

PPAR γ 在脂肪生成中的遗传和表观遗传调控

崔婷婷^{1,2,3}, 邢天宇^{1,2,3}, 褚衍凯^{1,2,3}, 李辉^{1,2,3}, 王宁^{1,2,3}

1. 农业部鸡遗传育种重点实验室, 哈尔滨 150030;
2. 黑龙江省普通高等学校动物遗传育种与繁殖重点实验室, 哈尔滨 150030;
3. 黑龙江省动物细胞与遗传工程重点实验室, 哈尔滨 150030

摘要: 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, *PPAR γ*)是脂肪生成和脂肪组织发育的关键调控因子, 另外在糖脂代谢、炎症和免疫反应等多种生物学过程中也发挥重要作用。近年来, 对 *PPAR γ* 基因的研究一直是脂肪生物学研究的热点。随着研究的不断深入, 人们发现 *PPAR γ* 基因不仅受遗传调控, 还受 DNA 甲基化、组蛋白修饰、非编码 RNA 和染色质重塑等表观遗传调控。本文综述了 *PPAR γ* 基因在脂肪生成中的遗传和表观遗传调控研究进展, 探讨了未来 *PPAR γ* 基因调控的研究方向和趋势。

关键词: *PPAR γ* ; 脂肪生成; 遗传调控; 表观遗传调控; 基因表达

Genetic and epigenetic regulation of *PPAR γ* during adipogenesis

Tingting Cui^{1,2,3}, Tianyu Xing^{1,2,3}, Yankan Chu^{1,2,3}, Hui Li^{1,2,3}, Ning Wang^{1,2,3}

1. Key Laboratory of Chicken Genetics and Breeding, Ministry of Agriculture, Harbin 150030, China;
2. Key Laboratory of Animal Genetics, Breeding and Reproduction, Education Department of Heilongjiang Province, Harbin 150030, China;
3. Key Laboratory of Animal Cells and Genetic Engineering of Heilongjiang Province, Harbin 150030, China

Abstract: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (*PPAR γ*) is the master regulator of adipogenesis and adipose tissue development. It also plays crucial roles in many other biological processes, including lipid and glucose metabolism and energy homeostasis. Recently, evidence has been accumulating that the *PPAR γ* gene is not only genetically regulated, but also epigenetically regulated by DNA methylation, histone modification, non-coding RNA and chromosome remodeling. In this review, we summarize the advances in the genetic and epigenetic regulation of the *PPAR γ* gene during adipogenesis, and discuss future research directions and trends for the study of its regulation.

Keywords: *PPAR γ* ; adipogenesis; genetic regulation; epigenetic regulation; gene expression

过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, *PPAR γ*)属于核

内激素受体超家族。*PPAR γ* 在脂肪细胞、血管平滑肌细胞、巨噬细胞、心肌细胞和内皮细胞中高表达^[1~3]。

收稿日期: 2017-03-30; 修回日期: 2017-06-29

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 31572392, 31372299)和农业部产业体系项目(编号: CARS-42)资助[Supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 31572392, 31372299) and the China Agriculture Research System (No. CARS-42)]

作者简介: 崔婷婷, 在读博士, 助理研究员, 专业方向: 动物遗传育种与繁殖。E-mail: cuiyingting.1985@163.com

通讯作者: 王宁, 博士, 教授, 研究方向: 动物遗传育种与繁殖。E-mail: wangning@neau.edu.cn

DOI: 10.16288/j.ycz.17-121

网络出版时间: 2017/10/24 10:13:24

URI: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20171024.1013.004.html>

PPAR γ 是依赖配体激活的转录因子, *PPAR γ* 与配体结合后被激活, 被激活的 *PPAR γ* 与视黄醛 X 受体 α (retinoid X receptor α , RXR α) 结合形成异二聚体, 进而结合于靶基因的调控区, 调控靶基因的表达。目前, 已知 *PPAR γ* 在脂肪细胞生成、糖脂代谢以及炎症等多种生物学过程中发挥关键作用。*PPAR γ* 的合成配体(激动剂)可以改善机体的胰岛素抵抗, 降低血糖水平, 减少炎症的发生, 因而被广泛应用于糖尿病、高血脂、动脉硬化、肥胖、癌症和氧化应激等疾病的临床治疗中^[2]。鉴于 *PPAR γ* 在脂肪生成、肥胖症及其相关疾病中的重要作用, *PPAR γ* 基因一直是脂肪生物学和医学研究的热点。

PPAR γ 是人(*Homo sapiens*)、小鼠(*Mus musculus*)、鸡(*Gallus domesticus*)等动物脂肪生成的关键转录调控因子, 能够直接调控脂肪细胞分化和脂类代谢相关基因的表达^[2~4]。过表达 *PPAR γ* 基因可使非脂肪源性的胚胎成纤维细胞和成肌细胞转分化为脂肪细胞^[5]。在敲除 *PPAR γ* 基因情况下, 目前还没有发现任何一个因子能够单独促使脂肪细胞分化^[6,7]。基因敲除分析发现, *PPAR γ* 基因敲除小鼠表现为脂肪萎缩, 胰岛素抵抗及脂肪肝等^[8]。目前, 人们对于 *PPAR γ* 基因的遗传调控已有比较深入的研究, 已发现许多 *PPAR γ* 基因突变, 鉴定出许多调控 *PPAR γ* 基因的转录因子和调控 *PPAR γ* 活性的转录辅助因子等。近年来随着表观遗传学研究的不断深入, 人们发现 *PPAR γ* 基因还受 DNA 甲基化、组蛋白修饰、非编码 RNA 和染色体重塑等表观遗传的调控。本文综述了 *PPAR γ* 基因在脂肪生成中的遗传和表观遗传调控的研究进展, 探讨了未来 *PPAR γ* 基因调控研究的发展方向和趋势。

1 *PPAR γ* 基因结构与功能

PPARs 家族包括 *PPAR α* 、*PPAR β/δ* 和 *PPAR γ* 3 种亚型, 它们分别由不同的基因编码, 各自的组织分布、配体和生物学功能不同^[9]。*PPAR α* 主要在肝脏、心脏和棕色脂肪组织中表达, 与脂质代谢密切相关。*PPAR β/δ* 在多种组织中广泛表达, 与脂肪酸氧化和能量平衡密切相关。*PPAR γ* 主要在白色脂肪组织和棕色脂肪组织中高表达, 主要调控脂肪生成, 维持脂肪细胞表型和功能。*PPAR γ* 是 *PPARs* 家族中

