

DOI: 10.13376/j.cbls/2014151

文章编号: 1004-0374(2014)10-1051-06

miRNAs调控褐色脂肪细胞功能和白色脂肪细胞米色化的研究进展

肖婷¹, 董美娟^{1,2}, 王敏¹, 尹帮旗¹, 罗辉¹, 何凌云¹, 胡芳^{1*}

(1 中南大学湘雅二医院, 中南大学代谢综合征研究中心, 中南大学糖尿病免疫学教育部重点实验室, 长沙 410011; 2 南京医科大学附属淮安市第一人民医院内分泌科, 淮安 223300)

摘要: 褐色脂肪细胞通过其线粒体内膜解偶联蛋白 (uncoupling protein 1, UCP1) 的解偶联作用, 将能量以热量的形式释放出来, 在维持机体的能量代谢平衡中发挥了关键作用。存在于皮下脂肪组织中的某些白色脂肪细胞也能够诱导 UCP1 的高表达, 这种现象被称为“米色化”。miRNAs 是一种小的非编码 RNA, 可通过直接降解 mRNA 或抑制其翻译来调控靶基因的表达, 参与了多种生物学过程。miRNAs 通过对褐色脂肪细胞分化和产热相关基因的表达调控, 在褐色脂肪细胞的分化和功能维持上起了重要作用。同时, 研究也发现了某些 miRNAs 在白色脂肪细胞的米色化中起到了重要作用。对 miRNAs 在褐色脂肪细胞的分化调控、功能维持以及在白色脂肪细胞米色化中的作用和机制的最新研究进展进行综述。

关键词: 褐色脂肪细胞; 米色化; miRNAs; 产热

中图分类号: Q254; Q752 **文献标志码:** A

The roles of miRNAs in the regulation of brown adipocyte function and white adipocyte browning

XIAO Ting¹, DONG Mei-Juan^{1,2}, WANG Min¹, YIN Bang-Qi¹, LUO Hui¹, HE Lin-Yun¹, HU Fang^{1*}

(1 Metabolic Syndrome Research Center of Central South University, The Second Xiangya Hospital of Central South University, Key Laboratory of Diabetes Immunology, Ministry of Education, Central South University, Changsha 410011, China; 2 Endocrinology Department, Huai'an First People's Hospital, Nanjing Medical University, Huai'an 223300, China)

Abstract: Brown adipocytes play an essential role in maintaining energy homeostasis through uncoupling protein 1 (UCP1). UCP1 is a protein localized at the inner membrane of mitochondria and dissipates the proton gradient before it can be used to generate ATP, thereby the energy is released as heat instead of stored as ATP. Recent studies discovered that there is inducible UCP1 expression in the subcutaneous white adipose tissue in response to cold exposure or β -adrenergic receptor activation, a phenomenon known as “browning”. microRNAs are a class of short non-coding RNAs that regulate target gene expression through mRNA degradation or post-translational repression, and involved in a variety of biological processes, such as cellular differentiation, proliferation, apoptosis and metabolism. Recently, some miRNAs have been reported to play essential roles in regulating differentiation process and function of brown adipocytes or browning of white adipocytes through targeting related transcription factors. This paper reviewed the latest progresses of the miRNAs that are involved in brown adipocyte differentiation and function as well as the browning process of the white adipocytes, and highlighted the molecular mechanisms underlying the actions of miRNAs.

