



科曼（左）和弗里德曼（右）

## 瘦素成就传奇 的科曼和弗里德曼

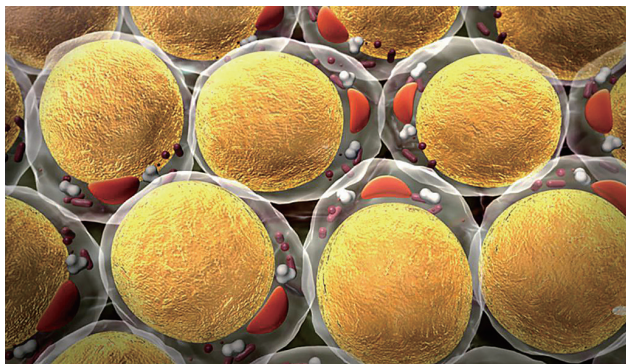
撰文·供图 吴志强（芜湖市第十二中学）

当下社会崇尚“纤瘦美”，任何与“脂肪”有关的物质仿佛都成了不好的东西。实际上，身体内的各种物质各司其职，即使被很多人厌恶的脂肪，也在人体的正常运作中扮演着重要角色。脂肪层能够保护脏器，维持体温，乃至在免疫过程中也发挥着重要的作用。有研究成果指出，分化中的皮下脂肪组织能够分泌一种抗菌肽并杀死金黄色葡萄球菌——那些可能分布在我们的皮肤上并引起病变的不速之客。但不可否认的是，肥胖是由于机体脂类代谢紊乱而引起的一种脂肪堆积过多的表现，可引发多种疾病的发生，严重影响着现代人的生活质量。

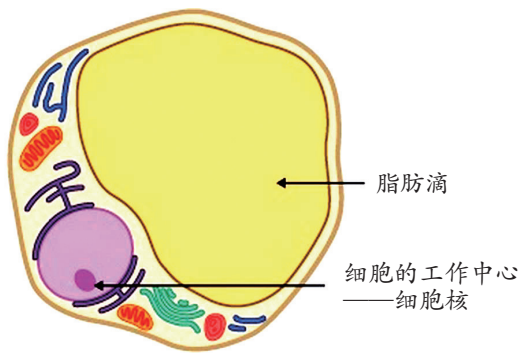
有关肥胖的科学研究是在50多年前悄然开始的，若干有名、无名的科学家为此付出了极大的心血，尤其科曼和弗里德曼的研究奠定了今日肥胖研究的根基。回顾那段研究历史的人和事，可以让我们对肥胖和科学都获得更加深刻的认识。

### 脂肪与肥胖的关系

肥胖的基本特征是脂肪组织增多，而脂肪细胞的体积和数目是脂肪组织重量的主要决定因素。在此基础上，可以把肥胖分为两种类型：增殖型肥胖和肥大型肥胖。因脂肪细胞数目增多而发生的肥胖称为增殖型肥



脂肪细胞，黄色部分为脂肪滴



脂肪细胞

胖，以脂肪细胞体积增大而发生的肥胖称为肥大型肥胖。一般来说，成年期发生的肥胖多为肥大型，青春期、幼儿期发生的肥胖多为增殖型。

以往的研究证明，成熟脂肪细胞内的脂肪含量对于体内脂肪组织的多少很重要。换句话说，肥胖者之所以胖，很大程度上是因为他们体内的脂肪细胞更“胖”、体积更大，含有更多油脂。那跟数量就一点关系也没有吗？瑞典的斯波尔丁(Kirsty Spalding)博士曾经和她的团队数年来致力于脂肪细胞的研究，他们的研究成果已经发表在《自然》上。斯波尔丁收集了一些人的体内脂肪含量及脂肪细胞体积的数据，并建立了模型。假如脂肪细胞体积是唯一的决定性因素，那么脂肪含量与脂肪细胞体积之间应该呈线性关系；但结果是，这两者之间确实相关，可并非线性关系。据此，斯波尔丁提出，一个人体内脂肪量的多少，不仅仅与脂肪细胞的“质”（即含有多少油脂）有关，脂肪细胞的“量”也至少起着一定的作用。

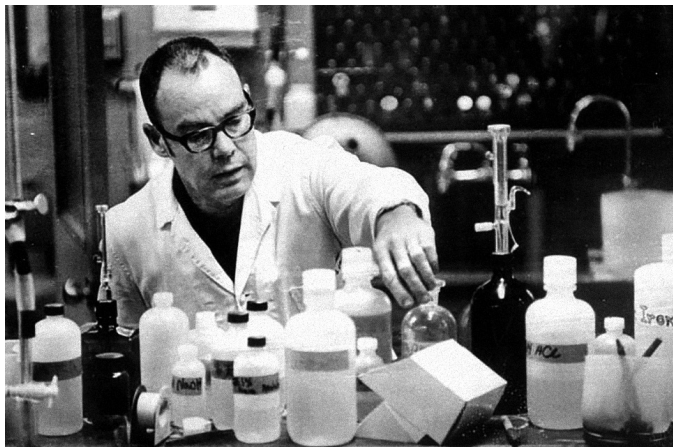
尽管脂肪细胞肥大是导致肥胖的重要因素，但真正决定成年人脂肪组织重量的是脂肪细胞数目。从这个角度看，控制脂肪细胞数目的增加，才能取得良好的减肥效果。目前认为，规律的体育锻炼和控制饮食仍然是控制肥胖的两个最基础的手段。但对于以脂肪细胞数目增多为特征的增殖型肥胖者而

