

特约综述



我们实验室主要利用各种细胞体外培养和分化模型以及多种转基因小鼠模型, 研究与能量代谢相关的核受体、辅助因子和非编码RNA的生物学功能和调控机制。目前主要研究方向有: 核受体辅助因子对脂代谢的调控作用, 褐色脂肪定向分化的调控机制, 非编码RNA对能量代谢的调控作用。

http://www.nutrition.ac.cn/PI/PI_yingh.asp

褐色脂肪组织研究的最新进展和科学意义

姚旋 张颖 单仕芳 应浩*

(中国科学院营养与代谢重点实验室, 中国科学院上海生命科学研究院营养科学研究所, 上海 200031)

摘要 哺乳动物体内存在着褐色脂肪组织。有别于白色脂肪组织储存能量的功能, 褐色脂肪组织的主要功能是通过产热作用来维持机体的能量代谢平衡。陆续有研究阐明调控褐色脂肪组织分化与能量代谢过程的分子机制, 逐渐揭示了褐色脂肪组织分化与能量代谢过程中涉及的信号通路及转录调控。这不仅让我们更好地理解褐色脂肪组织在能量代谢调控中的重要作用, 而且为基于褐色脂肪组织的肥胖治疗提供了理论依据。本文阐述了近年来研究发现的褐色脂肪组织分化与代谢过程中发挥重要作用的信号通路及转录调控, 并讨论了多种基于针对褐色脂肪组织的肥胖治疗手段的有效性与可行性。

关键词 褐色脂肪; 定向分化; 信号通路; 转录调控; 肥胖治疗

1 褐色脂肪组织

根据功能的不同, 哺乳动物体内的脂肪组织主要分为白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)和褐色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)^[1]。它们分布在身体不同部分, 在细胞形态、分子标记上也不尽相同(表1)。其中WAT能够以甘油三酯的形式储存机体摄取的富余能量, 同时还能作为内分泌器官分泌adipokine (如leptin、adiponectin), 作用于效应器官来调节机体的能量代谢。与WAT不同的是, BAT的作用是通过氧化脂肪酸来产热, 在寒冷环境中维持体温, 或消耗机体摄取的过剩能量, 维持能量平衡。据估计, 如果完全激活, 重量为50 g的BAT就能消耗人体20%的基础代谢能量^[2]。BAT的这一特殊功能与其结构密切相关。BAT由褐色脂肪细胞、丰富的血管和神经组成^[3]。褐色脂肪细胞表面有肾上腺素受体, 细胞内含有大量线粒体。这些线粒体

的内膜上存在一种组织特异性很高的解偶联蛋白UCP1(uncoupling protein 1)。冷刺激能使褐色脂肪细胞膜上的肾上腺素受体被神经突触释放的儿茶酚胺类物质激活, 造成脂肪动员, 激活UCP1。UCP1引起线粒体氧化呼吸的电子传递和ATP产生解耦联作用, 从而降低脂肪酸氧化代谢的产能效率, 大量能量以热能的形式散发, 经过BAT丰富的血管被输送到身体的各个部分^[4]。

褐色脂肪细胞分化的调控机制比较复杂。较早的观点认为两种脂肪细胞有共同的分化来源。2007年, 研究人员通过筛选发现一种被称为PRDM16 (PRD1-BF1-RIZ1 homologous domain containing 16)

中科院百人计划, 科技部973计划 (No.2009CB919000, No.2010CB912500), 国家自然科学基金(No.30970587, No.31070679)和上海市自然科学基金(No.10ZR1435000)资助项目

*通讯作者。Tel: 021-54920247, E-mail: yinghao@sibs.ac.cn

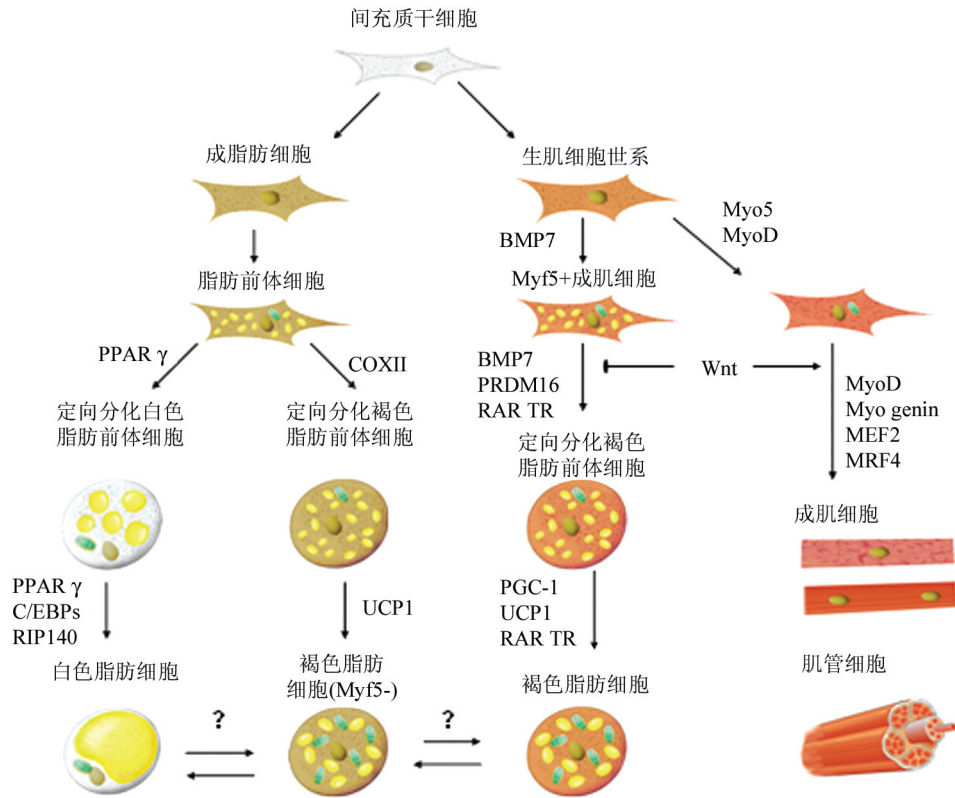


图1 褐色脂肪细胞分化与代谢中的关键调控因子

Fig.1 Key regulators in brown adipocyte differentiation and metabolism

的分子在脂肪细胞分化过程中起到关键的调控作用^[5]。对该分子的进一步研究发现, BAT中的脂肪细胞分化源自Myf5+成肌细胞, 与骨骼肌细胞有共同的分化来源, 而不是来自白色脂肪组织中的前体细胞^[6]。但是, 另一些研究证实, 冷刺激会引起WAT中出现散在的褐色脂肪细胞。这些细胞能够表达UCP1, 却并非由Myf5+的细胞分化而来, 在基因表达与分化调控上与BAT中的细胞也不尽相同。

