

Leptin介导的JAK/STAT信号通路对脂类代谢调节的研究进展

王文正 赵素梅 高士争*

(云南农业大学, 云南省动物营养与饲料重点实验室, 昆明 650201)

摘要 Leptin介导的JAK/STAT信号通路主要参与脂类代谢的调节。JAK/STAT信号通路激活后, CPT-1的表达水平升高, 通过促进脂肪酸分解而参与脂类代谢的调节。本文主要介绍了近年来关于leptin介导的JAK/STAT信号通路的组成、作用机制、活性调节和leptin与受体结合激活细胞内多个信号通路如JAK/STAT、PI3K/Akt、MAPK等, 以及这些信号通路对脂类代谢调节的最新研究进展。

关键词 leptin; JAK/STAT通路; SOCS3; CPT-1

1 引言

近年来发现, leptin介导的JAK/STAT信号通路的激活对促进脂肪酸的分解有着重要的调节作用。但目前关于JAK/STAT途径的研究多集中在细胞增殖、分化、调亡及免疫调节和肿瘤等方面, 有关JAK/STAT信号通路对脂类代谢调节的研究较少。本文主要介绍JAK/STAT信号通路的作用机制及对脂类代谢调节的最新研究进展, 为深入开展脂类代谢调节的信号转导机制提供参考。

2 JAK/STAT信号通路的组成

2.1 Leptin

Leptin是肥胖基因(*ob*)编码的一种由167个氨基酸组成的蛋白质类激素, 主要由白色脂肪组织合成和分泌, 对机体能量的平衡起着重要的调节作用^[1]。但体内影响leptin分泌和表达的因素很多, 主要包括体脂含量、摄入的能量变化、体温、性别、睡眠和自身的昼夜节律性, 某些激素如胰岛素、生长激素、糖皮质激素、睾酮和甲状腺激素等与leptin具有相互促进分泌作用^[2]。

Leptin的作用主要体现在两个方面: 一是在调节机体脂肪沉积和维持体重方面具有重要作用, 能够降低食欲, 控制体重, 减少体内脂肪沉积^[3]; 二是在动物生殖系统发育和成熟过程中, leptin传递动物体内能量贮存信号到大脑中枢, 通过神经内分泌系统, 促进动物生殖系统发育, 维持性成熟和妊娠等生

殖活动^[4-6]。Leptin还具有促进造血细胞的增殖、分化和造血功能, 此外, 其对免疫功能和炎症反应的调节作用是目前的研究热点^[7]。

2.2 Leptin受体

Leptin受体(leptin receptor, Lep-R)是一种跨膜受体, 属于I类细胞因子受体家族, JAK-STAT是其主要的信号传导途径^[8]。Lep-R由细胞外的配体结合区、跨膜区及胞内区三部分组成。Lep-R的胞内区含有2个结构域, 一个可以激活Janus激酶(janus kinase, JAK), 另一个可以和信号转导及转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)相互作用, 借以调节转录。目前已发现Lep-R至少有5种, 分别以a、b、c、d、e来命名, 根据其在细胞内的结合位点不同, Lep-R可分为长型(Lep-RI)和短型(Lep-Rs)两种。Lep-R中, 只有Lep-Rb属于长型受体, 为功能受体, 具有信号转导功能, 其它的均为短型受体。短受体中的Lep-Ra主要分布于肾脏、肺脏、大脑脉络丛及血脑屏障的大脑微血管丛中, 在脉络丛表达量最高, Lep-Ra是leptin穿过血脑屏障到达下丘脑的大分子载体, 但很容易达到饱和, 其转运能力是有限的。其他形式的短型受体在各组织器官中有不同水平表达。Lep-R分布广泛, 主要分布在中枢神经

收稿日期: 2010-10-20 接受日期: 2010-12-14

国家转基因重大专项(No.2009ZX08009140B)和国家自然科学基金(No.30660132)资助项目

*通讯作者。Tel: 0871-5227795, E-mail: gaoszk@126.com

系统尤其是下丘脑,许多外周组织如肝、肾、甲状腺、肾上腺和脂肪组织等均有*Lep-R*基因的表达^[9]。Leptin的浓度、高脂肪的饮食和禁食对*Lep-R*的基因表达和数量有着重要的影响^[10]。

