



公司昵称  
Company nickname

# 硬骨鱼类食欲调控内分泌系统

Appetite-Controlling Endocrine Systems in Teleosts

 汇报人：闫潇  日期：2018.5.26



# 目录

CONTENTS

## *01* Introduction

---

## *02* Central Control

---

## *03* Anatomical Locations of Central Appetite Control Systems

---

## *04* Peripheral Signals

---



▶ 01

# Introduction

---

## Central Control

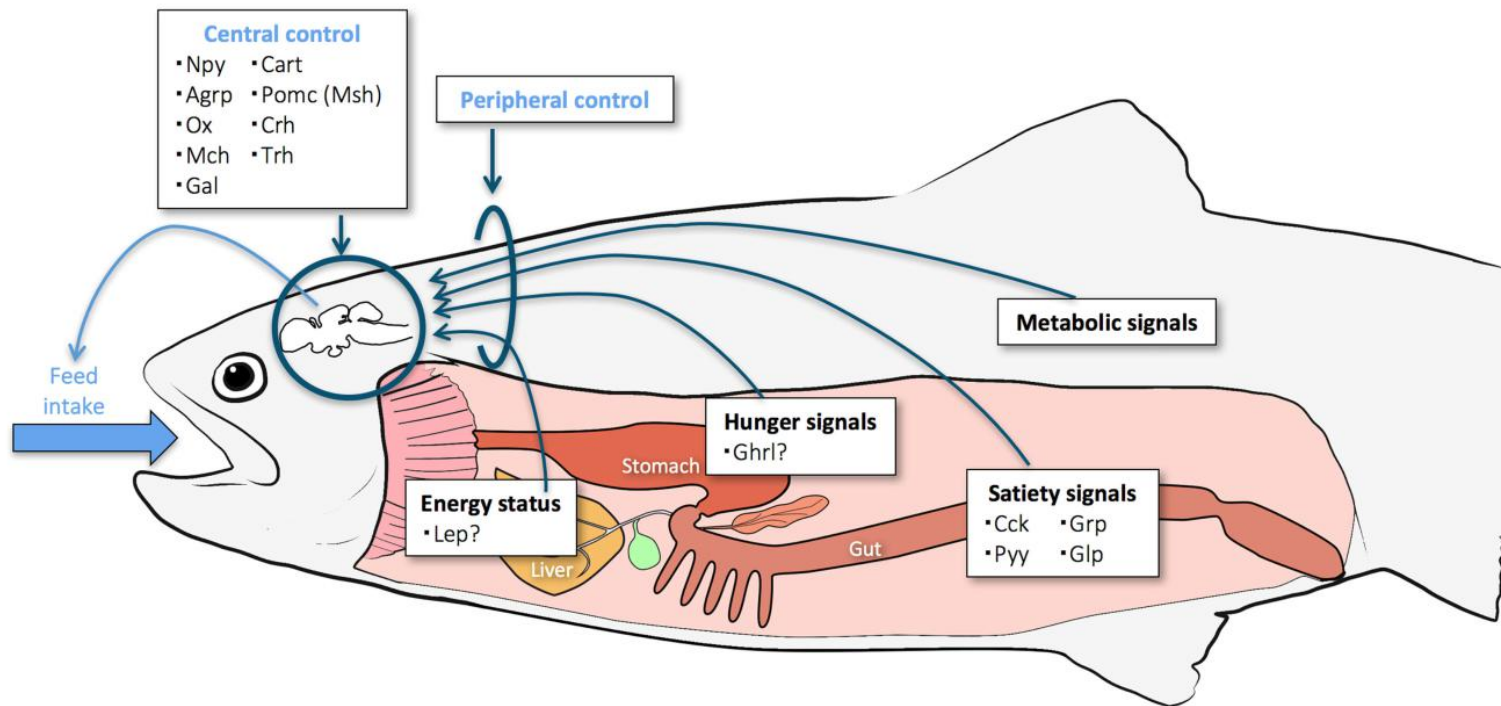
### 中枢调控

摄食和能量代谢的调控对于生物体的发育和存活至关重要。这些过程确保了能源资源的优化配置，以保证和维持代谢和免疫系统、觅食和其他日常活动、体细胞生长、生殖以及在食物供应不足/充足期间的能量储备。摄食受到是外界因素和内部因素的影响。

下丘脑是调控食欲与能量平衡的中枢，整合与食物摄入、消化、代谢和能量存储有关的外周信号。这些不仅包括内分泌信号（**肠肽**），也包括其他信号，例如通过中枢营养感知系统传递的营养水平和通过迷走神经向大脑投射的胃肠道（GI）中的食物存在与否。

# Central Control

## 中枢调控



**FIGURE 1 | Key organs and signaling pathways believed to be involved in control of appetite in fish.** Some of the central and peripheral endocrine factors explored so far are listed.

# Central Control

## 中枢调控

第38卷第9期  
2014年9月

水产学报  
JOURNAL OF FISHERIES OF CHINA

Vol. 38, No. 9  
Sep., 2014

文章编号: 1000-0615(2014)09-1639-11

DOI: 10.3724/SP.J.1231.2014.49418

· 综述 ·

### 鱼类的葡萄糖感知与糖代谢调节研究进展

杨丽萍, 秦超彬, 郑文佳  
(河南师范大学水产学院)

**摘要:** 为加深对鱼类糖的感知与代谢调控的认识, 本文综述了鱼类糖代谢调控等领域的研究进展。鱼类的下丘脑不时也是食欲调节中枢。leptin、ghrelin、CCK、NPY 参与调节摄食。另一方面, 鱼类糖代谢受到胰岛素、GLP-1、giprin 等营养素的双重调节。尽管鱼类对糖的利用和代谢存在差异, 但鱼类对糖的感知、摄食与代谢调节机制相似。因此, 将来应进一步研究草食性鱼类与肉食性鱼类存在的差异。

**关键词:** 鱼类; 糖代谢; 营养调控; 内分泌调控;

第19卷 第12期  
2017年12月

辽宁中医药大学学报  
JOURNAL OF LIAONING UNIVERSITY OF TCM

Vol. 19 No. 12  
Dec., 2017

DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2017.12.023

### 肠道营养素感知系统和血糖控制关系研究进展

夏智红, 朱世飞, 萧文泽, 张鹏, 周里钢

(上海市浦东医院, 上海 200120)

**摘要:** 在肠道内分泌细胞中存在特定营养感知系统, 能够感知肠道内容物, 该系统被激活后能够释放胃肠激素。在这些所释放的肽类激素当中, 抑胃肽和胰高血糖素样肽-1 在维持人体葡萄糖动态平衡中起着独特的作用, 在调节代谢的同时, 使得  $\beta$  细胞发挥其适宜的功能。该文重点阐述肠道感知营养的过程及其在糖尿病的发生中所起的作用。

**关键词:** 减重手术; 糖尿病; 胃肠激素; 胰岛素; 肠促胰素

中图分类号: R587.1 文献标志码: A 文章编号: 1673-842X(2017)12-0083-03



▶ 02

# Central Control

---

# Central Control

中枢调控



促进食欲因子

**Orexigenic**

**(appetite-stimulating)**

**factors**



抑制食欲因子

**anorexigenic**

**(appetiteinhibiting)**

**factors**



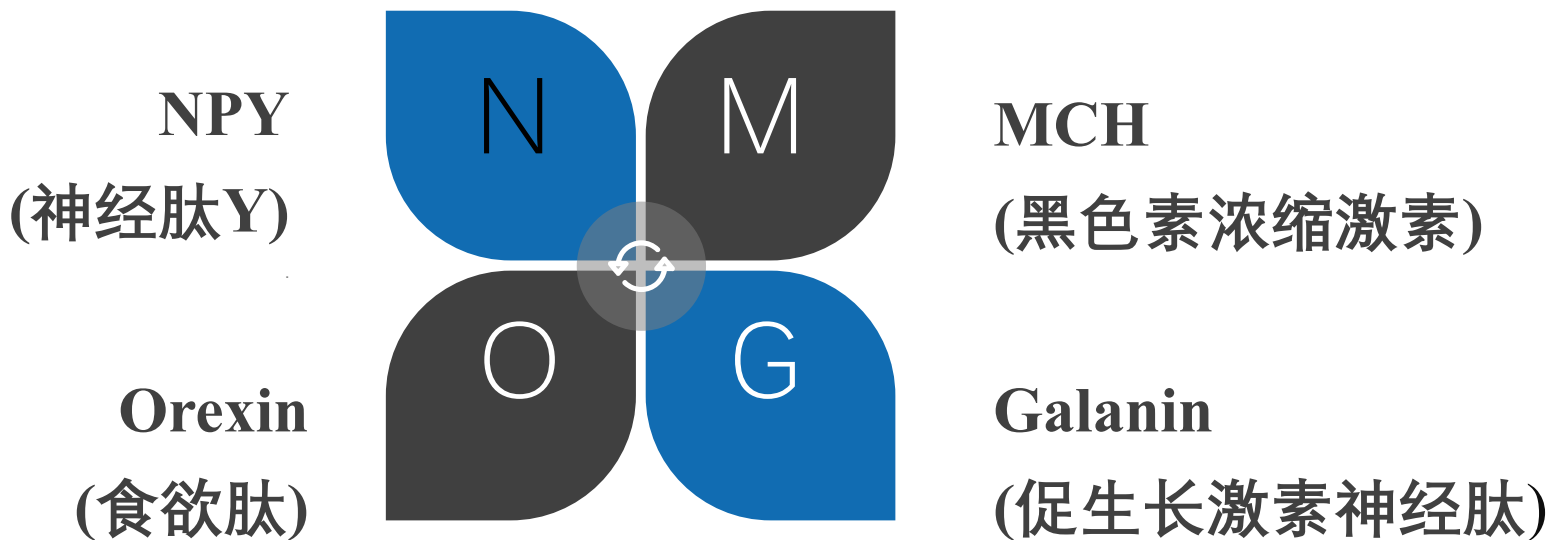
促黑皮质素系统

**Melanocortin**



# Central Control——促进食欲因子

中枢调控



# NPY

神经肽Y(Neuropeptide Y (NPY))是由 36 个氨基酸组成的高度保守的活性单链多肽，该肽链折叠成发夹结构，Y 是指分子两端的酪氨酸残基，它的结构与 36 个氨基酸的**胰多肽和肽 YY(PYY)** 极其相似，故认为同属**胰多肽**家族。其作用主要有促进动物采食、影响激素分泌、调节体温、生物节律、性行为及情绪等作用。

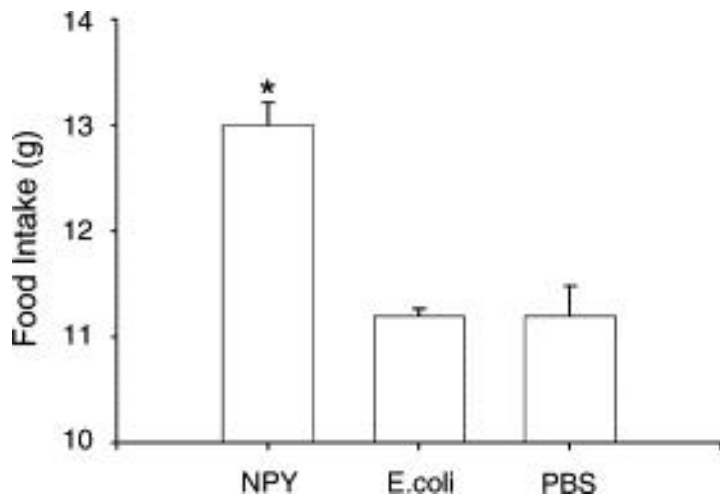


## Central Control——促进食欲因子(NPY)

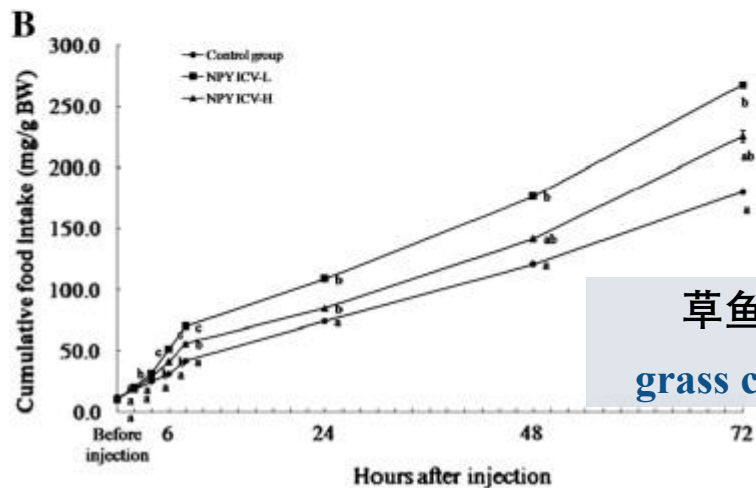
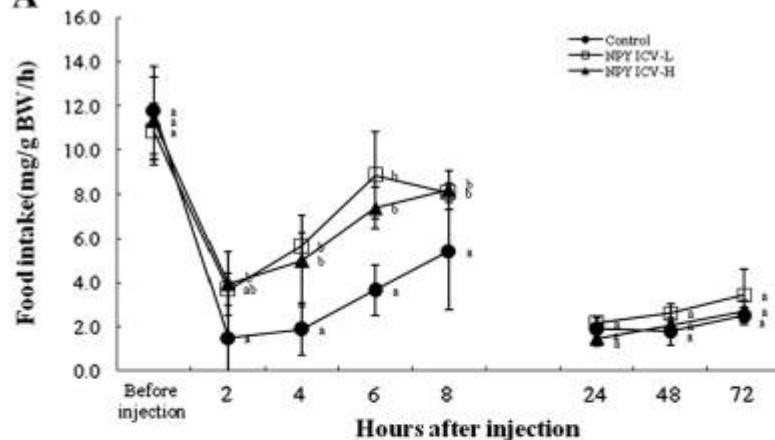
### 中枢调控

在金鱼(*Carassius auratus*), 鲤鱼(*Cyprinus carpio*), 斑点叉尾鮰(*Ictalurus punctatus*), 斑马鱼, 虹鳟(*Oncorhynchus mykiss*), 尼罗和红罗非鱼(*Oreochromis sp.*), NPY注射促进摄食。

# Central Control——促进食欲因子(NPY) 中枢调控

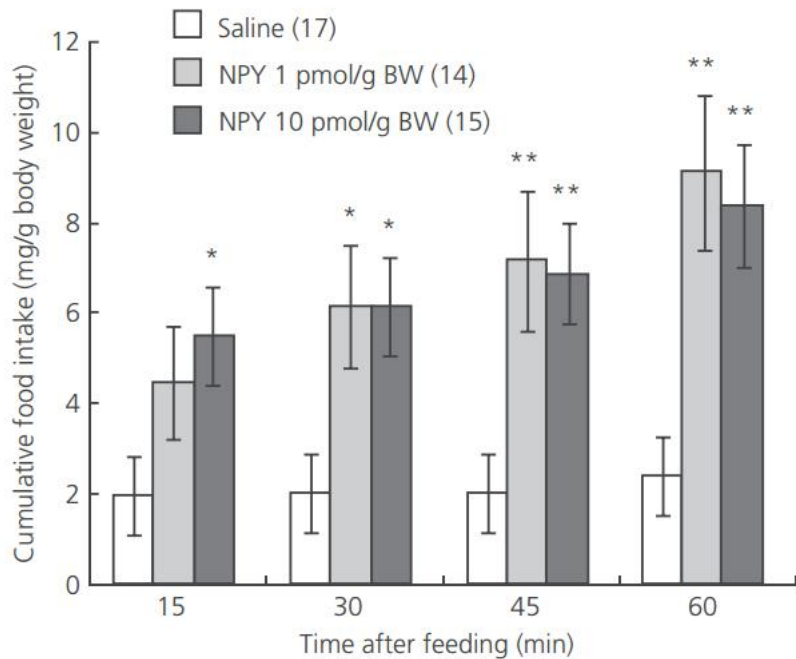


红罗非鱼  
Red tilapia

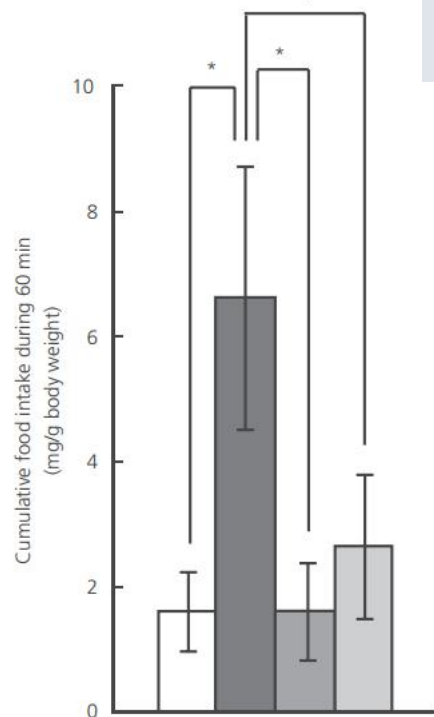
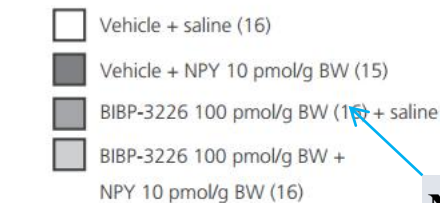


草鱼  
grass carp

# Central Control——促进食欲因子(NPY) 中枢调控



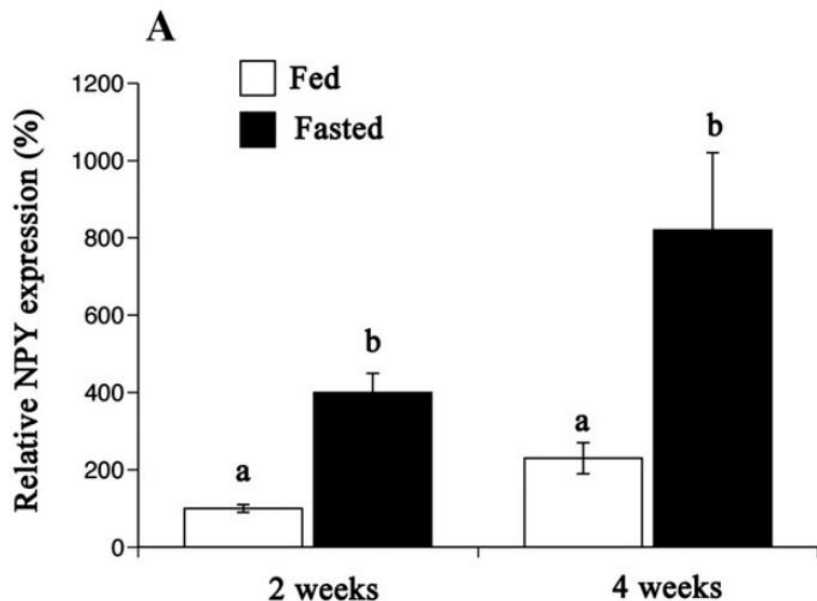
红罗非鱼  
Red tilapia



NPY受体拮抗剂  
BIBP-3226

## Central Control——促进食欲因子(NPY)

中枢调控

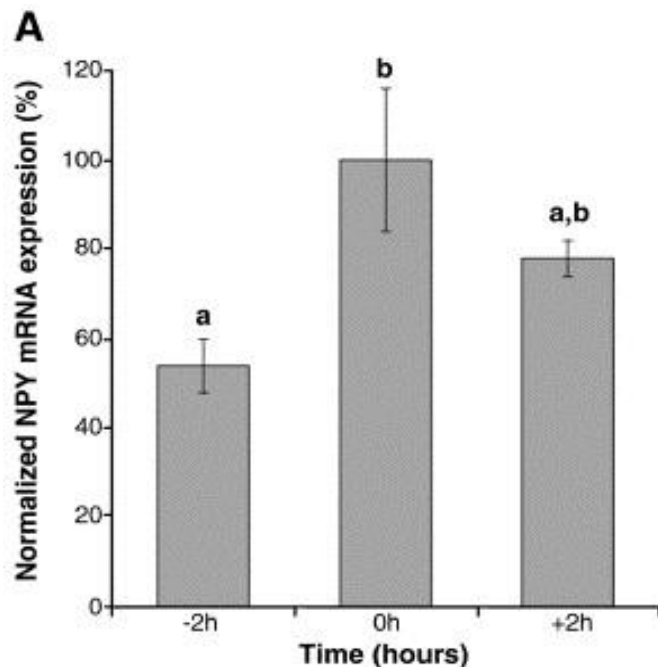


winter skate (*Leucoraja ocellata*)

食物剥夺增加了脑内NPY的表达，包括 goldfish, chinook and Coho, zebrafish, winter skate, tiger puffer, winter and Brazilian flounder, 说明了 NPY 具有食欲调节的作用。

## Central Control——促进食欲因子(NPY)

### 中枢调控



大西洋鳕鱼

Atlantic cod (*Gadus morhua*)

在一些物种中，如大西洋鳕鱼 (*Gadus morhua*)、斑点叉尾鮰和军曹鱼 (*Rachycentron canadum*)，脑NPY的表达水平在饲喂时增加，在饲喂后减少，进一步提示NPY具有作为鱼类短期食欲刺激因子的作用。

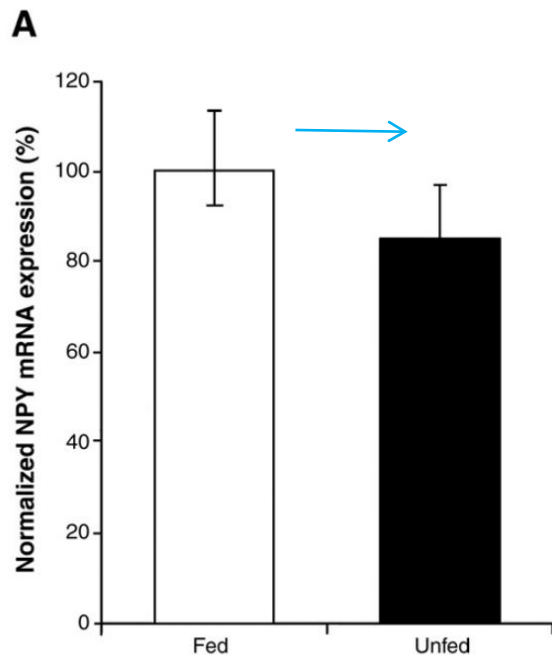
## Central Control——促进食欲因子 中枢调控

然而，在大西洋鳕鱼中，禁食不影响脑NPY的表达，在青鲈中，短期禁食降低脑NPY的表达，并且在大西洋鲑和大西洋鲈幼鱼中，NPY表达在饲养后增加。



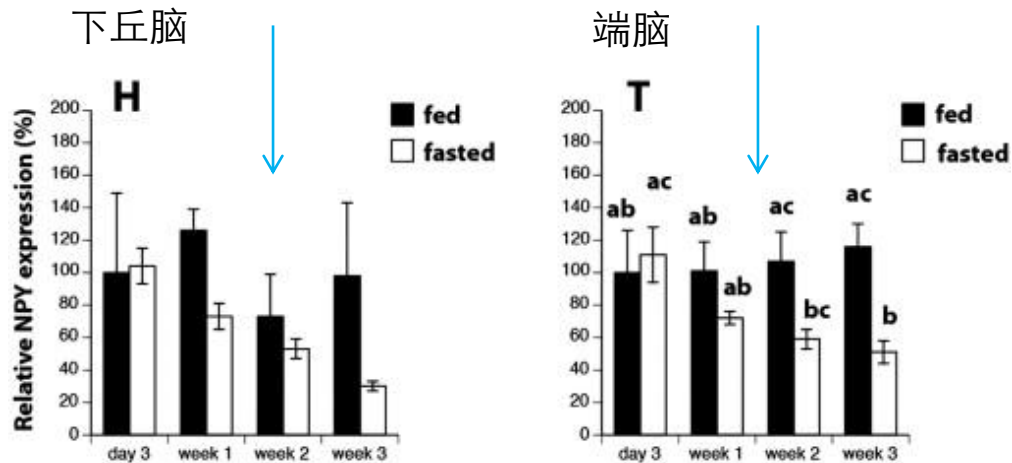
# Central Control——促进食欲因子(NPY)

