

不同类型脂肪细胞的分化调控机制

王科嘉 章卫平

哺乳动物体内的脂肪组织包括白色脂肪 (white adipose tissue, WAT) 和棕色脂肪 (brown adipose tissue, BAT), 两者在形态上具有明显的差别。根据所处部位的不同, 白色脂肪又可分为皮下白色脂肪和内脏白色脂肪。每种脂肪组织在功能上可表现出各自的独特性。目前倾向于认为, 棕色脂肪和皮下白色脂肪组织有助于改善葡萄糖的平衡、增强机体能量的消耗, 对机体的代谢调节是有益的; 而内脏白色脂肪则与代谢性疾病的发生有关^[1]。脂肪细胞起源于中胚层的间充质干细胞, 其分化发育是一个受多因素严格而精细调控的过程。不同类型脂肪细胞的产生与其独特的分化机制有关, 对其分化调控机制的认识可能为肥胖等代谢性疾病的防治提供新的思路。

一、白色脂肪与棕色脂肪的来源

脂肪组织起源于胚胎的中胚层多潜能干细胞 (mesodermal stem cell), 这些干细胞在一定的条件可以分化为脂肪细胞、成骨细胞、软骨细胞、成肌细胞和结缔组织。虽然多潜能干细胞向成熟脂肪细胞分化的具体过程还不是非常清楚, 但可以确定的是, 中胚层多潜能干细胞是白色脂肪和棕色脂肪共同的来源。由于缺乏特异的形态学特征和分子标志, 脂肪前体细胞的鉴别非常困难。Pref-1 (又名 DLK-1) 曾经被认为是脂肪前体细胞的分子标志, 但它在胎盘、脑垂体、胎肝、胰岛和肾上腺皮质也有表达。最近, Zoltan Arany^[2] 所在实验室发现转录因子 zfp423 可作为脂肪前体细胞的特有标志, 从而可能为研究脂肪细胞的起源提供有力手段。脂肪分化的过程大致可以分为: 受精卵全能干细胞→中胚层多潜能干细胞→共同脂肪前体细胞→白色脂肪或棕色脂肪前体细胞→终末分化的脂肪细胞。过去认为棕色脂肪和白色脂肪来源于共同的祖细胞, 但近些年来研究表明棕色脂肪的分化发育更接近骨骼肌细胞。棕色脂肪祖细胞来源分

布主要有两种: 机体固有的棕色脂肪来源和散布于白色脂肪间的棕色脂肪来源。这两种棕色脂肪来源可能不同。Seale 等人^[3] 利用遗传囊胚发育图实验发现固有棕色脂肪组织和骨骼肌共同来源于表达 Myf5 的细胞, 而 Myf5 基因以前认为只会表达在已分化的骨骼肌前体细胞中。在白色脂肪的发育过程中并没有发现有表达此类基因的细胞。Atit^[4] 发现在中央的生皮肌节表达 En1 的细胞可以形成棕色脂肪组织、骨骼肌和真皮, 但却不能发育成为白色脂肪组织。最近, Forner^[5] 用原生代标记棕色脂肪组织表明棕色脂肪组织的分化发育与骨骼肌密切相关。由此可以推测出棕色脂肪发育与白色脂肪不同, 棕色脂肪的发育可能和肌细胞的发育有着交叉的过程。

二、白色脂肪与棕色脂肪分化发育的调控

1. 多潜能干细胞向脂肪前体细胞的定向: 目前认为, 参与调节多潜能干细胞向脂肪前体细胞 (preadipocyte) 定向分化的信号通路主要包括骨形成蛋白 (BMPs)、Nodal 信号途径、Wnt 信号途径、纤维细胞生长因子家族蛋白 (FGFs) (图 1)。(1) 骨形成蛋白家族 (BMPs) 信号网络参与脂肪定向分化: 骨形成蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 是最近发现能促进多潜能干细胞向前脂肪细胞分化重要分子, 属转化生长因子 β (TGF- β) 超家族成员, 可促进多潜能干细胞分化为脂肪细胞、成骨细胞、软骨细胞和肌肉细胞等。Tseng 等发现突变 BMPs 家族成员相关的配体、受体以及下游相关的信号分子可导致中胚层的分化障碍, 从而间接证明 BMPs 是脂肪发育的重要分子。Tang 等^[6] 发现, BMP-4 能够诱导多潜能 C3H10T1/2 细胞向脂肪前体细胞定向分化。将 C3H10T1/2 细胞暴露于外源性 BMP-4 中, 细胞可向脂肪前体细胞定向。Bowers 等^[7] 用 DNA 甲基化酶抑制剂 5-氮杂胞苷处理 C3H10T1/2 细胞筛选到一株脂肪前体细胞系 A33 细胞, 该细胞系高表达 BMP-4, 并且这种内源的 BMP-4 对于多潜能干细胞获得前脂肪细胞特性是必需的。最近 Tseng 等^[8] 发现, BMP-7 是多潜能间质细胞向棕色脂肪组织分化的强有力的诱导分子, 虽

