

## · 综 述 ·

## 单基因肥胖症的遗传机制和治疗

洪楠超<sup>1</sup>, 赵 越<sup>1</sup>, 刘 晓<sup>1</sup>, 武贝贝<sup>1</sup>, 贾伟平<sup>2</sup>, 胡 承<sup>2\*</sup>( <sup>1</sup>上海交通大学附属第六人民医院临床医学院, 上海 200233; <sup>2</sup>上海交通大学附属第六人民医院内分泌与代谢科, 上海市糖尿病研究所, 上海 200233 )

**【摘 要】**肥胖症是一种慢性病。据世界卫生组织估计, 肥胖症是人类目前面临的最容易被忽视、发病率却在逐年迅速上升的一种疾病。单基因肥胖症是肥胖症中较特殊的一种, 是由单个基因突变导致的肥胖症。随着分子生物学的发展及各项技术的进步, 目前人类已经发现了导致单基因肥胖症的10余个主要基因。该文着重就已发现的导致单基因肥胖症的几个主要突变基因进行论述, 包括突变基因简介、突变位点及分子机制等。

**【关键词】**肥胖症; 突变; 基因

**【中图分类号】** R723.14

**【文献标识码】** A

**【DOI】** 10.3724/SP.J.1264.2014.00038

## Genetic mechanism of monogenetic obesity

HONG Nan-Chao<sup>1</sup>, ZHAO Yue<sup>1</sup>, LIU Xiao<sup>1</sup>, WU Bei-Bei<sup>1</sup>, JIA Wei-Ping<sup>2</sup>, HU Cheng<sup>2\*</sup>( <sup>1</sup>Clinical Medical College, <sup>2</sup>Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai Institute of Diabetes, the Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China )

**【Abstract】** Obesity is a chronic disease. According to the report of the World Health Organization, obesity is the most easily neglected disease currently, while its incidence is rapidly rising year after year. Monogenic obesity is a special one among all types of obesity because it is caused by the mutation of a single gene. With the development of molecular biology and many other technologies, a dozen of genes which play a critical role in monogenic obesity have been found now. In this paper, we reviewed these genes, their mutation sites, and the molecular pathogenic mechanism in monogenic obesity.

**【Key words】** obesity; mutation; gene

*This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81170735, 81200582), the Shanghai Rising Star Program (12QH1401700) and the Sixth College Students Innovative Study of Shanghai Jiao Tong University Medical College.*

*Corresponding author: HU Cheng, E-mail: alfredhc@sjtu.edu.cn*

肥胖的发病率在世界范围内逐年增加, 世界卫生组织已将肥胖症定位为一种重要的疾病, 成为世界范围内重要的公共卫生问题之一。1993~2009年7~18岁中国学龄儿童超重及肥胖的调查研究显示, 超重肥胖率从8.1%增加到18.0%, 具有逐年增加的趋势。而且, 肥胖症会引起各种各样的并发症, 包括高血压(肥胖者发病率25%~55%)、糖尿病(肥胖者发病率14%~20%)、冠心病(肥胖者发病率10%~15%)、高脂血症(肥胖者发病率35%~53%)等, 其他还包括肿瘤、不育症、结石等与寿命及生活质量直接相关的疾病<sup>[1]</sup>。特别是当肥胖达到病态程度, 即当体质量指数(body mass index, BMI) >

40, 其死亡率会急剧增加。足见, 肥胖症发病率逐年升高且严重威胁着人类的健康。所以, 揭示肥胖症的病因及发病机制, 有效降低肥胖症的发病率已成为医务工作者乃至全人类的迫切任务之一。

肥胖症是由遗传和环境等因素共同影响的复杂疾病。有研究显示, 遗传机制在肥胖症的致病中贡献占40%~70%<sup>[2]</sup>。肥胖症可根据导致疾病的基因数目不同而分为单基因肥胖症和多基因肥胖症。多基因肥胖症是由遗传和环境相互作用导致的多基因复杂遗传病, 而单基因肥胖症则与之不同, 是由单个基因突变直接导致的。本文将就对目前已知的导致单基因肥胖症的几个主要基因在功能、突变位点和