## 中枢调控



大西洋鳕鱼

Atlantic cod (*Gadus morhua*)

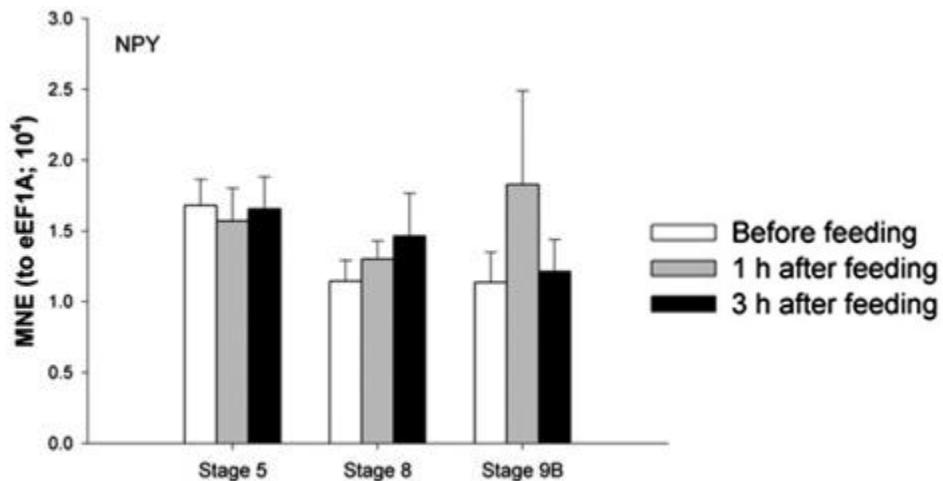
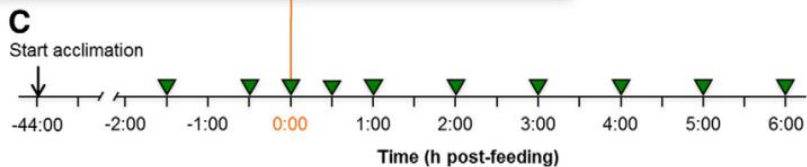
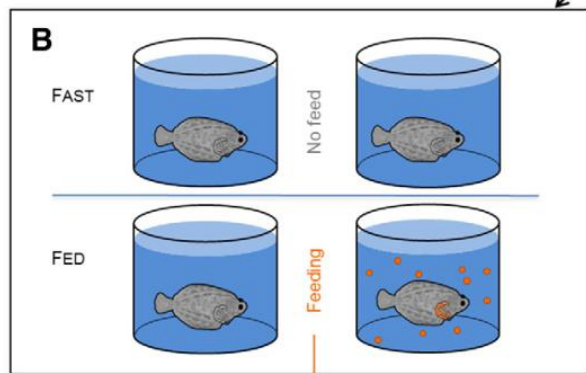
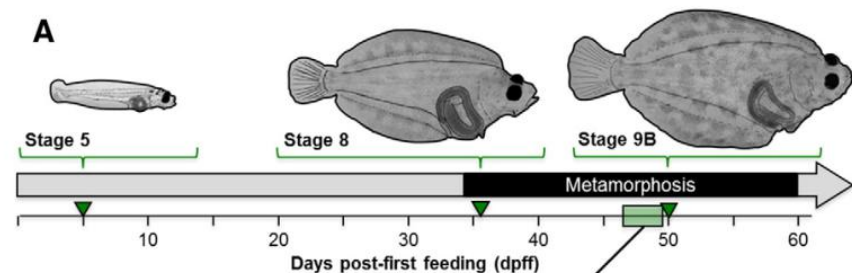


青鲈

cunner (*Tautoglabrus adspersus*)

# Central Control — 促进食欲因子(NPY)

## 中枢调控

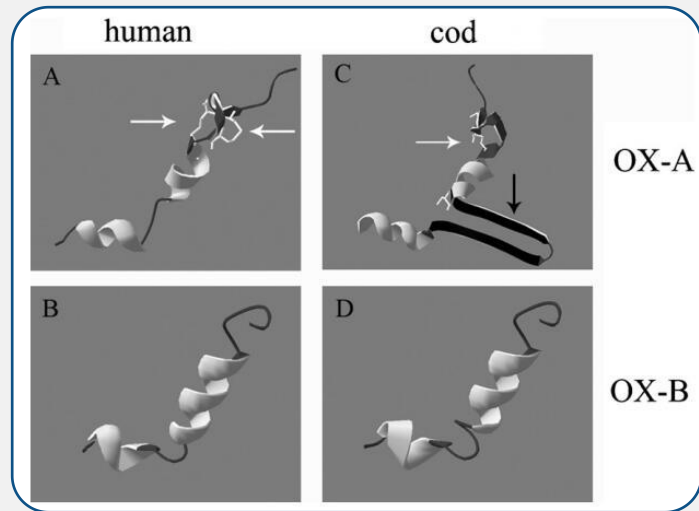


大西洋鲽

*Hippoglossus hippoglossus*

# Orexin

食欲肽是下丘脑神经元分泌的一种神经递质，主要作用是促进摄食，增加体重。食欲肽分为 2 个型：食欲肽 A 和食欲肽 B，食欲肽 A 的作用大于食欲肽 B。



## Central Control——促进食欲因子（Orexin）

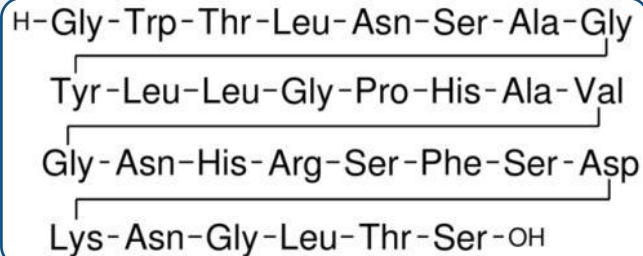
### 中枢调控

目前在爪蟾蜍、斑马鱼、河豚、罗非鱼、大西洋鲑、金鱼、大西洋鳕、青鳉、石斑鱼等鱼类上报道了食欲肽基因序列，其主要分布于脑部。

在金鱼上发现将食欲肽A激动剂注射入金鱼脑室可促进摄食活动，且提高脑内食欲肽A mRNA的表达丰度，并且在斑马鱼上食欲肽A的作用效果优于食欲肽B。对布氏海猪鱼脑部注射28pmol/g体重的食欲肽A，其食欲显著提高；饥饿能显著提高石斑鱼脑垂体食欲肽前体mRNA的表达。以上结果表明食欲肽在鱼类上亦能促进食欲。

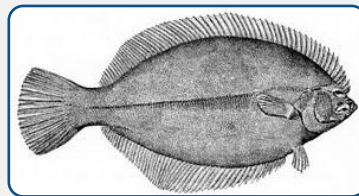
# Galanin

促生长激素神经肽（甘丙肽）（GAL）是29~30个氨基酸的肽，在大脑和外周组织中起作用，以增加食欲和调节新陈代谢。GAL在几个鱼类中似乎可以作为食欲肽。注射GAL刺激金鱼和丁鲷的摄食。虽然长期的食物剥夺并不影响金鱼脑GAL mRNA的表达，但GAL的表达水平在喂食后降低，这表明GAL是短期食欲调节因子。高水平的GAL mRNA的表达与斑马鱼的运动增加有关。



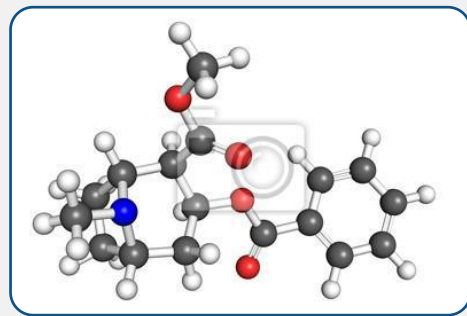
# MCH

黑色素浓缩激素首次是从鲑鱼垂体中分离出来的，作为皮肤划痕因子，后来分离并鉴定为哺乳动物中的食欲因子。在鱼类中，MCH在食物摄取调节中的作用尚不清楚。在金鱼中，MCH的中枢注射抑制食欲，而禁食引起脑MCH免疫细胞减少，表明其厌食作用。然而，在其他硬骨鱼类，如winter flounder，巴氏鲽，斑马鱼，大西洋鳕鱼，禁食诱导MCH mRNA水平增加，指向促进食欲的作用。



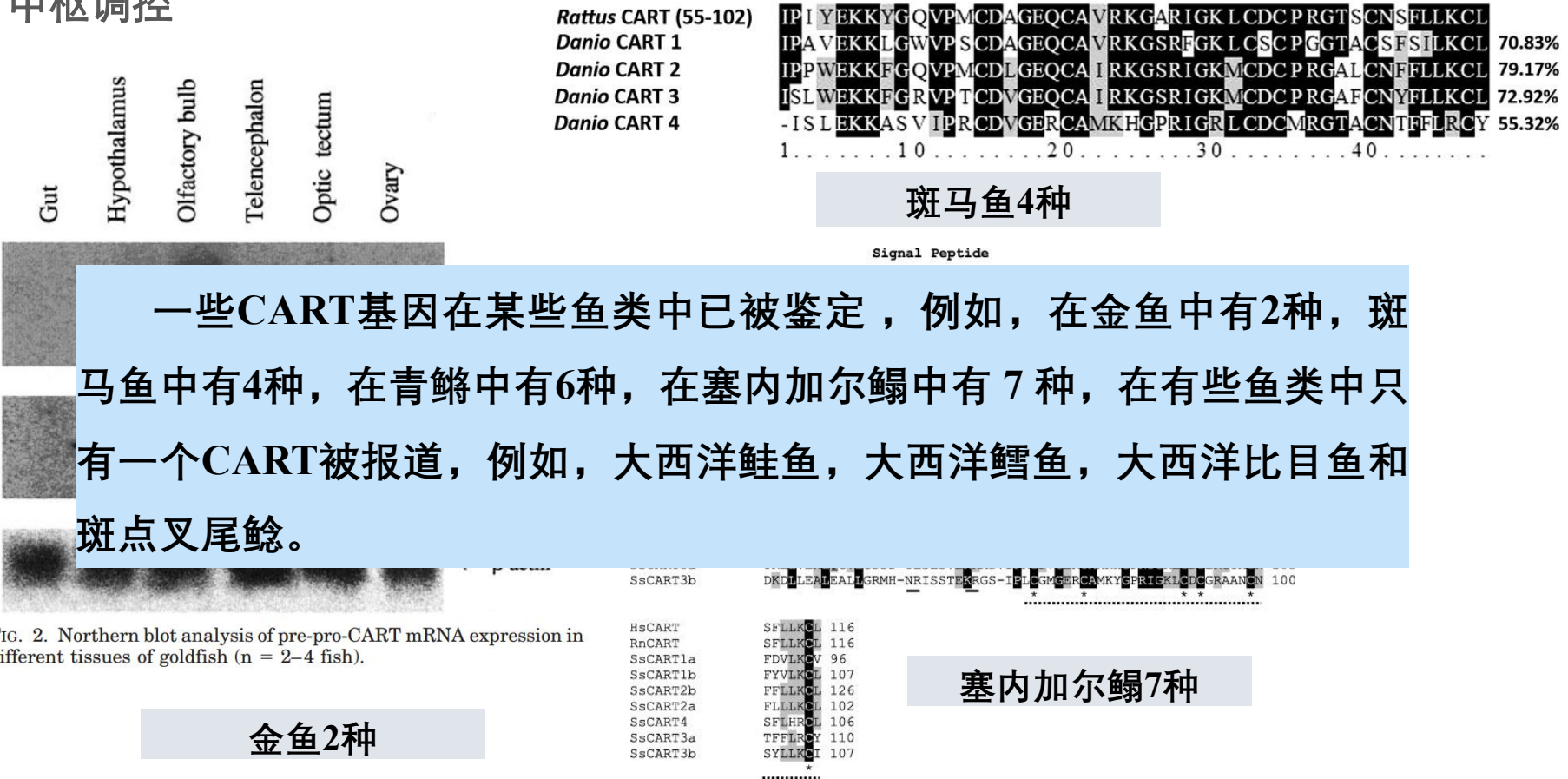
# CART

可卡因和安非他命调节转录物 (CART) 是一种下丘脑神经肽食欲**抑制**因子，作用于外侧下丘脑食欲肽系统，是一种重要的抑制食欲相关肽。



# Central Control——抑制食欲因子 (CART)

## 中枢调控



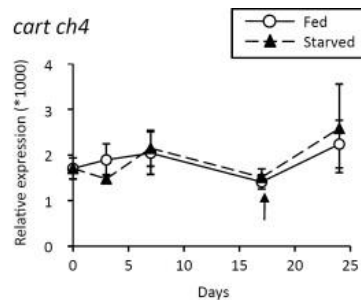
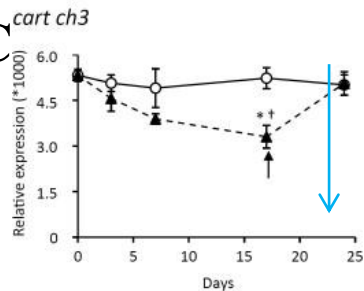
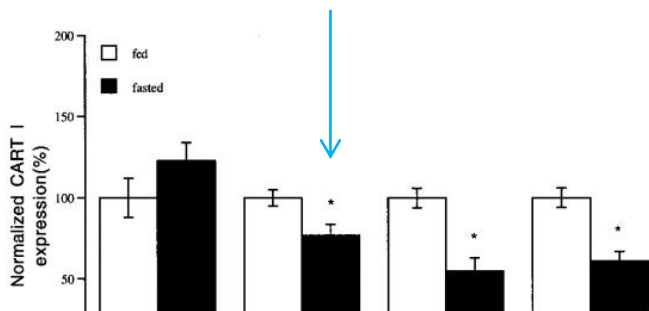
一些CART基因在某些鱼类中已被鉴定，例如，在金鱼中有2种，斑马鱼中有4种，在青鳉中有6种，在塞内加尔鲷中有7种，在有些鱼类中只有一个CART被报道，例如，大西洋鲑鱼，大西洋鳕鱼，大西洋比目鱼和斑点叉尾鲶。

FIG. 2. Northern blot analysis of pre-pro-CART mRNA expression in different tissues of goldfish (n = 2-4 fish).



# Central Control——抑制食欲因子 (CART)

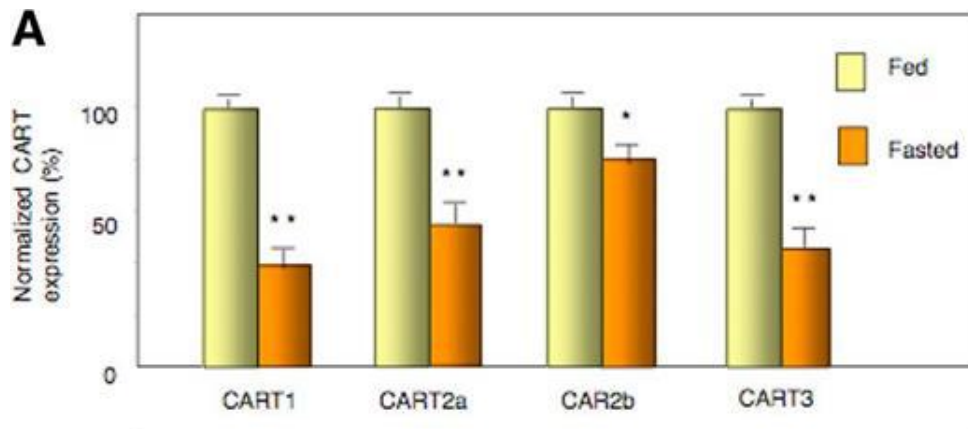
## 中枢调控



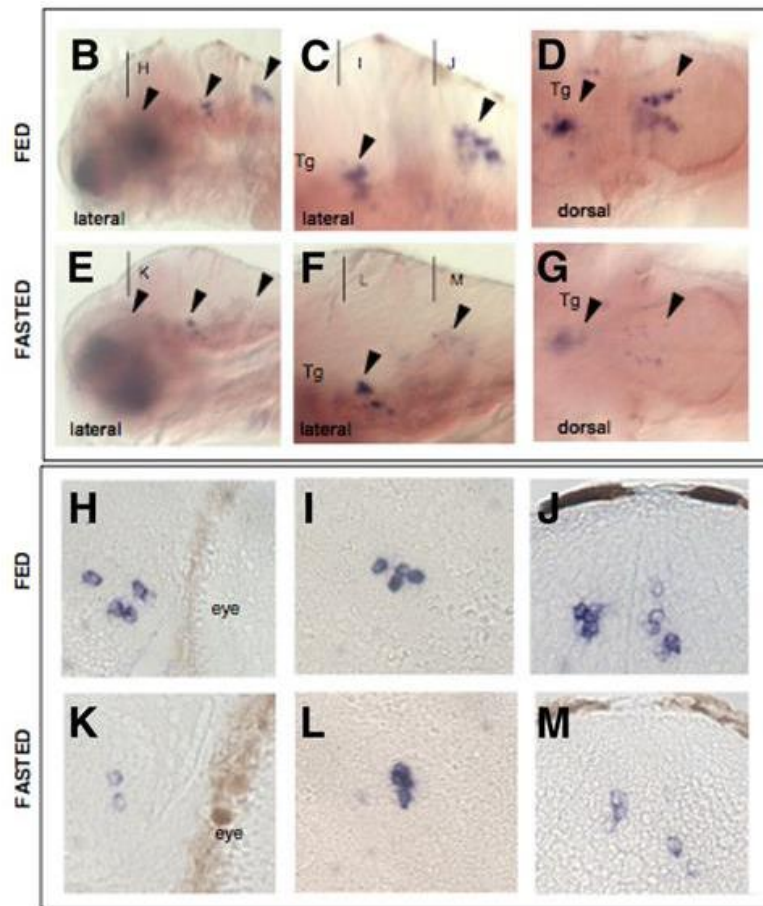
在一些鱼类中，已经证明禁食可以降低大脑 CART 的表达，而且这些变化有时是基因特异性的。在金鱼中，CART1 基因的表达量比 CART2 高。在斑马鱼和青鳉中，只有一个 CART 是被被禁食影响的，在塞内加尔鳎的 7 个 CART 基因中有 3 个是被影响的。然而，禁食在其他有些物种如 winter flounder 和大西洋大比目鱼幼鱼中并不影响 CART 的表达，当然，这可能是因为在迄今为止在这些物种中仅鉴定出一种基因。

# Central Control——抑制食欲因子（CART）

中枢调控



斑马鱼4种

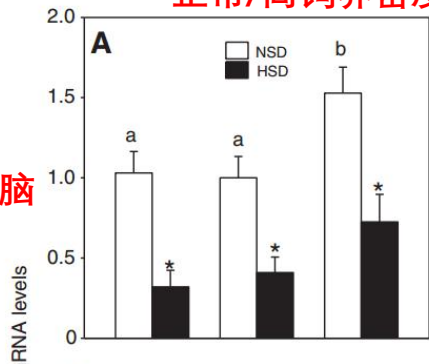


# Central Control——抑制食欲因子（CART）

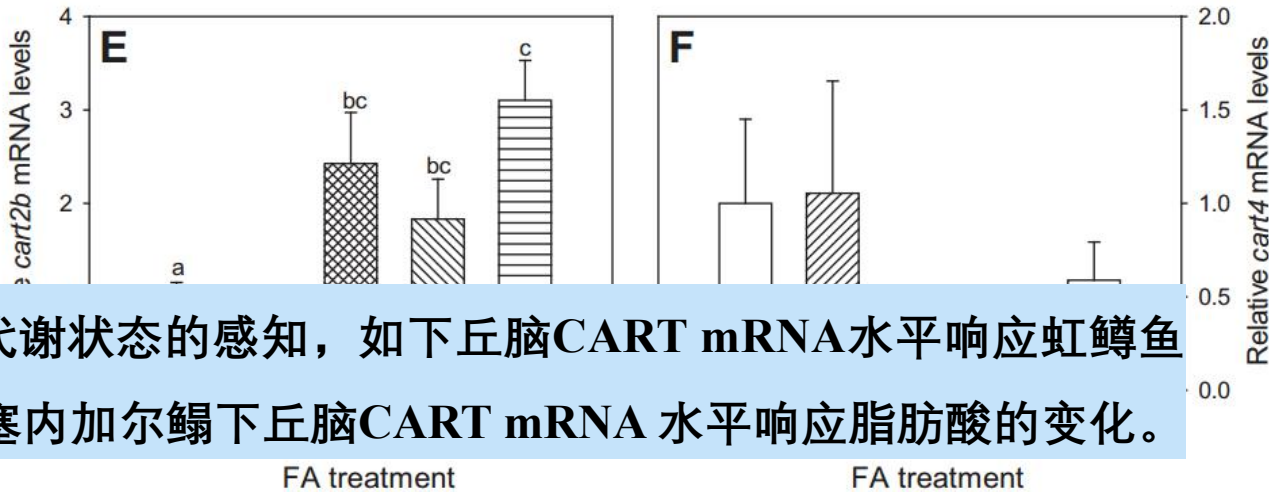
中枢调控

正常/高饲养密度

下丘脑

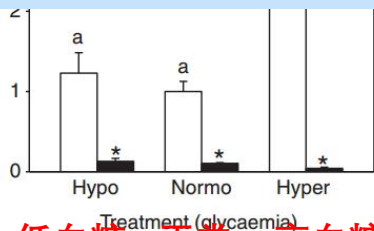


后脑



CART也参与了机体代谢状态的感知，如下丘脑CART mRNA水平响应虹鳟鱼葡萄糖水平的变化，塞内加尔鲷下丘脑CART mRNA水平响应脂肪酸的变化。

后脑



低血糖 正常 高血糖

脂肪酸对CART影响（塞内加尔鲷）

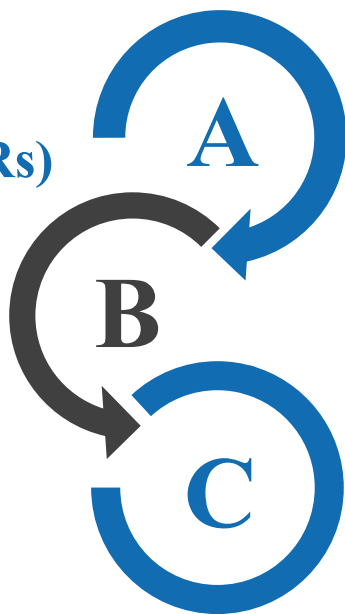
葡萄糖对CART影响（虹鳟）

Fig. 4. CART mRNA levels in the (A) hypothalamus and (B) hindbrain of rainbow trout. Glycaemic conditions and other details as in Fig. 2.