研究最为广泛的一个亚型^[9,10]。*PPAR γ* 蛋白有 6 个结构域(A~F), 这 6 个结构域可分为 4 个功能域, 即配体依赖的转录激活结构域(A/B 区域)、DNA 结合结构域(C 区域)、铰区域(D 区域)和配体结合结构域(E/F 区域)(图 1)^[11]。配体依赖的转录激活结构域包含 AF-1(activation function-1 motif)结构域, AF-1 结构域是激酶磷酸化的靶点, 当该功能域中的 ser273 残基被有丝裂原激活蛋白激酶(mitogen activated protein kinases, MAPK)磷酸化后, *PPAR γ* 与配体的结合会受到抑制, 导致 *PPAR γ* 结合靶基因启动子的能力降低。*PPAR γ* 蛋白 DNA 结合结构域包含两个高度保守的锌指结构, 能够与过氧化物酶体增殖物反应元件(peroxisome proliferator response element, PPRE)结合, 调节 *PPAR γ* 靶基因的转录表达。铰区域是 *PPAR γ* 与转录辅助因子互作的区域。配体结合结构域主要参与配体与 *PPAR γ* 的特异结合^[11,12]。

对哺乳动物的研究发现, *PPAR γ* 蛋白有 *PPAR γ 1* 和 *PPAR γ 2* 两种蛋白异构体, 二者的结构差异仅存在于 N 末端。其中, 人 *PPAR γ 2* 蛋白的 N 末端比 *PPAR γ 1* 的 N 末端长 28 个氨基酸残基, 而小鼠 *PPAR γ 2* 蛋白 N 末端比 *PPAR γ 1* 的 N 末端长 30 个氨基酸残基^[13,14]。*PPAR γ 1* 和 *PPAR γ 2* 的组织分布不同, *PPAR γ 1* 的分布范围比较广, 在脂肪组织、肝、肾、肺和直肠中均有表达, 而 *PPAR γ 2* 主要在脂肪组织中表达^[15]。*PPAR γ 1* 和 *PPAR γ 2* 均在脂肪生成过程中发挥重要作用, 但 *PPAR γ 2* 诱导脂肪生成的能力要高于 *PPAR γ 1*^[16]。在小鼠的棕色脂肪细胞分化过程中, *PPAR γ 1* 在分化早期表达, 而且是 *PPAR γ* 的主要形式, 而 *PPAR γ 2* 则在分化晚期被诱导表达, 并且表达量比较低, 是 *PPAR γ* 的次要形式^[7]。

研究发现, *PPAR γ* 基因是一个多启动子调控的基因。人 *PPAR γ* 基因有 4 个不同的启动子, 由于启

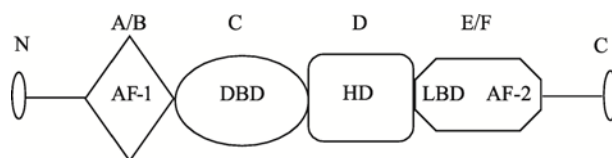


图 1 *PPAR γ* 蛋白结构模式图

Fig. 1 Schematic representation of the domain structures of *PPAR γ* protein

AF-1: 激活结构域(A/B); DBD: DNA 结合结构域(C); HD: 铰区域(D); LBD: 配体结合区域(E/F)。

动子不同和选择性拼接, *PPAR γ* 基因可产生 4 种不同的转录异构体——*hPPAR γ 1-4*, 这些转录异构体的差别仅在于 5'UTR 序列和长度不同^[1,16](图 2)。其中, 转录异构体 *hPPAR γ 1*、3 和 4 都编码 *hPPAR γ 1* 蛋白异构体, 而转录异构体 *hPPAR γ 2* 编码 *hPPAR γ 2* 蛋白异构体。最近有研究报道了人 *PPAR γ* 基因的 3 个新转录异构体, 分别命名为 *hy1ORF4*、*hy2ORF4* 和 *hy3ORF4*。与目前已知的人 *PPAR γ* 转录本相比, 这 3 个新转录本都缺少 3'端最后 2 个外显子(外显子 5 和 6)^[16](图 2)。其中, *hy1ORF4* 与 *hPPAR γ 1* 的 5'UTR 相同, *hy2ORF4* 和 *hy3ORF4* 则分别与 *hPPAR γ 2* 和 *hPPAR γ 3* 的 5'UTR 相同(图 2)。转录异构体 *hy1ORF4* 和 *hy3ORF4* 所编码的蛋白异构体称为 *hy1ORF4*, 转录异构体 *hy2ORF4* 编码的蛋白异构体称为 *hy2ORF4*。

这两个新蛋白异构体(*hy1ORF4* 和 *hy2ORF4*)的功能与目前已知的两个蛋白异构体(*hPPAR γ 1* 和 *hPPAR γ 2*)不同, *hPPAR γ 1* 和 *hPPAR γ 2* 抑制细胞增殖, 而 *hy1ORF4* 和 *hy2ORF4* 促进细胞增殖^[16,17]。小鼠 *PPAR γ* 基因有 2 个启动子, 可产生 2 种不同的转录异构体, 分别是 *mPPAR γ 1* 和 *mPPAR γ 2*。这两个转录异构体的 5'UTR 序列和长度不同, 分别编码蛋白异构体 *mPPAR γ 1* 和 *mPPAR γ 2*(图 2)^[14]。以前人们认为鸡 *PPAR γ* 基因只有一个转录本和一个相应的蛋白异构体 *cPPAR γ 1*。但最近研究发现, 鸡 *PPAR γ* 基因也是多启动子调控基因, 它能产生 5 个不同的转录异构体(*cPPAR γ 1-5*), 可编码两个蛋白异构体, 即 *cPPAR γ 1* 和 *cPPAR γ 2*, 其中 *cPPAR γ 2* 的 N 端比 *cPPAR γ 1* 的 N 端长 6 个氨基酸残基(图 2)^[18]。

