

# 食欲肽与肥胖抵抗

杨 洋 程德琴 刘 莹 安 输 郭晓汐 徐天瑞\*

(昆明理工大学生命科学与技术学院, 昆明 650500)

**摘要** 肥胖症是威胁现代人健康的重要疾病, 它增加了糖尿病、高血压、高脂血症等疾病的发病率。肥胖的根本原因是机体能量摄入和消耗的失衡。食欲肽(orexin)是由下丘脑特异性分泌的一种能调节睡眠、摄食及能量平衡的神经肽。新近的研究表明, 增加食欲肽水平和/或食欲肽的敏感性可通过提高机体自发活动(spontaneous physical activity, SPA)诱导的非运动生热作用(non-exercise activity thermogenesis, NEAT)而实现肥胖抵抗, 进而开辟了一条治疗肥胖的新途径。该文综述了受食欲肽调控的SPA和NEAT与肥胖抵抗的关系, 分析了食欲肽受体信号通路与肥胖的相关性, 并阐释了食欲肽作为预防和治疗肥胖的分子靶标的作用机理。

**关键词** 食欲肽; 食欲肽受体; 肥胖; 肥胖抵抗; 机体自发活动; 非运动生热作用

## Orexin and Obesity Resistance

Yang Yang, Cheng Deqin, Liu Ying, An Shu, Guo Xiaoxi, Xu Tianrui\*

(Cell Signaling Lab, Faculty of Life Science and Technology, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China)

**Abstract** Obesity ranks among the biggest threat to modern human health. It increases the incidence of diabetes, hypertension, hyperlipidemia and other diseases. The pathogenesis of obesity is imbalance between energy intake and consumption, which could be regulated by orexin, an important neuropeptide that is specifically secreted by the hypothalamus. Recent studies showed that the increase of the orexin level and/or the sensitivity to orexin improved non-exercise activity thermogenesis (NEAT) by spontaneous physical activity (SPA). This action finally resulted in obesity resistance. This review summarized the relationship between SPA/NEAT modulated by orexin and obesity resistance, the involvement of orexin receptor-mediated signaling pathway in obesity and highlight orexin system as potential targets for prevention and treatment of obesity.

**Keywords** orexin; orexin receptors; obesity; obesity resistance; spontaneous physical activity; non-exercise activity thermogenesis

肥胖症是机体能量摄入大于消耗的一种慢性能量平衡失调, 造成体内脂肪堆积过多, 表现为体重和体脂含量的增加。肥胖现正在成为一种全球性疾病。据2009年到2010年的美国健康和营养调查

显示, 约有69%的美国成年人超重, 约36%的人口为肥胖<sup>[1]</sup>。而肥胖人数在发展中国家也快速增长。全球目前有超过15亿的超重和肥胖人口, 预计到2030年, 超重人群将增加到约21.6亿, 而肥胖人群也将增

收稿日期: 2015-08-05 接受日期: 2015-11-09

国家自然科学基金面上项目(批准号: 81473342)、云南省高端科技人才项目(批准号: 2012HA008)、国家自然科学基金地区项目(批准号: 81460417、81460253)、联合重点项目(批准号: U1302225)和云南省基金项目(批准号: 2013J065、KKS201326116、KKS201326111)资助课题

\*通讯作者。Tel: 0871-65939327, E-mail: xtrgfq@hotmail.com

Received: August 5, 2015

Accepted: November 9, 2015

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81473342), the High-end Talents Foundation of Yunnan Province (Grant No.2012HA008), the Area of National Natural Science Foundation of China (Grant No.81460417, 81460253), the Joint Key Projects (Grant No.U1302225) and the Fund Projects in Yunnan Province (Grant No.2013J065, KKS201326116, KKS201326111)

