

蛋白磷酸酶 5 (PP5) 对小鼠脂肪代谢的影响

王 君¹, 邱 彬², 刘 明², 王 超², 雍伟东², 谢忠稳¹

(1. 安徽农业大学, 茶与食品科技学院, 茶树生物学与资源利用国家重点实验室, 安徽, 合肥 230036;
2. 中国医学科学院医学实验动物研究所, 基因与发育室, 北京 100021)

【摘要】 目的 利用蛋白磷酸酶 5 (PP5) 基因敲除小鼠, 探究 PP5 在小鼠脂肪代谢中的作用。**方法** 随机选取 6 周龄雄性 PP5 基因敲除 (PP5 KO) 和野生型 (WT) 小鼠, 高脂饲养 6 周后, 应用 HE 染色和油红 O 染色技术对小鼠肝脏结构和脂滴积累进行检测, 应用 Western blotting 和 real-time PCR 技术检测肝脏组织中脂代谢相关基因的表达情况。同时应用 PP5 KO 和 WT 小鼠成纤维细胞, 在体外观察 PP5 对脂肪分化的影响。**结果** 与 WT 小鼠相比, 高脂饲养后 PP5 KO 小鼠体重与 WT 小鼠相比显著减轻, 肝脏中脂滴数量显著较少且脂滴较小。体外实验发现与 WT 小鼠胚胎成纤维细胞 (mouse embryonic fibroblast, MEF) 相比 PP5 KO MEF 细胞脂肪分化显著较弱, 脂滴较小。此外, 在 PP5 KO 肝脏组织中脂肪分化标记基因 *CD36*、*AP2*、*PPAR γ* ₂ 和 *Glut4* 的相对表达量显著降低, 而能量代谢相关蛋白糖皮质激素受体 (GR) 的磷酸化水平显著增加, 解偶联蛋白 1 (UCP1) 表达量也显著升高。**结论** PP5 通过调节 GR 的去磷酸化影响机体脂肪分化和能量代谢调控小鼠脂肪代谢。

【关键词】 蛋白磷酸酶 5; 糖皮质激素受体; 解偶联蛋白 1; 脂肪分化; 能量代谢

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2016) 08-0079-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2016.08.013

Influence of protein phosphatase 5 on the lipid metabolism in mice

WANG Jun¹, QIU Bin², LIU Ming², WANG Chao²,
YONG Wei-dong², XIE Zhong-wen¹

(1. College of Tea and Food Sciences, State Key Laboratory of Tea Plant Biology and Utilization, Anhui Agricultural University, Hefei 230036, China; 2. Laboratory of Gene and Development, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021)

【Abstract】 Objective To investigate the effect of protein phosphatase 5 (PP5) on lipid metabolism in the PP5 knockout (KO) mice. **Methods** Male PP5 KO and wild type (WT) mice at the age of 6 weeks were used in this study. In order to study the effect of high fat diet (HFD) feeding, the body weight was measured. The liver histology was examined by HE and oil red O staining. To further verify PP5 functions in the adipogenesis, *in vitro* experiment was carried out using mouse embryonic fibroblasts (MEF). Western blotting and real-time PCR were performed to quantified the expression of lipid metabolism-related genes in the liver tissues. **Results** Compared with the WT mice, the body weight gain was slower in the KO mice. The size of the lipid droplets was smaller and the quantity was less in the KO mouse liver tissue. *In vitro* study revealed that the KO mouse MEF cells showed less differentiated adipocytes with smaller lipid droplets than the WT MEF cells. This observation was further confirmed by detecting the expression of adipogenesis-related genes in the HFD liver. The markers of adipocyte differentiation, such as *CD36*, *AP2*, *PPAR γ* ₂, and *Glut4*, were significantly decreased, while energy expenditure-related markers, such as phosphorylation of GR and expression of UCP1, were

【基金项目】 国家自然科学基金(81272273)、国家科技重大专项(2014ZX10004002-003-001)资助。

【作者简介】 王君(1991-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 营养与发育生物学。E-mail: junwang138@sina.com。

【通讯作者】 谢忠稳, 男, 教授, 研究方向: 营养与代谢生物学, Email: zhongwenxie@ahau.edu.cn; 雍伟东, 男, 研究员, 研究方向: 生殖与发育生物学, Email: wyong@cnilas.org。

significantly increased. **Conclusions** Protein phosphatase 5 may play a regulatory role in the mouse lipid metabolism through regulating the de-phosphorylation of p-GR and enhancing the expression of UCP1.

