遗传 HEREDITAS (Beijing) 2012 年 12 月, 34(12): 1561－1569
ISSN 0253-9772 www.chinagene.cn

综 述

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2012.01561

Nampt 基因表达调控机制

黄锐[1], 王子茹[1], 孙宇[2], 张刚[1], 鲁亚平[1]

1. 安徽师范大学生命科学学院, 芜湖 241000;
2. 复旦大学上海医学院药理学系, 上海 200032

摘要: 烟酰胺磷酸核糖转移酶(NAMPT)是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)生物合成途径的关键限速酶, 也被称为内脏脂肪素(Visfatin)或前 B 细胞克隆增强因子(PBEF)。它通过调节机体或细胞的 NAD 水平以及通过其他非酶机制等途径影响代谢、炎症反应、细胞的增殖、分化和凋亡, 特别是衰老等诸多过程。文章简要综述了近年来 *Nampt* 基因的表达调控及其转录的反馈调节机制研究进展。

关键词: *Nampt* 基因; 表达调控; 反馈调节

Mechanism of *Nampt* gene expression regulation

HUANG Rui[1], WANG Zi-Ru[1], SUN Yu[2], ZHANG Gang[1], LU Ya-Ping[1]

1. *College of Life*, *Anhui Normal University*, *Wuhu* 241000, *China*;
2. *Department of Pharmacology*, *Shanghai Medical College*, *Fudan University*, *Shanghai* 200032, *China*

Abstract: Nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT), also known as pre-B cell colony-enhancing factor (PBEF) or visfatin, is a crucial rate-limiting enzyme of NAD biosynthetic pathway. It may affect the metabolism, inflammatory response, cell proliferation, differentiation, and apoptosis, especially the aging and other physiological progresses through regulating NAD biosynthesis and nonenzyme routes in the organisms and cells. This review mainly focuses on recent progresses in the expression modulation and feedback regulation of *Nampt* gene.

Keywords: *Nampt* gene; expression regulation; feedback regulation

烟酰胺磷酸核糖转移酶(Nicotinamide phosphoribosyltransferase, NAMPT)是存在于脊椎动物体内一种具有多种生物活性的功能蛋白, 其酶活性最初报道于 1957 年。NAD是一种具有多种功能的小分子物质, 是多种酶的辅酶, 参与众多生化过程[1]。2001年Martin等[2]在杜克嗜血杆菌中首次鉴定了*nadV*基因, 该基因为烟酰胺形成NAD所必须。基于*Nam*pt基因与嗜血杆菌*nadV*基因的同源性, 2002 年Rongvaux等[3]认为NAMPT是一种烟酰胺磷酸核糖转移酶。在哺乳动物中, NAD主要具有两条合成途径, 即色氨酸从头合成途径和补救途径。有人证明, 对于细胞NAD水平的影响, 补救途径有着更为重要的作用[4,5],

收稿日期: 2012–03–07; 修回日期: 2012–05–14
基金项目: 安徽高校省级自然科学研究重大项目(编号：ZD2008006-1)和生物化学与分子生物学省级重点学科项目资助
作者简介: 黄锐, 硕士研究生, 专业方向：神经衰老的分子机制。Tel: 15212210661; E-mail: hhhrrr_hr@126.com
通讯作者: 鲁亚平, 博士, 教授, 研究方向：神经生物学。E-mail: yplu@mail.ahnu.edu.cn
网络出版时间: 2012/8/15 10:51:31
URL: http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20120815.1051.002.html

且NAMPT为哺乳动物NAD合成补救途径中的限速酶[6]。

目前认为NAMPT主要有 3 种功能：一是具酶活性的烟酰胺磷酸核糖转移酶功能，能够催化烟酰胺和 5-磷酸核糖-1-焦磷酸(PRPP)转变为烟酰胺单核苷酸和焦磷酸[7]；二是作为前B细胞克隆增强因子(PBEF)，由淋巴细胞分泌，协同白介素 7(IL-7)和干细胞因子(SCF)，刺激前 B细胞的形成[8]；三是作为脂肪细胞分泌的脂肪因子[9]，参与多种生物学功能。2005 年Fukuhara等[9]发现NAMPT能够通过与胰岛素受体直接相互作用激活胰岛素受体信号，因其在内脏脂肪细胞中高表达，所以将其命名为Visfatin（内脏脂肪素)。然而由于实验结果不可重复，文章已经被撤回[10]。但Revollo等[11]报道，在体外培养的胰腺β细胞和非肥胖小鼠β细胞中，胞外型NAMPT(eNAMPT)可提高葡萄糖刺激的胰岛素分泌，据此认为NAMPT影响胰岛素信号通路可能并不是直接与胰岛素受体结合，而是以间接的方式发挥作用。

基于NAMPT在很大程度上决定着NAD的水平，并影响众多的生理生化过程及衰老的相关事件，而这些功能与 *Nampt* 基因的表达水平密切相关，因此深入探讨 *Nampt* 基因表达的调节机制十分必要，本文就此做了简要综述。