\*Corresponding author. Tel: +86-871-65939327, E-mail: xtrgfq@hotmail.com

网络出版时间: 2016-01-07 14:56:44

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20160107.1456.002.html>

加到约11.2亿<sup>[2]</sup>。

随着我国经济发展和人民生活水平的提高, 肥胖症的发病率越来越高。肥胖不仅影响人类身体健康, 而且是高血压、冠心病、糖尿病、高脂血症, 甚至是癌症等疾病的重要诱发因素。不同个体对于肥胖的敏感程度不同, 在同样的摄食量条件下, 有的人易胖, 有的人不易, 这是由遗传因素和环境因素共同决定的<sup>[3]</sup>。具体效果由机体活动消耗的能量决定, 尤其是机体全部能量消耗中的关键部分——非运动生热作用(non-exercise activity thermogenesis, NEAT)<sup>[4]</sup>。NEAT包括非运动诱导产生的各种形式的能量消耗, 如站立和心情烦躁等。NEAT与机体自发活动(spontaneous physical activity, SPA)密切相关, SPA通常被描述为“任何非意志性运动产生的机体活动”<sup>[5]</sup>。NEAT与SPA不可互换, 但相互补充, NEAT指能量消耗, 而SPA则描述了能够诱导NEAT的机体活动类型(图1)。NEAT和SPA都受到遗传因素的影响, SPA水平的个体差异会导致个体对肥胖敏感度不同<sup>[6]</sup>。

近年来, 越来越多的研究证明, 食欲肽(orexin/hypocretin)信号系统在肥胖发生和肥胖抵抗(obesity resistance, OR)机制中扮演了重要角色。1998年, Sakurai等<sup>[7]</sup>首次发现食欲肽多肽通过作用于其受体而发挥促进食欲的功能并引发多种生理反应。食欲肽系统除了具有促进食欲的作用外, 还可促进觉醒从而调控睡眠-觉醒周期<sup>[8]</sup>。同时, 食欲肽信号可增强啮齿类动物对瘦蛋白(leptin)的敏感性, 还可强烈抑制由饮食引起的肥胖和胰岛素抵抗<sup>[9]</sup>。上调食欲肽水平和/或食欲肽的敏感性可以通过提高机体自发活动(SPA)诱导的非运动生热作用(NEAT)而实现肥胖抵

抗<sup>[5]</sup>。因此, 食欲肽受体的激动剂[如orexin(OxA)]将可能作为治疗能量平衡紊乱相关疾病的新药, 用于治疗饮食导致的肥胖症<sup>[10]</sup>和糖尿病<sup>[11]</sup>等。本文系统地阐述了食欲肽系统在肥胖和肥胖抵抗方面的调节作用。

## 1 食欲肽系统

### 1.1 食欲肽

食欲肽A(orexin A, OxA)和食欲肽B(orexin B, OxB)具有46%的序列同源性, 属同一个前体(食欲肽前体原)的不同酶切产物。人的食欲肽前体原含有131个氨基酸残基, 经过酶的作用裂解后, 形成含有33个残基(残基34~66)且N-端具有两个分子内二硫键的OxA以及含有28个残基(残基70~97)的线性OxB<sup>[7,12]</sup>。因OxA和OxB由外侧下丘脑(lateral hypothalamus, LH, 为大脑的摄食中枢)数量不到80 000个的神经元细胞产生, 因此食欲肽又称下丘脑分泌素(hypocretin)。食欲肽对调节摄食行为、维持机体的能量平衡和调控睡眠-觉醒周期有着至关重要的作用<sup>[10,13-15]</sup>。

### 1.2 食欲肽受体

食欲肽通过与其受体结合而发挥作用。食欲肽受体(orexin receptor, OXR)是典型的G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR)家族的成员, 分为1型和2型(OX1/2R), 也称1型和2型下丘脑分泌素受体(hypocretin 1/2 receptor, Hcrt1/2R)。OXR的两种亚型都能结合OxA和OxB, 但对这两种配体的亲和力不同: OX1R对OxA配体具有较高的亲和力, 而OX2R对两种配体的亲和力相差不大<sup>[7]</sup>。激活两个受体亚型都能增加神经元放电速率以及细胞Ca<sup>2+</sup>内流。对Sprague Dawley(SD)远交群大鼠的腹外侧视前区(ventrolateral preoptic area, VLPO)注射给药OxA, 可显著增加其SPA以及能量消耗水平, 并且不影响大鼠的摄食量; 给予OX2R拮抗剂可降低OxA引起的SPA水平<sup>[16]</sup>。也有研究表明, OX1R拮抗剂SB334867预先给药能阻断OxA诱导的SPA和NEAT<sup>[17]</sup>, 提示OXR在SPA和NEAT效应中起重要的作用。提高OX2R信号能阻断饮食诱导的肥胖, 并提高机体对瘦素的敏感性<sup>[9]</sup>。因此, 食欲肽既能调节摄食, 也促进能量消耗<sup>[10]</sup>。

