

PI3K信号通路对哺乳动物HPG轴的调控作用

王 凡 肖开转 林超奇 王正朝*

(福建师范大学生命科学学院, 福建省发育与神经生物学重点实验室, 福州 350007)

摘要 随着对PI3K信号通路研究的不断深入, 近年来该通路在哺乳动物中的研究(特别是PI3K信号通路对哺乳动物生殖轴(HPG轴)即下丘脑-垂体-性腺轴的调控上)也取得了突破性的进展。目前, 该信号通路对哺乳动物HPG轴的调控作用的研究已成为该研究领域的焦点, 该文论述了PI3K信号通路中的几名成员对哺乳动物HPG轴的影响, 如上游调控因子、雌激素及其受体等与下游靶蛋白、mTOR, 从而有助于进一步解析哺乳动物卵巢功能的分子调控机制, 并为其临床应用提供重要的参考资料。

关键词 PI3K; HPG轴; mTOR

Regulatory Effects of PI3K Signaling on HPG Axis in Mammals

Wang Fan, Xiao Kaizhuan, Lin Chaoqi, Wang Zhengchao*

(Provincial Key Laboratory for Developmental Biology and Neurosciences, College of Life Sciences, Fujian Normal University, Fuzhou 350007, China)

Abstract With the deepening study of the phosphoinositide-3 kinase (PI3K) signaling pathway, there has been breakthrough progress in the mammalian during recent years, especially in the regulation of PI3K signaling on mammalian hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis, which has become focus in the present research areas. The present article discussed the effects of several members of PI3K signaling on mammalian HPG axis, which included the upstream regulatory factors: estradiol and ER etc. and the downstream target protein: mTOR, which would help further resolve the molecular mechanism of the mammalian ovary function and provide some important reference for clinical applications.

Key words phosphoinositide-3 kinase(PI3K); hypothalamus-pituitary-gonadal(HPG) axis; mammalian target of rapamycin(mTOR)

哺乳动物中, 生殖系统的功能主要是依赖下丘脑、垂体和性腺所分泌的各种激素通过旁分泌和自分泌的方式进行调控的, 这一完整的神经内分泌调节体系, 即下丘脑-垂体-性腺轴(hypothalamus-pituitary-gonadal axis, HPG轴), 在哺乳动物生殖活

动中起了至关重要的调节作用。下丘脑的正中视前核以脉冲的方式合成并分泌促性腺激素释放激素(gonadotropin releasing hormone, GnRH)。GnRH是性行为的重要介导者, 在生殖内分泌调控中起核心作用, 其可以对下丘脑及其他一些神经元产

收稿日期: 2013-01-25 接受日期: 2013-04-23

国家自然科学基金(批准号: 31101032、31271255)、教育部新世纪人才支持计划(批准号: NCET120614)、教育部博士点基金(批准号: 20113503120002)和福建省高校杰青项目(批准号: AJ11041)资助的课题

*通讯作者。Tel/Fax: 0591-22868203, E-mail: zcwang@fjnu.edu.cn

Received: January 25, 2013 Accepted: April 23, 2013

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31101032, 31271255), the Ministry of Education Program for New Century Excellent Talents (Grant No.NCET-12-0614), the Doctoral Fund of Ministry of Education (Grant No.20113503120002) and the Education Department of Fujian Province Science and Technology Project (Grant No.AJ11041)

*Corresponding author. Tel/Fax: +86-591-22868203, E-mail: zcwang@fjnu.edu.cn

网络出版时间: 2013-06-27 10:51

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20130627.1051.001.html>

生兴奋或抑制效应。通过垂体门脉系统, GnRH作用于腺垂体使其分泌促性腺激素(gonadotropin, GTH), 如卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)和催乳素(prolactin, PRL), 从而促进性腺的发育与成熟并分泌性激素, 如雌激素(estrogen, E₂)、孕酮(progesterone, P)和雄激素(androgen, A)。HPG轴释放的激素通过反馈调节机制在这三个水平上对这些激素的水平进行调控。