收稿日期: 2013-07-13; 修回日期: 2013-09-10

基金项目: 国家自然科学基金(81170735, 81200582); 上海市科技启明星跟踪计划(12QH1401700); 上海交通大学医学院第六期大学生创新性实验

通信作者: 胡 承, E-mail: alfredhc@sjtu.edu.cn

对机体的影响等方面做一个简要的概述。

## 1 人类单基因肥胖症

### 1.1 黑皮素受体基因

在已发现的MC1R~MC5R基因系列中,黑皮素4受体(melanocortin-4 receptor, MC4R)基因的突变是最多见的,也被认为在下丘脑食欲的调节过程中起到最关键的作用。MC4R基因定位于人类第18号染色体长臂(18q22),其编码的产物MC4R是一种7次跨膜的G蛋白耦联受体,主要在下丘脑神经细胞中表达<sup>[3]</sup>。MC4R是处在人类下丘脑食欲调控途径中较下游的环节中,阿黑皮素原(proopiomelanocortin, POMC)在激素原转化酶1(prohormone convertase1, PC1)的催化作用下生成的促黑素细胞激素( $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone,  $\alpha$ -MSH)在下丘脑中与其受体MC4R结合,从而启动由瘦素(leptin, LEP)介导的食欲抑制效应。所以当MC4R基因发生突变时会导致机体食欲过盛,引起极度肥胖。

自从1998年首次证实人类MC4R基因的突变可以导致个体极度肥胖后,研究者们发现MC4R基因的突变在导致人类单基因肥胖症的几种突变基因中为最常见<sup>[4]</sup>。据估计在BMI>40的极度肥胖人群中,有1%~4%系由MC4R基因突变引起<sup>[5]</sup>。在2008年的一项研究中,对2000例极度早发性肥胖者的MC4R基因进行测序,发现其中有94例携带突变,包括7个不同的无义突变和19个非同义突变。随后经过对11个错义突变的深入研究,发现其中的7个突变(L54P, E61K, I69T, S136P, M161T, T162I, I269N)影响了细胞膜的运输功能,且减少了MC4R与其配体结合时产生的环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP);另外的4个突变(G55V, G55D, S136F, A303T)也影响了cAMP的生成<sup>[6]</sup>。2010年的一项研究又对112名超重或肥胖的儿童和121名正常的儿童进行基因突变的筛查,除了4个已经报道过的MC4R突变(D90N, M200V, P260Q, Q307X)外,还新发现了2个突变位点(I186V和F280L),并且通过进一步对突变位点的功能研究发现,细胞内滞留是MC4R基因突变致病的重要途径<sup>[7]</sup>。

除了上述的MC4R基因,MC3R基因的突变也与单基因肥胖症的发生有很大的联系。但是对于MC3R基因的突变能否确实造成机体早发性极度肥胖依然是有争议的。2007年的一项研究在肥胖症患者中发现了3个异常的MC3R位点,分别是A293T, I335S和X361S,其中I335S可以影响细胞表面的配体结合和信号传导,

提示可能通过这种突变的载体而导致机体肥胖<sup>[8]</sup>。

### 1.2 瘦素基因

LEP基因位于人类第7号染色体长臂(7q31.3),全长约20kb,含有3个外显子,外显子全长4240bp。LEP基因仅在白色脂肪细胞中表达,其产物LEP是一种分泌性蛋白,由167个氨基酸残基组成。LEP在人体的摄食调节中起重要作用,其可以作用于下丘脑的LEP受体,使大脑感知机体的脂肪含量,当脂肪含量升高时,LEP分泌增加,主要通过降低食欲来使体质量减轻。因此LEP可以用来改善脂肪代谢障碍患者的餐后饱感形成障碍和与食物摄取有关的脑电活动的抑制障碍等症状<sup>[9]</sup>。

