T 淋巴细胞的增殖, 诱导具有记忆功能的 T 细胞分泌干扰素, 并诱导外周血单核细胞白细胞介素 6 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的表达。肌体被感染或发生炎症反应时, 瘦素浓度增加, 刺激相关的免疫因子表达增加, 发生免疫应答。当瘦素浓度降低时, 细胞因子分泌失调, 肌体被感染的机率增加。因此, 瘦素在调节肌体免疫和炎症反应过程中发挥了一定的作用。

在肝脏中, 瘦素能够模仿胰岛素的某些合成代谢功能, 起到保护肝脏的作用。对于瘦素是否直接作用于肝脏, 存在争议。热量过多的高瘦素血症具有防止脂肪生成过多以及脂肪酸氧化增加, 防止非脂肪细胞出现脂肪变性与脂肪毒性的生理作用。肥胖患者的高瘦素血症的代谢优势可能是为了防止甘油三酯的过量积累。瘦素功能障碍时, 脂肪生成增加, 脂肪酸氧化下降, 出现皮脂腺疾病和脂肪毒性。另外, 瘦素也参与了促血管生成, 维持正常的血管系统代谢, 调节神经内分泌, 调节生长发育, 维持血脂代谢正常等生理过程。

3. 瘦素受体

瘦素受体(leptin receptor, LR)属于 I 类细胞因子受体家族, 广泛分布于中枢和外周组织。LR 为单跨膜受体, 由胞外、跨膜和胞内三个结构域构成。根据胞内结构域氨基酸序列及长短的不同, 将 LR 分为长型、短型和可溶型三种亚型。已发现的 LRA、LRb、LRc、LRd、LRe 和 LRf 6 种瘦素受体的异形体均是由 db 基因转录后剪接而来。

长型 LR 含有胞内信号传导区, 主要分布于下丘脑中能表达神经肽 Y 的细胞表面, 真正具有信号转导功能。它的的信号转导主要通过 JAK-STAT 途径, 引发胞内级联反应, 最终通过改变核内相关基因的转录来实现瘦素的调节功能[10]。

小鼠 LR 是由 894 个氨基酸组成的蛋白质分子, 为跨膜受体; 人的 LR 由 1165 个氨基酸残基构成, 与小鼠有将近 80% 的同源性[11]。小鼠 LR 包括一个高度保守的脯氨酸富集的 Box1 和两个半开放的 Box2 基序。Box1 和 Box2 基序是 JAKs 的结合位点, 然而也有研究表明只有 Box1 和近细胞膜的氨基酸序列对于 JAKs 的激活是必需的[12]。尽管 Box2 亚基对于 JAK 激酶的激活不起作用, 但如果没有 Box2 亚基, 中枢神经系统细胞内 STATs 信号通路也不能被诱导。

4. 瘦素的信号转导途径

4.1. JAK-STAT 信号通路

JAK-STAT 途径目前被认为是介导 Lp 信号传递的主要途径。LR 本身不具备酪氨酸激酶活性, 但可通过偶联和激活 JAK 进而活化 STATs 而实现信号转导。

4.1.1. JAK 和 STATs

JAK 是胞液中一种有酪氨酸激酶活性的接头蛋白, 可使受体及 JAK 自身磷酸化。与 LR 结合的 JAK 亚型主要是 JAK1 和 JAK2。也有研究表明, 信号传递过程中只有 JAK2 被激活[12]。在转录因子 STATs 的不同异构体中, 主要是 STAT3 参与 LR 引起的信号传递。另外, STAT1、STAT5 和 STAT6 也能够被 Lp 激活, 而且在不同类型的细胞中是由不同的 STATs 参与 Lp 引起的信号传递[13]。

4.1.2. JAK/STAT 通路

Lp 与 LR 结合后可使受体二聚化并导致其与 JAK 的亲合力增强, 使 JAK 结合到配受体复合物上; JAK 因而大量聚集, 其自身磷酸化位点交互磷酸化, 使其蛋白激酶活化。活化的 JAKs 使受体胞内结构域内的某些酪氨酸(Tyr)残基磷酸化, 受体通过其 Tyr-P 与特定的 STAT 分子的 SH2 结构域相互作用, 使与受