### 1.3 食欲肽系统在中枢和外周能量调节中的作用

分布于中枢和外周食欲肽系统可以通过对脂

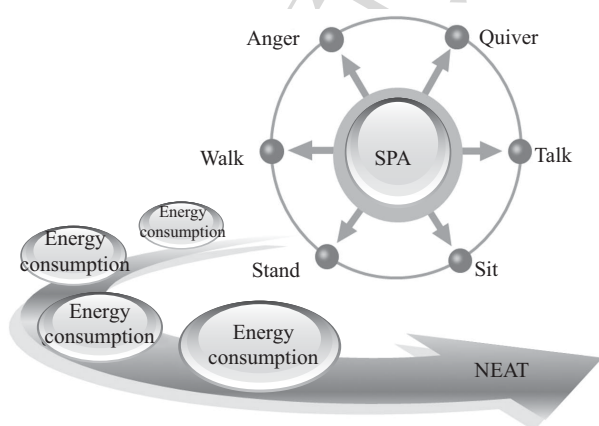


图1 SPA与NEAT的关系

Fig.1 The relationship between SPA and NEAT

肪组织的动员和能量消耗的调控达到减少脂肪堆积、减轻体重的目的。位于LH的食欲肽神经元将食欲肽神经递质投射到其他脑区,进而兴奋交感神经,动员棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)产生热量,并促进白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)中的脂肪水解,降低脂肪贮存。同时,外周的食欲肽也可以直接作用于WAT的食欲肽受体来促进脂肪酶对脂肪的水解<sup>[18]</sup>。另外, rLH中OxA可通过提高SPA而增加能量消耗,每天用OxA处理动物模型,当摄食增加时,反而体重降低<sup>[44]</sup>。然而具体参与上述调节过程的神经回路和外周分子机制还不清楚。

## 2 食欲肽信号通路对抗肥胖的作用

### 2.1 食欲肽介导的信号通路及其与肥胖抵抗的关系

如上所述,食欲肽通过结合两个密切相关的G蛋白偶联受体(OX1R和OX2R)发挥它们的作用。OX1R和OX2R介导的信号转导非常相似,它们通过与Gq亚基偶联并诱导由磷脂酶C(phospholipase C, PLC)介导的细胞内Ca<sup>2+</sup>浓度的升高而使神经元兴奋<sup>[11]</sup>,在体外过表达和体内模型实验中激活食欲肽受体,最直接的细胞反应是增加细胞Ca<sup>2+</sup>内流。食欲肽在细胞中也可通过抑制K<sup>+</sup>通道或激活非特异性阳离子通道使神经元去极化,从而使神经元放电速率提高并产生兴奋<sup>[19]</sup>。

OX1R通过偶联Gi/o、Gs和Gq亚基而改变腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC)的活性,但各个亚基的效力不同。早期在转染模型中的研究证明, OxA和OX1R的结合与Gi/o偶联,而OxA和OX2R的结合与Gi/o和Gs都偶联<sup>[20]</sup>。OX1R和OX2R都能与兴奋性Gq/11亚基偶联,然而介导K<sup>+</sup>外流和膜超极化的OX2R在神经元中还与抑制性Gi/o亚基偶联。在大鼠肾上腺皮质细胞中, OxA可与Gs偶联,激活AC/蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)<sup>[21]</sup>(图2)。食欲肽参与介导的第二信使级联反应以及与肥胖相关的生理反应的具体机制,还有待进一步研究。

我们的研究表明, OxA引起OX1R空间结构变化的程度明显强于OX2R<sup>[22]</sup>。OX1R主要以同源二聚体的形式存在,同时也与其他GPCR(如大麻受体,另一个与食欲相关的受体)相互作用,形成异源二聚体或寡聚体,从而增强了OX1R到细胞外信号调节激酶(extracellular receptor kinase, ERK)通路的信号传递<sup>[22-23]</sup>。在肾上腺细胞中, OxA还可以激活

ERK1/2和p38促分裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)<sup>[24]</sup>(图2)。此过程中, OX1R和OX2R通过多种Gq亚基引起ERK1/2和p38 MAPK的活化。MAPK活性的提高与肥胖抵抗的增加呈正相关。MAPK的抑制剂MAPK-磷酸酶-1(MAPK-phosphatase-1, MKP-1)能使MAPK去磷酸化并能抑制其在细胞核中的活性。缺乏MKP-1的小鼠骨骼肌中,可表达更高水平的过氧化物酶体增殖物激活受体-γ辅激活因子-1α(peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator-1α, PGC-1α),其增加了骨骼肌氧化代谢,增强了能量消耗以及身体运动量,并能对抗饮食诱导的肥胖<sup>[25-26]</sup>(图2)。因此, OxA介导肥胖抵抗的一个重要因素可能是PGC-1α对能量消耗的增加。