1 转录水平的表达调节

1.1 SIRT1 通过 CLOCK-BMAL1 异二聚体调节 *Nampt* 基因的昼夜节律性表达

节律时钟通过转录-翻译反馈环路并以白天-黑夜为周期来协调行为和代谢。核心节律调节子CLOCK蛋白是一种组蛋白乙酰基团转移酶[12]，CLOCK和BMAL1通过bHLH-PAS结构域形成异二聚体并激活*Cryptochrome* (*Cry1*、*Cry2*)和*Period* (*Per1*、*Per2*和*Per3*)基因的转录，表达的PER和CRY蛋白可作为负性元件与CLOCK-BMAL1异二聚体直接作用，抑制CLOCK-BMAL1的活性，从而抑制*Per1-3*和*Cry1-2*基因的转录。这个转录-翻译反馈环路是哺乳动物节律时钟的核心机制[13]。Nakahata等[14]在SIRT1与CLOCK共表达的培养细胞中，用蛋白质免疫共沉淀发现它们之间存在直接的相互作用。SIRT1与体内CLOCK-BMAL1异二聚体也有直接的相互作用，并证明BMAL1Lys573位点的乙酰化受到SIRT1的调节。Nakahata等[15]和Ramsey等[16]分别发现体内NAD水平呈24 h节律周期性变化。由于SIRT1是一种NAD依赖性的去乙酰化蛋白酶，所以SIRT1活性也呈周期性变化。SIRT1通过与CLOCK-BMAL1异二聚体直接的相互作用，并通过消减CLOCK蛋白对BMAL1Lys573位点的乙酰化，进而调节CLOCK-BMAL1异二聚体对其靶基因*Nampt*启动子区E-box盒的结合，从而调节*Nampt*基因的节律性表达。CLOCK-BMAL1复合物通过与*Nampt*基因启动子区的E-BOX盒结合，上调*Nampt*基因的转录，而当SIRT1与CLOCK-BMAL1结合并使CLOCK去乙酰化时，CLOCK-BMAL1与E-BOX盒分离，降低*Nampt*基因的表达[15, 16](图1)。

1.2 FOXOs 正性调节 *Nampt* 基因的表达

FoxO是Fox家族中的一个亚族，哺乳动物中FoxO家族的主要成员有 FoxO1、FoxO3a、FoxO4和FoxO6。FoxO转录因子是PI3 激酶/PKB信号通路下游的关键靶标并通过调节细胞周期进程而控制细胞的增殖、分化、代谢和存活[17]。Tao等[18]发现在FoxO特异性敲除小鼠肝脏组织中，*Nampt* mRNA水平明显下降。在小鼠原代培养肝脏细胞中，过表达FoxO1 可提高*Nampt*基因转录水平 62%，而敲除FoxO1 则降低*Nampt*转录水平 30%。过表达FoxO1时NAMPT蛋白表达量同样增加，同时FoxO3 也能上调*Nampt*基因的表达。荧光素酶基因报告实验和染色质免疫沉淀实验显示，一个潜在的FoxO结合位点可能位于*Nampt*基因启动子的-333 bp~-444 bp之间。这个结合位点刚好位于一个保守的IRE1(-372)胰岛素应答元件。FoxO1 可能结合此位点并正性调节*Nampt*基因的表达。

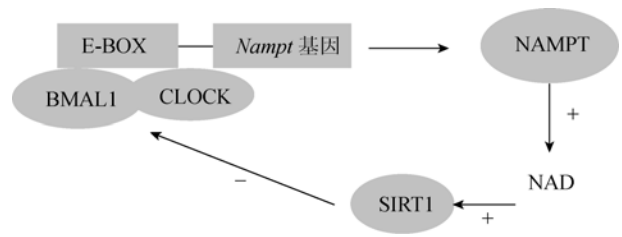

图1 SIRT1通过 CLOCK-BMAL1异二聚体调节*Nampt*基因的昼夜节律性表达[12~16]

“+”表示正调节；“–”表示负调节。

1.3　STAT3 正性调节 *Nampt* 基因的表达

信号转导子与转录激活子 3(STAT3)是一类可被一些非受体类络氨酸激酶和生长因子受体激活的转录因子。一旦络氨酸被磷酸化，两个STAT3 单体通过SH2 结构域可逆的酪氨酸磷酸化相互作用，形成二聚体并转移到核内结合到靶基因的STAT3 特异性应答元件上诱导基因的转录[19, 20]。

Nowell等[21]用IL-6与可溶性IL-6受体同时处理人滑液纤维母细胞时, *Nampt* mRNA急剧升高；而当用IL-6、可溶性IL-6受体与Stat3的抑制性多肽同时处理细胞时, *Nampt* mRNA会出现急剧下降，表明*Nampt*的表达受到STAT3依赖性的IL-6转导信号调节。细胞因子OSM(抑瘤素M)处理细胞2 h后, *Nampt* mRNA也明显上调。所以推测在类风湿性关节炎组织中, IL-6转导信号(IL-6转导信号以及IL-6相关的细胞因子OSM)通过STAT3依赖的方式调节*Nampt*的表达, STAT3可能是*Nampt*基因的转录因子并能提高*Nampt*基因的转录水平。

1.4　LXR 负性调节 *Nampt* 基因的表达

肝X受体 (Liver X receptor, LXRs)是核受体超家族成员，含有一个锌指DNA结合结构域(DBD)和一个特异性亲脂性小分子配体结合结构域(LBD)。结合配体后，LXRs发生构象改变并通过提高与共激活因子的相互作用促使靶基因的转录[22]。

Mayi等[23]研究显示，在人和鼠科的巨噬细胞中，LXR配体以LXR依赖性的方式降低*Nampt*基因的表达；胞外型NAMPT(eNAMPT)蛋白分泌的降低与其mRNA的降低相一致，并伴随着一个微弱而短暂的NAD浓度的降低。而且，在人的巨噬细胞中LXR的激活可降低PPARγ诱导的*Nampt*基因的表达和蛋白分泌。由此Mayi等[23, 24]认为在巨噬细胞中，可能存在一个潜在负性的LXR/PPARγ交互作用来调节*Nampt*的表达。

1.5　Tat 负性调节 *Nampt* 基因的表达

Tat是人HIV-1 编码的多功能转录反式激活因子，它通过促进反式激活应答区(TAR)RNA序列转录延伸激活HIV-1 的转录[25]。在转录的起始和延伸时, Tat在装配众多的转录因子中发挥着重要作用。

