

特约综述



细胞信号转导在诸如增殖、分化、代谢及恶性转化等细胞活动中都扮演了至关重要的角色。本实验室主要关注以下两个方向: (1) 运用细胞分子生物学和动物模型方法, 探讨极性基因在上皮细胞发育过程以及上皮细胞肿瘤发生中的信号转导机制。(2) 探讨营养失调和代谢疾病相关的基因表达调控机制, 已开展脂肪细胞分化诱导过程中的细胞内信号转导机制研究。

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

脂肪细胞分化及其调控的研究进展

鞠大鹏 詹丽杏*

(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 肥胖症等多种代谢疾病在全世界范围内的流行使得人们高度关注脂肪沉积调控的机制研究。在细胞水平上, 脂肪组织的沉积是脂肪细胞数目增加和单个细胞体积增大的结果。其中, 脂肪细胞数目由多潜能干细胞定向分化为前体脂肪细胞的程度决定, 而单个细胞体积则与其分化程度和甘油三酯积累量相关。因此, 揭示脂肪细胞分化的细胞和分子机制, 将为上述代谢性疾病预防和治理提供重要的理论基础。本文对脂肪细胞的起源、脂肪细胞分化的体外研究模型、脂肪细胞分化的规律和调控以及脂肪细胞分化研究中关键的问题等方面的研究成果进行总结, 综述了近年来关于脂肪细胞分化及其调控的研究进展。

关键词 脂肪细胞; 分化; 调控

哺乳动物主要含有两种脂肪组织, 即白色脂肪组织和棕色脂肪组织。前者功能为将剩余的能量以甘油三酯的形式贮存在脂滴中, 后者主要在寒冷和应激的情况下动员脂滴分解而进行适应性产热维持体温。棕色脂肪组织大量分布于新生婴儿的肾周、颈背、肩胛和腋窝等处, 但随年龄增长而逐渐减少, 至成年时其占机体脂肪组织的比重极少。棕色脂肪组织分泌的脂肪细胞因子和炎性因子较少, 因此不能促进肥胖和胰岛素抵抗的发生^[1]。相比之下, 白色脂肪组织几乎遍布于整个机体, 其中皮下脂肪和内脏脂肪为主要的贮存能量部位。近几十年的研究显示, 白色脂肪组织不仅是被动的能量贮存器官和机体最大的内分泌器官, 而且在调节机体胰岛素敏感性和维持能量代谢平衡中发挥重要的作用^[2]。目前, 研究已证实白色脂肪组织的过度沉积与肥胖症、II 型糖尿病、高血脂、脂肪肝、心血管疾病以及乳腺癌等疾病的发生密切相关。对脂肪发育的细胞分子过程的阐明, 将为上述疾病的治疗和预防提供重要的理论

参考和靶点。

1 脂肪细胞的起源

尽管目前的研究已经描绘出了调控前体脂肪细胞分化为成熟脂肪细胞的基因网络, 但脂肪组织的起源问题仍未解决。一般来说, 普遍认为脂肪组织来自于中胚层特化的细胞群。在原肠胚时期, 伴随着内胚层的内陷和外胚层的外包, 中胚层逐渐生长, 一些特化的细胞亚群逐渐分化并形成脂肪组织。其中, 在轴旁中胚层生肌节前体(Paraxial mesoderm)中一些表达 *Myf5* (*Myogenic regulatory factors*, *Myf5*) 基因的细胞分化成棕色脂肪组织^[3,4], 而在侧板中胚层(Lateral plate mesoderm)中的一些不表达 *Myf5* 基因的血管相关外膜样细胞同时分化成棕色脂肪组织和白

中国科学院百人计划(No.2010OHTP11)和国家自然科学基金(No.81071684)资助项目

* 通讯作者。Tel: 021-54920978, E-mail: lxzhan@sibs.ac.cn

色脂肪组织^[3,4]。有趣的是,最近 Billon 等^[5]发现,分离并体外培养外胚层的神经嵴(Neural crest)细胞也能够分化成为脂肪细胞。另外一些研究揭示,不同部位脂肪组织的前体脂肪细胞在发育基因的表达模式上具有很大的差异^[6-8],推测他们可能来源于不同的脂肪祖细胞(Adipocytes precursor cells)。这些结果表明,中胚层很可能并不是脂肪组织的唯一来源,而这些胚层在体内能否形成脂肪组织及其与机体不同部位脂肪组织形成的准确关系仍需要进一步探索。在脂肪组织中,也存在着间充质干细胞不断分化为前体脂肪细胞的过程,但目前这些前体脂肪细胞的来源尚不清楚。Tang 等^[9]的研究认为,脂肪组织中前体脂肪细胞主要由特异性存在于脂肪组织血管表面的周细胞(Mural cell)分化而来,但这些细胞分化为前体脂肪细胞的机制仍需探讨。