# Central Control——促黑皮质素系统 中枢调控

five G protein-coupled  
melanocortin receptors (MCRs)

五种G蛋白偶联的黑皮质素  
受体 (MCRs)



melanocortin peptides

- ▶ 黑素细胞刺激激素( $\alpha$ -,  $\beta$ -, and  $\gamma$ -MSH);  
促肾上腺皮质激素 (ACTH)

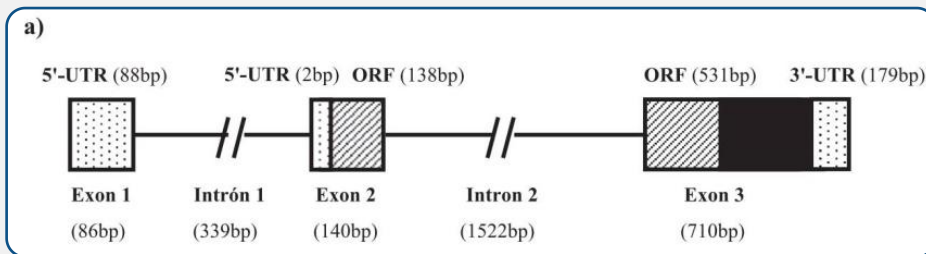
endogenous melanocortin  
antagonists

- ▶ agouti 和 AgRP  
刺鼠基因和刺鼠基因相关蛋白

# Pomc

原阿片皮质醇pro-opiomelanocortin (Pomc)基因，POMC 前体激素的翻译后加工是组织特异性的，其结果是通过不同的细胞类型产生不同的POMC 肽，从而产生多种生理功能。

在脊椎动物中，黑皮质素系统的组成部分参与多种生理功能，包括调节食物摄取、食欲和预期行为。



# Central Control——促黑皮质素系统

## 中枢调控

白斑角鲨（刺角鲨）

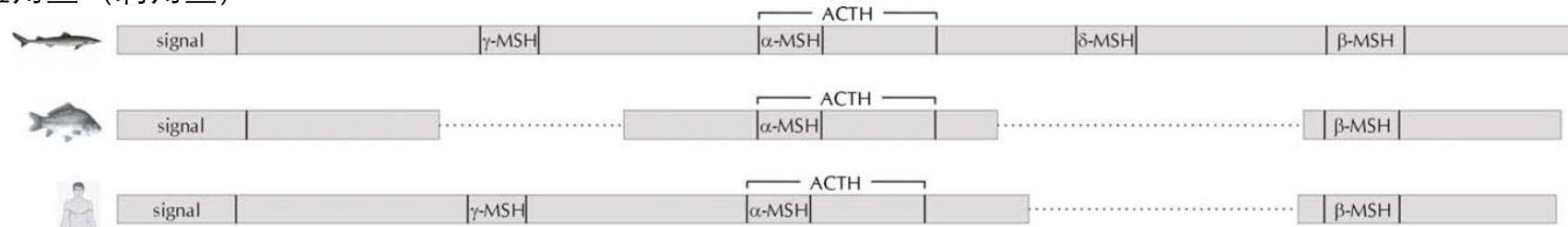
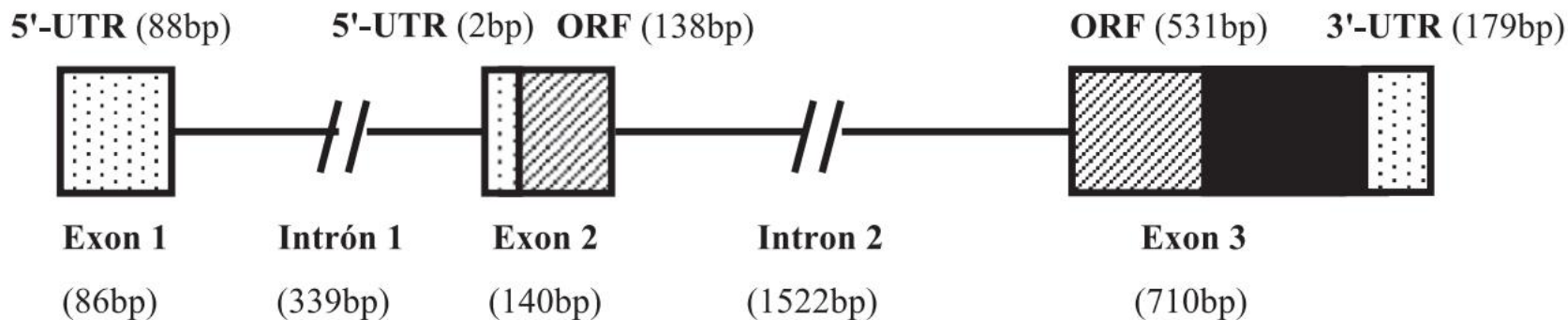


Fig. 1. Comparison of the structure of proopiomelanocortin (POMC) of representatives of cartilaginous fish (the spiny dogfish, *S. acanthias*), ray-finned fish (the common carp, *C. carpio*), and tetrapods (the human, *H. sapiens*), respectively. POMC is the precursor of a large number of biologically active peptides. In this figure, we show only the melanocortin peptides. The highest production of POMC-derived peptides occurs in the pituitary gland and arcuate nucleus of the hypothalamus. Lower levels are found in many other tissues. As shown, compared to the human situation,  $\gamma$ -MSH lacks in teleost fish. In cartilaginous fish, duplication of the segment between  $\beta$ -MSH and  $\beta$ -endorphin might have occurred to give rise to  $\delta$ -MSH.

# Central Control——促黑皮质素系统

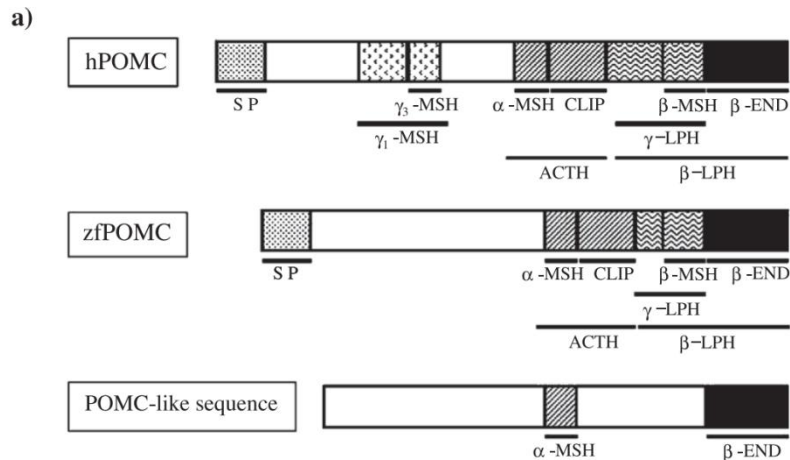
## 中枢调控

a)



这个基因由三个外显子和两个内含子组成，其全长cDNA编码为222个氨基酸的多肽。斑马鱼原阿黑皮素（zfPOMC）包含ACTH、 $\gamma$ -LPH、 $\beta$ -MSH和 $\beta$ -endorphin（ $\beta$ -内啡肽）。

# Central Control——促黑皮质素系统 中枢调控



b)

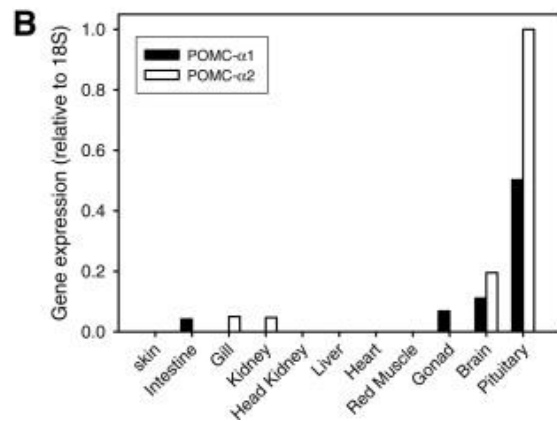
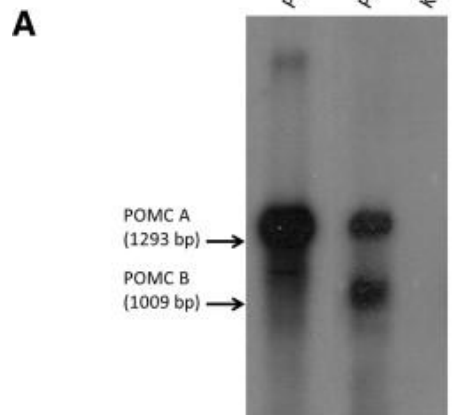
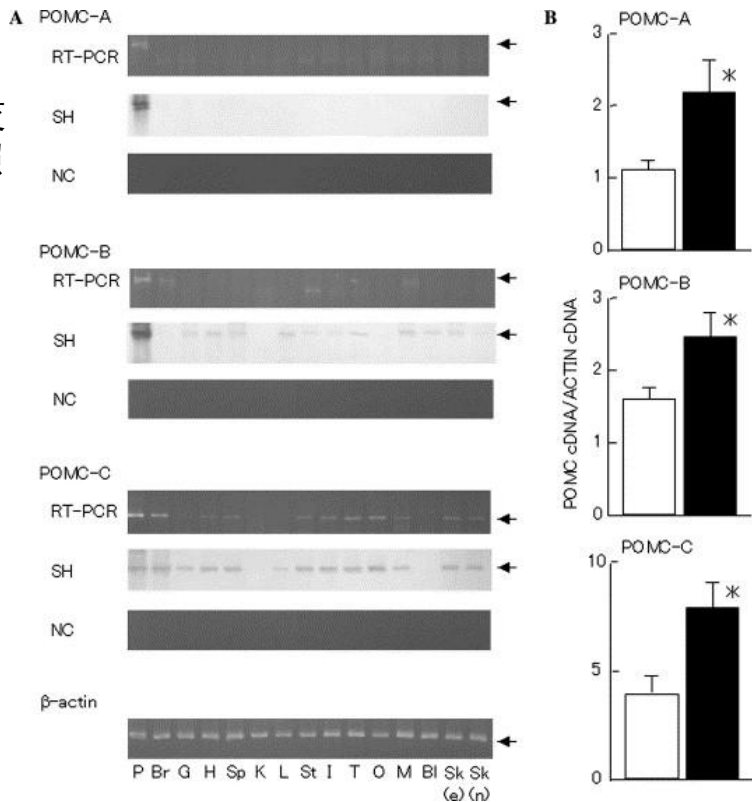
hPOMC	--MPRSCCSRSGALLLALLLQASMEVGRWCLESSQCQDLTTESNLLECIRACKPDLAET	58
zfPOMC	MVRGVRMLCPAWLLALAVLCAGGSEVRAQCWENARCDLSTEENILECIQLCRSELTDDET	60
zfPOMC-like	-----QCLRKCRSDQESSR	14
hPOMC	PMFPGNGDEQPLTENPRKYVMGHFRWDRFGRNRSSSSGSSGAGQKREDVVSAGEDCGPLPE	118
zfPOMC	PVYPGESHLPQPPSEPEQIDLLAHLSPVALAAPEQIE-----PE	98
zfPOMC-like	NIRVSSSEHQSSSEEQVEEQSLSLGLLLSALSPPDSIELQN-----PT	55
hPOMC	GGPEPRSDGAKPGPREGKRSYSMEHFRWGKPVGKKRRPVKVYPNGAEDESAAEAPLEFKR	178
zfPOMC	SGPR-----HDHKRSYSMEHFRWGKPVGRKRRPIKVYTINGVEEESAETLPAEMRR	148
zfPOMC-like	AEAP-----HGDERRSYSMEHFRWGKPMGRKRRPVKVLNSGALEEEPEESEESVRV	106
hPOMC	ELTGQRLREGDGPDPADDGAGAQAADLEHSLLVAAEKKDEGYPYRMEHFRWGSPPPKDKRYG	238
zfPOMC	ELANNEVDYP-----QEEMPLNPLGKKDPPYKMTFRWSVPPASKRYG	191
zfPOMC-like	ERGGSG-----TLEVQHRNNVKNNGKYRMTFRWNAPP-DKRYG	144
hPOMC	GFMTSE--KSQTPLVTLFKNAIKNAYKKGE	267
zfPOMC	GFMKSWDERAQKPLLLTLFKVMHKDQPRKDE-	221
zfPOMC-like	GLMRPYLDESHKPLITLIRNAIGNGQQFTD-	174

斑马鱼（2种）原阿黑皮质素（zfPOMC）及其同源序列（zfPOMC-like）。



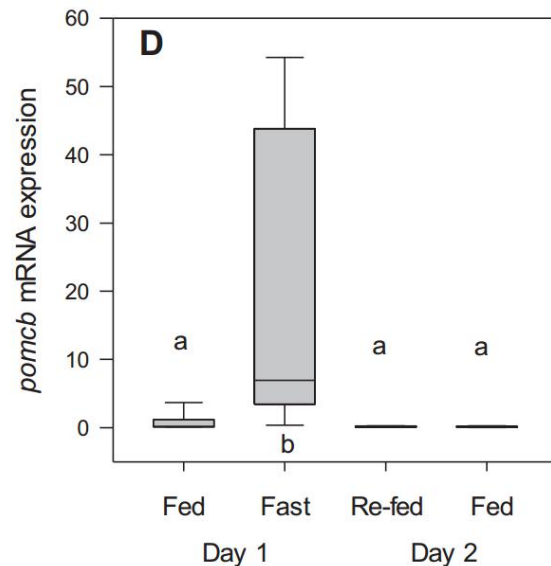
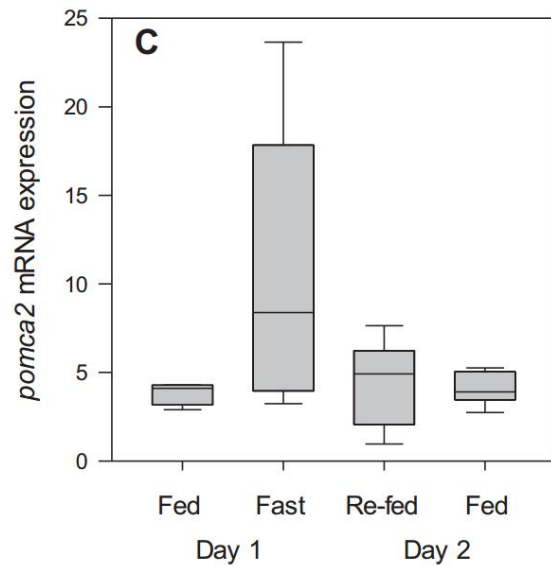
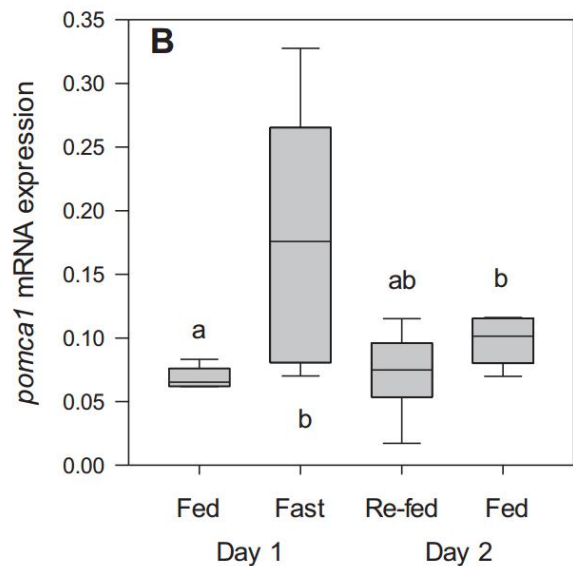
# Central Control——促黑皮质素系统 中枢调控

DNA杂交  
阴性对照



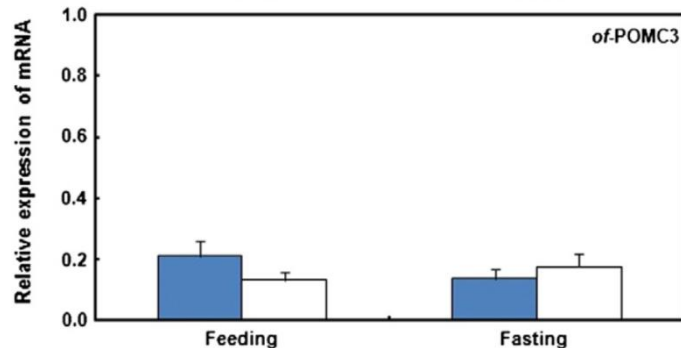
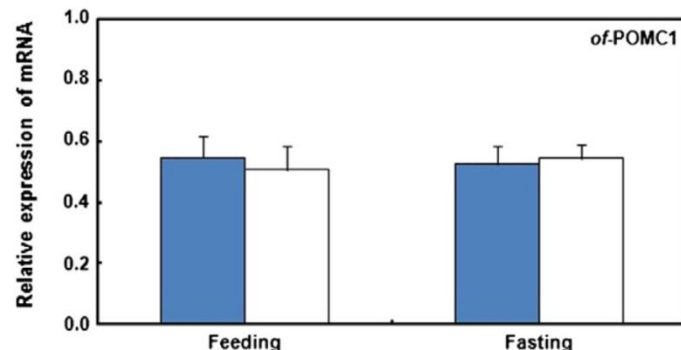
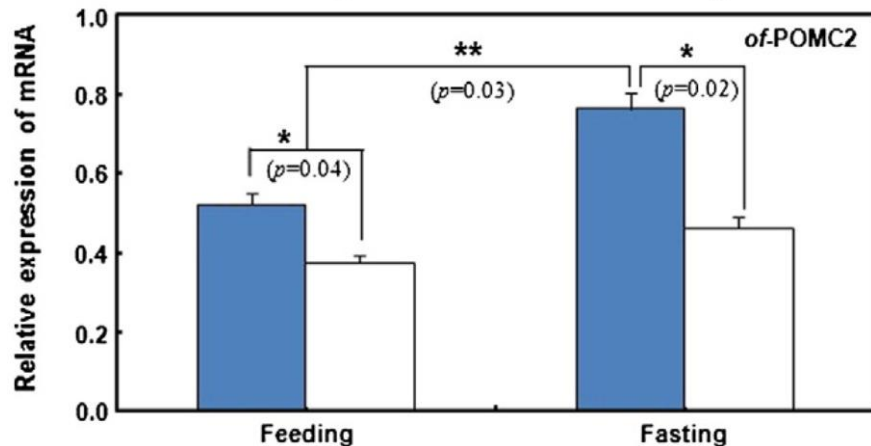
巴氏鲮（3种），金鱼鲷（2种），组织分布及表达量均不同。

# Central Control——促黑皮质素系统 中枢调控



饥饿引起虹鳟下丘脑*pomca1* 和*pomcb*表达量升高。

## Central Control——促黑皮质素系统 中枢调控

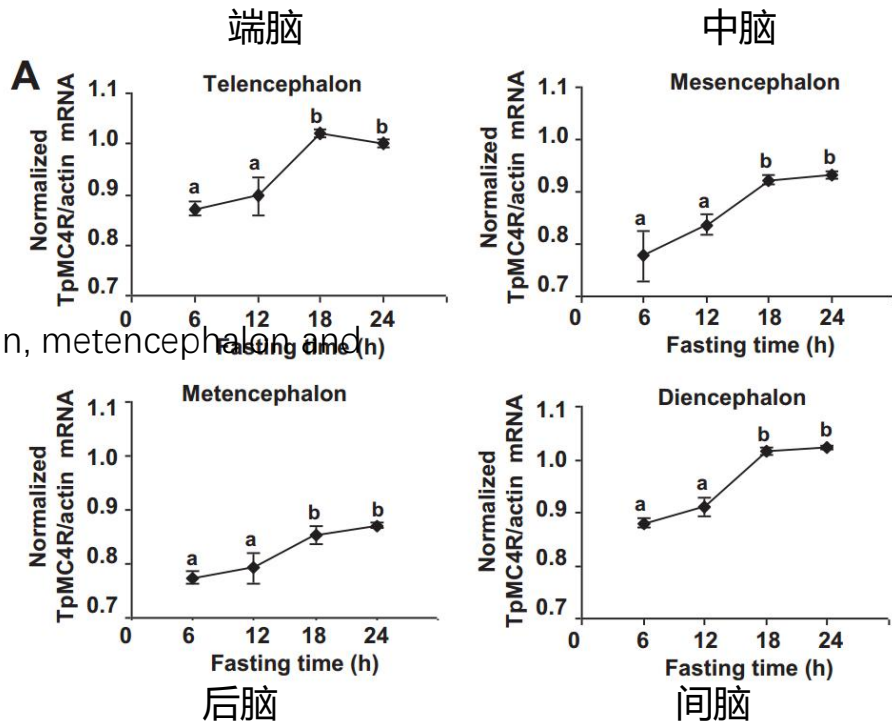
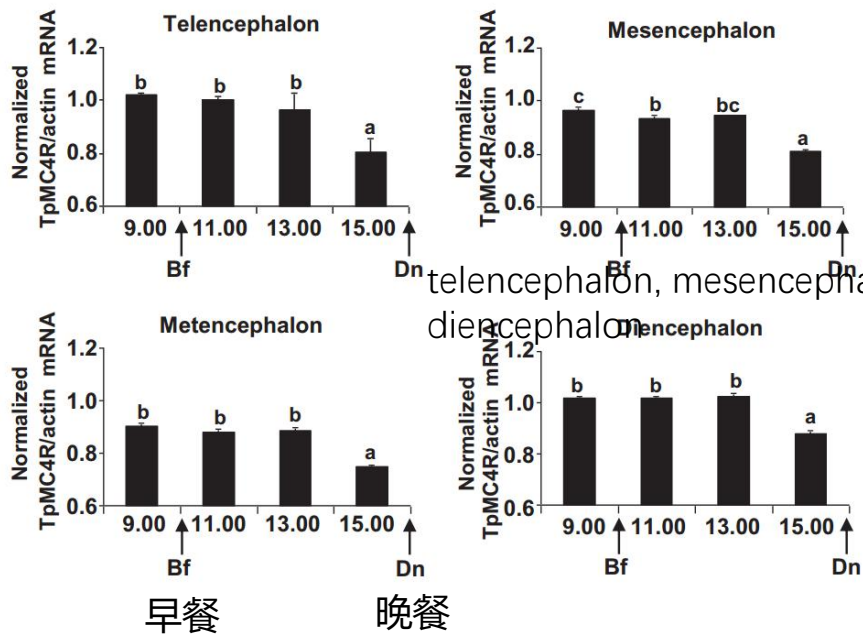


饥饿引起牙鲈垂体pomc2表达量升高，对pomc1和pomc3无影响。  
说明POMC在在有些物种中不同形式同源基因进行特异性应答  
(form-specific response)。

