

脂肪细胞分化过程中的分子事件

庞卫军 李 影 卢荣华 白 亮 吴江维 杨公社*

(西北农林科技大学动物脂肪沉积与肌肉发育实验室, 杨凌 712100)

摘要 脂肪细胞来源于间充质干细胞, 其分化过程经历了间充质干细胞、成脂肪细胞、前体脂肪细胞、不成熟脂肪细胞和成熟脂肪细胞几个阶段。现就脂肪细胞分化过程及其标志基因的表达时序和近年来发现的关键新调控基因的研究进展进行综述。

关键词 脂肪细胞; 分化; 标志基因; 分子事件

肥胖能引起机体代谢紊乱, 导致许多疾病的发生, 影响人的健康及寿命, 肥胖已成为一个世界范围内的社会和健康问题。畜体内过多的脂肪沉积不仅影响消费者的健康, 也损害了生产者的利益。近年来随着对脂肪细胞分化研究的深入, 越来越多的证据表明脂肪细胞自身分化对机体脂肪沉积起着重要的调控作用。脂肪细胞分化各阶段发生的分子事件决定其进程。

1 脂肪细胞分化过程

脂肪细胞是由起源于中胚层的间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)逐步分化、发育而来, MSC 主要分布于脂肪组织和骨髓中。脂肪细胞不同发育阶段的两类细胞系为多能干细胞系和前体脂肪细胞系, 前者为不定向的细胞系, 能转变为稳定的脂肪细胞、肌细胞和软骨细胞, 后者为定向的细胞系, 是目前体外研究脂肪细胞分化应用最为广泛的细胞系^[1]。研究表明, 脂肪细胞分化过程大致如下: ① MSC 向脂肪细胞定向分化, 形成成脂肪细胞(adipoblast), 为一种尚未出现脂滴的梭形细胞; ②成脂肪细胞经过生长抑制、克隆性增殖, 形成前体脂肪细胞(preadipocytes), 此时细胞刚开始出现脂滴; ③前体脂肪细胞经过生长抑制、克隆性增殖和一系列基因表达的变化, 形成不成熟脂肪细胞或多室脂肪细胞(multilocular cells), 内含大量小脂滴; ④多室脂肪细胞随着脂肪在细胞中的沉积, 小脂滴逐渐汇集成一个大脂滴充满脂肪细胞的大部分, 形成成熟脂肪细胞或单室脂肪细胞(unilocular cells), 成为成熟的脂肪细胞^[2]。

人前体脂肪细胞在胚胎发育的后期开始分化为脂肪组织, 但其主要分化过程在出生后进行^[2]。大

鼠和小鼠前脂肪细胞直到出生后才开始分化^[3]。猪前脂肪细胞的分化出现在 45~60 胚龄, 胚胎期至出生时一般只分化成多室脂肪细胞, 3 日龄后多室脂肪细胞迅速形成单室脂肪细胞, 12 日龄时两种细胞约各占 50%, 成年时单室脂肪细胞为脂肪组织中的主要细胞^[4,5]。动物脂肪组织中始终存在未成熟的前脂肪细胞, 根据贮存能量的需要, 终生进行分化和增殖。

2 脂肪细胞的分化调控

脂肪细胞分化通常指前脂肪细胞分化为多室脂肪细胞的过程, 这与前脂肪细胞特异性功能基因的转录激活密切相关, 涉及多种分化转录因子的调节作用, 并伴随着一些脂代谢酶基因的时序表达。