褐色脂肪细胞由间充质细胞(mesenchymal stem cells, MCS)分化而来, 在胚胎期的早期发育^[7]。研究人员一度认为BAT仅仅在小型哺乳动物和初生的婴儿中存在, 而随着年龄的增长, 成人体内的BAT维持能量平衡的功能逐渐减少甚至消失。2009年相继发表在*New England Journal of Medicine*的几项研究结果改变了这一观点^[8-10]。通过对数以千例PET/CT (positron emission tomography/computerised tomography)扫描样本的分析, 研究人员证实成年人体内也存在具有功能的BAT, 主要分布在锁骨处和重要的血管周围(包括主动脉及其主要分支)^[11]。此外, 研究结果还显示, 人体内BAT的比例与BMI(body mass

index)负相关, 这种现象在年龄较大的个体中尤为明显^[8], 这就暗示BAT的功能在抵抗肥胖中起到一定作用。

通常我们认为, 长期的能量摄入超过机体的消耗能力, 富余的能量就以甘油三酯的形式囤积, 最终导致非遗传性的肥胖。考虑到BAT在维持人体能量平衡方面所起到的作用, 以及如此强大的消耗能量的能力, 研究人员尝试借助激活BAT或者移植BAT的方法来提高肥胖患者的能量消耗水平, 从而达到减肥的目的^[12]。为了不断完善这些方法, 我们需要更加清晰地阐明褐色脂肪细胞分化与代谢的调控机制。以下, 我们将对近年来褐色脂肪研究领域的一些重大进展和突破进行综述和小结(图1)。

2 BAT分化与代谢过程中的主要信号通路

2.1 BMP7 (bone morphogenetic protein 7)

BMP是TGF- β (transforming growth factor- β)超家族中的成员, 是一类功能广泛的生长因子。迄今为止已经发现的BMP超过20个。对BMP信号转导的研究发现, BMP蛋白作为配体首先与其具有丝氨

表1 褐色脂肪组织与白色脂肪组织的比较
Table 1 A comparison between BAT and WAT

	BAT	WAT
生理功能	产热, 消耗能量	储存赋予能量, 内分泌器官
组织分布	肩胛间、脊椎周围、腋下、会阴等	腹部皮下、肾周、腹股沟、性腺、腹膜下
组织形态	褐色(浅粉色到深红色) 血管和血流量丰富 交感神经支配	白色(浅白到深黄) 血管充足 交感和副交感神经支配
显微形态	脂肪细胞呈多边形; 15~60 μm 细胞核位于细胞的中间 脂滴分散在多房室内 线粒体数量多、较大、较圆 组织内细胞种类较单一	脂肪细胞呈多边形或圆形; 25~200 μm 细胞核位于细胞边缘 单一的大脂滴, 占据细胞90%的体积 线粒体较少、较小、较长 组织内细胞种类较多, 包括成纤维细胞和免疫细胞
主要分子标志	UCP1、PRDM16、PGC-1、CIDEA、Deiodinase type II	RIP140、resistin

酸/苏氨酸激酶活性的II型受体(BMP receptor II和ActRIIB)结合, 再招募I型受体(ALK3/BMP receptor I A、ALK6/BMP receptor I B和ALK2/ActRI)后使之磷酸化。磷酸化的I型受体也具有丝氨酸/苏氨酸激酶活性, 它能够招募效应分子Smad1/5/8 (R-Smads), 引起R-Smads蛋白C末端磷酸化。磷酸化的R-Smads与Smad4结合后转运至核内, 在其他转录因子的协同作用下, 形成转录复合物结合到靶基因的调控区域, 调控靶基因的表达^[13]。

BMP家族的不同成员在脂肪细胞生成的过程中具有不同的作用。Tseng等^[14]比较多种BMPs发现, 唯独BMP7能促进褐色脂肪细胞的分化过程中UCP1的表达。BMP7能够强烈激活p38 MAP kinase和它下游的ATF(activating transcription factor)-2, 并通过PGC-1来激活UCP1的表达, 线粒体生成。此外, 如果利用BMP7诱导间充质祖细胞向褐色脂肪细胞系定向分化, 并将这些细胞移植到裸鼠体内, 就可以形成褐色脂肪组织, 并且该组织大部分由褐色脂肪细胞组成。BMP7敲除后, 小鼠胚胎褐色脂肪缺乏, 并且完全不表达UCP1; 而由腺病毒介导的BMP7过表达能显著增加小鼠体内褐色脂肪重量, 引起能量消耗的增加、体重减轻。由此可见, BMP7在褐色脂肪细胞分化过程中发挥着重要的作用。

2.2 Wnt (Wingless-type MMTV integration site family members)

Wnt (Wingless-type)家族的糖蛋白以自分泌和旁分泌的方式调控成年组织的稳态与重建^[15]。WNT家族有超过10个成员^[16]。Wnt蛋白在靶细胞表面与Frizzled(Fz)/low density lipoprotein (LDL) receptor-

related protein (LRP) complex结合。这些受体将信号传递给下游的Dishevelled (Dsh)、glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3)、Axin、Adenomatous Polyposis Coli (APC)和转录调控因子 β -catenin。由GSK-3/APC/Axin组成的复合体参与 β -catenin的蛋白酶体介导的降解, 维持胞浆内 β -catenin在较低水平。当Wnt通路被激活时, 降解途径被抑制, β -catenin在胞浆和细胞核内积累。核内的 β -catenin同lymphoid enhancer-binding factor 1/T cell-specific transcription factor (LEF/TCF)等转录因子相互作用, 从而影响下游转录。该途径被称为Wnt的经典途径^[15]。Wnt信号通路还存在不依赖于 β -catenin的非经典途径^[15]。由于Wnt的经典途径足够影响褐色脂肪细胞^[17], 在此不对非经典途径赘述。

Wnt10a和/或Wnt10b在BAT内表达, 并且随着褐色脂肪细胞的形成表达水平下降, 因而推测二者是褐色脂肪内具有抑制作用的WNT^[18]。Longo等^[17]为了研究Wnt10b在小鼠体内对脂肪细胞形成的影响, 建立了脂肪组织特异表达Wnt10b的转基因小鼠(FABP4-Wnt10b mice)。他们发现FABP4-Wnt10b mice全身脂肪组织发育受阻, 表现为50%左右的脂肪丢失。正常饮食条件下, FABP4-Wnt10b mice能够抵抗高脂饮食导致的肥胖, 葡萄糖耐受能力更强, 胰岛素敏感性更高。但是研究发现BAT的发育受阻, 肩胛间组织外观接近WAT, 但是既不表达BAT的分子标记UCP1, 也不表达WAT的分子标记。处于冷刺激条件下, 这种转基因小鼠也不能够维持核心体温, 也就说明BAT存在功能缺陷^[17,18]。Kang等^[18]进行的体外实验中发现, Wnt10b抑制褐色脂肪细胞分化与

