## 科研综述

## 大脑内激酶的作用 让你无法大快朵颐

体赖性蛋白激酶2(Ca²+/calmodulin-dependent protein kinase kinase 2, CAMKK2)和异二聚体AMPK α / β 一起形成稳定的信号传导复合物,起到调控食欲的作用,并参与葡萄糖的分解反应。

以往研究表明,肥胖症和糖尿病的发生都与下丘脑对激素及营养信号的非正常神经反应相关。最近,Anderson等人发现激酶CAMKK2能调节上述信号通路。此外,他们还证明了抑制该激酶的活性有望治疗肥胖症和糖尿病。相关研究成果发表在《细胞代谢》(Cell Metabolism)杂志上。

胃饥饿素(ghrelin)是在胃部产生的一种能够刺激食物摄取的激素,它可以诱导下丘脑释放促食激素——神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)。而AMP依赖性蛋白激酶(AMP-dependent protein kinase, AMPK)作为ghrelin-NPY信号通路中的重要信号传导分子,其活性的发挥依赖上游激酶AMPKK对其进行磷酸化修饰。

最近对哺乳动物细胞进行的研究表明,在大脑中表达的CAMKK2就是这样一种具有生理活性的AMPKK。

Anderson等人首先确定CAMKK2是否为ghrelin信号



通路的传导分子。他们证实CAMKK2在小鼠下丘脑中高表达,且表达部位集中于弓状核与分泌NPY的神经元。研究人员进而构建CAMKK2缺失的转基因小鼠。他们发现这些小鼠的AMPK活性和NPY表达水平明显下降。进一步的实验发现,在注射ghrelin后,对照组小鼠的食物摄取量增大,而CAMKK2缺失小鼠则维持正常食量。这一结果与CAMKK2缺失小鼠ghrelin-NPY信号通路受抑制的假设吻合。在得到初步印证后,Anderson等人开始寻找更多与

在得到初步印证后,Anderson等人开始寻找更多与CAMKK2、AMPK和NPY的产生相关联的直接证据。他们发现,用钙离子导入剂伊屋诺霉素(ionomycin)处理小鼠下丘脑细胞系,令细胞内Ca2+浓度提高后,可以观察到CAMKK2表达水平上调、AMPK磷酸化且NPY的表达水平提高,而CAMKK2的选择性抑制剂STO-609能够阻断上述所有效应的发生。深入研究表明,CAMKK2和异二聚体AMPK α/β一起形成了稳定的信号传导复合物。

Anderson等人最终证实CAMKK2能够调节食欲,并强调它是肥胖症、糖尿病等代谢疾病的潜在治疗靶标。 CAMKK2缺失小鼠和NPY缺失小鼠一样,在经历了48小时禁食后,它们的摄食量比对照组正常小鼠要少。

另外,STO-609能令对照组正常小鼠的摄食量减少、体重下降、NPY表达水平下调。更重要的是,研究人员发现高脂肪饮食居然对CAMKK2缺失小鼠影响甚微:在经过31周高脂肪饮食饲养后,CAMKK2缺失小鼠与对照组小鼠相比,体重增加量、每日平均摄食量和肥胖程度都较低。当正常小鼠发生葡萄糖不耐受并形成胰岛素耐受时,CAMKK2缺失小鼠仍然能够维持正常水平的葡萄糖分解反应。

CAMKK2在脑部以外的其它组织中表达量很低,因此它的阻断效应很可能具有脑部特异性。在外周代谢组织中,研究人员鉴定了重要的AMPKK——LKB1。所有这些结果显示,以CAMKK2作为药物的作用靶点具有提高葡萄糖耐受程度、促进体重下降的治疗潜力。而现在使用的治疗II型糖尿病的药物会促进体重增加。相比之下,通过阻断CAMKK2来进行就治疗具有相当大的优势,令人欣喜。



