

固醇辅酶 A 去饱和酶 1 基因研究进展

高松综述, 刘国庆审校

(北京大学心血管研究所, 北京市 100083)

[关键词] 病理学与病理生理学; 固醇辅酶 A 去饱和酶 1; 综述; 瘦素; 肥胖

[摘要] 固醇辅酶 A 去饱和酶 1 是细胞中单不饱和脂肪酸合成的限速酶。受多种调节因素控制, 在多种生理活动如细胞膜的流动性、脂质代谢和多种疾病如心血管疾病、肥胖、糖尿病、神经性疾病及癌症中都具有非常重要的作用。最近利用固醇辅酶 A 去饱和酶 1 基因突变及敲除小鼠模型的研究发现, 固醇辅酶 A 去饱和酶 1 基因缺陷小鼠表现为脂肪酸氧化利用增强, 合成减弱, 能量代谢增强, 脂肪减少, 胰岛素敏感性增加, 对饮食引起的肥胖具有抵抗作用; 更有趣的是, 还发现固醇辅酶 A 去饱和酶 1 是重要的代谢调节激素瘦素的有益功能的主要介导因子。这篇综述概览了固醇辅酶 A 去饱和酶 1 的基因结构、主要调节因素及分子机制, 重要的病生理功能。提示固醇辅酶 A 去饱和酶 1 是肥胖、糖尿病和其它一些代谢性疾病的潜在治疗靶点。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

文献[1]报道, 瘦素缺乏的 ob/ob 小鼠表现为严重肥胖, 体重增加, 摄食增多, 耗能减少。然而, 当这种小鼠与固醇辅酶 A 去饱和酶 1 (stearoyl-CoA desaturase 1, SCD1) 基因敲除小鼠杂交后所得到的后代尽管食量猛增, 但 ob/ob 肥胖表型却奇迹般地得到部分甚至完全改善。这意味着, SCD1 是瘦素缺乏时致肥胖的主要介导分子, 因此 SCD1 缺乏便可以抵抗饮食诱导的肥胖。不难想象, 抑制内源性 SCD1 将是一种比给予外源性重组瘦素更为方便、有效、可行的肥胖防治新策略, 为人类最终摆脱肥胖的困扰开启了一道希望之门。

酶 A1SCD1 是催化细胞中饱和脂肪酸 (SFA) 转化为单不饱和脂肪酸 (MUFA) 的限速酶。本文简要介绍 SCD 的基因结构及组织分布特点, 初步探讨 SCD1 的调节因素, 重点论述其生理功能和病理作用, 侧重于最新研究成果。以期读者在全面认识 SCD1 的同时, 更获得有益的启示。

1 固醇辅酶 A 去饱和酶基因结构及组织分布特点

固醇辅酶 A 去饱和酶基因早已在多种哺乳动物和人类成功克隆。小鼠已鉴定出的 4 种异构体, 集中位于 19 号染色体, 编码约 4.9 kb 的转录本^[2]。在人类, 目前仅在 10 号染色体鉴定出 1 个功能性 SCD 基因^[3]。从上图比较可知, 小鼠及人类 SCD 基因启动子上的重要调节序列及其间隔具有高度保守性。转录起始点上游近端, TTAATA、C/EBPα 和 NF-1 在启动子上的定位几乎相同; 远端存在 PUFA-RE, 其内部含有保守的 SRE、SP1、NF-1 和 NF-Y。在 PUFA-RE 的上游还有 SP1、下游还有 NF-1 和 NF-Y 的可能结合位点。

小鼠 SCD 异构体之间具有 85%~88% 同源性, 其 5' 翼区的差异导致不同的组织特异性表达。SCD1 主要在脂肪组

织表达, 在肝、肾、脾、心、肺低表达, 并在肝脏可被高糖显著诱导。SCD2 优先表达在脑, 在新生期髓鞘形成阶段受发育性诱导, 在脂肪、肾、脾、心、肺也低度表达。此外, 还表达于 B 细胞中, 在淋巴细胞发育过程中下调^[4]。在小鼠皮肤、副泪腺等部位所有 3 种异构体均表达, SCD1 的表达局限于未分化的皮脂细胞而 SCD3 主要表达于已分化的皮脂细胞^[5], SCD2 表达在毛囊。