2.3 Janus激酶

JAK(janus kinase)是一类胞质内非受体型可溶性酪氨酸蛋白激酶。目前发现有4个家族成员,分别是JAK1、JAK2、TYK2和JAK3^[11]。前三者广泛存在于各种组织和细胞中,而JAK3仅存在于骨髓和淋巴系统。每个JAK家族成员有7个高度保守的结构区域,无直接转导细胞外信号跨膜结构区域^[12]。JAK激酶结构的典型特征是其两个酪氨酸激酶域JH1区和JH2区,但只有JH1具有有功能的激酶活性所必需的结构特性,在其活性部位内存在一高度保守序列Tyr。JH2被称为伪激酶区,其功能不详。其它保守结构区域功能目前尚不明确。在JAK/STAT信号通路中,JAK激活受体胞质内段特定酪氨酸残基磷酸化,为STAT提供锚着位点,同时还具有磷酸化STAT的功能^[13]。

2.4 信号转导和转录激活因子

信号转导和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)是一种能与DNA结合的蛋白家族,与酪氨酸磷酸化信号通路偶联,发挥转录调控作用,由JAK激酶激活STAT蛋白的信号传递通路称为JAK/STAT通路。在哺乳动物细胞中,STATs家族可分为七个亚型,STAT1、2、3、4、5A、5B和STAT6,它们的活化均依赖分子内Tyr残基的磷酸化。STATs一般由750~850个氨基酸组成,有6个功能区:氨基端结构域、螺旋-螺旋结构域、DNA结合结构域、SH2结构域、连接编码序列结构域以及反式激酶结构域^[14]。SH2功能域介导STAT与活化受体的酪氨酸残基相结合,其C末端某一位点Tyr残基的磷酸化对STAT结合DNA至关重要,为转录激活功能域,其中磷酸化丝氨酸决定STAT的核转位,N末端参与DNA结合。相对而言,STATs的C末端转录激活结构域在各个亚型中存在着较大的差异,这与不同类型的细胞因子激活下游不同亚型的STATs从而激活不同基因有关^[15]。非磷酸化状态的STAT蛋白以单体形式存在,发生磷酸化后则形成同源二聚体、异源二聚体或较高的寡聚体,并以这种形式转运到细胞核,起转录激活作用。

STAT3是JAK/STAT途径中的一个重要信号

分子,其激活对细胞的生长、增殖、转化和脂类代谢有着重要的调控作用。STAT3激活受多条途径的调控:受体型酪氨酸激酶调控、G蛋白调控和JAK激酶激活。蛋白酪氨酸磷酸酶(protein tyrosine phosphatase, PTP)对STAT3具有负调控作用,JAKs和STATs上Tyr残基的去磷酸化是JAK-STAT信号下调的重要机制。迄今发现的PTP存在于细胞膜、细胞质和细胞核内。核内及胞质的PTP可能在不同的亚细胞成分中起协同作用,最终使STATs失活^[16]。细胞因子信号转导抑制因子(suppressor of cytokine signaling, SOCS)能够直接结合和抑制JAKs的活性,阻断STAT3的激活。

2.5 肉碱棕榈酰转移酶-1

肉碱棕榈酰转移酶-1(carnitine palmitoyltransferase 1, CPT-1)位于线粒体外膜上,催化长链脂酰CoA与肉碱形成脂酰肉碱,是脂肪酸氧化的一个限速酶。在哺乳动物体内CPT-1至少有两种亚型:L-CPT-1和M-CPT-1,两者氨基酸序列同源性为62%^[17]。L-CPT-1主要在肝脏、心脏及胰岛中表达,M-CPT-1在肌肉和棕色脂肪组织中表达。现已阐明CPT-1在膜上有两个均暴露在线粒体胞浆面的重要位点,一个为丙二酰辅酶A结合位点,另一个为催化位点^[18]。

CPT-1的表达水平与体脂含量相关,表达水平升高有助于增加脂肪酸分解,降低体脂肪沉积量^[19]。正常生理情况下,CPT-1受丙二酰CoA抑制,丙二酰CoA是合成脂肪酸的原料,而丙二酰CoA的合成又受乙酰辅酶A羧化酶(acetyl CoA carboxylase, ACC)调节。胰岛素和高脂饮食可以通过诱导ACC的活化及合成的丙二酰CoA浓度的增加而抑制CPT-1,因此胰岛素对CPT-1有直接或间接的抑制作用^[20]。过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR)能够促进正常细胞对脂肪酸的摄取、活化和代谢,当细胞内游离脂肪酸浓度升高时,活化的PPAR- α 通过其独立转导路径的调节使细胞内CPT-1表达增加,促进游离脂肪酸进入线粒体 β -氧化^[21,22],因而长链脂肪酸也是CPT-1活性的调控因子。

