

• 前沿荟萃 •

基底体相关蛋白复合体在儿童肥胖及其代谢性疾病中的作用机制

詹舒敏, 傅君芬

浙江大学医学院附属儿童医院, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 浙江 杭州 310051

摘要: 基底体相关蛋白复合体(BBSome)是一种由 8 种 Bardet-Biedl 综合征(BBS)蛋白组成的复合物,参与纤毛功能。BBSome 已成为能量平衡的重要调节器,与肥胖、2 型糖尿病和非酒精性脂肪肝等代谢性疾病密切相关。研究表明, BBSome 在中枢能量代谢、脂肪酸代谢、葡萄糖稳态、瘦素受体运输等过程中起重要作用。尽管大部分研究集中在成年模型上,但儿童期的 BBS 症状同样严重,未来应加强对幼年期代谢性疾病的研究,以揭示 BBSome 在代谢调节中的复杂角色。

关键词: 基底体相关蛋白复合体; Bardet-Biedl 综合征; 纤毛; 儿童肥胖; 代谢性疾病

中图分类号: R179 文献标识码: A 文章编号: 1008-6579(2025)10-1066-04 doi:10.11852/zgetbjzz2025-0283

Mechanisms of Bardet-Biedl syndrome protein complex in childhood obesity and associated metabolic diseases

ZHAN Shumin, FU Junfen

Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, National Clinical Research Center for

Child Health, Hangzhou, Zhejiang 310051, China

Corresponding author: FU Junfen, E-mail: fjf68@zju.edu.cn

Abstract: Bardet-Biedl syndrome protein complex (BBSome) is a complex composed of eight proteins associated with Bardet-Biedl syndrome (BBS) that plays a crucial role in ciliary function. It has emerged as an important regulator of energy balance and is closely linked to metabolic diseases such as obesity, type 2 diabetes, and non-alcoholic fatty liver disease. Research indicates that BBSome is involved in central energy metabolism, fatty acid metabolism, glucose homeostasis, and the transport of leptin receptors. While most studies have focused on adult models, the symptoms of BBS can be severe in childhood as well. Future research should enhance the understanding of metabolic diseases in early life to elucidate the complex role of BBSome in metabolic regulation.

Keywords: Bardet-Biedl syndrome protein complex; Bardet-Biedl syndrome; cilia; childhood obesity; metabolic diseases

基底体相关蛋白复合体(Bardet-Biedl syndrome protein complex, BBSome)是由多种与 Bardet-Biedl 综合征(Bardet-Biedl syndrome, BBS)相关的蛋白质组成的多亚基复合物。BBSome 在细胞生物学中主要与初级纤毛的形成和功能密切相关,负责调控蛋白质和信号分子的纤毛内运输(intraflagellar transport, IFT)。BBSome 在许多不同细胞类型和器官中的广泛功能有助于解释其相关多系统疾病的发病机制。本文聚焦于 BBSome 的功能及其与肥胖和相关代谢性疾病的关系,探讨其在纤毛功能中的重要作用,并讨论 BBSome 功能缺失如何影响能量稳态过程,可能导致肥胖、糖尿病等代谢

性疾病的发生。

1 BBSome 的基本结构与功能

Bardet-Biedl 综合征(OMIM 209900)是一种罕见的常染色体隐性非运动性纤毛功能障碍疾病,其特征包括视网膜营养不良、肥胖、多指/趾畸形、肾脏结构和功能异常以及学习障碍,全球发病率约为 1:13 500~1:100 000^[1-2]。BBSome 的发现是由与 BBS 表型相关的基因鉴定所驱动的。其中,8 种 BBS 蛋白(BBS1、BBS2、BBS4、BBS5、BBS7、BBS8、BBS9 和 BBS18)形成了八聚体蛋白复合物 BBSome,而 BBS6、BBS10 和 BBS12 则形成伴侣蛋

基金项目:国家重点研发计划(2021YFC2701900);浙江省“尖兵”“领雁”研发攻关计划(2023C03047);国家自然科学基金(82370863)

