

# Hedgehog信号通路与脂肪形成

王曦晨 史铭欣 李辉 王宁\*

(东北农业大学动物科学与技术学院动物分子遗传学实验室, 哈尔滨 150030)

**摘要** Hedgehog(Hh)信号通路是从果蝇到人类都非常保守的信号通路, 在脊椎动物和非脊椎动物胚胎期多种组织器官的发育中发挥着重要作用。Hh信号通路的异常会导致疾病(先天性缺陷和癌症)的发生。近年的研究发现, Hh信号通路在脂肪生长发育中发挥重要作用, 激活Hh信号通路能特异性地抑制白色脂肪组织细胞的分化, 而对棕色脂肪组织细胞分化没有作用。该文综述了Hh信号通路在脂肪细胞分化中的作用及其分子机制, 并对今后的研究和应用作了展望。

**关键词** Hedgehog(Hh)信号通路; 脂肪细胞; 细胞分化

脂肪组织在维持机体能量平衡中发挥着重要的作用, 同时, 脂肪组织又是一个重要的内分泌器官, 它能够分泌多种脂肪细胞因子(adipokines), 参与机体多种生理活动的调控<sup>[1]</sup>。脂肪组织的过多或过少都将会导致机体代谢异常和疾病的发生。要了解脂肪组织生物学和病理学, 首先要鉴定出影响脂肪细胞分化和脂肪代谢的关键调控因子和调控通路。过去二十年中, 脂肪细胞分化转录调控研究取得了很大进展, 人们发现了多个脂肪细胞分化转录因子和转录辅助因子, 对于脂肪细胞分化转录水平的级联反应(transcriptional cascade)已有了比较清楚的认识, 并阐明了多个转录因子的功能及其分子作用机制。过氧化酶体增殖物激活受体家族(peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs)的PPAR $\gamma$ 和CCAAT增强子结合蛋白家族(CCAAT/enhancer binding proteins, C/EBPs)的C/EBP $\alpha$ 被认为是脂肪细胞分化最重要的转录调控因子, 两者协同调控脂肪细胞的分化<sup>[2-3]</sup>。

脂肪细胞分化受多个细胞信号通路的调控, 这些信号通路根据细胞周围环境的变化, 将信号转导至细胞内, 最终通过转录因子来调控基因的表达。过去的数年里, 人类已发现了多个脂肪细胞分化的信号调控通路, 如MAPK信号通路、Wnt信号通路和TGF $\beta$ 信号通路等, 这些信号通路参与脂肪细胞分化的正调控和负调控<sup>[4-6]</sup>。近年来的研究发现, Hedgehog信号通路也在脂肪细胞分化过程中发挥作用, 激活该信号通路能抑制脂肪细胞分化和脂肪在体内的沉积, 并且还发现该信号通路对白色组织和棕色组

织的作用不同, 它仅特异性地抑制白色脂肪组织细胞的分化, 而不影响棕色脂肪组织细胞的分化。

## 1 Hedgehog信号通路的调控

Hedgehog基因是一种分节极性基因, 最早在果蝇胚胎体中发现, 因该基因突变体的幼虫呈现出许多短的刺突状, 形似刺猬, 故得名Hedgehog<sup>[7]</sup>。Hedgehog信号通路是从果蝇到人类都非常保守的、经典的信号通路, 它在脊椎动物和无脊椎动物的多种组织器官的发育中发挥着重要作用<sup>[8]</sup>。Hedgehog信号通路不仅在胚胎发育过程中发挥重要作用, 且与许多成体组织的干细胞维持和更新等密切相关。Hedgehog信号通路的异常会导致疾病的发生。果蝇和其他无脊椎动物只有一种Hedgehog(Hh)蛋白, 而在哺乳动物有三种同源形式的Hh蛋白, 分别是Shh(Sonic hedgehog)、Ihh(Indian hedgehog)和Dhh(Desert hedgehog), 其中Shh和Ihh同源性较高, 而Dhh与果蝇的Hh蛋白同源性较高<sup>[9]</sup>。