2 脂肪细胞分化的体外研究模型及其一般过程

2.1 脂肪细胞分化的体外研究模型

正常情况下,脂肪组织中脂肪细胞的含量约为细胞总量的 1/3~1/2,其次是不同分化程度的前体脂肪细胞、内皮细胞、上皮细胞和成纤维细胞。由于从脂肪组织中分离高纯度且处于同一时期的脂肪细胞难度较大,因此人们对于脂肪细胞增殖分化及调控方面的了解主要来源于体外细胞培养模型。常用的体外培养系统有三种,包括多潜能的干细胞细胞系(Multipotent stem cell lines)、前体脂肪细胞系(Preadipocytes cell line)和原代培养的前脂肪细胞(Primary preadipocyte)^[10]。多潜能干细胞系主要用于前体脂肪细胞的形成和前体脂肪细胞分化调控方面的研究,其模型主要包括从小鼠胚胎中分离出的 C3H10T1/2 细胞和胚胎干细胞(Embryo stem cells, ESCs)。前体脂肪细胞系是目前应用最为广泛的模型,主要包括从小鼠胚胎中分离出来的 3T3-L1、3T3-F442A 和 NIH3T3 前体脂肪细胞系,从 ob 基因敲除鼠附睾脂肪组织中分离出来的 Ob17 前体脂肪细胞系,以及从小鼠棕色脂肪组织中分离出来的 HIB-1B 棕色前体脂肪细胞系^[10]。尽管这些细胞系能够在体外通过胰岛素、地塞米松及 IBMX(3-isobutyl-1-methylxanthine)的诱导模拟脂肪细胞分化过程,但由于他们缺少正常情况下与脂肪组织基质细胞间的作用和激素的刺激,因此并不能真实的反映脂肪细胞的分化过程。此外,在对于不同物种、不同性别、不同年龄和不同部位脂肪细胞分化的研究中,这些细胞模型也缺乏针对性。加强这些细胞系与原代分离的前体脂肪细胞共培养技术的研究很可能解决这些问题。原代培养的前体脂肪细胞也具有一定的局限性,如这些细胞为混

合细胞群,前体脂肪细胞的含量较低且处于不同的分化时期等,这些缺陷有望通过提高原代前体脂肪细胞的分离技术克服。

2.2 前体脂肪细胞分化的一般过程

脂肪细胞分化过程包括两个阶段,第一个阶段为胚胎干细胞或脂肪组织中的间充质干细胞(Mesenchymal stem cells, MSCs)分化为脂肪祖细胞并进一步形成前体脂肪细胞,第二个阶段是前体脂肪细胞终末分化为成熟的脂肪细胞。目前,人们对第一阶段的研究较少,前体脂肪细胞形成的具体过程和机制尚不清楚。相比之下,前体脂肪细胞分化为成熟脂肪细胞的过程目前已经基本阐明,其分化过程大致分三个阶段:(1)有丝分裂克隆增殖阶段(Mitotic clonal expansion):成纤维样的前体脂肪细胞发生融合和接触抑制(Growth arrest)后,在生脂激素及促有丝分裂复合物的作用下,重新进入细胞周期。经过一轮 DNA 复制,细胞数目进一步增多,细胞的形态开始由成纤维状变圆,前体脂肪细胞标志基因 *Pref-1* 的表达逐渐减少,CCAAT 增强子结合蛋白(CCAAT-enhancer binding proteins)的 β 和 δ 亚型开始表达并启动细胞分化^[11]。(2) 终末分化阶段:此阶段细胞重新进入生长静息阶段(Cell cycle arrest)并退出细胞增殖期,细胞骨架和细胞外基质逐渐发生变化,细胞开始进入由不成熟脂肪细胞向成熟脂肪细胞类型转变。转录因子如过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (Peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR γ)和 C/EBP α 大量表达,激活糖代谢相关基因表达,脂滴开始形成并逐渐积累,细胞形态进一步变圆。此外,在儿茶酚胺类物质的刺激下,脂肪细胞能够开始水解甘油三酯^[12]。(3) 成熟脂肪细胞阶段:经过终末分化阶段后,脂肪细胞分化为成熟的脂肪细胞。此时细胞被单一的大脂滴填充,形成单室的脂肪细胞。脂肪细胞标志基因大量表达,细胞的胰岛素敏感性和甘油三酯合成能力进一步增强,并能够分泌大量的蛋白及非蛋白因子,协同调控机体能量平衡^[2]。