作者单位: 200433 上海, 第二军医大学病理生理学教研室

通讯作者: 章卫平, 第二军医大学病理生理学教授, 博士生导师,
电子信箱: wzhang@smmu.edu.cn

然 BMP-7 促进棕色脂肪分化的机制还不是很清楚,但能肯定 BMP-7 与调节棕色脂肪分化发育的关键分子 PRDM16 和 PGC-1 α 密切相关。缺乏 BMP-7 的胚胎其 BAT 和 UCP-1 的表达量明显降低。有趣的是,BMPs 家族某些分子对骨骼肌发育分化起负调控的作用,这就提示 BMP-7 和相关的家族成员在棕色脂肪分化早期起了定向作用。同时 BMPs 家族中 BMP-2 可以协同 Schnurri-1、Smad1 和 Smad4 诱导 PPAR γ 的表达,从而促进脂肪的分化发育。(2) Wnt 信号传导通路脂肪的分化发育:Wnts 家族含有 19 个分泌蛋白,其主要参与了肿瘤的发生和胚胎的发育。Wnt 蛋白能够结合 frizzled 家族的受体,转而激活 β -catenin 依赖或 β -catenin 非依赖的信号通路^[9]。虽然 Wnt 信号传导通路在中胚层发育中起到了重要的作用,但一旦间质细胞形成后,Wnt 信号传导抑制了脂肪的形成,促进向肌细胞和成骨细胞的分化。Kennell 和 MacDougald^[10]发现,C3H10T1/2 间质干细胞中过表达 Wnt3a 能够促进成骨,抑制了脂肪细胞的发育。Arango 等利用条件敲除 β -catenin 后可导致肌形成向脂肪形成的一个转化。这是通过过表达 Wnt1、Wnt10b 或突变 β -catenin 激活 Wnt 信号传导通路能够增加成纤维细胞的稳定性,并可以阻止 C/EBP α 、PPAR γ 调节的相关基因表达,从而阻止了脂肪的分化发育。Longo 等^[11]发现,特异性的在脂肪组织中过表达 Wnt10b 减少了机体总的脂肪含量,增加了骨重。Vertino 利用敲除 Wnt10b 的小鼠发现与储脂功能相关的基因表达增加。Christodoulides^[12]发现,在人群中突变的 Wnt10b 易导致早期肥胖。过去

认为 Wnt 信号通路激活同时抑制白色脂肪和棕色脂肪分化。最近发现 Wnt10a 与 Wnt5a 的表达能明显增加棕色前体脂肪细胞的含量,但这种棕色脂肪前体细胞因其胰岛素信号传导途径受损,不能最终发育成成熟的棕色脂肪。这说明 Wnts 家族可能对白色脂肪和棕色脂肪的发育起了不同的作用。(3) 成纤维细胞生长因子对脂肪发育的影响:成纤维细胞生长因子(FGFs)家族包括了 4 类受体和至少 23 种生长因子,与中胚层的分化发育密切相关。其中 FGF-1, 10, 16, 19 与脂肪的发育特异相关。过去就曾报道过 FGF-10 在白色脂肪前体细胞中表达量增多。但 FGF-10 主要促进白色脂肪前体细胞的有丝分裂,并不能促进白色脂肪前体细胞的分化,提示了 FGF-10 可能是白色脂肪前体细胞的促生长因子。Konishi 等^[13]发现,FGF-16 主要表达在棕色脂肪组织里,能够促进胚胎中棕色脂肪的发育。随后 Tomlinson 等^[14]又发现,FGF-19 能够增加棕色脂肪的含量,降低食物引起的肥胖的发生率。Hutley^[15]在 2004 年报道,FGF-1 能够提高人类脂肪前体细胞的数量。可见成纤维生长因子家族在诱导中胚层脂肪的发育上起了重要的作用,并且不同因子对白色和棕色脂肪发育调控作用并不相同。(4) Zfp423 调节脂肪前体细胞的分化:锌指蛋白 423 又名早期 B 细胞因子(Ebp)相关蛋白 423,是具有螺旋-环-螺旋结构的转录因子。最近,Zoltan Arany 所在实验室发现转录因子 Zfp423 是间质干细胞向脂肪前体细胞转化的重要分子。在细胞中下调 Zfp423 的表达能够明显阻碍白色脂肪和棕色脂肪的分化发育。其主要机制是通过调节 Zfp423 与 smad 的结

