

这个小“开关”有望控制胖瘦

● 本报记者 冯丽妃

本报讯 减肥是很多人关注的焦点。从一些媒体报道看,肥胖已成为将近一半地球居民的苦恼。

科学家已经发现,动物体内的脂质水解酶 ATGL 与肥胖呈“负相关”。寒冷、饥饿、肾上腺素飙升等刺激,都能提高这种酶在体内的活性,达到“解脂”效果。

不过,这种酶的稳定性究竟如何控制呢?最近,中科院遗传与发育生物学研究所(以下简称遗传发育所)研究员黄勋团队找到了调控其蛋白稳定性的一个精准“开关”,为治疗肥胖等代谢疾病提供了新思路。相关研究在线发表于《糖尿病》。

“肥”同小可

按照世界卫生组织(WHO)身体质量指数(BMI)判定标准,BMI ≥ 25 为超重,BMI ≥ 30 为肥胖。WHO 数据显示,2016年,全球成年人中有39%超重、13%肥胖。2020年,全球约有3900万名5岁以下儿童超重和肥胖。

中国居民的情况也不容乐观。据2020年《中国居民营养与慢性病状况报告》统计,中国成年居民中有50%超重或肥胖,6至17岁儿童青少年中接近20%为超重或肥胖,6岁以下儿童中有10%为超重或肥胖。2002年至2012年间,我国成人肥胖率上升了67.6%。

肥胖让一些人饱受“身材焦虑”的煎熬,更增加了心血管疾病、糖尿病和一些癌症的患病风险。全球每年至少280万人死于超重和肥胖导致的疾病。

科学家在2004年就发现,脂质水解酶 ATGL 能在身体能量摄入不足时,将动物体内的能量储备——甘油三酯分解

并转化为可用的能量。

在向肥胖“宣战”的背景下,这个酶也成为生命科学研究领域的一个“明星”。

“但在本底情况下,这个酶的活性相对较低,只有在受到内分泌信号刺激时,才会被激活,提高活性。”论文通讯作者黄勋向记者表示,就像灯的开关一样,ATGL 发挥作用受特定环境因素的影响,否则可能在身体里保持沉默。

然而,这个“明星”在人与动物体内的稳定性如何调控?有没有更精准、可操作的调控“开关”?现有研究仍然很少。

精准“开关”

黄勋与合作者通过不同的模式动物研究回答这些问题。

他们先用果蝇和线虫两个模式动物体系做遗传筛选,结果看到了同一个现象:抑制蛋白酶体(蛋白酶体可以降解 ATGL)活性会让动物的脂质积累下降。

这种现象是否具有普适性?又为什么会发生呢?这激发了他们的好奇心。

通过对哺乳动物小鼠模型和人体体外细胞验证,他们确定了这种稳定性调控在进化上具有保守性。进一步研究发现,ATGL 在其中起到了主要作用。“进化上的互通性说明我们走的这条路是通的。”黄勋说。

黄勋和合作者还发现此前研究中的一个问题。一直以来,科学家在研究 ATGL 蛋白时,都会在其蛋白的氮端(一个蛋白包括氮端和碳端)添加标签。此次研究发现,ATGL 蛋白稳定性调控机制就在氮端,此前的做法反而会失去调控的机会。

基于此,研究者在实验中构建了

Atgl 基因敲入小鼠,使其氮端第二位氨基酸突变,提升了 ATGL 蛋白的稳定性。该小鼠可抵抗高脂饮食诱导的脂肪肝和肥胖,表明 ATGL 蛋白稳定性调控对肥胖至关重要。

“与此前体外细胞水平的实验不同,我们第一次在动物水平看到分子调控的有效性。”黄勋说,“这项研究也说明,ATGL 的蛋白稳定性调控与特定的氨基酸有关。相对来说,这就找到了一个比较明确的‘分子开关’。”

多位审稿人表示,这项研究非常重要、全面、有趣。其中一位审稿人指出,它对 ATGL 稳定性调控研究作出了重要贡献,为治疗肥胖等代谢疾病提供了新思路。

来自“瘦子”的启发

新研究意在调节肥胖,实际上却受到“瘦子”相关研究的启发。

在与肥胖相关疾病患病率不断飙升的背景下,很多科学家都把目光聚焦于肥胖问题的研究。2006年,从美国斯坦福大学回国到遗传发育所建立实验室后,黄勋反其道而行之,把研究方向聚焦到“瘦子”身上,特别是那些与过瘦相关的疾病上。他希望,在寻求瘦病药方的过程中,对瘦的理解也可以对控制肥胖有所帮助。

其实,ATGL 的活性水平就是一把“双刃剑”。

值得注意的是,黄勋与合作者在研究中指出,ATGL 的活性调控“过犹不



图片来源:摄图网

及”。ATGL 的活性与脂肪肝、肿瘤恶液质等疾病相关联。特别是恶液质,会加剧肿瘤患者生命最后阶段的身体损耗。为此,在体内维持合适的 ATGL 水平对维持人类健康至关重要。

“瘦人和胖人都会患脂肪肝,所以并不建议大家在控制体重上走极端,而是应该达到一个平衡。”黄勋说。

他表示,导致肥胖的因素很多,包括基础代谢低的内因,以及运动、饮食等外因。归根结底,肥胖是脂质储积与脂质消耗之间不平衡造成的。“每个人都改变不了自己的遗传因子,但可以通过一些自己能忍受的合理方法,实现减肥目标。”

过午不食、针灸减肥、手术减肥……在黄勋看来,目前这些减肥“速成法”是否可行仍待长期或有效的实验验证。“比如中午以后不吃饭,目前大多数实验时间都很短。长期能不能坚持下来、会不会加速衰老,现在仍然不清楚。”

黄勋希望,公众对结果具有不确定性的科研提高包容度。他还希望,公众能有更高的科学参与度,比如主动跟医生或科学家合作,参与到一些实验或临床研究中去,促进生命科学与医学发展的进程。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.2337/db22-0362>

广东省科学院微生物研究所 发现广东虫草减肥降脂护肝新功效

本报讯 近日,广东省科学院微生物研究所研究员李泰辉团队研究证明了广东虫草降脂复方具有显著的减肥降脂护肝功效。相关研究发表于《营养学前沿》。

肥胖及相关代谢并发症在我国相当普遍并呈持续高发态势,已严重影响人们的健康和生活质量。广东虫草是近几

年新研发的品种,研究团队将广东虫草子实体粉与多种药食同源原料配伍开展多次实验,成功研制出具有显著减肥降脂护肝功效的广东虫草降脂复方。

在该项研究中,研究人员采用高脂饮食构建肥胖小鼠模型,广东虫草降脂复方组用广东虫草降脂复方无菌生理盐

水溶液灌胃,并将广东虫草降脂复方组与对照组和模型组的实验结果进行分析。研究发现,广东虫草降脂复方显著减缓肥胖小鼠体重的增加,改善葡萄糖耐受能力,减少附睾脂肪和腹腔沟脂肪系数,提高有益棕色脂肪系数;显著降低血清中甘油三酯、总胆固醇和低密度脂

蛋白胆固醇含量,改善肝脏组织中脂滴积累和空泡化病变等。

此外,研究显示广东虫草降脂组小鼠肝脏中多个脂肪和脂类代谢相关基因显著差异表达。(朱汉斌 李诚斌)

相关论文信息:<https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1038740>