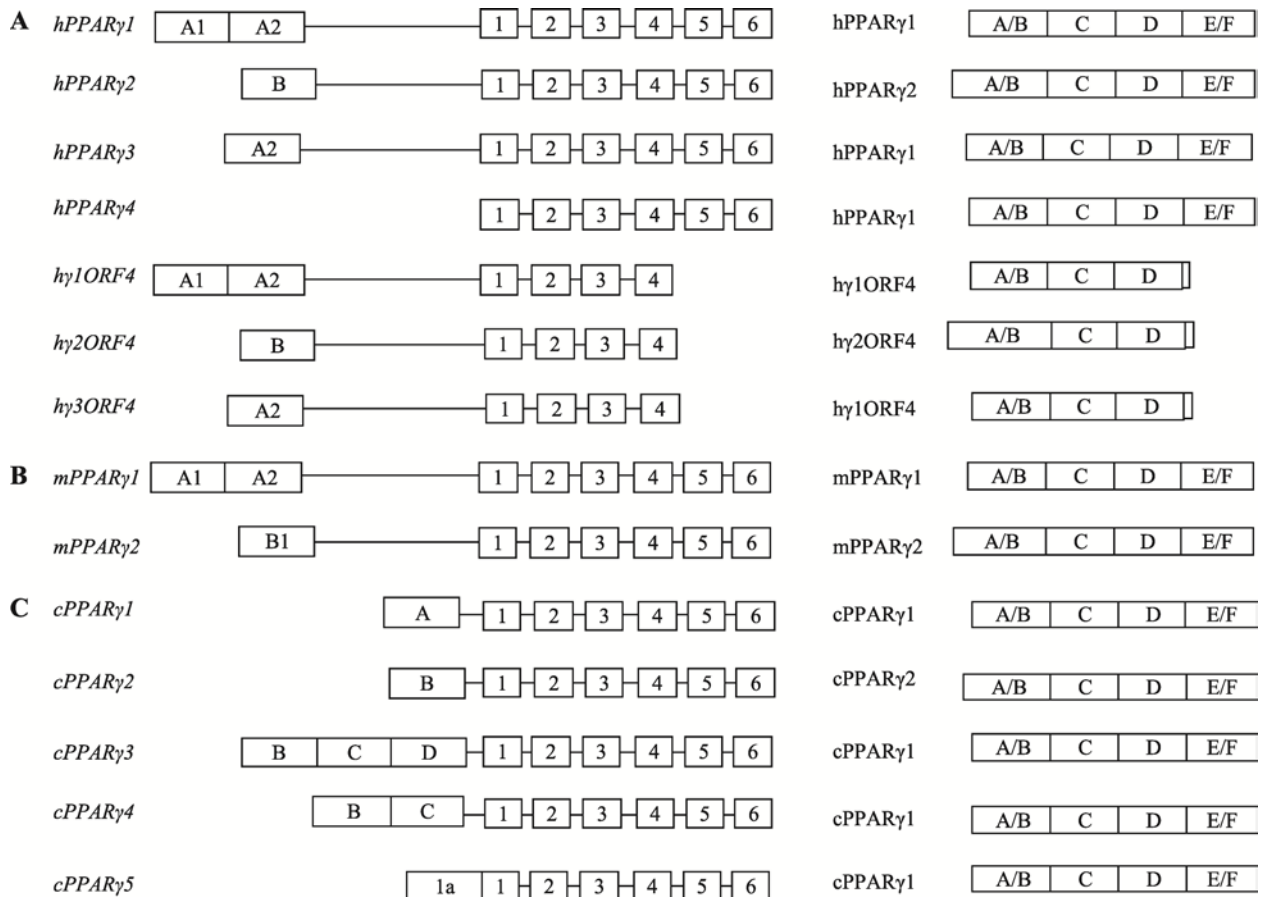


图 2 *PPAR γ* 基因转录异构体和蛋白异构体结构比较

Fig. 2 Schematic structures of *PPAR γ* transcript and protein isoforms

左侧图为 *PPAR γ* 基因转录异构体结构图, 图中的方框代表外显子, 线段代表内含子。右侧为 *PPAR γ* 蛋白异构体结构图, 方框中的字母代表结构域。A: 人 *PPAR γ* 基因的转录异构体和蛋白异构体^[15,16]; B: 小鼠 *PPAR γ* 基因的转录异构体和蛋白异构体^[14]; C: 鸡 *PPAR γ* 基因的转录异构体和蛋白异构体^[18]。

2 *PPAR γ* 基因多态性及其关联分析

PPAR γ 基因存在大量的单核苷酸多态性(SNP)位点,其中许多 SNPs 与胰岛素抵抗、肥胖症及其相关疾病相关^[19~31]。P12A 是 *PPAR γ* 基因最常见的一个 SNP,该 SNP 与人胰岛素抵抗和 2 型糖尿病的发生密切相关,其中 G/G(Ala/Ala)基因型可以降低 2 型糖尿病的发生危险^[20]。Dong 等^[21]在中国人群中发现,*PPAR γ* 基因 C1341T 位点多态性与肥胖及 2 型糖尿病的发生相关。另外,*PPAR γ* 基因有些 SNPs 还能影响 *PPAR γ* 的活性和表达。人 *PPAR γ* 基因 P115G 位点通过影响 *PPAR γ* 2 蛋白 Ser114 的磷酸化,进而改变 *PPAR γ* 2 的转录激活活性^[22]。*PPAR γ* 基因 E157D 位点通过影响 *PPAR γ* 与靶基因启动子区 PPRE 的结合,进而影响 *PPAR γ* 对靶基因调控作用的改变^[23]。位于 *PPAR γ* 配体结合结构域的多态性位点 P467L、V290M、R425C 和 F388L 能影响 *PPAR γ* 的转录激活活性^[24,25]。最近,Majithia 等^[26]对 *PPAR γ* 基因进行大规模外显子测序分析,发现 *PPAR γ* 基因有 49 个新的 SNPs,其中 9 个 SNPs 能够抑制 *PPAR γ* 活性,增加糖尿病发生的危险。另外,*PPAR γ* 基因有些 SNPs 与动物的脂肪性状相关。李春雨等^[27]在东北农业大学高、低脂双向选择系肉鸡中发现,*PPAR γ* 基因编码区有 1 个突变(C291T),该突变与 7 周龄高、低脂双向选择系肉鸡腹脂重和腹脂率显著相关。