3 前体脂肪细胞分化的调节

脂肪细胞分化过程伴随着细胞结构和功能的改变,其间大约有 300 种蛋白的表达水平发生变化。许多变化是通过一系列基因表达水平的分子事件而发生的。大量研究证实,脂肪细胞分化是一个高度精细的调控过程,多种转录因子、信号通路及 miRNA 均在脂肪细胞的分化过程发挥重要的作用。

3.1 脂肪细胞分化的转录调控

脂肪细胞特异性功能基因的转录激活与其分化

密切相关。多种转录因子发挥作用,例如 $PPAR\gamma$ 、 $C/EBPs$ 、 $SREBP-1c$ 和 $PRDM16$, 对前体脂肪细胞向成熟脂肪细胞分化和基因表达模式的转变起了决定性的开启作用。

3.1.1 $PPAR\gamma$ $PPAR\gamma$ 属于核受体超家族配体依赖的转录因子,是抗糖尿病药物噻唑烷二酮类(Thiazolidinedione compounds, TZD)的靶点。体内和体外的研究证实, $PPAR\gamma$ 的表达对于白色脂肪组织和棕色脂肪组织的形成都是必需的。Brun 等^[13]在 MEFs 和 3T3-L1 细胞中敲除 $PPAR\gamma$ 基因导致其成脂分化的能力丧失。另外, Rosen 等^[14]用嵌合体小鼠证明,缺乏 $PPAR\gamma$ 基因的胚胎不能形成脂肪组织。到目前为止,尚未发现任何一种因子能够在缺失 $PPAR\gamma$ 的情况下诱导脂肪形成。 $PPAR\gamma$ 由两种可选择的启动子转录并形成两种转录本,即 $PPAR\gamma 1$ 和 $PPAR\gamma 2$ 。相比之下, $PPAR\gamma 2$ 特异性表达于脂肪细胞中且随脂肪细胞分化表达上调,是脂肪细胞分化的决定性因子^[15]。与其他核受体相似, $PPAR\gamma$ 能够通过特异性识别其靶基因启动子区域的作用元件($PPAR\gamma$ response element, PPRE)发挥转录调控功能。在脂肪细胞中, $PPAR\gamma$ 主要与视黄醇类 X 受体(RXR)以异源二聚体的形式^[16],或者通过与其辅激活因子 PGC-1 或辅抑制因子 RIP140 结合后^[17],转录调节糖代谢相关基因表达并促进甘油三酯积累。目前, $PPAR\gamma$ 在脂肪细胞中内源性配体尚未被发现。尽管一些代谢中间产物如多不饱和脂肪酸、类花生酸类和前列腺素等^[18]被认为是其配体,但大多数这些配体对 $PPAR\gamma$ 的亲合力较低、其生理作用尚不明确且在脂肪细胞中表达量较少。因此,关于 $PPAR\gamma$ 核转位的机制目前仍不清楚。

3.1.2 $C/EBPs$ $C/EBPs$ 属于高度保守的亮氨酸锌指蛋白家族,具有激活特定基因 DNA 增强子 CCAAT 重复序列的功能,包括 α 、 β 和 δ 三种亚型^[19]。 $C/EBPs$ 的三种亚型主要通过辅助调控生脂基因表达和影响脂肪细胞葡萄糖摄取而调节脂肪生成,并在脂肪细胞分化的不同时期发挥着重要的作用^[19]。 $C/EBP\beta$ 和 $C/EBP\delta$ 是脂肪细胞分化早期的调控因子,主要能够通过诱导 $PPAR\gamma$ 和 $C/EBP\alpha$ 的表达而启动生脂信号,但随脂肪细胞分化其表达量逐渐减少^[20]。研究表明, $C/EBP\beta$ 和 $C/EBP\delta$ 基因敲除鼠脂肪组织发育受损,而 $C/EBP\beta$ 和 $C/EBP\delta$ 基因缺失的 MEFs 成脂分化能力也显著下降^[20]。 $C/EBP\alpha$ 高表达于分化的脂肪细胞中,主要调节脂肪细胞胰岛素依赖的葡萄糖摄取功能。研究表明, $C/EBP\alpha$ 基因敲除鼠在出生后不久会死于低血糖,其白色脂肪组织和棕色脂肪组织中不能积累甘油三酯。此外,诱导成年小鼠全身缺失 $C/EBP\alpha$ 时,