PPAR γ 和C/EBP α 相关,对UCP1的抑制与PGC-1 α 有关。他们还建立了转基因小鼠(UCP1-Wnt10b mice),使Wnt10b处于UCP1的启动子控制下,从而使小鼠BAT特异的过表达Wnt10b。组织切片发现,UCP1-Wnt10b小鼠的肩胛间BAT外观更像WAT,细胞内仅包含单一脂滴。分子水平的检测发现UCP1和PGC-1 α 蛋白水平大幅下降,线粒体生成与代谢受到抑制,而PPAR γ 、C/EBP α 表达水平不变。这些研究都证实增强Wnt通路,能使成熟的褐色脂肪细胞向白色脂肪细胞转化。此外,他们还发现,不论是受到冷刺激的小鼠,还是ob/ob小鼠体内的BAT中,wnt10b与UCP1和PGC-1 α 呈现相反的变化趋势^[18]。总之,Wnt能够抑制褐色脂肪前体细胞的分化;在成熟的细胞中,能够抑制褐色脂肪细胞特征。

2.3 口袋蛋白(pocket protein)

口袋蛋白包括retinoblastoma protein (RB)、p107和p130,它们能够与E2F转录因子家族的蛋白结合,抑制靶基因的转录,从而在调控真核细胞周期方面起到重要作用^[19,20]。pRb是三者中首先被发现能够影响脂肪细胞分化的基因。pRb敲除的小鼠在妊娠期第14天就死亡^[21],因此关于pRb的大多数研究是在体外实验中进行的。对比野生型、Rb^{-/-}和p107^{-/-}p130^{-/-}的embryonic stem (ES) cell向脂肪细胞的定向分化发现,UCP1仅仅在Rb^{-/-}的脂肪细胞内被诱导表达;PGC-1 α 在Rb^{-/-}的细胞中表达水平高于其他三者。通过对小鼠胚胎的MEF (mouse embryonic fibroblast)研究得到了Rb影响脂肪细胞分化过程的信息。Hansen等^[22]发现,与野生型的相比,Rb^{-/-} MEF被诱导分化为脂肪细胞的过程中显示出类似于WAT与BAT的分子标记差异:UCP1只在后者中表达,PGC-1 α 在后者中的表达水平更高,并且两种基因的表达水平和在BAT中相当。电镜观察的结果显示,在pRB缺乏的脂肪细胞中线粒体更多^[22]。那么,pRB是如何影响体外两种脂肪细胞的形成的呢?鉴于Rb^{-/-}细胞周期与野生型无异,pRb并不影响脂肪细胞的周期调控。研究显示,Foxc2是RI α 激活的必需分子,RI α 以其高cAMP亲和性增加cAMP的敏感性。而在分化的早期,cAMP敏感性增加能够提高CREB的活性,进而诱导PGC-1 α 的表达,后者作为辅因子引起UCP1表达量提高、线粒体生成^[1]。在Rb^{-/-}的脂肪细胞分化过程中,Foxc2和RI α 的表达高于野生型对照。这也许可以部分解释为什么Rb^{-/-}的脂肪细胞具有更多的褐色脂肪

细胞的特征^[22]。口袋蛋白家族的另一个成员p107也能影响脂肪细胞的分化方向。2005年,Scimè等^[23]研究显示,p107^{-/-}的小鼠体内所有的WAT都被BAT替代,并且WAT中出现多脂滴的细胞,其中PGC-1 α 和UCP-1表达量升高,与BAT类似。此外,p107^{-/-}小鼠的WAT中pRb表达水平下降。更重要的是,他们的研究发现pRb能同PGC-1 α 的启动子结合并且抑制转录。因而他们认为,p107和pRb通过调节PGC-1 α 的表达来调控机体脂肪组织内潜在的共同前体细胞向白色或褐色脂肪细胞的分化。

2.4 前列腺素(prostaglandin)

前列腺素由脂肪酸转化而来,20个碳原子组成,包含一个五元环的结构^[24]。COX (cyclooxygenase)是前列腺素生成过程中的限速酶。COX-1和COX-2是COX的两种同工酶。其中COX-1是组成型表达的,COX-2是诱导表达型的。COX的一个部分催化环加氧反应,将一分子的花生四烯酸和两分子的O₂转化成PGG₂ (prostaglandin G₂),接着由酶的另一个部分催化过氧化反应,PGG₂被两个电子还原成PGH₂,继而形成前列腺素^[25]。

早期的研究发现,抑制COX-2可以减轻癌症患者与载瘤小鼠的体重减轻程度^[26];而通过基因改造来沉默COX-2等位基因之一的小鼠表现出脂肪积累^[27]。2010发表在*Science*上的一项研究显示,在WAT中COX-2是肾上腺素信号通路的一个效应分子,对于WAT中诱导形成褐色脂肪细胞是必需的。前列腺素能促使定向分化的间充质细胞具有更多的褐色脂肪细胞的特征。在WAT中过表达COX-2能诱导BAT的从头(*de novo*)动员,增加小鼠的能量消耗,防止高脂饮食引起的小鼠肥胖^[28]。稍后发表在*PLoS One*上的研究结果也证实了这一现象,并集中研究了COX-2对UCP1的影响。他们发现,经诱导WAT中出现的褐色脂肪细胞中UCP1的表达依赖于COX-2^[29]。

3 BAT分化与代谢中重要的转录因子与辅因子

3.1 PPARs (peroxisome proliferator-activated receptors)

目前认为,PPAR包括PPAR α 、PPAR γ 和PPAR β/δ ,是一类以脂肪酸为配体的核受体。有报道脂肪脂肪酸和一些治疗代谢性疾病的药物是PPAR的配体。PPAR被激活后能够和RXR形成异二聚体,激活转