LEP基因突变可以导致LEP的合成与分泌减少,从而引起一系列疾病,其中肥胖症最常见,导致人类早发性极度肥胖的LEP基因突变属常染色体隐性突变。早在1950年就发现了小鼠的一种极度肥胖突变表型,这种小鼠表现为嗜食、少动、白色脂肪大量累积和早发性极度肥胖<sup>[10]</sup>。1994年首次克隆了小鼠的LEP基因,1995年人的LEP基因被克隆<sup>[11-12]</sup>。基因突变患者表型为早发性极度肥胖,并伴有食欲过盛、性功能减退、T细胞的功能缺陷从而导致较高的感染率等症状。自1997年起,陆续发现因LEP基因突变导致的肥胖症患者10余例,最早发现于一个巴基斯坦家系中,此家系里的两个表兄弟的血LEP水平极低(<1ng/ml),他们携带的一个LEP纯合移码突变( $\Delta$ 133G)可以抑制LEP的分泌,从而导致极度肥胖<sup>[13]</sup>。

### 1.3 瘦素受体基因

瘦素受体(leptin-receptors, LEPR)基因位于人类第1号染色体短臂(1p31),其表达产物是LEPR,属于细胞因子受体gp130家族。现已鉴定出6种LEPR的异构体,即Ra, Rb, Rc, Rd, Re和Rf,可以通过与LEP结合来影响机体的脂肪代谢从而调节机体的体质量,另外还可影响机体的淋巴造血功能。LEP在脂肪组织中合成后分泌入血,与血液中的LEPRe结合,形成leptin-Re,后者将LEP带入脉络膜,在此LEP与LEPRa结合生成leptin-Ra,其将LEP输送到脑脊液中,而后LEP与广泛分布于下丘脑的LEPRb结合生成leptin-Rb,从而启动LEP介导的食欲调节途径。

由于LEPR基因突变属于常染色体隐性遗传,所以人群的发病率非常低。1998年证明了人类LEPR基因的突变会导致早发性极度肥胖<sup>[14]</sup>。2010~2011年相继发现了LEPR基因的两个突变位点,分别是P316T和W646C<sup>[15]</sup>。

## 1.4 PTEN基因和16p11.2的缺失

有研究显示,染色体10缺失磷酸酶和张力蛋白类似物(PTEN)突变基因携带者比一般人群肥胖(平均体质量指数的比值为32:26),PTEN基因的突变会增加肥胖和癌症的风险,但同时也降低了因胰岛素敏感性降低而导致的2型糖尿病的风险<sup>[16]</sup>。

最近的一项研究发现,除了LEPR, POMC和MC4R等基因的突变外,许多染色体拷贝的改变在肥胖儿童中比在体质量正常的儿童中更常见<sup>[17]</sup>。而在这些患者的染色体拷贝改变中最常见的是16p11.2的缺失。16p11.2的缺失与儿童早发性肥胖有很大的关系。16p11.2包含许多基因,其中的一些与神经障碍和免疫力障碍相关。同时,16p11.2中包括SH2B1基因,而该基因编码的蛋白是胰岛素信号通路的重要分子。另外,SH2B1是LEP信号通路中的一个关键的中间物质,促进LEP信号通路下游的JAK2的激活,防止了饮食诱导的LEP和胰岛素抵抗。综合1062例白人肥胖症患者的数据可以发现,16p11.2的缺失与严重的早发性肥胖有很大关联性。

## 1.5 其他

正如前文提及,前3个基因均与食欲的中枢系统调控有关,而在这一调控途径中,还涉及另外2个影响机体体质量的基因: POMC基因和PC1基因。POMC在PC1的催化转变下分解成促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)和 $\alpha$ -MSH,后者可与下丘脑中的MC4R结合,主要通过抑制食欲来减少脂肪的含量。2012年在印度发现一例POMC基因突变(p.Arg86Term)的男孩,表现为肾上腺皮质功能减退、食欲过盛、早发性肥胖和皮肤色素沉着等症状<sup>[18]</sup>。另一个食欲的中枢调控途径中的蛋白是PC1,2012年的一项研究筛选出了8个因PC1基因突变引起肥胖症的位点,这8个非同义突变位点分别是K26E, M125I, T175M, N180S, Y181H, G226R, S325N和T558A<sup>[18]</sup>。