2.1 脂肪细胞分化阶段及其标志基因

研究表明, 脂肪细胞分化包括 4 个阶段: 第一阶段的标志基因有脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase, LPL); 第二和第三阶段为 CCAAT 增强子结合蛋白 δ (CCAAT enhancer binding protein δ , C/EBP δ)、C/EBP β 、脂肪细胞分化决定和分化因子 1/固醇调节元件结合蛋白 1c (adipocyte determination and differentiation-1/sterol regulatory element binding proteins-1c, ADD1/SREBP_{1c})、过氧化物增殖激活受体(peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR γ)和 C/EBP α ; 第四阶段的标志基因有甘油-3-磷酸脱氢酶(glycerol-3-phosphate dehydrogenase, GPDH)、乙酰辅酶 A 脱羧酶(acetyl-coA carboxylase, ACC)、脂肪酸合成酶(fatty acid synthetase, FAS)、脂肪型脂肪酸结合

收稿日期: 2005-02-18 接受日期: 2005-05-25

* 通讯作者。Tel: 029-87091017, Fax: 029-87092012, E-mail: gongshe-yang@163.com

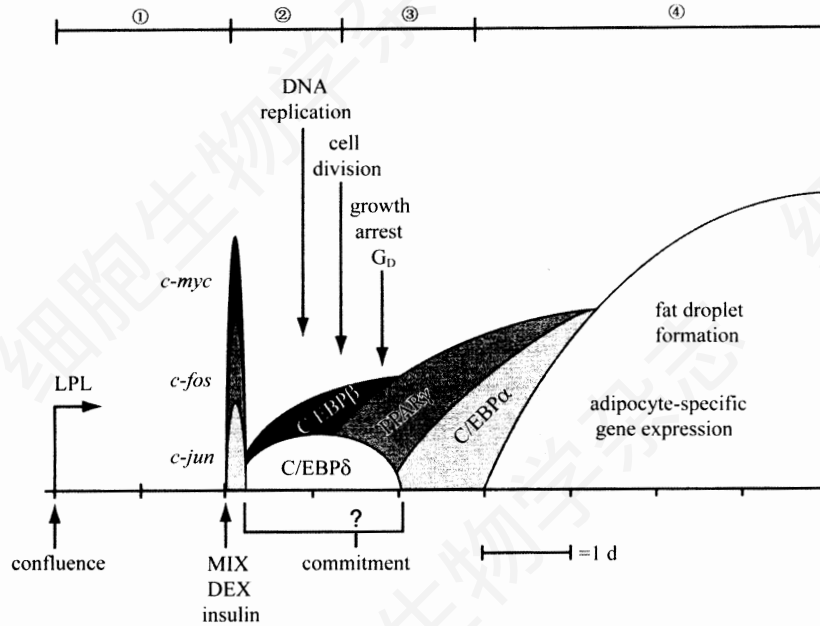


Fig.1 Adipocyte-specific gene expression during adipocyte differentiation^[2]

① MSC → adipoblast; ② adipoblast → preadipocytes; ③ preadipocytes → multilocular cells; ④ multilocular cells → unilocular cells.

蛋白(adipocyte fatty acid binding protein, AP2)、激素敏感脂酶(hormone-sensitive lipase, HSL)和磷酸烯醇式丙酮酸(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK)等^[6]。具体见图 1 所示^[2]。

C/EBP 属于亮氨酸拉链转录因子家族, 成员有 C/EBPα、C/EBPβ 和 C/EBPδ。C/EBPβ 和 C/EBPδ 通过调节有丝分裂和克隆性增殖在早期分化阶段起重要作用, C/EBPα 则调控脂肪细胞的终末性分化^[2]。剔除 C/EBPα 或 C/EBPα、C/EBPβ 和 C/EBPδ 三者都剔除, 则降低脂肪合成^[6]。

PPARγ 是 PPAR 家族主要成员之一, 为核受体。PPARγ 在脂肪组织中丰度很高, 在许多脂肪细胞基因转录前被诱导, 对脂肪细胞分化起重要作用。PPARγ 诱导脂肪细胞形成, 调控 ACC、AP2、FAS 和 HSL 等的表达, 抑制 leptin 表达使能量摄取增加^[6,7]。