体结合的 STAT 分子的酪氨酸残基磷酸化。可以认为,磷酸化的受体与磷酸化的 JAK 的多聚复合物构成了胞浆内底物磷酸化的催化剂。STAT 分子具有 SH2 和 SH3 结构域, C 端有一个保守的酪氨酸残基,酪氨酸磷酸化对 STAT 的活化十分重要。被 JAK 磷酸化的 STAT 分子可通过 Tyr-P 和 SH2 结构域形成同型或异型二聚体,并从受体复合物中解离。此二聚体可穿过核膜转移到细胞核内,与靶基因上游的反向重复序列 TTCCNGGAA 结合,启动特定基因的表达,转录并翻译特定蛋白,如 c-fos、c-jun 等,从而发挥其生物学效应[14]。

JAK 和 STAT 保持活化状态(酪氨酸磷酸化)的时间比较短暂,但 JAK 和 STAT 的蛋白水平并不随其活性的消失而降低,提示磷酸酯酶可能参与 JAK-STAT 信号转导通路的关闭。

4.1.3. 通路的调节

JAK/STAT 信号通路可被细胞因子信号 3 抑制因子(SOCS-3)所抑制。SOCS-3 可与 JAK2 结合,抑制 JAK 的自身磷酸化和受体磷酸化,推测其作为 Lp 信号通路的抑制因子,可以与 Lp 发生拮抗,引起机体的肥胖[15]。另一个负向调控分子是蛋白酪氨酸磷酸酶 1B(PTP1B)。PTP1B 敲除的小鼠表现为 Lp 的敏感性增强和 STAT3 的磷酸化程度增加,实验小鼠的体重明显减轻[16]。说明 PTP1B 可以抑制 Lp 信号的传导。激活的 STAT3 的蛋白抑制因子(PIAS3)也被看作是一种 JAK/STAT 通路的抑制因子,它可阻断活化的 STAT3 二聚体与 DNA 的结合,而对 STAT1 则无此作用[17]。

4.1.4. 生理功能

Lp 主要通过 JAK/STAT 信号途径在下丘脑发挥其生理功能。在小鼠下丘脑中 STAT3 蛋白主要分布于室旁核、室周核、弓状核和侧面的下丘脑区域的细胞中。Lp 与 LR 结合后,通过 JAK/STAT 信号通路,诱导促进机体进食的 POMC 基因表达,下调抑制进食的 NPY 和 AgRP 基因表达,从而维持机体能量代谢的平衡[18]。

Lp 在机体其他不同的细胞中通过激活 STATs 也可发挥不同的生理功能。如抑制胃泌素和生长抑素的合成与释放;在卵母细胞、睾丸生殖细胞和子宫内膜细胞中通过对 STAT3 的激活刺激细胞增生分化;皮肤修复过程中,诱导 STAT3 进入细胞核内,介导 KGF 基因的表达和蛋白合成等等。

4.2. Ras 途径

Lp 还可通过 Ras 途径进行信息传导。

4.2.1. Ras 蛋白

Ras 蛋白是酪氨酸蛋白激酶(RTK)信息转导途径中的主要成员,其活性与结合 GTP 或 GDP 直接相关,其激活可影响下游效应蛋白,调节细胞的生长分化。Ras 与 GDP 结合时无活性,与 GTP 结合为 Ras-GTP 为活性状态[19]。

4.2.2. Ras 途径

Lp 与 LR 结合使 JAK 磷酸化,活化的 JAK 可激活 Ras 蛋白,活化的 Ras 蛋白又进一步激活 Raf。Raf 蛋白有丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶的活性,Ras 可通过与 Raf 的 N 端结合而将 Raf 聚集到质膜内侧面,促使 Raf 分子形成二聚体并活化。活化的 Raf 将 MAPKK 磷酸化而使之激活,MAPKK 又使 MAPK (亦称 ERKs)磷酸化激活。活化的 MAPK 转位到核内,直接作用或者通过 Rsk (一种 Ser/Thr 蛋白激酶)间接作用,激活核内的转录因子,调节与生长有关的基因转录[19]。MAPK 还可使胞质 PLA2 等胞质蛋白磷酸化而发挥作用。因此,JAK 既可作用于 Ras 通路的上游阶段,促进 Ras 活化所必需的一些分子的磷酸化;也能影响 Ras 通路的下游,调节 Ras 效应分子的活性。这一信号转导途径全称为 Ras-Raf-MEK-MAPK 途径,是瘦素信号转导的另一途径[14]。