最近的研究已经表明, 磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)对代谢与HPG轴的调控起非常重要的作用。PI3K具有蛋白质激酶和磷脂酸激酶的活性, 可以调节各种细胞的进程, 如代谢、细胞生长、增殖和凋亡等。如PI3K是胰岛素作用的下游重要调控分子, 当胰岛素通路发生异常时, 便会产生胰岛素抵抗(insulin resistance, IR); 而且胰岛素抵抗对雌性生殖功能的调控同样具有非常重要的作用, 如PCOS, 其代谢特点是具有IR和高胰岛素血症。目前, 对该领域的研究显得越来越迫切, 而PI3K信号通路对哺乳动物HPG轴的调控作用也取得了显著的突破。随着研究的不断深入, 本领域的研究显得越来越重要。本文将从PI3K信号通路的上游调控因子与其下游调控因子两大方面重点分析PI3K信号通路对哺乳动物HPG轴的分子调控机制。

1 雌二醇及其受体

雌激素E₂是HPG轴中非常重要的激素之一, 主要通过其受体调控生殖器官的生长、分化及功能, 包括子宫、阴道、卵巢、输卵管、乳腺等; 而且E₂在下丘脑、垂体和大脑特定区域存在重要的作用位点^[1-2]。在体内存在两种不同的雌激素受体(estrogen receptor, ER): ER α 和ER β , 它们在结构上是极其相似的, 但在不同的细胞及组织中有着不同的分布与活性。通常ER α 在生殖系统发育及其功能调节中是必不可少的, 而ER β 则更多地与非生殖器官有关^[3]。E₂对GTH释放的反馈调节以及对雌性生殖行为的影响依赖于视前区-前下丘脑(preoptic area-anterior hypothalamus, POA-AH)和下丘脑内侧基底部特定神经元群中ER α 的激活^[4-5]。E₂通过与ER α 结合来调节生殖系统重要的靶基因转录, 如孕激素受体, 是经典的E₂信号通路。这种作用在一些共激活因子的共同作用下, 通过调节靶基因雌激素反应元

件(estrogen response element, ERE)顺式激活或抑制靶基因调控区的增强子, 从而调节靶基因的转录。E₂还可以通过细胞膜上ER结合一些其他细胞信号分子, 如丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(serine/threonine protein kinase, PI3K/Akt)等, 产生快速的非基因组效应^[6]。

PI3K与ER α 之间的交叉发生在不同的水平, 如PI3K在体外可以诱导内源性ER残基磷酸化, 上调其转录活性与稳定性^[7]; 同样, E₂对胞膜上ER的作用能够诱导PI3K的活性, 从而导致靶细胞中基因转录的激活^[8]。另外, E₂体内治疗会引起下丘脑中Akt的迅速激活^[7], 而ER α 对下丘脑中E₂诱导Akt的激活是必需的, 因为ER $\alpha^{-/-}$ 小鼠在进行给予E₂的急性治疗中, 不再刺激Akt的磷酸化^[9]。生化证据进一步表明, ER α 能以配体依赖性方式与PI3K的调节亚基p85 α 结合^[10-11], 使ER α 和p85 α 之间相互作用, 从而导致Akt和内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的激活^[10]。另外, PI3K抑制剂渥曼青霉素(Wortmannin)和PI3K激酶选择性抑制剂(LY294002)的实验研究表明, PI3K信号通路参与雌性啮齿动物中由E₂诱导的性行为^[12]。

2 胰岛素样生长因子及其受体

胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)是一个70个氨基酸的多肽, 影响动物机体内细胞的分化与组织的存活等。与E₂一样, IGF-1是通过IGF-1受体(IGF-1 receptor, IGF-1R)起生理调控作用的; IGF-1R是酪氨酸激酶受体家族的成员之一, 主要通过IRS/PI3K或MAPK信号通路进行信号调节的。IGF与IGF-1R相结合后激活PI3K, 产生PIP3, 从而作用于含有同源结构域PH的下游靶蛋白, 如Akt/PKB^[13]。Lin等^[14]的研究表明, 在下丘脑神经元中, IGF能够维持Akt/PKB的活性。由此可见, PI3K作为IGF的下游信号分子, 可能直接参与HPG轴的调控。

体外与体内实验结果表明, IGF-I对生殖轴同样具有调控作用, 主要体现在以下三个水平上: IGF-1在卵巢组织中合成并以旁分泌的方式参与内分泌调节作用; IGF-1可以通过内分泌作用抑制垂体促生长激素细胞的活性; 下丘脑中IGF-1可以通过自分泌、旁分泌或内分泌方式影响促生长激素释放激素(growth hormone releasing hormone, GHRH)、生长