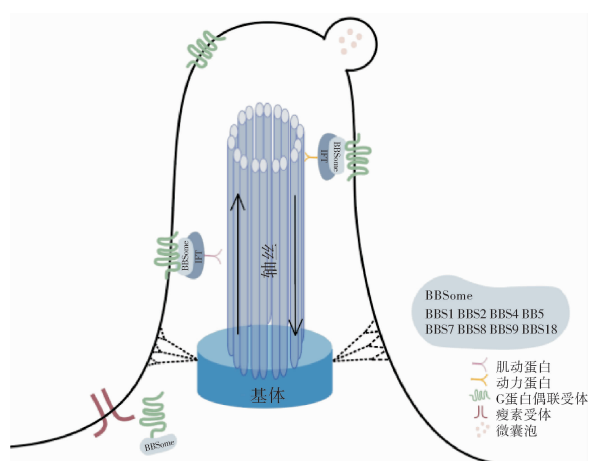
作者简介:詹舒敏(1992—),女,博士,主要研究方向为儿童肥胖和生长发育。

通信作者:傅君芬, E-mail: fjf68@zju.edu.cn

白复合物,能够促进 BBSome 的组装^[3]。此外, BBS3 是一种鸟苷三磷酸(guanosine triphosphate, GTP)酶,能够调节 BBSome 的进入和离开纤毛^[4]。

BBSome 在纤毛中的功能至关重要。纤毛是从真核细胞基体凸起的膜结构,在细胞信号传导和物质运输中发挥重要作用。根据功能的不同,纤毛可分为运动纤毛(常见于呼吸道上皮细胞和输卵管)和不动纤毛(也称为初级纤毛,遍布全身)。BBSome 主要分布并发挥作用于初级纤毛,负责感知外部信号和促进细胞间通信。

BBSome 通过顺行 IFT 运输进入纤毛,在纤毛基部装载并向顶端移动。到达顶端后,BBSome 会重塑并装载到逆行 IFT 上以离开纤毛。见图 1。在这一双向运输过程中,BBSome 连接 IFT 与纤毛的跨膜信号蛋白,帮助维持纤毛内的蛋白质稳态^[5]。在哺乳动物和线虫的纤毛中,BBSome 与 IFT 复合物通常以 1:1 的比例相互作用,BBSome 的突变会导致纤毛变短^[6]。



注:显示 BBSome 在 IFT 双向运输中的动态定位。

图 1 初级纤毛结构示意图

Fig. 1 Schematic diagram of primary cilia structure

除了在纤毛功能中的作用,BBSome 还参与多种细胞内过程,包括调节细胞内囊泡运输、细胞骨架动力学、基因表达以及细胞和细胞器的稳态。具体而言,BBSome 对于多种受体和膜蛋白的质膜定位是必需的,包括瘦素受体(leptin receptor, LepR)^[7]、Notch 受体^[8]、胰岛素受体^[9]等。

2 BBSome 异常与儿童代谢性疾病

BBS 患者通常伴随多种代谢异常,包括肥胖、2 型糖尿病和非酒精性脂肪肝等^[10]。值得注意的是,即使在非 BBS 个体中,BBS 基因的变异也已被证明会影响这些代谢疾病,进一步强调了 BBS 蛋白在代谢调节中的重要性。由于纤毛广泛分布于各个系统

和器官,针对不同类型代谢异常的研究为研究者理解 BBSome 在代谢调节中的作用提供了多角度的视野。

2.1 BBSome 在中枢能量代谢中的作用 BBSome 在中枢能量代谢中发挥关键作用^[11]。在促阿片-黑素细胞皮质素原(pro-opiomelanocortin, POMC)或刺鼠肽基因相关蛋白(agouti-related peptide, AgRP)神经元中的靶向破坏 BBSome 会增加体重和脂肪含量。研究表明,POMC 神经元中缺乏 *Bbs1* 基因的小鼠出现暴食症和肥胖^[12],说明 POMC 神经元和 AgRP 神经元对能量稳态的控制需要完整的 BBSome。在下丘脑腹内侧区类固醇生成因子 1(steroidogenic factor 1, SF1)神经元中特异性敲除 *Bbs1* 基因,会导致交感神经系统活动降低,从而减少能量消耗^[13]。此外,一系列与肥胖相关的位点被证实与下丘脑纤毛有关,腺苷酸环化酶 3(adenylate cyclase 3, ADCY3)被认为是神经元中纤毛的标记,而黑皮质素-4 受体(melanocortin 4 receptor, MC4R)被发现特异性地位于小鼠下丘脑室旁核的初级纤毛上^[14]。这些发现不仅揭示了 BBSome 通过调控下丘脑神经元纤毛信号传导维持能量稳态的核心作用,更为儿童早发型肥胖和暴食症提供了潜在的分子靶点——靶向修复 BBSome 依赖性信号通路或可逆转代谢失衡。