录。三种PPAR在哺乳动物体内分布具有组织特异性: PPAR α 主要在肝脏中表达, 心脏、肾脏和BAT中也存在, 它的功能是调控脂肪酸的合成; PPAR γ 在脂肪组织中大量表达, 是形成脂肪细胞、调解胰岛素敏感性的关键分子; PPAR β/δ 表达的特异性并不强, 在代谢旺盛的组织中表达含量比较高, 如肌肉、肝脏和脂肪组织^[30]。在褐色脂肪细胞分化与能量代谢中, 三种PPAR具有不同的作用。其中, PPAR γ 是调控脂肪细胞分化的关键分子, PPAR α 和PPAR β 则主要调控能量代谢。PPAR γ 是体外脂肪细胞形成的关键调控因子^[31]。各种基因敲除小鼠模型的研究证实PPAR γ 是体内两种类型脂肪细胞形成所必需的^[32]。PPAR γ 调控脂肪细胞分化的具体机制在此不赘述。有证据显示PPAR γ 的激活更有利于BAT特征的出现。使用PPAR γ 的配体(如rosiglitazone)处理体外培养的白色脂肪细胞能增加其线粒体, 显著提高氧消耗量和脂肪酸氧化, 动物体内的类似实验也证实了相应结果^[33,34]。PPAR家族的另一个受体PPAR α 在BAT中的表达水平高于WAT^[34]。报告基因实验显示, PPAR α 能够激活UCP1的启动子, 并且辅因子PGC-1 α (见下文)能增强这一作用^[33]。有些研究也发现PPAR α 配体能诱导原代褐色脂肪细胞和BAT中的UCP1表达^[34], 而另一些研究却不能得出相同的结论^[35]。此外, 有研究显示PPAR $\alpha^{-/-}$ 的小鼠BAT内UCP1表达正常, 但对冷刺激不敏感^[34]。因此, PPAR α 对于褐色脂肪细胞的意义还有待进一步阐明。PPAR β/δ 是PPAR家族中最晚被发现的成员, 相关的研究主要集中在骨骼肌中, 在BAT中的研究并不能很好的解释PPAR β/δ 在其中的功能。但是, 一些对转基因小鼠的研究发现PPAR β/δ 有利于能量代谢的增强。例如, 在脂肪组织内表达组成型激活的PPAR β/δ 突变体能引起实验动物的WAT减少, 其主要原因在于组织内甘油三酯积累减少; BAT内的甘油三酯的量也降低, 但是肩胛间BAT并不减少。两种脂肪组织中与脂肪酸氧化代谢、能量耗散相关的基因, 包括UCP1表达量都上升。并且, 这种转基因小鼠能够抵抗高脂饮食引起的肥胖。此外, 采用PPAR β/δ 的激动剂处理db/db小鼠7天能减少BAT内的脂滴积累。这一研究过程中的分子机制发现: 激动剂能够增强PPAR β/δ 和PGC-1 α 的相互作用, 并且PGC-1 α 能够作为PPAR β/δ 的一个辅因子增强UCP1的表达。还有研究显示, 脂肪组织PPAR β/δ 被特异的敲除后, 高脂饮食不能正常诱导小鼠UCP1

的表达升高^[36]。

3.2 RAR (retinoid acid receptor)/RXR (retinoid X receptor)

RA (retinoid acid)是一类重要的维生素A代谢中间物, 包括9-cis retinoid acid和all-trans retinoid acid两种异构体, 通过RAR和RXR行使功能, 具有广泛的生物学作用。9-cis RA能激活RAR和RXR, 而all-trans RA只能激活RAR^[37]。在体外培养的原代褐色脂肪细胞中, RA能诱导UCP1表达^[38]。RA诱导UCP1表达的分子机制的研究证实在UCP1基因的5'端的增强子上存在非经典的RARE (RA response element)^[39]和PPRE (PPAR response element)^[40]。前者可以和RAR/RXR异二聚体结合, 在RA结合的条件下激活相关基因的表达。后者可以和PPAR/RXR异二聚体结合, 在RA与PPAR配体(可能是一些脂肪酸及其衍生物)同时存在的条件下达到最强的激活作用^[41]。相应的体内实验证实, RA能够增加小鼠BAT内的UCP1表达, 伴有BAT脂成分减少、重量减轻^[38]。对大鼠采用RA急性处理^[38]或者40~50倍于常规剂量的RA长期饲喂小鼠^[42]都能提高BAT内UCP1的mRNA水平。过表达RAR和/或RXR能够提高细胞内RA增强UCP1表达的能力^[43]; 相反, 特异的受体拮抗剂能够抑制RA的增强作用^[44]。这证明了RA的受体在诱导UCP1表达过程中不可或缺的作用。此外, 还有研究显示, 在短期内给小鼠注射10~100 mg的RA能引起WAT重量不同程度的减轻, 并且WAT中UCP1、PGC-1 α 等BAT产热相关的基因表达量上升^[43]。进一步的体外研究显示RA处理能够增强白色脂肪细胞的氧化代谢, 这也证实了体外实验的结果^[45]。

3.3 TR (thyroid hormone receptor, 甲状腺素受体)

甲状腺激素(thyroid hormone, TH)在能量代谢中具有重要作用^[46]。TH包括T3和T4两种形式, T3能够和TR结合从而激活TR的转录因子功能, 而T4需要由Dio2 (type II iodothyronine deiodinase)转化为T3才能发挥生物学作用。TR由TR α 和TR β 两个基因编码, 分别会产生TR β 1、TR β 2、TR β 3和TR α 1、TR α 2几种异构体, 其中TR β 的三种异构体和TR α 1能够和T3结合^[47]。在大鼠UCP1基因的上游存在一个复杂的TR response element (TRE)。在不同TH水平下, TR既可以是转录的激活因子也可以是抑制因子。在体外实验中, TH经常被用在褐色脂肪前体细胞分化的过程, 并证实UCP1的表达会受到TH影响。

此外, 对小鼠采取冷刺激会激活BAT, 增加Dio2的表达, 催化褐色脂肪细胞内的T4转化为T3, 激活TR的转录功能^[48]。对正常大鼠进行去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)灌注能在一小时内提高能量消耗^[49]。而甲减的大鼠经过NE灌注BAT的产热量不能增加^[50]; 在冷刺激条件下甲减大鼠也不能存活^[51]。Ribeiro等^[52]使用选择性的TR配体处理甲减的小鼠发现, TH依赖的BAT肾上腺素能受体作用加强、UCP1表达水平升高分别是由两个不同的TR异构体介导的。这一系列的证据都表明TH在褐色脂肪产热过程中是不可或缺的。然而, 当小鼠具有T3结合能力的TR被敲除时, UCP1的表达水平在平衡温度时是正常的; 在冷刺激的情况下, BAT能被正常动员, UCP1表达也被诱导。但是, 由于一些未知因素, 这些小鼠对寒冷的耐受力下降^[53]。由此可见, TR在BAT中发挥一定功能, 其机制还有待研究。

3.4 PGC-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α)

相对于白色脂肪细胞, PGC-1 α 在BAT特异性的高表达。PGC-1 α 作为辅因子能同PPAR γ 和TR β 结合并作用于UCP1的启动子。在褐色脂肪细胞分化的过程中PGC-1 α 表达量上升^[54]。冷刺激能强烈诱导BAT中PGC-1 α 表达^[55], 这一过程由PKA-CREB通路所介导^[56]。在白色脂肪细胞中过表达PGC-1 α 能诱导线粒体生成、UCP1表达^[55]。对PGC-1 α 转录后水平的修饰也会影响其功能^[32]。研究发现缺乏PGC-1 α 的小鼠体内BAT形态变化很小, 但UCP-1表达量偏低, 对冷刺激敏感^[57,58]。体外培养的褐色脂肪细胞失去PGC-1 α 并不影响褐色脂肪细胞形成, 但会严重影响其产热功能^[54]。因此, PGC-1 α 是调控适应性产热的主要分子, 而并非褐色脂肪细胞形成的决定分子。