2 固醇辅酶 A 去饱和酶 1 的功能

固醇辅酶 A 去饱和酶 1 (SCD1) 催化生成的 MUFA 具有多种重要的生理功能: 一方面, 它是膜磷脂、甘油三酯 (TG)、胆固醇酯 (CE)、蜡酯和烷基 2, 3-甘油二酯 (ADG) 生物合成优先利用的底物, 缺乏时会引起脂质酯化障碍; 另一方面, MUFA 还作为信号传导介质辅助细胞 (例如一些神经元) 完成分化^[4], 通过中枢神经系统调节食物摄取等。对 SCD 传统研究主要集中于其产物 MUFA 的生理功能及病理作用, 而近年来利用 SCD1 基因突变及敲除小鼠模型, 研究者惊喜地发现, SCD1 的病生理意义远远超乎以前的想象。SCD1 缺陷小鼠脂肪减少体重减轻, 肝脏脂质沉积减少, 脂肪酸氧化增强合成减弱, 极低密度脂蛋白 (VLDL) 分泌减少, 食物摄取增加, 能量代谢增强, 胰岛素敏感性增加, 对饮食引起的肥胖具有抵抗作用。并且, SCD1 与著名的抗肥胖激素瘦素的作用息息相关。

2.1 固醇辅酶 A 去饱和酶 1 调节脂质合成及脂肪酸 β 氧化

如前所述, SCD1 缺陷引起小鼠摄食量增加, 但脂肪沉积及体重却明显下降。一个有趣的问题油然而生: SCD1^{-/-}小鼠摄取的过多饮食能量哪里去了?

Ntambi 等^[6]采用总氧耗量 (TVO2) 和静息氧耗量 (RVO2) 的指标检测了各种小鼠模型的能量平衡状况。SCD1 功能缺陷使氧耗量大大增加, 即能量消耗大大加快^[1]。利用 DNA 微阵列进一步发现, SCD1^{-/-}与野生型小鼠相比, 肝脏中参与脂质合成的关键分子固醇调节元件结合蛋白 1c

[收稿日期] 2004-01-18

[修回日期] 2004-08-28

[作者简介] 高松, 博士研究生, 主要研究方向为脂蛋白代谢酶和受体的分子生物学。联系电话 010-82801153, E-mail 为 gao.song2000@163.com。刘国庆, 长江学者, 北京大学医学部特聘教授。

(SREBP-1c)、脂肪酸合成酶(FAS)、磷脂酰甘油酰基辅酶A转移酶基因表达下调,而负责脂肪酸 β 氧化的酰基辅酶A氧化酶、超长链酰基辅酶A脱氢酶、肉毒碱棕榈酰转移酶的表达上调。与此相符,血浆酮体检测发现,SCD1^{-/-}小鼠 β 羟丁酸水平升高^[8]。这就意味着能量代谢加快来源于脂肪酸氧化增强、合成减弱。

作为SREBP-1在肝脏中表达的主要亚型,SREBP-1c是众多脂质合成基因的表达调控枢纽,故推测SREBP-1c很可能是SCD1^{-/-}小鼠脂质合成减弱的关键。研究发现,给予野生型小鼠胰岛素、胆固醇等诱导因素时,肝脏SREBP-1c及其它脂质合成酶的表达及活性显著增强,TG的合成及分泌大大加快。而在SCD1^{-/-}小鼠,这种诱导作用大大减弱^[6,7]。这与微阵列结果一致,均可作为支持SREBP1c是SCD1下游分子的证据。

参与脂肪酸 β 氧化的诸多基因的启动子中都含有过氧化物增殖物激活型受体 α (PPAR α)的顺式作用元件,都是受PPAR α 调节的靶基因。那么SCD1^{-/-}小鼠脂肪酸氧化增强是否由PPAR α 所介导呢?文献[7]发现,SCD1^{-/-}小鼠的PPAR α 活性确实增强,但其mRNA水平却未升高。提示SCD1^{-/-}小鼠控制脂肪酸氧化基因上调的关键事件发生在PPAR α 蛋白活性调控环节;更进一步推测,存在一种PPAR α 配体,在野生型小鼠体内受到抑制,而SCD1缺陷条件下活性增强。这种分子是什么?已知SFA可激活PPAR α 并且SCD1^{-/-}小鼠SFA酸蓄积,故SFA直接或间接作为PPAR α 蛋白的激活因子是一种可能的解释。另一种可能的机制是:SCD1缺陷引起SFA蓄积,SFA抑制酰基辅酶A羧化酶(ACC)从而降低细胞内丙二酰辅酶A的水平,而丙二酰辅酶A一方面是脂肪酸生物合成所需,另一方面还可抑制线粒体肉毒碱棕榈酰转移酶穿梭系统,该穿梭系统是脂肪酸进入线粒体并在线粒体内氧化的限速步骤。故最终表现为脂肪酸合成减弱,氧化增强。