在HIV Indicator Cells (HeLa-CD4-LTR-β-gal, 也称MAGI细胞)中，Tat引发NAD的损耗并抑制*Nampt*基因mRNA和蛋白质的表达。Zhang等[26]发现在Tat质粒处理的MAGI细胞中，NAD水平下降，SIRT1的活性受到抑制，同时*Nampt* mRNA和蛋白质均下降。但Tat抑制SIRT1的活性在*Nampt*敲除细胞中增强。白藜芦醇可以浓度依赖性的方式明显逆转Tat诱导*Nampt*基因mRNA转录和蛋白表达的抑制作用，并增加NAD水平。但仅仅用白藜芦醇处理MAGI细胞，*Nampt* mRNA和蛋白质以及NAD水平并未发生改变，表明Tat可负性调节*Nampt*基因的表达。

1.6　PPARα, PPARγ, PPARδ 负性调节 *Nampt* 基因的表达

过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)是一类由配体激活的核转录因子，属II型核受体超家族成员，与脂肪细胞分化、肥胖、胰岛素抵抗以及肿瘤的发生发展等都有着密切的关系[27, 28]。在两栖类、啮齿类动物及人类等PPARs 均有 3 种亚型，即PPARα、PPARβ(亦称PPARδ或NUC-1) 和PPARγ，这3 种亚型在结构及功能上均有差异。

Choi等[29]证明在糖尿病大鼠的内脏脂肪组织中PPARγ抑制剂可明显诱导*Nampt*基因的表达。在 28 周龄和 40 周龄的糖尿病大鼠的内脏脂肪中, PPAR-γ抑制剂或PPAR-α抑制剂处理组较对照组的*Nampt* mRNA水平明显升高。表明PPAR-γ、PPAR-α能够负性调节*Nampt*基因的转录。类似的研究显示，在饲喂高脂食物的 10 周龄大鼠内脏脂肪组织中，PPARδ抑制剂L-165041 可明显刺激*Nampt* mRNA的合成；在分化的 3T3-L1 脂肪细胞中，用PPAR-δ抑制剂L-165041 处理可上调*Nampt* mRNA水平[30]。很明显PPAR-γ、PPAR-α和PPAR-δ均可负调节*Nampt*基因的转录。

1.7　其他影响 *Nampt* 基因转录水平的胞外因子和通路

Kralisch等[31]用IL-6 处理 3T3-L1 脂肪细胞可以时间和剂量依赖的方式明显抑制*Nampt* mRNA的合成。但与人滑液纤维母细胞[21]不同的是，在脂肪细胞中P44/42MAPK参与了IL-6 介导的效应。且他们认为，在脂肪细胞中，PI3K可能参与了基础性的*Nampt*的合成。Kralisch等[32]进一步研究发现，用TNFa孵育3T3-L1 脂肪细胞，*Nampt* mRNA水平降

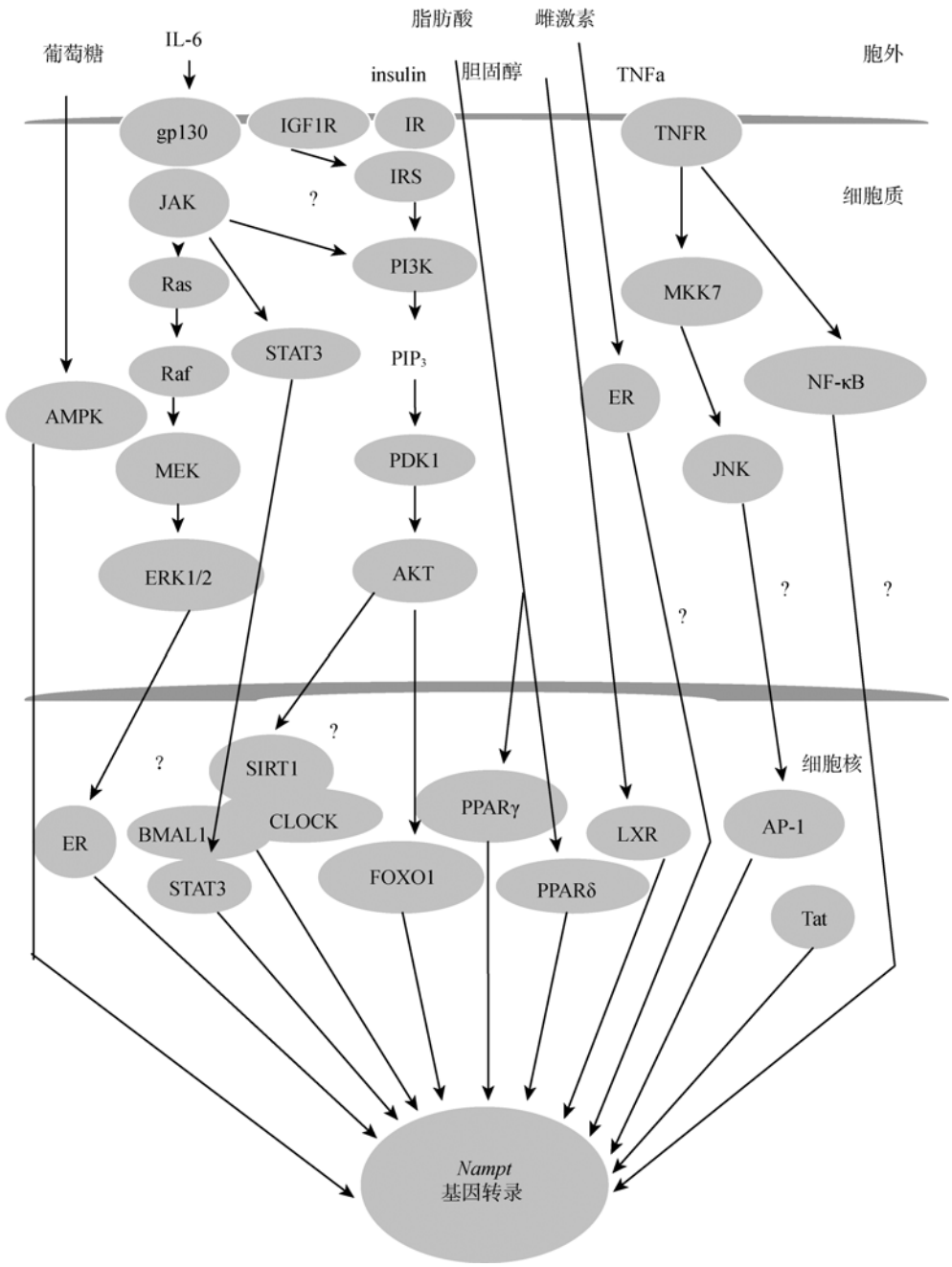

图 2 ***Nampt*基因转录可能涉及的部分转录因子及信号通路**[15~18,21,23,25,26,29,30,32~34,38,65]