【Key words】 Protein phosphatase 5; GR; UCP1; Adipocyte differentiation; Energy metabolism; Mice

甾体激素受体是一类参与细胞调控的核受体超家族,对生物体具有极其重要的作用,主要包括糖皮质激素受体(GR)、雌激素受体(ER)、雄激素受体(AR)、孕激素受体(PR)以及盐皮质激素受体(MR)。其中糖皮质激素受体在个体中具有广泛表达,介导糖皮质激素(GCs)对机体糖、脂肪和蛋白质的生物合成和代谢等功能的调节作用。由于糖皮质激素(GCs)是全身能量平衡的重要调节因子^[1],因而GR的活性变化将严重影响机体的物质能量代谢功能。蛋白磷酸酶5(PP5),是一种在机体内广泛表达的共伴侣蛋白,具有丝氨酸/苏氨酸磷酸酶活性,在细胞生长、增殖、分化、迁移以及胁迫条件下的细胞生存等方面都发挥重要作用^[2,3]。研究表明PP5能够直接与HSP90/GR复合体结合,通过催化GR的去磷酸化过程^[4],调节GR活性。另有研究利用体外小鼠成纤维细胞脂肪诱导分化模型发现,敲除PP5可明显抑制脂肪分化^[5]。这些结果提示PP5可能通过调节GR去磷酸化影响脂肪分化,但目前仍缺乏有力的体内实验证据。本研究利用PP5基因敲除小鼠和PP5敲除小鼠成纤维细胞,从体内和体外两方面探讨敲除PP5基因对脂肪代谢的影响及其分子机制。

1 材料和方法

1.1 实验动物及实验环境

清洁级雄性PP5敲除(PP5 KO)小鼠为本实验室保存,PP5敲除小鼠及其野生型(WT)对照小鼠饲养繁殖于中国医学科学院医学实验动物研究所,动物使用合格号为【SYXK(京)2011-0022】。动物实验方案经中国医学科学院医学实验动物研究所实验动物使用与管理委员会批准,批准号为ILAS-PG-2014-012。

1.2 实验仪器

电子天平(精度0.01 g,上海民桥电子天平厂)。MRI(7.0T micro MRIV,美国Varian公司)。石蜡切片机(IVS-401,日本Sakura Finetek公司)。冰冻切片机(CM1900,德国Lecia)。光学显微镜(BX50,日本Olympus公司)。PCR循环仪(Applied Biosystem 7500,美国ABI公司)。化学发光成像系统(Tanon 5500,中国天能公司)。

1.3 材料

高脂饲料(60 kcal% fat, D12492)购自美国Research Diets公司。异氟宁(上海雅培制药有限公司)。高糖DMEM、胎牛血清(FBS)、青霉素-链霉素购自美国Invitrogen公司,用于培养小鼠胚胎成纤维细胞,使用前按每100 mL培养液中89%高糖DMEM、10% FBS和1%青/链霉素混合均匀后使用。磷酸酶抑制剂和蛋白酶抑制剂购自美国Sigma公司,RIPA裂解液购自中国碧云天生物科技有限公司,使用RIPA裂解液1 mL/0.1 g组织、蛋白酶抑制剂10 μ L/0.1 g组织(1片溶于100 mL三蒸水)、磷酸酶抑制剂1 μ L/0.1 g组织的混合液裂解小鼠肝脏组织。地塞米松(DEX)、IBMX和胰岛素购自美国Sigma公司,使用终浓度为地塞米松1 μ mol/L、IBMX 500 μ mol/L、胰岛素10 μ mol/mL与DMEM的混合液诱导小鼠胚胎成纤维细胞脂肪分化。Trizol购自美国Invitrogen公司,按1 mL/0.1 g组织提取mRNA。mRNA反转使用cDNA反转录试剂盒和荧光定量PCR试剂盒(SYBR green法)购自中国TaKaRa公司,组织蛋白定量使用BCA蛋白定量试剂盒购自中国碧云天生物科技有限公司,Western blotting检测使用p-GR抗体购自美国Cell Signaling Technology公司,UCP1抗体购自美国Abcam公司,使用比例均为抗体:稀释液=1:1 000。