收稿日期: 2014-04-18; 修回日期: 2014-07-07

基金项目: 国家国际科技合作专项(2014DFG32490); 国家自然科学基金面上项目(31471131); 国家重点基础研究发展计划(“973”计划)(2012CB524900); 高等学校博士学科点专项科研基金(20100162120073)

*通信作者: E-mail: hu_fang98@yahoo.com; Tel: 0731-85292148

Key words: brown adipocytes; browning; miRNAs; thermogenesis

现代社会, 由于饮食和生活方式的改变, 肥胖作为一种能量代谢紊乱的疾病已成为世界性的健康问题, 其发生与能量的过多摄入有着密切的关系。肥胖往往导致胰岛素抵抗、2型糖尿病、高血压、高脂血症、冠状动脉粥样硬化性等疾病。褐色脂肪组织是主要的产热和能量消耗组织, 在维持机体内能量代谢平衡中发挥了重要作用。过去认为褐色脂肪组织主要存在于啮齿类动物和婴幼儿体内, 但是近年来通过氟脱氧葡萄糖-正电子发射断层摄影(PET-CT)技术证实, 在成人的颈部、肩胛部、腋窝等处也存在具有活性的褐色脂肪组织^[1-2]。最新的研究表明, 增加机体内褐色脂肪含量可抵抗肥胖及改善相关代谢紊乱。近年来, 米色脂肪细胞的发现为能量代谢的调节提供了新的作用靶点和途径。miRNA是一种广泛存在于真核细胞中的非编码RNA, 通过调控靶基因mRNA的稳定性和翻译对细胞的分化、增殖、发育及凋亡等生物学过程产生影响。目前对褐色脂肪细胞形成及功能调节和白色脂肪米色化相关的miRNAs的研究越来越受到重视, 也为治疗肥胖及相关代谢紊乱提供了新的思路。本文对最近的相关研究进展进行综述。

1 脂肪细胞的主要类型和功能

哺乳动物主要存在两种脂肪组织: 褐色脂肪组织和白色脂肪组织。白色脂肪组织主要分布在皮下和内脏器官等处。白色脂肪细胞有一个大的脂滴, 细胞质中线粒体数量较少, 主要以甘油三酯的形式储存能量, 同时能分泌很多的脂肪因子, 如脂联素、瘦素、抵抗素等^[3-4]。白色脂肪细胞的增生、肥大及异位聚集与肥胖、炎症反应和代谢紊乱的发生密切相关。

褐色脂肪组织在成人体内主要存在于锁骨上、脊柱旁及肾上腺周围, 在啮齿动物中主要存在于肩胛处。褐色脂肪组织中血管较白色脂肪组织丰富, 其活性受交感神经支配, 在维持动物的体温和产热中起重要作用^[5]。褐色脂肪细胞含有很多小的脂滴, 细胞质中线粒体数量较多, 线粒体内膜上特异性高表达解偶联蛋白(uncoupling protein 1, UCP1)。UCP1是褐色脂肪细胞特有的功能蛋白, 能消除线粒体内膜两侧的跨膜质子浓度梯度, 解除线粒体呼吸过程中电子传递与氧化磷酸化之间的偶联, 减缓氧化磷

酸化过程, 阻碍ATP的产生, 使能量以热量的形式释放出来, 从而增加能量的消耗^[2,6-7]。

除了经典的褐色脂肪细胞与白色脂肪细胞外, 近年的研究还发现了被称为“米色细胞(beige cell)”的脂肪细胞, 它既拥有白色及褐色脂肪细胞的特征, 但又不同于两者, 既能储存能量, 又能消耗能量和产热。在未受刺激情况下, 这些主要位于腹股沟皮下白色脂肪组织中的米色细胞的基础UCP1表达水平和线粒体呼吸活性均较低, 但是在长时间的寒冷刺激、肾上腺素受体信号通路激活或者PPAR γ (peroxisome proliferator activated receptor γ) 激动剂处理时可诱导米色化(beiging 或 browning), 即白色脂肪细胞出现褐色脂肪细胞的多个小脂滴的形态特征和UCP1等产热相关基因高表达的分子特征^[8-11]。

米色脂肪细胞来源还不太清楚。Himms-Hagen等^[12]证明米色脂肪细胞可由白色脂肪细胞直接转化而来, 这个转化过程不需要白色脂肪细胞的去分化。2013年, Wang等^[13]证明大部分的米色脂肪细胞起源于白色脂肪组织中的前体细胞, 在冷刺激处理下白色脂肪细胞可转化为米色脂肪细胞, 而米色脂肪细胞在长期温暖环境下可再次转化成白色脂肪细胞, 提示米色脂肪细胞与白色脂肪细胞之间的转化与环境变化有密切的联系^[14], 但目前关于白色脂肪细胞向米色脂肪细胞转化的微环境因素有待进一步的研究。