低。在 3T3-L1 细胞中，生长激素(GH)也能下调*Nampt* mRNA的水平。MacLaren等[33]发现在 3T3-L1 前脂肪细胞和脂肪细胞中，胰岛素可显著降低*Nampt* mRNA的表达。而由前所述，在小鼠的原代培养的肝细胞中胰岛素可抑制通过FoxO1 诱导的*Nampt*基因表达[18]。可见，胰岛素可能是通过PI3K-AKT通路影响FoxOs活性来影响*Nampt*基因的转录。

Zhou等[34]发现在 3T3-L1 脂肪细胞中，雌二醇、雌三醇与孕酮可提高*Nampt* mRNA的表达，而且当用这 3 种激素共同孵育细胞过夜时，*Nampt* mRNA的表达量更是极大地提高。但另一项研究则得出不同的结果，在 3T3-L1 前脂肪细胞中，雌激素对*Nampt* mRNA的表达没有影响，而孕酮和睾酮则可降低*Nampt* mRNA的表达。但在 3T3-L1 脂肪细胞中，相同浓度的雌二醇与孕酮却对*Nampt* mRNA的表达没有影响[35]。

有人认为在人的脂肪细胞中，葡萄糖能上调NAMPT蛋白的分泌[36]，但该结果很快受到质疑[37]。Fulco等[38]证明葡萄糖能够限制通过AMPK途径诱导*Nampt*基因的转录。Jee-Hyun等[39]也发现在AMPK缺陷组织和细胞中，*Nampt*基因节律性的表达消失。Yang等[40]发现培养在无血清条件下的人纤维肉瘤HT1080细胞，*Nampt*基因表达水平是对照组的1.5至2倍。在禁食48 h的大鼠肝脏中，*Nampt*的mRNA和蛋白质水平有一个相似的增加。暴露在低氧和无血清培养基的原代培养心肌细胞中，*Nampt*水平较对照组也提高了两倍。Wang等[41]发现在前列腺癌细胞中，*Nampt*明显过表达；且*Nampt*敲除的前列腺癌细胞对H_2O_2或化疗引起的氧化应激敏感；过表达*Nampt*可增加前列腺癌细胞对氧化应激的抵抗。这些研究表明*Nampt*也是一个应激和营养应答的基因。

此外，有人报道在3T3-L1前脂肪细胞和脂肪细胞中，地塞米松可显著地增加*Nampt* mRNA的表达[35]。

2　*Nampt* 基因的自反馈表达调节

如上所述，胞内NAD合成途径主要有补救途径和色氨酸从头合成途径，体内NAD水平主要决定于补救途径[4,5]。Revollo等[6]发现在哺乳动物细胞中过表达*Nampt*可使NAD水平提高 55%，据此他们认为NAMPT在NAD补救途径中可能起着限速作用。过表达NAD补救途径中的其他基因如烟酰胺单核苷酸腺苷酰转移酶(NMNAT)基因，NAD水平则没有改变[7,42]。Tao等[18]发现肝脏特异性FoxO1/3/4 基因敲除鼠(LTKO)体内NDAH水平较对照鼠没有明显变化，但NAD水平下降了 40%，NAD+/NADH比率下降44%。进一步分析发现，参与NAD从头合成的喹啉酸磷酸核糖转移酶(Qprt)、NAD合成酶1(Nadsyn1)、NAD补救途径中的烟酰胺核苷酸腺苷转移酶(Nmnat1/2/3)，以及参与调节线粒体NAD+/NADH比率的血红素氧化酶(Hmox1)在转录水平上均未发生明显改变，但*Nampt*基因的mRNA和蛋白质表达水平均显著降低，表明NAMPT在控制NAD+/NADH比率上的决定性作用。因而认为，NAMPT扮演着NAD补救途径中限速酶的作用，决定着细胞NAD水平。而NAD作为一种辅酶，影响着众多以其为辅酶的酶活性，并控制着众多的生理过程，如通过调节SIRT1活性控制相应基因转录和众多代谢过程[6]，通过调节PARP影响相应的DNA修复与线粒体功能等[43]。SIRT1 是哺乳动物中酵母细胞SIR2 蛋白(通过抑制酵母细胞ERC环的形成而抑制细胞衰老[44])的同源物，为NAD依赖性的去乙酰化酶(HDACⅢ)，通过去乙酰化组蛋白调节染色质重塑和通过众多的去乙酰化转录因子控制大量基因的转录。上述对*Nampt*基因表达有调节作用的因子，BMAL1[14]、FOXOs[45]、PER2[46]、STAT3[47]、LXR[48]、Tat[49]、PPARs的辅因子NCoR和SMRT[50]、ERα[51]等均为SIRT1 蛋白的作用底物或结合物，其转录活性也为SIRT1 所调节。这样就形成了NAMPT通过控制SIRT1 的活性从而控制自身基因转录的一系列反馈环路(图 3)。