Hh前体蛋白大小为45 kDa, 它具有分泌性信号肽、一个分泌性的Hh-N结构域(N端部分)和Hh-C结构域(C端部分)。Hh-C结构域包括Hint模块(module)和SRR(sterol-recognition region, the cholesterol-binding site of HhC)位点<sup>[10]</sup>。其中, Hint模块具有自身蛋白水解酶活性, 它通过自身切割, 将Hh前体蛋白切成

收稿日期: 2011-01-17 接受日期: 2011-03-31

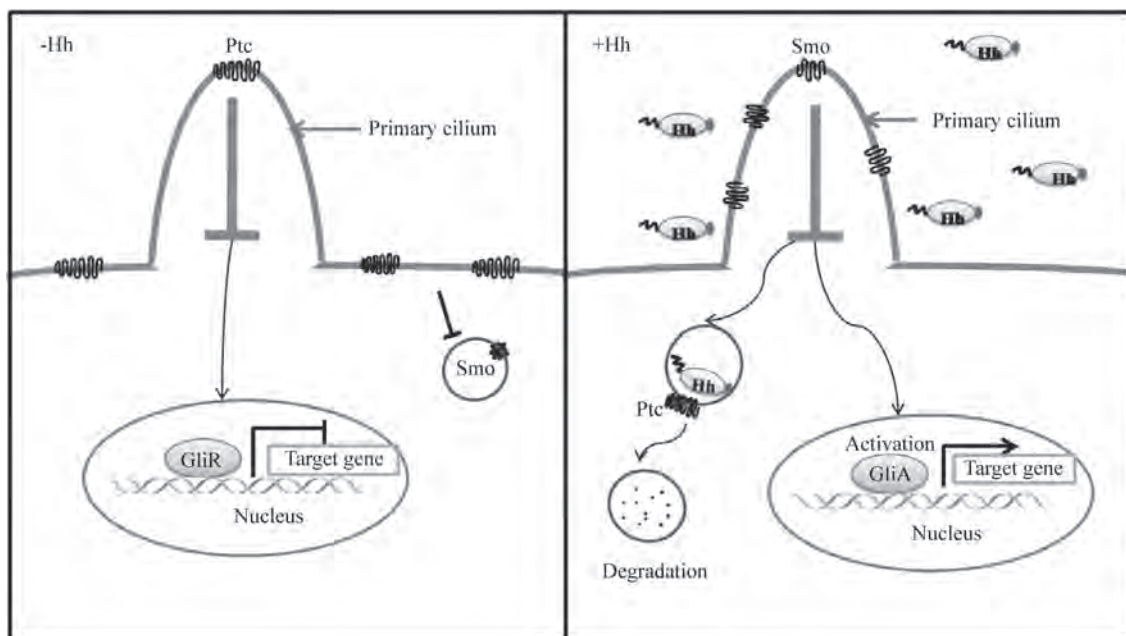
黑龙江省教育厅海外学人科研资助重点项目(No.1153h04)、973课题(No.2009CB941604)和教育部留学回国人员科研启动资金资助项目

\*通讯作者。Tel: 0451-55191770, E-mail: ningwang2001@yahoo.com

C端(Hh-C)和N端(Hh-N)两个部分。Hh-C结构域利用SRR与胆固醇结合,并将胆固醇加到Hh-N的羧基端。在自我加工过程中, Hh-N的羧基端首先共价结合胆固醇分子,随后在酰基转移酶的作用下Hh-N氨基端的半胱氨酸发生棕榈酰化。Hh-N具有Hh生物学活性,只有它能激活Hh信号通路<sup>[11]</sup>,其生物活性,即活性和扩散能力,受到其翻译后修饰的精细调控。

果蝇和鼠的遗传研究表明, Smoothened(Smo)蛋白是Hh信号通路转导的关键因子,该蛋白是一种与Wnt的卷曲受体(frizzled, Fz)相似性极高的7次跨膜蛋白。Patched(Ptc)是一种12次跨膜的受体蛋白,在哺乳动物中有两个Ptc基因,即Ptc1和Ptc2。在没有Hh-N的情况下, Ptc抑制Smo的作用,其机制尚不清楚。而在Hh存在的情况下, Hh与Ptc结合, Ptc和Hh的复合物被内吞入细胞内, Ptc被细胞降解,从而解除了Ptc对Smo的抑制作用,引发Smo向细胞表面移位,并定位于初级纤毛,进而启动信号传导。在哺乳动物中, Hh与Ptc的结合受多个细胞表面蛋白和基