其脂肪组织含量急剧减少^[21]。 $C/EBPs$ 对脂肪生成具有重要的调控作用,但不是必需的调控因子。在任何一种 $C/EBPs$ 敲除鼠模型中外源表达 $PPAR\gamma$, 都可以拯救其脂肪生成障碍并减少个体死亡率。反之, $C/EBPs$ 不能补偿缺失 $PPAR\gamma$ 对脂肪组织造成的影响。尽管这些结果均表明 $C/EBPs$ 在脂肪形成和脂肪细胞分化过程中发挥重要的作用,但其机制目前并不清楚。最近研究揭示, $PPAR\gamma$ 和 $C/EBP\alpha$ 靶基因具有共区域化的特征,但目前两者间如何协同作用而影响脂肪细胞分化的作用机制尚未阐明^[22]。

3.1.3 $ADD1/SREBP-1c$ 脂肪细胞分化决定因子(Adipocyte determination and differentiation 1, ADD1)也称固醇调节原件结合蛋白(Sterol regulatory element binding protein 1, SREBP-1),是近年来在肝脏中发现的一类能够调控不饱和脂肪酸的合成、葡萄糖的代谢以及胆固醇合成的转录调控因子^[23]。 $SREBPs$ 有三种亚型,即 $SREBP-1a$ 、 $SREBP-1c$ 和 $SREBP-2$ 。其中, $SREBP-1c$ 高表达于白色脂肪细胞、棕色脂肪细胞和肝细胞中,具有促进肝脏脂肪合成以及 3T3-L1 前体脂肪细胞分化的作用。研究揭示, $SREBP-1c$ 在肝脏和脂肪细胞中促进甘油三酯的合成主要通过以下两种方式:(1) 上调脂肪酸合成酶、乙酰辅酶 A 脱羧酶、硬脂酰辅酶 A 去饱和酶、磷酸烯醇丙酮酸激酶等基因表达促进甘油三酯合成^[24];(2) 转录激活 $PPAR\gamma$ 表达或通过诱导 $PPAR\gamma$ 配体表达而增加其生脂活性,促进脂肪细胞分化^[25]。尽管目前 ADD1 的表达调控及其调控脂肪细胞分化的作用机制尚未被完全阐明,大量的实验揭示其在胰岛素介导的脂肪细胞分化过程中发挥着重要的作用。此外,其在棕色脂肪细胞分化过程中的作用仍不清楚。

3.1.4 $PRDM16$ $PRDM16$ (PRD1-BF1-RIZ1 homologous domain containing protein 16, PRDM16)是 Spiegelman 研究组^[26]最近发现的能够决定棕色脂肪细胞分化的关键转录调控因子,属于锌指蛋白家族。早期的研究显示, $PRDM16$ 能够通过其氨基末端和羧基末端的锌指重复序列结合在靶基因的启动子上,发挥转录调节功能。但对于这两个结构的突变并不能影响其对棕色脂肪细胞表型的影响^[27],这表明 $PRDM16$ 功能的发挥是以蛋白和蛋白间相互的方式实现的。与前面所论述的转录因子不同的是, $PRDM16$ 并不能影响白色脂肪细胞和棕色脂肪细胞的形态学变化。相比之下, $PRDM16$ 主要通过与其 C 末端结合蛋白 1 和 2 (C terminus binding protein 1 and 2, CtBP1 and 2)间的结合抑制白色脂肪细胞基因表达,通过与 $PPAR\gamma$ 和辅激活因子 PGC-1 的相互作用而促进线粒体生成和