## MCRs

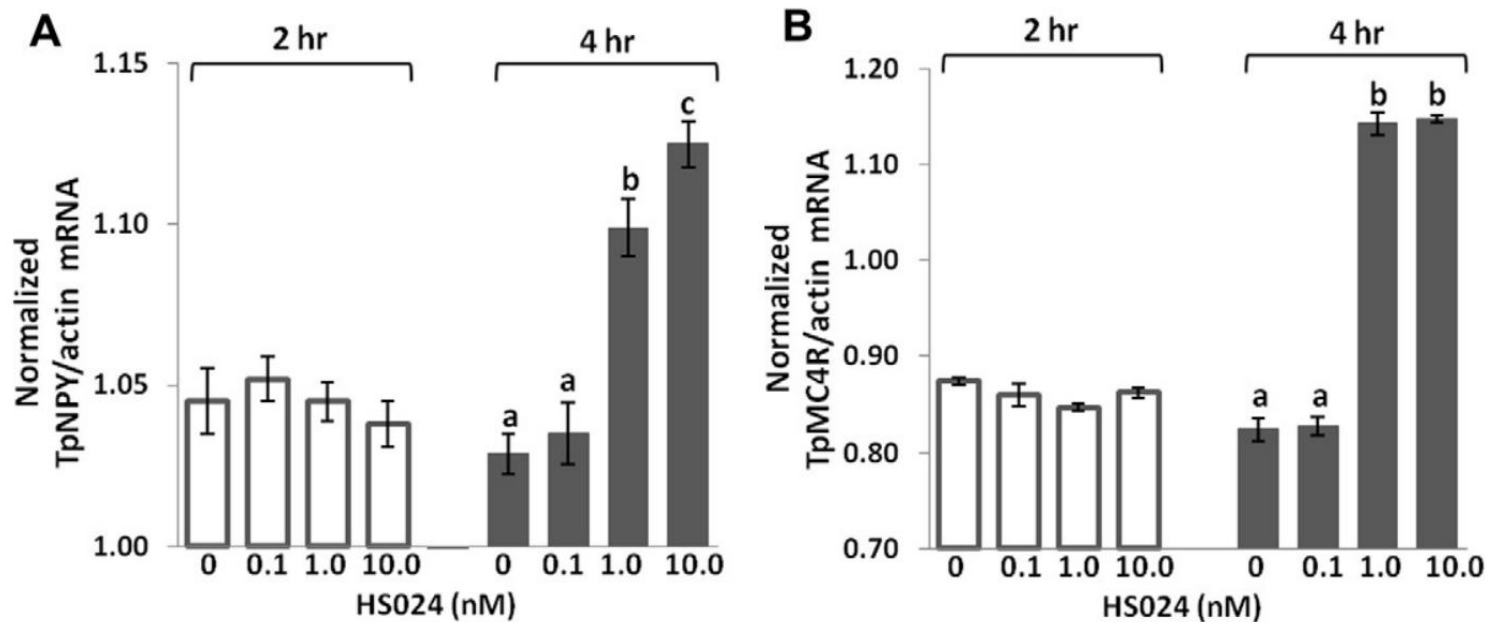
靶细胞中的受体MCR (MC1R到MC5R) 经历了显著的多样化和特化。因此, MCR对不同的黑皮质素( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -MSH, ACTH)、 agouti和AgRP的亲和力方面存在差异。其中, 对能量稳态起到重要作用的是MC3R和MC4R, 它们在中枢神经系统 (CNS) 中表达。

# Central Control — 促黑皮质素系统 中枢调控



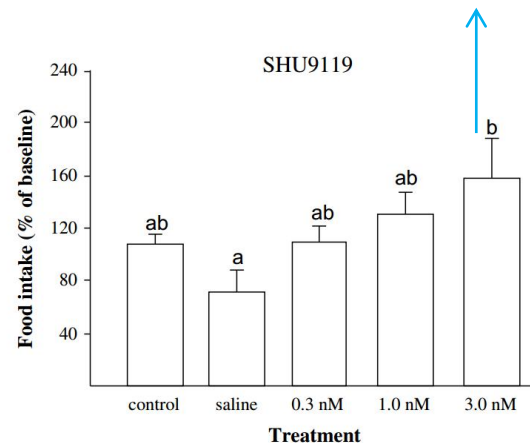
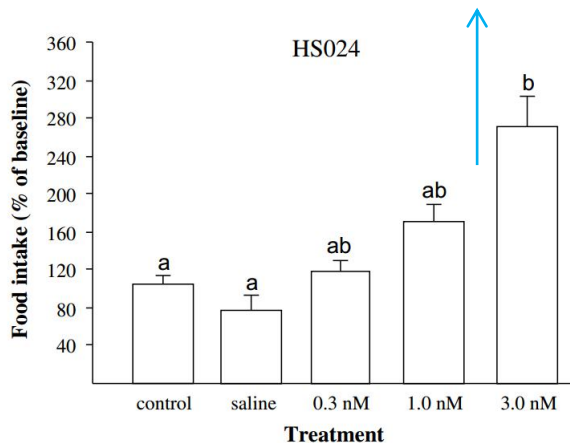
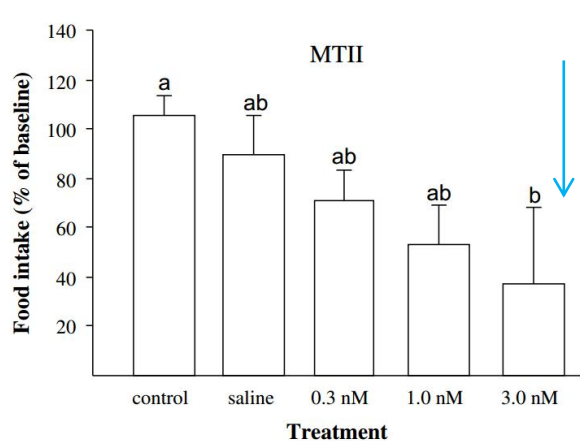
在蛇皮吻口鱼中，MC4R mRNA表达在每日摄食和禁食期间变化。表明其在摄食调控中的作用。

## Central Control——促黑皮质素系统 中枢调控



在蛇皮吻口鱼中，MC4R mRNA表达与NPY表达表现出相关性。  
表明其在摄食调控中的作用。

# Central Control——促黑皮质素系统 中枢调控



非特异性黑皮质素受体激动剂MTII

黑皮质素受体4特异性拮抗剂HS024

黑皮质素受体3/4拮抗剂SHU9119

侧脑室注射MCR激动剂以剂量依赖的方式减少虹鳟幼鱼的摄食，  
而MCR拮抗剂的注射增加虹鳟幼鱼的食物摄入量。

## agouti和AgRP

黑皮质素系统中存在两种内源性拮抗剂agouti（刺鼠蛋白）和AgRP（刺鼠相关蛋白）。这些蛋白质是旁分泌信号分子，是亚型选择性内源性拮抗剂。AgRP在下丘脑发挥其主要的生理功能，其具有拮抗MC3R和MC4R的能力，因此作为一种强的促食欲素因子。

在禁食期间，金鱼、海鲈和斑马鱼下丘脑AgRP的表达量显著增加。

AgRP在能量平衡中的作用及其与黑皮质素系统的关系在脊椎动物中是保守的。





▶ 03

# **Anatomical Locations of Central Appetite Control Systems**

---

## Anatomical Locations of Central Appetite Control Systems

### 中枢食欲调控系统的解剖定位

众所周知，下丘脑是大脑皮层下调节内脏活动的高级中枢，更是食欲调节的中枢。有人提出经典的“双重中心理论”，即：“外侧下丘脑”饥饿中心和“腹内侧核”饱感中心。这些不同的区域组成“网络中心”；其间传递的“文件”是调节食欲的神经内分泌因子（包括促进食欲因子和抑制食欲因子，由中枢神经系统或外周调节系统分泌）；各种食欲调节因子的受体是“接收装置”；而这些分子信号需要通过信号通路来传递，即一系列酶促反应通路，是“文件”传输的“高速通路”。鱼类下丘脑“食欲调节网络”也是一个精细的食欲调节环路，各神经区域通过接受、整合、发放食欲信号，达到对食欲的调节。

# Anatomical Locations of Central Appetite Control Systems

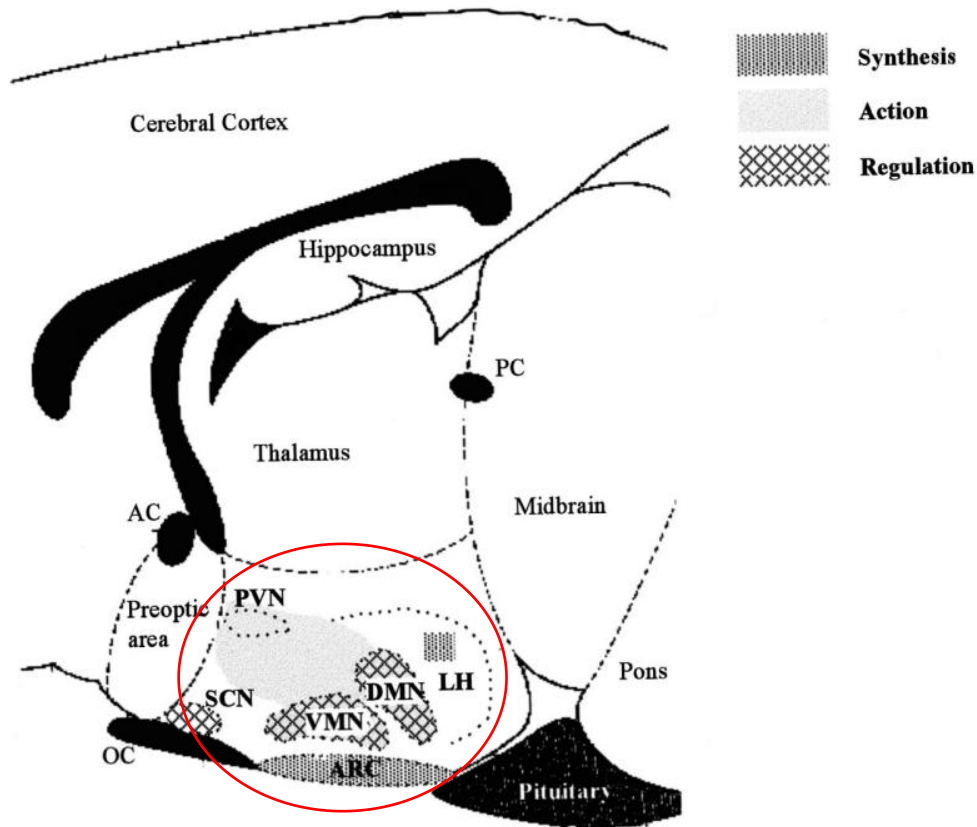
## 中枢食欲调控系统的解剖定位

动物下丘脑是由许多相互连接的细胞核组成的复杂的神经网络，其中弧形核（ARC）、腹内侧核（VMN）、背内侧核（DMN）、脑室旁核（PVN）和外侧下丘脑（LH），在食物摄取控制和能量中起着至关重要的作用。ARC包含两个不同的神经元群体，称为“一级”神经元，释放食欲刺激因子 NPY/AgRP 和食欲抑制剂 POMC/CART。一级神经元的神经元投射连接到其他下丘脑核（PVN、DMN、VMN和LH）。这些“二级”核在LH中表达强烈的促食欲素因子，如食欲素和 MCH，以及PVN中的厌食神经肽如CRH和促甲状腺素释放激素（TRH）。

# Anatomical Locations of Central Appetite Control Systems

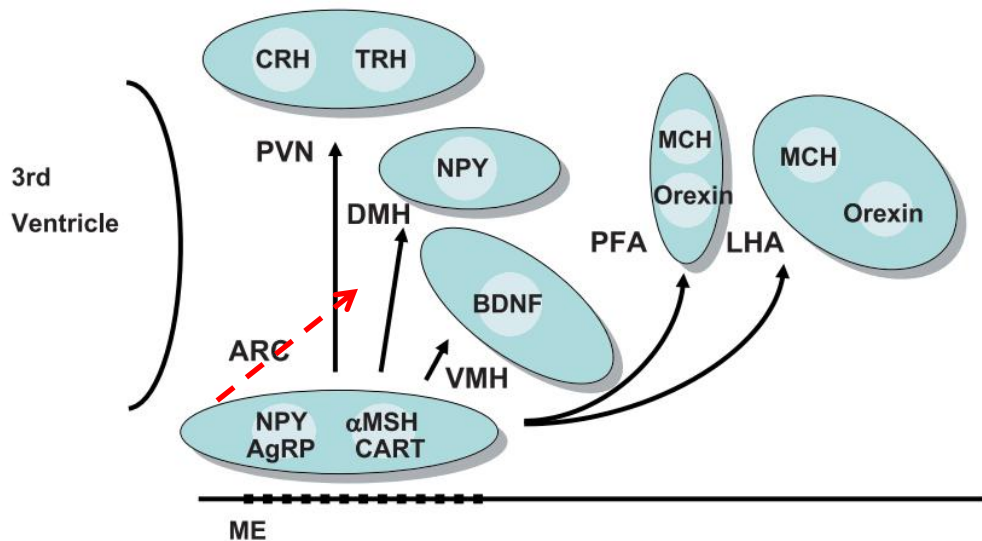
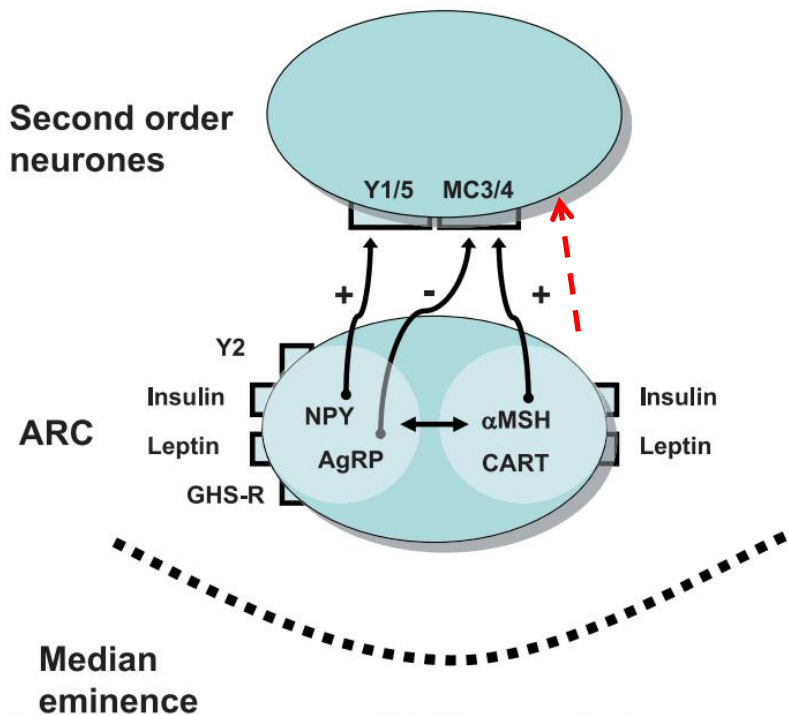
## 中枢食欲调控系统的解剖定位

FIG. 1. A diagrammatic representation of hypothalamic sites associated with appetite-regulating signal pathways on a sagittal section near midline of the rat brain. AC, Anterior commissure; OC, optic chiasm; PC, posterior commissure. Synthesis, Hypothalamic sites involved in synthesis of orexigenic and anorexigenic signals. Action, Hypothalamic areas where orexigenic and anorexigenic messengers act. Regulation, Hypothalamic sites involved in regulation of synthesis, release, and action of orexigenic and anorexigenic signals.



# Anatomical Locations of Central Appetite Control Systems

## 中枢食欲调控系统的解剖定位

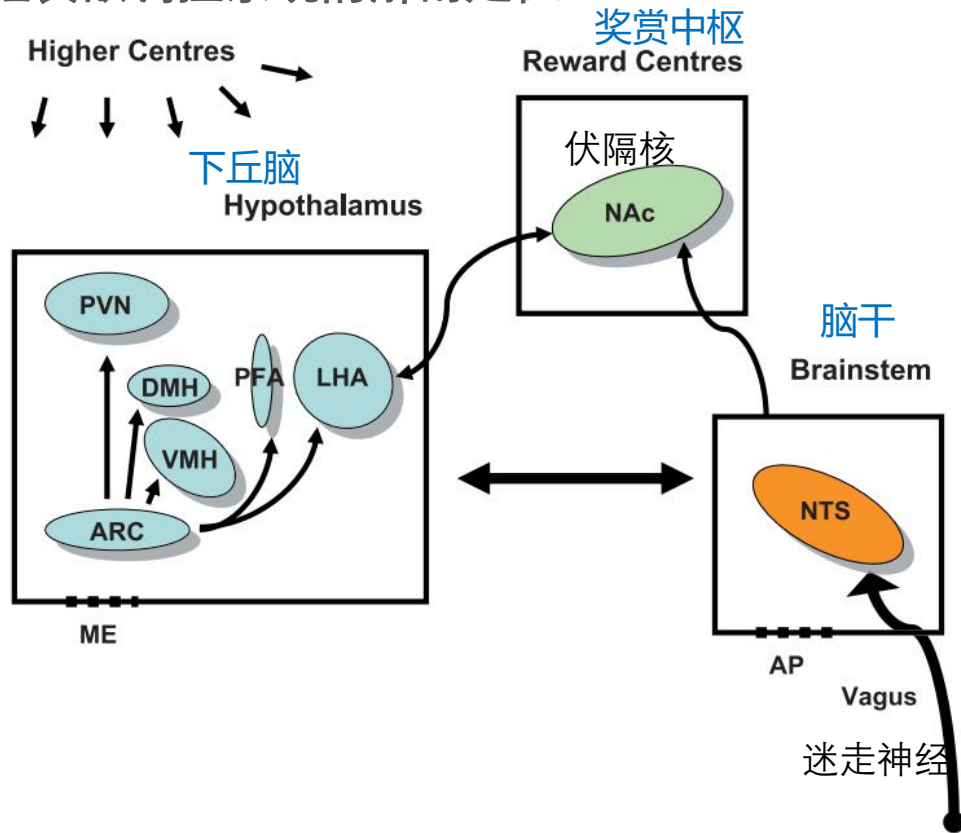


**Figure 2** Schematic of the hypothalamic nuclei (coronal section). BDNF, brain-derived neurotrophic factor; CRH, corticotrophin-releasing hormone; MCH, melanin-concentrating hormone; ME; median eminence; PFA, perifornical area; TRH, thyrotropin-releasing hormone.

**Figure 1** The ARC and the control of appetite.  $\alpha$ -MSH,  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone; GHS-R, growth hormone secretagogue receptor.

# Anatomical Locations of Central Appetite Control Systems

## 中枢食欲调控系统的解剖定位



人的中脑边缘多巴胺系统是脑的“奖赏通路”，通过多巴胺兴奋此处的神经元，传递到脑的“奖赏中枢”，可使人体体验到欣快感。

即使没有能量不足，食物也可以作为摄食的刺激。然而，奖励的感觉是受能量状态的影响，因为食物的主观适口性在喂食和禁食状态是不同的。因此，能量状态的信号，如瘦素，能够影响奖赏途径。

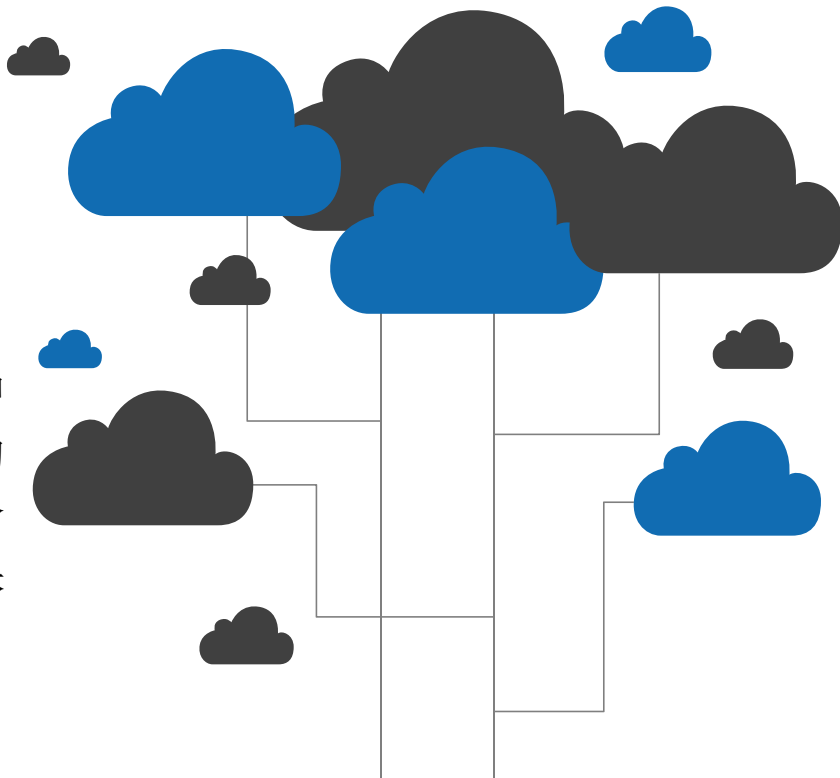
Figure 3 The central control of appetite. AP, area postrema; ME, median eminence; NAc, nucleus accumbens; PFA, perifornical area.

# Anatomical Locations of Central Appetite Control Systems

## 中枢食欲调控系统的解剖定位

在电刺激和脑损伤研究的基础上，已经证明了鱼的食欲控制脑区的功能性。

硬骨鱼下丘脑神经元以类似于哺乳动物的方式组织，并分布在腹侧间脑内的保守簇中。



然而，由于缺乏特定的神经元分子标记不同的神经元类。我们对于鱼类下丘脑VMN，DMN，PVN，和LH核的解剖位置知道的很少。

鱼食欲调控基因的表达域在解剖学上不局限于它们假定的下丘脑同源区域。



▶ 04

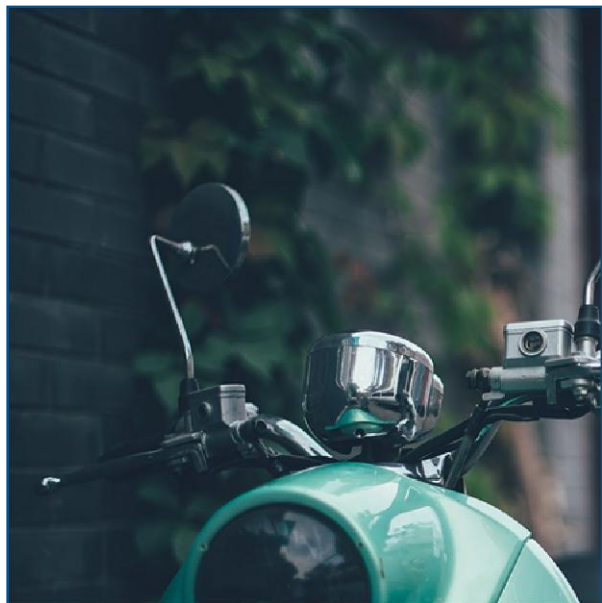
# Peripheral Signals

---



## Peripheral Signals

### 外周信号



### The GI-Tract

胃饥饿素 (Ghrelin)

缩胆囊素 (CCK)

肽YY (PYY)

胃泌素释放肽 (GRP)

瘦素 (leptin)

### Other Tissues

甲状腺 (甲状腺激素)

胰腺 (胰岛素; 胰高血糖素, 胰高血糖素样肽1 (GLP-1) 和胰高血糖素样肽2 (GLP-2) )

# Peripheral Signals

外周信号

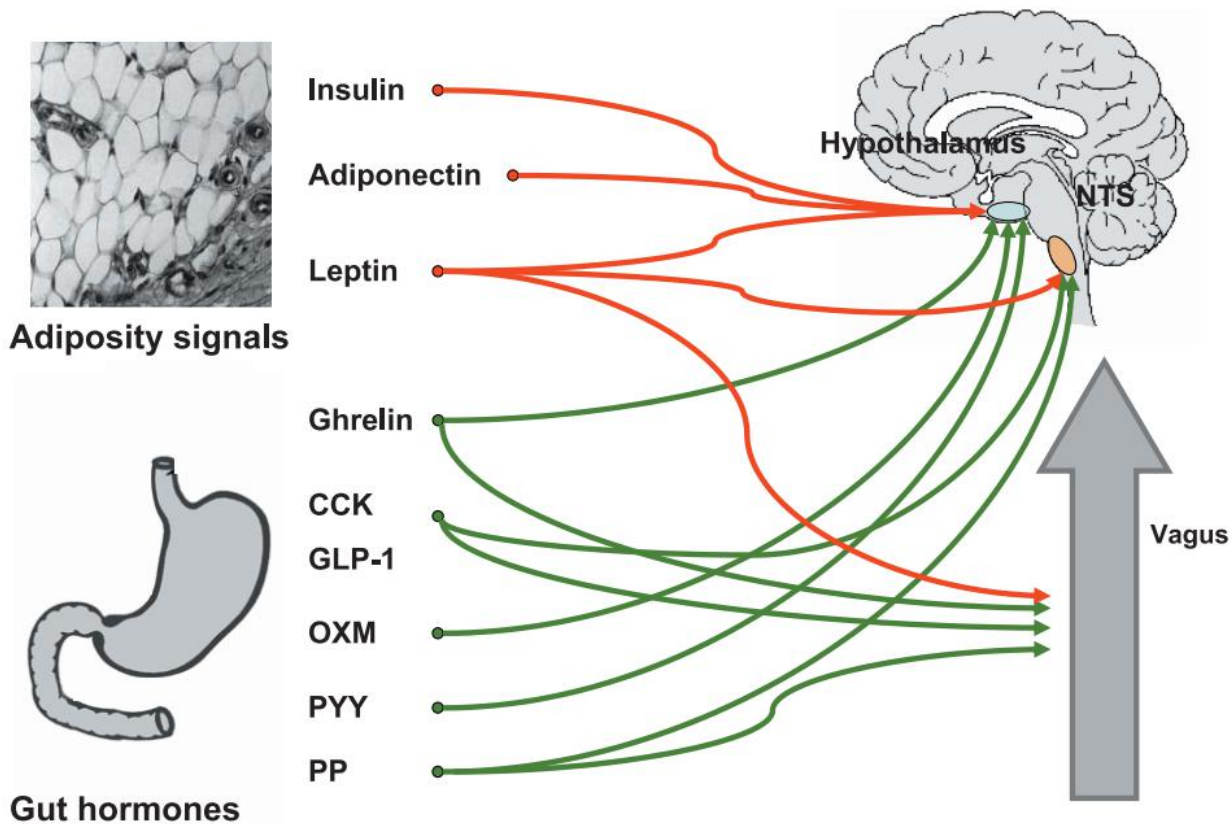
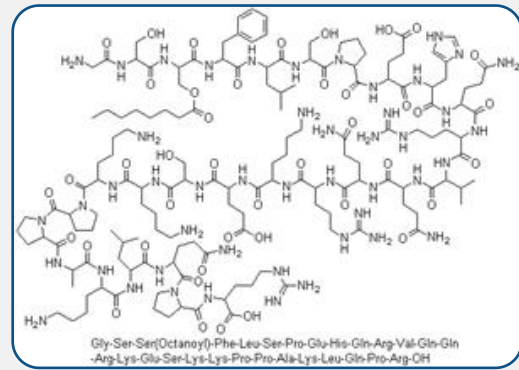


Figure 4 Peripheral control of appetite.