3　结语与展望

*Nampt*基因有着复杂的调控机制，具有多种生物学功能。目前NAMPT晶体结构已经得到解析，为一个II型磷酸核糖转移酶二聚体，催化PRPP(5-磷酸核糖-1-焦磷酸)和烟酰胺合成NMN(烟酰胺单核苷酸)[7]。虽然有人证明其细胞因子功能并不依赖于它的酶活性[52,53]，但已有众多实验证明其磷酸核糖转移酶功能，并证明胞外eNAMPT有着更强的磷酸核糖转移酶活性[54]。NAMPT二聚作用对于其发挥酶活性是必需的[8]，且NAMPT二聚体形式出现在人的血浆中[55]。研究显示FoxOs、SIRT1 等与衰老相关，由此提示上述这种自反馈机制可能是影响衰老过程的关键性因素(图 3)。

NAMPT能够通过调节SIRT1 的活性影响代谢[6]，通过调节线粒体SIRT3、SIRT4 的活性抵抗由于遗传毒性引起的细胞死亡[40]，通过调节PARP影响DNA修复与线粒体功能[43]等，是否还通过其他途径影响衰老相关事件，如控制活性氧的产生而影响衰老及阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)等年龄相关性疾病还有待进一步研究。活性氧(reactive oxygen species, ROS)在衰老[56]和AD形成[57]过程中有着重要作用，已有证据显示NAD/NADH比率的降低会增加超氧离子的产生[58]，而细胞的NAD/NADH比率很大程度上决定于NAMPT。Wang等[41]研究证明，NAMPT可通过提高FOXO3a蛋白表达正向调节过氧化氢酶和锰超氧化物歧化酶的生成，从而影响

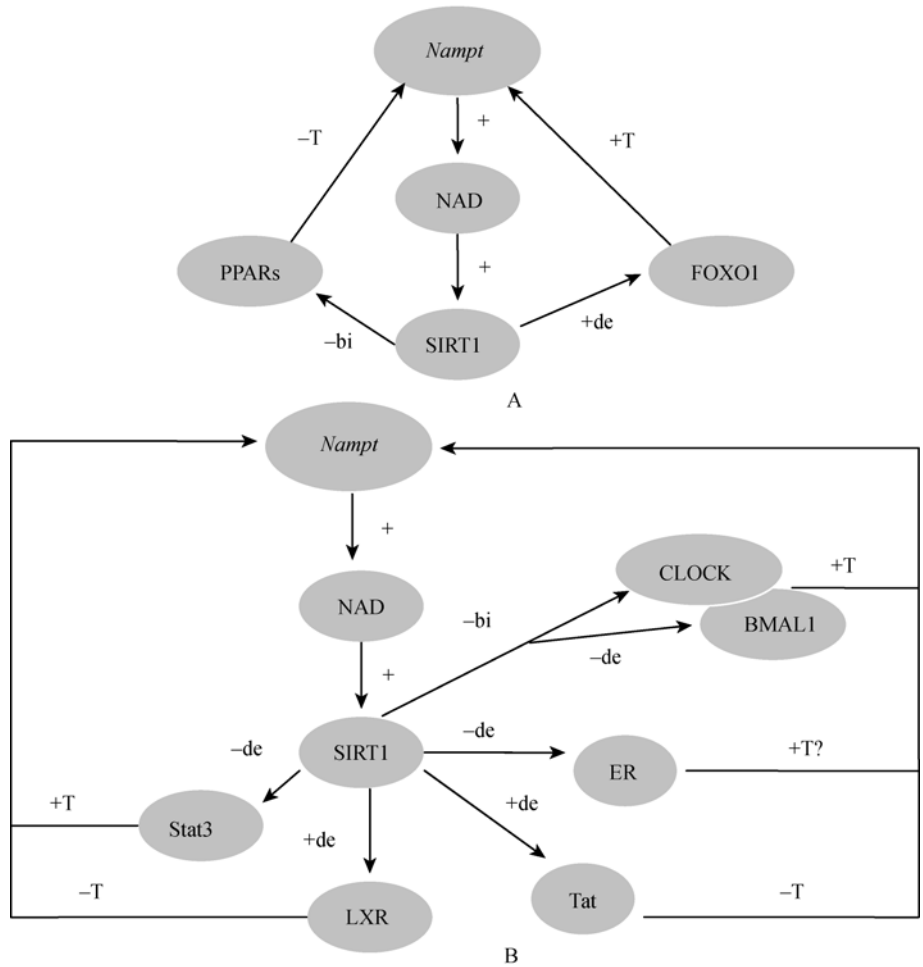

图 3 ***Nampt*表达的反馈调节环路(A 正反馈; B 负反馈)**[7,14,15,16,18,21,23,26,29,30,34,42,44,46,47,48]

“+”表示正调节; “–”表示负调节; “T”表示转录调节; “de”表示去乙酰化调节; “bi”表示相互结合; “?”表示未确证。

细胞的ROS水平。

NAMPT与衰老相关的直接证据相对较少, van der Veer等[59]发现在人血管平滑肌细胞(SMC)中, NAMPT可通过NAMPT-SIRT1-p53通路影响衰老。Ho等[60]研究发现, 在人SMC中转导入*Sirt1*基因时对延长细胞寿命几乎没有作用, 但当同时导入*Sirt1*基因与*Nampt*基因时能显著地延长其寿命。Koltai等[61]发现在大鼠骨骼肌组织中, 老年大鼠较年轻大鼠的*Nampt*基因表达下降, 与之一致NAD水平也显著下降。在小鼠的皮层和海马区, *Nampt* mRNA水平呈增龄性下降[62]。我们的研究发现在衰老大鼠大脑海马与皮质等区域*Nampt*主要表达几种差异剪接的mRNA亚型, 而非全长型mRNA(数据未发表), 这种差异剪接机制可能是衰老过程的重要原因或结果。

eNAMPT的功能尚存在很多争议。最近, 有人认为在小鼠血浆中eNAMPT并不催化烟酰胺单核苷酸的生成[63]。其功能还有待进一步的深入探究。

*Nampt*基因的差异剪接机制及不同剪接亚型编码蛋白的功能(*Nampt*有多种mRNA剪接亚型[64,65], 也存在亚型蛋白[66,67]), mRNA的稳定性调节, 翻译后修饰、降解、分泌以及亚细胞定位及其机制目前尚不清楚, 对此尚需进一步研究, 以阐明NAMPT与机体衰老和年龄相关性疾病相关的分子机制。