4.3. MAPK 途径

4.3.1. ERK1/2

细胞外信号调节激酶(ERK1/2)作为蛋白激酶(MAPK)家族的成员, 有丝氨酸/苏氨酸激酶活性, 激活后可介导细胞外刺激引起的信号传递。

4.3.2. MAPK 途径

Lp 与长型 LR 结合后可以激活 ERK1/2 介导的信号通路。Lp 诱导 LR 中的 Tyr985 与 JAK 结合而被磷酸化, 使蛋白酪氨酸磷酸酶(SHP-2)羧基端酪氨酸被磷酸化激活, 与它的效应分子 Grb-2 相结合, 活化上游的信号分子 MEK1, 激活的 MEK1 磷酸化 ERK1/2 后使其激活, 最终导致特异的靶基因如 c-fos 或 egr-1 的表达增强[20]。

另有研究发现, SHP-2 可能会通过另一种方式诱导 ERK1/2 信号通路, 与 Tyr985 无关, 其中短型的 LR 可能起重要的作用, 但具体信号通路机制尚未明确[21]。

4.4. 其他途径简述

4.4.1. 脂类代谢的信号途径

Lp 能够刺激脂肪酸的氧化作用, 抑制脂肪细胞的凋亡和非脂肪组织中脂滴的堆积。Lp 能够激活 AMPK 的亚单位, 抑制骨骼肌中的酰基 CoA 羧化酶(ACC)的活性, 加速脂肪酸的氧化。AMPK 还可磷酸化 ACC 的另一种亚型 ACC- β , 抑制其生物活性, 提高肉毒碱转移酶的活性, 增强脂肪酸的氧化作用[22]。Lp 还可能通过 α 肾上腺素能系统起作用, 引起相似但延迟的生物学效应。

在非脂肪组织中, Lp 能够通过 STAT3 激活 PPAR α , 诱导酰基 CoA 氧化酶及 CTP-1 的表达, 导致脂肪酸氧化作用增强, 在缺乏 LR 的细胞中, 这一信号通路并不起作用[23]。Lp 还能够拮抗脂肪对非脂肪族住细胞的毒性, 但其机制尚不十分清楚。

4.4.2. Lp 信号与胰岛素诱导通路的交互作用

Lp 可通过与胰岛素信号级联中的某些信号分子的相互作用, 参与调控胰岛素诱导的信号传递。研究发现, Lp 可通过影响胰岛素受体的自身磷酸化和 IRS-1 的磷酸化来干扰胰岛素的信号转导。在胰岛素受体和瘦素受体的信号转导通路之间存在一个“positive cross talk”。瘦素可通过激活 PI-3K 促进肌细胞的葡萄糖转运和糖原合成。

最近研究发现, Lp 可通过作用于胰岛素信号转导通路上的一些信号转导因子如 IRS-1、IRS-2、PI-3K、MAPK 等, 调节胰岛素所诱导的一些基因的表达。这些研究结果表明瘦素与胰岛素信号转导通路之间有着复杂的相互作用[24]。

5. 瘦素抵抗机制的可能通路

5.1. 瘦素受体突变与瘦素抵抗

在国外大量的动物实验已经证明, 糖尿病鼠(db/db)的瘦素受体基因突变能导致瘦素抵抗[25] [26]。db/db 小鼠 OB-R 胞内区的外显子内发生单个核苷酸变异, 由 G 变成 T, 产生一种异常的 OB-R mRNA, 经翻译生成的 OB-R 胞内部分较短, 它可以与瘦素结合, 但不能将信号传至胞内, 导致瘦素不能发挥抑制摄食、增加能量消耗和降低体质量的作用, 即发生了瘦素抵抗[25]。在一般人群中未发现瘦素受体基因突变。在瘦素受体基因突变的患者中, 突变基因表达的瘦素受体的相对分子质量为 130×103 , 略高于公认的含 831 个氨基酸残基的人类瘦素受体胞外区, 可能发生了糖基化[27]。这种受体没有胞内区和跨膜区, 直接分泌到血液中与大部分循环瘦素结合, 形成一种无活性的复合物, 这样使下丘脑的游离瘦素水平下