激素抑制素(somatostatin, SST)和GnRH神经元,从而对生长轴和生殖轴起调控作用^[15]。大脑中IGF-1是生殖神经内分泌功能的重要调控者之一,而IGF-1R位于许多组织中,如卵巢和大脑等^[16]。IGF-1R/PKB除了对体细胞生长有显著的调控作用之外,还参与调节GnRH的释放、青春期的进程、成人生殖功能和性行为等^[15]。IGF-1对HPG轴的调节除了在垂体和性腺中的作用,还可以调控GnRH释放和青春期的开始。IGF-1对青春期的影响是由GnRH神经元直接调控的,在小鼠GnRH神经元特异性地敲除IGF-1R会导致青春期延迟^[17],服用IGF-1也不能够推进GnRH-IGF-1R^{-/-}雌性小鼠的青春期,表明GnRH神经元中IGF-1R的激活在HPG轴中具有非常重要的调控作用^[17]。另外,中枢性的IGF-1R的激活能够调控成年雌性大鼠LH的释放和性感受性(前凸)。脑室内慢性注射高选择性的IGF-1R拮抗剂JB-1会抑制E₂诱导LH的释放和前凸性行为^[12,18]。在切除卵巢且没有给予激素替代的大鼠中,JB-1对LH的释放没有影响,表明JB-1对E₂的正反馈起抑制作用^[12]。

3 胰岛素与瘦素及其受体

2003年, Niswender等^[19]指出胰岛素(insulin, INS)和瘦素(leptin, LEP)募集在PI3K信号通路中的主要作用是调控摄食和葡萄糖的稳态,且其受体通过在胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)的酪氨酸残基的磷酸化来激活PI3K,脑室内注射PI3K抑制剂会阻断INS和LEP,从而抑制食物摄入的能力。PI3K激酶是细胞中一个重要的中间介导者,可以整合多种信号通路,如INS和LEP,从而参与机体代谢及生殖功能的调节。在糖尿病、饮食诱导的肥胖以及热量限制的代谢模型中GnRH/LH释放发生了改变,而且还发现在INS与LEP敏感的组织中PI3K信号通路受损,表明下丘脑INS与LEP介导的PI3K信号通路在生殖紊乱与代谢失调中起非常重要的作用。

转基因小鼠模型和体内药理学研究已经证明,大脑中INS和LEP受体信号对HPG轴的调控具有重要的作用,在GnRH神经元特异性缺失这两个受体时不会影响其青春期及成年小鼠HPG轴的功能,表明其可能是通过中间神经元与GnRH神经元复杂的神经元网相联系来作用于HPG轴的^[15,17]。2010年, Hill等^[20]发现阿黑皮素(proopiomelanocortin, POMC)神

经元上INS受体与LEP受体缺失会造成睾酮水平的升高、卵巢的异常和生育能力的降低等。Balthasar等^[21]的研究进一步说明, POMC神经元中任一受体的缺失都会导致生殖障碍。另外, INS与LEP可以通过降低神经肽NPY与刺鼠相关肽AgRP降低食欲,而NPY/AgRP转录的LEP调节是呈PI3K依赖性,且PI3K也参与了LEP对ARC神经元膜电位以及放电频率的影响^[22-23],可见PI3K也作为激素对HPG轴影响的整合者。2008年, Metlakunta等^[24]通过对饲喂高脂日粮(high fat diet, HFD)的小鼠进行研究发现,在LEP诱导的下丘脑PI3K的活性能力受损。最近,通过大脑和卵巢中不表达IR的老鼠系研究发现胰岛素抵抗和高胰岛素血症会损伤HPG轴的活性^[25],进一步表明INS介导的PI3K信号通路参与调节HPG轴的功能。