参考文献(References):

[1] Preiss J, Handler P. Enzymatic synthesis of nicotinamide mononucleotide. *J Biol Chem*, 1957, 225(2): 759–770. DOI

[2] Martin PR, Shea RJ, Mulks MH. Identification of a plasmid-encoded gene from *Haemophilus ducreyi* which confers NAD independence. *J Bacteriol*, 2001, 183(4): 1168–1174. DOI

[3] Rongvaux A, Shea RJ, Mulks MH, Gigot D, Urbain J, Leo O, Andris F. Pre-B-cell colony-enhancing factor, whose expression is up-regulated in activated lymphocytes, is a nicotinamide phosphoribosyltransferase, a cytosolic enzyme involved in NAD biosynthesis. *Eur J Immunol*, 2002, 32(11): 3225–3234. DOI

[4] Magni G, Amici A, Emanuelli M, Raffaelli N, Ruggieri S. Enzymology of NAD^+ synthesis. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol*, 1999, 73: 135–182, xi. DOI

[5] Rongvaux A, Andris F, Van Gool F, Leo O. Reconstructing eukaryotic NAD metabolism. *BioEssays*, 2003, 25(7): 683–690. DOI

[6] Revollo JR, Grimm AA, Imai SI. The NAD biosynthesis pathway mediated by nicotinamide phosphoribosyltransferase regulates Sir2 activity in mammalian cells. *J Biol Chem*, 2004, 279(49): 50754–50763. DOI

[7] Wang T, Zhang XB, Bheda P, Revollo JR, Imai SI, Wolberger C. Structure of Nampt/PBEF/visfatin, a mammalian NAD^+ biosynthetic enzyme. *Nat Struct Mol Biol*, 2006, 13(7): 661–662. DOI

[8] Samal B, Sun Y, Stearns G, Xie C, Suggs S, McNiece I. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol Cell Biol*, 1994, 14(2): 1431–1437. DOI

[9] Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, Watanabe E, Takagi T, Akiyoshi M, Ohtsubo T, Kihara S, Yamashita S, Makishima M, Funahashi T, Yamanaka S, Hiramatsu R, Matsuzawa Y, Shimomura I. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*, 2005, 307(5708): 426–430. DOI

[10] Normile D. Osaka University researchers reject demand to retract Science paper. *Science*, 2007, 316(5832): 1681. DOI

[11] Revollo JR, Körner A, Mills KF, Satoh A, Wang T, Garten A, Dasgupta B, Sasaki Y, Wolberger C, Townsend RR, Milbrandt J, Kiess W, Imai SI. Nampt/PBEF/Visfatin regulates insulin secretion in β cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme. *Cell Metab*, 2007, 6(5): 363–375. DOI

[12] Doi M, Hirayama J, Sassone-Corsi P. Circadian regulator CLOCK is a histone acetyltransferase. *Cell*, 2006, 125(3): 497–508. DOI

[13] Takahashi JS, Hong HK, Ko CH, McDearmon EL. The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease. *Nat Rev Genet*, 2008, 9(10): 764–775. DOI

[14] Nakahata Y, Kaluzova M, Grimaldi B, Sahar S, Hirayama J, Chen D, Guarente LP, Sassone-Corsi P. The NAD^+- dependent deacetylase SIRT1 modulates CLOCK-mediated chromatin remodeling and circadian control. *Cell*, 2008, 134(2): 329–340. DOI

[15] Nakahata Y, Sahar S, Astarita G, Kaluzova M, Sassone-Corsi P. Circadian control of the NAD^+ salvage pathway by CLOCK-SIRT1. *Science*, 2009, 324(5927): 654–657. DOI

[16] Ramsey KM, Yoshino J, Brace CS, Abrassart D, Kobayashi Y, Marcheva B, Hong HK, Chong JL, Buhr ED, Lee C, Takahashi JS, Imai SI, Bass J. Circadian clock feedback cycle through NAMPT-mediated NAD^+ biosynthesis. *Science*, 2009, 324(5927): 651–654. DOI

[17] Guo SD, Rena G, Cichy S, He XW, Cohen P, Unterman T. Phosphorylation of serine 256 by protein kinase B disrupts transactivation by FKHR and mediates effects of insulin on insulin-like growth factor-binding protein-1 promoter activity through a conserved insulin response sequence. *J Biol Chem*, 1999, 274(24): 17184–17192. DOI

[18] Tao RY, Wei D, Gao HL, Liu YL, DePinho RA, Dong XC. Hepatic FoxOs regulate lipid metabolism via modulation of expression of the nicotinamide phosphoribosyltransferase gene. *J Biol Chem*, 2011, 286(16): 14681–14690. DOI

[19] Darnell JE Jr. STATs and gene regulation. *Science*, 1997, 277(5332): 1630–1635. DOI

[20] Bowman T, Garcia R, Turkson J, Jove R. STATs in oncogenesis. *Oncogene*, 2000, 19(21): 2474–2488. DOI

[21] Nowell MA, Richards PJ, Fielding CA, Ognjanovic S, Topley N, Williams AS, Bryant-Greenwood G, Jones SA. Regulation of pre-B cell colony-enhancing factor by STAT-3-dependent interleukin-6 trans-signaling: implications in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(7): 2084–2095. DOI

[22] Repa JJ, Mangelsdorf DJ. The liver X receptor gene team: potential new players in atherosclerosis. *Nat Med*, 2002, 8(11): 1243–1248. DOI