米色脂肪细胞除了可诱导UCP1的高表达外, 还可表达一些不同于白色脂肪细胞和褐色脂肪细胞的特异基因, 如CD137、TMEM26、TBX1等, 其中细胞表面特异性表达的CD137可用于将其从白色及褐色脂肪细胞中分离出来^[15]。通过对成人褐色脂肪组织的分析表明, 成人的褐色脂肪细胞既表达UCP1, 还表达一些米色脂肪细胞特有基因(CD137、TMEM26、TBX1), 提示成人体内的褐色脂肪细胞可能主要是米色脂肪细胞而非经典的褐色脂肪细胞^[8]。最近, Cohen等^[16]研究发现, 米色细胞功能的损伤可导致小鼠代谢功能的失常和内脏脂肪组织的堆积。

2 影响褐色脂肪细胞分化和功能的重要转录因子

褐色脂肪细胞由生肌因子MYF5阳性细胞(MYF5⁺)分化而来, MYF5在胚胎时期调控肌细胞

增殖和分化、肌纤维数量和大小^[17],褐色脂肪细胞和肌细胞来源于相同的祖细胞。与白色脂肪细胞相似,褐色脂肪细胞的分化是一个高度有序的过程,主要包括3个阶段:生长停滞(growth arrest)阶段、有丝分裂克隆增殖(mitotic clonal expansion, MCE)阶段和终末分化(terminal differentiation)阶段。这一过程受多种转录因子的调控,主要包括PDRM16(PRDM1-BF-1-RIZ1 homologous domain-containing protein-16)、PPAR γ 、PGC-1 α (peroxisome proliferator activated receptor coactivator-1 α)、CtBP1/2(C-terminal-binding protein 1/2)及FoxC2(forkhead box C2)等^[18]。其中,转录因子PRDM16对褐色脂肪细胞的分化有着决定性作用。PRDM16是一种锌指结构蛋白,在褐色脂肪中高表达,它通过与PGC-1 α 共同作用增加产热基因的表达,与C末端结合蛋白1/2(CtBP1/2)结合抑制白色脂肪相关基因的表达^[19]。MYF⁵⁺细胞中过表达PRDM16可抑制肌细胞相关基因表达,从而抑制肌细胞生成,同时加强褐色脂肪细胞相关基因表达,使祖细胞向褐色脂肪细胞分化,在白色脂肪中过表达PRDM16可促使MYF5阴性(MYF⁵⁻)祖细胞向米色脂肪细胞转化^[9,17]。

Ohno等^[20]研究发现,PPAR γ 通过维持PRDM16的表达来增强米色脂肪细胞中UCP1及PGC-1 α 等产热基因的表达,从而促进白色脂肪细胞米色化。FoxC2能通过激活 β 肾上腺素能cAMP-PKA途径诱导白色脂肪细胞的米色化,这一作用主要是通过增加细胞内UCP1及PGC-1 α 的表达实现^[21]。PGC-1 α 在线粒体形成及功能调节中有重要作用^[22]。体外实验表明,在细胞分化中抑制PGC-1 α 的表达不影响褐色脂肪细胞的脂质形成,但显著减少了UCP1等产热基因的表达^[23]。通过了解转录因子对脂肪细胞形成及功能的影响,寻找促进褐色脂肪细胞形成及增强褐色脂肪细胞功能的靶点将为肥胖及相关代谢疾病的预防和治疗提供重要的理论基础。