胰岛素受体(insulin receptor, IR)或瘦素受体(leptin receptor, LepR)的激活,依赖于IRS蛋白进行的快速酪氨酸磷酸化,使其募集并激活PI3K通路^[26-27]。INS可以通过PI3K/Akt信号途径诱导PDE3,降低cAMP水平,从而抑制PKA信号通路的生理功能;而PI3K抑制剂Wortmannin则可阻断此效应,进一步说明了PI3K在INS信号通路中的重要作用^[28]。IRS家族主要有四个成员: IRS-1、IRS-2、IRS-3和IRS-4^[26]。研究发现, IRS-2和IRS-4在代谢和生殖起着一定的作用,如IRS-2^{-/-}雌性小鼠不孕且HPG轴存在缺陷、如卵泡数量减少,垂体萎缩, LH、催乳素和性类固醇水平降低等^[29]。IRS-4^{-/-}小鼠同样表现出生殖缺陷,但没IRS-2^{-/-}严重;与野生型相比,产子数显著降低^[30]。另外,类固醇激素(E₂和P)可以调节特定IRS蛋白的表达和/或磷酸化水平,如P体外可以诱导IRS-2基因的表达^[31]; E₂在体外和子宫中可以促进酪氨酸磷酸化和IRS-1的核转移^[32-33];而生长因子IGF-1对GTH释放和性成熟的调控依赖于类固醇激素E₂^[15,18]。由此可见, IRS蛋白是通过类固醇激素调节酪氨酸激酶受体,从而影响HPG轴的机制。有研究表明, IRS-PI3K信号系统是下丘脑INS与LEP作用的一个主要介质,也是调节性成熟和生殖功能所必需的^[34]。

4 mTOR对HPG轴的调控作用

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是PI3K/Akt信号通路的下游靶蛋

白,也是一种丝氨酸/苏氨酸激酶。mTOR通常以两种形式的蛋白质复合体存在: mTORC1和mTORC2。在营养丰富的条件下, mTOR被激活;而在营养成分(氨基酸、葡萄糖和氧气)不足时则被抑制^[35]。另外, 结节性硬化复合物(tuberous sclerosis complex, TSC)蛋白TSC1和TSC2可以阻断mTORC1的激活。PI3K可以通过Akt介导的TSC1和TSC2磷酸化激活mTORC1信号通路, 且中枢mTORC1与青春期开始和促性腺激素的分泌有关。2009年, Roa等^[36-37]发现, mTOR的激活可以刺激青春期雌性大鼠LH的分泌, 且侧脑室慢性注射mTORC1抑制剂Rapamycin能够延迟阴道的开张、降低LH和E₂的水平, 并造成卵巢和子宫的萎缩。由此可见, 大脑中mTOR信号通路参与了青春期开始的调控和促性腺激素的分泌。

同时, PI3K/Akt信号通路的其他下游信号分子直接或间接地影响着HPG轴, 如糖原合成激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β), GSK-3 β 可以通过E₂的生成/作用影响PCOS; 在人类卵巢膜细胞中过表达GSK-3 β 会增加P450c17的17-羟化酶活性, 如患PCOS妇女卵巢膜细胞中GSK-3 β 的活性显著增强。

5 总结与展望

GnRH神经元是HPG轴的主要调控者, 腺垂体以脉冲的方式分泌GTH:FSH和LH, 这两种激素作用于性腺, 并促进性腺的发育和类固醇激素的分泌。性腺类固醇在大脑中的作用主要表现为GnRH的反馈调节与性行为的助长。激素和生长因子, 如IGF-1、E₂、INS和LEP, 参与GnRH释放、青春期和性行为的调控, 且PI3K参与雌性啮齿类动物性行为与GTH释放的调控。这些信号可以通过PI3K调节GnRH神经元的活动, 且GnRH释放的主要调控因子, 如神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)和POMC, 在神经系统中均有表达。目前, 虽然就PI3K对HPG轴的调控有一定的了解, 但仍有许多问题有待进一步阐明, 如在PI3K信号级联反应中, 激素和生长因子对HPG轴的正常功能具有一定的调节作用, 但PI3K信号通路与激素和生长因子介导的信号通路是如何整合来共同参与调节GnRH的释放与HPG轴的功能? 这些问题的进一步阐明有助于深入理解一些卵巢疾病的病因, 如无排卵性PCOS中的卵泡病变。随着PI3K信号通路研究的不断深入, 代谢和生殖之间的联系将

会更加明确, 将为一些疾病的临床治疗提供重要的理论基础。

参考文献 (References)