[23] Mayi TH, Rigamonti E, Pattou F, Staels B, Chinetti-Gbaguidi G. Liver X Receptor (LXR) activation negatively regulates visfatin expression in macrophages. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 404(1): 458–462. DOI

[24] Mayi TH, Duhem C, Copin C, Bouhlel MA, Rigamonti E, Pattou F, Staels B, Chinetti-Gbaguidi G. Visfatin is induced by peroxisome proliferator-activated receptor gamma in human macrophages. *FEBS J*, 2010, 277(16):

3308–3320. DOI

[25] Kao SY, Calman AF, Luciw PA, Peterlin BM. Anti-termination of transcription within the long terminal repeat of HIV-1 by *tat* gene product. *Nature*, 1987, 330(6147): 489–493. DOI

[26] Zhang HS, Sang WW, Wang YO, Liu W. Nicotinamide phosphoribosyltransferase/sirtuin 1 pathway is involved in human immunodeficiency virus type 1 Tat-mediated long terminal repeat transactivation. *J Cell Biochem*, 2010, 110(6): 1464–1470. DOI

[27] Schoonjans K, Staels B, Auwerx J. The peroxisome proliferator activated receptors (PPARS) and their effects on lipid metabolism and adipocyte differentiation. *Biochim Biophys Acta*, 1996, 1302(2): 93–109. DOI

[28] Gregoire FM, Smas CM, Sul HS.Understanding adipocyte differentiation. *Physiol Rev*, 1998, 78(3): 783–809. DOI

[29] Choi KC, Ryu OH, Lee KW, Kim HY, Seo JA, Kim SG, Kim NH, Choi DS, Baik SH, Choi KM. Effect of PPAR-α and -γ agonist on the expression of visfatin, adiponectin, and TNF-α in visceral fat of OLETF rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 336(3): 747–753. DOI

[30] Choi KC, Lee SY, Yoo HJ, Ryu OH, Lee KW, Kim SM, Baik SH, Choi KM. Effect of PPAR-δ agonist on the expression of visfatin, adiponectin, and resistin in rat adipose tissue and 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 357(1): 62–67. DOI

[31] Kralisch S, Klein J, Lossner U, Bluher M, Paschke R, Stumvoll M, Fasshauer M. Interleukin-6 is a negative regulator of visfatin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005, 289(4): E586–E590. DOI

[32] Kralisch S, Klein J, Lossner U, Bluher M, Paschke R, Stumvoll M, Fasshauer M. Hormonal regulation of the novel adipocytokine visfatin in 3T3-L1 adipocytes. *J Endocrinol*, 2005, 185(3): R1–R8. DOI

[33] MacLaren R, Cui W, Cianflone K. Visfatin expression is hormonally regulated by metabolic and sex hormones in 3T3-L1 pre-adipocytes and adipocytes. *Diabetes Obes Metab*, 2007, 9(4): 490–497. DOI

[34] Zhou JY, Seidel ER. Estrogens induce visfatin expression in 3T3-L1 cells. *Peptides*, 2010, 31(2): 271–274. DOI

[35] MacLaren R, Cui W, Cianflone K. Visfatin expression is hormonally regulated by metabolic and sex hormones in 3T3-L1 pre-adipocytes and adipocytes. *Diabetes Obes Metab*, 2007, 9(4): 490–497. DOI

[36] Haider DG, Schaller G, Kapiotis S, Maier C, Luger A, Wolzt M. The release of the adipocytokine visfatin is regulated by glucose and insulin. *Diabetologia*, 2006, 49(8): 1909–1914. DOI

[37] Haider DG, Schaller G, Kapiotis S, Maier C, Luger A, Wolzt M. The release of the adipocytokine visfatin is regulated by glucose and insulin. *Diabetologia*, 49(8): 1909–1914. DOI

[38] Fulco M, Cen YN, Zhao P, Hoffman EP, McBurney MW, Sauve AA, Sartorelli V. Glucose restriction inhibits skeletal myoblast differentiation by activating SIRT1 through AMPK-mediated regulation of Nampt. *Dev Cell*, 2008, 14(5): 661–673. DOI

[39] Um JH, Pendergast JS, Springer DA, Foretz M, Viollet B, Brown A, Kim MK, Yamazaki S, Chung JH. AMPK regulates circadian rhythms in a tissue- and isoform-specific manner. *PLoS One*, 2011, 6(3): e18450. DOI

[40] Yang HY, Yang TL, Baur JA, Perez E, Matsui T, Carmona JJ, Lamming DW, Souza-Pinto NC, Bohr VA, Rosenzweig A, de Cabo R, Sauve AA, Sinclair DA. Nutrient-sensitive mitochondrial NAD^+ levels dictate cell survival. *Cell*, 2007, 130(6): 1095–1107. DOI

[41] Wang B, Hasan MK, Alvarado E, Yuan H, Wu H, Chen WY. NAMPT overexpression in prostate cancer and its contribution to tumor cell survival and stress response. *Oncogene*, 2011, 30(8): 907–921. DOI

[42] Araki T, Sasaki Y, Milbrandt J. Increased nuclear NAD biosynthesis and SIRT1 activation prevent axonal degeneration. *Science*, 2004, 305(5686): 1010–1013. DOI

[43] Schreiber V, Dantzer F, Ame JC, de Murcia G. Poly (ADP-ribose): novel functions for an old molecule. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7(7): 517–528. DOI

[44] Guarente L. Sir2 links chromatin silencing, metabolism, and aging. *Genes Dev*, 2000, 14(9): 1021–1026. DOI

[45] Brunet A, Sweeney LB, Sturgill JF, Chua KF, Greer PL, Lin YX, Tran H, Ross SE, Mostoslavsky R, Cohen HY, Hu LS, Cheng HL, Jedrychowski MP, Gygi SP, Sinclair DA, Alt FW, Greenberg ME. Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase. *Science*, 2004, 303(5666): 2011–2015. DOI