3 miRNAs与褐色脂肪细胞分化和功能

miRNAs是广泛存在于真核细胞中,长度为20~24 nt的一类小的非编码RNAs。miRNA基因在细胞核内由RNA聚合酶II转录成为具有帽子结构和多聚腺苷酸尾巴的初级产物(pri-miRNA),然后由核酸酶Drosha和辅助因子DGCR8将细胞核中的pri-miRNA剪切成miRNA前体(pre-miRNA)。在RNA-GTP和exportin5的协助下,pre-miRNA从细胞核内转移至细胞质中,随后在核酸酶Dicer的作

用下被剪切成约为22 nt的双链小RNA。其中一条单链与Argonaute蛋白结合形成沉默复合体(RISC),RISC中成熟miRNA与其互补靶基因mRNA的3'端通过碱基配对,抑制mRNA的翻译或直接降解靶mRNA,从而抑制相关基因的表达^[24]。Chen等^[25]研究表明,一种miRNA可以调控多个不同的靶基因,而同一个靶基因也可由几个不同的miRNAs共同调控。miRNAs在细胞的分化、增殖、功能调节、凋亡等方面起重要作用。越来越多的证据也显示,miRNAs可通过对褐色脂肪细胞分化过程中相关转录因子的调控,影响褐色脂肪细胞的分化和功能。

Mudhasani等^[26]利用Dicer敲除小鼠(Dicer KO)发现miRNA与褐色脂肪细胞的形成及功能密切相关,Dicer KO小鼠的白色脂肪组织体积明显减少;虽然褐色脂肪细胞体积并未减少,但是与褐色脂肪细胞线粒体功能及产热相关的基因的表达明显减少,包括UCP1、PGC-1 α 、Cox8b、Cidea等。

miRNAs可以通过调控相关蛋白的表达,从而影响褐色脂肪细胞的分化、成熟。PRDM16是影响褐色脂肪细胞分化的重要转录因子,miRNAs可通过调控PRDM16的表达,影响褐色脂肪细胞的分化。Trajkovski等^[27]发现抑制miR-133的表达后,PRDM16的表达水平明显上升;过表达miR-133后,PRDM16的表达水平下降,UCP1、PPAR γ 、PPAR α 等表达水平也同时下降,说明miR-133可通过对PRDM16的调控影响褐色脂肪细胞的产热功能^[27-28]。动物体内研究发现,寒冷刺激抑制了褐色脂肪细胞中miR-133表达水平,使其靶基因PRDM16表达水平相应升高,在冷刺激处理小鼠一周后小鼠肌肉细胞中的卫星细胞(骨骼肌干细胞)分化为褐色脂肪细胞^[29]。Chen等^[30]研究发现,miR-155通过对分化相关的调控因子C/EBP β 的抑制,负调控褐色脂肪细胞的形成及功能。在细胞中过表达miR-155可使脂肪生成相关基因(C/EBP α 、PPAR γ 、aP2)及线粒体功能相关基因(UCP1、PGC-1 α)的表达下调。在动物实验中,过表达miR-155的转基因小鼠的褐色脂肪组织体积比对照组小,UCP1的表达量降低。同时,miR-155的表达也受C/EBP β 的调控,可见在miR-155与C/EBP β 之间存在双向负反馈调节机制^[30]。

miRNAs也可通过调控肌细胞相关蛋白表达,进而影响MYF⁵⁺祖细胞的分化方向。Sun等^[31]通过基因芯片技术发现,miR-193b-365在褐色脂肪组织中表达水平较高,而且在褐色脂肪细胞分化过程

中的表达水平也显著上调。进一步研究发现, Cdon 及胰岛素样生长因子结合蛋白 5 (insulin-like growth factor binding protein 5, Igfbp5) 这两个促进肌细胞生成的细胞因子是 miR-193b 的靶基因^[32-33]。在 C2C12 肌细胞中过表达 miR-193b, 可抑制 Cdon 及 Igfbp5 的表达, 同时肌细胞的标志基因如 Pax3 及 MyoD 的表达下调, 而脂肪细胞相关基因如 PPAR γ 、C/EBP α 和 aP2, 以及褐色脂肪细胞标志性基因如 UCP1、PRDM16、Cidea 表达上调^[31]。

