

哺乳动物脂肪细胞的分化及调控

高 洋 魏著英 白春玲 李光鹏*

(内蒙古大学国家动物转基因技术研究中心, 呼和浩特 010010)

摘要 从形态特征上, 可以将组成动物机体的脂肪分为白色脂肪、棕色脂肪和米色脂肪。骨髓来源和脂肪来源的间充质干细胞经血液循环等途径进入各组织器官, 经过增殖形成脂肪祖细胞, 再由祖细胞分化成为脂肪前体细胞与成熟的脂肪细胞。在生理条件下, 白色脂肪与棕色脂肪可以相互转换, 二者可动态转换。如果二者之间的平衡被打破, 可能会引发多种疾病(如肥胖症、2型糖尿病、高血脂、脂肪肝、心血管疾病以及乳腺癌等)。米色脂肪是白色脂肪向棕色脂肪转化时出现的中间类型。不同类型脂肪之间的转换受若干种因子和因素的调控, 该文将对脂肪的分化及其调节机制作一综述。

关键词 白色脂肪; 棕色脂肪; 米色脂肪; 脂肪祖细胞; 脂肪前体细胞; 转录调控

Progress in the Regulation of Adipocyte Differentiation

Gao Yang, Wei Zhuying, Bai Chunling, Li Guangpeng*

(National Center for Animal Transgenic Biotechnology of Inner Mongolia University, Hohhot 010010, China)

Abstract On the morphology, animal fat can be divided into white fat, brown fat and beige fat. Marrow-derived and adipose-derived mesenchymal stem cells flowed into all kinds of tissues and organs through blood circulation, after formed adipose progenitor by cell proliferation, and differentiate into fat cells and mature fat cells. Under physiological conditions, white fat and brown fat can be converted each other, they are dynamic conversion process. If the balance between the two adipose is broken, a variety of diseases would be caused, such as obesity, type II diabetes, high blood lipids, fatty liver, cardiovascular disease and breast cancer. Beige fat is an intermediate in the process of white and brown fat conversion. Conversion between different types of fats is affected by several factors and their regulation mechanism, this article will be reviewed to describe the fat differentiation and its regulation mechanism.

Keywords white fat; brown fat; beige fat; fat cell precursors; preadipocytes; transcriptional control

对于动物机体而言, 脂肪组织十分重要, 不仅能用于能量的储备和代谢, 还可分泌多种脂肪细胞因子(adipokines)参与调控机体的生理功能。脂肪不再只是一种被动的能量储存组织, 它还是一种能分泌多种激素的内分泌组织。白色脂肪组织主要位于

腹腔、皮下、骨骼肌间、骨髓腔和盆腔, 不仅具有产生热量、贮存能量、对皮肤进行支持与保护, 增加灵敏度的作用, 而且还是第二性征的一个重要标志^[1]。在成人机体内, 棕色脂肪组织的含量极少, 大约只有总脂肪的1%, 分布于主动脉周围、背部肩

收稿日期: 2015-07-27 接受日期: 2015-08-31

国家自然科学基金项目(批准号: 31372289)和国家科技重大专项(批准号: 2014ZX08007-002)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0471-4994329, E-mail: imudwzx@163.com

Received: July 27, 2015 Accepted: August 31, 2015

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31372289) and the National Science and Technology Major Projects (Grant No.2014ZX08007-002)

*Corresponding author. Tel: +86-471-4994329, E-mail: imudwzx@163.com

网络出版时间: 2015-12-11 15:11:29 URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20151211.1511.004.html>

胛骨间和颈部。在低温环境下,维持体温的正常调节^[2]。近来,研究又发现了一种新的产热脂肪,外观呈米黄色,因而称为米色脂肪,其细胞内含有大量的棕色脂滴^[3]。在生理条件下,动物体内的白色脂肪与棕色脂肪可以相互转化,二者可动态转换。如果二者之间的平衡被打破,可能会引发多种疾病,如:肥胖症、2型糖尿病、高血脂、脂肪肝、心血管疾病以及乳腺癌等。因而,了解脂肪的来源、不同类型脂肪的发生与转化等对指导人体及动物健康有实际意义。