3 JAK/STAT信号通路的调节

目前,JAK/STAT信号通路的调节过程有多种机制共同参与,包括JAK/STAT的自身负反馈物如

SOCS、细胞因子诱导的含SH2区域蛋白(cytokine-inducible SH2 containing protein, CIS)和PTP的去磷酸化作用等^[23]。PTP可以使活化的STATs失活,起负向调控的作用。参与调控的SOCS主要是SOCS3,对JAK/STAT的负调控作用主要通过以下三种途径完成:(1)利用和STAT相似的SH2结构域,竞争结合细胞因子受体细胞质区的磷酸化酪氨酸位点,阻碍STAT与受体结合位点结合,从而使STAT的活化受阻;(2)利用SH2结构域与靶蛋白的磷酸酪氨酸结合,竞争性抑制JAK和底物结合,在靠近SH2结构域N端有一激酶抑制区,对JAK调节中有一定的抑制作用^[24];(3)通过C-末端同源区即SOCS盒与延伸蛋白(elongin)B/C复合体相互作用。elonginB/C是一种泛酸酶的组成部分,将SOCS结合的信号因子如JAK和STAT等通过泛酸化途径降解,从而阻断细胞因子的信号传递。SOCS3基因的表达有赖于STAT3的活化,而且SOCS3也可以由Leptin诱导产生,但该过程需要JAK/STAT通路的参与^[25,26,35]。另外研究还发现,STATs激活蛋白抑制剂(protein inhibitor of activated STATs, PIAS)能够直接结合磷酸化的STAT二聚体,影响STAT3与目的基因的结合^[27,28]。

4 JAK/STAT信号通路的作用机制

Leptin和Lep-R结合,受体能够吸引非受体型酪氨酸激酶JAKs。JAKs磷酸化受体上的Tyr985、Tyr1138位点,使受体上产生与STATs结合的区域。STATs上的SH2结构域与受体上被磷酸化的酪氨酸残基结合,同时自身被JAK磷酸化,从而激活STATs。活化后的STAT与受体分离,并且形成同源二聚体或异源二聚体,转运至细胞核,与DNA上的特定调节序列结合,调节基因的转录^[29,35,37](图1)。STATs的转录活性主要表现在共活化因子的招募和染色质的修饰上,其转录活性是由STATs的内在性质所决定的^[30]。活化的STAT3不仅可以调节与脂类代谢有关基因的转录,也调节有关细胞凋亡基因的转录。活化的STAT3促进B细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2, bcl-2)和生存素(survivin)基因的表达,使细胞凋亡蛋白酶-3(caspase-3)活性降低,进而抑制细胞凋亡^[31,32]。另外,活化的JAK2可以激活胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS),进而激活磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(serine/threonine kinase, Akt; protein kinaseB, PKB)/哺乳

动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路。

5 JAK/STAT信号通路对脂类代谢的调节

JAK/STAT信号通路中激活的STATs转运到核内,调节基因的转录,如编码线粒体解偶联蛋白2(uncoupling protein-2, UCP2)基因和编码过氧化体增殖物激活型受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR γ)基因以及编码类视黄醇基因等,从而使PPAR γ 、UCP2等增多。UCPs是线粒体内膜的转运蛋白,它可以使呼吸链和ATP的合成解偶联,化学能不能用于ATP的生成而以热能释放,将机体用于合成ATP的能量转化为产生热量,调节机体能量代谢^[33]。PPAR γ 对脂肪组织中甘油三酯水解的限速酶激素敏感脂酶进行转录调节^[34]。

神经肽(neuropeptide Y, NPY)是目前已知的最强的食欲增强因子,研究发现,Leptin可通过降低下丘脑NPY的表达并抑制其分泌,发挥抑制摄食的作用。激活的STAT3转运到核内,与NPY基因的启动子区域结合,调节NPY基因的转录。在该通路中,SOCS3起到负反馈调节的作用,阻断STAT3的活化;另一方面,SOCS3进入核内,与组蛋白去乙酰化酶共同作用,减弱NPY基因的转录^[35]。