### 2.2 PGC-1α对ATP生成和能量消耗的促进

PGC-1α位于OxA介导信号通路的下游,在心脏、肾脏、棕色脂肪组织、骨骼肌以及整个大脑均有表达,但它是否是食欲肽参与神经元代谢过程中的重要组分还需进一步研究。实际上,它在能量代谢、肝脏糖异生及胆固醇内环境稳定中均起到关键作用。最近的研究表明,食欲肽系统参与调节线粒体的动态变化<sup>[27]</sup>。PGC-1α是线粒体和氧化代谢途径中的关键转录调节子,参与了外部生理刺激的应答和线粒体生物合成的调控,抑制氧化应激相关基因的表达,并促进ATP生成。此过程可能由低氧诱导因子-1α(hypoxia-inducible factor-1α, HIF-1α)参与完成。PGC-1α主要在棕色脂肪细胞表达,在寒冷、有氧运动和禁食条件下,交感神经兴奋诱导棕色脂肪组织内PGC-1α表达,提高呼吸链解偶联蛋白水平,从而增加了机体的能量消耗<sup>[28-31]</sup>。

### 2.3 OxA通过激活HIF-1α促进氧化磷酸化和ATP生成

HIF-1α是可通过氧化磷酸化改变线粒体活性而增加ATP产生的一个转录因子<sup>[31-32]</sup>。OxA不仅能诱导下丘脑组织HIF-1α的表达,还能激活HIF-1α下游靶标的表达<sup>[33]</sup>。因此, OxA对HIF-1α的作用实现了食欲肽对肥胖相关的细胞代谢信号通路的调控。

天冬酰胺酰羟化酶因子(asparaginyl hydroxylase factor, FIH)是HIF-1α的一个重要抑制剂(图2)。在不同的啮齿类动物中, FIH神经元特异性缺失的小鼠体重会降低,并且在高脂饮食诱导的条件下体重并不增加<sup>[34]</sup>。此外,缺乏功能性HIF-1α蛋白的小鼠能量



消耗会减少, 摄食量增多, 并且脂肪量增加<sup>[35]</sup>。在相同的研究中, 若基底下丘脑HIF-1 $\alpha$ 过表达, 高脂肪食物喂养会导致肥胖抵抗。OxA在这些模型中的具体作用尚未得到充分评估, 但OxA作用于HIF-1 $\alpha$ 信号通路的级联反应可能会改变机体应对各种代谢应激, 如高脂饮食和能量消耗的中枢机制。

综上所述, OxA作用于MAPK通路将增加PGC-1 $\alpha$ 的表达<sup>[29-30]</sup>, 但PGC-1 $\alpha$ 调节肥胖的具体机制尚不明确。研究表明, 在MAPK通路中, PGC-1 $\alpha$ 是连接OxA信号与HIF-1 $\alpha$ 的重要因子<sup>[29]</sup>。PGC-1 $\alpha$ 参与外周组织中HIF-1 $\alpha$ 的调控<sup>[30]</sup>, 提高HIF-1 $\alpha$ 基因的表达水平能够促进氧化磷酸化和ATP的生成, 抑制脂质过氧化的过程<sup>[13,31]</sup>, 从而达到肥胖抵抗的效果(图2)。

### 3 食欲肽在动物模型中对抗肥胖的作用

Levin等<sup>[36]</sup>发现, 喂养高脂食物的SD远交群大鼠的体重增加量并不比喂养饲料的对照组大鼠体重增加得明显, 经过十多年的选择性繁殖后, 建立了多基因遗传肥胖易感(obesity prone, OP)和OR大鼠模型。当OP和OR大鼠的能量摄入量一致时, OP大鼠的体重增加量高于OR大鼠<sup>[37]</sup>。早期的研究表明, 能产生饱腹感的促进剂(如瘦素<sup>[38]</sup>和胰岛素<sup>[39]</sup>)可以抑制肥胖大鼠的摄食, 但这些神经调节剂诱导产生的SPA在OR和OP大鼠中各不相同, 可以用来解释上述