虽然导致单基因肥胖症的基因有很大部分是在LEP介导的食欲中枢调控途径中,但是还存在其他的相关基因。编码过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 2(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR $\gamma$ 2)的PPAR $\gamma$ 2基因仅在脂肪组织中表达,对脂肪细胞分化具有决定性作用<sup>[19]</sup>。Ristow等在对121例极度肥胖患者进行遗传分析时发现了4例PPAR $\gamma$ 2基因突变体<sup>[20]</sup>。此外,其他几个基因的突变,如促肾上腺皮质激素释放激素受体1(corticotropin releasing hormone receptor 1, CRHR1)基因,也可以导致单基因肥胖症。

## 2 人类单基因肥胖症的治疗

人们已经对单基因肥胖症的遗传学基础有了较全面的了解,那么理论上就可以在单基因肥胖症的治疗方面有所突破,在如何治疗单基因肥胖症患者的方面,有学者做了较深入的研究。

对于极度病态的肥胖症患者,减肥手术是目前最有效的方法,但是在基因突变(比如MC4R基因突变)是否会影响术后体质量的问题上曾有过激烈的争论。2012年的一项研究证实了MC4R基因的突变和多态性不会对减肥手术后的体质量造成影响,这也是首次通过病例对照研究对这个问题进行的深入分析<sup>[21]</sup>。除了外科手术外,药物治疗也是一种有效的途径。日前,捷克布拉格查尔斯大学的某项研究结果表明,西布曲明、5-羟色胺以及去甲肾上腺素重吸收抑制剂的联合应用可以降低MC4R基因突变携带者的体质量,同时改善患者患心血管代谢疾病的风险,该项结果对于MC4R基因纯合突变者同样适用<sup>[22]</sup>。

此外,LEP基因突变造成的单基因肥胖病也可以通过对病因的控制达到治疗的目的。患者通过皮下注射LEP,可以使肥胖症状明显改善,体质量下降,且以脂肪的消耗为主,同时还能减少患者的摄食并对机体的免疫功能有所改善。一项在3例LEP缺陷的成人患者身上进行的饮食分析表明,在LEP治疗之后,患者的总摄食量减少,进食的速率减慢,同时每餐持续时间亦有所缩短<sup>[23]</sup>。

## 3 总结和展望

目前,已发现并确认与单基因肥胖症有关的10余个主要的肥胖基因中,有5个基因司职编码与食欲中枢有关的蛋白质,并进一步调节人类的进食行为:位于白色脂肪细胞中LEP基因编码LEP,当体内脂肪含量增高时,其分泌增加并与LEPR基因编码的LEPR相结合启动传导通路;POMC基因编码一种前激素原,PC1可将其分解成ACTH和 $\alpha$ -MSH,后者可在下丘脑与MC4R结合,通过抑制食欲来减少人体脂肪含量,若该通路中有一个或多个基因发生突变,则会直接引起食欲中枢的调节失常,进而导致人体脂肪含量异常,造成肥胖。除此之外,最新发现的PTEN基因突变及16p11.2的缺失也会导致肥胖症的产生。

纵观上述事实,除去环境因素,单就基因方面而言,造成肥胖症的原因主要还是食欲中枢调节障碍和脂肪细胞分化失常。因此,以食欲中枢和脂肪细胞分化过程为靶点的临床治疗以及新型药物