降, 导致瘦素的生物学效应减弱, 从而导致肥胖。

关于瘦素受体与瘦素抵抗, 目前值得关注的另一观点是: 瘦素受体基因的多态性可能不是形成人类肥胖的基础, 而发现瘦素受体基因表达下调可能是瘦素抵抗原因之一。通过实验证明, 使下丘脑 *ob-Rb* 表达水平上调, 可激发其后的信号转导而发挥瘦素的减重、降脂作用。瘦素抵抗是否与瘦素受体水平下调有关, 还有待深入研究。

5.2. 瘦素转运与瘦素抵抗

瘦素受体的可饱和性可能是瘦素抵抗发生的一个机制。瘦素受体在血脑屏障的毛细血管内皮和脉络丛上皮组织发挥作用, 脉络丛瘦素受体介导瘦素从血浆到脑脊液的转运[28], 但当血浆瘦素水平升高时, 脑脊液中瘦素水平的升高却不与之呈正比, 说明脉络丛的瘦素转运系统具有可饱和性。

瘦素转运通过血脑屏障可能由 *OB-Ra* 亚型受体介导, 后者在血脑屏障高度表达, 瘦素转运缺陷是否由于 *OB-Ra* 型受体的表达或功能减弱导致, 还存在争论。Halaas 等[29]研究发现, 膳食诱导的肥胖(diet induced obesity, DIO)鼠有高瘦素血症, 对外源性瘦素不敏感, 脑微血管的 *OB-Ra* mRNA 表达增加。但 El-Haschimi 等[30]却发现, DIO 鼠的 *OB-Ra* mRNA 的表达无明显变化。

肥胖的 Koletsky 鼠的脑部几乎没有 *OB-R* mRNA, 其脑脊液/血浆瘦素比值较瘦鼠低, 这表明在大脑的某些关键部位瘦素受体水平在调节瘦素从血液转运到脑脊液起重要的作用。肥胖的 Koletsky 鼠脑脊液瘦素水平与瘦鼠相似, 表明瘦素能通过非受体途径进入脑脊液, 然而, 这种途径不能使脑脊液瘦素水平升高到超过正常水平。长期处于高瘦素水平可能通过诱导瘦素受体合成或一些适应性的机制影响摄食, 但在短期内, 血脑屏障的瘦素受体缺乏可能造成罗猴的瘦素转运缺陷, 发生瘦素抵抗。瘦素转运缺陷导致瘦素抵抗的观点也遇到了很多质疑, Rahmouni 等[31]和以前的研究[32]发现, 刺豚鼠(Agouti 鼠)并不缺乏把瘦素转运到脑部的功能性转运系统, 但短期或长期脑室内注射瘦素对其摄食和体质量无影响。

此外, 瘦素的可溶性异构体可作为结合蛋白竞争性抑制瘦素与其受体或结合蛋白的结合, 阻止外周瘦素转运到脑脊液。

5.3. 瘦素信号抑制与瘦素抵抗

5.3.1. 白细胞介素 1 受体拮抗剂

瘦素能直接作用于单核细胞, 导致白细胞介素 1 (interleukin-1, L-1)受体拮抗剂(L-1 receptor antagonist, L-1Ra)的表达和分泌增加。研究发现, 肥胖者血 L-1Ra 水平大幅升高, 并且与血清瘦素水平呈正相关。Luheshi 等[33]的研究表明, 血脑屏障外侧有一些调节食欲的神经元, L-1Ra 能直接作用于这些神经元, 促进摄食。瘦素在下丘脑发挥作用很大程度上依赖于 L-1, 脑室内注射 L-1Ra 后, 瘦素的抑制摄食作用和体温升高作用均减弱了 60% 以上。由于 L-1Ra 能稳定地通过血脑屏障[34], 当血清 L-1Ra 水平升高时, L-1Ra 在瘦素起作用的下丘脑核形成局部较高水平, 拮抗瘦素的下丘脑作用。因此, 瘦素诱导的 L-1Ra 分泌增加可拮抗 L-1 抑制摄食的作用, 肥胖患者的血清 L-1Ra 水平显著升高有助于瘦素抵抗的发生, 导致肥胖发展和瘦素抵抗互相加强的恶性循环[35]。