1 脂肪细胞的来源

哺乳动物中的白色脂肪组织和棕色脂肪组织均起源于胚胎期的间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)^[4]。具有向脂肪细胞分化的潜在的脂肪前体细胞广泛分布于动物体的各种器官。骨髓组织的造血干细胞和骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs)是脂肪细胞的重要来源。来自于骨髓的造血干细胞通过血液循环被运送到其他组织器官中,构成了各组织器官的脂肪前体细胞^[5]。随着动物年龄的增长,骨髓腔中的骨髓间充质干细胞逐渐转变为脂肪细胞并储存于骨髓腔中^[5],储存于骨髓腔中的脂肪细胞的命运,目前并不清楚。由此推断,脂肪组织可能是由这种骨髓来源的前体细胞通过转化得来的。此外,有研究表明,来自于小鼠胚胎期的神经外胚层细胞(可能是神经干细胞)也能够分化为脂肪细胞,可能是脂肪细胞的另一个来源^[6]。

2 脂肪的类型及关系

到目前为止,人们所了解的哺乳类的脂肪有三种,即白色脂肪(white fat)、棕色脂肪(brown fat)和米色脂肪(beige fat)。对于新生个体,对环境温度的抵御能力差,极易受温度变化的影响,为了快速维持恒定的体温,需要保持大量的棕色脂肪以保证其足够的产热量,所以棕色脂肪是新生个体的主要脂肪形式。随着动物个体的发育,温度保持能力加强,棕色脂肪逐渐被白色脂肪替代;到成体时,棕色脂肪主要存在于颈部的背侧和主动脉周围。白色脂肪是成年动物的主要脂肪形式。动物在利用白色脂肪时,脂肪细胞质中的线粒体数量急剧增加,氧化代谢加快,脂肪也由白色变为米黄色。因而,可以认为米色

脂肪是白色脂肪向棕色脂肪转化时出现的中间类型。在由白色脂肪向棕色脂肪转化过程中,线粒体解偶联蛋白1(uncoupling protein 1, UCP1)发挥了重要的调控作用^[3,7]。

3 脂肪细胞分化机制

从间充质干细胞变为成熟的脂肪细胞需要经过三个阶段。第一阶段是形成脂肪祖细胞,当干细胞进入靶组织后,进行自我增殖,形成脂肪祖细胞;第二阶段是脂肪前体细胞形成期,祖细胞不断增殖,分化成脂肪前体细胞,当后者积累达到一定程度时,细胞就停止分裂增殖,并退出细胞周期;第三阶段是成熟脂肪细胞形成期,脂肪前体细胞接受来自胞外的以脂肪酸为主的能量物质,并以甘油三酯的形式储存起来,最终形成成熟的脂肪细胞^[4,8]。在上述分化过程中,各种调控因子起到了重要的作用,细胞的表现遗传修饰也发生了变化。

3.1 棕色脂肪分化的调控

脂肪分化受多种因子调控,其中,PPAR γ (peroxisome proliferators-activated receptor γ)和C/EBP(CCAAT/enhancer binding protein)两个家族的成员是主要的转录调控因子^[9]。此外,诸如一些抑制因子、激活因子、转录核受体因子及miRNA等也参与脂肪分化调控。

3.1.1 抑制因子RB(retinoblastoma gene)和RIP140(receptor-interacting protein140) 当RB与RIP140处于活性状态时,脂肪分化受到抑制。Hansen等^[10]将白色脂肪前体细胞的pRB失活以及Scime等^[11]将出生5 d后的小鼠p107基因敲除,二者均表现出脂肪分化加速,脂肪相关特异因子表达量上升。棕色脂肪在分化时,E2F家族蛋白的成员会结合RB家族的蛋白质成员(包括pRB、p107、p130),抑制RB,从而抑制靶基因的转录,抑制脂肪分化。RIP140也具有类似的作用^[12]。

3.1.2 共激活因子PGC-1 α (PPAR γ coactivator-1 alpha即PPAR γ 的共激活因子) 在棕色脂肪中,UCP1基因的表达与产热供能有关,PGC-1 α 诱导UCP1表达^[13];PGC-1 α 与PRDM16(PR domain-containing 16)和PGC-1 β 三者结合后促进棕色脂肪相关基因的表达;PGC-1 α 与CtBP-1(C-terminal binding protein-1)和CtBP-2(C-terminal binding protein-2)结合,会抑制与白色脂肪分化有关基因的表达^[14]。