3.5 PRDM16 (PRD1-BF1-RIZ1 homologous domain containing 16)

PRDM16是Spiegelman实验室^[5]通过对小鼠的转录物进行大规模筛选找到的, 在BAT中特异表达。通过shRNA抑制褐色脂肪细胞中PRDM16的表达, 使其几乎完全丧失褐色脂肪细胞的特征。在间充质细胞中高表达PRDM16能强烈激活PGC-1 α 、UCP2和Dio2的表达, 使细胞显现出褐色脂肪的表型^[59]。这些研究结果显示PRDM16能够调控褐色脂肪的定向分化。接着, Spiegelman实验室又发现的PRDM16是

Myf5+细胞分化方向的重要调控因子, 提出褐色脂肪细胞与骨骼肌细胞而不是白色脂肪细胞具有共同的分化来源。失去PRDM16会促进褐色脂肪细胞前体细胞向肌肉分化; 相反, 异位表达PRDM16会诱导成肌细胞分化成褐色脂肪细胞^[6]。Kajimura等^[59]的研究表明, PRDM16不仅能够促进褐色脂肪相关基因表达, 同时还抑制了白色脂肪相关基因表达。他们发现PRDM16与CtBP1/2形成复合物后可以结合在白色脂肪特异表达的基因(如*resistin*)的启动子上, 抑制其表达; PRDM16结合的CtBP1/2可以被PGC-1置换, 所形成的复合物能有效的激活褐色脂肪基因。总之, PRDM16在褐色脂肪细胞分化过程中扮演着非常重要的角色。

3.6 RIP140 (receptor-interacting protein 140)

RIP140是一个配体依赖性的核受体活性抑制因子, 受到其抑制的核受体包括ER和PPAR^[60]。RIP140在WAT中的表达含量高于BAT^[61,62]。体外实验显示, 缺乏RIP140的细胞能量消耗增强; 相反, 在该细胞系中重新表达RIP140导致这一系列现象消失^[63]。*RIP140*^{-/-}小鼠食物摄入量不减少, 活动量不增加, 但皮下WAT几乎消失, 其它部位的脂肪组织也显著减少。和对照组相比, *RIP140*^{-/-}小鼠体内的脂肪细胞数目不变而体积变小, 体内脂肪组织总量下降了70%, 因而表现出消瘦的表型。同时, 这些小鼠能够抵抗高脂饮食引发的肥胖。值得注意的是, 该小鼠的WAT内UCP1的表达量是野生型小鼠的一百多倍^[58]。由此可见, 作为一种在WAT中高表达的分子, RIP140在某种程度上抑制褐色脂肪表型特征。

4 BAT与肥胖的治疗

我们通常认为, 当机体摄取的能量长期超过消耗时, 多余的能量就会以脂肪的形式储存在身体内, 久而久之造成肥胖。现有的得到FDA认证的phenenterine和orlistat旨在减少能量摄入, 但是这些药品都缺乏完整的作用与副作用评估, 导致药品使用风险较大。从能量平衡的角度看, 通过增加产热、提高能量的消耗来减轻体重, 不失为一种抵抗肥胖的手段。自从得知成年人体内也存在具有耗散能量功能的BAT, 研究人员就希望能够通过调节BAT的产热功能来治疗、预防肥胖及其相关疾病。归纳起来, 有两种途径来增加BAT的总量和活性: 一是通过小分子药物或者生长因子来刺激体内BAT的生长、分

化和激活; 二是通过体外诱导干细胞分化成褐色脂肪细胞, 然后植入肥胖患者体内, 从某种意义上说就是脂肪组织移植(图2)。

采用小分子药物或者生长因子来激活BAT的产热功能并非是不可能的。例如DNP是一种非特异性的线粒体氧化偶联剂, 它能够持续增加机体消耗能量, 并且不会使机体产生耐受性^[64]。虽然DNP具有多方面危及生命的副作用, 其药用受到局限, 但是这一缺点有望通过对药物的修饰得到改善。此外, 增加机体能量消耗能帮助身体自行建立体重增加适应机制。有理论认为, 受到神经系统与内分泌系统的复杂体调控, 人体的体重能够维持在某一个特定的范围内, 这个范围被称为体重的设定点(settling point)。短期内的能量摄取(或消耗)过度所引起的体重增加(或降低), 会在能量摄取(或消耗)恢复到正常水平后降低(增加)到原有体重范围内。BAT是一个重要的能量代谢调节器官。通过增加BAT介导的能量消耗的手段可以重新将肥胖者的体重设定点调到较低、较健康的水平。

通过移植BAT来增加机体能量的消耗, 从而改善能量代谢的手段, 也受到越来越多的关注。脂肪组织移植已经有超过一百年的历史。起初脂肪组

织的移植是为了改善人们的面貌, 满足人们的审美需求。后来, 为了研究不同部位脂肪组织的分化来源与生物学功能, 实验动物水平的脂肪组织移植技术得到越来越频繁的使用。如今, 随着移植技术的日臻完善, 人们寄希望于移植脂肪组织或细胞来防治疾病。这方面的研究涉及到褐色脂肪相关的细胞与组织, 它们在移植方式、成功率等方面差别很大。可移植的细胞主要包括SVF(脂肪组织经过胶原酶消化后、去除成熟的脂肪细胞而得到的多种细胞混合物, 包括脂肪前体细胞、成纤维细胞、血管细胞、血细胞和巨噬细胞)、脂肪前体细胞(一种间充质细胞, 在合适的外界条件刺激下只会分化成脂肪细胞)和褐色脂肪细胞。在培养皿中长满的前体细胞、去分化的原代成熟脂肪细胞和SVF比完全分化的细胞或者成熟脂肪细胞更容易移植。移植的成功率还和移植部位的血管丰富程度有关, 使用抗体抑制VEGF干扰血管功能会导致移植的脂肪组织无法存活。在大鼠中, 小块BAT能够成功移植, 相比之下, 前体细胞或成熟褐色脂肪细胞移植后则不能存活^[65]。

关于药物与生长因子激活BAT和褐色脂肪移植都在实验动物水平积累了大量的研究结果, 但是将这些理论应用在临床时仍需考虑一些因素。例如, 人体内的BAT呈现出极大的年龄与个体差异。研究表明, 随着年龄的增长, BAT呈现衰退的趋势。这一现象从某种程度上解释了中年肥胖发生的原因, 但同时也为BAT激活来治疗肥胖带来难题^[66]。此外, 从更加实际的角度考虑, 为了增加BAT的活性, 是否需要持续用药, 还是必须在某个特定的阶段用药, 是否在增加BAT能量消耗的同时也需要增加能量的摄入以维持肥胖个体的能量需求; 如果需要, 摄入量又是多少, 这些都是必须解决的。由此可见, 通过BAT来抵御和治疗肥胖在理论上是可行的, 但距离临床应用还有很多技术手段问题需要解决。