5.3.2. 细胞因子信号抑制剂 3

细胞因子信号抑制剂 3 (suppressor of cytokine signaling-3, SOCS-3)能拮抗瘦素的生理作用。瘦素与 *OB-R* 结合后, 两个瘦素/瘦素受体结合形成同源二聚体, 此时, 与瘦素受体胞内区耦联的 JAK 蛋白相互靠近, 相互磷酸化后被进一步活化, 形成活化的 JAK 酪氨酸激酶。激活的 JAK 酪氨酸激酶使信号转导和转录激活因子(signal transducing activator of transcription, STAT)上的酪氨酸残基发生磷酸化反应, 磷酸化的 STAT 形成二聚体, 进入细胞核内激活基因转录。SOCS-3 上含有一个 SH2 结构域和一个 SOCS 盒,

SH2 能与 JAK 蛋白上磷酸化的酪氨酸残基结合, 抑制 JAK 自身酪氨酸磷酸化作用, 使 JAK 蛋白不能被激活成活化的 JAK 酪氨酸激酶, 因此不能介导信号传递[36]。

下丘脑和外周组织的瘦素靶细胞中 SOCS-3 水平升高可能在人类瘦素抵抗中起作用。瘦素、生长激素、白血病抑制因子、睫状神经营养因子、L-6 和一些组织的其他细胞因子都能诱导 SOCS3 mRNA 表达。肥胖者下丘脑的 SOCS-3 水平较正常体质量者高, 可能是肥胖者高瘦素血症或是一些未识别因子诱导 SOCS-3 mRNA 表达增加所致, 下丘脑 SOCS-3 升高能够抑制瘦素受体介导的信号传递, 从而导致中枢性瘦素抵抗, 而细胞因子诱导的外周组织 SOCS-3 mRNA 表达增加则会导致外周性瘦素抵抗。

Dunn 等[37]通过体外试验发现, OCS3^{+/-}小鼠(纯合子 SOCS3^{-/-}小鼠不能存活)[38]和神经元 SOCS3 特异性基因剔除小鼠[39]也都表现为 STAT3 磷酸化增加, 瘦素敏感性增加。这些都表明在 SOCS3 缺乏动物中, 瘦素的厌食效应得到加强; SOCS3 是瘦素抵抗的一个介质, 信号通路存在着 SOCS3 调节下的反馈抑制。瘦素通过 ob-Rb 活化引起的 STAT3 信号转导通路既介导了瘦素的生理功能, 又在持续瘦素刺激后通过诱导 SOCS3 的表达来反馈抑制 ob-Rb 信号转导, 从而引起肥胖儿童中瘦素抵抗的出现。Dunn 等[37]同时发现 SOCS3 对 MAPK/ERK 信号通路也有反馈抑制作用。SOCS3 对该通路的调节是通过结合 ob-Rb-Tyr1 138 来实现的。另外, Steinberg 等[40]发现, 在人的平滑肌细胞中 SOCS3 可以抑制瘦素诱导的 AMP 增加来抑制 AMPK 信号通路的活化, 从而引起瘦素抵抗。

Fuentes 等[41]对肥胖患者外周肌肉的瘦素受体、SOCS-3 蛋白表达、JAK-2 检测实验进一步确认了该通路的存在。

5.3.3. 蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (protein tyrosine phosphatase 1B, PTP1B)