PPAR α 是核内受体,经配基活化后,PPAR α 与视黄酸类X受体形成异源二聚体,活化的STAT3与其结合共同作用,并与酰基辅酶A氧化酶(acyl-CoA oxidase, ACO)基因、CPT-1基因调控区域的PPAR α 反应元件结合,调节基因转录。ACO和CPT-1是脂肪酸氧化所需要的酶,其表达增加,增强了脂肪酸的分解^[36]。活化的STAT3也可以上调过氧化体增殖活化受体 γ 辅助活化因子(peroxisome proliferators activated receptor gamma coactivator-1, PGC-1 α)和下调ACC及脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FAS),其中PGC-1 α 可诱导线粒体增殖,促进适应性产热。另一方面活化的磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)可以磷酸化ACC,从而使ACC活性降低。即磷酸化的AMPK抑制了ACC,ACC的降低导致丙二酰CoA的减少,而丙二酰CoA可以抑制CPT-1,所以使CPT-1增加,促进脂肪酸的分解^[37]。

Leptin作用于中枢神经系统,增加交感神经活性,导致外周去甲肾上腺素的释放增加,激活脂肪细胞膜上的 β_3 -肾上腺素能受体,使大量贮存的能量转

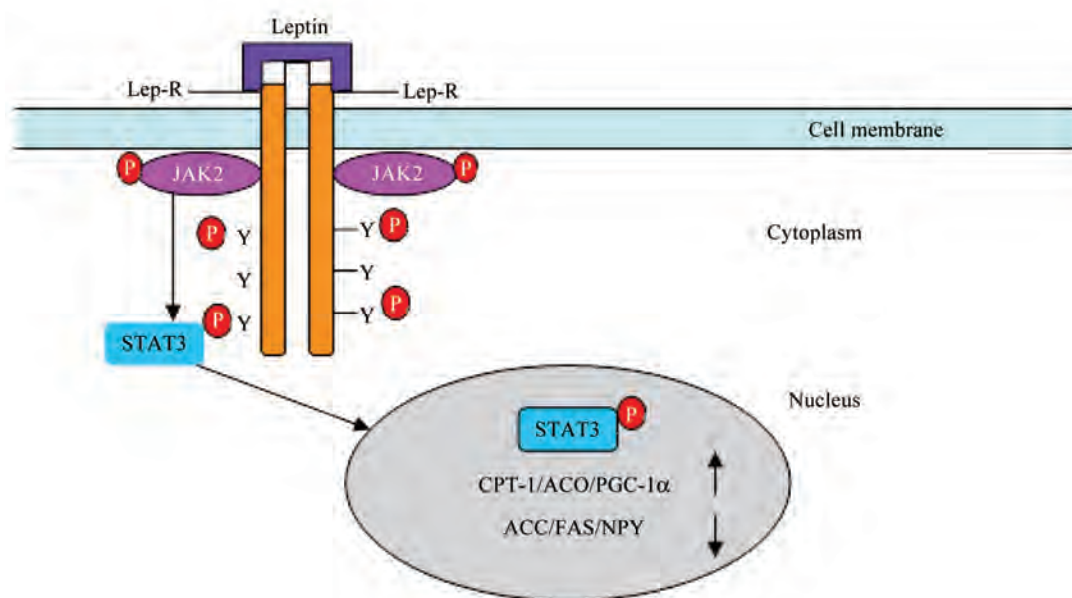


图1 JAK/STAT信号通路图

Fig.1 The mechanism of the JAK/STAT signaling pathway

变成热能释出,从而达到增加能量消耗、降低体脂的目的^[38]。促黑激素(α -melanocyte stimulating hormone, MSH)和leptin均为厌食因子,MSH通过有丝分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路增强leptin介导的STAT3的活化,来调节机体能量代谢^[39]。脂联素是脂肪细胞所分泌的细胞因子,主要由白色脂肪组织分泌的,具有调节葡萄糖、脂肪酸代谢及调控生物体能量稳态等功能。在肝星状细胞中,脂联素促进SOCS3的表达,抑制leptin介导的STAT3的磷酸化作用^[40]。内质网压力是由于压力信号损害了内质网功能,导致未折叠蛋白的积累而引起的,但其能够引起leptin抵抗,并依赖于PTP1B抑制leptin介导的STAT3信号的转导^[41]。目前认为leptin抵抗是造成肥胖的主要原因之一,leptin抵抗是指体内存在高leptin血症以及对leptin减少体重的信号反应能力降低。其机制共四种:(1)基因突变,其编码的leptin在信号转导中是无效的,进而导致高leptin血症和leptin抵抗。(2)Leptin与受体结合后产生的信号转导缺陷。(3)血脑屏障对leptin的通透代偿性降低。(4)细胞内的循环因子抑制leptin造成抵抗^[42]。而且,leptin与胰岛素之间具有双向调节作用,胰岛素抵抗能够导致leptin抵抗^[43]。Leptin通过PI3K/Akt信号转导通路,激活mTOR, mTOR在细胞增殖、生长、分化以及调节动物摄食、脂肪代谢等