褐色脂肪细胞中脂滴的特征是数个小脂滴, 目前在研究 miRNAs 对褐色脂肪细胞的作用中发现有些 miRNAs 能影响褐色脂肪细胞脂滴的积累, 这些 miRNAs 中有的能同时影响褐色脂肪细胞的产热功能, 有的仅仅只是影响细胞中脂滴的积累, 对产热功能没有影响。目前已知的能影响褐色脂肪细胞脂滴积累的 miRNAs 有 miR-193b-365、miR-155 及 miR-106b-93 等^[30-31,34]。抑制 miR-193b-365 表达后脂质合成基因的表达明显下调, 而早前有实验证明 Runx1t1 可抑制白色及褐色脂肪细胞的成脂^[35-37], 后期则有研究发现, miR-193b-365 对褐色脂肪细胞成脂的影响是通过对 Runx1t1 的调控实现的^[31]。

2013 年, Wu 等^[34] 研究发现, 位于 7 号染色体上的 miR-106b-93 对褐色脂肪细胞的分化起负调控作用, 抑制 miR-106b-93 可使白色及褐色脂肪细胞共有基因 (PPAR γ 、adiponectin、aP2) 表达上调, 同时也使褐色脂肪细胞标志性基因 (UCP1、PGC-1 α 、PRDM16、Cidea 等) 表达上调, 且抑制 miR-106b-93 后能促进分化成熟的褐色脂肪细胞中脂质的积累, 提示 miR-106b-93 在褐色脂肪细胞分化过程中对脂质的合成起负调控作用。但是, 目前对于 miR-106b-93 对褐色脂肪细胞分化的影响机制还不明确, 需要进一步实验研究。

4 miRNAs 与脂肪细胞米色化

抑制皮下白色脂肪组织来源的前体细胞中 miR-133 的表达可引起 PRDM16、UCP1、PPAR γ 、PPAR α 表达的上升; 相反, 过表达 miR-133 后 PRDM16、UCP1 等的表达水平下降, 提示 miR-133 对白色脂肪的米色化起负调控作用, 而这一负调控作用也是通过对 PRDM16 的调控实现的^[28]。Chen 等^[30] 发现, 过表达 miR-155 可抑制白色脂肪细胞的米色化。在动物体内同样证明了 miR-155 对脂肪细胞米色化的影响, 敲除 miR-155 的小鼠对冷刺激引起的白色脂肪米色化现象较对照组明显增强^[30]。