因的调控,如Hip蛋白(Hh interaction protein)和生长抑制特异基因(growth arrest-specific gene, *Gas1*),这些调控蛋白有的促进两者的结合,有的抑制它们的结合。Hh信号通路最终通过转录因子Ci/Gli调控基因表达。脊椎动物的Ci/Gli转录因子包括Gli(glioma-associated oncogene homolog)家族蛋白(Gli1、Gli2和Gli3),其中Gli1和Gli2为转录激活剂,而Gli3为转录抑制剂。尽管Hh信号通路在脊椎动物和无脊椎动物中都是非常保守的,但果蝇和哺乳动物似乎是通过不同的元件和机制来转导Smo和Ci/Gli转录因子间的Hh信号<sup>[12]</sup>。在果蝇的细胞质内,转录因子Ci与the kinesin-like protein Costal-2 (Cos2)、the serine-threonine kinase Fused(Fu)和the suppressor of Fused(SuFu)蛋白形成复合物, Ci与胞浆内的抑制蛋白SuFu分离,并迁移至核内,从而激活或抑制其靶基因的转录表达(图1)。转录因子Ci/Gli受磷酸化、蛋白酶体降解、核内运输以及细胞定位等多层次调控。转录因子Ci/Gli既可以作为靶基因的激活剂也可以



在Hh不存在的情况下, Ptc抑制Smo的作用,使得Smo定位到胞内小泡, Gli形成抑制形式(GliR),转导入核内抑制靶基因的转录。而当Hh与受体Ptc结合时, Ptc解除了对Smo的抑制作用,引发Smo向细胞表面移位,并定位于初级纤毛激活信号通路,使Gli以激活形式(GliA)进入核内,进而激活靶基因的表达。

In absence of Hh, Ptc inhibits the function of Smo, and makes it translocate into intracellular vesicle. Gli is processed into Gli repressor form (GliR), after that the GliR translocates into the nucleus to inhibit target genes of its downstream transcription. When the pathway is stimulated by the binding of Hh to the receptor Ptc, Smo is no more inhibited and targeted to the primary cilium. The transduction cascade is activated. Gli transcription factors, in their activated form (GliA), translocate into the nucleus and activate target gene expression.

图1 Hedgehog信号通路(根据参考文献[15]修改)

Fig.1 Hedgehog signaling pathway (modified from reference [15])

作为抑制剂<sup>[8,13]</sup>。脊椎动物Hh通路Smo和Gli间的转导机制还不明确,且未发现Cos2蛋白的同源物,Hh信号的传递也不需要Fu。近来研究表明,脊椎动物Hh信号的激活需要初级纤毛的参与<sup>[14]</sup>。Smo到Gli的转导机制现今已成为Hh通路研究领域的一个热门问题。