2.2 固醇辅酶A去饱和酶1缺陷与胰岛素敏感性增加

在不同的动物模型中,脂肪含量减少或者会引起胰岛素抵抗,或者引起胰岛素敏感性升高^[8,9]。SCD1^{-/-}小鼠脂肪蓄积显著减少,那么相应的胰岛素水平变化情况如何呢?

文献[1,6]发现,SCD1^{-/-}与野生型相比,常规饮食,前者血浆胰岛素水平偏低,高脂饮食,二者胰岛素水平无明显差异;并且两种饮食条件下二者的空腹血糖水平均近似。然而,30 min糖负荷实验后检测结果发现,SCD1^{-/-}小鼠空腹血糖明显低于野生型,同时糖耐量高于后者。已知体内瘦素水平升高可增强胰岛素的敏感性,而瘦素与SCD1关系密切,故有必要排除瘦素的干扰以确定SCD1对胰岛素敏感性的影响。测定结果发现,SCD1^{-/-}血浆瘦素水平没有升高反而降低,这证明,SCD1缺陷引起胰岛素敏感性升高,并且在胰岛素敏感性的调节方面,SCD1位于瘦素的下游。显然,上述现象与机体可以主动调节糖、脂代谢,维持能量平衡稳态的理论相一致。SCD1缺陷,作为供能物质之一的内源性脂肪合成障碍,为了更充分利用食物中的糖类,胰岛素敏感性升

高,因而血糖较低,糖耐量较高。

2.3 固醇辅酶A去饱和酶1与瘦素的功能密切相关

瘦素是脂肪细胞源性的激素,基本功能是根据饮食反应性调节机体各种代谢途径、能量平衡及神经内分泌。瘦素缺陷的ob/ob小鼠表现为摄食量增多,能量消耗减慢,外观肥胖,体重增加,脂肪肝,VLDL合成及分泌加快,胰岛素抵抗。该表型与人类肥胖表型极其相似,因此,从被发现的那一刻起,瘦素就备受瞩目^[8,10-15]。

固醇辅酶A去饱和酶1也受多种饮食成分复杂调控,SCD1^{-/-}小鼠也在饮食摄取、能量代谢、脂质合成等方面发生明显改变。那么,同样作为重要的代谢调控分子,瘦素与SCD1的相互关系如何呢?

利用DNA微阵列技术分析瘦素处理引起的肝脏基因表达改变情况,发现在众多的差异表达基因中,SCD1下调的程度最为显著。进一步检测发现,ob/ob肝脏中SCD1 mRNA及酶活性水平远远高于野生型,而在给予瘦素之后,迅速下降,2 d恢复正常水平,4 d降至正常线以下^[11]。这充分说明,瘦素对SCD1的表达及活性具有强大的抑制作用。反之,亦有研究发现,SCD1^{-/-}小鼠体内瘦素水平降低。

瘦素与SCD1的功能密切相关,二者相互作用的潜在机制正引起研究者极大的兴趣,但必须承认,目前对此仍所知甚少。有证据表明,这涉及到有中枢参与的复杂的神经内分泌调节网络^[16]。

3 固醇辅酶A去饱和酶1的调节

发育、饮食、激素等多种因素可通过不同途径调节SCD1活性。一方面,胰岛素^[17]、葡萄糖^[17]、果糖^[17]、低温、光^[18]、视黄酸^[19]等诱导肝SCD1活性;另一方面,多不饱和脂肪酸(PUFA)、共轭亚油酸(CLA)^[20]、乙醇、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素11(IL-11)、甲状腺激素^[21]、环化腺苷酸(cAMP)^[22]、梧桐脂酸、硫代脂肪酸和一些类固醇激素等则抑制SCD1活性。尽管研究者们已经对SCD1的调节作了大量的研究,目前的认识仍相当局限。