# Ghrelin

胃饥饿素ghrelin 主要由鱼和哺乳动物的胃，或无胃种类的肠道分泌。在肺脏、胰腺、下丘脑、脑垂体、肾脏、肝脏、肌肉等组织中也有检测到，但 ghrelin 受体即 GHS-R 主要分布于中枢神经组织如下丘脑和脑垂体。ghrelin在鱼类中具有**促进**食欲促进胃排空和促进生长激素分泌的功能，在调控能量平衡方面具有重要作用。

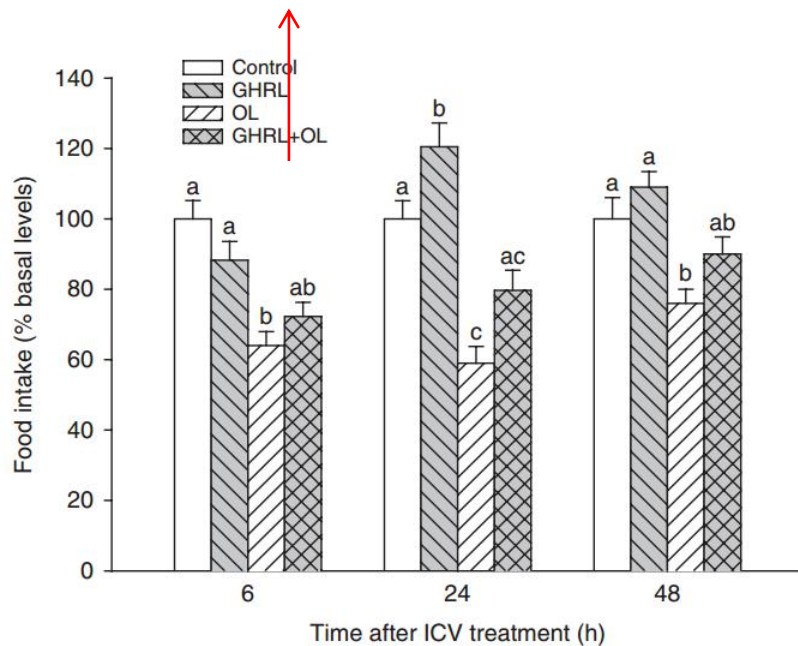


# Ghrelin

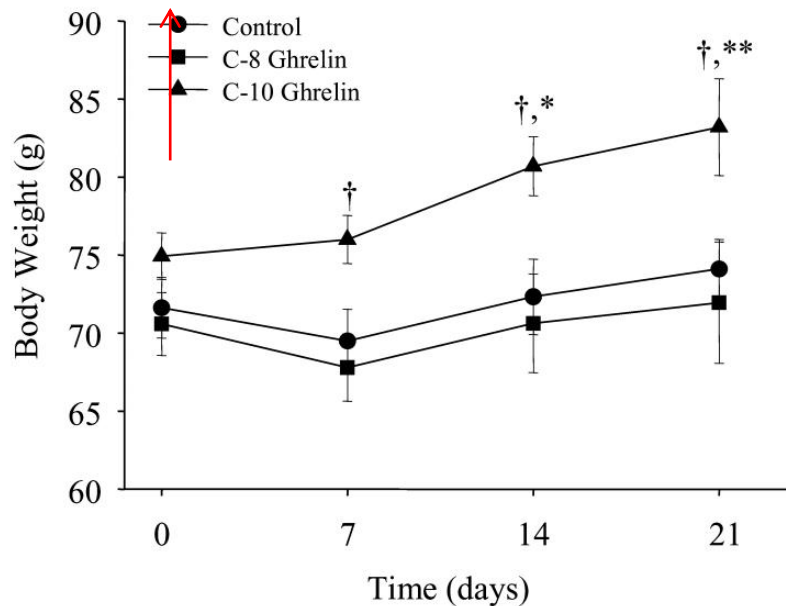
ghrelin基因一般有4个外显子和3个内含子，其蛋白含28个氨基酸，在第3个丝氨酸残基上有1个乙酰化的中长脂肪酸侧链，乙酰化的ghrelin才能结合ghrelin受体，并发挥生物学效应；去乙酰化的ghrelin不能结合GHS-R，不能增加摄食量，但却能促进胰岛素的分泌，并导致人内脏脂肪蓄积增多。去乙酰化的ghrelin通过增加下丘脑CART和尿皮质素的分泌来抑制食欲从而降低摄食。ghrelin的乙酰化取决于饥饿素-O-乙酰基转移酶(ghrelinO-acyltransferase, GOAT)的活力。

# Peripheral Signals — The GI-Tract (Ghrelin)

## 外周信号



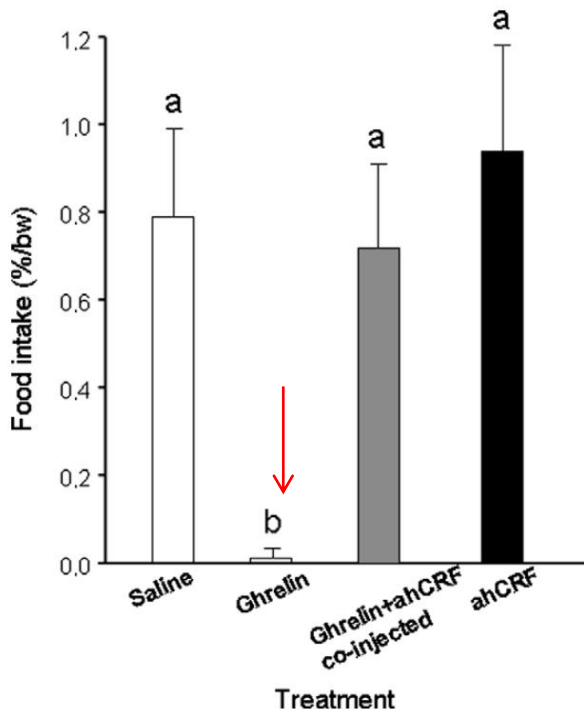
虹鳟  
促进摄食



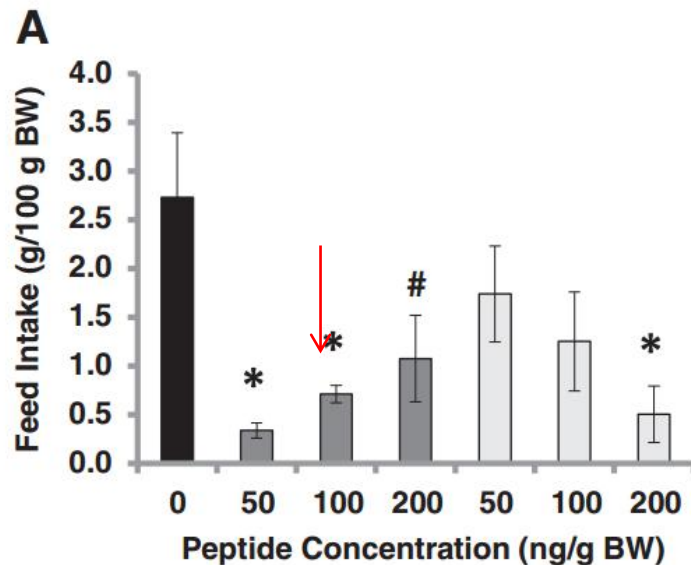
罗非  
促进摄食

# Peripheral Signals——The GI-Tract(Ghrelin)

外周信号



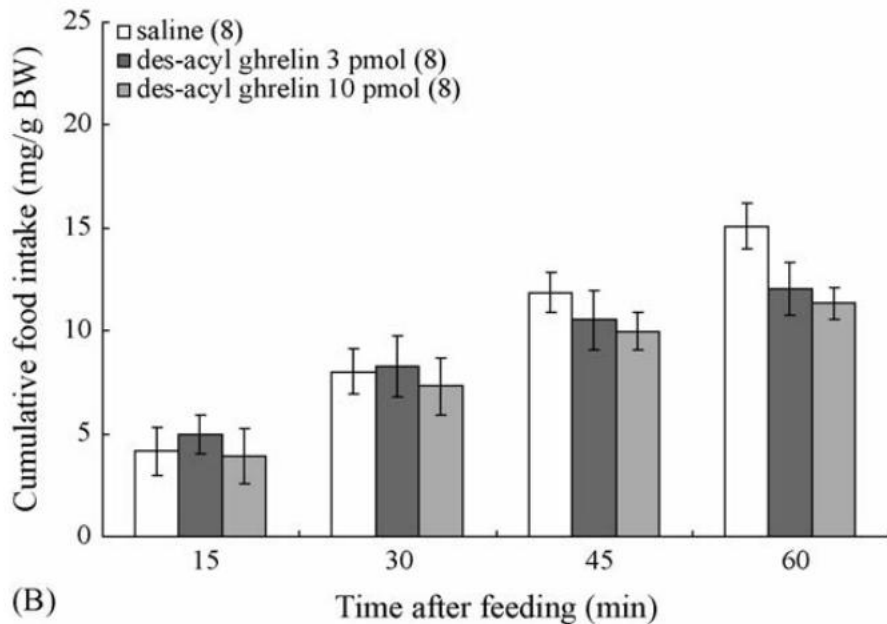
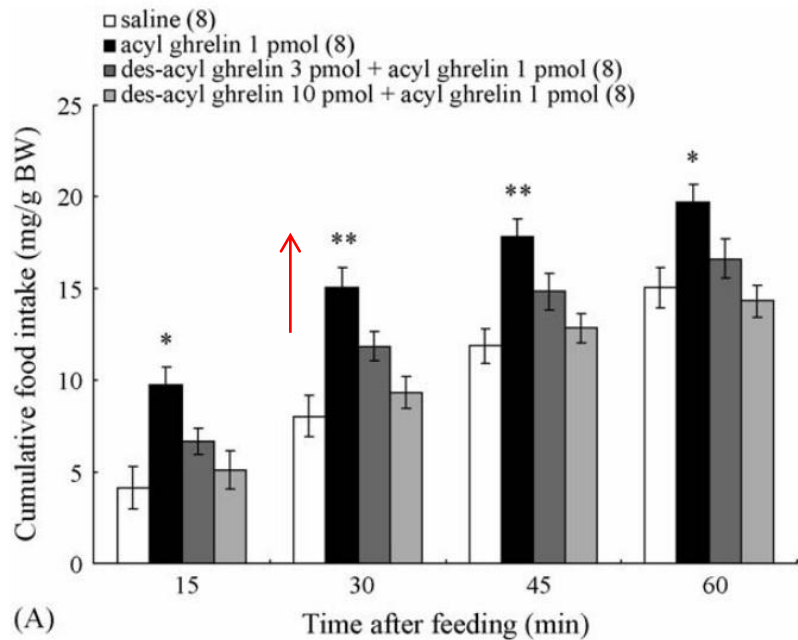
虹鳟  
抑制摄食



斑点叉尾鲷  
抑制摄食

# Peripheral Signals——The GI-Tract(Ghrelin)

## 外周信号



金鱼

乙酰化促进摄食，去乙酰化不促进摄食

## Peripheral Signals——The GI-Tract (Ghrelin)

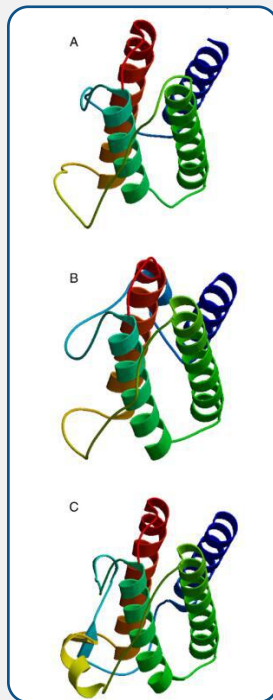
### 外周信号

这表明ghrelin 的功能可能存在物种差异，在鱼类上是否能促进摄食和生长值得进一步探讨。因 ghrelin 本身存在具有活性的乙酰化和无活性的去乙酰化 2 种状态，且其功能的发挥主要在脑部，通过对 ghrelin 的调控来实现对鱼类食欲的改善显得较为困难，反而通过提高 GOAT 的活性来增加 ghrelin 的乙酰化，从而促进鱼类的食欲相对更可靠。



# CCK

缩胆囊素 CCK 是一种由胃肠道黏膜细胞分泌的多肽类激素，在体内分布非常广泛，具有多种生物学功能。在消化方面，具有刺激胰液分泌和胆囊收缩、延缓胃排空等作用，作为短期饱腹感因子；在中枢及外周神经系统方面，具有抑制摄食和降低体温的效应。

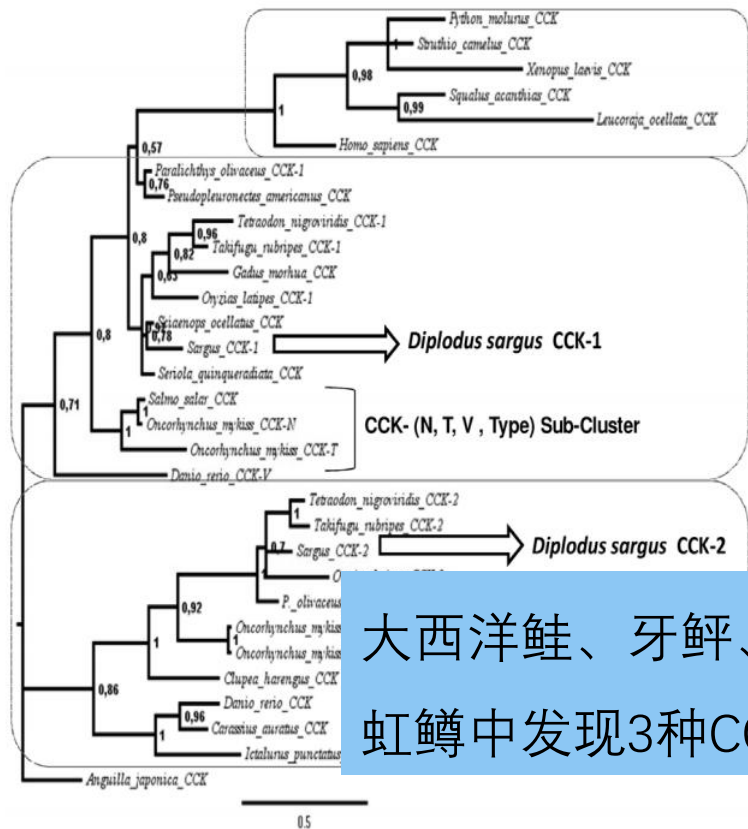


## CCK

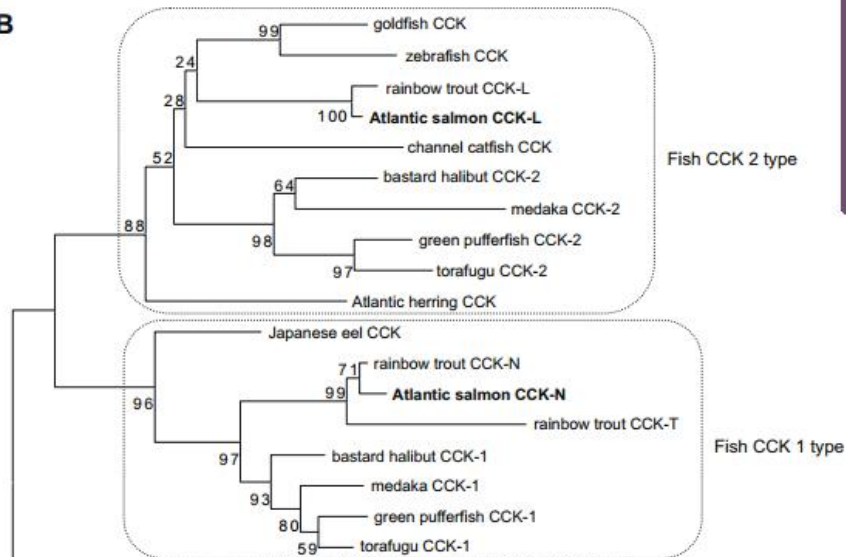
CCK受体分为CCK-1R和CCK-2R受体2种亚型，两者都属于G蛋白偶联受体。CCK-1R受体主要分布在胃肠道等处，脑中也有少量分布，且**硫化CCK**对CCK-1R受体的亲和力比非硫化CCK大1000倍；CCK-2R受体主要分布在脑和胃中，且**非硫化CCK**和胃泌素对CCK-2R受体有较大的亲和力。CCK主要通过与其CCK-1R受体作用发挥饱感信号功能，而且只有硫化的CCK才能起到食欲抑制作用。

# Peripheral Signals——The GI-Tract (CCK)

外周信号



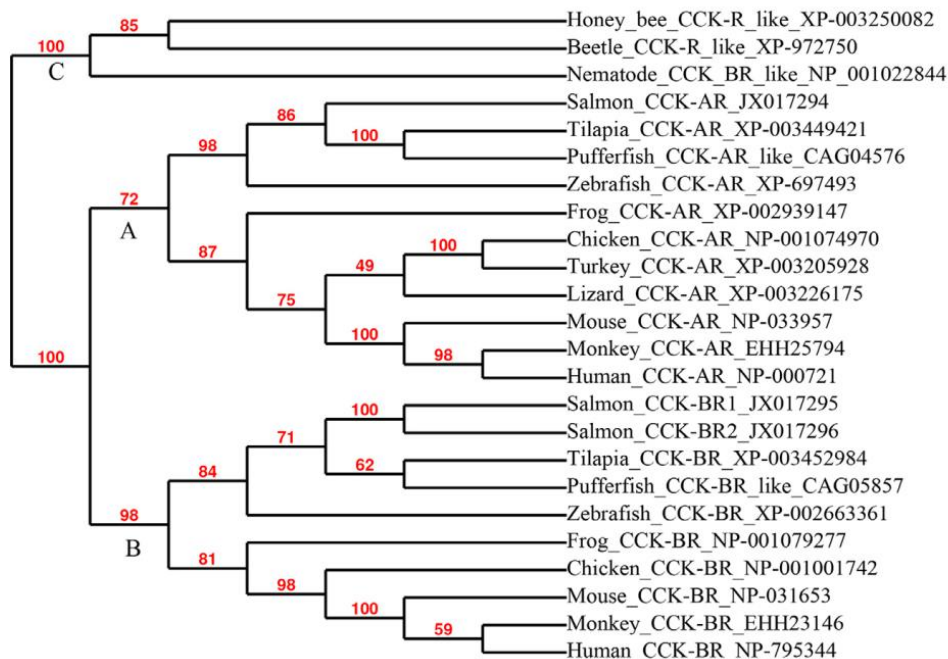
B



大西洋鲑、牙鲆、绿河豚、白海鲷中发现2种CCK，  
虹鳟中发现3种CCK。

# Peripheral Signals — The GI-Tract (CCK)

## 外周信号

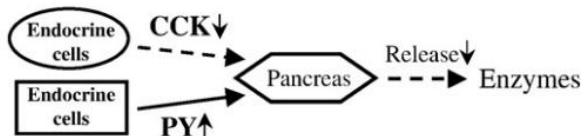


CCK受体基因在黄尾鱼 (CCK-1R)、大西洋鲑 (CCK-1R、CCK-2R1和CCK-2R2) 和金鱼 (CCK-1R和CCK-2R) 中分离得到。

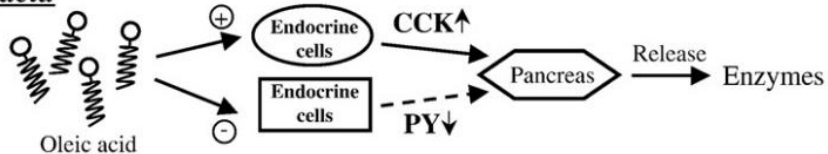
# Peripheral Signals——The GI-Tract (CCK)