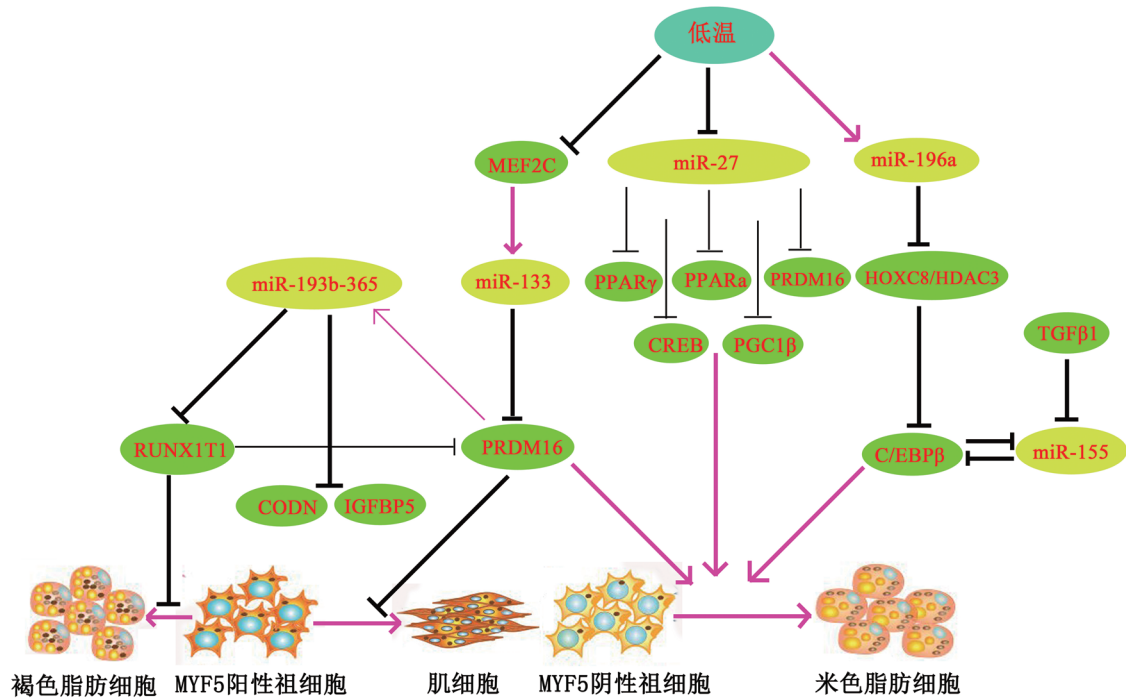
Mori 等^[38] 发现抑制皮下白色脂肪组织来源的前体细胞中 miR-196a 的表达后, 可抑制包括 UCP1 在内的褐色脂肪特有基因的表达, 提示 miR-196a 对白色脂肪米色化有重要意义。小鼠体内实验证明, 冷刺激及 β -肾上腺素受体激动剂处理后, 皮下白色脂肪组织中 miR-196a 的表达水平显著上升, 而 Hoxc8 (homeobox genes C8) 的蛋白表达水平显著下降。进一步实验证明, Hoxc8 是 miR-196a 的靶基因, Hoxc8 通过与 HDAC3 (histone deacetylase 3) 共同作用, 抑制 C/EBP β 的表达, 说明 miR-196a 对白色脂肪米色化的影响是通过对 Hoxc8 的调控进而影响 C/EBP β 的表达实现的。miR-196a 转基因小鼠能抵抗高脂饮食诱导的肥胖, 提高核心体温, 增加胰岛素敏感性及降低血糖水平^[38]。

2014 年, Karbiener 等^[39] 研究发现, miR-26a 和 miR-26b 可影响人多能脂肪源性干细胞 (hMADS) 分化过程中脂质的积累。在人多能脂肪源性干细胞分化过程中过表达 miR-26a 和 miR-26b 可促进细胞的米色化, 使细胞中 UCP1 的表达明显上调, 细胞产热功能明显增强, 这种作用是通过解聚素-金属蛋白酶 17 (ADAM metalloproteinase domain 17, ADAM17) 调控实现的。

在白色前体脂肪细胞中抑制 miR-27 的表达后, UCP1、PRDM16、PPAR γ 、CIDEA、PGC-1 α 、FABP4 的表达水平提高, 明显促进了细胞的米色化。小鼠在受到冷刺激处理后, 褐色脂肪组织及皮下白色脂肪组织中 miR-27 的表达水平下降, 促进脂肪组织的米色化, 加强产热进而对抗寒冷环境^[40]。

5 小结与展望

褐色脂肪细胞因其线粒体内膜上 UCP1 的解耦联作用能促进细胞内脂质代谢并释放热量, 从而抵抗肥胖并维持机体的能量代谢平衡。褐色脂肪细胞的分化及功能受损与肥胖及其相关代谢性疾病的发生有着密切的关系^[41-42], 在机体内增加褐色脂肪组织含量和加强白色脂肪的米色化可能成为改善肥胖及其相关代谢紊乱的新途径。近年来的研究已经发现了一些对褐色脂肪分化和功能以及白色脂肪细胞米色化有重要调控作用的 miRNAs, 它们通过对参与褐色脂肪细胞分化和功能的重要转录因子的调控形成了相互作用的调控网络 (图 1)。今后进一步寻找和发现新的调控脂肪细胞分化和功能的 miRNAs, 深入研究其作用机制, 将有望为肥胖、胰岛素抵抗和糖尿病等代谢性疾病的预防和治疗提供新靶点。