的研发, 将极有可能作为将来单基因肥胖症治疗和控制的热点。

#### 【参考文献】

- [1] Padwal RS, Majumdar SR. Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant[J]. *Lancet*, 2007, 369(9555): 71–77.
- [2] Barsh GS, Farooqi IS, O’Rahilly S. Genetics of body-weight regulation[J]. *Nature*, 2000, 404(6778): 644–651.
- [3] Mountjoy KG, Mortrud MT, Low MJ, *et al.* Localization of the melanocortin-4 receptor (MC4-R) in neuroendocrine and autonomic control circuits in the brain[J]. *Mol Endocrinol*, 1994, 8(10): 1298–1308.
- [4] Yeo GS, Farooqi IS, Aminian S, *et al.* A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity[J]. *Nat Genet*, 1998, 20(2): 111–112.
- [5] Froguel P, Boutin P. Genetics of pathways regulating body weight in the development of obesity in humans[J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2001, 226(11): 991–996.
- [6] Tan K, Pogozheva ID, Yeo GS, *et al.* Functional characterization and structural modeling of obesity associated mutations in the melanocortin 4 receptor[J]. *Endocrinology*, 2009, 150(1): 114–125.
- [7] Beckers S, Zegers D, de Freitas F, *et al.* Identification and functional characterization of novel mutations in the melanocortin-4 receptor[J]. *Obes Facts*, 2010, 3(5): 304–311.
- [8] Granell S, Serra-Juhe C, Martos-Moreno GA, *et al.* A novel melanocortin-4 receptor mutation MC4R-P272L associated with severe obesity has increased propensity to be ubiquitinated in the ER in the face of correct folding[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e50894.
- [9] Aotani D, Ebihara K, Sawamoto N, *et al.* Functional magnetic resonance imaging analysis of food-related brain activity in patients with lipodystrophy undergoing leptin replacement therapy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(10): 3663–3671.
- [10] Ingalls AM, Dickie MM, Snell GD. Obese, a new mutation in the house mouse[J]. *J Hered*, 1950, 41(12): 317–318.
- [11] Zhang Y, Proenca R, Maffei M, *et al.* Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue[J]. *Nature*, 1994, 372(6505): 425–432.
- [12] Isse N, Ogawa Y, Tamura N, *et al.* Structural organization and chromosomal assignment of the human obese gene[J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(46): 27728–27733.
- [13] Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, *et al.* Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans[J]. *Nature*, 1997, 387(6636): 903–908.
- [14] Clement K, Vaisse C, Lahlou N, *et al.* A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction[J]. *Nature*, 1998, 392(6674): 398–401.
- [15] Andiran N, Celik N, Andiran F. Homozygosity for two missense mutations in the leptin receptor gene (P316:W646C) in a Turkmenian girl with severe early-onset obesity[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2011, 24(11-12): 1043–1045.
- [16] Pal A, Barber TM, Van de Bunt M, *et al.* PTEN mutations as a cause of constitutive insulin sensitivity and obesity[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(11): 1002–1011.
- [17] Perrone L, Marzuillo P, Grandone A, *et al.* Chromosome 16p11.2 deletions: another piece in the genetic puzzle of childhood obesity[J]. *Ital J Pediatr*, 2010, 36(1): 43.
- [18] Hung CN, Poon WT, Lee CY, *et al.* A case of early-onset obesity, hypocortisolism, and skin pigmentation problem due to a novel homozygous mutation in the proopiomelanocortin (POMC) gene in an Indian boy[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2012, 25(1-2): 175–179.
- [19] Beckers S, Peeters AV, de Freitas F, *et al.* Association study and mutation analysis of adiponectin shows association of variants in APM1 with complex obesity in women[J]. *Ann Hum Genet*, 2009, 73(5): 492–501.
- [20] Barroso I, Gurnell M, Crowley VE, *et al.* Dominant negative mutations in human PPARgamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension[J]. *Nature*, 1999, 402(6764): 880–883.
- [21] Valette M, Poitou C, Beyec JL, *et al.* Melanocortin-4 receptor mutations and polymorphisms do not affect weight loss after bariatric surgery[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): 48221.
- [22] Hainerova IA, Lebl J. Treatment options for children with monogenic forms of obesity[J]. *World Rev Nutr Diet*, 2013, 106: 105–112.
- [23] Dubern B, Clement K. Leptin and leptin receptor-related monogenic obesity[J]. *Biochimie*, 2012, 94(10): 2111–2115.

(编辑: 王雪萍)