相同能量摄入在OR和OP大鼠中形成不同体重增加的现象。

肥胖抵抗可以由提高食欲肽信号从而提高机体SPA水平来实现<sup>[17]</sup>。由于OxA具有促进进食的作用, 鼠下丘脑延髓外侧区(rostral lateral hypothalamic area, rLH)注射OxA将会诱发食欲过盛。然而, 在OR和OP大鼠rLH中通过植入引导套管针的方式进行OxA长期给药, 与OP或SD鼠相比, OR大鼠的内在SPA和OxA诱导的SPA水平都较高<sup>[40]</sup>。在鼠的蓝斑核(locus coeruleus, LC)注射OxA, 与SD鼠相比, OR鼠的SPA水平以及能量消耗水平都较高<sup>[41]</sup>。随着时间的推移, OR大鼠一直维持消瘦的表型<sup>[40,42]</sup>。同时, rLH中OxA能增加能量消耗, 每天用OxA处理能通过增加SPA而降低体重(图3)。虽然可以增加摄食量, 但OxA处理对大鼠模型的总体作用为使其体重减轻<sup>[43]</sup>。因此认为, OxA诱导的SPA引起的卡路里消耗要大于OxA诱导的食欲过盛导致的卡路里获得, 并且OxA诱导的SPA持续时间的延长程度大于OxA诱导的食物摄入量的增加程度, 从而达到肥胖抵抗的效果<sup>[41,44]</sup>。

因此, 食欲肽作为神经调节剂在啮齿动物中发挥着重要体重调节的作用。OR大鼠可通过SPA的促进剂(OxA)的作用而提高能量消耗, 从而防止SPA抑制剂导致的过度肥胖。此外, 食欲肽介导的SPA增