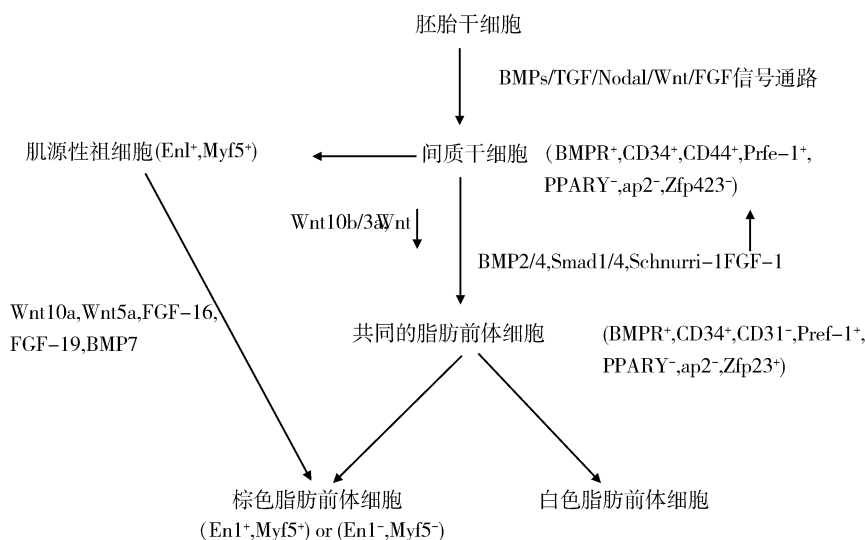


图1 多潜能干细胞向脂肪前体细胞的定向

合能力,影响 BMP 信号传导通路,从而调节了 PPAR γ 的表达。但 Zfp423 只能影响脂肪形成的能力,而不参与间质细胞向脂肪前体细胞的定向。此外,Zfp423 较特异的表达在脂肪前体细胞,而在非脂肪前体细胞中表达量低,所以可以作为一个特异性区分脂肪前体细胞和非脂肪前体细胞的分子标志。

2. 脂肪细胞的终末分化:脂肪细胞的分化命运在何时、通过怎样的方式确定下来一直困扰着研究人员。大量实验表明,脂肪前体细胞向终末脂肪分化的过程在整个脂肪发育过程中起着重要的作用。

(1) 白色脂肪的终末分化:在调控脂肪终末分化的巨大的分子网络中,PPAR γ 和 C/EBP α 无疑占据了两个中心位置,特别是 PPAR γ ,如果细胞缺失了 PPAR γ ,脂肪前体细胞是没有能力表达任何成熟脂肪细胞的表型。PPAR γ 共有两种亚型,PPAR γ 1 和 PPAR γ 2 都有促进脂肪成熟的功能,且 PPAR γ 2 还与胰岛素抵抗有关。同样的,脂肪前体细胞在缺失了 C/EBP α 后,虽然能够向成熟的脂肪细胞分化,但这些细胞却表现出胰岛素抵抗的特性。早在 1994 年,Freytag 等就发现表达 C/EBP α 能够诱导纤维细胞发育成脂肪。后来 Linhart^[16] 发现在棕色脂肪形成的过程中并不需要 C/EBP α 参与,C/EBP α 的本质作用主要是使成熟脂肪细胞的胰岛素敏感性正常化,只在白色脂肪的分化发育成熟中起到了一定的协助作用。在白色脂肪的分化发育过程中 PPAR γ 、C/EBP α 共同参与一条信号途径,而在这条信号通路中 PPAR γ 占据最为主要的作用。除了 PPAR γ 和 C/EBP α 之外,CREB、Korx20、SREBP1c 也在脂肪分化发育中起了重要作用(图 2)。另外,很早就有人发现抑制细胞的增生能够阻止脂肪细胞的终末分化。这说明细胞周期相关蛋白可能参与了白色脂肪的终末分化。到目前为止所发现的最有力调节脂肪成熟的周期蛋白是 E2Fs 转录因子家族。E2Fs 家族主要通过调节 PPAR γ 表达,从而控制脂肪的分化。E2Fs 主要包括了 E2F1-4、E2F1-3 与 E2F4 对脂肪的分化起着不同的作用。Farmer 等^[17] 指出 E2F4 通过与口袋蛋白 p130 相互作用以及在 PPAR γ 1 启动子上募集组蛋白脱乙酰基酶抑制了 PPAR γ 1 的表达,从而抑制了脂肪的分化成熟。当细胞处于增生状态时,细胞周期依赖性激酶抑制分子 p27^{KIP} 下调,导致 Rb 蛋白的磷酸化,激活细胞周期蛋白 D,从而释放出 E2F1,促进 PPAR γ 1 的表达。所以细胞增生是促进脂肪发育的必要条件。(2) 棕色脂肪的终末分化:相比起白色脂

