

①

Obestatin 及其生物学效应

任安经, 林丽, 袁文俊

(第二军医大学基础医学部生理学教研室, 上海 200433)

[摘要] 肥胖抑制素(obestatin)是从大鼠的胃组织中分离出的G蛋白偶联受体GPR39的内源性配体,由胃生长素(ghrelin)基因编码经过翻译后的不同片断剪切和不同类型的修饰后产生的obestatin在调节摄食方面表现出与ghrelin截然相反的作用。Obestatin具有抑制摄食和体质量增加、抑制胃排空和空肠的收缩活动、抑制口渴、影响胰岛素分泌和睡眠等作用。

[关键词] 肥胖抑制素; 胃生长素; GPR39; 摄食

[中图分类号] Q57 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-2588(2007)04-0351-03

Obestatin and its bioactive effects

REN An-jing, LIN Li, YUAN Wen-jun

(Department of Physiology, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Obestatin, a newly discovered peptide, was firstly purified from the rat stomach in 2005. Obestatin binds to and activates the orphan G-protein coupled receptor GPR39. Obestatin is derived from the same gene product as ghrelin by differential posttranslational processing and modification, which exerts effects on food intake that oppose those of ghrelin. Obestatin can suppress food intake, decrease body-weight gain, inhibit jejunal contraction and thirst, and alter sleep and secretion of insulin.

[Key words] obestatin; ghrelin; GPR39; food intake

[Int J Pathol Clin Med, 2007, 27(4):0351-03]

肥胖抑制素(obestatin)是ghrelin基因编码的可以拮抗ghrelin的食欲刺激作用的生物活性多肽。Ghrelin是一种脑肠激素,其生物活性依赖于前体原翻译后的剪切和乙酰化修饰。借助于生物信息学手段,人们发现ghrelin前体翻译后还存在不同剪切方式,提示可能存在着另外一种多肽激素。Zhang等^[1]从大鼠的胃组织中成功分离出这种激素,命名为肥胖抑制素。与ghrelin刺激食欲的作用相反,用obestatin处理大鼠后,其摄食量和空肠收缩次数减少,体质量增加速度变缓。Obestatin还具有抑制口渴、影响胰岛素分泌和睡眠等作用。Obestatin可与孤儿G蛋白受体GPR39结合。

1 Obestatin的分子生物学特征

Obestatin由23个氨基酸组成,分子量为

2 516.3,氨基酸序列为FNAPFDVGIKLSGAQYQQH-GRALNH₂,C末端甘氨酸残基带有酰基化修饰基团。啮齿类动物和人的obestatin的序列同源性达87%。血浆中obestatin浓度大于0.3 ng/mL^[1],半衰期仅为2 min^[2]。

人ghrelin基因位于染色体3p25~26,有5个外显子,第1个外显子只有20个碱基,编码部分5'非翻译区^[3]。目前认为ghrelin基因有2个转录起始位点,一个在ATG启动子的-80位点,一个在-555位点,因此形成2个不同的mRNA转录产物(A和B)。人ghrelin cDNAs研究显示转录产物A,外显子2至4产生的选择性片断,是人ghrelin mRNA的主要形式。人ghrelin mRNA翻译生成117个氨基酸组成的preproghrelin在信号肽酶的作用下生成23个氨

①收稿日期:2006-12-20 修回日期:2007-03-02

作者简介:任安经(1978-),男,浙江义乌人,讲师,博士,主要从事心血管活性物质的研究。

基金项目:国家重点基础研究发展规划项目(973)基金(2006CB503807) This work was supported by grants from the Major State Basic Research Development Program of the People's Republic of China (2006CB503807)

氨基酸组成的信号肽和94个氨基酸组成的 pro-ghrelin, pro-ghrelin 在酰基转移酶的作用下生成28个氨基酸组成的成熟 ghrelin 和66个氨基酸组成的尾端,而在酰胺酶的作用下生成由23个氨基酸组成的 obestatin^[4]。