上述 SNP 位点主要位于 *PPAR γ* 基因外显子区域,在 *PPAR γ* 基因启动子区也发现了一些 SNPs。如人 *PPAR γ* 2 启动子区的 1 个 SNP——rs4684847,该突变影响转录因子 PRRX1 与 *PPAR γ* 2 启动子结合,导致 *PPAR γ* 2 mRNA 表达下降^[28]。人 *PPAR γ* 3 启动子 C681G 多态性导致 STAT5B 不能与 *PPAR γ* 3 启动子直接结合,从而抑制 *PPAR γ* 基因的表达^[29]。Wang 等^[30]发现猪 *PPAR γ* 基因启动子区的 2 个 SNPs (c.-1633C>T 和 c.-1572G>A)与肌肉脂肪(intramuscular fat, IMF)沉积有关。韩青等^[31]在东北农业大学高、低脂双向选择系肉鸡中发现,*PPAR γ* 基因 5'侧翼区 2 kb 有 3 个 SNPs,这些 SNPs 均与鸡腹脂重和腹脂率显著相关。

目前已在 *PPAR γ* 基因的调控区和编码区发现大

量 SNPs,许多 SNPs 与人类和动物的肥胖症及其相关疾病密切相关。部分 SNPs 已被证明是功能性的 SNPs,能够影响 *PPAR γ* 基因表达和活性,导致脂肪生成、脂肪性状的改变和相关疾病的发生。但是,目前仍然有许多 SNPs 的作用机制尚不清楚,需要在未来进行深入研究,分析这些 SNPs 是如何影响 *PPAR γ* 基因的表达和功能。

3 *PPAR γ* 基因遗传调控

3.1 *PPAR γ* 基因转录调控因子

PPAR γ 基因转录调控研究目前主要集中在人和小鼠 *PPAR γ* 1 启动子和 *PPAR γ* 2 启动子,尤其以 *PPAR γ* 2 启动子的研究最为广泛和深入,但对于人 *PPAR γ* 基因其他 2 个启动子的研究报道较少。目前,已鉴定出许多促进或抑制 *PPAR γ* 基因表达的转录调控因子(图 3)^[7,32~51]。

脂肪细胞分化的正调控转录因子 C/EBPs(CC-AAT/enhancer-binding proteins)包括 C/EBP α 、C/EBP β 和 C/EBP δ 。研究表明,小鼠 *PPAR γ* 1 启动子区没有 C/EBPs 结合位点,但 *PPAR γ* 2 启动子区有 2 个 C/EBPs 结合位点,C/EBP α 、C/EBP β 和 C/EBP δ 都可以结合这两个位点并促进 *PPAR γ* 2 表达。在脂肪细胞分化早期,C/EBP β 和 C/EBP δ 与 *PPAR γ* 2 启动子的 C/EBPs 位点结合,但在分化后期,C/EBP α 则取代 C/EBP β 和 C/EBP δ 而与 C/EBPs 位点结合,并诱导 *PPAR γ* 2 表达^[32]。对人和小鼠的研究发现,*PPAR γ* 和 C/EBP α 能够相互促进彼此与染色质的结合,从而协同激活许多脂肪细胞代谢基因的表达^[33]。另外,有研究发现 *PPAR γ* 和 TLE3 也能够相互激活彼此转录,促进脂肪生成^[34]。KLFs(krüppel-like factors)转录因子家族有多个成员参与脂肪生成的调控,其成员 KLF4、KLF5、KLF6、KLF9 和 KLF15 促进 *PPAR γ* 的表达^[35]。在小鼠 3T3-L1 细胞脂肪生成过程中,KLF4、KLF5 和 KLF6 在分化早期表达,KLF9 和 KLF15 则分别在分化中期和分化后期表达。KLF9 和 KLF15 激活 *PPAR γ* 2 启动子,促进其表达^[35]。目前已证明 KLF5、KLF9 和 KLF15 直接结合于 *PPAR γ* 2 启动子,激活 *PPAR γ* 的表达^[7]。

EBF1(early B-cell factor 1)也是脂肪细胞分化的一个正调控因子,直接结合于小鼠 *PPAR γ* 1 启动子

上,促进 $PPAR\gamma$ 基因的表达^[36]。转录因子 SREBP1 (sterol regulatory element-binding protein-1)和 E2F1 (E2F transcription factor 1)也能直接结合小鼠 $PPAR\gamma 1$ 启动子,促进 $PPAR\gamma$ 基因表达^[37,38]。在脂肪生成过程中,核因子 NFIA(nuclear factor 1 A)表达量显著上升,敲除 NFIA 能抑制 3T3-L1 细胞的分化。研究证实,在小鼠 3T3-L1 细胞中 NFIA 直接结合于 $PPAR\gamma 2$ 启动子,促进脂肪生成^[7]。转录因子 NRF2(nuclear factor E2-related factor 2)能够直接与小鼠 $PPAR\gamma 2$ 启动子结合,促进 $PPAR\gamma 2$ 的表达和脂肪的生成^[39]。

ZFP423(zinc finger protein 423)是一个新发现的转录因子,过表达 ZFP423 可诱导非脂源性细胞 NIH-3T3 中 $PPAR\gamma 2$ 表达,但不能诱导 $PPAR\gamma 1$ 的表达。在小鼠 3T3-L1 前脂肪细胞中,ZFP423 过表达促进脂肪生成,敲除 ZFP423 基因则会抑制脂肪生成,降低 $PPAR\gamma 1$ 和 $PPAR\gamma 2$ 的表达,但其调控 $PPAR\gamma 2$ 的机制目前还不清楚^[7]。 $PPAR\gamma$ 基因存在自调控,在小鼠 3T3-L1 细胞分化过程中, $PPAR\gamma 1$ 蛋白能与 $PPAR\gamma 2$ 启动子上的 PPRE 直接结合,促进 $PPAR\gamma 2$ 的表达和脂肪生成^[40]。在 3T3-L1 细胞分化早期,STAT5A/B(Signal transducer and activator of transcription 5A/B)被激活并增强 $PPAR\gamma 2$ 启动子的活性,从而促进 $PPAR\gamma 2$ 基因的表达^[41]。另外有研究发现 Twist1(twist family bHLH transcription factor 1)、KROX-20 也能促进 $PPAR\gamma$ 基因的转录表达,但它们是否直接结合 $PPAR\gamma$ 基因启动子而发挥作用目前还不清楚^[42,43]。