SREBP 属于“碱性螺旋-环-螺旋-亮氨酸拉链(bHLH-Zip)”转录因子家族。在人和动物中, 存在 3 种形式同分异构体: SREBP1α、ADD1/SREBP_{1C} 和 SREBP₂^[8]。SREBP 可调节作用于胆固醇和脂肪酸代谢的蛋白质的编码基因的转录, 脂肪酸生物合成主要由 SREBP1α 和 ADD1/SREBP_{1C} 介导^[9]。脊椎动物细胞内的脂类平衡由膜结合转录因子的一个家族 SREBP 调控。SREBPs 进入核内, 与固醇调控元件 1 (sterol regulatory element-1, SRE-1) 或在其启动子

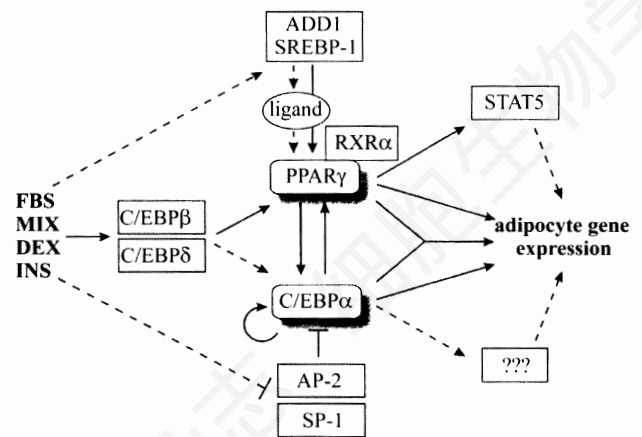


Fig.2 Molecular pathways of transcriptional events mediating adipocyte differentiation^[3]

区内的 E- 盒结合, 激活与胆固醇及脂肪酸合成相关基因的转录^[10]。各标志基因调控脂肪细胞分化转录过程的分子信号通路见图 2^[3]。

本实验室研究结果已证实, TNF-α 可通过抑制大鼠前体脂肪细胞脂滴的增多和融合从而抑制分化^[11]; 而细胞外基质(extracellular matrix, ECM)中 IV 胶原蛋白和层黏连蛋白胶原可促进大鼠前体脂肪细胞增殖和分化^[12]。对波形纤维蛋白(vimentin)的研究结果显示, 它参与了前体脂肪细胞分化的全过程, 而且其表达随分化的进行呈下降的趋势^[13]。近两年研究发现, sirtuin1 (Sirt1)、维甲酸 X 受体(retinoid X

receptor, RXR)、叉头转录因子(forkhead transcription factor, FoxO)和细胞活素信号抑制因子(suppressor of cytokine signal, SOCS)这4类因子可调控脂肪细胞分化标志基因的表达,使脂肪细胞分化的研究进入了更深的层次。

2.2 Sirt1 负调控 PPAR γ 抑制脂肪细胞分化

沉默信号调节因子2(silencing information regulator 2, Sir2)是一种依赖于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的组蛋白脱乙酰酶。哺乳动物中 Sir2 家族有7个成员,称为 sirtuins (Sirt1~Sirt7),其中 Sirt1 是酵母 Sir2 的高度同源体^[14]。哺乳动物的 Sir2 称为 Sirt1。Sirt1 除了使组蛋白脱乙酰基外,也可使其他蛋白质脱乙酰基,包括 PPAR γ 、生肌决定因子(myogenic determination factor, MyoD)和肿瘤抑制基因 p53^[15,16]。在 3T3-L1 脂肪细胞中, Sirt1 可能通过抑制 PPAR γ 的表达来调控分化,减少脂肪生成^[17]。Sirt1 对骨骼肌细胞分化也起调控作用,其机制可能与 Sirt1 使 MyoD 脱乙酰化有关^[18]。Sirt1 功能的研究始于2003年,主要集中于其对细胞凋亡和机体长寿方面^[19-21],而对细胞分化中的作用报道较少。Sirt1 如何调控 PPAR γ 、C/EBP α 、C/EBP β 和 C/EBP δ 的表达进而影响脂肪细胞分化是今后 Sirt1 研究的主要方向,有必要深入研究。