脂肪细胞中miRNAs的表达水平可受外界环境温度(如低温)和相关因子(如MEF2C、TGFβ1等)的调控。miRNAs通过调控对脂肪细胞有重要作用的转录因子(如PRDM16、C/EBPβ、PPARγ等)的表达,最终影响褐色脂肪细胞的分化和功能及白色脂肪细胞的米色化。

图1 参与褐色脂肪细胞分化和白色脂肪细胞米色化的miRNAs

[参 考 文 献]

[1] van Marken LW, Vanhomerig JW, Smulders NM, et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med*, 2009, 360(15): 1500-8

[2] Cypess AM, Lehman S, Williams G, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med*, 2009, 360(15): 1509-17

[3] Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem*, 1996, 271(18): 10697-703

[4] Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 1994, 372(6505): 425-32

[5] Townsend K, Tseng YH. Brown adipose tissue: recent insights into development, metabolic function and therapeutic potential. *Adipocyte*, 2012, 1(1): 13-24

[6] Chechi K, Carpentier AC, Richard D. Understanding the brown adipocyte as a contributor to energy homeostasis. *Trends Endocrinol Metab*, 2013, 24(8): 408-20

[7] Lee P, Swarbrick MM, Ho KK. Brown adipose tissue in adult humans: a metabolic renaissance. *Endocr Rev*, 2013, 34(3): 413-38

[8] Wu J, Bostrom P, Sparks LM, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*, 2012, 150(2): 366-76

[9] Seale P, Conroe HM, Estall J, et al. Prdm16 determines the thermogenic program of subcutaneous white adipose tissue in mice. *J Clin Invest*, 2011, 121(1): 96-105

[10] Cinti S. Transdifferentiation properties of adipocytes in the adipose organ. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 297(5): E977-86

[11] Walden TB, Hansen IR, Timmons JA, et al. Recruited vs. nonrecruited molecular signatures of brown, "brite," and white adipose tissues. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012, 302(1): E19-31

[12] Himms-Hagen J, Melnyk A, Zingaretti MC, et al. Multilocular fat cells in WAT of CL-316243-treated rats derive directly from white adipocytes. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2000, 279(3): C670-81

[13] Wang QA, Tao C, Gupta RK, et al. Tracking adipogenesis during white adipose tissue development, expansion and regeneration. *Nat Med*, 2013, 19(10): 1338-44

[14] Rosenwald M, Perdikari A, Rulicke T, et al. Bi-directional interconversion of brite and white adipocytes. *Nat Cell Biol*, 2013, 15(6): 659-67

[15] Gburcik V, Cawthorn WP, Nedergaard J, et al. An essential role for Tbx15 in the differentiation of brown and "brite" but not white adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012, 303(8): E1053-60

[16] Cohen P, Levy JD, Zhang Y, et al. Ablation of PRDM16 and beige adipose causes metabolic dysfunction and a subcutaneous to visceral fat switch. *Cell*, 2014, 156(1-2): 304-16

[17] Seale P, Bjork B, Yang W, et al. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature*, 2008, 454(7207): 961-7