GATA2(GATA binding protein 2)和 GATA3(GATA binding protein 3)是脂肪细胞分化的负调控因子,能够抑制人和小鼠 $PPAR\gamma 2$ 的表达,但是目前还不清楚 GATA2/3 是否是直接结合于 $PPAR\gamma$ 基因的启动子区来调控 $PPAR\gamma$ 基因的表达^[7]。脂肪细胞分化负调控因子 KLF2、KLF3 和 KLF7 抑制 $PPAR\gamma 2$ 表达和脂肪生成。研究证实,KLF2 能直接结合小鼠 $PPAR\gamma 2$ 启动子,抑制其基因表达,但是 KLF3 和 KLF7 是否直接结合于 $PPAR\gamma$ 基因的启动子区来调控 $PPAR\gamma$ 基因表达目前仍不清楚^[44~46]。Zhang 等发现鸡 KLF2 和 KLF7 能够抑制 $PPAR\gamma 3$ 启动子的活性和脂肪生成,但是 KLF2 和 KLF7 是否直接调控鸡 $PPAR\gamma$ 基因的表达还不清楚^[45~47]。E2F4 能直接结合于小鼠 $PPAR\gamma 1$ 启动子,抑制 $PPAR\gamma 1$ 的转录和脂肪生成^[37]。

另外,对人和小鼠的研究发现,转录因子 FOXO1(forkhead box O1)、HES1(hes family bHLH transcription factor 1)、PRRX1(paired related homeobox 1)和 IRF 抑制人和小鼠 $PPAR\gamma$ 基因的表达,从而抑制脂肪生成^[48~51]。

3.2 $PPAR\gamma$ 活性调控因子

辅助共激活因子(coactivator)和辅助共抑制因子(corepressor)在基因表达调控中发挥重要作用。目前已发现它们可以通过蛋白互作调控 $PPAR\gamma$ 的活性(图 3),从而影响脂肪生成。哺乳动物的研究表明,辅助共激活因子 PGC-1 α 通过与 $PPAR\gamma$ 的 DNA 结合结构域和配体结合区域的蛋白互作,增强 $PPAR\gamma$ 介导的转录活性;而 PGC-1 β 通过与 $PPAR\gamma$ 的转录激活结构域结合,提高 $PPAR\gamma$ 的转录激活活性。SRC1、SRC2 及 SRC3(steroidreceptor coactivator 1/2/3)通过自身 N 端的 LXXLL 结构与 $PPAR\gamma$ 的 AF-2 结构域相互作用,提高 $PPAR\gamma$ 配体依赖性的转录激活活性^[52]。辅助共激活因子 TRAP220、BAF60C (BRG1/BRM-associated factor 60c)和 CCPG 是 $PPAR\gamma$ 转录激活作用所必需的,在配体存在条件下,这 3 个辅助共激活因子与 $PPAR\gamma$ 相互作用,提高 $PPAR\gamma$ 的转录激活活性^[52]。

$PPAR\gamma$ 辅助共抑制因子有 RIP140、NcoR、SMRT、SIRT1 和 TRB3^[52~54]。RIP140 通过与 $PPAR\gamma$ 蛋白互作,或者与辅助共激活因子 SRC1 竞争结合 $PPAR\gamma$,从而抑制 $PPAR\gamma$ 的转录激活活性和脂肪生成^[52]。在无配体存在的条件下,辅助共抑制因子 NcoR 和 SMRT 结合 $PPAR\gamma$,同时通过招募 HDACs 降低 $PPAR\gamma$ 介导的转录作用,抑制脂肪细胞分化^[52]。SIRT1 通过与 $PPAR\gamma$ 互作,招募 NcoR 和 SMRT,从而抑制 $PPAR\gamma$ 介导的转录作用^[53]。另外,TRB3 能与 $PPAR\gamma$ 的 AF-1 和 AF-2 结构域相结合,抑制 $PPAR\gamma$ 的转录激活活性^[52,54]。

尽管目前对 $PPAR\gamma$ 基因的转录调控研究已非常深入,但是许多问题仍有待于解决。 $PPAR\gamma$ 是多启动子调控基因,截止目前,人们只对其部分启动子开展了转录调控分析, $PPAR\gamma$ 基因的其他启动子的调控以及在脂肪生成中启动子的选择和启动子间的相互作用等还不清楚。 $PPAR\gamma$ 基因存在自调控,

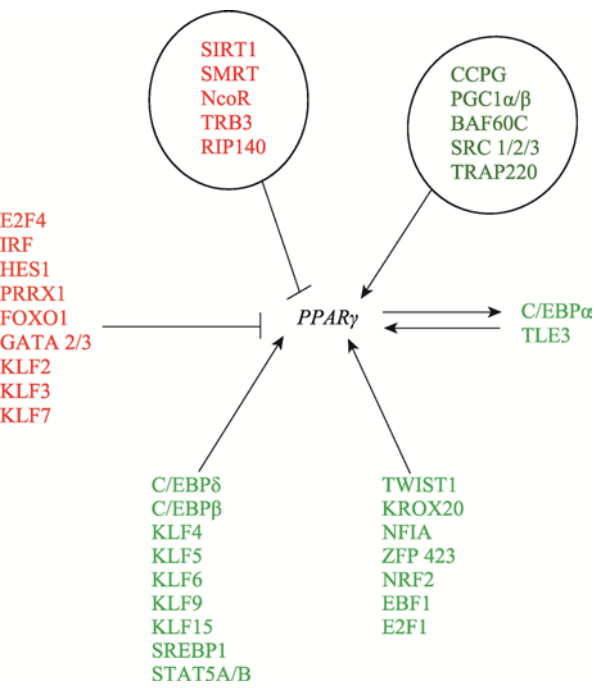


图 3 *PPAR γ* 基因在脂肪生成中遗传调控
Fig. 3 Genetic regulation of the *PPAR γ* gene during adipogenesis