3.1.3 转录调控因子——C/EBPs(CCAAT/enhancer-binding proteins)家族 这些因子可以通过它的转录激活区和亮氨酸拉链模体形成同源或异源二聚体。C/EBP中与脂肪分化相关的因子有: C/EBP α 、C/EBP β 、C/EBP δ 。在分化的早期, 外源激素诱导C/EBP β 和C/EBP δ 短暂且迅速表达, 随后大量活化的C/EBP β 和C/EBP δ 可以激活C/EBP α 。C/EBP α 基因启动子上具有C/EBP的调节元件, 该元件能结合C/EBP α 进而激活其自身表达, 使细胞维持分化状态^[15-16]。

3.1.4 转录因子核受体——PPAR超家族 在PPAR超家族中PPAR γ 、PPAR β/δ 和PPAR α 成员是脂肪生成与代谢的决定因子。研究表明, 上述三种因子的靶基因大规模参与了多种组织的脂肪的生成与代谢, 如葡萄糖的稳态、胰岛素灵敏度、细胞生长与分化等多种生物学方面的过程^[17-18]。其中, PPAR γ 既参与了脂肪细胞的分化, 也可在转录水平上对脂肪酸的转运、代谢进行调节, 它的配体噻唑烷二酮(thiazolidinedione, TZD)能单独有效地诱导脂肪前体细胞完成终末分化。PPAR γ 的激动剂能够促使纤维母细胞向脂肪细胞的定向分化。相反, 如果抑制内源性PPAR γ 的活性, 可完全阻断它的配体诱导的脂肪前体细胞的分化。而PPAR β/δ 虽不可通过自我诱导脂肪分化, 但却可使各种与脂肪前体细胞成脂相关的基因发生上调; PPAR α 在脂肪细胞分化期间表达量增加, 在棕色脂肪中表达量较高^[17-18]。

3.1.5 Kruppel样因子家族(Kruppel-like families, KLFs) 起初人们发现, 秀丽隐杆线虫中的转录因子KLF3突变后会导致肠内大量中性脂肪的积累^[19], 从而提出KLFs会影响脂肪分化。随后发现, KLF9在脂肪分化起始后转录水平增加, 之后表达量逐渐降低; 而KLF9通过它的siRNA抑制C/EBP β 的表达, 从而抑制细胞内脂肪的积累^[20]。

3.1.6 microRNA的调控 近几年来, 发现了一些miRNA是脂肪细胞所特异性表达的, 它们均可以促进脂肪的分化。如miR-371促进脂肪酸结合蛋白4(fatty acid-binding protein 4, FABP4)和脂联素(adiponectin)的表达, TGF- β (transforming growth factor- β)抑制脂肪细胞的分化, 而miR-21则通过对该信号通路的阻遏来促进脂肪细胞分化。miR-103和miR-143可抑制与细胞分化有关的多个靶基因, 如芳香烃受体核转位子ARNT(aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator)、卷曲蛋白1(Frizzled 1, FZD-1)

和矮小相关转录因子1。在3T3-L1细胞进行分化的时候, miR-196a-1的表达量上调, 引起PPAR γ 、C/EBP α 和脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase, LPL)的mRNA水平、脂滴积累量显著增加, 促进细胞分化^[21]。一些抑制脂肪分化的miRNA, 如miR-369-5p通过降低脂联素和FABP-4、miR-448通过降低KLF5抑制脂肪细胞分化, 其中Let-7和miR-448在脂肪细胞分化过程中上调, 但过表达时抑制3T3-L1细胞的分化。miR-27和miR-130直接抑制PPAR γ , 被认为是在脂肪细胞分化过程中起关键作用的核转录因子^[21-22]。

3.1.7 DNA甲基化 脂肪细胞分化调控和合成脂质相关基因大都在启动子序列含有CpG岛, 启示DNA甲基化可能参与转录调控。GO分析及IPA显示, 在脂肪细胞分化后, 很多信号通路、重要的基因都与甲基化状态的改变相适应。通过Bisulfite-sequencing分析发现, 在Brd2(一种抑制脂肪分化的蛋白)的2个潜在启动子的6个CpG岛上, 前脂肪细胞脱甲基化, 而成熟脂肪细胞则高度甲基化。由此推测, DNA甲基化参与调控脂肪细胞的分化^[23]。

3.2 白色脂肪细胞的分化

3.2.1 转录因子C/EBPs和转录因子核受体PPAR超家族 这两类转录因子调控白色脂肪分化的途径与调控棕色脂肪的分化基本一致。在白色脂肪中, 干扰C/EBP α 基因会导致白色脂肪细胞的增殖出现停滞; 而PPAR α 的表达量在白色脂肪中表现为下降^[24]。抑制因子RB的调控方式则与棕色脂肪一致^[11]。