## 2 Hedgehog信号通路在整体动物水平和离体细胞水平的作用

Hedgehog蛋白通过自分泌、旁分泌的方式调控着多种组织和器官的发育。近年来的体内和体外研究都表明,Hedgehog信号通路在脂肪生长发育过程中发挥重要作用。

### 2.1 整体动物水平的作用

Hedgehog信号通路的成员Ptc1、Smo以及Gli等均在动物脂肪组织和细胞中表达。人们很早就发现,激活果蝇和线虫的Hedgehog信号通路,能够抑制脂肪生长,导致机体脂肪量下降。此外,研究发现,与正常个体相比,肥胖动物Hedgehog信号通路的活性下降。Shh转基因果蝇能阻止肥胖的发生<sup>[16]</sup>。Pospisilik等<sup>[17]</sup>利用转基因RNAi技术,在全基因组水平开展了果蝇脂肪调控基因的系统筛选及组织特性分析,基于GO的富集分析结果发现,Hedgehog信号通路是脂肪特异性信号通路排名最高的信号通路,改变Hedgehog信号通路活性能够引起脂肪甘油三酯水平的明显变化。为了进一步研究Hedgehog信号通路在哺乳动物脂肪组织中的作用,该小组建立了脂肪特异性的Sufu突变鼠(利用aP2启动子控制Cre转基因鼠和floxed Sufu纯合子鼠杂交获得)。脂肪组织特异性的Sufu突变鼠表现健康,但是明显消瘦。对该转基因鼠的进一步研究发现,激活Hedgehog信号通路特异性抑制白色脂肪组织发育,白色脂肪细胞数量和大小明显下降,但敲除该基因对棕色脂肪组织生长发育没有影响<sup>[17]</sup>。此外,与野生型小鼠相比,Ptc1基因的突变鼠(激活了Hh信号通路)其白色脂肪组织量明显减少<sup>[18]</sup>。应用Shh-IgG融合蛋白多次注射成年小鼠,增加了小鼠的脂肪量,导致体重明显升高,停止Shh-IgG融合蛋白处理则体重恢复正常<sup>[19]</sup>。利用Hh蛋白的中和抗体(anti-Hh moAb)处理Balb/C小鼠发现,阻断该信号通路能阻止饲喂高脂饲料所导致的小鼠体重增加,同样,也能阻止肥胖小鼠(ob/ob)饲喂低脂饲料所导致的体重增加<sup>[20]</sup>。这些研究

均表明,Hh信号通路在脂肪生长发育过程中发挥作用。

### 2.2 离体细胞水平的作用

研究发现,激活Hedgehog信号通路能抑制鼠间充质干细胞分化为脂肪细胞。利用Shh处理鼠间充质干细胞KS483和C3H10T1/2,发现Shh促进间充质干细胞向成骨细胞分化,而抑制其向脂肪细胞分化<sup>[21]</sup>。并且,Shh能显著地降低脂肪细胞分化的重要转录调控因子PPAR $\gamma$ 、C/EBP $\alpha$ 和aP2等的表达水平<sup>[22-23]</sup>。用Shh-N激活小鼠脂肪来源的间质细胞(mASCs)的Hedgehog通路能抑制mASCs向脂肪细胞的分化,促进其向成骨细胞的分化。与之相反,应用Hedgehog通路的拮抗剂cyclopamine处理mASCs细胞,发现抑制该通路能促进mASCs细胞向脂肪细胞的分化<sup>[24]</sup>。用Shh处理3T3-L1前脂肪细胞系,发现Shh能抑制脂肪细胞分化,而且主要是在脂肪细胞形成的早期发挥作用。持续活化形式的Smo(SmoA1)也能抑制3T3-L1细胞的分化<sup>[16]</sup>。利用Hedgehog信号通路的Smoothened Agonist(SAG),分别处理白色脂肪组织来源的3T3-L1细胞和棕色脂肪组织来源的HIB-1B细胞,得到与体内研究相同的结果,即激活该信号通路会抑制白色脂肪细胞(3T3-L1)的分化,而对棕色脂肪细胞(HIB-1B)的分化没有影响,HIB-1B细胞仍能正常分化。同样的研究发现,激活Hedgehog信号通路能抑制来源于白色脂肪组织的SVC细胞(stromal vascular cell)向脂肪细胞分化,而对棕色脂肪组织来源的SVC细胞向脂肪细胞的分化没有影响<sup>[17]</sup>。

随着脂肪细胞分化,脂肪细胞Hedgehog信号通路活性逐渐下降<sup>[25-26]</sup>。激活Hedgehog信号通路能够抑制脂肪细胞分化,但是Hedgehog信号通路的活性下降是否足以引起脂肪细胞分化,有关这方面的研究虽有报道,但研究结果并不一致,有的研究认为抑制该信号通路能促进脂肪细胞分化<sup>[16]</sup>,也有研究认为抑制该通路并不影响脂肪细胞分化<sup>[15,27]</sup>。导致这些研究结果不一致的原因可能与这些研究所采用的方法和实验动物有关。这些研究主要通过Hedgehog信号通路成员的过表达、显性突变体及特异性抑制剂等遗传学方法进行研究,由于Hedgehog信号通路的成员具有多种功能并存在相互之间的反馈调控等,因此可能导致研究结果的差异。这些方法可能并不适于该复杂信号通路的研究。