红色为抑制 *PPAR γ* 基因表达的负调控转录因子，绿色为促进 *PPAR γ* 基因表达的正调控转录因子。圆圈内红色字体为调控 *PPAR γ* 活性的转录辅助抑制因子；圆圈内绿色字体为调控 *PPAR γ* 活性的转录辅助激活因子。

但是其自调控的机制还不十分清楚。目前已鉴定出多个调控 *PPAR γ* 活性的辅助共激活和共抑制因子，是否还存在其他调控 *PPAR γ* 活性的辅助因子也还不清楚。这些问题都有待于未来做进一步的研究分析。

4 *PPAR γ* 基因表观遗传调控

4.1 DNA 甲基化

DNA 甲基化是一种重要的表观遗传调控方式，目前已有研究表明 DNA 甲基化调控 *PPAR γ* 的表达(表 1)^[55~59]。Davé 等^[56]检测了 9 岁超重和正常体重

儿童 *PPAR γ* 基因的 21 个 CpG 位点甲基化情况，结果发现 4 个 CpG 位点甲基化程度与 *PPAR γ* 基因表达呈负相关，其中 2 个 CpG 位于 *PPAR γ* 基因启动子，1 个 CpG 个位于 *PPAR γ* 的 5'UTR，另外一个位于 *PPAR γ* 基因本体(gene body)。

Fujiki 等^[57]研究发现，在小鼠 3T3-L1 前脂肪细胞中，*PPAR γ* 2 启动子高度甲基化，但随着 3T3-L1 前脂肪细胞的分化，*PPAR γ* 2 启动子逐渐去甲基化，而 *PPAR γ* 2 mRNA 的表达量逐渐增加。与此相一致，应用 DNA 甲基化酶抑制剂(5'-aza-C)处理 NIH/3T3 细胞会促进 *PPAR γ* 基因 mRNA 的表达并呈剂量依赖性。应用组蛋白去乙酰化酶抑制剂(trichostain A，TSA)处理 NIH/3T3 细胞，*PPAR γ* 基因 mRNA 的表达量没有变化。这提示，DNA 甲基化在调控 *PPAR γ* 基因表达中的作用高于乙酰化。比较 DNA 甲基化和未甲基化的 *PPAR γ* 启动子的报告基因活性，发现甲基化的 *PPAR γ* 启动子报告基因活性显著低于未甲基化的 *PPAR γ* 启动子报告基因活性，提示 DNA 甲基化抑制 *PPAR γ* 启动子的活性。体内研究发现，与野生小鼠相比，肥胖型糖尿病小鼠内脏脂肪细胞 *PPAR γ* 2 启动子的甲基化程度升高，但 *PPAR γ* 2 的 mRNA 表达下降。综上所述，无论在体内还是体外，*PPAR γ* 启动子 DNA 甲基化能够抑制 *PPAR γ* 基因的表达，且 *PPAR γ* 基因启动子 DNA 甲基化与肥胖症和糖尿病的发生相关。

与人和小鼠的研究类似，Sun 等^[58]检测了东北农业大学高、低脂双向选择系肉鸡 *PPAR γ* 基因启动子的 6 个 CpG 位点(−1014、−796、−625、−548、−435 和 −383 bp)DNA 甲基化情况及其与 *PPAR γ* 表达量的相关性，结果发现，低脂鸡 *PPAR γ* 3 启动子的甲基化显著高于高脂鸡，而低脂鸡 *PPAR γ* 基因表达量显著低于高脂鸡。这些结果提示，DNA 甲基化调控鸡 *PPAR γ* 基因的表达和脂肪生成。对东北农业大学高、

表 1 DNA 甲基化调控 *PPAR γ* 基因表达
Table 1 Regulation of *PPAR γ* expression by DNA methylation

DNA 甲基化发生位点	物种	区域	功能	文献
04748988、13518792、10499651、04908300	人	<i>PPARγ</i> 1 启动子	↓ <i>PPARγ</i>	[56]
−437、−298、−263、−247、−60	小鼠	<i>PPARγ</i> 2 启动子	↓ <i>PPARγ</i>	[57]
−1014、−796、−625、−548、−435、−383	鸡	<i>PPARγ</i> 3 启动子	↓ <i>PPARγ</i>	[58]

注：箭头向下表示抑制基因表达。

低脂双向选择系肉鸡腹部脂肪组织 DNA 甲基转移酶的表达和基因组水平 DNA 甲基化的比较分析发现,低脂鸡腹部脂肪组织 DNMT1 和 DNMT3A 表达量均显著高于高脂鸡;与此表达结果相一致,低脂鸡腹部脂肪组织的总基因组 DNA 甲基化水平显著高于高脂鸡^[59]。

4.2 组蛋白修饰

组蛋白 N 末端能被多种组蛋白酶修饰,形成多种不同的组蛋白修饰^[60]。组蛋白修饰包括乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化和糖基化等,其中组蛋白的甲基化和乙酰化研究最为广泛^[61]。组蛋白修饰具有十分重要的生物学功能,其与基因表达调控、DNA 复制及 DNA 损伤修复密切相关^[62]。

目前已知多个组蛋白甲基化酶和去甲基化酶参与 *PPAR γ* 基因的表达调控和脂肪生成^[63~65]。H3K4 的单甲基化酶和二甲基化酶(MLL3 和 MLL4)是 *PPAR γ* 基因表达和脂肪生成所必需的,它们在脂肪生成中直接促进 *PPAR γ* 基因的表达^[63]。G9a 是 H3K9me2 的甲基化酶, Ezh2 是 H3K27me3 的甲基化酶。在脂肪生成过程中, G9a 能够使整个 *PPAR γ* 基因座发生组蛋白 H3K9 的二甲基化(H3K9me2), 导致 *PPAR γ* 基因表达抑制, 而 Ezh2 通过直接抑制 *Wnt* 基因的表达, 间接促进 *PPAR γ* 基因的表达和脂肪生成^[64,65]。