适应性产热基因的表达^[28]。*PRDM16* 基因敲除鼠的棕色脂肪组织完全丧失了产热功能,而在体外培养的棕色脂肪细胞中敲除 *PRDM16* 基因则导致培养细胞丧失几乎全部的棕色脂肪细胞特性^[27]。Kajimura 等^[28]的研究显示,在白色前体脂肪细胞中表达 *PRDM16* 导致细胞向棕色脂肪细胞分化,包括白色脂肪细胞特异性基因表达受到抑制,而棕色脂肪细胞特异性基因和线粒体基因的表达增加。此外,*PRDM16* 能够驱使白色脂肪组织中产生棕色脂肪组织样区域,并且这些棕色脂肪组织样区域具有棕色脂肪细胞产热功能。总之,这些研究结果表明 *PRDM16* 能够通过驱动棕色脂肪细胞特异性的基因表达而决定其细胞特性。

3.1.5 其他转录因子 除上述讨论的因子外,还有多种其他转录因子在脂肪细胞分化过程中发挥重要的作用^[29],如时钟蛋白 Rev-erba、脑肌 ARNT 样因子 -1 (Brain and muscle ARNT-like-1, Bmal-1)、细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 (Cyclin-dependent kinases 4 and 6, Cdk4/6)、细胞周期蛋白 -D (Cyclins D)、Kruppel 样转录因子(Kruppel-like factors, KLFs)、早期 B 细胞因子 1 (Early B-cell factor 1, Ebf1)、GATA 结合蛋白 2 和 3 (GATA-binding protein 2 and 3, GATA 2 and 3)等。他们对脂肪细胞分化调控作用的发挥,大多是通过直接或间接的影响上述几个最为重要的转录因子的功能来实现。总体来说,脂肪细胞分化的转录调控机制十分复杂,对于已知因子作用机制的阐明及对新的转录因子的鉴定仍是目前的研究重点。

3.2 调控脂肪细胞分化的信号通路

多种激素和生长因子在脂肪细胞分化过程中发挥着重要的作用。近些年的研究显示,这些激素或生长因子在作用于脂肪细胞膜表面的特异受体后,经不同信号通路的信号传递,通过直接或间接的修饰调控脂肪细胞分化的转录因子活性,而实现对脂肪细胞分化的调控。

3.2.1 促进脂肪细胞分化的因子及信号通路 在众多因子中,胰岛素/胰岛素样生长因子-1(Insulin-like growth factor-1, IGF-1)、cAMP 和糖皮质激素(Glucocorticoids)是脂肪细胞的分化所必需的因素,但他们的作用机制有所不同。胰岛素/胰岛素样生长因子-1是最早被发现能够促进脂肪细胞分化的因子。由于脂肪细胞表面的胰岛素受体很少,其作用的发挥大多是通过 IGF-1 受体激活的 PI3K/Akt 通路实现的。PI3K 激活 Akt/PKB 后,导致 GLUT1 和 GLUT4 转位到细胞膜上,摄取葡萄糖,促进脂肪细胞中甘油三酯合成增加,导致脂肪细胞分化^[30]。cAMP 能够通过磷酸化 cAMP 激活的转录因子(cAMP-activated transcription factor, CREB),上

调 C/EBP β 的表达而促进脂肪细胞分化^[31]。除去促进脂肪细胞分化外,PKA 通路产生的 cAMP 还具有水解甘油三酯的作用,因此 cAMP 对脂肪细胞分化的作用机制仍有待于进一步完善。糖皮质激素能够与脂肪细胞表面的糖皮质激素受体结合(Glucocorticoid receptor, GR)并促进其分化,但目前其下游靶基因及作用机制仍不清楚。

3.2.2 抑制脂肪细胞分化的因子及信号通路 脂肪细胞的分化过程同时受到大量生长因子、细胞炎症因子及相关通路的负调控。其中,成纤维生长因子(Fibroblast growth factor, FGF)、表皮生长因子(Epidermal growth factor, EGF)、血小板衍生生长因子(Platelet derived growth factor, PDGF)、转化生长因子(Transforming growth factor, TGF)、肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor, TNF α)和白细胞介素 1 (Interleukin 1)等,主要通过促分裂原活化的蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinases, MAPK)通路以磷酸化 PPAR γ 的方式抑制脂肪细胞分化^[32]。经典的 Wnt/ β -catenin 通路是抑制脂肪细胞分化另一重要通路。当通路的信号分子如 Wnt1、Wnt3a 和 Wnt10b 等与脂肪细胞表面的受体结合并激活通路时, β -catenin 便会被释放并协助 T 细胞因子(T cell factor, TCF)转位进入细胞核,通过转录下调 PPAR γ 和 C/EBP α 的表达而抑制细胞分化^[33]。最近研究显示, Hedgehog 通路也具有抑制脂肪细胞分化的作用,但其机制目前尚不清楚^[34]。脂肪细胞分化的通路调控在本质上都是依赖于其对转录因子的转录控或翻译后修饰实现的。针对于目前作用机制尚不清楚的一些通路,其作用的靶基因仍有待于进一步发掘。