Hedgehog信号通路在不同物种的脂肪细胞生



长发育过程中的作用存在差异。比较Hedgehog信号通路在人与鼠脂肪细胞发育过程中的作用,发现该信号通路在人和鼠脂肪细胞分化过程中的作用有明显的差异。激活Hedgehog信号通路能够影响鼠多能干细胞的早期分化,而对于人,Hh信号通路主要影响人脂肪细胞的成熟。激活Hedgehog信号通路并不改变人体脂肪细胞的总数,而是导致脂肪细胞脂滴积聚的下降、脂肪细胞标志基因和酶的表达下降,脂肪细胞获得胰岛素抗性,脂肪细胞分化明显受阻<sup>[26]</sup>。

### 3 Hedgehog信号通路在脂肪细胞分化中的分子作用机制

激活Hedgehog信号通路抑制脂肪细胞分化,但其分子作用机制还不太清楚。推测该信号通路可能作为脂肪细胞分化的分子开关,参与脂肪细胞分化调控。Hedgehog信号通路一方面可通过降低脂肪细胞分化的正调控转录因子和转录辅助因子(如PPAR $\gamma$ 、C/EBP $\alpha$ 、SREBP1-c、TAZ和RB等)的表达和活性,从而抑制脂肪细胞分化<sup>[28-32]</sup>。另一方面,它可通过促进脂肪细胞分化抑制蛋白(例如GATA2/3和Wnt蛋白家族等)的表达,从而抑制脂肪细胞分化<sup>[33-34]</sup>。研究显示,Hedgehog信号通路作用于PPAR $\gamma$ 上游<sup>[16]</sup>,用Shh处理3T3-L1细胞后,GATA2和GATA3基因的表达水平升高。由于GATA2和GATA3能够直接结合于PPAR $\gamma$ 启动子抑制其表达,推测Hedgehog信号通路可能通过转录因子GATA2/3调控PPAR $\gamma$ 基因。尽管如此,由于GATA2和GATA3基因在脂肪细胞分化过程中的表达均呈下降趋势,因此无法确定GATA因子表达的上升到底是Hedgehog信号通路的直接作用,还是脂肪细胞分化不完全的结果<sup>[35]</sup>。此外,研究发现GATA3的显性突变体能抵消Shh对脂肪细胞分化的抑制作用<sup>[34,36]</sup>,但是GATA3显性突变体自身能够诱导细胞分化,这就说明GATA3显性突变体诱导脂肪细胞分化的能力远强于Shh抑制脂肪细胞分化的能力,同时也提示转录因子GATA可能是Shh抑制脂肪细胞分化的因子之一,该通路存在其他抑制脂肪细胞分化的机制。用Hedgehog通路诱导剂purmorphamine处理人多能干细胞后,GATA因子的表达水平并没有升高,而是降低了PPAR $\gamma$ 2和C/EBP $\alpha$ 的表达水平<sup>[26]</sup>。这一结果也说明Hedgehog通路存在其他抑制脂肪细胞分化的机制。