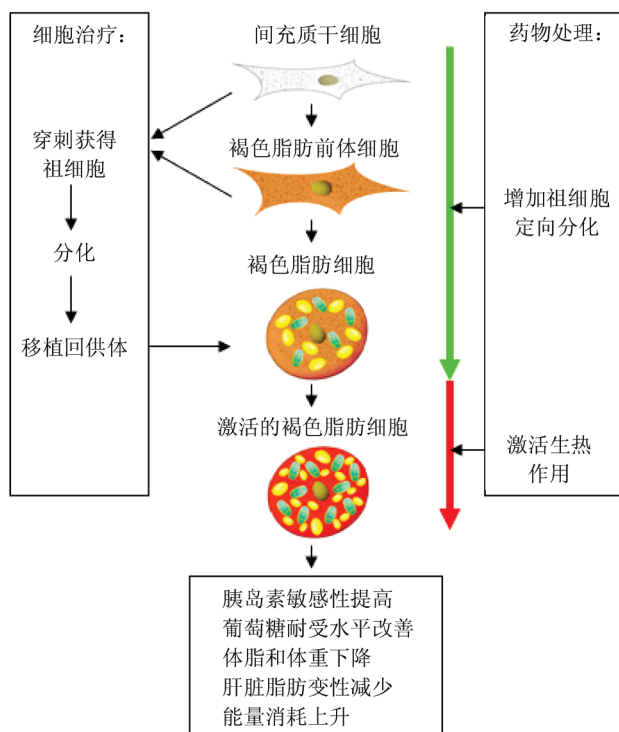


图2 两种利用褐色脂肪组织功能治疗肥胖的方法

Fig. 2 Two BAT-based therapies to treat obesity

5 研究的难点和展望

从褐色脂肪定向分化关键因子BMP-7、PRDM16的发现和深入研究到成年人体内具有功能的BAT的发现和鉴定, 越来越多的生物学家开始重新关注BAT, 使得BAT相关研究逐渐成为生物能量代谢研究领域的一个热点。最近两年, 关于BAT的研究成果频频发表, 而且越来越多杂志开始为BAT设置综述专刊。尽管如此, 在BAT定向分化和产热作用的

研究方面, 仍旧有许多无法解释的现象和技术上的缺陷, 因而导致很多领域未被涉足。

从技术上来说, 缺少BAT组织特异性表达Cre的工具鼠是阻碍研究进展的一大问题。虽然曾经有实验室构建出UCP1-Cre小鼠, 但是由于种种原因, 这种小鼠没有被广泛应用。不能在BAT中特异敲除待研究的基因, 就很难阐明这些基因所发挥的作用, 无法得到体内的研究成果。FABP4-Cre工具鼠虽能在BAT中敲除目的基因, 但同时也可能在WAT中沉默目的基因。由于BAT和WAT在整体能量代谢过程中都存在重要作用, 并且二者功能互相影响, 因此所得到的基因敲除鼠即使出现某些表型, 其原因也并不能完全归结于所敲除基因在BAT中的作用。

另外, 目前小鼠的饲养方式也阻碍甚至误导了某些实验结论的推导。研究表明, 小鼠的平衡温度是30℃, 此时小鼠不需要适应性产热, 形象地讲就是, 在这个温度下小鼠不需要穿衣保暖。而目前小鼠的饲养环境温度是低于该温度的。在这种饲养温度下, UCP1被激活, BAT发挥适应性产热的功能。因此在这样的饲养温度下, 所得到的基因敲除小鼠的表型通常不能单纯反映被敲除基因的功能。有些在BAT中确有功能的基因被敲除后, 却没有明显的表型, 也看不到UCP1被激活。这是因为在低于平衡温度的环境中, UCP1已经处于激活的状态。相反, 有些对WAT的脂质生成具有重要作用的基因被敲除后, 小鼠无法通过脂质积累维持体重; 同时, BAT中的UCP1由于低温环境处于激活状态, 导致小鼠能量代谢旺盛, 引起实验动物体重减轻。这样的现象会导致研究者错误地认为该基因可以激活BAT产热作用。另外, 由于个体差异(如被毛的密度、运动能力等), 小鼠等实验动物对寒冷的抵御能力也不一样, UCP1被激活的需求也不尽相同。因此, BAT中UCP1被激活很有可能是体重或体脂改变的反映, 而不是引发体重或体脂改变的原因。如果将实验小鼠的饲养环境的温度提高至30℃, 可以避免环境温度因素对BAT功能研究中产生的干扰。

从研究所涉及的分子机制来看, 目前对BAT的研究主要还是围绕着信号通路和转录调控, 尚未广泛接触其它一些新兴研究领域, 比如RNA编辑、选择性剪切、非编码RNA、DNA甲基化修饰和组蛋白修饰等。我们相信在未来的几年里, BAT的研究将在这些新兴研究领域有所突破。借助当今日新月

异的生物技术, 我们对褐色脂肪细胞分化与代谢的调控机制会越来越清楚, 利用BAT来抵御和治疗肥胖将不再是梦想。

参考文献(References)

- 1 Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev* 2004; 84(1): 277-359.
- 2 Rothwell NJ, Stock MJ. Luxuskonsumption, diet-induced thermogenesis and brown fat: the case in favour. *Clin Sci (Lond)* 1983; 64(1): 19-23.
- 3 Cinti S. Progress in obesity research: 8. England: John Libbey & Co, 1999: 3-12.
- 4 Himms-Hagen J. Does brown adipose tissue (bat) have a role in the physiology or treatment of human obesity? *Rev Endocr Metab Disord* 2001; 2(4): 395-401.
- 5 Seale P, Kajimura S, Yang W, Chin S, Rohas LM, Uldry M, *et al.* Transcriptional control of brown fat determination by prdm16. *Cell Metab* 2007; 6(1): 38-54.
- 6 Seale P, Bjork B, Yang W, Kajimura S, Chin S, Kuang S, *et al.* Prdm16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature* 2008; 454(7207): 961-7.
- 7 Houstek J, Vizek K, Pavelka S, Kopecky J, Krejcová E, Hermanová J, *et al.* Type ii iodothyronine 5'-deiodinase and uncoupling protein in brown adipose tissue of human newborns. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77(2): 382-7.
- 8 Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, *et al.* Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med* 2009; 360(15): 1509-17.
- 9 van Marken Lichtenbelt WD, Vanhomerig JW, Smulders NM, Drossaerts JM, Kemerink GJ, Bouvy ND, *et al.* Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med* 2009; 360(15): 1500-8.
- 10 Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, Heglin M, Westergren R, Niemi T, *et al.* Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med* 2009; 360(15): 1518-25.
- 11 Frontini A, Cinti S. Distribution and development of brown adipocytes in the murine and human adipose organ. *Cell Metab* 2010; 11(4): 253-6.
- 12 Cypess AM, Kahn CR. Brown fat as a therapy for obesity and diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 17(2): 143-9.
- 13 Chen D, Zhao M, Mundy GR. Bone morphogenetic proteins. *Growth Factors* 2004; 22(4): 233-41.
- 14 Tseng YH, Kokkotou E, Schulz TJ, Huang TL, Winnay JN, Taniguchi CM, *et al.* New role of bone morphogenetic protein 7 in brown adipogenesis and energy expenditure. *Nature* 2008; 454(7207): 1000-4.
- 15 Logan CY, Nusse R. The wnt signaling pathway in development and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2004; 20: 781-810.
- 16 Katoh Y, Katoh M. Identification and characterization of rat wnt6 and wnt10a genes in silico. *Int J Mol Med* 2005; 15(3): 527-31.
- 17 Longo KA, Wright WS, Kang S, Gerin I, Chiang SH, Lucas PC, *et al.* Wnt10b inhibits development of white and brown adipose tissues. *J Biol Chem* 2004; 279(34): 35503-9.