过程中起着中心调控点的作用。mTOR能通过磷酸化激活与mRNA翻译相关的核糖体S6蛋白激酶来增强mRNA的转录和翻译,也能通过磷酸化抑制真核生物起始因子4E结合蛋白(eukaryotic initiation factor 4E(eIF4E)-binding protein, 4EBP1),导致4EBP1从eIF-4E释放出来,从而降低了4EBP1对eIF-4E依赖的翻译起始的抑制作用^[44]。活化的PI3K/Akt信号通路还可以诱导磷酸二酯酶3(phosphodiesterase 3, PDE3)激活,降低cAMP水平,抑制蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)对激素敏感脂肪酶的活化,进而抑制了脂肪分解。另外,该信号通路对转录因子PGC-1 α 的磷酸化也会抑制脂肪酸氧化^[45,46]。

6 结语

Leptin在机体内具有广泛的作用,在能量代谢,免疫功能,细胞增殖、分化、转移和凋亡等具有重要的调节作用。其介导的JAK/STAT信号通路激活后,可以上调与脂类分解相关基因的表达,进而促进脂肪酸的分解。激活该信号通路的过程中还可以激活与其有关的信号通路,如PI3K/AKT信号通路、mTOR信号通路、MAPK信号通路,这些通路对脂质代谢有着间接的调节作用。此外,Leptin抵抗与脂肪代谢有着密切的关系,为脂类代谢调控的研究提供新的思路和途径。

参考文献(References)