1.4 实验方法

1.4.1 小鼠高脂饲养和体重测量:随机选取6周龄雄性PP5 KO和WT小鼠各6只,高脂喂养6周,每周称量并记录小鼠体重1次。

1.4.2 MRI扫描小鼠体内脂肪:取上述高脂喂养6周后的PP5 KO和WT雄鼠各3只,2%异氟宁/ O_2 (L/min)对其进行麻醉后使用MRI进行扫描,应用IRW软件(Inveon Research Workplace, Siemens, 美国)计算小鼠脂肪体积。

1.4.3 肝脏组织HE染色和油红O染色:随机选取上述高脂诱导后PP5 KO和WT雄鼠各3只,脱颈处死,肝脏以10%中性福尔马林固定,石蜡包埋后以4 μ m厚度切片,随后进行HE染色。另取1 cm $\times$ 1 cm $\times$ 0.5 cm大小肝脏经冰冻切片后,进行油红O染色。组织切片染色封片后光学显微镜下观察并采集图片。

1.4.4 MEF 细胞诱导脂肪分化: 参考文献方法^[6], 永生 PP5 KO 和 WT 型 MEF 细胞按 2×10^5 个/孔接种于 60 mm 细胞培养皿中, 使用 DMEM 培养基 (含 10% FBS、1% 青霉素-链霉素) 在 37℃、5% CO₂ 条件的细胞培养箱中培养。待细胞密度达 80% 密度时 (记为 d-2), 继续培养 2 天 (记为 d0)。在 d0 时, 将培养基更换为含有脂肪分化诱导剂的 DMEM 培养基 (含 10% FBS、1% 青霉素-链霉素、500 μmol/L IBMX、1 μmol/L DEX、10 μmol/mL insulin)。2 天后 (d2) 将培养基更换为只含有 10% FBS 和 10 μmol/mL insulin 的 DMEM 培养基, 以后每 2 d 更换 1 次 DMEM 培养基 (10% FBS、1% 青霉素-链霉素至 d8)。当细胞诱导分化至第 8 天时, 将细胞取出经油红 O 染色后, 在光学显微镜 (BX50, Olympus, 日本) 下观察并照像。

1.4.5 肝脏 mRNA 提取及 Real-time-PCR 检测: 取高脂诱导后 PP5 KO 和 WT 雄鼠各 3 只, 脱颈处死, 取其肝脏。以 TRIzol 法提取小鼠肝脏 mRNA 后, 各样本以 500 ng mRNA 反转录合成 cDNA, 以 Gapdh 作为内参, 使用 SYBR green 相对定量法进行 PCR 扩增反应。实验中用到的引物序列如下表 1:

1.4.6 Western blotting 检测肝脏蛋白表达: 取高脂诱导后 PP5 KO 和 WT 雄鼠各 3 只, 脱颈处死, 取其肝脏在冰上以 RIPA 蛋白裂解液 (含 10% 蛋白酶抑制剂、1% 磷酸酶抑制剂) 提取组织蛋白。蛋白经 BCA 法定量后以 60 μg 上样量进行 SDS-PAGE 电泳, 转膜封闭后孵育一抗 (UCP1, 1:1000; p-GR, 1:1000) 过夜。次日孵育二抗 (1:5000) 后以 ECL 法使用化学发光成像系统采集荧光信号。

1.4.7 统计学方法: 数据使用平均值 $\pm$ 标准误 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 应用 GraphPad Prism 5.0 软件以 T-test 双尾法进行检验分析, 以 $P < 0.05$ 表示差异有显著性。

±s) 表示, 应用 GraphPad Prism 5.0 软件以 T-test 双尾法进行检验分析, 以 $P < 0.05$ 表示差异有显著性。

2 结果

2.1 PP5 基因敲除小鼠对高脂诱导的体重增加明显抑制

PP5 KO 小鼠在高脂喂养 3 周后, 体重明显轻于野生型小鼠; 高脂诱导 5 周后, 野生型小鼠体重达到 (28.61 ± 1.00) g, 而 PP5 基因敲除小鼠体重仅为 (23.70 ± 0.72) g, 二者相比具有显著性差异 ($P = 0.0074$, 图 1)。摄食量测定结果显示, PP5 KO 小鼠和 WT 小鼠的摄食量没有差别, 说明敲除 PP5 并不影响小鼠的摄食量。以上结果表明 PP5 基因敲除小鼠能够抵制高脂诱导的体重增加。