## 外周信号

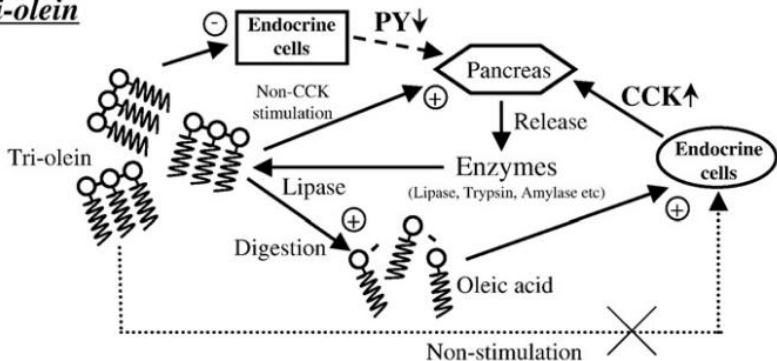
### Empty gut



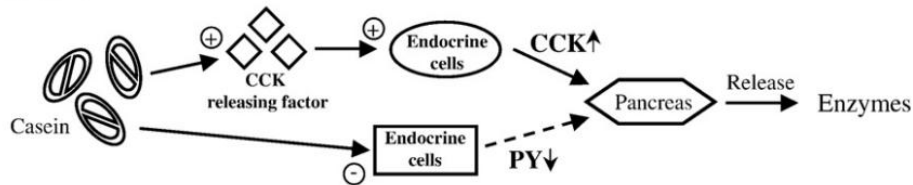
### Oleic acid



### Tri-olein



### Casein



### Starch

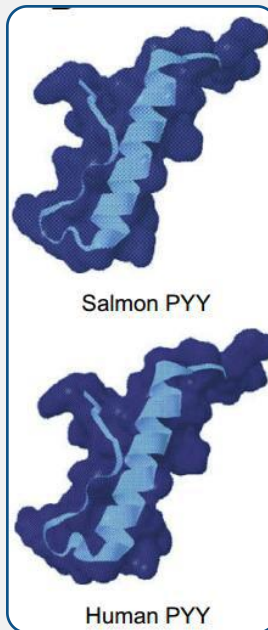


CCK基因表达水平受营养素的影响，而且这些效应似乎是具有种质特异性的。

在黄尾鱼中，酪蛋白、油酸和三油酸甘油酯促进CCK mRNA水平升高，增加了脂肪酶、胰蛋白酶和淀粉酶的合成，而淀粉不影响酶的活性和CCK mRNA 的表达。

# PYY

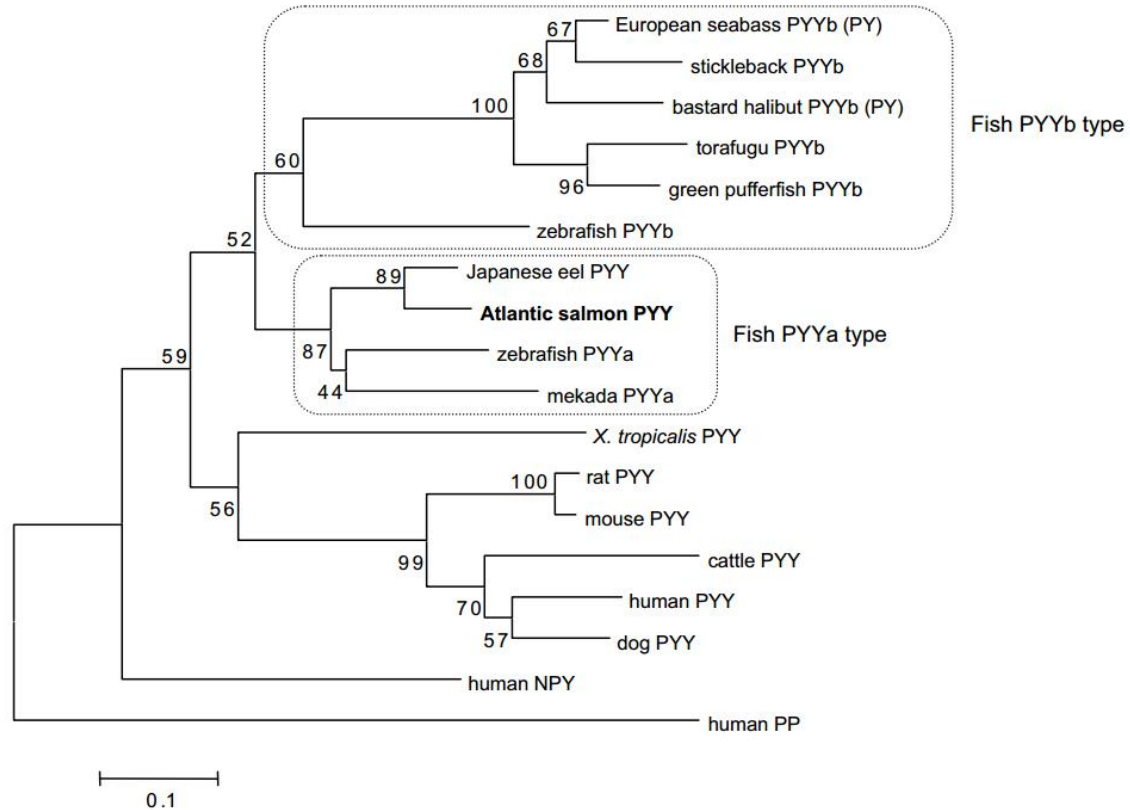
肽YY (PYY) 是NPY家族的成员。然而, 虽然NPY在CNS中具有强的促食欲素功能, 但主要在远端肠中产生的外周PYY却抑制哺乳动物的食物摄取。动物摄食后, PYY 释放随血液循环进入效应器官, 抑制胃酸的分泌, 延迟胃排空以及食糜在小肠内转动, 从而起到抑制食欲的作用。PYY 在循环中有 2 种形式, 两者具有相同的生物学作用。



# Peripheral Signals — The GI-Tract (PYY)

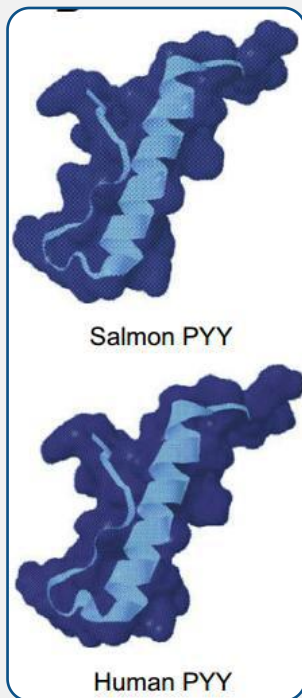
外周信号

C



# PYY

PYY 在海鲈脑部大量表达;草鱼的前肠 PYY Mrna 表达量在摄食 3h 后达到最高; 在西伯利亚鲟上发现饥饿导致 PYY mRNA 表达量显著降低, 注射PYY 到鱼体后其食欲显著下降。这表明 PYY 在鱼类上主要起**抑制**食欲的作用。

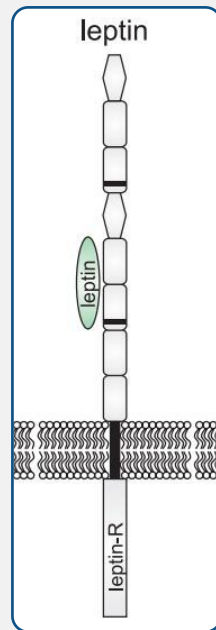




# leptin

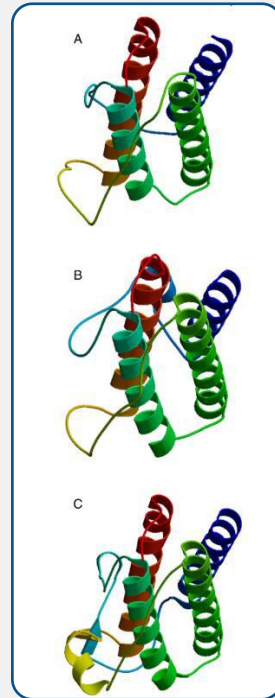
leptin是由瘦素基因(又称肥胖基因, *ob*)编码, 由脂肪细胞分泌的一种调节机体能量平衡的蛋白质类激素, leptin为一种饱食信号, 主要作用于大脑的摄食和饱食中枢。它在脂肪组织和下丘脑脑区之间的负反馈回路中起到了一个潜在的作用, 使生物体能够维持能量平衡和适量的脂肪存储。leptin对机体内各种生理功能的调节作用均通过与瘦素受体(leptinreceptor, LEPR)的结合来实现。

LEPR存在6种亚型, 即LEPRa、LEPRb、LEPRc、LEPRd、LEPRe和LEPRf, 它们是由LEPR基因转录后通过不同剪切而生成的。



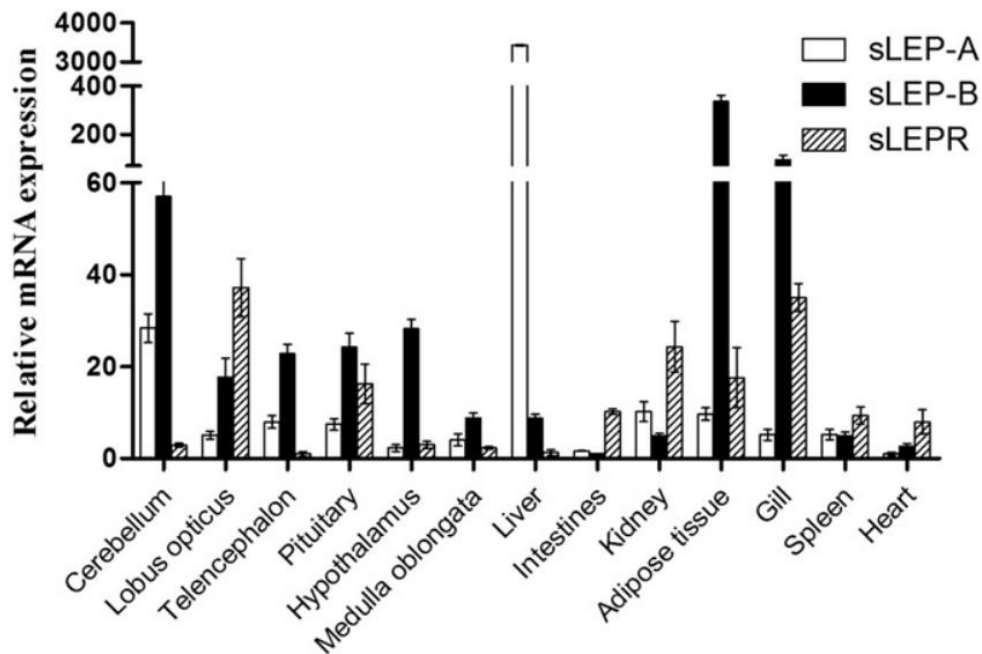
# leptin

leptin和LEPR在机体多个组织中有分布，leptin除了存在于常见的脂肪组织中，还存在于消化系统中；而LEPR分布更为广泛，如脑、心脏、胎盘、肝脏、胃、肠道、味蕾等。研究还发现leptin通过与味觉细胞的LEPR结合，从而抑制对甜味物质的反应。



## Peripheral Signals——The GI-Tract (瘦素)

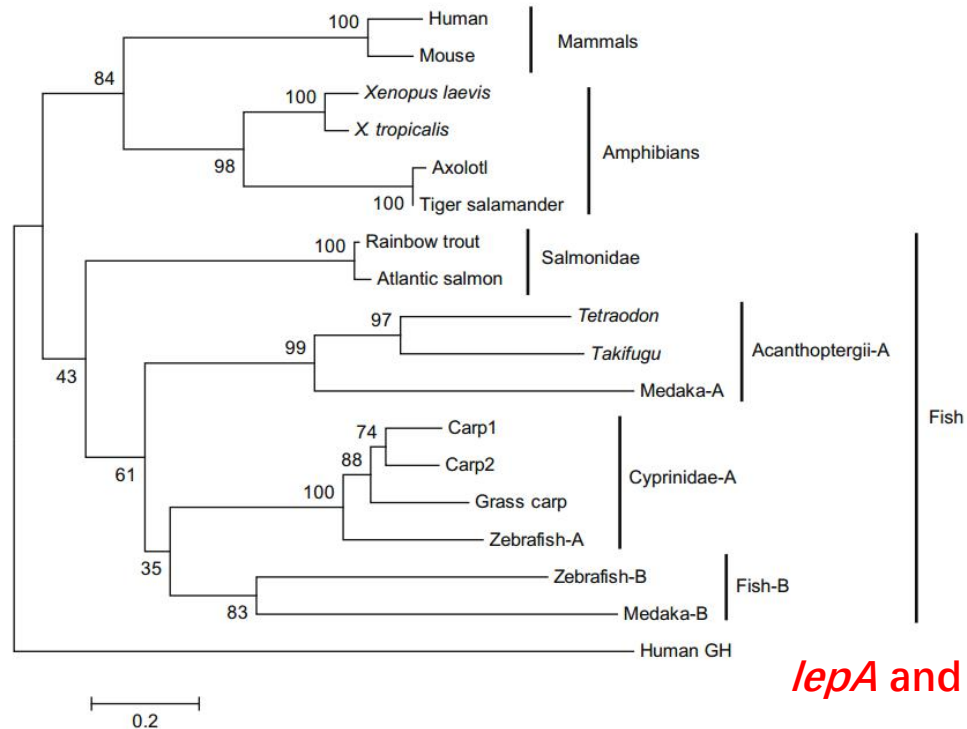
### 外周信号



在鱼类中，肝脏是LepA的主要分泌来源；LepB在多个硬骨鱼类的肝脏中表达较低或缺失，主要见于中枢神经系统。

# Peripheral Signals — The GI-Tract (瘦素)

## 外周信号



*lepA* and *lepB* ; *lepA1/lepA2*

**Fig. 3.** Peptide phylogenetic relationships of LEP and growth hormone (GH) belonging to the class-I helical cytokine family inferred using the neighbor-joining method in Clustal W and MEGA3. Numbers at nodes indicate the bootstrap value (%), obtained for 1000 replicates. GenBank Accession Nos. LEP: mouse, **AA125246**; *X. Laevis*, **NP\_001089183**; *X. tropicalis* scaffold11 (IGI ver 4.1); axolotl **CQ792338**. GH: human **CAA23779**

# Peripheral Signals —— The GI-Tract (瘦素)

## 外周信号

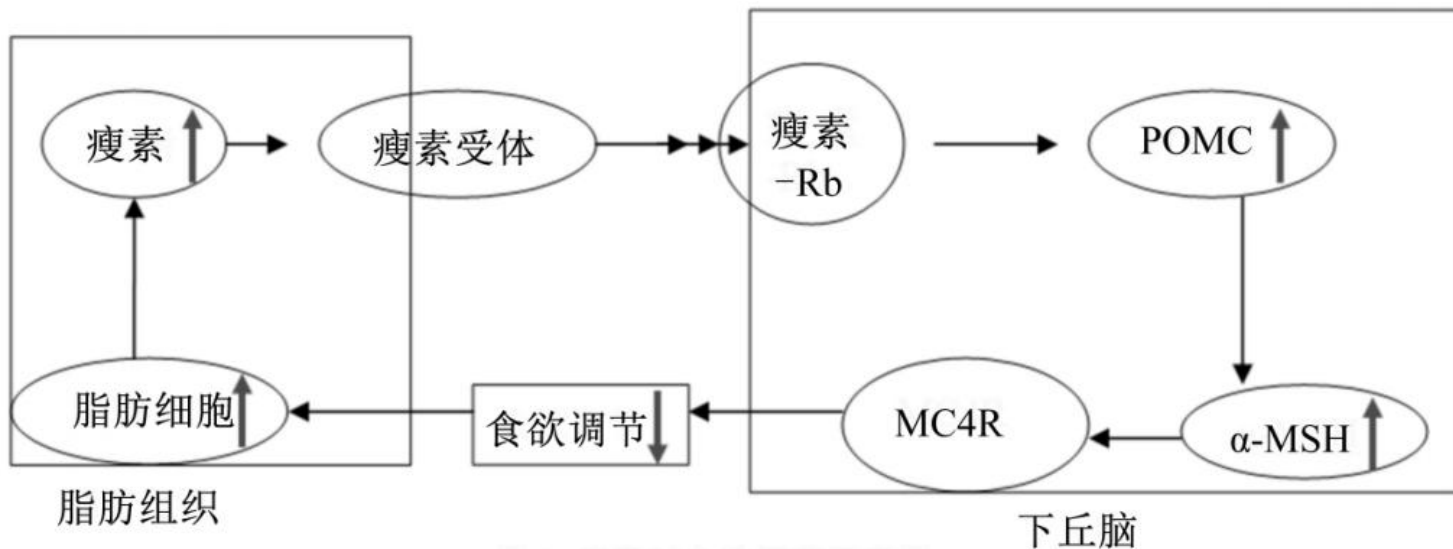


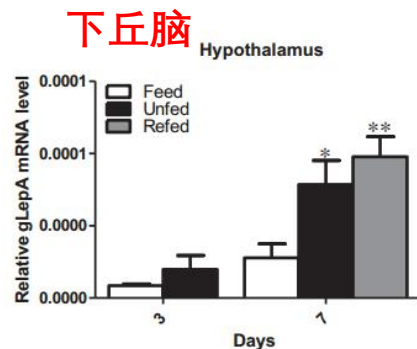
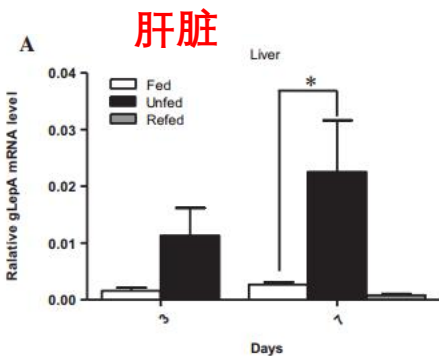
图 1 瘦素对食欲调节示意图

Fig.1 Model of leptin regulate appetite

# Peripheral Signals — The C

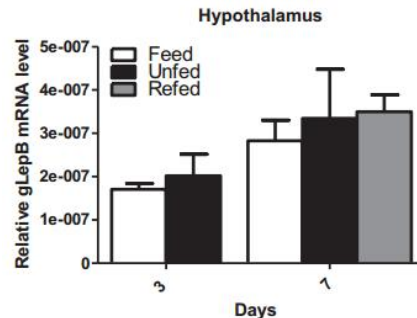
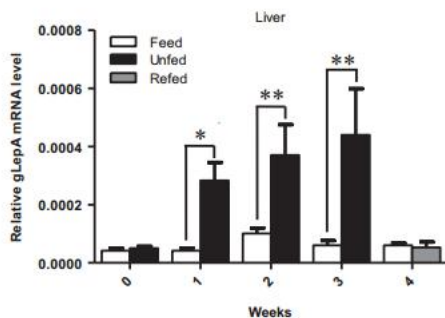
外周信号

LepA

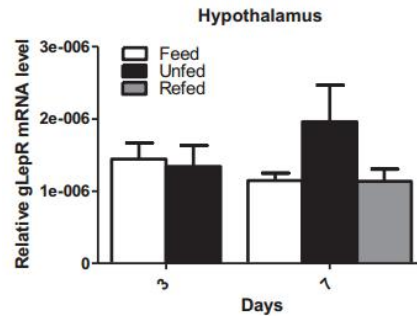
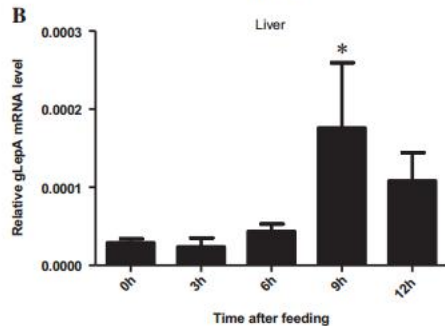


饥饿和再饲喂实验研究瘦素基因在食物摄取和能量代谢中的作用。

LepB



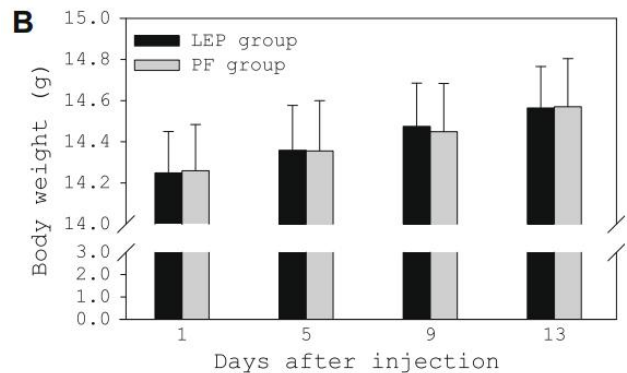
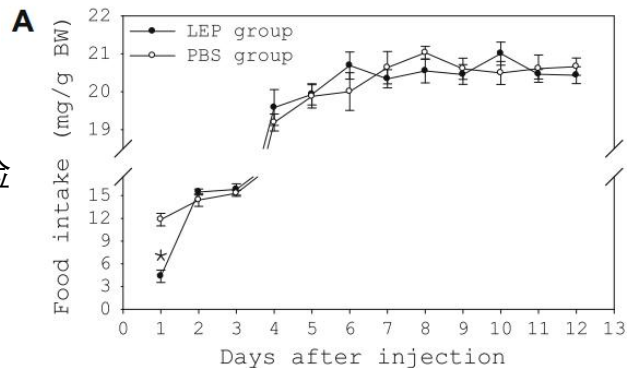
LepR



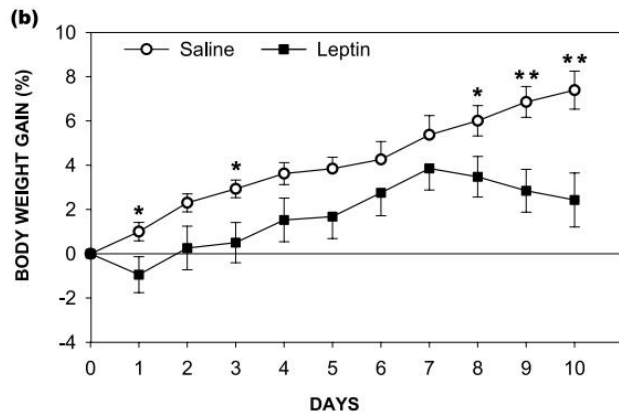
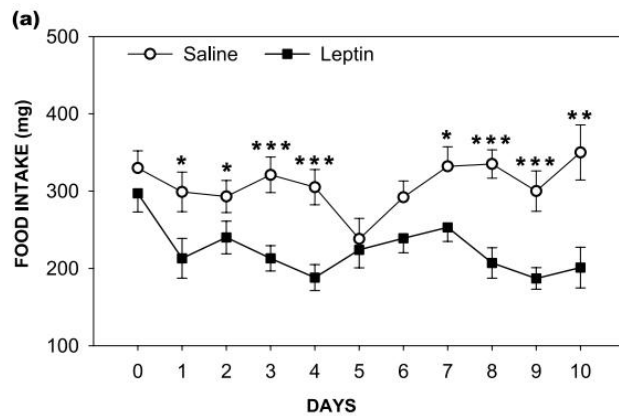
# Peripheral Signals——The GI-Tract (瘦素)