言，单纯的运动减肥效果非常有限，因为脂肪细胞的最终数目是在青少年时期形成的，成年后脂肪细胞数目保持相对恒定。目前尚缺乏肥胖治疗的有效手段，因此探索肥胖的发生机制并寻找新的治疗药物具有十分重要的意义，瘦素的发现无疑是肥胖研究领域的一项重大突破。

### 天才科曼“连体实验”预测食欲抑制因子的存在

道格·科曼(Douglas Coleman)1958年从美国威斯康星大学博士毕业后，进入杰克逊实验室做临时工。杰克逊实验室以小鼠遗传资源闻名于世，从1929年建立就致力于发展标准化小鼠遗传学模型。科曼在一次

实验室里的科曼



实验中，偶然发现两种体型异常肥硕的黑色小老鼠，起名叫ob（肥胖）和db（糖尿病）。两种小鼠体重可长到普通老鼠的三倍，有着极其肥大的脂肪储备，像人类肥胖症患者一样有短命、高血糖等问题。

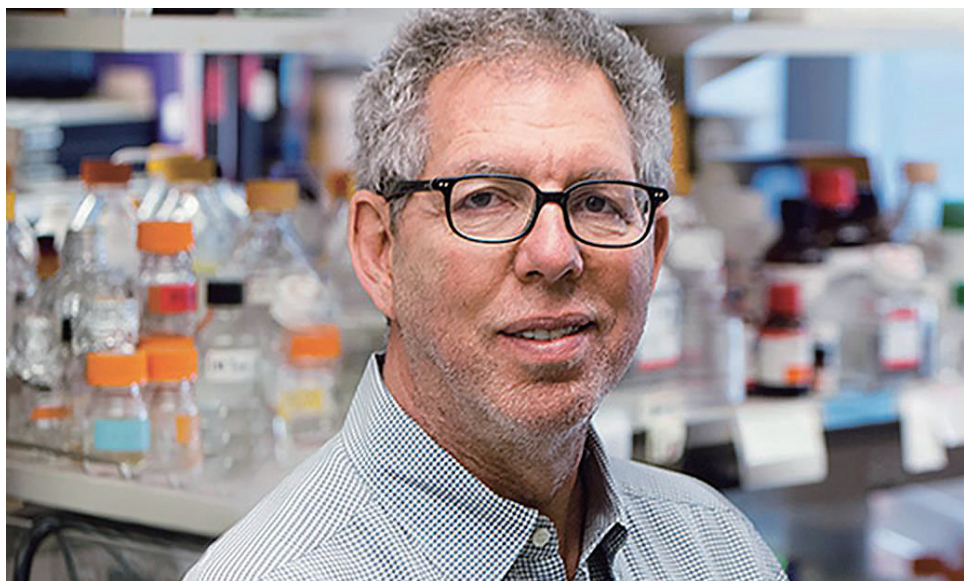
1973年，科曼利用小鼠联体实验，将两只小鼠从腹侧面进行联体，通过精巧的三组实验，科曼发现ob与db小鼠虽然表现相似，但发病原因大不相同。首先，正常小鼠与ob小鼠联体后，正常小鼠的食欲无大的改变，而ob小鼠的食欲则明显下降，体重也随之下降到正常；但将正常小鼠或ob小鼠与db小鼠联体后，其食欲却会直线下降，直至几乎不进食的程度。若不进行人工干预，最终可导致正常小鼠或ob小鼠饥饿而死，而db小鼠则没有明显改变。科曼据此推测，小鼠体内应该存在一种神秘的食欲抑制因子以及识别该因子的受体，这才能引起食欲抑制这个生物学效应。ob小鼠缺乏识别该因子的受体，而db小鼠的食欲抑制因子异常。当ob小鼠获得这种受体后，食欲下降；若从db小鼠获得过多的食欲抑制因子后，甚至会把自己饿死。这个实验结果，为肥胖研究深入到分子层次指出了一条重要道路。在后来的十几年时