2.2 敲除 PP5 基因抑制高脂诱导的小鼠体内脂肪积累

通过核磁共振成像仪对高脂喂养 6 周后的 WT 和 KO 小鼠体内脂肪含量进行测定。图 2A 显示的白色区域表示脂肪组织, 从图中可以看出 WT 小鼠的脂肪含量多于 KO 小鼠。运用 Inveon Research Workplace 软件计算白色区域的绝对脂肪面积, 除以体重即是单位体重的绝对脂肪体积, 结果如图 2B 所示, WT 小鼠的单位体重的绝对脂肪体积显著高于 KO 小鼠 ($P = 0.0476$)。这一结果表明, PP5 KO 小鼠体脂含量显著少于对照组, 未出现肥胖表型, 提示敲除 PP5 基因能够抑制小鼠体内脂肪积累。

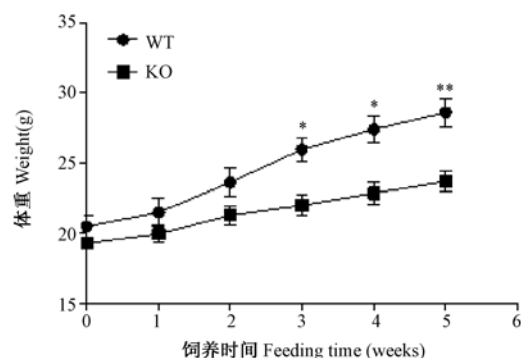
2.3 敲除 PP5 基因小鼠肝脏脂肪沉积明显较少

高脂饲养 6 周后, WT 小鼠肝脏切片 HE 染色显示有显著的脂肪堆积 (空泡为脂肪组织), 而 PP5 KO 小鼠肝脏切片中脂肪堆积明显少于 WT, 并且其

表 1 Realtime-PCR 检测引物

Tab. 1 The primers of real-time PCR test

引物名称	引物序列
CD36	F: 5'-CCAGACAACCATTGTTTCTGCACTG-3' R: 5'-GGACTTGCATGTAGGAAATGTGGA-3'
AP2	F: 5'-GCTGGGCACTGTAGGTCAATCTCC-3' R: 5'-GGTCGTTGACGTGGGAGTAAGGAT-3'
PPAR γ 2	F: 5'-GGGTGAAACTCTGGGAGATT-3' R: 5'-ATGCTTTATCCCCACAGAC-3'
Glut4	F: 5'-GGCCTGCCCGAAAGAGTCTAAAG-3' R: 5'-GCAAGGACATTGGACGCTCTCTCT-3'
GR	F: 5'-GGACCACCTCCCAAACCTCTG-3' R: AGGTAATTGTGCTGTCTCTTCCA-3'
UCP1	F: 5'-CGGGCATTACAGAGGCAA-3' R: 5'-ACTGAGTCGTAGAGGCCAATCC-3'
Gapdh	F: 5'-ATCAACGGGAAGCCCATCAC-3' R: 5'-TTGGTCCACCCCTCAAGTG-3'



注: 高脂饲养后小鼠周体重记录, $n = 6$ 。*, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$ 。

图 1 敲除 PP5 基因对小鼠体重的影响

Note. The body weight of mice fed with high fat diet

was recorded every week. $n = 6$. *, $P < 0.05$, **, $P < 0.01$.

Fig. 1 The effect of knocking out PP5 on body weight of the mice.