## 外周信号

体内实验



草鱼体重和摄食没有显著性差异



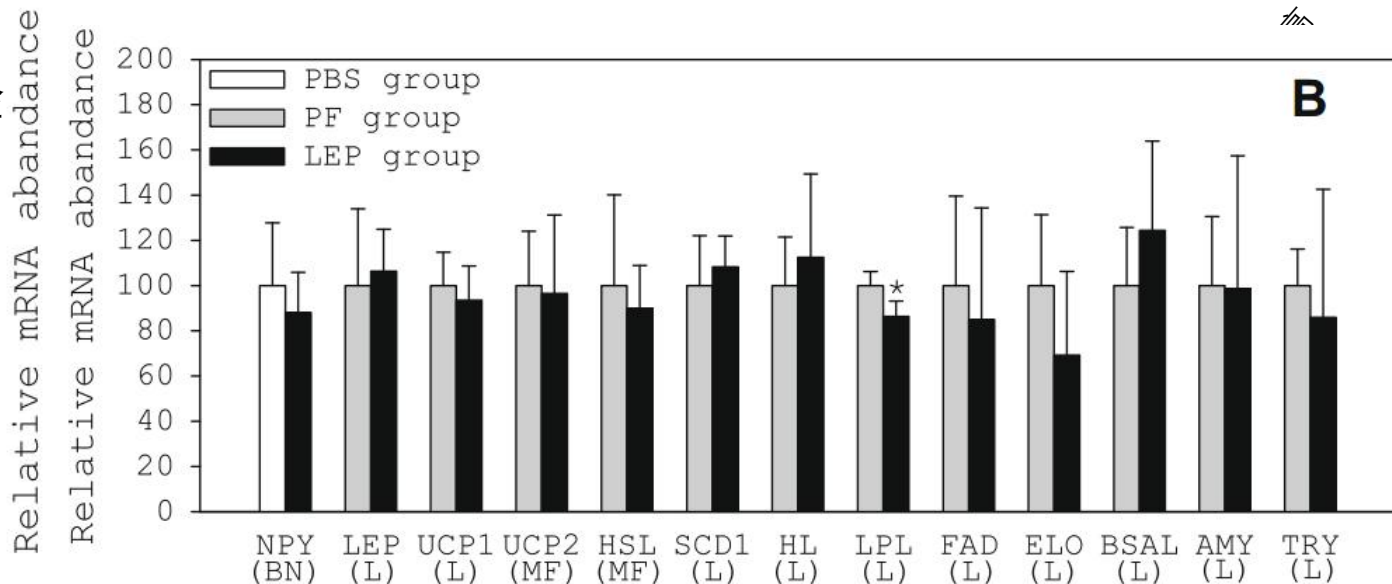
金鱼体重和摄食降低

# Peripheral Signals

## 外周信号

草鱼

体内实验



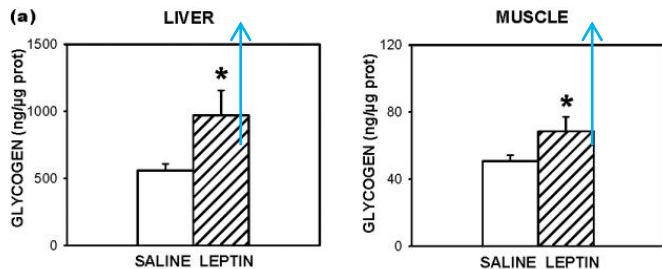
day1, LPL和SCD1的mRNA水平明显降低。UCP2、胆汁盐激活脂肪酶 (BSAL) 和脂肪酸延长酶 (ELO) 显著升高。但是day13没有观察到对这些基因 (除了LPL) 的表达的影响。结果表明,瘦素具有对草鱼食物摄入、能量消耗和脂质代谢的急性调节作用,但是这种作用可以通过目前未知的机制迅速消除。



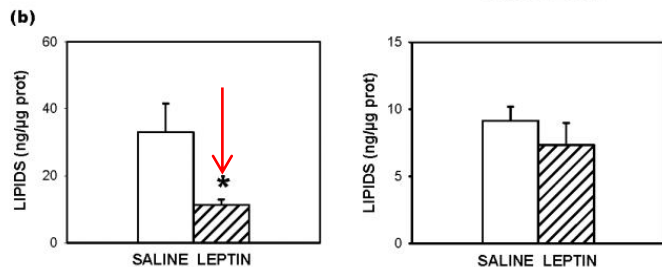
# Peripheral Signals — The GI-Tract (瘦素)

## 外周信号

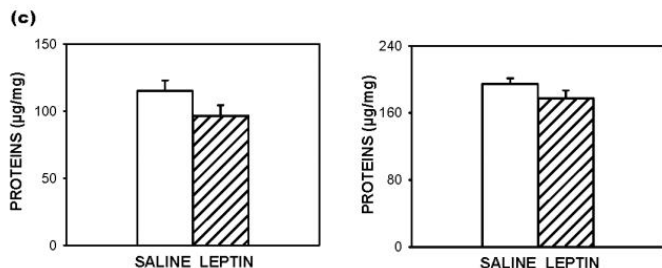
血糖



脂肪



蛋白



对几个硬骨鱼类进行体内重组 LepA 处理，表明瘦素具有抗脂肪生成和刺激脂肪分解代谢的作用。

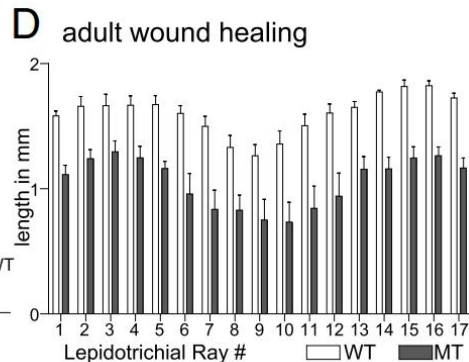
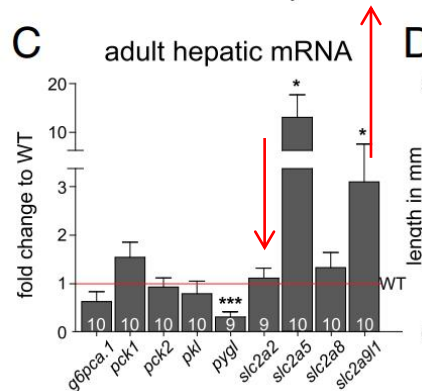
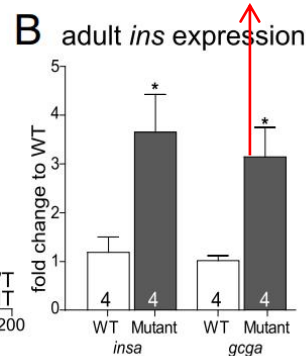
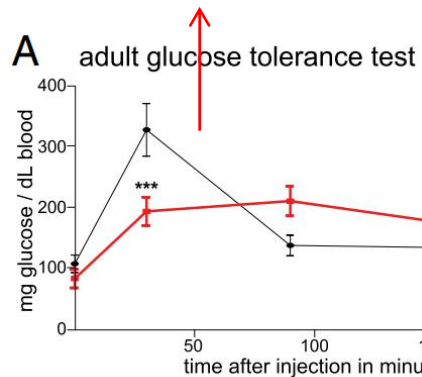
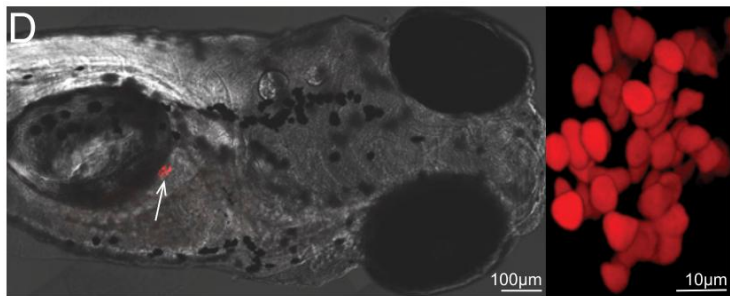
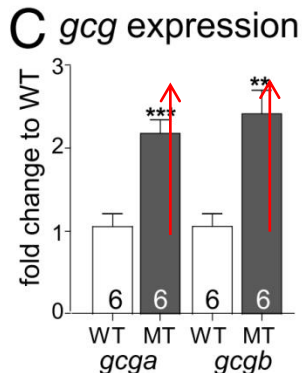
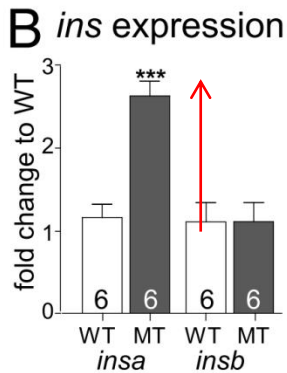
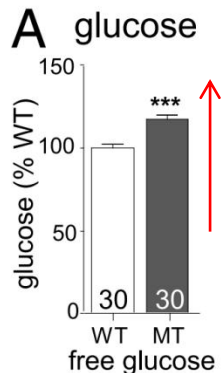
## Peripheral Signals ——The GI-Tract (瘦素)

### 外周信号

虽然这些基因提示瘦素参与了鱼类脂质储存的动员，但新兴文献表明，与其说瘦素一种用于脂肪沉积症（如哺乳动物）的简单“减脂作用”信号，不如说在其他代谢过程中可能是重要的。最近的鱼类研究表明瘦素在葡萄糖稳态和能量代谢和体细胞生长协调中的作用。瘦素受体缺陷斑马鱼没有表现出增加的食欲或肥胖，但显示 $\beta$ 细胞增生和胰岛素mRNA水平的增加和葡萄糖稳态的改变，提示瘦素可以作为鱼类的葡萄糖调节器而不是减脂作用。在虹鳟和罗非鱼中，外周或中枢同源LepA处理会诱导高血糖和糖原分解。

# Peripheral Signals

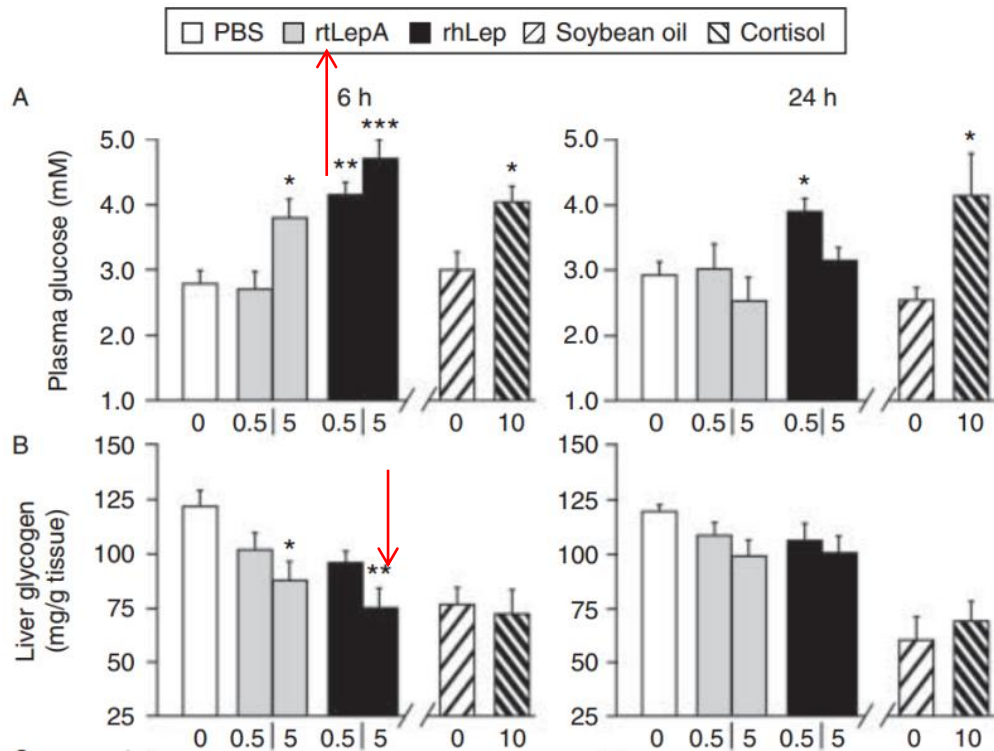
## 外周信号



leptin 受体缺陷型斑马鱼幼鱼葡萄糖，胰岛素 (INSa) 和胰高血糖素基因 (*gcga*和*gcgb*) 表达量均上调。成鱼肝基因表达分析显示肝糖原磷酸化酶 (PYGL) 下调；葡萄糖转运蛋白5, 9 (SLC2A5, 9) 上调。

# Peripheral Signals

## 外周信号



血糖上升，肝糖原下降（罗非鱼）

## Peripheral Signals——The GI-Tract (瘦素)

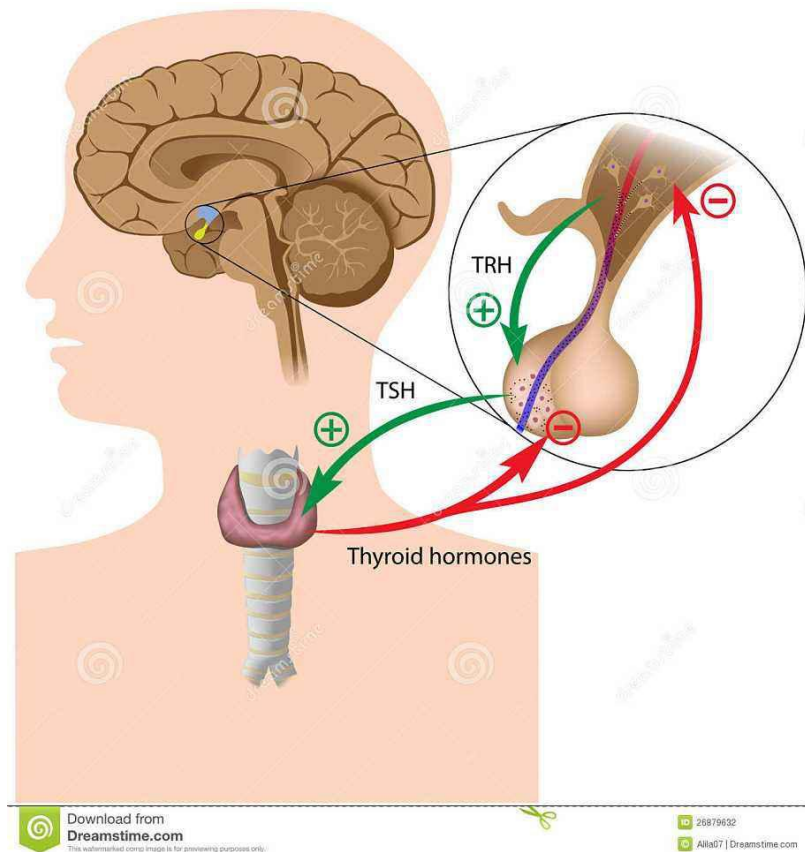
### 外周信号

迄今为止，我们获得的leptin数据在基因表达方面是矛盾的，瘦素血浆水平响应于不同的喂养状态，提示硬骨鱼类中瘦素功能是独立进化的。同源系间的物种特异性反应可能会阻碍代谢适应于广泛多样的鱼类生活史。类似地，瘦素复制可能是在选择性的过程中进行的并且以时间和空间特异性的形式响应于营养状态的改变。

## Peripheral Signals——甲状腺

### 外周信号

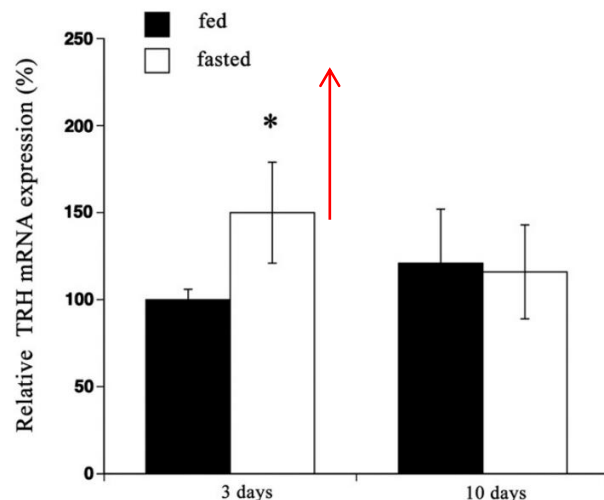
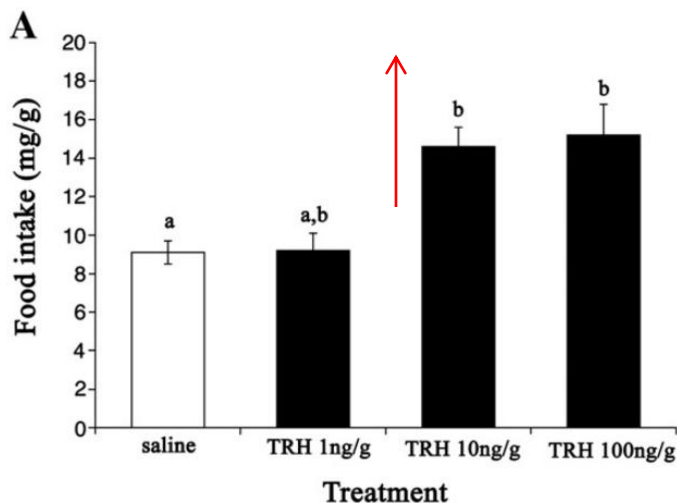
甲状腺轴由下丘脑促甲状腺激素释放激素（TRH）、垂体促甲状腺激素（TSH）和甲状腺激素[甲状腺素（T4）和三碘甲状腺原氨酸（T3）]组成。在哺乳动物中，甲状腺轴在能量消耗中起着重要的作用，因为它增加了基础代谢率、调控食欲和食物摄入量并调节体重。



## Peripheral Signals——甲状腺

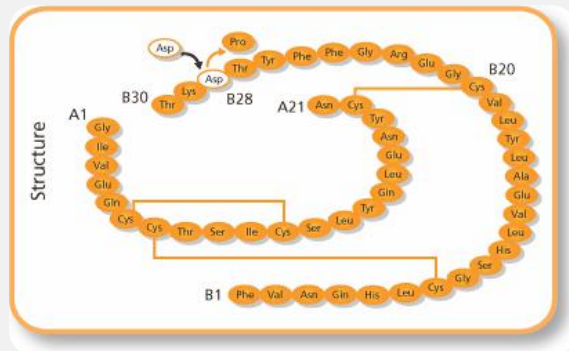
### 外周信号

只有很少有关于甲状腺轴在鱼类喂养中的作用的研究。例如，在金鱼中，TRH或T4的注射增加进食和运动。在黑龙江鲟 (*Acipenser schrenckii*) 中，低进食率导致甲状腺激素水平降低。在winter flounder和金鱼中，禁食诱导下丘脑TRH mRNA表达增加，进一步提示其**促进食欲**的作用。



# Insulin

胰岛素是由胰岛β细胞受内源性或外源性物质如葡萄糖、乳糖、核糖、精氨酸、胰高血糖素等的刺激而分泌的一种蛋白质激素，由A、B链组成，共含51个氨基酸残基，能增强细胞对葡萄糖的摄取利用，对蛋白质及脂质代谢有促进合成的作用。胰岛素作为一个肥胖症信号可能和leptin具有相似的功能。





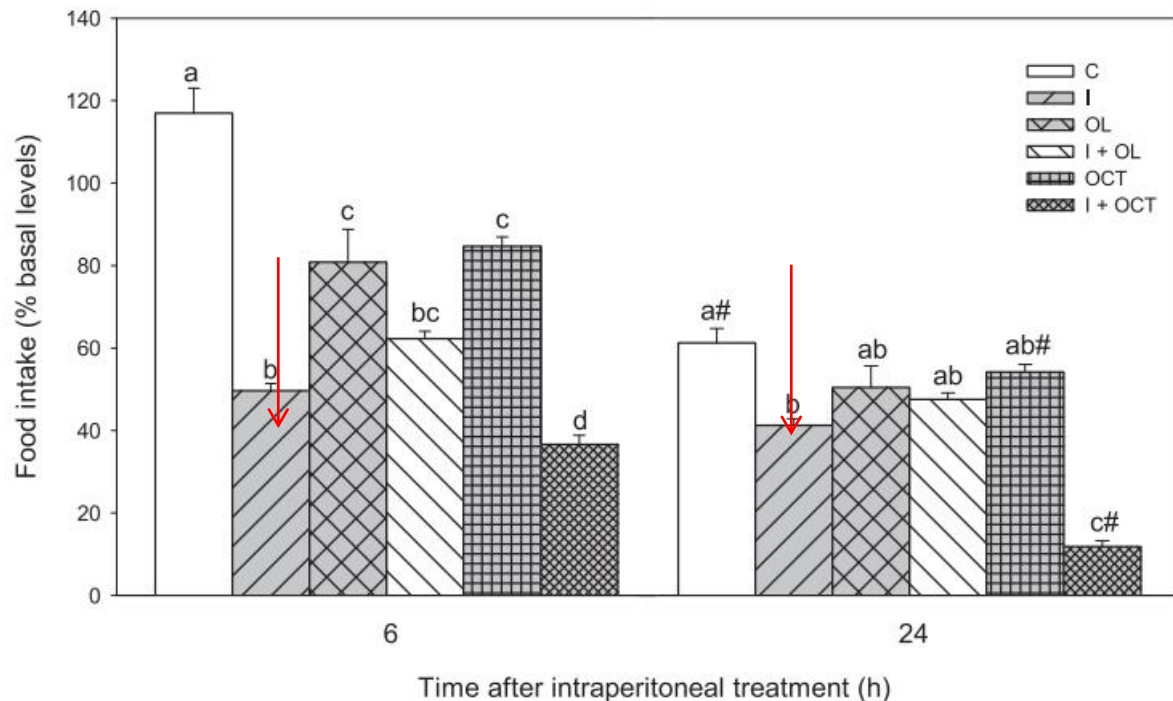
# Insulin

进食含蛋白质较多的食物后，胰岛素分泌也增加。高碳水化合物会导致血浆胰岛素水平升高。不同类型蛋白质对胰岛素分泌产生的影响有差异。与鱼肉蛋白或大豆蛋白相比较，牛奶蛋白能更有效地促使人胰岛素的分泌，这表明容易消化的蛋白质更能刺激胰岛素的分泌。此外，研究发现亮氨酸、酪氨酸、谷氨酸、甜菜碱以及支链氨基酸等对胰岛素的分泌也有刺激作用。



# Peripheral Signals——The GI-Tract (胰岛素)

## 外周信号



虾虎鱼的完全胰岛切除术导致过度摄食，在虹鳟中，腹腔注射胰岛素降低食物摄入量，表明胰岛素在鱼中起食欲减退作用。



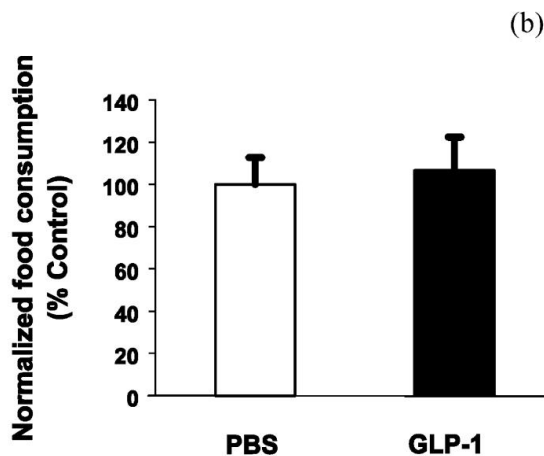
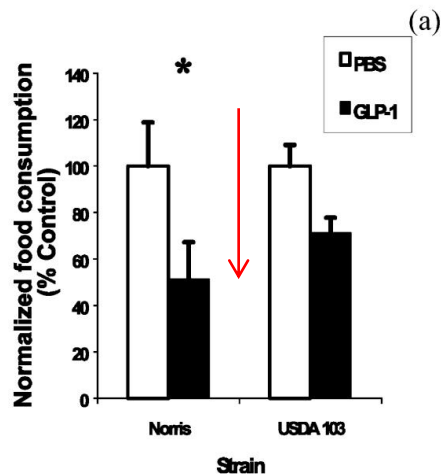
# GLP-1

在哺乳动物中，GLP-1是由肠道 L 细胞分泌的肠促胰岛素，其受体存在于下丘脑，其中在弓状核(ARC)、室旁核(PVN) 及视上核高表达。GLP-1 与其受体结合后，促进葡萄糖依赖的胰岛素分泌、胰岛  $\beta$  细胞增殖和分化并抑制其凋亡、延迟胃排空，但不引起体重增加和低血糖，从而保护了胰岛  $\beta$  细胞功能。

与其他脊椎动物不同，鱼类 GLP-1并不能当作一种肠降血糖素，且其主要效应部位是肝脏，其先调节肝脏的糖原合成、糖异生和脂肪代谢等，然后才在肠道和脑发挥调节作用，GLP-1似乎可以作为鱼的厌食因子。