肪,对棕色脂肪分化发育的研究还只处于初步阶段。经过近几年的研究对棕色脂肪终末分化发育有了重要的突破,发现了几个对棕色脂肪分化发育重要的转录因子(图 3)。forkhead box C2(FOXC2)是一类具有叉头螺旋结构的转录因子家族,其在脂肪组织内丰富表达。Cederberg 等^[18] 发现在白色脂肪中转基因表达 FOXC2 能够诱导出现棕色脂肪样的细胞,其线粒体和产热相关的基因表达明显增加,包括:UCP-1 和 PGC-1 α 。同时还发现,转基因表达 FOXC2 能够改善胰岛素抵抗和高三酰甘油血症。这可能和 cAMP 依赖的蛋白激酶(PKA)的亚单位 R1 α 的表达有关,从而增强了 β -肾上腺素 cAMP 信号传导通路的敏感性。PGC-1 α 最初认为是冷刺激所诱导的棕色脂肪中 PPAR γ 的共激活因子。但越来越多的研究表明 PGC-1 α 是调节大多数细胞内线粒体功能和氧化代谢的关键分子。在特异性敲除 PGC-1 α 基因后会导导致寒冷诱导的产热降低以及棕色脂肪对 cAMP 信号传导的反应性降低,而棕色脂肪的质量和定向并不发生改变。这说明 PGC-1 α 是细胞对温度适应和线粒体功能的关键调节分子,而并不能决定棕色的特异性。RIP140 作为 PGC-1 α 的抑制分子,通过与 PGC-1 α 的相互接触从而抑制了 PGC-1 α 活性。Leonardsson 等在 2004 年报道敲除 RIP140 基因能够诱导白色脂肪中产生棕色脂肪样细胞。此外,甾体激素受体家族 SRC 家族(包括 SRC2/TIF2/GRIP1)和 Rb 口袋蛋白家族(包括 Rb 蛋白和 p107),同样也可以抑制 PGC-1 α 活性,从而抑制棕色脂肪的发育。PRDM16 是一类具有锌指结构的蛋白,最初是在急性髓样白血病细胞中发现。其在棕色脂肪中的表达明显高于白色脂肪。PRDM16 可以诱导包括线粒体功能生成、细胞呼吸以及棕色脂肪特异性基因表达几乎所有棕色脂肪的功能。作为转录共激活因子,PRDM16 可以与转录因子 PPAR α 、PPAR γ 、p53、C/EBP 等结合,促进棕色脂肪的分化。同时,PRDM16 能够诱导表达 C 末端结合蛋白(CtBp1/2),与白色脂肪发育有关的转录因子相结合,特异性抑制脂肪前体细胞向白色脂肪细胞分化,从而对脂肪细胞的分化起到开关的作用。Seale 等发现在棕色脂肪细胞中特异性敲除 PRDM16 后,棕色脂肪的形态发生明显异常,同时棕色脂肪特异性表达的标志基因也明显减少,有向骨骼肌细胞分化的趋势。这说明 PRDM16 是决定胚胎期肌源性祖细胞向棕色脂肪定向的关键分子。最近 Karamitri 等发现,C/EBP β 与 PRDM16 有着同样