- 1 Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, *et al.* Weighing-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995; 269(5223): 543-6.
- 2 Ahima RS, Qi Y, Singhal NS. Adipokines that link obesity and diabetes to the hypothalamus. *Prog Brain Res* 2006; 153: 155-74.
- 3 Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395(6704): 763-70.
- 4 Goumenou AG, Matalliotakis IM, Koumantakis GE, Panidis DK. The role of leptin in fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 106(2): 118-24.
- 5 Swain JE, Dunn RL, McConnell D, Gonzalez-Martinez J, Smith GD. Direct effects of leptin on mouse reproductive function: regulation of follicular, oocyte, and embryo development. *Biol Reprod* 2004; 71(5): 1446-52.
- 6 Cervero A, Dominguez F, Horcajadas JA, Quinonero A, Pellicer A, Simon C. The role of the leptin in reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006; 18(3): 297-303.
- 7 Makki R, Meister M, Penetier D, Ubeda JM, Braun A, Daburon V, *et al.* A short receptor downregulates JAK/STAT signalling to control the *Drosophila* cellular immune response. *PLoS Biol* 2010; 8(8): e1000441.
- 8 Leshan RL, Bjoenholm M, Munzberg H, Myers MG Jr. Leptin receptor signaling and action in the central nervous system. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14(5): 208S-12S.
- 9 Guerra B, Santana A, Fuentes T, Delgado-Guerra S, Cabrera-Socorro A, Dorado C, *et al.* Leptin receptors in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2007; 102(5): 1786-92.
- 10 Mitchell SE, Nogueiras R, Morris A, Tovar S, Grant C, Cruickshank M, *et al.* Leptin receptor gene expression and number in the brain are regulated by leptin level and nutritional status. *J Physiol* 2009; 587: 3573-85.
- 11 Imada K, Leonard WJ. The JAK-STAT pathway. *Mol Immunol* 2000; 37(1-2): 1-11.
- 12 Haan C, Kreis S, Margue C, Behrmann I. Jaks and cytokine receptors-an intimate relationship. *Biochem Pharmacol* 2006; 72(11): 1538-46.
- 13 Jee SH, Chu CY, Chiu HC, Huang YL, Tsai WL, Liao YH, *et al.* Interleukin-6 induced basic fibroblast growth factor-dependent angiogenesis in basal cell carcinoma cell line via JAK/STAT3 and PI3-kinase/Akt pathways. *J Invest Dermatol* 2004; 123(6): 1169-75.
- 14 Horvath CM. STAT proteins and transcriptional responses to extracellular signals. *Trends Biochem Sci* 2000; 25(10): 496-502.
- 15 Kisseleva T, Bhattacharya S, Schindler CW, Braunstein J. Signal through the JAK/STAT pathway, recent advances and future challenges. *Gene* 2002; 285(1-2): 1-24.
- 16 Yu CL, Jin YJ, Burakof SJ. Cytosolic tyrosine dephosphorylation of STAT5. Potential role of SH P-2 in STAT5 regulation. *J Biol Chem* 2000; 275(1): 599-604.
- 17 Zhu H, Shi J, de Vries Y, Arvidson DN, Cregg JM, Woldegiorgis G. Functional studies of yeast-expressed human heart muscle carnitine palmitoyltransferase I. *Arch Biochem Biophys* 1997; 347(1): 53-61.
- 18 van der Leij FR, Kram AM, Bartelds B, Roelofs H, Smid GB, Takens J, *et al.* Cytological evidence that the C-terminus of carnitine palmitoyltransferase I is on the cytosolic face of the mitochondrial outer membrane. *Biochem J* 1999; 341(Pt 3): 777-84.
- 19 Piro S, Spadaro L, Russello M, Spampinato D, Oliveri CE, Vasquez E, *et al.* Molecular determinants of insulin resistance, cell apoptosis and lipid accumulation in non-alcoholic steatohepatitis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18(8): 545-52.
- 20 Zang Y, Wang T, Xie W, Getty L, Han J, Guo W, *et al.* Regulation of acetyl CoA carboxylase and carnitine palmitoyl transferase-I in rat adipocytes. *Obes Res* 2005; 13(9): 1530-9.
- 21 Xu HE, Lambert MH, Montana VG, Parks DJ, Blanchard SG, Brown PJ, *et al.* Molecular recognition of fatty acids by peroxisome proliferator-activated receptors. *Mol Cell* 1999; 3(3): 397-403.
- 22 Louet JF, Chatelain F, Decaux JF, Park EA, Kohl C, Pineau T, *et al.* Long-chain fatty acids regulate liver carnitine palmitoyl-transferase I gene(L-CPT-I) expression through a peroxisome-proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) -independent pathway. *Biochem J* 2001; 354(Pt 1): 189-97.
- 23 Croker BA, Kiu, H, Nicholson SE. SOCS regulation of the JAK/STAT signalling pathway. *Semin Cell Dev Biol* 2008; 19(4): 414-22.
- 24 De Souza D, Fabri LJ, Nash A, Hilton DJ, Nicola NA, Baca M. SH2 domains from suppressor of cytokine signaling-3 and protein tyrosine phosphatase SHP-2 have similar binding specificities. *Biochemistry* 2002; 41(29): 9229-36.
- 25 Ribiere C, Plut C. Nutritional regulation of leptin signaling. *Curr Hypertens Rep* 2005; 7(1): 11-6.
- 26 Bjøræck C, Kahn BB. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res* 2004; (59): 305-31.
- 27 Aaronson DS, Horvath CM. A road map for those who don't know JAK-STAT. *Science* 2002; 296(5573): 1653-5.
- 28 Souza-Neto JA, Sim S, Dimopoulos G. An evolutionary conserved function of the JAK-STAT pathway in anti-dengue defense. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(42): 17841-6.
- 29 Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26(11): 1407-33.
- 30 Zhang X, Darnell JE Jr. Functional importance of Stat3 tetramerization in activation of the alpha 2-macroglobulin gene. *J Biol Chem* 2001; 276(36): 33576-81.
- 31 McGaffin KR, Zou B, McTiernan CF, O'Donnell CP. Leptin attenuates cardiac apoptosis after chronic ischaemic injury. *Cardiovasc Res* 2009; 83(2): 313-24.
- 32 Jiang JX, Mikami K, Venugopal S, Li Y, Török NJ. Apoptotic body engulfment by hepatic stellate cells promotes their survival