脂肪颗粒较小(图 3 A-D)。脂肪特异性油红 O 染色法对高脂诱导后的 WT 和 PP5 KO 小鼠肝脏进行分析,结果与 HE 染色一致(图 3 E-H),高脂诱导后 WT 小鼠肝脏切片出现大量的红色脂滴,脂肪沉积严重,而 PP5 KO 小鼠肝脏切片与 WT 相比红色脂滴明显减少,并且脂滴较小。这些结果揭示 PP5 可能通过调节小鼠脂肪细胞的形成或者脂肪分解影响脂代谢。

2.4 敲除 PP5 基因对小鼠胚胎成纤维细胞脂肪分化的影响

小鼠 MEF 细胞体外诱导脂肪分化实验结果显示,对体外诱导脂肪分化至第 8 天的 WT MEF 细胞进行油红 O 染色,结果如图 4 所示,与 WT MEF 细胞相比,PP5 KO MEF 细胞在体外诱导脂肪分化后产生的脂滴数量明显较少,且脂滴大小也小于 WT MEF 细胞。这一结果进一步证实敲除 PP5 基因脂肪细胞的分化受到抑制。

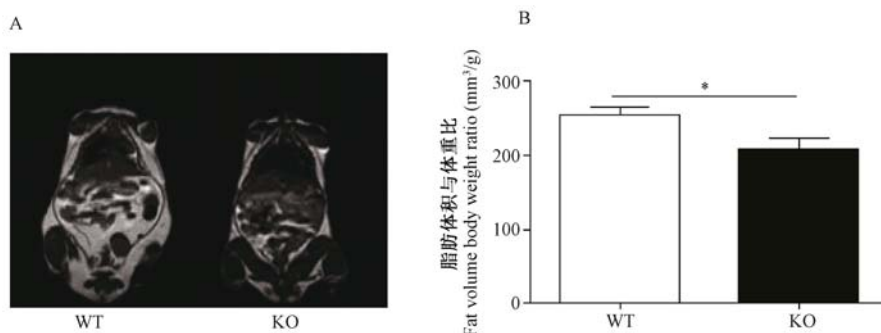
2.5 敲除 PP5 对小鼠肝脏中脂代谢相关基因的影响

利用 real-time PCR 技术检测了高脂诱导后脂肪形成标记基因包括 *CD36*、*AP2*、*PPAR γ_2* 、*Glut4* 及能量代谢相关基因 *GR* 和 *UCP1* 的表达。结果(图 5 A-D)显示,与 WT 小鼠相比 KO 小鼠肝脏中 *CD36*、*AP2*、*PPAR γ_2* 和 *Glut4* 表达显著减少,*GR* 表达没有差异性变化(图 5E),但解偶联蛋白 1(*UCP1*)表达量却显著性升高(图 5 F)。用 western blotting 技术检测了 p-GR 和 UCP1 在蛋白水平上的变化。结果显示(图 6),高脂诱导后 PP5 KO 小鼠肝脏中 p-GR 和 UCP1 蛋白表达量显著升高。这些结果表明 PP5 敲除后小鼠能量代谢增强,脂肪分化减弱。

3 讨论

我们前期研究发现在细胞水平敲除 PP5 可使脂肪分化作用减弱^[5]。本研究利用 PP5 基因敲除小鼠和 PP5 敲除小鼠 MEF 细胞,从体内和体外两方面探讨敲除 PP5 基因对脂代谢的影响以及参与这一过程的分子机制。实验结果发现,高脂诱导后 PP5 KO 小鼠体重较 WT 小鼠显著减轻,单位体重脂肪体积显著低于 WT 小鼠。进一步通过对高脂饲养小鼠肝脏 HE 和油红 O 染色证实,引起上述表型的原因可能是 PP5 KO 小鼠脂肪分化减少或者脂肪代谢增强导致。体外诱导 MEF 细胞脂分化实验证实,敲除 PP5 基因具有明显降低脂分化的能力。通过 real-time PCR 和 western blotting 技术分析脂肪代谢相关基因表达,发现 PP5 KO 脂肪形成标记基因 *CD36*、*AP2*、*PPAR γ_2* 、*Glut4* 相对表达量显著降低,能量代谢相关基因 *GR* 相对表达量无显著性变化,但磷酸化 GR (p-GR) 和 UCP1 的蛋白表达量显著升高。这些结果表明 PP5 基因敲除后小鼠能量代谢增强,脂肪分化减弱。