瘦素与瘦素受体结合, 激活细胞内的 Janus 激酶(JAK)/STAT 通路, 使多种基因活化或失活, 使神经肽 Y 产生减少, 或通过其他途径使食欲下降, 能量消耗增加, 并使机体脂肪量减少来维持能量平衡。研究发现, 血瘦素水平与人体 BMI 呈高度正相关。大多数肥胖者存在高瘦素血症, 提示肥胖者普遍存在瘦素抵抗。PTP1B 在大鼠下丘脑瘦素应答神经元聚集区表达: 1) PTP1B 可通过对 JAK2 的去磷酸化作用引起瘦素抵抗[42]。PTP1B 基因剔除小鼠瘦素与体脂比值下降, 瘦素敏感性增强, 瘦素介导的下丘脑 STAT3 酪氨酸磷酸化作用增[43]。2) PTP1B 主要是通过在大鼠的作用来调节体质量及脂肪量, 而且脑部 PTP1B 调节脂肪细胞瘦素的产生, 在瘦素抵抗发生中起关键作用[44]。

White 等[44]的研究指出, PTP1B 是通过抑制细胞内的瘦素信号转导而导致瘦素抵抗的。PTP1B 在下丘脑的特异性表达是引发高胰岛素血症进而诱发瘦素抵抗的重要机制。

5.3.4. 其他

SOCS-3 以外的其他细胞因子也可能参与瘦素信号传递的负反馈调节, 引起瘦素抵抗。细胞因子诱导序列和 SOCS 蛋白属于同一家族, 是细胞因子信号传递的一个负调节因子, 但它不与 JAK 蛋白结合, 而是通过阻止 STAT 蛋白与相应的部位结合, 抑制 STAT 的转录激活作用, 从而抑制瘦素受体介导的信号传递。此外, 活化的 STAT-3 蛋白抑制剂(P IAS-3)能抑制 STAT-3 的活性, 阻止 STAT-3 与 DNA 结合, 从而阻断瘦素的生物学效应, 但瘦素抵抗鼠和正常鼠的下丘脑 P IAS-3 mRNA 的表达无显著性差异, PIAS-3 是否在瘦素抵抗的发生中起作用, 仍有待进一步研究。

6. 展望

目前, 瘦素抵抗发生的机制还没有完全阐明, 仅认为瘦素抵抗与瘦素受体突变、瘦素转运、瘦素信号抑制、血管内缺陷、转换缺陷等具有相关性, 从而形成各种假说。但瘦素抵抗的发现, 对于肥胖机制的研究有着重大的意义, 使人类对于肥胖症的认识有了飞跃的发展, 从而给肥胖的治疗提供了思路与契

机。科学家们已经致力于寻求改善瘦素抵抗的方法，现已发现高 n-3 多不饱和脂肪酸能恢复肌肉对瘦素的敏感性[45]，脑室内注射组胺能改善瘦素抵抗的 DIO 鼠和 db/db 鼠的能量平衡；穿过血脑屏障能力较强、分子质量较小的瘦素类似物正在合成中[30]，相信不久的将来，随着研究的深入，瘦素抵抗机制将进一步阐明，瘦素抵抗的问题将有望得到改善，从而使肥胖症的研究与治疗进入一个全新的时期。

项目基金

国家国际科技合作专项项目(2014DFR31040)；十二五科技支撑项目(2014BAI01B00)；国家自然科学基金项目(No. 31360096; No. 31260097)；云南省应用基础研究计划重点项目(No. 2013FA014)。

参考文献 (References)