上述中枢能量调控机制的异常可能部分归因于 BBSome 对关键代谢信号受体的运输功能缺陷。其中,BBSome 通过调控 LepR 的膜定位,在瘦素信号通路中发挥关键作用。研究表明,BBS1 与 LepR 存在直接物理互作,并通过介导其向质膜的运输维持瘦素敏感性^[15]。在 *Bbs1* 突变小鼠中,Bbs1 与 LepR 的互作能力显著减弱^[16],导致 LepR 在神经元膜表面的定位异常,进而引发瘦素抵抗。这种受体运输缺陷不仅破坏了瘦素对下丘脑神经回路(如弓状核 POMC/AgRP 神经元)的调控^[17],还通过改变摄食行为和能量代谢平衡,加剧肥胖表型。

2.2 BBSome 在脂肪酸代谢中的作用 BBSome 在脂肪酸代谢中发挥着重要作用,其缺失可能导致代谢紊乱。通过对野生型和 *Bbs1* 突变斑马鱼光感受器外节的蛋白质组学与脂质组学分析发现,突变体外节中胆固醇及参与脂质稳态的蛋白质显著富集,提示 BBSome 在调节外节脂质稳态中具有关键作用^[18]。此外,在培养的脂肪细胞中,*Bbs4* 基因失活通过加速细胞分裂和异常分化,促进脂肪生成与堆积;而在游离脂肪酸刺激下,*Bbs4* 沉默的细胞表现出甘油三酯过度累积^[19]。这些发现提示,BBSome

可能通过双重机制驱动肥胖:一方面破坏中枢食欲调控,另一方面直接增强外周脂肪组织的脂质合成与储存能力,二者协同加剧代谢紊乱。

2.3 BBSome 在调节肝脏糖脂代谢中的作用 肝脏在调节葡萄糖稳态方面发挥着重要作用,能够快速适应血糖浓度的变化。因此,肝细胞中 BBSome 的缺乏会导致体重增加和肥胖,这与血糖稳态受损和胰岛素抵抗有关。在小鼠实验中,内皮特异性缺失 BBSome 导致小鼠肥胖和肝脂肪变性^[20],进一步证明了其对肝脏脂肪代谢的影响。在缺乏 BBSome 的小鼠中,体重增加与胰岛素受体表面表达减少直接相关,同时伴随葡萄糖处理能力下降和胰岛素敏感性受损。此外,肝脏特异性敲除 *Bbs1* 基因会阻碍胰岛素受体的运输,造成线粒体功能障碍和胰岛素受体的错误定位^[21]。肝脏 BBSome 的功能缺失不仅导致胰岛素受体运输障碍,还可能通过线粒体功能障碍引发全身性能量代谢代偿失调,这为解释 BBS 患者中糖尿病与肥胖的共现提供了新的机制视角。

2.4 BBSome 通过炎症与信号通路间接参与代谢性疾病 BBSome 的缺失可能通过诱发内皮功能障碍和炎症反应激活,间接参与脂肪肝的发病机制。因此,BBSome 缺失引发的内皮功能障碍与炎症级联反应,可能通过破坏肝脏微环境稳态,促进脂质异位沉积和胰岛素抵抗,最终加速脂肪肝的病理进程。与此同时,G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR)通过激活下游信号通路,调控食欲、能量消耗及脂肪储存等生理过程。不同类别的 GPCR 通过多种器官和组织细胞类型的协同作用,控制能量稳态和食欲,包括下丘脑弓状核中的神经元、胰岛细胞和脂肪组织前体细胞^[22-23]。此外,BBSome 在 Hedgehog 信号通路中发挥重要作用,通过正常的纤毛运输影响 Patched 和 Smoothened 的功能,进而间接参与肥胖的发生。

3 BBSome 缺陷与儿童肥胖的潜在关联机制

临床观察显示,BBS 患者中肥胖表型常在儿童早期(2~5 岁)显著呈现,且伴随胰岛素抵抗与脂代谢异常,这与非 BBS 相关肥胖(如单纯性肥胖)的发病年龄较晚形成对比^[24]。结合 BBSome 在中枢能量代谢中发挥的能量感知作用,推测其缺陷可能通过干扰发育关键期(如婴儿期至青春期)的代谢调控通路(如下丘脑纤毛信号成熟),驱动早期代谢失衡。值得注意的是,尽管儿童期代谢系统具有较高的可塑性,但 BBSome 缺失可能导致脂肪细胞分化异常与肝脏糖脂代谢代偿失调,最终随年龄增长引发不

可逆的代谢紊乱。

尽管 BBS 为常染色体隐性遗传病,但母体代谢环境可能通过表观遗传机制影响胎儿 BBSome 功能。母亲孕期异常可能通过表观修饰(如 DNA 甲基化、组蛋白乙酰化)调控胎儿 BBS 基因表达,或母体肥胖导致胎盘纤毛功能异常,间接干扰胎儿下丘脑发育中的 BBSome 依赖性信号。此外,父系精子小 RNA 已被证实可跨代传递代谢紊乱表型,但其是否通过调控 BBSome 相关基因(如 *BBS1/BBS4*)的表达或修饰尚需进一步验证。