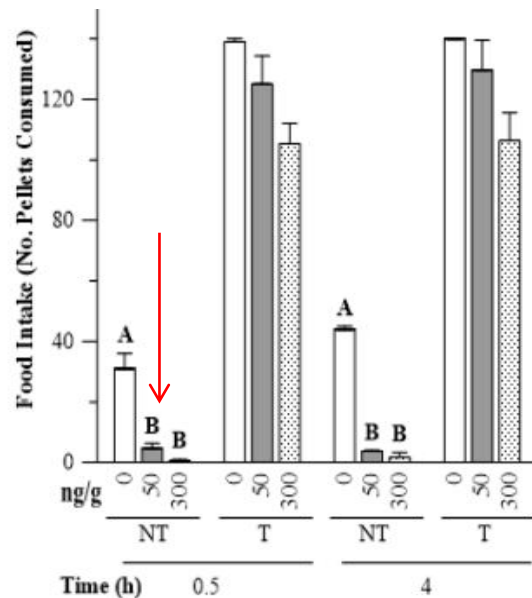
# Peripheral Signals——The GI-Tract (GLP-1)

## 外周信号



在斑点叉尾鱼中，GLP-1的中枢给药对饲料采食量有显著的抑制作用，而外周注射对食欲的影响仅为微弱或不显著。

表明鱼类食欲素GLP-1可能具有物种特异性。



外周GLP-1注射显著降低了鲑鱼的采食量。

# Peripheral Signals——The GI-Tract (GLP-1)

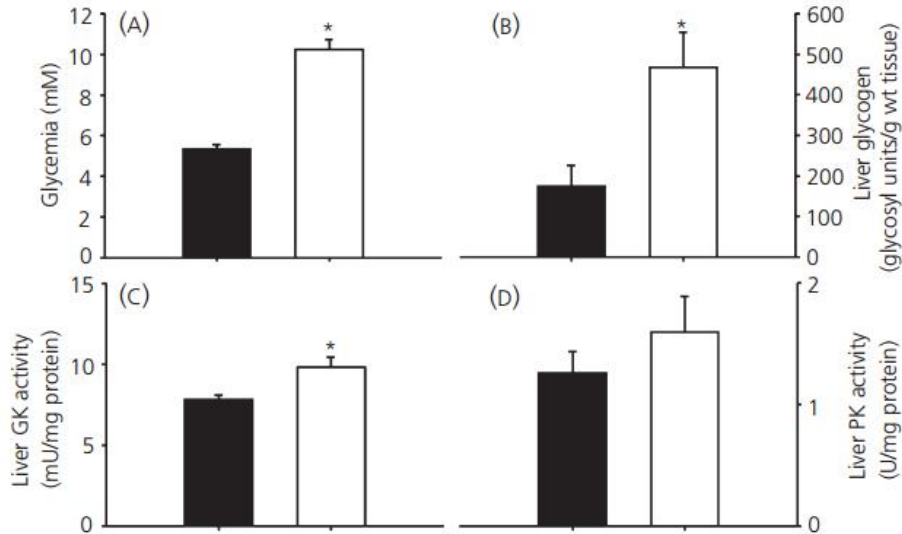
## 外周信号

I.P.注射GLP-1

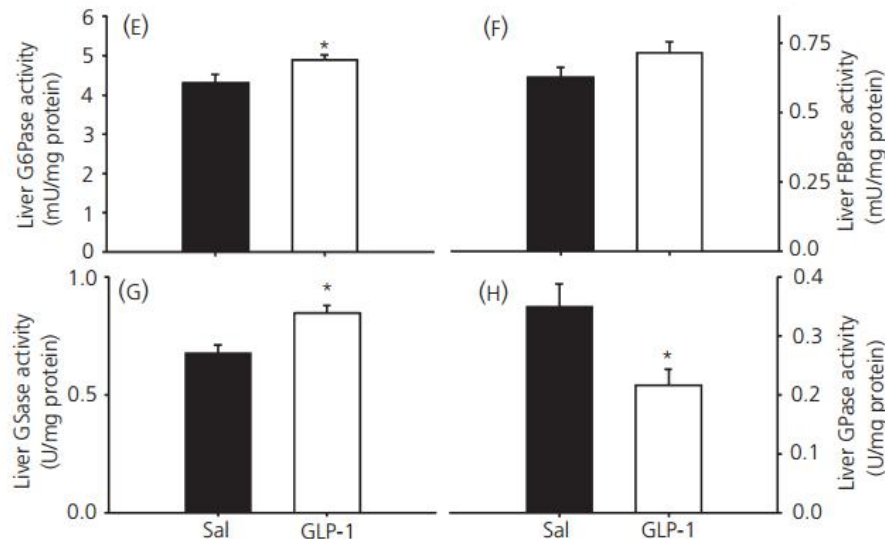
血浆葡萄糖

肝糖原

葡萄糖6-磷酸酶 (G6Pase) 果糖1,6-双磷酸酶 (FBPase)



葡萄糖激酶 (GK) 丙酮酸激酶 (PK)



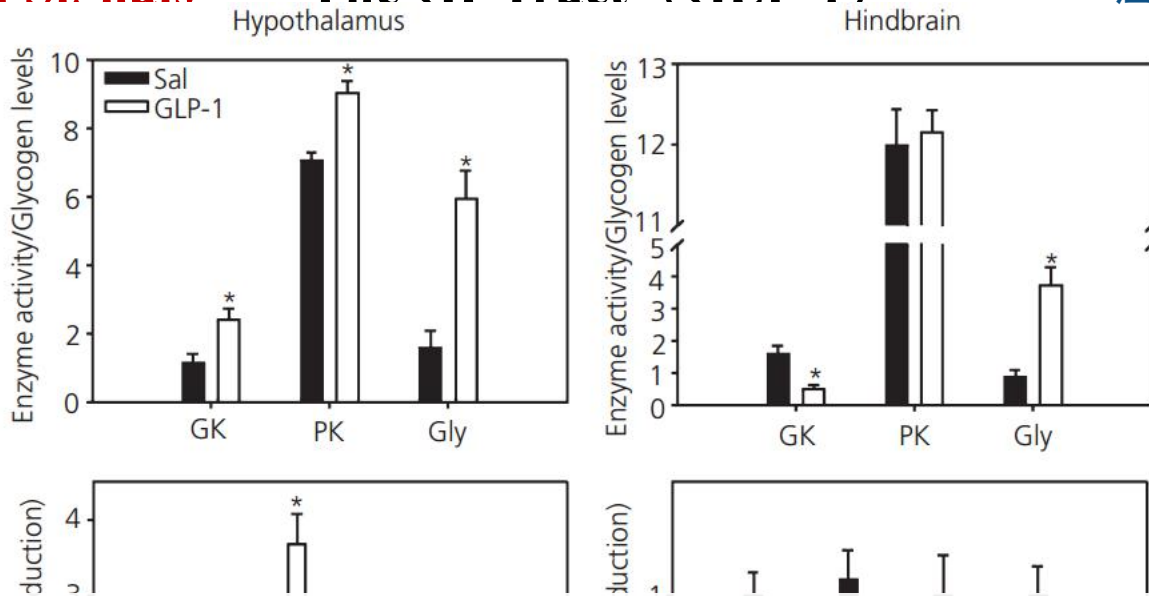
G糖原合成酶 (GSase) 糖原磷酸化酶 (GPase)

血浆葡萄糖和肝糖原水平、葡萄糖激酶 (GK)、葡萄糖6-磷酸酶 (G6Pase)、糖原合成酶 (GSase) 活性升高；糖原磷酸化酶 (GPase) 活性下降；果糖1,6-二磷酸酶 (FBPase)、丙酮酸激酶 (PK) 活性不变。

# Peripheral Signals — The GI-Tract (GLP-1)

I.P.注射GLP-1

外周信号

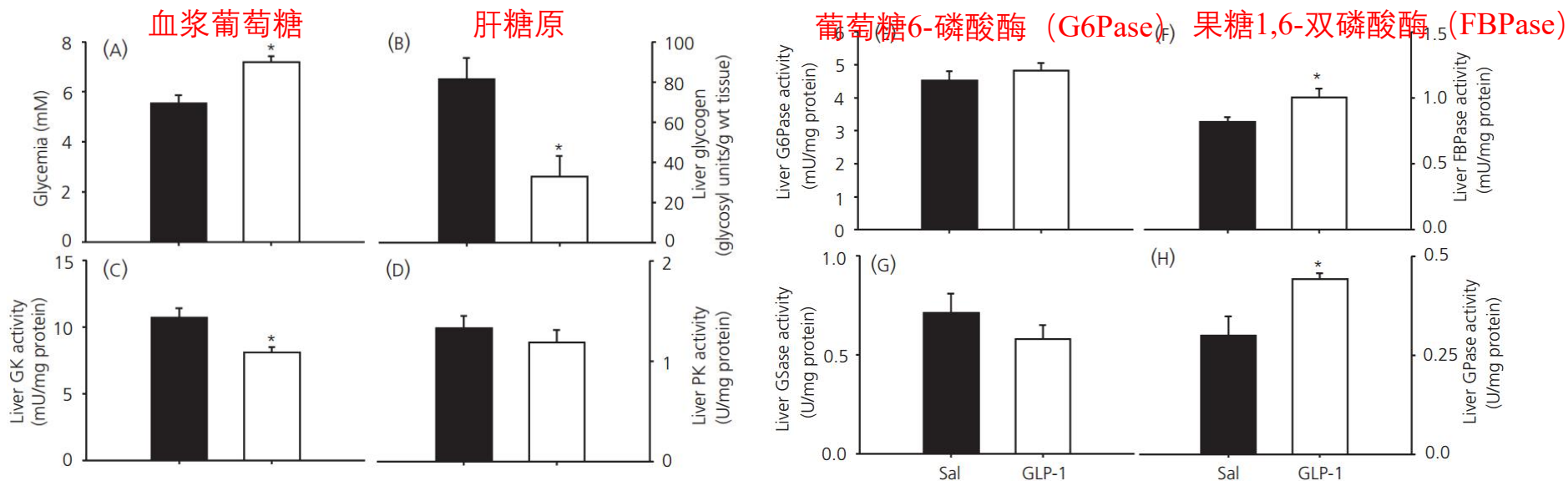


下丘脑和后脑中的酶活性和葡萄糖感知相关基因的变化。在下丘脑中，上调GK和PK活性和糖原水平，而在后脑中，GK活性降低50%，糖原水平增加（约三倍），PK活性保持不变。在下丘脑中，GLUT2和GK mRNA水平上调，而在后脑中，GK被抑制，GLUT2保持不受影响。然而，在两个脑区，激素治疗减少KATP通道的组分（Kir6.x-like and SUR-like）基因的表达。

# Peripheral Signals——The GI-Tract (GLP-1)

I.C.V.—GLP-1

## 外周信号



葡萄糖激酶 (GK) 丙酮酸激酶 (PK)

糖原合成酶 (GSase) 糖原磷酸化酶 (GPase)

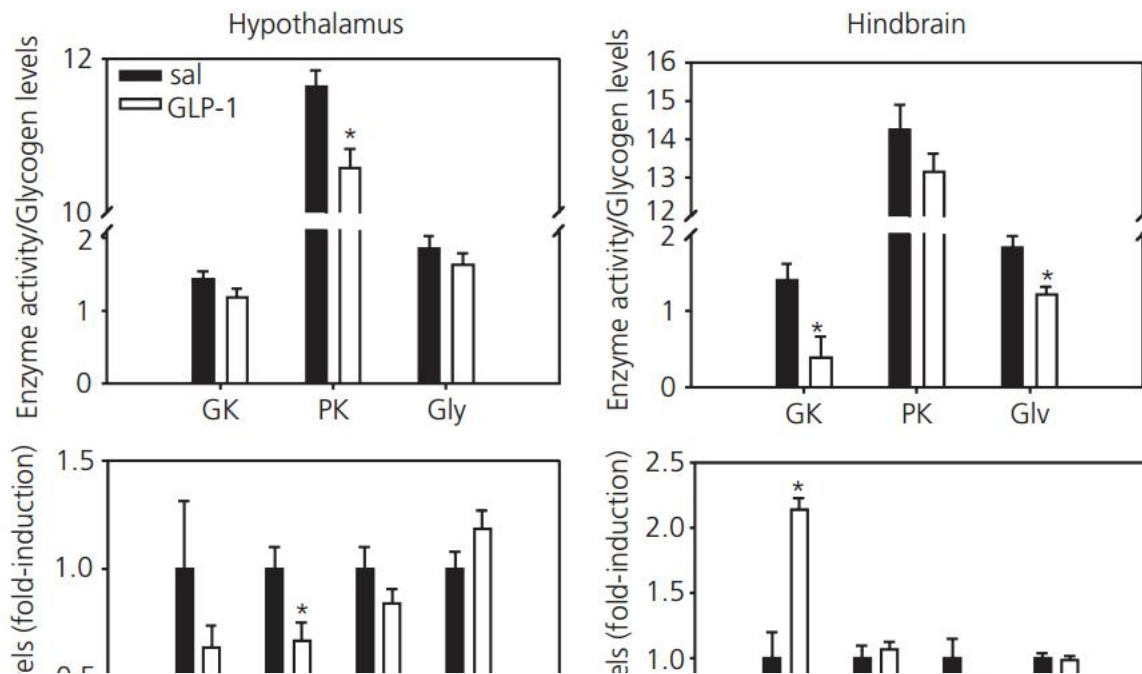
血浆葡萄糖、果糖1,6-双磷酸酶 (FBPase)、糖原磷酸化酶 (GPase) 活性升高；  
肝糖原水平活性、葡萄糖激酶 (GK) 活性下降；丙酮酸激酶 (PK)、葡萄糖6-  
磷酸酶 (G6Pase)、糖原合成酶 (GSase) 活性不变。



# Peripheral Signals — The GI-Tract (GLP-1)

I.C.V. —GLP-1

## 外周信号



下丘脑和后脑中的酶活性和葡萄糖感知相关基因的变化。在下丘脑中，下调PK活性，而在后脑中，GK活性和糖原水平降低，PK活性保持不变。在下丘脑中，GK mRNA水平下调，而在后脑中，GLUT2上调（注：图中还显示了其他基因如Glu2, R-lik, U2, Kir6.x-like, SUR-like的变化）。

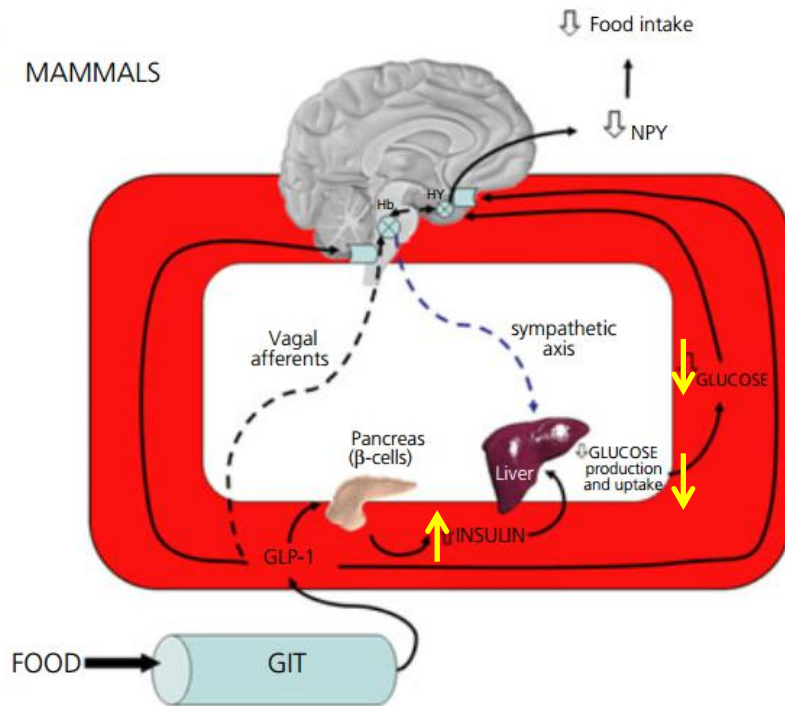
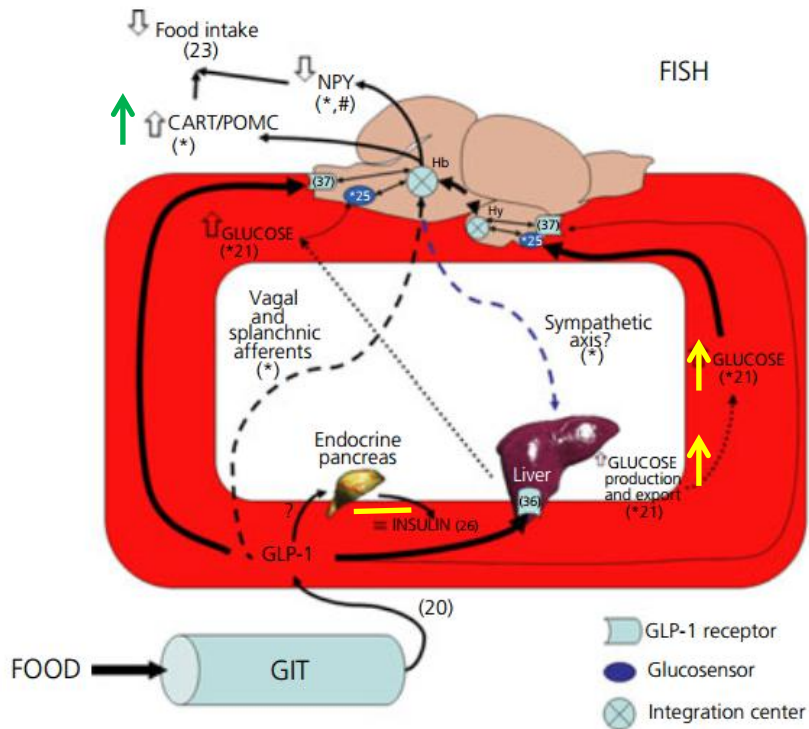
## 外周信号

	<i>In vivo</i>		<i>In vitro</i>		
	i.p.	i.c.v.	0.1 nM	1 nM	10 nM
Hypothalamus					
NPY	+1.60*	+1.08	-1.37 <sup>*a</sup>	-2.49 <sup>*b</sup>	-1.35 <sup>ab</sup>
CART	+1.09	-1.35	+1.29 <sup>a</sup>	-1.58 <sup>b</sup>	+1.12 <sup>ab</sup>
POMC	+1.97*	-1.56*	+1.98*	+1.37	+2.45*
Hindbrain					
NPY	-11.11*	+1.73*	+1.07	-2.36*	+2.46*
CART	+1.90*	+1.60*	+1.96*	+2.31*	-1.48
POMC	-3.72*	+2.56*	+3.74 <sup>*a</sup>	-1.87 <sup>b</sup>	+1.11 <sup>b</sup>

能量平衡相关的神经肽mRNA水平。i.p. 下丘脑NPY和POMC 上调，但在后脑中下调。仅后脑CART受GLP-1的影响，其表达比盐水注射组增加1.9倍。i.c.v.，仅POMC基因表达减少。在后脑中，所有的肽水平增加。在体外观察到的变化是可变的。体外培养实验，在下丘脑，NPY mRNA水平下调，而CART和POMC基因表达增加。在后脑中，GLP-1（尤其是在较高浓度）上调NPY mRNA水平，0.1和1 nM GLP-1浓度，CART表达增加，POMC表达仅受较低GLP-1浓度的影响。

# Peripheral Signals — The GI-Tract (GLP-1)

## 外周信号



## Peripheral Signals——The GI-Tract (GLP-1)

### 外周信号

关于虹鳟的这篇文章提供了存在GLP-1的肠-脑轴的证据。值得注意的是，在鱼类中，GLP-1与其他脊椎动物（即高血糖）是相反的。本文证明，GLP-1使鱼类产生高血糖主要是通过直接激活肝糖原分解和糖异生。GLP-1引起的下丘脑的变化与葡萄糖传感器对血糖升高的应答有关，说明GLP-1**主要作用是调节葡萄糖稳态，而不是调控摄食**。GLP-1在后脑中的作用可能通过GLP-1R和/或迷走神经/内脏传入神经而发生，因此与能量平衡调控相关的代谢参数的改变，可能介导GLP-1诱导的摄食抑制。

事实上，鱼类GLP-1与其他脊椎动物在对葡萄糖稳态方面的作用是**相反**的，但在调控摄食方面的作用是**类似**的，这可能与GLP-1R的进化有关，这表明GLP-1对代谢的作用可能是进化的，而抑制食欲的作用则是保守的。最后，值得注意的是，GLP-1不能作为鱼类中的肠促胰岛素。因此，在葡萄糖负荷后或饲喂高碳水化合物饮食后，在这些物种中观察到的高血糖被认为胰岛素分泌量不足有关，这可能与鱼类GLP-1缺乏肠促胰岛素功能有关。

## 小结

对于哺乳动物的研究已经使我们形成了对脊椎动物食欲和体重的内分泌调控的理解，并提供了涉及中枢（脑）和外周信号通路以及环境线索的基础脊椎动物模型。下丘脑在摄食调控中具有重要作用，但脑的其余部分也参与其中。对大量的关键神经肽、激素及其在食欲调控中的特异性作用的研究持续在进行中。

基于激素的内分泌信号可分为两类：促进食欲的和抑制食欲的。外周信号起源于胃肠道、肝脏、脂肪组织和其他组织，通过内分泌和神经内分泌作用到达下丘脑。尽管一些关键模式硬骨鱼类（主要是斑马鱼和金鱼）中已经描述了哺乳动物一样的内分泌调控网络和机制，但是鱼类作为一个群体，我们对鱼类中这些系统还知之甚少。

# 小结

表 1 食欲调节因子

Table 1 Appetite regulation factors

位置	食欲促进因子	食抑制欲因子
Positions	Appetitive factors	Appetite-suppressing factors
中枢神经系统 Central nervous system	黑色素浓缩激素 (MCH)、生长激素释放因子 (GHRF)、神经肽 Y (NPY)、野鼠相关蛋白 (AgRP)、食欲肽 A (orexin A)、食欲肽 B (orexin B)、内源性大麻素 (endocannabinoids)、促生长激素神经肽 (galanin)、内源性阿片样物质 (endogenous opioids)	可卡因及安非他明调节的转录因子 (CART)、黑皮质素 (melanocortin)、阿片黑素促皮质素原 (POMC)、胰高血糖素样肽-I (GLP-I)、促肾上腺皮质激素释放因子 (CRF)、 $\alpha$ -促黑素细胞激素 ( $\alpha$ -MSH)、血清素 (serotonin)、神经降压素 (NT)、促甲状腺激素释放激素 (TRH)
外周神经系统 Peripheral nervous system	饥饿素 (ghrelin)、葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (GIP)	瘦素 (leptin)、胆囊收缩素 (CCK)、肽 YY (PYY)、胰多肽 (PP)、胃泌酸调节素 (OXM)、胰岛素 (insulin)

## 小结

鱼类包括超过30000种，它们的生态位和生境以及生活史适应和在生命阶段和摄食行为之间的转换（变迁，过渡）有很大的变化性。

由于在进化中，经历了全基因组复制（whole-genome duplication (WGD) events），存在重复的同源基因，常常有两种或者两种以上的同源基因，发挥相同、相似或不同的作用。

因此，食欲在不同物种之间或者同一物种（个体变异）中存在非常大的变化，这些变化和不同也正是研究感兴趣的地方。



公司昵称  
Company nickname

# 谢谢大家的观看

 汇报人：闫潇  日期：2018.5.26