2 Obestatin 受体

¹²⁵I-obestatin 与 ghrelin 受体亚家族 GPR39 有很高的亲和力,obestatin 刺激表达 GPR39 的 CHO 细胞和 HEK293T 细胞产生 cAMP^[1]。实时 PCR 显示 GPR39 在空肠、十二指肠、胃、垂体、回肠、肝、下丘脑和其他组织中表达,GPR39 属于 G 蛋白偶连受体,定位于人2号染色体,啮齿类动物和人的 GPR39 的同源性达93%;但 obestatin 是否真的与孤儿受体 GPR39 结合有待进一步证实。最近 Holst 等^[5]比较了 obestatin 和 Zn^{2+} 对 GPR39 信号转导的影响, Zn^{2+} 可以刺激表达 GPR39 细胞的磷酸肌醇的翻转、cAMP 的产生等一系列过程,而 obestatin 则不能,而且未见 obestatin 与表达 GPR39 细胞的特异性结合。用定量 PCR 的方法检测到 GPR39 在十二指肠和肾脏等外周器官有表达,而在垂体和下丘脑未检测到,提示 GPR39 可能不是 obestatin 的受体,而 Zn^{2+} 在激活 GPR39 上的强烈性和有效性提示 Zn^{2+} 可能是 GPR39 的一种生理有关的激动剂或调节剂。

3 Obestatin 的生物学效应

3.1 Obestatin 对摄食和胃肠道功能的影响 在啮齿类动物实验中,腹腔或脑室内注射 obestatin 可抑制机体摄入食物、抑制体重增加^[1,6]。Zhang 等^[1]发现,obestatin 可延长小鼠的胃排空时间、减少肠收缩频率,抵消了胃生长素的促进作用^[1]。Pan 等^[2]观察到 obestatin 不能穿过小鼠的血脑屏障,而 ghrelin 可以,可能解释这两种肽对饮食调节的不同机制。obestatin 在体质量调节方面的作用也比较弱^[1]。实验发现,用 obestatin 处理的小鼠体内瘦素水平并未下降,说明 obestatin 缺乏分解脂肪的功能。目前 obestatin 对摄食的影响不尽一致。Seoane 等^[7]报道脑室内给予 obestatin 对控制和随意饮食的大鼠的摄食无影响,也不能拮抗 ghrelin 引起的摄食增加。

GPR39 敲除小鼠胃半排空时程为 (49.5 ± 2.2) min,显著短于正常小鼠的 (86.9 ± 8.4) min^[8]。幽门部结扎后4h,GPR39 敲除小鼠胃分泌量为 (638 ± 336) mL,显著高于正常小鼠的 (225 ± 170) mL,但胃酸分泌量无改变。GPR39 敲除小鼠体质量和脂肪

含量显著高于正常小鼠,这与摄食过量无关,因为24h摄食量两种小鼠无区别。GPR39 敲除小鼠胆固醇水平显著升高,提示 obestatin 通过 GPR39 调节胃肠道和代谢功能。Ghrelin 基因缺失小鼠生长和食欲不受影响^[9],很可能是因为这些动物缺乏促进食欲的 ghrelin 和使食欲减退的 obestatin。而转有 preproghrelin 基因的小鼠产生大量的没有活性的去酰基 ghrelin,但体质量下降,很可能是因为过多的合成 obestatin^[10]。

3.2 Obestatin 抑制口渴 脑室内注射 obestatin 对饮水的影响发生于摄食之前且作用强于摄食,而且看起来不是运动/行为改变的结果,obestatin 对摄食的影响可能继发于抑制饮水的作用^[11]。此外,在随意摄食和饮水的大鼠,obestatin 抑制血管紧张素 II 引起饮水。如果胃中产生 obestatin 不能穿过血脑屏障,但影响摄食和饮水,可能有两种作用途径。一种是通过作用于到达脑干中枢(在传递周围信息到大脑食欲和口渴中枢中起重要作用)的传出神经;另一种是通过接近 obestatin 受体的室周器官到达脑干中枢。循环或中枢的 obestatin 很可能通过这种途径发挥抑制口渴的作用^[11]。

3.3 Obestatin 对内分泌的影响 虽然垂体 GPR39 含量高而且与 obestatin 结合水平高,但 obestatin $(1.0 \text{ pmol/L} \sim 100 \text{ nmol/L})$ 并不改变培养的大鼠神经垂体细胞的基础 GH 释放,也不改变 GHRH 和 ghrelin 的刺激 GH 分泌作用和生长激素抑制素(somatostatin)的抑制 GH 分泌作用^[11]。与 ghrelin 不同,obestatin 对 GH 的分泌无明显影响,也不能拮抗 hexarelin 引起的 GH 分泌,而且 obestatin 对可的松分泌也无影响^[6,11]。