2.3 RXR 调控脂肪细胞分化标志基因

RXR 是广泛存在于多种组织细胞内的一类受体蛋白,属于核受体超家族成员,有3种亚型,分别为 RXR α 、RXR β 和 RXR γ ,其分布具有组织特异性,其中 RXR α 在脂肪组织中的含量较高^[22]。RXR 能够与多种核受体结合,形成异源二聚体,调节基因的表达,发挥其生物学效应。RXR 是一种配体激活型转录因子, RXR 能够被 9-顺式维甲酸(9-*cis* retinoic acid, 9-*cis* RA)激活,也能与其他核受体如 TR、VDR、LXR 等结合形成异源二聚体,调控细胞分化、机体发育和脂类代谢^[23]。研究证实,剔除 RXR 基因的转基因鼠能够抵抗高脂食物诱导的肥胖,其具体机制可能与 RXR 有关^[24,25]。这些研究均暗示, RXR 在已建系的前体脂肪细胞如 3T3-L1 脂肪细胞的分化中很可能具有重要作用,但是, RXR 在前体脂肪细胞分化中如何调控 PPAR γ , 尚有待于进一步研究。

2.4 FoxO 调节脂肪细胞分化

在哺乳动物上有3个进化保守的 FoxO 家族成员(FoxO1, FoxO3a 和 FoxO4),它们受胰岛素磷酸

肌醇-3 激酶-Akt 信号通路的负调控。哺乳动物的 Foxo 因子控制着各种生物学功能,包括细胞周期停滞在 G₁-S 期和 G₂-M “检验点”,活性氧(reactive oxygen species, ROS)的解毒作用,损伤 DNA 的修复以及细胞凋亡^[26]。FoxO 家族3个成员在细胞增殖和分化中具潜在作用,其中 FoxO3a 具上游调控作用并且在分化晚期调控基因表达^[27]。研究表明, B 细胞易位基因 1 (B cell translocation gene 1, BTG1)/抗增殖蛋白 2 (antiproliferative protein 2)作为 FoxO3a 一种新的靶因子,其表达抑制小鼠脂肪细胞的增殖与分化^[28]。进一步研究表明,蛋白质的精氨酸甲基化由 BTG1 调节,可能暗示一个新的依赖 FoxO 的调控细胞分化的机制^[29]。研究发现 Sirt1 脱乙酰基化可调节 FoxO3a 表达, Sirt1 与 FoxO3a 相互作用可能调控脂肪细胞分化^[30]。

2.5 SOCS 调节脂肪细胞分化

2002年研究人员发现了一种能抑制 IL6 诱导 M1 期细胞分化的蛋白质,命名为 SOCS1^[31];到目前为止,已发现这一类负调节分子共有16种,统称为细胞因子信号转导抑制因子(suppressor of cytokine signaling, SOCS),并被命名为 SOCS 家族。该类蛋白质有8个成员具有 SH2 结构域,即 CIS 和 SOCS1~SOCS7。在挪威鼠中通过腺病毒载体转染 leptin 发现, leptin 抵抗与下丘脑处 SOCS3 和磷酸化 STAT3 的表达量升高有关^[32]。通过对鼠长期注射 leptin (160 ng/h),结果发现成年公鼠在试验期磷酸化的 leptin 受体和转录的信号转导和激活子(signal transducers and activators of transcription, STAT)持续升高,而磷酸化的 JAK-2 只在处理早期升高此后保持不变,尽管 SOCS3 mRNA 丰度在处理期持续升高,然而 SOCS3 的含量到第16天才表现出升高^[33]。由此发现, SOCS3 可能具有调节脂肪细胞分化的作用。然而, SOCS3 对脂肪细胞中 leptin 信号通路的调控作用以及与 STAT 相互作用调控脂肪细胞分化有待于进一步研究。