3.1 固醇辅酶A去饱和酶1活性变化的诱导及抑制因素

3.1.1 多不饱和脂肪酸对固醇辅酶A去饱和酶1的调节

人们很早就注意到肝脏SCD1活性能被低脂饮食显著诱导,推测食物中的脂肪成分抑制肝脏SCD1。不久证实,饮食中含有的亚油酸、花生四烯酸和亚麻酸可抑制SCD1,而SFA和MUFA则几乎没有作用,说明其中发挥作用的成分主要是 $n-3$ 和 $n-6$ 系列的PUFA;并且,这种抑制作用与PUFA的羟链长度及不饱和程度正相关^[4]。

目前认为,PUFA主要通过SREBP-1依赖及非依赖两条途径抑制SCD1活性。已充分证明,给予高PUFA饮食,小鼠SREBP-1的mRNA及蛋白水平下降,同时伴有其多种靶基因的mRNA及酶活性降低,包括脂FAS,低密度脂蛋白受体(LDL-R),S14蛋白及本文所论述的SCD1。而过表达SREBP-1的转基因小鼠及体外细胞系中,SCD1的表达及活性相应增高^[4,23]。之后SREBP-1的顺式结合元件SRE被定

位在 SCD 启动子上约 60 bp 长度的序列^[3]。显然,与其他参与脂肪酸生物合成的 SREBP-1 的靶基因一样, PUFA 通过抑制 SREBP-1 而调节 SCD1 的表达。目前认为, PUFA 对 SREBP-1 的抑制发生于转录和蛋白成熟两个环节^[24]。上文已述高 PUFA 饮食可使小鼠 SREBP-1 mRNA 下调。另有体外实验发现,如果把 SREBP1a 基因与一个独立的启动子连在一起时,不饱和脂肪酸(UFA)仅降低 SREBP1a 的核内活性蛋白含量而不影响 mRNA 水平;如果给细胞转染经过加工截尾的 SREBP-1a 基因,其编码的 SREBP1a 蛋白无法再结合于内质网膜上而不受 UFA 作用^[25]。此外,联合给予高胆固醇及 PUFA 饮食,小鼠 SREBP1c 的 mRNA 水平虽然升高,但核内成熟的活性蛋白含量却减少,同时伴有多数 SREBP1c 靶基因的 mRNA 及蛋白水平平行下调^[24,26]。综上所述,在两个调节环节之中,成熟抑制似乎更加重要。除了 SREBP-1 依赖途径之外, Sessler 等^[27]还发现, 3T3-L1 细胞中加入花生四烯酸,可将 SCD1 mRNA 的半衰期从 8 h 降至 4 h,观察到的酶活性的降低可完全以 SCD1 mRNA 水平的降低来解释。尽管实验中不能完全排除转录调控的影响存在,至少表明,成熟脂肪细胞内 PUFA 对 SCD1 基因表达的抑制中起主要作用的是 mRNA 稳定性的改变而不是转录速度改变。

3.1.2 胆固醇对固醇辅酶 A 去饱和酶 1 的调节 最初发现在培养的细胞中,胆固醇和 PUFA 一样对 SCD1 起抑制作用。然而与体外实验相反,一系列体内实验证明,高水平胆固醇饮食诱导肝脏 SCD1 表达^[4,17]。这个现象与公认的机体内胆固醇代谢模式一致,即在肝脏中,当胆固醇过多时, SCD1 活性升高,提供更多的 MUFA 作为胆固醇酯化的底物,以利于储存或包装入 VLDL 而分泌及转运到其它组织。

胆固醇诱导肝脏 SCD1 表达的分子机制还不很清楚,比较明确的是高胆固醇饮食可激活小鼠 SREBP-1c 表达从而诱导 SCD1。其中 SREBP-1c 可能先与 NF- κ B 形成异源性二聚体后再与 SCD1 启动子上相应 DNA 序列结合。文献^[28]报道,在肝脏 X 受体(LXR)敲除小鼠, SREBP1 及 SCD1 的 mRNA 和蛋白水平均降低,并且对胆固醇的诱导作用失去反应;相反,用 LXRA 的激动剂处理细胞可使 SREBP1c 及 SCD1 表达上调。这表明胆固醇对 SREBP-1 的表达诱导至少部分通过 LXRA 实现,推测存在如下调节轴:胆固醇-LXRA-SREBP1-SCD1。

Kim 等^[24,26]研究了 SREBP1c、SCD1 和其它 SREBP-1 靶基因在给予高胆固醇和 PUFA 混和饮食时的表达变化。结果发现, SREBP1c 的 mRNA 水平虽然升高,但核内具有活性的 SREBP1c 成熟蛋白含量却减少,同时伴有多数 SREBP1c 靶基因如 3-羟-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 合成酶、FAS、LDLR 的 mRNA 及蛋白水平平行下调。有趣的是,同为 SREBP1c 靶基因, SCD1 的 mRNA 和酶活性却发生上调。这表明,胆固醇还通过独立于 SREBP1 的途径调节 SCD1 基因表达,并且这种调节作用比较强。那么,这种 SREBP1c 非依赖途径是否发生于 LXRA 环节?