高脂饮食和运动缺乏的情况下机体会将未能消耗的营养成分转化为脂肪储存在脂肪组织、肝脏、肌肉中。一旦体内能量供应不足时,GCs 就会促进脂肪和蛋白质分解,为机体提供能量。而 GR 通过介导 GCs 实现对机体糖、脂肪和蛋白质的生物合成和分解代谢等功能的调节作用,GCs 是全身能量平衡的重要调节因子^[1],因而 GR 作为转录因子通过调控脂肪分解基因、脂肪形成基因,如 *CD36* 和 *Glut4* 的表达对机体的物质能量代谢起到重要调控作用。GR 与热休克蛋白 90 相互结合,而 PP5 通过

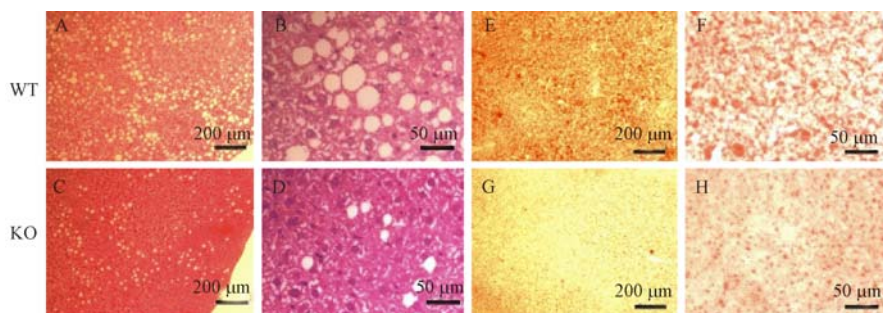


注: A. 小鼠磁共振图; B. 脂肪体积与小鼠体重比统计图, $n = 3$ 。*, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$ 。

图 2 敲除 PP5 对小鼠脂肪含量的影响

Note. A: MRI photograph of mice. B: Statistic result of fat volume/body weight/ratios. $n = 3$. *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Fig. 2 The effect of knocking out PP5 on the mouse whole body fat

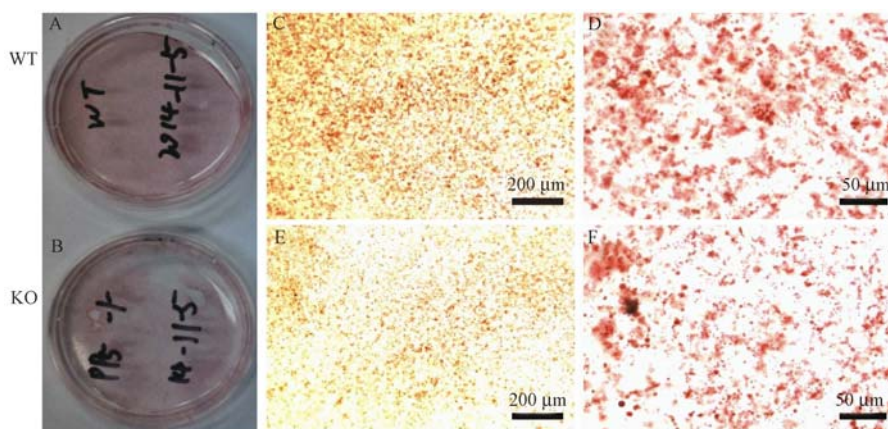


注: A-D. 肝脏石蜡切片 HE 染色; E-H. 肝脏冰冻切片油红 O 染色。

图 3 *PP5* 对小鼠肝脏脂肪的影响 (10 倍, 标尺 = 200 μm ; 40 倍, 标尺 = 50 μm)

Note. A-D: HE staining; E-H: Oil red O staining.

Fig. 3 Effect of *PP5* on the mouse liver fat. 10 times, bar = 200 μm ; 40 times, bar = 50 μm .