4 展望

随着对 BBSome 功能的深入研究,人们逐渐认识到其在细胞信号传导和代谢调节中的关键作用。BBSome 不仅参与初级纤毛的结构维护和信号传递,还在囊泡运输、基因表达等多个细胞内过程发挥重要功能。近年来的研究表明,BBSome 的异常与多种代谢性疾病密切相关,这可能与其在调节能量平衡和细胞代谢中的功能缺失密切相关。

未来的研究方向包括解析 BBSome 缺失神经元的基因表达谱,揭示其如何影响食欲调控网络、通过特异性激活/抑制 BBSome 缺陷的不同细胞类型可模拟或逆转代谢表型的研究等。尽管目前的研究主要集中在成年病人和成年动物模型上,考虑到 BBS 患者在儿童期即可能表现出严重的疾病表型,亟需加强对幼年期和儿童期病变机制的关注,尤其是在肥胖及代谢性疾病的分子基础方面。未来,深入了解 BBSome 如何影响代谢过程不仅有助于深入理解疾病的发病机制,还可能为早期干预和治疗提供新的思路。

参考文献

- [1] Chandra B, Tung ML, Hsu Y, et al. Retinal ciliopathies through the lens of Bardet-Biedl Syndrome: Past, present and future[J]. Prog Retin Eye Res, 2022, 89: 101035.
- [2] Tian X, Zhao H, Zhou J. Organization, functions, and mechanisms of the BBSome in development, ciliopathies, and beyond[J]. Elife, 2023, 12: e87623.
- [3] Zhong BH, Nie N, Dong M. Molecular mechanisms of the obesity associated with Bardet-Biedl syndrome: An update [J]. Obes Rev, 2025, 26(3): e13859.
- [4] Niederlova V, Modrak M, Tsyklauri O, et al. Meta-analysis of genotype-phenotype associations in Bardet-Biedl syndrome uncovers differences among causative genes[J]. Hum Mutat, 2019, 40(11): 2068-2087.
- [5] Sun WY, Xue B, Liu YX, et al. Chlamydomonas LZTFL1 mediates phototaxis via controlling BBSome recruitment to the basal body and its reassembly at the ciliary tip[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2021, 118(35): e2101590118.
- [6] Nachury MV, Loktev AV, Zhang Q, et al. A core complex

- of BBS proteins cooperates with the GTPase Rab8 to promote ciliary membrane biogenesis[J]. *Cell*, 2007, 129(6): 1201-1213.
- [7] Guo DF, Cui H, Zhang Q, et al. The BBSome controls energy homeostasis by mediating the transport of the leptin receptor to the plasma membrane[J]. *PLoS Genet*, 2016, 12(2): e1005890.
- [8] Leitch CC, Lodh S, Prieto-Echagüe V, et al. Basal body proteins regulate Notch signaling through endosomal trafficking[J]. *J Cell Sci*, 2014, 127(Pt 11): 2407-2419.
- [9] Starks RD, Beyer AM, Guo DF, et al. Regulation of insulin receptor trafficking by Bardet Biedl syndrome proteins[J]. *PLoS Genet*, 2015, 11(6): e1005311.
- [10] Nowak-Ciolek M, Ciolek M, Tomaszewska A, et al. Collaborative effort: Managing Bardet-Biedl syndrome in pediatric patients. Case series and a literature review[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15: 1424819.
- [11] DeMars KM, Ross MR, Starr A, et al. Neuronal primary cilia integrate peripheral signals with metabolic drives[J]. *Front Physiol*, 2023, 14: 1150232.
- [12] Guo DF, Lin Z, Wu Y, et al. The BBSome in POMC and AgRP neurons is necessary for body weight regulation and sorting of metabolic receptors[J]. *Diabetes*, 2019, 68(8): 1591-1603.
- [13] Rouabhi M, Guo DF, Morgan DA, et al. BBSome ablation in SF1 neurons causes obesity without comorbidities[J]. *Mol Metab*, 2021, 48: 101211.
- [14] Siljee JE, Wang Y, Bernard AA, et al. Subcellular localization of MC4R with ADCY3 at neuronal primary cilia underlies a common pathway for genetic predisposition to obesity[J]. *Nat Genet*, 2018, 50(2): 180-185.
- [15] Zhao Y, Rahmouni K. BBSome: A new player in hypertension and other cardiovascular risks[J]. *Hypertension*, 2022, 79(2): 303-313.
- [16] Seo S, Guo DF, Bugge K, et al. Requirement of Bardet-Biedl syndrome proteins for leptin receptor signaling[J]. *Hum Mol Genet*, 2009, 18(7): 1323-1331.
- [17] Wang L, Liu Y, Stratigopoulos G, et al. Bardet-Biedl syndrome proteins regulate intracellular signaling and neuronal function in patient-specific iPSC-derived neurons[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(8).
- [18] Masek M, Etard C, Hofmann C, et al. Loss of the Bardet-Biedl protein Bbs1 alters photoreceptor outer segment protein and lipid composition[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1282.
- [19] Aksanov O, Green P, Birk RZ. BBS4 directly affects proliferation and differentiation of adipocytes[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(17): 3381-3392.
- [20] Jiang J, Reho JJ, Bhattarai S, et al. Endothelial BBSome is essential for vascular, metabolic, and retinal functions[J]. *Mol Metab*, 2021, 53: 101308.
- [21] Rouabhi Y, Guo DF, Zhao Y, et al. Metabolic consequences of skeletal muscle-and liver-specific BBSome deficiency[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2023, 325(6): e711-e722.
- [22] Hilgendorf KI. Primary cilia are critical regulators of white adipose tissue expansion[J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 769367.
- [23] Wachten D, Mick DU. Signal transduction in primary cilia-analyzing and manipulating GPCR and second messenger signaling[J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 224: 107836.
- [24] Vourdoumpa A, Paltoglou G, Charmandari E. The genetic basis of childhood obesity: A systematic review[J]. *Nutrients*, 2023, 15(6): 1416.