作用,棕色脂肪中特异性敲除 C/EBP β 能够明显抑制 PPDM16 所诱导的棕色脂肪的分化和基因表达。这

说明 C/EBP β 和 PRDM16 对棕色脂肪发育起着协同作用。

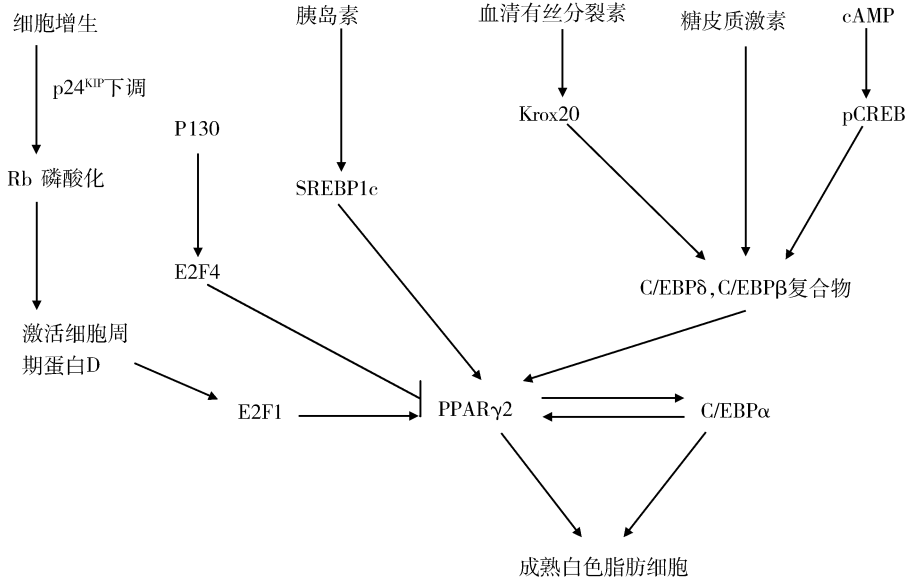


图2 白色脂肪分化发育分子调控网络

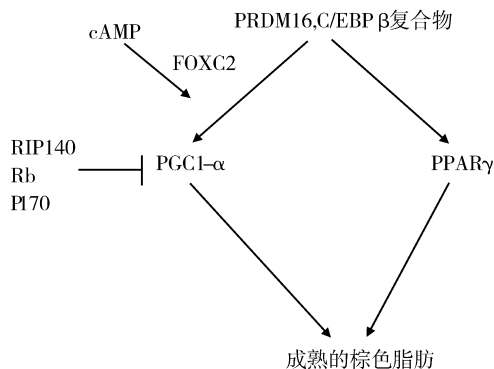


图3 棕色脂肪分化的分子调控

四、白色脂肪和棕色脂肪的可塑性

大量的数据表明棕色脂肪能够改善葡萄糖的平衡,增加机体能量消耗,从而起着有益机体代谢功能。国外有利用移植棕色脂肪治疗肥胖、心血管疾病等。棕色脂肪具有可塑性最直接的证据是在暴露寒冷环境后,白色脂肪组织中可观察到棕色脂肪样的细胞,这种诱导的棕色脂肪具有和固有棕色脂肪相同的 UCP-1 表达和形态学特点。然而它的起源不同于机体固有棕色脂肪,这类棕色脂肪细胞在诱导发育的过程祖细胞中不表达 Myf5。同样,甲状腺激素、胰岛素、噻唑烷二酮类、维甲酸、 β 肾上腺素能激动剂都可诱导出棕色脂肪样的细胞。虽然其具体机制还不是很清楚,但很可能和间质细胞以及棕色脂肪前体细胞的重新分布有关。一些与棕色脂肪发育相关的重要的分子,如 PGC-1 α 、RIP140、P107、PRDM16 都可以在白色脂肪组织中诱导出棕色脂肪样细胞。最近 Alexandros 等^[19]报道了环氧化酶 2 (COX-2) 参与了白色脂肪中棕色脂肪的生成。这有可能为我们治疗代谢疾病寻找到新的靶点。

综上所述,脂肪细胞的分化发育是一个复杂的精密调控网络,还有许多空白有待深入研究。我们有理由相信,随着对脂肪细胞分化发育机制认识的不断深入,可能为肥胖等代谢性疾病的防治带来新的希望。

(下转第 103 页)

三、激素和内环境对脂肪分化发育的影响

白色脂肪和棕色脂肪的分化发育受到内环境和外环境的影响。自主神经系统对白色和棕色脂肪的分化发育起着不同作用:去甲肾上腺素对棕色脂肪前体细胞的终末分化起着重要的作用,而在去交感神经状态,白色脂肪前体细胞的增生和分化都有明显增强。在机体暴露在寒冷状态下,通过交感神经系统释放的去甲肾上腺素增多,可诱导棕色脂肪的含量和 UCP-1 的表达量增加。另外,甲状腺激素、胰岛素、噻唑烷二酮类、维甲酸、cAMP 类似物、 β 肾上腺素能激动剂都可促进 UCP-1 的表达。最近有报道,胆汁酸能够激活棕色脂肪和肌肉中的细胞内甲状腺激素,从而使整个机体能量消耗增加。