- [1] Ahima, R.S. and Flier, J.S. (2000) Leptin. *Annual Review of Physiology*, **62**, 413-437.
- [2] Sinsal, M.K. (1997) Human leptin: The hormone of adipose tissue. *European Journal of Endocrinology*, **136**, 461-464.
- [3] Considine, R.V., Sinha, M.K., Heimann, M.L., et al. (1996) Serum immunoreactive Leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *The New England Journal of Medicine*, **334**, 292-295.
- [4] Cohen, S.L. (1996) Human leptin characterization. *Nature*, **38**, 85-89.
- [5] 赵小刚, 谭支良, 汤少勋 (2006) 瘦素的生物学功能及其调控. *华北农学报*, **21**, 186-190.
- [6] Ogawa, Y (1995) Molecular cloning of rat obese cDNA and augmented gene expression in genetically obese Zucker fatty (fa/fa) rats. *Journal of Clinical Investigation*, **96**, 1647-1652.
- [7] Fain, J.N., Tichansky, I.D.S. and Madan, A.K. (2005) Transforming growth factor beta1 release by human adipose tissue is enhanced in obesity. *Metabolism*, **54**, 1546-1553.
- [8] Vanrossum, C.T (2003) Variation in the leptin receptor gene, leptin, and weight gain in young dutch adults. *Obesity Research*, **11**, 377-386.
- [9] Paul, C. (2002) Role for stearoyl-CoA desaturase-1 in leptin mediated weight loss. *Science*, **297**, 240-243.
- [10] 郭楠, 谭焕然 (2004) 瘦素受体的分子生物学研究进展. *大连医科大学学报*, **2**, 148-150.
- [11] Tena-Sempere, M., Pinliala, L., Gonzalea, L.C., et al. (2000) *In vitro* pituitary and testicular effects of leptin-related synthetic peptide leptin(116-130) amide involve actions both similar and distinct to those of the native leptin molecule in the adult rat. *European Journal of Endocrinology*, **142**, 406-410.
- [12] Kleok, C., Haq, A.K., Dunn, S.L., et al. (2002) Regulation of Jak kinases by intracellular leptin receptor sequences. *Journal of Biological Chemistry*, **277**, 41547-41555
- [13] Bendinelli, P., Maroni, P., Pecori, G.F., et al. (2000) Leptin activates Stat3, Stat1 and AP 21 in mouse adipose tissue. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **168**, 37-45.
- [14] 郭启煜 (2002) 瘦素的信号转导机制. *国外医学: 分子生物学分册*, **2**, 105-108
- [15] Hansen, J.A., Lindberg, K., Hilton, D.J., et al. (1999) Mechanism of inhibition of growth hormone receptors signaling by suppressor of cytokine signaling proteins. *Molecular Endocrinology*, **13**, 1832-1837.
- [16] Kaszubska, W., Falls, H.D., Schaefer, V.G., et al. (2002) Protein tyrosine phosphatase 1B negatively regulates leptin signaling in a hypothalamic cell line. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **195**, 109-114.
- [17] Chung, C.D., Liao, J., Liu, B., et al. (1997) Specific inhibition of Stat3 signal transduction by PIAS3. *Science*, **278**, 1803-1805.
- [18] Ellacott, K.L. and Cone, R.D. (2004) The central melanocortin system and the integration of short and long term regulators of energy homeostasis. *Recent Progress in Hormone Research*, **59**, 395-401.
- [19] 贾弘祺 (2007) 《生物化学》第三版. 北京大学医学出版社, 北京, 442-443.
- [20] Fujioka, Y., Matozaki, T., Noguchit, et al. (1996) A novel membrane glycoprotein, SHPS21, that binds the SH2 domain-containing protein tyrosine phosphatase SHP2 in response to mitogens and cell adhesion. *Molecular and Cellular Biology*, **16**, 6887-6892.
- [21] Carpenter, L.R., Farruggell, T.J., Symes, A., et al. (1998) Enhancing leptin response by preventing SH2 containing phosphatase-interaction with Ob receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **95**, 6061-6066.
- [22] Minokoshi, Y., Kim, Y.B., Peroni, O.D., et al. (2002) Leptin stimulates fatty acid oxidation by activating AMP acti-