间里，科曼利用各种生物化学的方法，试图发现这种假想中的食欲抑制因子，但直到1993年科曼退休，也未获得成功。

### 弗里德曼经过8年探索终于找到瘦素

1954年7月20日，弗里德曼（Jeffrey Friedman）出生于美国佛罗里达州的奥兰多市。1971年，弗里德曼从休利特高中毕业，进入纽约伦斯勒理工学院学习。弗里德曼毕业后又开始在美国联合大学纽约奥尔巴尼医学院继续学习。他先后在奥尔巴尼医学院获得了2个住院实习的临床锻炼机会。在1980年，他又在康奈尔大学医学院进行一年的学习。弗里德曼最初所学专业为内科，重点在肠胃病学，然而在医学院学习和后来医院实习期间，他还参与了一定量的科学研究，如饮食中食盐含量对血压的调节作用。这些经验使弗里德曼逐渐对科研产生了浓厚兴趣。同时，在医学院时的一位导师认为弗里德曼拥有科研资质，并建议他去基础科学实验室进行相关的培训。随后，弗里德曼进入洛克菲勒大学进行博士后训练。

1986年，弗里德曼完成博士后研究并



实验室里的弗里德曼

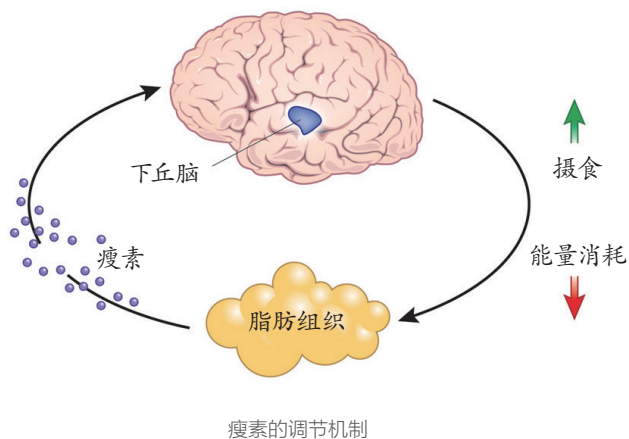
留在洛克菲勒大学担任助理教授，建立了自己的实验室，开始系统寻找导致ob/ob小鼠肥胖的突变基因。在随后的8年时间中，弗里德曼坚持不懈地对这个问题进行探索，在经历了多次失败后终于在1994年5月8日从小鼠第6号染色体上寻找到突变的基因并成功将其克隆。此后证明该基因突变与小鼠肥胖发生相关，将其称为ob基因。该结果在年底的《自然》杂志上刊登，被认为是脂肪代谢研究领域中的一个突破。它把体重调节的研究引入到分子生物学的时代，进一步完善和发展肥胖医学的相关理论，充实人们对于肥胖等能量失调机理的认识。

随后科学家展开了对瘦素及生理机制的全面深入研究。在英国一位极度超重的病人体内鉴定出瘦素的基因突变，当给这名患者注射瘦素后可显著减少食物摄取，从而减轻体重，这说明小鼠瘦素调节机制同样适用于人类。后来又在一些肥胖人群中鉴定出瘦素基因突变，进一步说明瘦素也可抑制人的体重增加。

### 瘦素不只是一种简单的减肥药

弗里德曼虽然在二期临床研究发现瘦素对某些肥胖症患者有用，但二期扩大的临床实践证明，瘦素的作用和安慰剂没有差别。临床实践说明，大多数人的肥胖都和瘦素的分泌无关，只有极少数遗传性肥胖患者(目前为止仅发现十多个病例)，补充瘦素后效果显著。而到目前为止，也几乎没有研究人员发现，肥胖症患者的瘦素受体有什么缺陷(仅发现1例)。

人们遗憾地发现瘦素及瘦素受体的基因突变在肥胖人群中非常罕见，并且对未发生瘦素突变的肥胖病人注射瘦素无法实现减轻体重的目的。此外许多肥胖病人体内拥有大量瘦素但仍无法抑制饮食和减轻体重，因此需要深入研究大多数肥胖病人对



瘦素抵抗的分子机制。弗里德曼实验室发现，原本以为肥胖动物会减少瘦素的产生，但是拥有肥胖倾向的动物却增加了瘦素产生，从而满足了对食物摄取的需求。这项发现改变了人们对肥胖发生机制的理解，意识到拥有瘦素抵抗的肥胖人群可通过开发增强瘦素反应的化合物来实现治疗目的。

瘦素虽然不是治疗肥胖的灵丹妙药，但自其发现以来，研究文献已累计数千篇之多。瘦素受体在大脑脉络丛、下丘脑、肝脏、胰脏、肺脏及肾脏等多个部位均有发现，这也暗示着瘦素的作用远远不止调节体重那么简单。广泛研究还发现，瘦素不仅参与了食物摄取调节，而且还在生殖、代谢，以及其他内分泌系统甚至免疫系统也发挥了重要作用。目前瘦素已被用于治疗多种瘦素含量过低引发的疾病，如部分类型的糖尿病和下丘脑闭经等。其中下丘脑闭经是女性不育最常见原因之一，瘦素治疗可显著恢复这些病人的生殖功能。

虽然瘦素分子还有很多机制尚未被挖掘，但这并不能否定科曼和弗里德曼所做的努力和贡献，他们仍然是生物科学史上的传奇人物。

(责编 桑新华)