- 1 Katzenellenbogen BS. Estrogen receptors: Bioactivities and interactions with cell signaling pathways. *Biol Reprod* 1996; 54(2): 287-93.
- 2 Acosta-Martínez M. PI3K: An attractive candidate for the central integration of metabolism and reproduction. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2011; 2: 110.
- 3 Maggi A. Liganded and unliganded activation of estrogen receptor and hormone replacement therapies. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1812(8): 1054-60.
- 4 Couse JF, Korach KS. Reproductive phenotypes in the estrogen receptor-alpha knockout mouse. *Ann Endocrinol (Paris)* 1999; 60(2): 143-8.
- 5 Repaci A, Gambineri A, Pasquali R. The role of low-grade inflammation in the polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 335(1): 30-41.
- 6 姜雨飞, 王世鄂. 雌激素受体ER α 与PI3K/Akt细胞信号通路. 解剖学研究(Jiang Yufei, Wang Shie. *Anatomy Research*) 2012; 2(34): 142-8.
- 7 Campbell RA, Bhat-Nakshatri P, Patel NM, Constantinidou D, Ali S, Nakshatri H. Phosphatidylinositol 3-kinase/AKT-mediated activation of estrogen receptor alpha: A new model for anti-estrogen resistance. *J Biol Chem* 2001; 276(13): 9817-24.
- 8 Pasapera Limón AM, Herrera-Muñoz J, Gutiérrez-Sagal R, Ulloa-Aguirre A. The phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor LY294002 binds the estrogen receptor and inhibits 17 β -estradiol-induced transcriptional activity of an estrogen sensitive reporter gene. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 200(1/2): 199-202.
- 9 Burt Solorzano CM, McCartney CR. Obesity and the pubertal transition in girls and boys. *Reproduction* 2010; 140(3): 399-410.
- 10 Simoncini T, Hafezi-Moghadam A, Brazil DP, Ley K, Chin WW, Liao JK. Interaction of oestrogen receptor with the regulatory subunit of phosphatidylinositol-3-OH kinase. *Nature* 2000; 407(6803): 538-41.
- 11 Mendez P, Azcoitia I, Garcia-Segura LM. Estrogen receptor alpha forms estrogen-dependent multimolecular complexes with insulin-like growth factor receptor and phosphatidylinositol 3-kinase in the adult rat brain. *Brain Res Mol Brain Res* 2003; 112(1/2): 170-6.
- 12 Etgen AM, Acosta-Martínez M. Participation of growth factor signal transduction pathways in estradiol facilitation of female reproductive behavior. *Endocrinology* 2003; 144(9): 3828-35.
- 13 Baxi SM, Tan W, Murphy ST, Smeal T, Yin MJ. Targeting 3-phosphoinositide-dependent kinase-1 to inhibit insulin-like growth factor-I induced AKT and p70 S6 kinase activation in breast cancer cells. *PLoS One* 2012; 7(10): e48402.
- 14 Lin SY, Cui H, Yusta B, Belsham DD. IGF-I signaling prevents dehydroepiandrosterone (DHEA)-induced apoptosis in hypothalamic neurons. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 214(1/2): 127-35.
- 15 Daftary SS, Gore AC. IGF-1 in the brain as a regulator of reproductive neuroendocrine function. *Exp Biol Med (Maywood)* 2005; 230(5): 292-306.