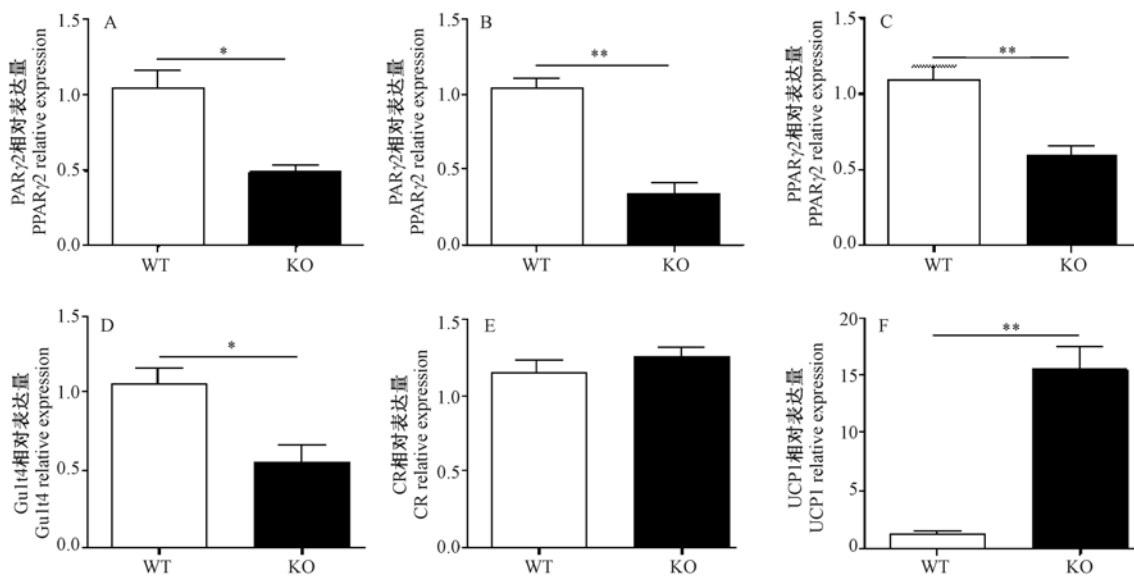


注: A-F. 诱导分化后 WT 和 KO MEF 细胞油红 O 染色。

图 4 敲除 *PP5* 基因抑制 MEF 细胞脂肪分化 (10 倍, 标尺 = 200 μm ; 40 倍, 标尺 = 50 μm)

Note: A-F. Adipocyte differentiation of WT and KO mouse embryonic fibroblasts. Oil red O staining.

Fig. 4 Knocking out *PP5* prevents the adipogenesis of MEF cells (10 times, bar = 200 μm ; 40 times, bar = 50 μm)



注: $n = 3$ 。*, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$ 。

图 5 肝脏中脂代谢相关基因表达

Note: $n = 3$. *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Fig. 5 Expression of lipid metabolism-related genes in the mouse livers.

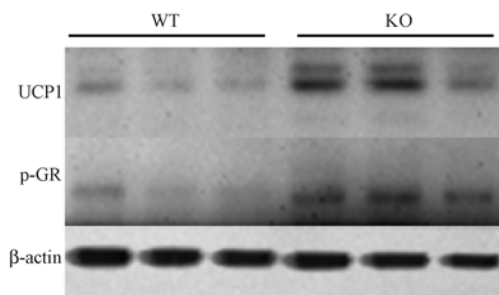


图 6 肝脏中 UCP1 和 p-GR 的表达

Fig. 6 The expression of UCP1 and p-GR in the livers

它的 TPR 结构域与热休克蛋白 90 结合,从而与 GR 构成复合物行使转录因子功能^[7]。PP5 作为蛋白磷酸酶能够使 GR 去磷酸,这将增强 GR 的活性^[1, 4, 8]。我们的实验结果表明当 PP5 敲除后 GR 磷酸化水平升高,抑制脂肪形成相关基因 *CD36*、*AP2*、*PPAR γ* 、*Glut4* 的表达,在 PP5 KO 小鼠体内揭示了 PP5 对脂肪形成的抑制作用这与已报道的体外实验结果一致,并且当 PP5 KO MEF 细胞重新获取 PP5 之后这种抑制作用减弱^[5]。