- vated protein kinase. *Nature*, **415**, 339-343.
- [23] Unger, R.H., Yhou, Y.T. and Orci, L. (1999) Regulation of fatty acid homeostasis in cells: Novel role of leptin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **96**, 2327-2332.
- [24] Qiu, J., Ogus, S., Mozihun, K., et al. (2001) Leptin-deficient mice backcrossed to the BALB/cJ genetic background have reduced adiposity, enhanced fertility, normal body temperature, and severe diabetes. *Endocrinology*, **142**, 3421-3425.
- [25] Caro, J.F., Sinha, M.K., Kolaczynski, J.W., et al. (1996) Leptin: The tale of an obesity gene. *Diabetes*, **45**, 1455-1462.
- [26] Lanlou, N., Clement, K., Carel, J.C., et al. (2000) Soluble leptin receptor in serum of subjects with complete resistance to leptin. *Diabetes*, **49**, 1347-1352.
- [27] Mark, A.L., Correia, M.L., Rahmouni, K., et al. (2002) Selective leptin resistance: A new concept in leptin physiology with cardiovascular implications. *Journal of Hypertension*, **20**, 1245-1250.
- [28] Halaas, J.L., Boozer, C., Blair-west, J., et al. (1997) Physiological response to Long-term peripheral and central leptin infusion in lean and obese mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **94**, 8878-8883.
- [29] El-Haschimi, K., Pierroz, D.D., Hilemam, S.M., et al. (2000) Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet induced obesity. *Journal of Clinical Investigation*, **105**, 1827-1832.
- [30] Rahmouni, K., Haynes, W.G., Morgan, D.A., et al. (2002) Selective resistance to central neural administration of leptin in agouti obese mice. *Hypertension*, **39**, 486-490.
- [31] Boado, R.J., Golden, P.L., Levin, N., et al. (1998) Up-regulation of blood-brain barrier short form leptin receptor gene products in rats fed a high fat diet. *Journal of Neurochemistry*, **71**, 1761-1763.
- [32] Luheshi, G.N., Gardner, J.D., Rushforth, D.A., et al. (1999) Leptin actions on food intake and body temperature are mediated by IL21. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **96**, 7047-7052.
- [33] Gutierrez, E., Banks, W. and Kastin, A. (1994) Blood-borne interleukin-1 receptor antagonist crosses the blood-brain barrier. *Journal of Neuroimmunology*, **55**, 153-160.
- [34] Shintani, M., Ogawa, Y., Bihara, K., et al. (2001) Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway. *Diabetes*, **50**, 227-232.
- [35] Bjorbaek, C., El-Haschimi, K., Frantz, J.D., et al. (1999) The role of SOCS-3 in leptin signaling and leptin resistance. *Journal of Biological Chemistry*, **274**, 30059-30065.
- [36] Dunn, S., Bjornholm, M., Bates, S.H., et al. (2005) Feedback inhibition of leptin receptor/Jak2 signaling via Tyr1138 of the leptin receptor and suppressor of cytokine signaling 3. *Molecular Endocrinology*, **19**, 925-938.
- [37] Howard, J.K., Cav, B.J., Oksanen, L.J., et al. (2004) Enhanced leptin sensitivity and attenuation of diet-induced obesity in mice with haploinsufficiency of Socs3. *Nature Medicine*, **10**, 734-738.
- [38] Mori, H., Hanada, R., Hanada, T., et al. (2004) Socs 3 deficiency in the brain elevates leptin sensitivity and confers resistance to diet-induced obesity. *Nature Medicine*, **10**, 739-743.
- [39] Steinberg, G.R., Mcainch, J., Chen, M.B., et al. (2006) The suppressor of cytokine signaling 3 inhibits leptin activation of AMP-kinase in cultured skeletal muscle of obese humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **91**, 3592-3594.
- [40] Fuentest, A.I. (2009) Leptin receptor 170 KDa (OB2R170) protein expression is reduced in obese human skeletal muscle: A potential mechanism of leptin resistance. *Exp Physiol*, **45**, 48-55.
- [41] Lund, I.K., Hansea, J.A., Andersen, H.S., et al. (2005) Mechanism of protein tyrosine phosphatase 1B-mediated inhibition of leptin signalling. *Journal of Molecular Endocrinology*, **34**, 339-351.
- [42] Zabolotny, J.M. and Bence-hanulec, K.K. (2002) PTP1B Regulates Leptin Signal Transduction *In Vivo*. *Developmental Cell*, **2**, 489-495.
- [43] White, C., Whittington, A., Barbes, M.J., et al. (2009) HF diets increase hypothalamic PTP1B and induce leptin resistance through both leptin-dependent and independent mechanisms. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, **296**, E291-E299.
- [44] Steinberg, G.R. and Dyck, D.J. (2000) Development of leptin resistance in rat soleus muscle in response to high-fat diets. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, **279**, 1374-1382.
- [45] Masaki, T., Yoshimaytsu, H., Chiba, S., et al. (2001) Targeted disruption of histamine H1-receptor attenuates regulatory effects of leptin on feeding, adiposity, and UCP family in mice. *Diabetes*, **50**, 385-391.