Pospisilik等<sup>[17]</sup>分析了已报道的65个影响脂肪细

胞分化的重要的调控因子,发现其中18个因子是转录因子Gli在其他细胞和系统的靶基因。利用3T3-L1细胞研究发现,激活Hedgehog信号通路能导致脂肪细胞分化的促进因子的协同性表达下降,这些因子包括BMP2、BMP4、Krox20、Sfrp1和Sfrp2等,激活Hedgehog信号通路24 h内这些因子表达水平平均下降50%,并且这些效应因子下游的重要调控基因(PPAR $\gamma$ 、C/EBP $\beta$ 和C/EBP $\delta$ )的表达也降低。与之相反,Hedgehog信号通路的激活导致多个重要的脂肪细胞分化抑制因子的表达升高,这些脂肪细胞分化抑制因子包括Nr2f2、Gilz、Hes1和Ncor2等,而且这些因子下游脂肪细胞分化抑制因子C/EBP $\gamma$ 和Ddit3的表达升高<sup>[17]</sup>。在激活Hedgehog信号通路情况下,白色脂肪组织来源的SVC细胞及相关基因的表达模式与3T3-L1前脂肪细胞的结果相似,即PPAR $\gamma$ 、C/EBP $\beta$ 、C/EBP $\delta$ 和C/EBP $\alpha$ 基因的表达下降<sup>[17]</sup>。Ncor2、Nr2f2、Sfrp2和Hes1基因启动子的生物信息分析显示,这些基因启动子区都存在转录因子Gli的结合位点。报告基因分析显示,Gli1和Gli2能激活Ncor2和Nr2f2报告基因。利用Gli2和Gli3抗体进行染色质免疫共沉淀(ChIP),发现激活Hedgehog信号通路,3T3-L1细胞的转录因子Gli2和Gli3与Ncor2、Nr2f2、Sfrp2和Hes1基因启动子的结合增加。这些结果提示,Hedgehog信号通路可能通过转录因子Gli2和Gli3直接调节Ncor2和Nr2f2等基因,从而调控脂肪细胞分化和脂肪生成<sup>[17]</sup>。

### 4 展望

综上所述,Hedgehog信号通路在脂肪细胞分化和组织生长发育过程中发挥重要作用,该信号通路特异调控白色脂肪的生长发育,而对棕色脂肪组织没有作用。目前对于Hedgehog信号通路调控白色脂肪细胞分化的分子机制还不完全清楚,阐明该信号通路在脂肪生长发育过程中的作用及其分子作用机制将对于人们认识脂肪细胞分化的调控机制,控制人和动物肥胖症及其相关疾病具有重要意义。Hedgehog信号通路在不同物种中的作用不完全相同,有必要深入研究其在各物种中的作用机制,特别是该信号通路在人类的研究,这将为人类脂肪营养不良及肥胖症治疗的药物开发奠定基础。目前已知有多条信号通路参与脂肪细胞分化的调控<sup>[36-38]</sup>,例如Wnt、BMP信号通路等,信号通路间存在对话(cross-

talk), 研究脂肪生长发育过程中Hedgehog信号通路以及该通路与其他信号通路之间相互对话也将是未来研究的重点。随着对脂肪细胞分化研究的深入, Hedgehog信号通路在脂肪生长发育过程中的作用和分子机制终将被阐明。