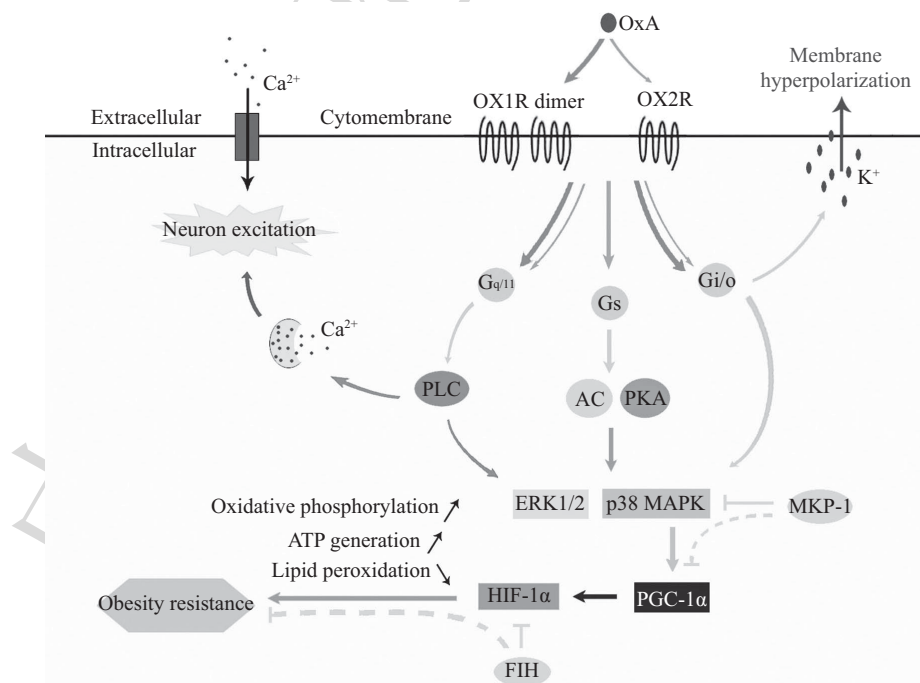


图2 食欲肽介导的与肥胖抵抗相关的信号通路

Fig.2 The signaling pathways related to obesity resistance mediated by orexins

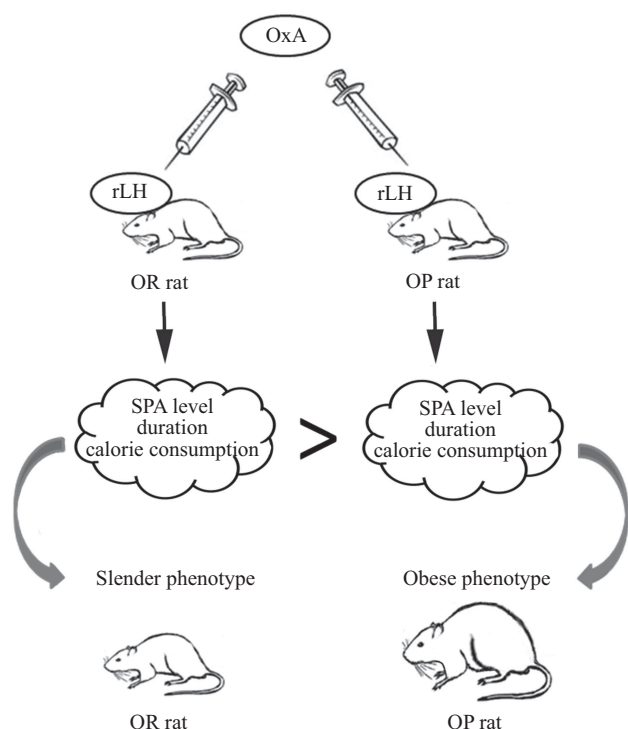


图3 食欲肽在OR与OP大鼠模型中的作用

Fig.3 The role of orexins in OR and OP rats model

加还与多种生理现象关联,如更多的能量消耗、降低的脂肪量获得<sup>[40,45]</sup>以及高脂饮食后的高水平SPA的维持等<sup>[46]</sup>。

目前,肥胖相关研究的重要手段即在OP或OR大鼠和其他多基因肥胖模型中,检测食欲肽受体的敏感性、分布和细胞内信号转导机制,尤其是OxA介导的SPA提高的机制。推测在OR大鼠rLH中食欲肽受体与Gs偶联,而在OP大鼠中情况正好相反,食欲肽受体与Gi/o偶联<sup>[47]</sup>。

#### 4 结语与展望

目前,肥胖症正在成为一种全球性的疾病,其可引发代谢综合征,会严重影响人类健康。下丘脑介导的SPA和NEAT机制,已经成为阐明肥胖抵抗和预防肥胖症的新途径。调节食欲肽诱导的SPA和NEAT水平对抵抗肥胖有重要意义。食欲肽在其肥胖抵抗中的研究表明,激活食欲肽受体可能是控制体重的有效方式,提示食欲肽系统可作为肥胖症治疗的新靶标。目前,食欲肽受体的敏感性、数量、调控运动的细胞内信号转导机制已成为研究热点,但如何以食欲肽受体为靶标有效地调控大脑SPA和NEAT以及如何将食欲肽科学地运用于肥胖者等问题还有待进一步探索。