3.2.2 转录激活因子与抑制因子 KLFs锌指蛋白家族中的KLF9和KLF15分别在脂肪分化的中期和后期与CEBP α 共同作用, 激活PPAR γ 2的启动子。在分化的早期, KLF4率先表达, 激活CEBP β , 而CEBP β 和CEBP δ 又诱导KLF5的表达, 与PPARs的启动子结合, 促进脂肪分化。而KLF2和KLF3则分别抑制PPAR γ 2和CEBP α 启动子的活性, KLF7的过表达会影响adipsin、ap2、C/EBP α 、PPAR γ 的表达, 它们都是转录抑制因子, 抑制脂肪分化^[25-27]。

3.2.3 KLF4与KROX20(Homo sapiens early growth response 2)共同促进CEBP β 的表达 近来才被发现的Bmal1(brain and muscle arnt-like protein 1)和Reverba两个生物钟蛋白也参与脂肪细胞分化。这表明, 脂肪代谢与昼夜节律调节有一定关系。在成熟脂肪细胞中Bmal1的表达量高, 调控脂肪合成。Reverba则在成脂方面具有双向作用, 既能

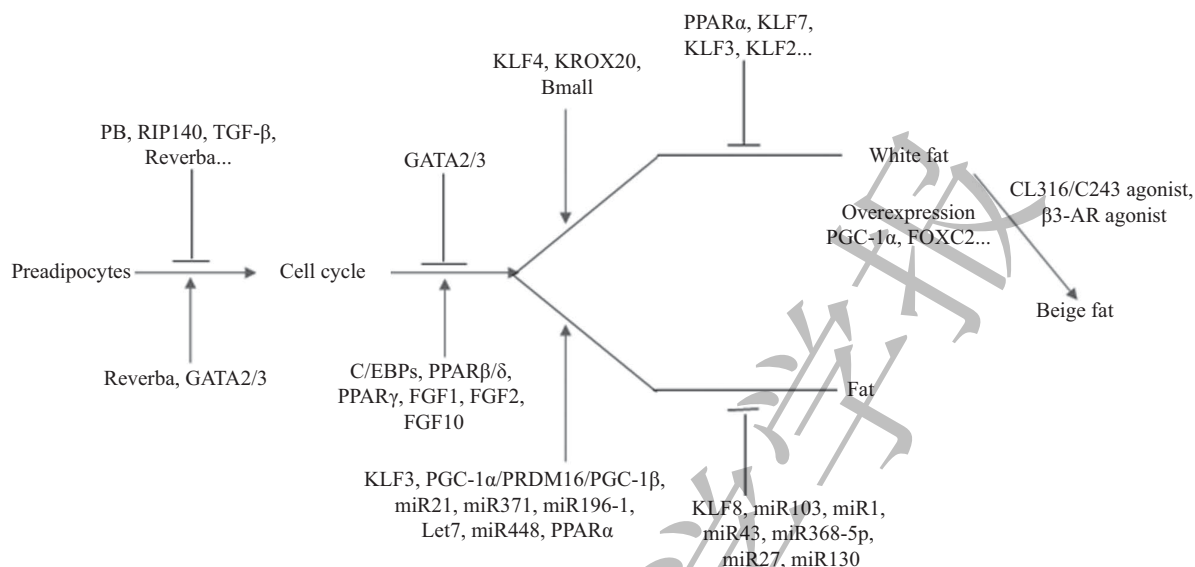


图1 脂肪相关因子对脂肪分化的作用

Fig.1 The effect of fat-related factors on the adipocyte differentiation

加速MCE(mitotic clonal expansion)的进程,又可以抑制PPAR γ 2的表达^[25]。Wnt家族、E2F家族、STAT5(signal transducers and activators of transcription)和SREBP1(sterol regulatory element-binding protein 1)等转录因子可以诱导脂肪合成相关基因及PPAR γ 的转录。GATA2/3(GATA-binding protein 2/3)在前体细胞中高表达,而在终末分化中则起抑制作用^[28]。FGF1(fibroblast growth factor 1)、FGF2和FGF10对脂肪组织的发育具有促进作用^[28]。还有一类辅助转录的因子,如组蛋白去乙酰酶(histone deacetylases, HDACs),参与脂肪细胞分化调控。它们的功能不是直接与DNA结合,而是形成转录复合体的元件。

3.3 米色脂肪的形成(白色脂肪棕色化)