- by the JAK/STAT and Akt/NF-kappaB-dependent pathways. *J Hepatol* 2009; 51(1): 139-48.
- 33 Han DH, Nolte LA, Ju JS, Coleman T, Holloszy JO, Semenkovich CF. UCP-mediated energy depletion in skeletal muscle increases glucose transport despite lipid accumulation and mitochondrial dysfunction. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 286(3): 347-53.
- 34 Fan C, Yan J, Qian Y, Wo X, Gao L. Regulation of lipoprotein lipase expression by effect of hawthorn flavonoids on peroxisome proliferator response element pathway. *J Pharmacol Sci* 2006; 100(1): 51-8.
- 35 Higuchi H, Hasegawa A, Yamaguchi T. Transcriptional regulation of neuronal genes and its effect on neural functions: transcriptional regulation of neuropeptide Y gene by leptin and its effect on feeding. *J Pharmacol Sci* 2005; 98(3): 225-31.
- 36 Zhou YT, Shimabukuro M, Wang MY, Lee Y, Higa M, Milburn JL, *et al.* Role of peroxisome proliferator-activated receptor alpha in disease of pancreatic beta cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(15): 8898-903.
- 37 Unger RH. Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology* 2003; 144(12): 5159-65.
- 38 Morgan DA, Thedens DR, Weiss R, Rahmouni K. Mechanisms mediating renal sympathetic activation to leptin in obesity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 295(6): R1730-6.
- 39 Zhang Y, Wu X, He Y, Kastin AJ, Hsueh H, Rosenblum CI, *et al.* Melanocortin potentiates leptin-induced STAT3 signaling via MAPK pathway. *J Neurochem* 2009; 110(1): 390-9.
- 40 Handy JA, Saxena NK, Fu P, Lin S, Mells JE, Gupta NK, *et al.* Adiponectin activation of AMPK disrupts leptin-mediated hepatic fibrosis via suppressors of cytokine signaling (SOCS-3). *J Cell Biochem* 2010; 110(5): 1195-207.
- 41 Hosoi T, Sasaki M, Miyahara T, Hashimoto C, Matsuo S, Yoshii M, *et al.* Endoplasmic reticulum stress induces leptin resistance. *Mol Pharmacol* 2008; 74(6): 1610-9.
- 42 Martin SS, Qasim A, Reilly MP. Leptin resistance: a possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(15): 1201-10.
- 43 Attie AD, Scherer PE. Adipocyte metabolism and obesity. *J Lipid Res* 2009; 50: S395-9.
- 44 Morton GJ, Blevins JE, Kim F, Matsen M, Figlewicz DP. The action of leptin in the ventral tegmental area to decrease food intake is dependent on Jak-2 signaling. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 297(1): E202-10.
- 45 Lucas A, Kim Y, Rivera-Pabon O, Chae S, Kim DH, Kim B. Targeting the PI3K/Akt cell survival pathway to induce cell death of HIV-1 infected macrophages with alkylphospholipid compounds. *PLoS One* 2010; 5(9): e13121.
- 46 Perez-Perez A, Gambino Y, Maymo J, Goberna R, Fabiani F, Varone C, *et al.* MAPK and PI3K activities are required for leptin stimulation of protein synthesis in human trophoblastic cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 396(4): 956-60.

Research Progress on Leptin-mediated JAK/STAT Signaling Pathway in Lipid Metabolism

Wen-Zheng Wang, Su-Mei Zhao, Shi-Zheng Gao*

(Yunnan Key Laboratory of Animal Nutrition and Feed Science, Yunnan Agricultural University, Kunming 650201, China)

Abstract Leptin-mediated JAK/STAT signaling pathway mainly involves in the regulation of lipid metabolism. Activated JAK/STAT signaling pathway increases the CPT-1 expression levels, involves in the regulation of lipid metabolism by promoting the synthesis of fatty acids. This article mainly focused on the latest research progress on component, mechanism and regulation of the Leptin-mediated JAK/STAT signaling pathway, the activation of some signaling pathways, such as JAK/STAT, PI3K/Akt and MAPK, induced by the combination of Leptin and its receptors, and the lipid metabolism regulation by these signaling pathways.

Key words Leptin; JAK/STAT pathway; suppressor of cytokine signaling-3; carnitine palmitoyl transferase 1

Received: October 20, 2010 Accepted: December 14, 2010

This work was supported by the National Transgenic Major Projects (No.2009ZX08009140B) and the Natural Science Foundation of China (No.30660132)

*Corresponding author. Tel: 86-871-5227795, E-mail: gaoszk@126.com