#### 参考文献 (References)

- 1 Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA* 2012; 307(5): 491-7.
- 2 Kastorini CM, Milionis HJ, Ioannidi A, Kalantzi K, Nikolaou V, Vemmos KN, *et al.* Adherence to the Mediterranean diet in relation to acute coronary syndrome or stroke nonfatal events: A comparative analysis of a case/control study. *Am Heart J* 2011; 162(4): 717-24.
- 3 Mustelin L, Silventoinen K, Pietilainen K, Rissanen A, Kaprio J. Physical activity reduces the influence of genetic effects on BMI and waist circumference: A study in young adult twins. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33(1): 29-36.
- 4 Levine JA, Eberhardt NL, Jensen MD. Role of nonexercise activity thermogenesis in resistance to fat gain in humans. *Science* 1999; 283(5399): 212-4.
- 5 Garland T, Schutz H, Chappell MA, Keeney BK, Meek TH, Copes LE, *et al.* The biological control of voluntary exercise, spontaneous physical activity and daily energy expenditure in relation to obesity: Human and rodent perspectives. *J Exp Biol* 2011; 214(Pt 2): 206-29.
- 6 Johannsen DL, Ravussin E. Spontaneous physical activity: Relationship between fidgeting and body weight control. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008; 15(5): 409-15.
- 7 Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, *et al.* Orexins and orexin receptors: A family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998; 92(4): 573-85.
- 8 de Lecea L, Huerta R. Hypocretin (orexin) regulation of sleep-to-wake transitions. *Front Pharmacol* 2014; 5: 16.
- 9 Funato H, Tsai AL, Willie JT, Kisanuki Y, Williams SC, Sakurai T, *et al.* Enhanced orexin receptor-2 signaling prevents diet-induced obesity and improves leptin sensitivity. *Cell Metab* 2009; 9(1): 64-76.
- 10 Nixon JP, Mavanji V, Butterick TA, Billington CJ, Kotz CM, Teske JA. Sleep disorders, obesity, and aging: the role of orexin. *Ageing Res Rev* 2015; 20: 63-73.
- 11 Park JH, Shim HM, Na AY, Bae JH, Im SS, Song DK. Orexin A regulates plasma insulin and leptin levels in a time-dependent manner following a glucose load in mice. *Diabetologia* 2015; 58(7): 1542-50.
- 12 Lee JH, Bang E, Chae KJ, Kim JY, Lee DW. Solution structure of a new hypothalamic neuropeptide, human hypocretin-2/orexin-B. *Eur J Biochem* 1999; 266(3): 831-9.
- 13 Butterick TA, Nixon JP, Billington CJ, Kotz CM. Orexin A decreases lipid peroxidation and apoptosis in a novel hypothalamic cell model. *Neurosci Lett* 2012; 524(1): 30-4.
- 14 Inutsuka A, Yamanaka A. The regulation of sleep and wakefulness by the hypothalamic neuropeptide orexin/hypocretin. *Nagoya J Med Sci* 2013; 75(1/2): 29-36.
- 15 Sugita T, Sakuraba S, Kaku Y, Yoshida K, Arisaka H, Kuwana S. Orexin induces excitation of respiratory neuronal network in isolated brainstem spinal cord of neonatal rat. *Respir Physiol Neurobiol* 2014; 200: 105-9.
- 16 Mavanji V, Perez-Leighton CE, Kotz CM, Billington CJ, Parthasarathy S, Sinton CM, *et al.* Promotion of wakefulness and energy expenditure by orexin-A in the ventrolateral preoptic area.