- 18 Kang S, Bajnok L, Longo KA, Petersen RK, Hansen JB, Kristiansen K, *et al.* Effects of wnt signaling on brown adipocyte differentiation and metabolism mediated by *pgc-1alpha*. *Mol Cell Biol* 2005; 25(4): 1272-82.
- 19 Hatakeyama M, Weinberg RA. The role of *rb* in cell cycle control. *Prog Cell Cycle Res* 1995; 1: 9-19.
- 20 Lipinski MM, Jacks T. The retinoblastoma gene family in differentiation and development. *Oncogene* 1999; 18(55): 7873-82.
- 21 Lee EY, Chang CY, Hu N, Wang YC, Lai CC, Herrup K, *et al.* Mice deficient for *rb* are nonviable and show defects in neurogenesis and hematopoiesis. *Nature* 1992; 359(6393): 288-94.
- 22 Hansen JB, Jorgensen C, Petersen RK, Hallenborg P, De Matteis R, Boye HA, *et al.* Retinoblastoma protein functions as a molecular switch determining white versus brown adipocyte differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(12): 4112-7.
- 23 Scimè A, Grenier G, Huh MS, Gillespie MA, Bevilacqua L, Harper M-E, *et al.* *Rb* and *p107* regulate preadipocyte differentiation into white versus brown fat through repression of *pgc-1α*. *Cell Metabolism* 2005; 2(5): 283-95.
- 24 Garavito RM, Mulichak AM. The structure of mammalian cyclooxygenases. *Annu Rev Biophys Biomol Struct* 2003; 32: 183-206.
- 25 Smith WL, DeWitt DL, Garavito RM. Cyclooxygenases: Structural, cellular, and molecular biology. *Annu Rev Biochem* 2000; 69: 145-82.
- 26 Davis TW, Zweifel BS, O'Neal JM, Heuvelman DM, Abegg AL, Hendrich TO, *et al.* Inhibition of cyclooxygenase-2 by celecoxib reverses tumor-induced wasting. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 308(3): 929-34.
- 27 Fain JN, Ballou LR, Bahouth SW. Obesity is induced in mice heterozygous for cyclooxygenase-2. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2001; 65(4): 199-209.
- 28 Vegiopoulos A, Muller-Decker K, Strzoda D, Schmitt I, Chichelnitskiy E, Ostertag A, *et al.* Cyclooxygenase-2 controls energy homeostasis in mice by *de novo* recruitment of brown adipocytes. *Science* 2010; 328(5982): 1158-61.
- 29 Madsen L, Pedersen LM, Lillefosse HH, Fjaere E, Bronstad I, Hao Q, *et al.* *Ucp1* induction during recruitment of brown adipocytes in white adipose tissue is dependent on cyclooxygenase activity. *PLoS One* 2010; 5(6): e11391.
- 30 Kleiner S, Nguyen-Tran V, Bare O, Huang X, Spiegelman B, Wu Z. *Ppar{delta}* agonism activates fatty acid oxidation via *pgc-1{alpha}* but does not increase mitochondrial gene expression and function. *J Biol Chem* 2009; 284(28): 18624-33.
- 31 Rosen ED, Hsu CH, Wang X, Sakai S, Freeman MW, Gonzalez FJ, *et al.* *C/ebpalpha* induces adipogenesis through *ppargamma*: a unified pathway. *Genes Dev* 2002; 16(1): 22-6.
- 32 Hansen JB, Kristiansen K. Regulatory circuits controlling white versus brown adipocyte differentiation. *Biochem J* 2006; 398(2): 153-68.
- 33 Barbera MJ, Schluter A, Pedraza N, Iglesias R, Villarroya F, Giralt M. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha activates transcription of the brown fat uncoupling protein-1 gene. A link between regulation of the thermogenic and lipid oxidation pathways in the brown fat cell. *J Biol Chem* 2001; 276(2): 1486-93.
- 34 Tong Y, Hara A, Komatsu M, Tanaka N, Kamijo Y, Gonzalez FJ, *et al.* Suppression of expression of muscle-associated proteins by *pparalpha* in brown adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 336(1): 76-83.
- 35 Kelly LJ, Vicario PP, Thompson GM, Candelore MR, Doebber TW, Ventre J, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptors gamma and alpha mediate *in vivo* regulation of uncoupling protein (*ucp-1*, *ucp-2*, *ucp-3*) gene expression. *Endocrinology* 1998; 139(12): 4920-7.
- 36 Wang YX, Lee CH, Tjep S, Yu RT, Ham J, Kang H, *et al.* Peroxisome-proliferator-activated receptor delta activates fat metabolism to prevent obesity. *Cell* 2003; 113(2): 159-70.
- 37 Chambon P. A decade of molecular biology of retinoic acid receptors. *FASEB J* 1996; 10(9): 940-54.
- 38 Puigserver P, Vazquez F, Bonet ML, Pico C, Palou A. *In vitro* and *in vivo* induction of brown adipocyte uncoupling protein (thermogenin) by retinoic acid. *Biochem J* 1996; 317 (Pt 3): 827-33.
- 39 Larose M, Cassard-Doulcier AM, Fleury C, Serra F, Champigny O, Bouillaud F, *et al.* Essential cis-acting elements in rat uncoupling protein gene are in an enhancer containing a complex retinoic acid response domain. *J Biol Chem* 1996; 271(49): 31533-42.
- 40 Sears IB, MacGinnitie MA, Kovacs LG, Graves RA. Differentiation-dependent expression of the brown adipocyte uncoupling protein gene: regulation by peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Mol Cell Biol* 1996; 16(7): 3410-9.
- 41 Mukherjee R, Davies PJ, Crombie DL, Bischoff ED, Cesario RM, Jow L, *et al.* Sensitization of diabetic and obese mice to insulin by retinoid x receptor agonists. *Nature* 1997; 386(6623): 407-10.
- 42 Felipe F, Bonet ML, Ribot J, Palou A. Up-regulation of muscle uncoupling protein 3 gene expression in mice following high fat diet, dietary vitamin a supplementation and acute retinoic acid-treatment. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27(1): 60-9.
- 43 Alvarez R, Checa M, Brun S, Vinas O, Mampel T, Iglesias R, *et al.* Both retinoic-acid-receptor- and retinoid-x-receptor-dependent signalling pathways mediate the induction of the brown-adipose-tissue-uncoupling-protein-1 gene by retinoids. *Biochem J* 2000; 345 Pt 1: 91-7.
- 44 Bonet ML, Puigserver P, Serra F, Ribot J, Vazquez F, Pico C, *et al.* Retinoic acid modulates retinoid x receptor alpha and retinoic acid receptor alpha levels of cultured brown adipocytes. *Febs Lett* 1997; 406(1-2): 196-200.
- 45 Mercader J, Madsen L, Felipe F, Palou A, Kristiansen K, Bonet ML. All-trans retinoic acid increases oxidative metabolism in mature adipocytes. *Cell Physiol Biochem* 2007; 20(6): 1061-72.
- 46 Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev* 2001; 81(3): 1097-142.
- 47 Cheng SY, Leonard JL, Davis PJ. Molecular aspects of thyroid hormone actions. *Endocr Rev* 2010; 31(2): 139-70.
- 48 Silva JE. Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation. *Physiol Rev* 2006; 86(2): 435-64.
- 49 Swanson HE. Interrelations between thyroxin and adrenalin in the regulation of oxygen consumption in the albino rat. *Endocrinology* 1956; 59(2): 217-25.
- 50 Ribeiro MO, Lebrun FL, Christoffolete MA, Branco M, Crescen-