研究发现, H3K4 三甲基化(H3K4me3)能促进 *PPAR γ* 基因的转录。在小鼠 3T3-L1 前脂肪细胞向成熟脂肪细胞分化的过程中, *PPAR γ* 2 启动子区附近发生 H3K4me3, 该组蛋白甲基化修饰能促进 *PPAR γ* 基因的表达^[66]。在连续传代培养过程中, 骨髓间充质干细胞的 *PPAR γ* 2 启动子区 H3K4me3(染色质转录激活标记)与 H3K27me3(染色质转录抑制标记)的比例(K4/K27)发生改变, 这一变化与高代次细胞在成脂刺激剂处理时出现的 *PPAR γ* 2 启动子活性下降相关联^[67]。在 3T3-L1 前脂肪和成熟脂肪细胞中, 转录因子 TonEB(tonicity-responsive enhancer binding protein)能够与 *PPAR γ* 2 启动子直接结合, 使 *PPAR γ* 2 启动子区发生 H3K9me2, 从而抑制 *PPAR γ* 2 启动子的活性, 导致 *PPAR γ* 2 的表达量下降, 从而抑制脂肪的生成和胰岛素的敏感性^[68]。

组蛋白乙酰化也能调控 *PPAR γ* 基因的表达。糖皮质激素受体 GR 和转录因子 C/EBP β 被招募于 *PPAR γ* 2 的增强子区(*PPAR γ* 2 的上游 10 kb 处)后, 会导致此区域的 H3K9 乙酰化水平显著升高, 从而诱导 *PPAR γ* 2 的表达^[69,70]。在全基因组水平对 H3K9 和 H3K27 的乙酰化分析发现, 在 3T3-L1 细胞分化过程中, *PPAR γ* 基因座的 H3K9 和 H3K27 乙酰化显著升高, 两者的乙酰化与 *PPAR γ* 基因的表达呈正相关, 但 H3K9 和 H3K27 的乙酰化酶在脂肪生成和 *PPAR γ* 表达中的作用还未被确定^[7]。

4.3 非编码 RNA

非编码 RNA 普遍存在于真核生物中, 是一类重要的转录后基因表达调控因子, 参与调控众多生理过程和病理过程^[71]。非编码 RNA 包括微小 RNA(miRNA)和长链非编码 RNA(lncRNA)。miRNA 是一类大小为 20~24 核苷酸的非编码 RNA 分子, 通过与靶基因 mRNA 的不完全互补结合, 导致靶基因 mRNA 降解或蛋白翻译抑制, 从而调控靶基因的表达。目前已经鉴定出多个调控 *PPAR γ* 基因的 miRNA(表 2)。人和小鼠 miRNA-27a/b、miR-301a、miR-302a 和 miR-548d-5p 能直接作用于 *PPAR γ* 基因 mRNA 的 3'UTR, 抑制 *PPAR γ* 蛋白的表达和脂肪细胞分化^[71~74]。miRNA-130a/b 能够同时直接作用于小鼠 *PPAR γ* 基因的 mRNA 编码区和 3'UTR, 下调 *PPAR γ* 基因的表达, 负调控脂肪生成^[75,76]。与之相反, miR-375、miR-103 和 miR-143 能够增加小鼠 *PPAR γ* 2 基因的表达, 促进脂肪分化^[77,78]。

lncRNA 是一类长度超过 200 个核苷酸的非编码 RNA, 能从转录和转录后水平等多层面影响基因表达。研究发现, 在 3T3-L1 细胞分化过程中, lncRNA 也能通过影响 *PPAR γ* 基因的转录, 从而影响脂肪生成。Chen 等^[79]研究发现, 在 3T3-L1 脂肪细胞中, lncRNA U90926 能够抑制 *PPAR γ* 2 启动子的活性, 从而抑制 *PPAR γ* 的表达和脂肪生成。另外, 在小鼠 3T3-L1 细胞分化过程中, lncRNA *NEAT1* 在 *PPAR γ* 选择性剪切中发挥调控作用, 干扰 *NEAT1* 的表达能够上调 *PPAR γ* 2 的表达^[80]。Divoux 等^[81]发现, 过表达 lncRNA *HOTAIR* 可促进 *PPAR γ* 基因的表达, 促进前脂肪细胞向成熟脂肪细胞的分化, 但具体的作用机制还不清楚。

表 2 脂肪生成中非编码 RNA 调控 *PPAR γ* 基因表达
Table 2 Regulation of *PPAR γ* by non-coding RNAs during adipogenesis

miRNA	功能	实验体系	靶点	文献
miRNA-27a/b	↓ 脂肪生成	3T3-L1 脂肪细胞, 间充质干细胞, 肥胖者脂肪细胞	3'UTR	[71]
miR-301a	↓ 脂肪生成	3T3-L1 脂肪细胞, 肥胖者脂肪细胞	3'UTR	[72]
miR-302a	↓ 脂肪生成	3T3-L1 脂肪细胞	3'UTR	[73]
miR-548d-5p	↓ 脂肪生成	间充质干细胞	3'UTR	[74]
miRNA-130a/b	↓ 脂肪生成	3T3-L1 脂肪细胞, 肥胖者脂肪细胞	编码区, 3'UTR	[75,76]
miR-375	↑ 脂肪生成	3T3-L1 脂肪细胞		[77]
miR-103	↑ 脂肪生成	3T3-L1 前脂肪细胞和脂肪细胞		[78]
miR-143	↑ 脂肪生成	3T3-L1 前脂肪细胞和脂肪细胞		[78]
lncRNA U90926	↓ 脂肪生成	3T3-L1 前脂肪细胞和脂肪细胞		[79]
lncRNA NEAT1	↓ 脂肪生成	3T3-L1 前脂肪细胞和脂肪细胞		[80]
lncRNA HOTAIR	↑ 脂肪生成	人腹部皮下前脂肪细胞		[81]