- Sleep 2015; 38(9): 1361-70.
- 17 Teske JA, Billington CJ, Kotz CM. Mechanisms underlying obesity resistance associated with high spontaneous physical activity. *Neuroscience* 2014; 256: 91-100.
  - 18 Perez-Leighton CE, Billington CJ, Kotz CM. Orexin modulation of adipose tissue. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842(3): 440-5.
  - 19 Arrigoni E, Mochizuki T, Scammell TE. Activation of the basal forebrain by the orexin/hypocretin neurones. *Acta Physiol (Oxf)* 2010; 198(3): 223-35.
  - 20 Zhu Y, Miwa Y, Yamanaka A, Yada T, Shibahara M, Abe Y, *et al.* Orexin receptor type-1 couples exclusively to pertussis toxin-insensitive G-proteins, while orexin receptor type-2 couples to both pertussis toxin-sensitive and -insensitive G-proteins. *J Pharmacol Sci* 2003; 92(3): 259-66.
  - 21 Spinazzi R, Andreis PG, Rossi GP, Nussdorfer GG. Orexins in the regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Pharmacol Rev* 2006; 58(1): 46-57.
  - 22 Xu TR, Ward RJ, Pediani JD, Milligan G. Intramolecular fluorescence resonance energy transfer (FRET) sensors of the orexin OX1 and OX2 receptors identify slow kinetics of agonist activation. *J Biol Chem* 2012; 287(18): 14937-49.
  - 23 Jantti MH, Putula J, Turunen PM, Nasman J, Reijonen S, Lindqvist C, *et al.* Autocrine endocannabinoid signaling through CB1 receptors potentiates OX1 orexin receptor signaling. *Mol Pharmacol* 2013; 83(3): 621-32.
  - 24 Shen Y, Zhao Y, Zheng D, Chang X, Ju S, Guo L. Effects of orexin A on GLUT4 expression and lipid content via MAPK signaling in 3T3-L1 adipocytes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013; 138: 376-83.
  - 25 Wu JJ, Roth RJ, Anderson EJ, Hong EG, Lee MK, Choi CS, *et al.* Mice lacking MAP kinase phosphatase-1 have enhanced MAP kinase activity and resistance to diet-induced obesity. *Cell Metab* 2006; 4(1): 61-73.
  - 26 Roth RJ, Le AM, Zhang L, Kahn M, Samuel VT, Shulman GI, *et al.* MAPK phosphatase-1 facilitates the loss of oxidative myofibers associated with obesity in mice. *J Clin Invest* 2009; 119(12): 3817-29.
  - 27 Lassiter K, Greene E, Piekarski A, Faulkner OB, Hargis BM, Bottje W, *et al.* Orexin system is expressed in avian muscle cells and regulates mitochondrial dynamics. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2015; 308(3): R173-87.
  - 28 St-Pierre J, Lin J, Krauss S, Tarr PT, Yang R, Newgard CB, *et al.* Bioenergetic analysis of peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivators 1alpha and 1beta (PGC-1alpha and PGC-1beta) in muscle cells. *J Biol Chem* 2003; 278(29): 26597-603.
  - 29 Liu C, Lin JD. PGC-1 coactivators in the control of energy metabolism. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2011; 43(4): 248-57.
  - 30 O'Hagan KA, Cocchiaglia S, Zhdanov AV, Tambuwala MM, Cummins EP, Monfared M, *et al.* PGC-1alpha is coupled to HIF-1alpha-dependent gene expression by increasing mitochondrial oxygen consumption in skeletal muscle cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(7): 2188-93.
  - 31 Kodadek T, Cai D. Chemistry and biology of orexin signaling. *Mol Biosyst* 2010; 6(8): 1366-75.
  - 32 Weinreb O, Mandel S, Youdim MB, Amit T. Targeting dysregulation of brain iron homeostasis in Parkinson's disease by iron chelators. *Free Radic Biol Med* 2013(62): 52-64.
  - 33 Feng Y, Liu T, Li XQ, Liu Y, Zhu XY, Jankovic J, *et al.* Neuroprotection by Orexin-A via HIF-1alpha induction in a cellular model of Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2014; 579: 35-40.
  - 34 Zhang N, Fu Z, Linke S, Chicher J, Gorman JJ, Visk D, *et al.* The asparaginyl hydroxylase factor inhibiting HIF-1alpha is an essential regulator of metabolism. *Cell Metab* 2010; 11(5): 364-78.
  - 35 Zhang H, Zhang G, González FJ, Park SM, Cai D. Hypoxia-inducible factor directs POMC gene to mediate hypothalamic glucose sensing and energy balance regulation. *PLoS Biol* 2011; 9(7): e1001112.
  - 36 Levin BE, Hogan S, Sullivan AC. Initiation and perpetuation of obesity and obesity resistance in rats. *Am J Physiol* 1989; 256(3 Pt 2): R766-71.
  - 37 Ricci MR, Levin BE. Ontogeny of diet-induced obesity in selectively bred Sprague-Dawley rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285(3): R610-8.
  - 38 Levine JA. Non-exercise activity thermogenesis (NEAT). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16(4): 679-702.
  - 39 Clegg DJ, Benoit SC, Reed JA, Woods SC, Dunn-Meynell A, Levin BE. Reduced anorexic effects of insulin in obesity-prone rats fed a moderate-fat diet. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 288(4): R981-6.
  - 40 Teske JA, Levine AS, Kuskowski M, Levine JA, Kotz CM. Elevated hypothalamic orexin signaling, sensitivity to orexin A, and spontaneous physical activity in obesity-resistant rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 291(4): R889-99.
  - 41 Teske JA, Perez-Leighton CE, Billington CJ, Kotz CM. Role of the locus coeruleus in enhanced orexin A-induced spontaneous physical activity in obesity-resistant rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2013; 305(11): R1337-45.
  - 42 Perez-Leighton CE, Boland K, Teske JA, Billington C, Kotz CM. Behavioral responses to orexin, orexin receptor gene expression, and spontaneous physical activity contribute to individual sensitivity to obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 303(7): E865-74.
  - 43 Novak CM, Levine JA. Daily intraparenchymal orexin-A treatment induces weight loss in rats. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17(8): 1493-8.
  - 44 Sellayah D, Sikder D. Feeding the heat on brown fat. *Ann N Y Acad Sci* 2013; 1302: 11-23.
  - 45 Teske JA, Billington CJ, Kuskowski MA, Kotz CM. Spontaneous physical activity protects against fat mass gain. *Int J Obes (Lond)* 2012; 36(4): 603-13.
  - 46 Novak CM, Kotz CM, Levine JA. Central orexin sensitivity, physical activity, and obesity in diet-induced obese and diet-resistant rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290(2): E396-403.
  - 47 Kotz C, Nixon J, Butterick T, Perez-Leighton C, Teske J, Billington C. Brain orexin promotes obesity resistance. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1264: 72-86.