- zi A, Carvalho SD, *et al.* Evidence of ucp1-independent regulation of norepinephrine-induced thermogenesis in brown fat. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 279(2): E314-22.
- 51 Sellers EA, You SS. Role of the thyroid in metabolic responses to a cold environment. *Am J Physiol* 1950; 163(1): 81-91.
- 52 Ribeiro MO, Bianco SD, Kaneshige M, Schultz JJ, Cheng SY, Bianco AC, *et al.* Expression of uncoupling protein 1 in mouse brown adipose tissue is thyroid hormone receptor-beta isoform specific and required for adaptive thermogenesis. *Endocrinology* 2010; 151(1): 432-40.
- 53 Golozoubova V, Gullberg H, Matthias A, Cannon B, Vennstrom B, Nedergaard J. Depressed thermogenesis but competent brown adipose tissue recruitment in mice devoid of all hormone-binding thyroid hormone receptors. *Mol Endocrinol* 2004; 18(2): 384-401.
- 54 Uldry M, Yang W, St-Pierre J, Lin J, Seale P, Spiegelman BM. Complementary action of the pgc-1 coactivators in mitochondrial biogenesis and brown fat differentiation. *Cell Metab* 2006; 3(5): 333-41.
- 55 Puigserver P, Wu Z, Park CW, Graves R, Wright M, Spiegelman BM. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell* 1998; 92(6): 829-39.
- 56 Cao W, Daniel KW, Robidoux J, Puigserver P, Medvedev AV, Bai X, *et al.* P38 mitogen-activated protein kinase is the central regulator of cyclic amp-dependent transcription of the brown fat uncoupling protein 1 gene. *Mol Cell Biol* 2004; 24(7): 3057-67.
- 57 Lin J, Wu PH, Tarr PT, Lindenberg KS, St-Pierre J, Zhang CY, *et al.* Defects in adaptive energy metabolism with cns-linked hyperactivity in pgc-1alpha null mice. *Cell*. 2004; 119(1): 121-35.
- 58 Leone TC, Lehman JJ, Finck BN, Schaeffer PJ, Wende AR, Bou-dina S, *et al.* Pgc-1alpha deficiency causes multi-system energy metabolic derangements: Muscle dysfunction, abnormal weight control and hepatic steatosis. *PLoS Biol* 2005; 3(4): e101.
- 59 Kajimura S, Seale P, Tomaru T, Erdjument-Bromage H, Cooper MP, Ruas JL, *et al.* Regulation of the brown and white fat gene programs through a prdm16/ctbp transcriptional complex. *Genes Dev* 2008; 22(10): 1397-409.
- 60 Treuter E, Albrechtsen T, Johansson L, Leers J, Gustafsson JA. A regulatory role for rip140 in nuclear receptor activation. *Mol Endocrinol* 1998; 12(6): 864-81.
- 61 Steel JH, White R, Parker MG. Role of the rip140 corepressor in ovulation and adipose biology. *J Endocrinol* 2005; 185(1): 1-9.
- 62 Leonardsson G, Steel JH, Christian M, Pocock V, Milligan S, Bell J, *et al.* Nuclear receptor corepressor rip140 regulates fat accumulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101(22): 8437-42.
- 63 Christian M, Kiskinis E, Debevec D, Leonardsson G, White R, Parker MG. Rip140-targeted repression of gene expression in adipocytes. *Mol Cell Biol* 2005; 25(21): 9383-91.
- 64 Shekelle PG, Hardy ML, Morton SC, Maglione M, Mojica WA, Suttrop MJ, *et al.* Efficacy and safety of ephedra and ephedrine for weight loss and athletic performance: A meta-analysis. *JAMA* 2003; 289(12): 1537-45.
- 65 Van RL, Roncari DA. Complete differentiation in vivo of implanted cultured adipocyte precursors from adult rats. *Cell Tissue Res* 1982; 225(3): 557-66.
- 66 Nedergaard J, Cannon B. The changed metabolic world with human brown adipose tissue: Therapeutic visions. *Cell Metab* 2010; 11(4): 268-72.

Recent Progress in the Study of Brown Adipose Tissue and Its Scientific Significance

Xuan Yao, Ying Zhang, Shi-Fang Shan, Hao Ying*

(Key Laboratory of Nutrition and Metabolism, Institute for Nutritional Sciences, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

Abstract Brown adipose tissue (BAT), unlike white adipose tissue storing energy in the form of triglycerides, primarily maintains energy balance by burning fat to dissipate surplus energy. Several signaling pathways, nuclear receptors and their co-factors are involved in BAT development and metabolism regulation. Here we briefly summarize the key regulators in the process of brown adipocyte committed differentiation and BAT thermogenesis, hoping to elucidate the latest research progress in this field. Besides, we will also discuss the emerging science of BAT therapy as a novel way to combat obesity.

Key words brown adipose tissue; differentiation; signaling pathways; transcriptional regulation; obesity treatment

This work was supported by Grants from the One Hundred Talents Program of the Chinese Academy of Sciences, the Ministry of Science and Technology of China (No.2009CB919000, No.2010CB912500), the National Natural Science Foundation of China (No.30970587, No.31070679) and the Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (No.10ZR1435000)

*Corresponding author. Tel: 86-21-54920247, E-mail: yinghao@sibs.ac.cn