### 参考文献 (References)

- 1 Flier JS. The adipocyte: Storage depot or node on the energy information superhighway? *Cell* 1995; 80(1): 15-8.
- 2 Gregoire FM, Smas CM, Sul HS. Understanding adipocyte differentiation. *Physiol Rev* 1998; 78(3): 783-809.
- 3 MacDougald OA, Lane MD. Transcriptional regulation of gene expression during adipocyte differentiation. *Annu Rev Biochem* 1995; 64: 345-73.
- 4 Bost F, Aouadi M, Caron L, Binetruy B. The role of MAPKs in adipocyte differentiation and obesity. *Biochimie* 2005; 87(1): 51-6.
- 5 Bennett CN, Ross SE, Longo KA, Bajnok L, Hemati N, Johnson KW, *et al.* Regulation of Wnt signaling during adipogenesis. *J Biol Chem* 2002; 277(34): 30998-1004.
- 6 Choy L, Skillington J, Derynck R. Roles of autocrine TGF-beta receptor and Smad signaling in adipocyte differentiation. *J Cell Biol* 2000; 149(3): 667-82.
- 7 Lee JJ, von Kessler DP, Parks S, Beachy PA. Secretion and localized transcription suggest a role in positional signaling for products of the segmentation gene hedgehog. *Cell* 1992; 71(1): 33-50.
- 8 Ingham PW, McMahon AP. Hedgehog signaling in animal development: Paradigms and principles. *Genes Dev* 2001; 15(23): 3059-87.
- 9 McMahon AP, Ingham PW, Tabin CJ. Developmental roles and clinical significance of hedgehog signaling. *Curr Top Dev Biol* 2003; 53: 1-114.
- 10 Burglin TR. The Hedgehog protein family. *Genome Biol* 2008; 9(11): 241.
- 11 Lee JJ, Ekker SC, von Kessler DP, Porter JA, Sun BI, Beachy PA. Autoproteolysis in hedgehog protein biogenesis. *Science* 1994; 266(5190): 1528-37.
- 12 Varjosalo M, Taipale J. Hedgehog signaling. *J Cell Sci* 2007; 120(1): 3-6.
- 13 Méthot N, Basler K. Hedgehog controls limb development by regulating the activities of distinct transcriptional activator and repressor forms of *Cubitus interruptus*. *Cell* 1999; 96(6): 819-31.
- 14 Veland IR, Awan A, Pedersen LB, Yoder BK, Christensen ST. Primary cilia and signaling pathways in mammalian development, health and disease. *Nephron Physiol* 2009; 111(3): p39-53.
- 15 Cousin W, Fontaine C, Dani C, Peraldi P. Hedgehog and adipogenesis: Fat and fiction. *Biochimie* 2007; 89(12): 1447-53.
- 16 Suh JM, Gao X, McKay J, McKay R, Salo Z, Graff JM. Hedgehog signaling plays a conserved role in inhibiting fat formation. *Cell Metab* 2006; 3(1): 25-34.
- 17 Pospisilik JA, Schramek D, Schnidar H, Cronin SJ, Nehme NT, Zhang X, *et al.* *Drosophila* genome-wide obesity screen reveals hedgehog as a determinant of brown versus white adipose cell fate. *Cell* 2010; 140(1): 148-60.
- 18 Li Z, Zhang H, Denhard LA, Liu LH, Zhou H, Lan ZJ. Reduced white fat mass in adult mice bearing a truncated Patched 1. *Int J Biol Sci* 2008; 4(1): 29-36.
- 19 Martin PL, Lane J, Pouliot L, Gains M, Stejskal R, Smith SY, *et al.* Increases in adipose and total body weight, but not in lean body mass, associated with subcutaneous administration of Sonic hedgehog-Ig fusion protein to mice. *Drug Dev Res* 2002; 57(3): 107-14.
- 20 Buhman KK, Wang LC, Tang Y, Swietlicki EA, Kennedy S, Xie Y, *et al.* Inhibition of Hedgehog signaling protects adult mice from diet-induced weight gain. *J Nutr* 2004; 134(11): 2979-84.
- 21 van der Horst G, Farih-Sips H, Löwik CW, Karperien M. Hedgehog stimulates only osteoblastic differentiation of undifferentiated KS483 cells. *Bone* 2003; 33(6): 899-910.
- 22 Spinella-Jaegle S, Rawadi G, Kawai S, Gallea S, Faucheu C, Mollat P, *et al.* Sonic hedgehog increases the commitment of pluripotent mesenchymal cells into the osteoblastic lineage and abolishes adipocytic differentiation. *J Cell Sci* 2001; 114(Pt11): 2085-94.
- 23 Zehentner BK, Leser U, Burtscher H. BMP-2 and sonic hedgehog have contrary effects on adipocyte-like differentiation of C3H10T1/2 cells. *DNA Cell Biol* 2000; 19(5): 275-81.
- 24 James AW, Leucht P, Levi B, Carre AL, Xu Y, Helms JA, *et al.* Sonic Hedgehog influences the balance of osteogenesis and adipogenesis in mouse adipose-derived stromal cells. *Tissue Eng Part A* 2010; 16(8): 2605-16.
- 25 Cousin W, Dani C, Peraldi P. Inhibition of the anti-adipogenic Hedgehog signaling pathway by cyclopamine does not trigger adipocyte differentiation. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 349(2): 799-803.
- 26 Fontaine C, Cousin W, Plaisant M, Dani C, Peraldi P. Hedgehog signaling alters adipocyte maturation of human mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 2008; 26(4): 1037-46.
- 27 Plaisant M, Giorgetti-Peraldi S, Gabrielson M, Loubat A, Dani C, Peraldi P. Inhibition of hedgehog signaling decreases proliferation and clonogenicity of human mesenchymal stem cells. *PLoS One* 2011; 6(2): e16798.
- 28 Xu Z, Yu S, Hsu CH, Eguchi J, Rosen ED. The orphan nuclear receptor chicken ovalbumin upstream promoter-transcription factor II is a critical regulator of adipogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(7): 2421-6.
- 29 Fajas L, Egler V, Reiter R, Hansen J, Kristiansen K, Debril MB, *et al.* The retinoblastoma-histone deacetylase 3 complex inhibits PPARgamma and adipocyte differentiation. *Dev Cell* 2002; 3(6): 903-10.
- 30 Hong JH, Hwang ES, McManus MT, Amsterdam A, Tian Y, Kalmukova R, *et al.* TAZ, a transcriptional modulator of mesenchy-