关于白色脂肪棕色化的调节,尚没有体内研究的证据。在体外诱导条件下,发现以下几种调节途径。

3.3.1 运动-PPAR γ -PGC-1 α -PPAR α 途径 研究发现,运动可以促使白色脂肪“棕色化”。Handschin等^[29]认为,当人运动时,会使得肌肉中的PGC-1 α 表达量增加;而不运动人群的PGC-1 α 量则表现为下降,2型糖尿病患者的PGC-1 α 量也呈下降状态^[30]。PGC-1 α 是一种转录激活因子的辅助因子,过表达肌肉中的PGC-1 α 因子,会诱导肌肉释放一种I型跨膜蛋白irisin,作用于白色脂肪,激发PPAR α 基因而使得白色脂肪“棕色化”^[31]。

3.3.2 β 3-肾上腺素受体(β 3-adrenergic receptor, β 3-AR)途径 有研究发现, β 3-AR途径会引起产热,但却存在种属差异性。Tew等^[32]发现,利用激动剂CL316和243处理白色脂肪会增加小鼠的氧耗,胰岛素水平上升,而摄食量则表现为下降。如果敲除 β 3-AR基因,小鼠的UCP1相关转录基因明显下降^[33]。当用 β 3-AR激动剂处理高能量饲喂下的肥胖的大鼠时,大鼠的基础代谢率显著增加,并且表达UCP1的棕色脂肪出现在腹膜后的白色脂肪中^[34]。

3.3.3 叉头框基因C2(forkhead box C2, FOXC2)途径 Enerback等^[35]发现,当FOXC2被转入脂肪组织后,会使PGC-1 α 的表达量上升,白色脂肪棕色化。脂肪相关因子作用见图1。

4 展望

近年来,人们对脂肪分化的研究取得了很多重大的进展,找到了许多与脂肪分化相关的调控因子,也找到了许多表观遗传和miRNA的调控方式,但对于这些因子的调控方式、调控时间或参与哪些调控通路并不是很清楚。对于脂肪分化途径中存在的各种调控网络及其作用关系,还需要进行深入探究;而关于白色脂肪与棕色脂肪的转化关系,以及棕色脂肪如何转化为氧化供能脂肪等都需要深入研究。通过对脂肪细胞的发生、分化与各类脂肪之间的转化机制的研究,有望为临床上治疗一些与脂肪调控相关的疾病提供理论支持与诊疗依据。

参考文献 (References)