3.2 重要的中间介导因子

3.2.1 固醇调节元件结合蛋白^[29-32] 固醇调节元件结合蛋白(SREBP)是体内调节脂质代谢的重要枢纽性基因,有三种异构体 SREBP1a/1c/2,其中肝脏中表达的主要是 SREBP1c,主要功能是促进脂肪酸生物合成,并受 UFA 反馈调节。SREBP 蛋白合成后作为功能前体锚定于内质网膜,在缺乏固醇的细胞中,被 SREBP 特异性水解酶(S1P、S2P)水解,释放出 N 端成熟而具有活性的部分。后者进入细胞核,与其靶基因启动子上的顺式作用元件 SRE 和/或 Ebox 序列结合,激活胆固醇、TG 和脂肪酸生物合成的相关基因表达。在固醇存在条件下, SREBP 蛋白水解受抑制,其下游基因的转录减少。包括 HMG-CoA 合成酶、FAS、S14 蛋白、LDLR 和 SCD 等。资料发现, SREBP 可能与 NF- κ B 形成二聚体而激活 SCD1/2 基因,其中 SRE 和 2 个 CCAAT box 缺一不可^[3]。SREBP1 在高糖、PUFA、胆固醇、胰岛素、甲状腺素等多种因素对 SCD1 的调节中均起着举足轻重的作用。

3.2.2 过氧化体增殖物激活型受体 过氧化体增殖物激活型受体(PPAR)是甾类激素核受体超家族中的一员。PPAR α 被其配体过氧化体增殖物(PP)激活后,与核受体类维甲酸 X 受体(RXR)结合,通过顺式元件 PPRE 调节下游靶基因,包括 LPL、肉毒碱棕榈酰转移酶、乙酰辅酶 A 合成酶、脂肪酸结合蛋白及载脂蛋白等基因的转录,在维持脂质稳态方面起重要作用。PPAR γ 是脂肪细胞分化成熟过程中的重要介导因子,调节脂肪细胞内 LPL、FATP、脂肪酸结合蛋白等基因表达,可被胰岛素、SREBP-1 和脂肪酸激活,却不能被 PP 激活。近来发现,肝脏内 TG 的堆积伴有明显的 PPAR γ 表达升高。提示除了传统的在脂肪细胞发育中所起的作用外, PPAR γ 对脂质合成的调节也不容忽视^[33,34]。

已知 PP 和 PUFA 均可以激活 PPAR^[4],同时二者都表现出对参与脂肪酸生物合成的一些酶如 FAS、S14 的抑制效应,但潜在的机制却颇有差异。PP 的抑制作用依赖于 PPAR,而 PUFA 的抑制作用通过多种途径实现,其中 PPAR 不是必需的。更有趣的是,二者对 SCD1 的调节作用恰好相反。实验发现,PP 诱导肝脏 SCD1 mRNA 上调,而 PUFA 显著抑制 SCD1。鉴定结果证实, PPRE 与 PUFA-RE 在 SCD1 启动子上的定位完全不同^[33]。

另有研究表明,PP 对 SCD1 的诱导作用可被放线菌酮抑制 77%。这是否提示在 PPAR 的下游还存在另外的介导蛋白分子? PPAR 的不同异构体在 SCD 调节中各扮演什么角色? PPAR 对 SCD1 的直接作用是诱导还是抑制?同样作为参与脂肪酸合成的关键酶, SCD 发现出与 FAS、S14 蛋白等截然不同的调节特点,又有什么特殊的生理意义?