参考文献(References)

- [1] Gregoire FM *et al.* *Physiol Rev*, 1998, **78**: 783
- [2] Ntambi JM *et al.* *J Nutr*, 2000, **130**: 3122S
- [3] Morrisom RF *et al.* *J Nutr*, 2000, **130**: 3116S
- [4] 杨公社等. *畜牧兽医学报*, 1996, **27**: 25
- [5] 孙金梅等. *中国农业科学*, 1999, **32**: 73
- [6] MacDougald OA *et al.* *Annu Rev Biochem*, 1995, **64**: 345
- [7] Grimaldi PA. *Prog Lipid Res*, 2001, **40**: 269

- [8] Brown MS *et al.* *Cell*, 1997, **89**: 331
[9] Horton JD *et al.* *J Biol Chem*, 2003, **278**: 36652
[10] McPherson R *et al.* *Biochem Cell Biol*, 2004, **82**: 201
[11] 田志华等。 *遗传学报*, 2003, **30**: 1113
[12] 孙超等。 *Animal Biotechnology Bulletin*, 2002, **8**: 376
[13] 李艳杰。 *西北农林科技大学硕士论文*, 2003, 6
[14] Frye RA *et al.* *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, **273**: 793
[15] Langley E *et al.* *EBMO J*, 2002, **21**: 2383
[16] Fulco M *et al.* *Mol Cell*, 2003, **12**: 51
[17] Kouba M *et al.* *J Anim Sci*, 1999, **77**: 622
[18] Cheng HL *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, **100**: 10794
[19] Lin SJ *et al.* *Genes Dev*, 2004, **18**: 12
[20] McBurney MW *et al.* *Mol Cell Biol*, 2003, **23**: 8
[21] Brunet A *et al.* *Science*, 2004, **303**: 2011
[22] Baile CA *et al.* *Ann Rev Nutr*, 2000, **20**: 105
[23] Mangelsdorf DJ *et al.* *Cell*, 1995, **83**: 835
[24] Motta MC *et al.* *Cell*, 2004, **116**: 551
[25] Imai S *et al.* *Nature*, 2000, **403**: 795
[26] Imai T *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98**: 224
[27] Jacobs FM *et al.* *J Biol Chem*, 2003, **278**: 35959
[28] Tran H *et al.* *Science*, 2002, **296**: 530
[29] Kops GJ *et al.* *Nature*, 2002, **419**: 316
[30] Nemoto T *et al.* *Science*, 2002, **295**: 2450
[31] Ramaswamy SN *et al.* *Cancer Cell*, 2002, **2**: 81
[32] Castrillon DH *et al.* *Science*, 2003, **301**: 215
[33] Bakker WJ *et al.* *J Cell Biol*, 2004, **164**: 175

Molecular Events during Adipocyte Differentiation

Wei-Jun Pang, Ying Li, Rong-Hua Lu, Liang Bai, Jiang-Wei Wu, Gong-She Yang*

(Laboratory of Animal Fat Deposition and Muscle Development, Northwest Sci-tech University of Agriculture and Forestry, Yangling 712100, China)

Abstract Adipocyte drives from mesenchymal stem cell (MSC). During the course of differentiation, it covers MSC, adipoblast, preadipocyte, immature adipose cell, adipocyte. Each stage has specific expression of its specific differentional genes. Recently many new important genes about control expression of specific differentional genes have been discovered. This paper is aimed to review the advance research of these aspects.

Key words adipocyte; differentiation; specific gene; molecular event

Received: February 18, 2005 Accepted: May 25, 2005

*Corresponding author. Tel: 86-29-87092430, Fax: 86-29-87092102, E-mail: gongshe-yang@163.com