3.3 miRNA 调控脂肪细胞分化

miRNA 为内源性非编码小 RNA,能够与靶 mRNA 的 3' 非翻译区结合,通过抑制靶基因的翻译而对其表达进行转录后调控。最近的研究显示,脂肪细胞分化过程受到大量 miRNA 影响,其中一些 miRNA 能够显著地调节脂肪细胞的分化,如 miR-17-92、miR-27a 和 miR-27b 等。Wang^[35]的研究表明,miR-17-92 通过靶向 *Rb2/p130* 的 mRNA 而促进前体脂肪细胞分化。如前所述,前体脂肪细胞发生完全融合和生长抑制后,细胞会在激素等的刺激下再次进入细胞周期,经过克隆增殖后,细胞才能开始分化。在此过程中,细胞由 G₁ 期向 S 期的转化依赖于转录因子 E2F 的作用,而 *Rb2/p130* 与 E2F 蛋白的直接结合抑制了 E2F 功能的发挥进而抑制细胞分化。miR-17-92 能够结合在 *Rb2/p130* 的 mRNA 上,通过阻碍其翻译而减少 *Rb2/p130* 蛋白的表达,进而促进了脂肪细胞的分化。Kim 等^[36]和

Karbiener 等^[37]研究发现, miR-27a 和 miR-27b 也能够通过靶向抑制 PPAR γ 的表达而抑制脂肪细胞分化。尽管目前人们已经鉴定出了一些能够明显的调控脂肪细胞分化的 miRNA, 但绝大多数 miRNA 对基因的表达仅起到微弱的调节作用。因此, 还需要深入发掘出更多的能够显著地调控脂肪细胞分化的 miRNA。这些 miRNA 的发现, 也将为人们更加深刻的了解脂肪细胞分化和治疗相关代谢疾病提供更多的理论参考。

总之, 脂肪细胞分化的调控过程十分复杂。尽管转录因子在此过程中处于核心调控地位, 但转录因子间的相互作用、信号通路和 miRNA 等对其转录活性的调节作用也深刻的影响着脂肪细胞的分化。对于脂肪细胞分化机制的全面了解, 将为脂类代谢疾病的治疗和预防提供重要的理论参考和靶点。

4 脂肪细胞分化研究中存在的问题

目前人们已经对脂肪细胞分化过程有了较为全面的了解, 但仍然存在一些重要问题尚未解决。首先值得关注的是脂肪细胞的起源问题, 包括脂肪组织在胚胎中的形成过程及机体不同部位脂肪组织中前体脂肪细胞的来源。近年的研究显示, 不同部位的脂肪组织具有其特异性的基因表达模式, 且中胚层似乎也并不是脂肪组织的唯一来源。对于这些问题的阐明, 将为有效减少脂肪细胞数目和不同部位脂肪组织特异性沉积提供可靠的手段, 很可能会从根本上解决脂肪组织过度沉积的问题。另外一个值得关注的问题是已知转录因子如何促进脂肪细胞肥大的问题。脂肪组织过度沉积的另一个重要原因是单个脂肪细胞中甘油三酯的过度积累。尽管目前人们已经鉴定出脂肪细胞分化所必需的转录因子, 如 PPAR γ 等, 但其在脂肪细胞分化过程中的作用机制仍不清楚。对于已知关键转录因子靶基因的功能验证十分必要, 仍有很多工作要做。最后有必要指出的是, 关于棕色脂肪组织和棕色脂肪细胞方面的研究尚需加强。棕色脂肪组织并不引起或促进代谢疾病的产生, 相反还能够消耗能量而减少脂肪的积累。最近 Lehr 等^[38]成功的在白色脂肪组织中诱导出棕色脂肪细胞样细胞的产生, 表明尽管白色脂肪细胞和棕色脂肪细胞来源于不同的祖细胞, 但可以在特定条件下发生转化。因此, 加强对棕色脂肪细胞及其转化的研究, 有望成为缓解代谢疾病的产生的有效手段。