3.2.3 肝脏 X 受体—类维甲酸 X 受体 肝脏 X 受体(LXR)是转录因子核激素受体超家族的成员,最初被称作孤儿受体,现已知它的配体主要是胆固醇及其衍生物。LXRA 在肝脏、小肠、肾、脂肪组织高表达, LXR β 几乎表达于所有组织。与 PPAR 相似,被配体激活后, LXR 与 RXR 结合成异源性二聚体后再与下游靶基因启动子上的顺式元件 LXRE 作用从而调节表达。

肝脏 X 受体(LXR)的靶基因包括胆固醇 7 α 羟化酶, ATP 结合盒转运蛋白 A1(ABCA1), 胆固醇酯转运蛋白(CETP)等, 均是固醇类代谢中的重要成分, 表明 LXR 可能作为固醇感受器, 对升高的固醇类物质产生反应而上调脂质代谢和转运的关键基因的表达式。近来, 人们发现 SREBP-1c 和 SCD1 也是 LXR/RXR 的靶基因。在 LXR 敲除小鼠, SREBP-1 mRNA 和蛋白水平及 SCD1 表达均降低, 并且对胆固醇的诱导作用失去反应, 推测胆固醇可能可以通过 LXR α 控制 SREBP1 转录而间接调节 SCD1 表达^[28]。

4 结论

综上, SCD1 在脂肪酸代谢的调控网络中, 在维持能量平衡的系统中, 在胰岛素敏感性调节中, 都发挥着举足轻重的作用。尤为令人振奋的是, 尽管具体机制尚未完全清楚, 抑制 SCD1 可以很大程度逆转 ob/ob 肥胖表型及相应的功能障碍, 这一点确凿无疑。显然, 作为肥胖、糖尿病及各种代谢性疾病的充满希望的潜在治疗靶点, 对 SCD1 的研究具有深远的意义。

[参考文献]