- 16 Nakae J, Kido Y, Accili D. Distinct and overlapping functions of insulin and IGF-I receptors. *Endocr Rev* 2001; 22(6): 818-35.
- 17 Divall SA, Williams TR, Carver SE, Koch L, Brüning JC, Kahn CR, *et al.* Divergent roles of growth factors in the GnRH regulation of puberty in mice. *J Clin Invest* 2010; 120(8): 2900-9.
- 18 Quesada A, Etgen AM. Functional interactions between estrogen and insulin-like growth factor-I in the regulation of alpha 1B-adrenoceptors and female reproductive function. *J Neurosci* 2002; 22(6): 2401-8.
- 19 Niswender KD, Morrison CD, Clegg DJ, Olson R, Baskin DG, Myers MG Jr, *et al.* Insulin activation of phosphatidylinositol 3-kinase in the hypothalamic arcuate nucleus: A key mediator of insulin-induced anorexia. *Diabetes* 2003; 52(2): 227-31.
- 20 Hill JW, Elias CF, Fukuda M, Williams KW, Berglund ED, Holland WL, *et al.* Direct insulin and leptin action on pro-opiomelanocortin neurons is required for normal glucose homeostasis and fertility. *Cell Metab* 2010; 11(4): 286-97.
- 21 Balthasar N, Coppari R, McMinn J, Liu SM, Lee CE, Tang V, *et al.* Leptin receptor signaling in POMC neurons is required for normal body weight homeostasis. *Neuron* 2004; 42(6): 983-91.
- 22 Münzberg H, Huo L, Nillni EA, Hollenberg AN, Bjørbaek C. Role of signal transducer and activator of transcription 3 in regulation of hypothalamic proopiomelanocortin gene expression by leptin. *Endocrinology* 2003; 144(5): 2121-31.
- 23 Morrison CD, Morton GJ, Niswender KD, Gelling RW, Schwartz MW. Leptin inhibits hypothalamic Npy and AgRP gene expression via a mechanism that requires phosphatidylinositol 3-OH-kinase signaling. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 289(6): E1051-7.
- 24 Metlakunta AS, Sahu M, Sahu A. Hypothalamic phosphatidylinositol 3-kinase pathway of leptin signaling is impaired during the development of diet-induced obesity in FVB/N mice. *Endocrinology* 2008; 149(3): 1121-8.
- 25 Nandi A, Wang X, Accili D, Wolgemuth DJ. The effect of insulin signaling on female reproductive function independent of adiposity and hyperglycemia. *Endocrinology* 2010; 151(4): 1863-71.
- 26 White MF. The IRS-signaling system: A network of docking proteins that mediate insulin and cytokine action. *Recent Prog Horm Res* 1998; 53: 119-38.
- 27 White MF. IRS proteins and the common path to diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283(3): E413-22.
- 28 常盛. PI3K/Akt信号通路与胰岛素抵抗的研究进展. *中医药导报* (Chang Sheng. Progress in studying the relationship between PI3K/Akt signal access and insulin resistance. *Cuiding Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*) 2008; 14(7): 113-5.
- 29 Burks DJ, Font de Mora J, Schubert M, Withers DJ, Myers MG, Towery HH, *et al.* IRS-2 pathways integrate female reproduction and energy homeostasis. *Nature* 2000; 407(6802): 377-82.
- 30 Fantin VR, Wang Q, Lienhard GE, Keller SR. Mice lacking insulin receptor substrate 4 exhibit mild defects in growth, reproduction, and glucose homeostasis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 278(1): E127-33.
- 31 Vassen L, Wegrzyn W, Klein-Hitpass L. Human insulin receptor substrate-2 (IRS-2) is a primary progesterone response gene. *Mol Endocrinol* 1999; 13(3): 485-94.
- 32 Richards RG, DiAugustine RP, Petrusz P, Clark GC, Sebastian J. Estradiol stimulates tyrosine phosphorylation of the insulin-like growth factor-I receptor and insulin receptor substrate-1 in the uterus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93(21): 12002-7.
- 33 Panno ML, Mauro L, Marsico S, Bellizzi D, Rizza P, Morelli C, *et al.* Evidence that the mouse insulin receptor substrate-1 belongs to the gene family on which the promoter is activated by estrogen receptor alpha through its interaction with Sp1. *J Mol Endocrinol* 2006; 36(1): 91-105.
- 34 张丽. 瘦素与脂肪肝. *国外医学: 内分泌学分册* (Zhang Li. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*) 2003; 24(1): 65-7.
- 35 Howell JJ, Manning BD. mTOR couples cellular nutrient sensing to organismal metabolic homeostasis. *Trends Endocrinol Metab* 2011; 22(3): 94-102.
- 36 Roa J, Castellano JM, Navarro VM, Handelsman DJ, Pinilla L, Tena-Sempere M. Kisspeptins and the control of gonadotropin secretion in male and female rodents. *Peptides* 2009; 30(1): 57-66.
- 37 Roa J, Garcia-Galiano D, Varela L, Sánchez-Garrido MA, Pineda R, Castellano JM, *et al.* The mammalian target of rapamycin as novel central regulator of puberty onset via modulation of hypothalamic Kiss1 system. *Endocrinology* 2009; 150(11): 5016-26.