[46] Asher G, Gatfield D, Stratmann M, Reinke H, Dibner C, Kreppel F, Mostoslavsky R, Alt FW, Schibler U. SIRT1 regulates circadian clock gene expression through PER2 deacetylation. *Cell*, 2008, 134(2): 317–328. DOI

[47] Nie YZ, Erion DM, Yuan ZL, Dietrich M, Shulman GI, Horvath TL, Gao Q. STAT3 inhibition of gluconeogenesis is downregulated by SirT1. *Nat Cell Biol*, 2009, 11(4): 492–500. DOI

[48] Li XL, Zhang SW, Blander G, Tse JG, Krieger M, Guar-

ente L. SIRT1 deacetylates and positively regulates the nuclear receptor LXR. *Mol Cell*, 2007, 28(1): 91–106. DOI

[49] Pagans S, Pedal A, North BJ, Kaehlcke K, Marshall BL, Dorr A, Hetzer-Egger C, Henklein P, Frye R, McBurney MW, Hruby H, Jung M, Verdin E, Ott M. SIRT1 regulates HIV transcription via Tat deacetylation. *PLoS Biol*, 2005, 3(2): e41. DOI

[50] Picard F, Kurtev M, Chung N, Topark-Ngarm A, Senawong T, De Oliveira RM, Leid M, McBurney MW, Guarente L. Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR-γ. *Nature*, 2004, 429(6993): 771–776. DOI

[51] Kim MY, Woo EM, Chong YT, Homenko DR, Kraus WL. Acetylation of estrogen receptor alpha by p300 at lysines 266 and 268 enhances the deoxyribonucleic acid binding and transactivation activities of the receptor. *Mol Endocrinol*, 2006, 20(7): 1479–1493.

[52] Li YK, Zhang Y, Dorweiler B, Cui DY, Wang T, Woo CW, Brunkan CS, Wolberger C, Imai S, Tabas I. Extracellular Nampt promotes macrophage survival via a nonenzymatic interleukin-6/STAT3 signaling mechanism. *J Biol Chem*, 2008, 283(50): 34833–34843. DOI

[53] Liu P, Li HL, Cepeda J, Xia Y, Kempf JA, Ye H, Zhang LQ, Ye SQ. Regulation of inflammatory cytokine expression in pulmonary epithelial cells by pre-B-cell colony-enhancing factor via a nonenzymatic and AP-1-dependent mechanism. *J Biol Chem*, 2009, 284(40): 27344–27351. DOI

[54] Revollo JR, Körner A, Mills KF, Satoh A, Wang T, Garten A, Dasgupta B, Sasaki Y, Wolberger C, Townsend RR, Milbrandt J, Kiess W, Imai SI. Nampt/PBEF/Visfatin regulates insulin secretion in β cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme. *Cell Metab*, 2007, 6(5): 363–375. DOI

[55] Körner A, Garten A, Blüher M, Tauscher R, Kratzsch J, Kiess W. Molecular characteristics of serum visfatin and differential detection by immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(12): 4783–4791. DOI

[56] Chakravarti B, Chakravarti DN. Oxidative modification of proteins: age-related changes. *Gerontology*, 2007, 53(3): 128–139. DOI

[57] Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007, 39(1): 44–84. DOI

[58] Kussmaul L, Hirst J. The mechanism of superoxide production by NADH: ubiquinone oxidoreductase (complex I) from bovine heart mitochondria. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(20): 7607–7612. DOI

[59] van der Veer E, Ho C, O'Neil C, Barbosa N, Scott R, Cregan SP, Pickering JG. Extension of human cell lifespan by nicotinamide phosphoribosyltransferase. *J Biol Chem*, 2007, 282(15): 10841–10845. DOI

[60] Ho C, van der Veer E, Akawi O, Pickering JG. SIRT1 markedly extends replicative lifespan if the NAD^+ salvage pathway is enhanced. *FEBS Lett*, 2009, 583(18): 3081–3085. DOI

[61] Koltai E, Szabo Z, Atalay M, Boldogh I, Naito H, Goto S, Nyakas C, Radak Z. Exercise alters SIRT1, SIRT6, NAD and NAMPT levels in skeletal muscle of aged rats. *Mech Ageing Dev*, 2010, 131(1): 21–28. DOI

[62] Huang PS, Son JH, Abbott LC, Winzer-Serhan UH. Regulated expression of neuronal SIRT1 and related genes by aging and neuronal β2-containing nicotinic cholinergic receptors. *Neuroscience*, 2011, 196: 189–202. DOI

[63] Hara N, Yamada K, Shibata T, Osago H, Tsuchiya M. Nicotinamide phosphoribosyltransferase/visfatin does not catalyze nicotinamide mononucleotide formation in blood plasma. *PLoS One*, 2011, 6(8): e22781. DOI

[64] Chen HP, Xia T, Zhou L, Chen XD, Gan L, Yao WS, Peng Y, Yang ZQ. Gene organization, alternate splicing and expression pattern of porcine visfatin gene. *Domest Anim Endocrinol*, 2007, 32(3): 235–245. DOI

[65] Palin MF, Labrecque B, Beaudry D, Mayhue M, Bordignon V, Murphy BD. Visfatin expression is not associated with adipose tissue abundance in the porcine model. *Domest Animl Endocrinol*, 2008, 35(1): 58–73. DOI

[66] Krzysik-Walker SM, Ocón-Grove OM, Maddineni SR, Hendricks GL III, Ramachandran R. Is visfatin an adipokine or myokine? Evidence for greater visfatin expression in skeletal muscle than visceral fat in chickens. *Endocrinology*, 2008, 149(4): 1543–1550. DOI

[67] Ocón-Grove OM, Krzysik-Walker SM, Maddineni SR, Hendricks GL III, Ramachandran R. NAMPT (visfatin) in the chicken testis: influence of sexual maturation on cellular localization, plasma levels and gene and protein expression. *Reproduction*, 2010, 139(1): 217–226. DOI