参考文献(References)

- Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev* 2004; 84(1): 277-359.
- Rosen ED, Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature* 2006; 444(7121): 847-53.
- Billon N, Monteiro MC, Dani C. Developmental origin of adipocytes: new insights into a pending question. *Biol Cell* 2008; 100(10): 563-75.
- Enerback S. The origins of brown adipose tissue. *New Engl J Med* 2009; 360(19): 2021-3.
- Billon N, Iannarelli P, Monteiro MC, Glavieux-Pardanaud C, Richardson WD, Kessaris N, *et al.* The generation of adipocytes by the neural crest. *Development* 2007; 134(12): 2283-92.
- Gesta S, Bluher M, Yamamoto Y, Norris AW, Berndt J, Kralisch S, *et al.* Evidence for a role of developmental genes in the origin of obesity and body fat distribution. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(17): 6676-81.
- Tchkonja T, Lenburg M, Thomou T, Giorgadze N, Frampton G, Pirtskhalava T, *et al.* Identification of depot-specific human fat cell progenitors through distinct expression profiles and developmental gene patterns. *Am J Physiol-Endoc M* 2007; 292(1): E298-E307.
- Vohl MC, Sladek R, Robitaille J, Gurd S, Marceau P, Richard D, *et al.* A survey of genes differentially expressed in subcutaneous and visceral adipose tissue in men. *Obes Res* 2004; 12(8): 1217-22.
- Tang W, Zeve D, Suh JM, Bosnakovski D, Kyba M, Hammer RE, *et al.* White fat progenitor cells reside in the adipose vasculature. *Science* 2008; 322(5901): 583-6.
- Armani A, Mammi C, Marzolla V, Calanchini M, Antelmi A, Rosano GMC, *et al.* Cellular models for understanding adipogenesis, adipose dysfunction, and obesity. *J Biol Chem* 2010; 110(3): 564-72.
- Gregoire FM, Smas CM, Sul HS. Understanding adipocyte differentiation. *Physiol Rev* 1998; 78(3): 783-809.
- Fève B. Adipogenesis: cellular and molecular aspects. *Best Pract Res Clin En* 2005; 19(4): 483-99.
- Brun RP, Spiegelman BM. PPAR gamma and the molecular control of adipogenesis. *J Endocrinol* 1997; 155(2): 217-8.
- Rosen ED, Sarraf P, Troy AE, Bradwin G, Moore K, Milstone DS, *et al.* PPAR gamma is required for the differentiation of adipose tissue *in vivo* and *in vitro*. *Mol Cell* 1999; 4(4): 611-7.
- Ren DL, Collingwood TN, Rebar EJ, Wolffe AP, Camp HS. PPAR gamma knockdown by engineered transcription factors: exogenous PPAR gamma 2 but not PPAR gamma 1 reactivates adipogenesis. *Gene Dev* 2002; 16(1): 27-32.
- Chandra V, Huang P, Hamuro Y, Raghuram S, Wang Y, Burris TP, *et al.* Structure of the intact PPAR-gamma-RXR-alpha nuclear receptor complex on DNA. *Nature* 2008; 456(7220): 350-6.
- Lin JD, Handschin C, Spiegelman BM. Metabolic control through the PGC-1 family of transcription coactivators. *Cell Metab* 2005; 1(6): 361-70.
- Tontonoz P, Spiegelman BM. Fat and beyond: The diverse biology of PPAR gamma. *Annu Rev Biochem* 2008; 77: 289-312.
- Yeh WC, Cao Z, Classon M, McKnight SL. Cascade regulation of terminal adipocyte differentiation by three members of the C/EBP family of leucine zipper proteins. *Genes Dev* 1995; 9(2): 168-81.
- Tanaka T, Yoshida N, Kishimoto T, Akira S. Defective adipocyte differentiation in mice lacking the C/EBPbeta and/or C/EBPdelta gene. *EMBO J* 1997; 16(24): 7432-43.
- Linhart HG, Ishimura-Oka K, DeMayo F, Kibe T, Repka D, Poindexter B, *et al.* C/EBPalpha is required for differentiation of white, but not brown, adipose tissue. *Proc Natl Acad Sci US*