- mal stem cell differentiation. *Science* 2005; 309(5737): 1074-8.
- 31 Luan Y, Yu XP, Xu K, Ding B, Yu J, Huang Y, *et al.* The retinoblastoma protein is an essential mediator of osteogenesis that links the p204 protein to the Cbfa1 transcription factor thereby increasing its activity. *J Biol Chem* 2007; 282(23): 16860-70.
- 32 Thomas DM, Carty SA, Piscopo DM, Lee JS, Wang WF, Forrester WC, *et al.* The retinoblastoma protein acts as a transcriptional coactivator required for osteogenic differentiation. *Mol Cell* 2001; 8(2): 303-16.
- 33 Tong Q, Dalgin G, Xu H, Ting CN, Leiden JM, Hotamisligil GS. Function of GATA transcription factors in preadipocyte-adipocyte transition. *Science* 2000; 290(5489): 134-8.
- 34 Tong Q, Tsai J, Hotamisligil GS. GATA transcription factors and fat cell formation. *Drug News Perspect* 2003; 16(9): 585-8.
- 35 Smith VM, Lee PP, Szychowski S, Winoto A. GATA-3 dominant negative mutant. Functional redundancy of the T cell receptor alpha and beta enhancers. *J Biol Chem* 1995; 270(4): 1515-20.
- 36 Farmer SR. Transcriptional control of adipocyte formation. *Cell Metab* 2006; 4(4): 263-73.
- 37 Rosen ED, MacDougald OA. Adipocyte differentiation from the inside out. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006; 7(12): 885-96.
- 38 Du M, Yin J, Zhu MJ. Cellular signaling pathways regulating the initial stage of adipogenesis and marbling of skeletal muscle. *Meat Sci* 2010; 86(1): 103-9.

## Hedgehog Signaling Pathway and Adipogenesis

Wang Xichen, Shi Mingxin, Li Hui, Wang Ning\*

(Laboratory of Animal Molecular Genetics, College of Animal Science and Technology,  
Northeast Agricultural University, Harbin 150030, China)

**Abstract** Hedgehog (Hh) signaling pathway is a highly conserved pathway from *Drosophila* to Human, which plays a crucial role in embryonic development of many tissues both in invertebrates and vertebrates. The dysregulation of the pathway causes several pathologies, such as congenital defects and cancer. Recent studies have found that Hh signaling pathway plays an important role in the growth and development of adipose tissue, activation of Hh signaling inhibits white but not brown adipose cell differentiation. This review presents an overview of the effects and mechanisms of Hh signaling pathway in adipocyte differentiation, and discusses its future research directions and potential applications.

**Key words** Hedgehog signaling pathway; adipocyte; cell differentiation

---

Received: January 17, 2011 Accepted: March 31, 2011

This work was supported by the Scientific Research Foundation for Returned Scholars, Educational Commission of Heilongjiang Province (No.1153h04), National Basic Research Program of China (No.2009CB941604 ) and the Scientific Research Foundation for Returned Scholars, Ministry of Education of China

\*Corresponding author. Tel: 86-451-55191770, E-mail: ningwang2001@yahoo.com