- [18] Seale P, Kajimura S, Spiegelman BM. Transcriptional control of brown adipocyte development and physiological function of mice and men. *Genes Dev*, 2009, 23(7): 788-97
- [19] Richard D, Carpentier AC, Doré G, et al. Determinants of brown adipocyte development and thermogenesis. *Int J Obes: Lond*, 2010, 34 Suppl 2: S59-66
- [20] Ohno H, Shinoda K, Spiegelman BM, et al. PPAR γ agonists induce a white-to-brown fat conversion through stabilization of PRDM16 protein. *Cell Metab*, 2012, 15(3): 395-404
- [21] Puigserver P, Wu Z, Park CW, et al. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell*, 1998, 92(6): 829-39
- [22] Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, 2012, 481(7382): 463-8
- [23] Uldry M, Yang W, St-Pierre J, et al. Complementary action of the PGC-1 coactivators in mitochondrial biogenesis and brown fat differentiation. *Cell Metab*, 2006, 3(5): 333-41
- [24] Mcgregor RA, Choi MS. microRNAs in the regulation of adipogenesis and obesity. *Curr Mol Med*, 2011, 11(4): 304-16
- [25] Chen X, Liang H, Zhang CY, et al. miRNA regulates noncoding RNA: a noncanonical function model. *Trends Biochem Sci*, 2012, 37(11): 457-9
- [26] Mudhasani R, Puri V, Hoover K, et al. Dicer is required for the formation of white but not brown adipose tissue. *J Cell Physiol*, 2011, 226(5): 1399-406
- [27] Trajkovski M, Ahmed K, Esau CC, et al. MyomiR-133 regulates brown fat differentiation through Prdm16. *Nat Cell Biol*, 2012, 14(12): 1330-5
- [28] Liu W, Bi P, Shan T, et al. miR-133a regulates adipocyte browning *in vivo*. *PLoS Genet*, 2013, 9(7): e1003626
- [29] Yin H, Pasut A, Soleimani VD, et al. MicroRNA-133 controls brown adipose determination in skeletal muscle satellite cells by targeting Prdm16. *Cell Metab*, 2013, 17(2): 210-24
- [30] Chen Y, Siegel F, Kipschull S, et al. miR-155 regulates differentiation of brown and beige adipocytes via a bistable circuit. *Nat Commun*, 2013, 4: 1769
- [31] Sun L, Xie H, Mori MA, et al. Mir193b-365 is essential for brown fat differentiation. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(8): 958-65
- [32] Cole F, Zhang W, Geyra A, et al. Positive regulation of myogenic bHLH factors and skeletal muscle development by the cell surface receptor CDO. *Dev Cell*, 2004, 7(6): 843-54
- [33] Ren H, Yin P, Duan C. IGFBP-5 regulates muscle cell differentiation by binding to IGF-II and switching on the IGF-II auto-regulation loop. *J Cell Biol*, 2008, 182(5): 979-91
- [34] Wu Y, Zuo J, Zhang Y, et al. Identification of miR-106b-93 as a negative regulator of brown adipocyte differentiation. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 438(4): 575-80
- [35] Rochford JJ, Semple RK, Laudes M, et al. ETO/MTG8 is an inhibitor of C/EBP β activity and a regulator of early adipogenesis. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(22): 9863-72
- [36] Payne VA, Au WS, Lowe CE, et al. C/EBP transcription factors regulate SREBP1c gene expression during adipogenesis. *Biochem J*, 2010, 425(1): 215-23
- [37] Blumberg JM, Tzamelis I, Astapova I, et al. Complex role of the vitamin D receptor and its ligand in adipogenesis in 3T3-L1 cells. *J Biol Chem*, 2006, 281(16): 11205-13
- [38] Mori M, Nakagami H, Rodriguez-Araujo G, et al. Essential role for miR-196a in brown adipogenesis of white fat progenitor cells. *PLoS Biol*, 2012, 10(4): e1001314
- [39] Karbiener M, Pisani DF, Frontini A, et al. MicroRNA-26 family is required for human adipogenesis and drives characteristics of brown adipocytes. *Stem Cells*, 2014, 32(6): 1578-90
- [40] Sun L, Trajkovski M. MiR-27 orchestrates the transcriptional regulation of brown adipogenesis. *Metabolism*, 2014, 63(2): 272-82
- [41] Kozak LP, Anunciado-Koza R. UCP1: its involvement and utility in obesity *Int J Obes: Lond*, 2008, 32(Suppl 7): S32-8
- [42] Li YG, Yan ZC, Wang DH. Brown adipose tissue in human and its potential physiological significance. *Prog Physiol*, 2011, 42(2): 100-3