3.4 Obestatin 对胰岛素分泌的影响 血浆中总 ghrelin 浓度在乳鼠出生后急剧下降,而出生后1d乳鼠乙酰化 ghrelin 是20d胎鼠的3倍。胰腺中总 ghrelin 和 obestatin 浓度从出生后第1天到第21天逐步下降,但乙酰化 ghrelin 浓度增加6~7倍(从胎鼠20d到出生后6d)。出生后胰腺 obestatin、乙酰化或总 ghrelin 与胰岛素浓度呈显著正相关,提示胰腺中的 ghrelin 和 obestatin 可能影响胰岛素分泌^[12]。

3.5 Obestatin 对睡眠的影响 大鼠脑室内注射 obestatin $(16 \mu\text{g})$ 引起非快速动眼睡眠期(the time spent in non-rapid-eye-movement sleep, NREMS)显著增加(约58%),这是 NREMS 频数和睡眠潜伏期缩短的结果^[13]。Obestatin 减少脑电图慢波活动

(0.5 ~ 4 Hz)。Obestatin 对 NREMS 时程的变化呈现双相的特点, NREMS 在给予 obestatin 1 h 后增加, NREMS 和 REMS 在 2 h 均减少。NREMS 在后期减少的原因可能是机体代偿的结果,也可能是 obestatin 对觉醒反应的延迟激活。腹腔注射 obestatin 不改变睡眠,提示 obestatin 的促睡眠作用可能是通过作用于中枢的受体,部分可能是这种肽引起的过饱反应^[13]。深入研究 obestatin 和 ghrelin 在能量平衡及体质量调控复杂机制中的作用,可能对成功治疗肥胖是非常重要的。

致谢 唐朝枢教授对本文提出宝贵意见,谨致谢意!

参 考 文 献

- [1] Zhang J V, Ren P G, Avsian-Kretchmer O, et al. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake[J]. *Science*, 2005, 310(5750):996-999.
- [2] Pan W, Tu H, Kastin A J. Differential BBB interactions of three ingestive peptides: obestatin, ghrelin, and adiponectin[J]. *Peptides*, 2006, 27(4):911-916.
- [3] Kojima M, Kangawa K. Ghrelin; structure and function[J]. *Physiol Rev*, 2005, 85(2):495-522.
- [4] Gualillo O, Logo F, Casanueva F F, et al. One ancestor, several peptides Post-translational modifications of preproghrelin generate several peptides with antithetical effects[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2006, 256(1-2):1-8.
- [5] Holst B, Egerod K L, Schild E, et al. GPR39 signaling is stimulated by zinc ions but not by obestatin[J]. *Endocrinology*, 2007, 148(1):13-20.
- [6] Bresciani E, Rapetti D, Dona F, et al. Obestatin inhibits feeding but does not modulate GH and corticosterone secretion in the rat[J]. *J Endocrinol Invest*, 2006, 29(8):RC16-18.
- [7] Seoane L M, Al-Massadi O, Pazos Y, et al. Central obestatin administration does not modify either spontaneous or ghrelin-induced food intake in rats[J]. *J Endocrinol Invest*, 2006, 29(8):RC13-15.
- [8] Moechars D, Depoortere I, Moreaux B, et al. Altered gastrointestinal and metabolic function in the GPR39-obestatin receptor-knock-out mouse[J]. *Gastroenterology*, 2006, 131(4):1131-1141.
- [9] Sun Y, Ahmed S, Smith R G. Deletion of ghrelin impairs neither growth nor appetite[J]. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(22):7973-7981.
- [10] Ariyasu H, Takaya K, Iwakura H, et al. Transgenic mice overexpressing des-acyl ghrelin show small phenotype[J]. *Endocrinology*, 2005, 146(1):355-364.
- [11] Samson W K, White M M, Price C, et al. Obestatin acts in brain to inhibit thirst[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2007, 292(1):R637-643.
- [12] Chanoine J P, Wong A C, Barrios V. Obestatin, acylated and total ghrelin concentrations in the perinatal rat pancreas[J]. *Horm Res*, 2006, 66(2):81-88.
- [13] Szentirmai E, Krueger J M. Obestatin alters sleep in rats[J]. *Neurosci Lett*, 2006, 404(1-2):222-226.