- A 2001; 98(22): 12532-7.
- 22 Lefterova MI, Zhang Y, Steger DJ, Schupp M, Schug J, Cristancho A, *et al.* PPAR gamma and C/EBP factors orchestrate adipocyte biology via adjacent binding on a genome-wide scale. *Gene Dev* 2008; 22(21): 2941-52.
- 23 Shimomura I, Shimano H, Korn BS, Bashmakov Y, Horton JD. Nuclear sterol regulatory element-binding proteins activate genes responsible for the entire program of unsaturated fatty acid biosynthesis in transgenic mouse liver. *J Biol Chem* 1998; 273(52): 35299-306.
- 24 Kim JB, Spiegelman BM. ADD1/SREBP1 promotes adipocyte differentiation and gene expression linked to fatty acid metabolism. *Gene Dev* 1996; 10(9): 1096-107.
- 25 Kim JB, Wright HM, Wright M, Spiegelman BM. ADD1/SREBP1 activates PPAR gamma through the production of endogenous ligand. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(8): 4333-7.
- 26 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.
- 27 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.
- 28 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. *Gene Dev* 2008; 22(10): 1397-409.
- 29 Lefterova MI, Lazar MA. New developments in adipogenesis. *Trends Endocrin Met* 2009; 20(3): 107-14.
- 30 Yu WH, Chen ZG, Zhang JL, Zhang LR, Ke H, Huang LH, *et al.* Critical role of phosphoinositide 3-kinase cascade in adipogenesis of human mesenchymal stem cells. *Mol Cell Biochem* 2008; 310(1-2): 11-8.
- 31 Zhang JW, Klemm DJ, Vinson C, Lane MD. Role of CREB in transcriptional regulation of CCAAT/enhancer-binding protein beta gene during adipogenesis. *J Biol Chem* 2004; 279(6): 4471-8.
- 32 Rosen ED, Walkey CJ, Puigserver P, Spiegelman BM. Transcriptional regulation of adipogenesis. *Gene Dev* 2000; 14(11): 1293-307.
- 33 Kang S, Bennett CN, Gerin I, Rapp LA, Hankenson KD, MacDougald OA. Wnt signaling stimulates osteoblastogenesis of mesenchymal precursors by suppressing CCAAT/enhancer-binding protein alpha and peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *J Biol Chem* 2007; 282(19): 14515-24.
- 34 Suh JM, Gao XH, 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.
- 35 Wang Q, Li YC, Wang JH, Kong J, Qi YC, Quigg RJ, *et al.* miR-17-92 cluster accelerates adipocyte differentiation by negatively regulating tumor-suppressor Rb2/p130. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(8): 2889-94.
- 36 Kim SY, Kim AY, Lee HW, Son YH, Lee GY, Lee JW, *et al.* miR-27a is a negative regulator of adipocyte differentiation via suppressing PPAR gamma expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 392(3): 323-8.
- 37 Karbiener M, Fischer C, Nowitsch S, Opriessnig P, Papak C, Ailhaud G, *et al.* microRNA miR-27b impairs human adipocyte differentiation and targets PPAR gamma. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 390(2): 247-51.
- 38 Lehr L, Canola K, Leger B, Giacobino JP. Differentiation and characterization in primary culture of white adipose tissue brown adipocyte-like cells. *Int J Obesity* 2009; 33(6): 680-6.

Developments in Regulation of Adipocytes Differentiation

Da-Peng Ju, Li-Xing Zhan*

(Institute of Nutritional Sciences, Shanghai Institutes for Biological Sciences,
Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

Abstract The epidemics of obesity and other related metabolic diseases have focused worldwide attentions on adipose tissue deposition. From the cellular level point of view, body fat content is a macro expression of adipocytes number and single adipocyte volume. The number of adipocytes is decided by adipogenic differentiation rate of pluripotent stem cells, and a single cell volume is related to its triglyceride accumulation and differentiation degree. Therefore, understanding the cellular and molecular basis of adipocyte differentiation is crucial to develop strategies for the treatment of lipid metabolic diseases. This review highlights recent progress in the field of adipocytes differentiation, including the origin of adipocytes, the *in vitro* investigation models, the general rules of adipocytes differentiation and its regulation.

Key words adipocyte; differentiation; regulation

This work was supported by the Chinese Academy of Sciences Hundred Project(No.2010OHTP11) and the National Natural Science Foundation of China(No.81071684)

*Corresponding author. Tel: 86-21-54920978, E-mail: lxzhan@sibs.ac.cn