哺乳动物体内的脂肪组织分为白色脂肪和棕色脂肪,白色脂肪主要以甘油三脂的形式储存能量,而棕色脂肪则通过氧化分解脂肪为机体提供热量^[9],这种作用主要通过线粒体膜上的解偶联蛋白 1 (UCP1) 完成^[10]。已有研究证实与野生型小鼠相比 UCP1 缺乏的小鼠对高脂诱导型肥胖更加敏感^[11],与此相反,过表达 UCP1 的小鼠抵抗高脂诱导型肥胖^[12]。我们实验中发现,当 PP5 敲除后小鼠 UCP1 表达量升高且小鼠表现出对高脂诱导型肥胖的抵抗,这一现象此前未见报道,但 PP5 通过 UCP1 调控小鼠能量代谢的具体机制尚不清楚,有待进一步的研究。由于 PP5 是一种蛋白磷酸酶,目前尚未有关于 PP5 是否能够影响 UCP1 磷酸化的报道,而糖皮质激素 (GCs) 能够抑制 UCP1 的表达^[13],因此我们推断 PP5 KO 中 UCP1 的增加是一个间接调控过程,可能的机理也许是 PP5 敲除后 GR 活性增强,大量的 GCs 与 GR 结合从而对 UCP1 的抑制减弱,UCP1 的表达量升高进而增强由 UCP1 介导的脂分解能量代谢。PP5, GR 和 UCP1 三者之间的关系还有待进一步的深入研究。

参考文献:

[1] Vegiopoulos A, Herzig S. Glucocorticoids, metabolism and metabolic diseases[J]. Mol Cell Endocrinol, 2007, 275(1-2): 43-61.

- [2] Dean DA, Urban G, Aragon IV, et al. Serine/threonine protein phosphatase 5 (PP5) participates in the regulation of glucocorticoid receptor nucleocytoplasmic shuttling [J]. BMC Cell Biol, 2001, 2: 6.
- [3] Golden T, Swingle M, Honkanen R E. The role of serine/threonine protein phosphatase type 5 (PP5) in the regulation of stress-induced signaling networks and cancer [J]. Cancer Metastasis Rev, 2008, 27(2): 169-178.
- [4] Jacob W, Rosenzweig D, Vazquez-Martin C, et al. Decreased adipogenesis and adipose tissue in mice with inactivated protein phosphatase 5 [J]. Biochem J, 2015, 466(1): 163-176.
- [5] Hinds TJ, Stechschulte LA, Cash HA, et al. Protein phosphatase 5 mediates lipid metabolism through reciprocal control of glucocorticoid receptor and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPARGamma) [J]. J Biol Chem, 2011, 286(50): 42911-42922.
- [6] 张曼,邱彬,曹勇,等. 共伴侣蛋白 FKBP51 在高脂诱导肥胖中的作用[J]. 中国比较医学杂志, 2015(07): 53-58.
- [7] Silverstein AM, Galigniana MD, Chen MS, et al. Protein phosphatase 5 is a major component of glucocorticoid receptor. hsp90 complexes with properties of an FK506-binding immunophilin [J]. J Biol Chem, 1997, 272(26): 16224-16230.
- [8] Smas CM, Chen L, Zhao L, et al. Transcriptional repression of pref-1 by glucocorticoids promotes 3T3-L1 adipocyte differentiation [J]. J Biol Chem, 1999, 274(18): 12632-12641.
- [9] Tseng YH, Cypess AM, Kahn CR. Cellular bioenergetics as a target for obesity therapy [J]. Nat Rev Drug Discov, 2010, 9(6): 465-482.
- [10] Schneider K, Valdez J, Nguyen J, et al. Increased energy expenditure, UCP1 expression and resistance to diet-induced obesity in mice lacking nuclear factor-erythroid-2 related transcription factor-2 (Nrf2) [J]. J Biol Chem, 2016. doi: 10.1074/jbc.M115.673756
- [11] Feldmann HM, Golozubova V, Cannon B, et al. UCP1 ablation induces obesity and abolishes diet-induced thermogenesis in mice exempt from thermal stress by living at thermoneutrality [J]. Cell Metab, 2009, 9(2): 203-209.
- [12] Kopecky J, Clarke G, Enerback S, et al. Expression of the mitochondrial uncoupling protein gene from the aP2 gene promoter prevents genetic obesity [J]. J Clin Invest, 1995, 96(6): 2914-2923.
- [13] Soumano K, Desbiens S, Rabelo R, et al. Glucocorticoids inhibit the transcriptional response of the uncoupling protein-1 gene to adrenergic stimulation in a brown adipose cell line [J]. Mol Cell Endocrinol, 2000, 165(1-2): 7-15.

[修回日期] 2016-04-19