- [1] Cohen P, Miyazaki M, Succi ND, Aaron H-G, Ntambi JM, Friedman JM, et al. Role for stearoyl-CoA desaturase 1 in leptin-mediated weight loss. *Science*, 2002, **297** (5579): 240-243
- [2] Miyazaki M, Jacobson MJ, Man WC, Cohen P, Esra Asilmaz, Friedman JM, Ntambi JM. Identification and characterization of murine SCD4, a novel heart-specific stearoyl-CoA desaturase isoform regulated by leptin and dietary factors. *J Biol Chem*, 2003, **278** (36): 33 904-911
- [3] Henry Bene, David Lasky, Ntambi JM. Cloning and characterization of the human stearoyl-CoA desaturase gene promoter: transcriptional activation by sterol regulatory element binding protein and repression by polyunsaturated fatty acids and cholesterol. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, **284** (5): 1 194-198
- [4] Ntambi JM. Regulation of stearoyl-CoA desaturase by polyunsaturated fatty acids and cholesterol. *J Lipid Res*, 1999, **40** (9): 1 549-558
- [5] Zheng Y, Prouty SM, Harmon A, Sundberg JP, Stenn KS, Parimoo S. Scd3-a novel gene of the stearoyl-CoA desaturase family with restricted expression in skin. *Genomics*, 2001, **71** (2): 182-191
- [6] Ntambi JM, Makoto Miyazaki, Jonathan PS, Hong Lan, Christina MK, Alan DA, et al. Loss of stearoyl-CoA desaturase 1 function protects mice against adiposity. *PNAS*, 2002, **99** (17): 11 482-486
- [7] Ntambi JM, Makoto Miyazaki. Recent insights into stearoyl-CoA desaturase 1. *Curr Opin Lipidol*, 2003, **14** (3): 255-261
- [8] Shimomura I, Hammer RE, Ikemoto S, Brown MS, Goldstein JL. Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. *Nature*, 1999, **401** (6748): 73-76
- [9] Friedman JM. Nature obesity in the new millennium. 2000, 404 (6778): 632-634
- [10] Kamohara S, Burcelin R, Halaas JL, Friedman JM, Charron MJ. Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nature*, 1997, **389** (6649): 374-377
- [11] Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Friedman JM, et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science*, 1995, **269** (5223): 543-546
- [12] Pellemounter MA, Cullen M, Baker M-J, et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science*, 1995, **269** (5223): 540-543
- [13] Campfeld LA, Smith FJ, Guisuez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein; evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural network. *Science*, 1995, **269** (5223): 546-549
- [14] Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med*, 1999, **341** (12): 879-884
- [15] Oral EA, Simha V, Ruiz E, Andewelt A, Premkumar A, Taylor SI, et al. Leptin replacement therapy for lipodystrophy. *N Engl J Med*, 2002, **346** (8): 570-578
- [16] Cohen P, Zhao C, Cai X, Montez JM, Rohani SC, Friedman JM. Selective deletion of leptin receptor in neurons leads to obesity. *J Clin Invest*, 2001, **108** (8): 1 113-121
- [17] Ntambi JM. The regulation of stearoyl-CoA desaturase (SCD). *Prog Lipid Res*, 1995, **34** (2): 139-150
- [18] Kis M, Zsiros O, Farkas T, Wada H, Nagy F, Gombos Z. Light-induced expression of fatty acid desaturase genes. *PNAS*, 1998, **95** (8): 4 209-214
- [19] Carolyn Wilson Miller, Waters KM, Ntambi JM. Regulation of hepatic stearoyl-CoA desaturase gene 1 by vitamin A. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, **231** (1): 206-210
- [20] Lee KN, Pariza MW, Ntambi JM. Conjugated linoleic acid decreases hepatic stearoyl-CoA desaturase mRNA expression. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, **248** (3): 817-821
- [21] Waters KM, Miller CW, Ntambi JM. Localization of a negative thyroid hormone response region in hepatic stearoyl-CoA desaturase gene 1. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, **233** (3): 838-843
- [22] Storlazzi A, Maresca B, Gargano S. cAMP is involved in transcriptional regulation of delta 9-desaturase during histoplasma capsulatum morphogenesis. *Mol Cell Biol Res Commun*, 1999, **2** (3): 172-177
- [23] Worgall TS, Sturley SL, Seo T, Osborne TF, Deckelbaum RJ. Polyunsaturated fatty acids decrease expression of promoters with sterol regulatory elements by decreasing levels of sterol regulatory element-binding protein. *JBC*, 1998, **273** (40): 25 537-540
- [24] Kim HJ, Miyazaki M, Man WC, Ntambi JM. Sterol regulatory element-binding proteins (SREBP) as regulators of lipid metabolism: polyunsaturated fatty acids oppose cholesterol-mediated induction of SREBP-1 maturation. *Ann NY Acad Sci*, 2002, **967**: 34-42
- [25] Hannah VC, Ou J, Luong A, Goldstein JL, Brown MS. Unsaturated fatty acids down-regulate SREBP isoforms 1a and 1c by two mechanisms in HEK-293 Cells. *JBC*, 2001, **276** (6): 4 365-372
- [26] Kim HJ, Miyazaki M, Ntambi JM. Dietary cholesterol opposes PUFA-mediated repression of the stearoyl-CoA desaturase 1 gene by SREBP-1 independent mechanism. 2002, **43** (10): 1 750-757
- [27] Sessler AM, Kaur N, Paulta JP, Ntambi JM. Regulation of stearoyl-CoA desaturase 1 mRNA stability by polyunsaturated fatty acids in 3T3-L1 adipocytes. *J Biol Chem*, 1996, **271** (47): 29 854-858
- [28] Repa JJ, Liang G, Ou J, Bashmakov Y, Lobaccaro JM, Mangelsdorf DJ, et al. Regulation of mouse sterol regulatory element-binding protein 1c gene (SREBP-1c) by oxysterol receptors, LXR α and LXR β . *Genes Dev*, 2000, **14** (22): 2 819-830
- [29] Wang X, et al. SREBP-1, a membrane-bound transcription factor released by sterol-regulated proteolysis. *Cell*, 1994, **77**: 53-62
- [30] Hitoshi Shimano. Sterol regulatory element-binding proteins (SREBPs): transcriptional regulators of lipid synthetic genes. *Prog Lipid Res*, 2001, **40**: 439-452
- [31] Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREBP: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest*, 2002, **109** (9): 1 125-131
- [32] Tabor DE, Jae Bum Kim, Spiegelman BM, Edwards PA. Identification of conserved cis-elements and transcription factors required for sterol-regulated transcription of stearoyl-CoA desaturase 1 and 2. *JBC*, 1999, **274** (29): 20 603-610
- [33] Carolyn Wilson Miller, Ntambi JM. Peroxisome proliferators induce mouse liver stearoyl-CoA desaturase 1 gene expression. *PNAS*, 1996, **93** (18): 9 443-448
- [34] Peters JM, Yeonhwa Park, Gonzalez FJ, Pariza MW. Influence of conjugated linoleic acid on body composition and target gene expression in peroxisome proliferator-activated receptor K-null mice. *BBA*, 2001, **1 533** (2): 233-242

(此文编辑 胡必利)