收稿日期:2025-03-24 修回日期:2025-06-05 本文编辑:王悦

(上接第 1065 页)

- [28] Galdames HA, Torres-Farfan C, Spichiger C, et al. Impact of gestational chronodisruption on fetal cardiac genomics[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 66: 1-11.
- [29] Cissé YM, Russart KLG, Nelson RJ. Parental exposure to dim light at night prior to mating alters offspring adaptive immunity[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 45497.
- [30] Cissé YM, Russart K, Nelson RJ. Exposure to dim light at night prior to conception attenuates offspring innate immune responses[J]. *PLoS One*, 2020, 15(4): 1-12.
- [31] Beníčková M, Gimunová M, Paludo AC. Effect of circadian rhythm and menstrual cycle on physical performance in women: A systematic review[J]. *Front Physiol*, 2024, 15: 1347036.
- [32] Sponholtz TR, Bethea TN, Ruiz-Narváez E A, et al. Night shift work and fecundability in late reproductive-aged African American Women[J]. *J Women's Heal*, 2021, 30(1): 137-144.
- [33] Guan Y, Xu M, Zhang Z, et al. Maternal circadian disruption before pregnancy impairs the ovarian function of female offspring in mice[J]. *Sci Total Environ*, 2023, 865: 161161.
- [34] Méndez-Hernández R, Escobar C, Buijs RM. Suprachiasmatic nucleus-arcuate nucleus axis: Interaction between time and metabolism essential for health[J]. *Obesity*, 2020, 28(Suppl 1): 10-17.
- [35] Speksnijder EM, Bisschop PH, Siegelar SE, et al. Circadian desynchrony and glucose metabolism[J]. *J Pineal Res*, 2024, 76(4): 1-21.
- [36] Strohmaier S, Devore EE, Huang T, et al. Maternal rotating night shift work before pregnancy and offspring stress markers[J]. *Physiol Behav*, 2019, 207: 185-193.
- [37] El-Malkey NF, Aref M, Emam H, et al. Impact of melatonin on full-term fetal brain development and transforming growth factor- β level in a rat model of preeclampsia[J]. *Reprod Sci*, 2021, 28(8): 2278-2291.
- [38] Chao S, Lu J, Li LJ, et al. Maternal obesity may disrupt offspring metabolism by inducing 1 oocyte genome hypermethylation via increased DNMTs[J]. *Elife*, 2024, 13: RP97507.
- [39] Khan Z, El Messiri N, Iqbal E, et al. On the role of epigenetic modifications of HPA axis in posttraumatic stress disorder and resilience[J]. *J Neurophysiol*, 2025, 133(3): 742-759.
- [40] Matijasevich A, Ferraro AA, Fraccolli LA, et al. Maternal distress, DNA methylation, and fetal programming of stress physiology in Brazilian mother-infant pairs[J]. 2023, 65(1): 1-31.

收稿日期:2025-03-20 修回日期:2025-07-09 本文编辑:王悦