- 1 Holst D, Grimaldi PA. New factors in the regulation of adipose differentiation and metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13(3): 241-5.
- 2 Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, de Ugarte DA, Huang JI, Mizuno H, *et al.* Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell* 2002; 13(12): 4279-95.
- 3 Harms M, Seale P. Brown and beige fat: Development, function and therapeutic potential. *Nat Med* 2013; 19(10): 1252-63.
- 4 Cristancho AG, Lazar MA. Forming functional fat: A growing understanding of adipocyte differentiation. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011; 12(11): 722-34.
- 5 Crossno JT Jr, Majka SM, Grazia T, Gill RG, Klemm DJ. Rosiglitazone promotes development of a novel adipocyte population from bone marrow-derived circulating progenitor cells. *J Clin Inv* 2006; 116(12): 3220-8.
- 6 Takashima Y, Era T, Nakao K, Kondo S, Kasuga M, Mith AG, *et al.* Neuroepithelial cells supply an initial transient wave of MSC differentiation. *Cell* 2007; 129(7): 1377-88.
- 7 Cousin B, Cinti S, Morroni M, Raimbault S, Ricquire D, Penicaud L, *et al.* Occurrence of brown adipocytes in rat white adipose tissue: Molecular and morphological characterization. *J Cell Sci* 1992; 103(4): 931-42.
- 8 Gregoire FM, Smas CM, Sul HS. Understanding adipocyte differentiation. *Physiol Rev* 1998; 78(3): 783-809.
- 9 Von BA, Cho KW. Intracellular BMP signaling regulation in vertebrates: pathway or network? *Dev Bio* 2001; 239(1): 1-14.
- 10 Rosen ED, Spiegelman BM. Molecular regulation of adipogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2000; 16(1): 145-71.
- 11 Hansen JB, Jorgensen C, Petersen PK, Hallenborg P, de Matteis R, Boye HA, *et al.* Retinoblastoma protein functions as a molecular switch determining white versus brown adipocyte differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(17): 6833.
- 12 Scime A, Grenier G, Huh MS, Gillespie MA, Bevilacqua L, Harper ME, *et al.* Rb and p107 regulate preadipocyte differentiation into white versus brown fat through repression of PGC-1 α . *Cell Met* 2005; 2(5): 283-95.
- 13 Christian M, Kisknis E, Debevec D, Leonardsson G, White R, Parker MG. RIP140-targeted repression of gene expression in adipocytes. *Mol Cell Biol* 2005; 25(21): 9383-91.
- 14 Uldry M, Yang W, St-Pierre J, Lin J, Seale P, Spiegelman BM. Complementary action of the PGC-1 coactivators in mitochondrial biogenesis and brown fat differentiation. *Cell Met* 2006; 3(5): 333-41.
- 15 Frontini A, Cinti S. Distribution and development of brown adipocytes in the murine and human adipose organ. *Cell Met* 2010; 11(4): 253-6.
- 16 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.
- 17 Chou WL, Galmozzi A, Partida D, Kwan K, Yeung H, Su A, *et al.* Identification of regulatory elements that control PPAR γ expression in adipocyte progenitors. *PLoS One* 2013; 29(8): e72511.
- 18 Matsusue K, Peters JM, Gonzalez FJ. PPAR β/δ Potentiates PPAR γ -stimulates adipocyte differentiation. *FASEB J* 2004; 18: 1477-9.
- 19 Zhang J, Bakheet R, Parhar RS, Huang CH, Hussain MM, Pan X, *et al.* Regulation of fat storage and reproduction by Kruppel-like transcription factor KLF3 and fat-associated genes in *Caenorhabditis elegans*. *J Mol Biol* 2011; 411(3): 537-53.
- 20 Kimura H, Fujimori K. Activation of early phase of adipogenesis through Kruppel-like factor KLF9-mediated, enhanced expression of CCAAT/enhancer-binding protein in 3T3-L1 cells. *Gene* 2014; 534(2): 169-76.
- 21 Yuntao G, Xiangyang M. MicroRNAs in the regulation of brown adipocyte differentiation. *YiChuan* 2015; 37(3): 240-9.
- 22 Wang Q, Li YC, Wang J, Kong J, Qi YC, Richard J, *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.
- 23 Sun R, Wu Y, Wang YX, Zang K, Wei HH, Wang FN, *et al.* DNA methylation regulates bromodomain-containing protein 2 expression during adipocyte differentiation. *Mol Cell Biol* 2015; 40(12): 23-31.
- 24 Lee Y, Yu X, Gonzales F, Mangelsdorf DJ, Wang MY, Richardson C, *et al.* PPAR α is necessary for the lipopenic action of hyperleptinemia on white adipose and liver tissue. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(18): 11848-53.
- 25 Lefterova MI, Lazar MA. New developments in adipogenesis. *Trends Endocrinol Met* 2009; 20(3): 107-14.
- 26 Wu Z, Wang S. Role of Kruppel-like transcription factors in adipogenesis. *Dev Biol* 2013; 373(2): 235-43.
- 27 Pearson R, Fleetwood J, Eaton S, Crossley M, Bao S. Kruppel-like transcription factors: A functional family. *Int J Bio Cell Biol* 2008; 40(10): 1996-2001.
- 28 Ursula A, White, Jacqueline MS. Transcriptional factors that promote formation of white adipose tissue. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 318(1/2): 10-4.
- 29 Handschin C, Spiegelman BM. PGC-1 coactivators and the regulation of skeletal muscle fiber-type determination. *Cell Met* 2011; 13(4): 351.
- 30 Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, *et al.* A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012; 481(7382): 463-8.
- 31 Yi CX, Tschöp MH. Brain-gut-adipose-tissue communication pathway at a glance. *Dis Mod Mec* 2012; 5(5): 583-7.
- 32 Tew D, Wabitsch M. Renaissance of brown adipose tissue. *Horm Res Paediatr* 2011; 75(4): 231-9.
- 33 Brondani LA, Assmann TS, Duarte GC, Gross JL, Canani LH, Crispim D. The role of the uncoupling protein 1 (UCP1) on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Arp Bras Endocrinol Met* 2012; 56(4): 215-25.
- 34 Festuccia WT, Blanchard PG, Richard D, Deshaies Y. Basal adrenergic tone is required for maximal stimulation of rat brown adipose tissue UCP1 expression by chronic PPAR-activation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 299(1): R159-67.
- 35 Vander HA, Burgering BM. Stressing the role of FoxO proteins in lifespan and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8(6): 440-50.