注: 箭头向下表示抑制脂肪生成, 箭头向上表示促进脂肪生成。

4.4 染色质重塑

染色质重塑既可以激活基因表达, 也可抑制基因表达。在 3T3-L1 前脂肪细胞诱导分化后的几个小时内, *PPAR γ* 基因座发生染色质重塑, 染色质呈开放状态^[82], 其中 *PPAR γ 2* 启动子区是染色质开放区域之一。*PPAR γ 2* 启动子区的重塑和开放是脂肪组织的特性, 且依赖于 PKA(protein kinase A)。研究表明, 利用 shRNA 敲除 PKA 会导致 *PPAR γ 2* 启动子区染色质的可接近性(chromatin accessibility)下降。研究表明, SWI/SNF 染色质重塑复合物调控脂肪生成中 *PPAR γ 2* 的表达。Brg1 是 SWI/SNF 染色质重塑复合物的一个成分, Brg1 的显性突变体抑制 *PPAR γ* 、C/EBP α 、C/EBP β 所诱导的成纤维细胞向脂肪细胞的转分化^[7,83]。在 3T3-L1 前脂肪细胞分化早期, C/EBPs 蛋白与 *PPAR γ 2* 启动子结合, 随后聚合酶 II 及基础转录因子组装于 *PPAR γ 2* 启动子区, 最后 SWI/SNF 染色质重塑复合物和转录因子 TFIID 才组装于 *PPAR γ 2* 启动子上, 促进转录起始复合物的形成^[7]。

综上所述, 表观遗传在调控 *PPAR γ* 基因表达和脂肪生成中发挥重要的作用。但 *PPAR γ* 基因的表观遗传调控研究刚刚起步, 许多表观遗传调控的作用机制尚不清楚。例如, *PPAR γ* 基因各启动子的表观遗传调控机制是否存在差异, DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑等表观遗传调控方式如何协同调控 *PPAR γ* 基因的表达。此外, 许多 *PPAR γ* 基因的转

录因子如 E2F1、NRF1、Myc、SP1 等, 它们的 DNA 结合区都有 CpG 位点, 但是 *PPAR γ* 基因启动子区的 DNA 甲基化是否影响这些转录因子与启动子的结合, 这些问题都还有待于进一步深入探索和研究。

5 展 望

目前人们对脂肪生成中 *PPAR γ* 基因调控的认识还不够, 还有许多问题有待于研究。由于 *PPAR γ* 在人和动物脂肪生成和脂肪发育以及动物生产中的重要性, *PPAR γ* 基因的研究仍将是脂肪生物学、医学和动物遗传学的研究热点。近年来, 高通量分析和质谱分析等技术发展迅速, 已成为研究基因遗传和表观遗传调控的重要工具。相信借助于这些新技术以及研究的不断深入, *PPAR γ* 基因在脂肪生成中的遗传和表观遗传调控机制将被逐步阐明, 这将有助于人类最终了解脂肪生成和脂肪生长发育的遗传和表观遗传机制, 也将有助于推动以 *PPAR γ* 基因为靶点的肥胖症及其相关疾病的药物开发。另外, 也可尝试采用 *PPAR γ* 基因遗传标记(如功能性 SNP)和表观遗传标记(如 DNA 甲基化标记)开展畜禽的分子标记辅助育种, 加速优质低脂畜禽新品种的培育。

参考文献(References):

[1] Chandra M, Miriyala S, Panchatcharam M. *PPAR γ* and its role in cardiovascular diseases. *PPAR Res*, 2017, 2017: 6404638. [DOI]

- [2] Zhang Y, Li H. Three important transcription factors related to lipogenesis and adipogenesis in mam mal. *J Northeast Agric Univ*, 2010, 17(3): 62–75. [DOI]
- [3] Wang L, Na W, Wang YX, Wang YB, Wang N, Wang QG, Li YM, Li H. Characterization of chicken *PPAR γ* expression and its impact on adipocyte proliferation and differentiation. *Hereditas (Beijing)*, 2012, 34(5): 454–464. 王丽, 那威, 王宇祥, 王彦博, 王宁, 王启贵, 李玉茂, 李辉. 鸡 *PPAR γ* 基因的表达特性及其对脂肪细胞增殖分化的影响. *遗传*, 2012, 34(5): 454–464. [DOI]
- [4] Ding N, Gao Y, Wang N, Li H. Functional analysis of the chicken *PPAR γ* gene 5'-flanking region and C/EBP α -mediated gene regulation. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*, 2011, 158(4): 297–303. [DOI]
- [5] Rosen ED, Spiegelman BM. Molecular regulation of adipogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2000, 16: 145–171. [DOI]
- [6] Rosen ED, Spiegelman BM. *PPAR γ* : a nuclear regulator of metabolism, differentiation, and cell growth. *J Biol Chem*, 2001, 276(41): 37731–37734. [DOI]
- [7] Lee JE, Ge K. Transcriptional and epigenetic regulation of *PPAR γ* expression during adipogenesis. *Cell Biosci*, 2014, 4: 29. [DOI]
- [8] Barak Y, Nelson MC, Ong ES, Jones YZ, Ruiz-Lozano P, Chien KR, Koder A, Evans RM. *PPAR γ* is required for placental, cardiac, and adipose tissue development. *Mol Cell*, 1999, 4(4): 585–595. [DOI]
- [9] Vella S, Conaldi PG, Florio T, Pagano A. PPAR gamma in neuroblastoma: the translational perspectives of hypoglycemic drugs. *PPAR Res*, 2016, 2016: 3038164. [DOI]
- [10] Choi SS, Park JY, Choi JH. Revisiting *PPAR γ* as a target for the treatment of metabolic disorders. *BMB Rep*, 2014, 47(11): 599–608. [DOI]
- [11] Liu HJ, Liao HH, Yang Z, Tang QZ. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ is critical to cardiac Fibrosis. *PPAR Res*, 2016, 2016: 2198645. [DOI]
- [12] Lee WS, Kim J. Peroxisome proliferator-activated receptors and the heart: lessons from the past and future directions. *PPAR Res*, 2015, 2015: 271983. [DOI]
- [13] Fajas L, Auboeuf D, Raspé E, Schoonjans K, Lefebvre AM, Saladin R, Najib J, Laville M, Fruchart JC, Deeb S, Vidal-Puig A, Flier J, Briggs MR, Staels B, Vidal H, Auwerx J. The organization, promoter analysis, and expression of the human *PPAR γ* gene. *J Biol Chem*, 1997, 272(30): 18779–18789. [DOI]
- [14] Zhu Y, Qi C, Korenberg JR, Chen XN, Noya D, Rao MS, Reddy JK. Structural organization of mouse peroxisome proliferator-activated receptor gamma (mPPAR gamma) gene: alternative promoter use and different splicing yield two mPPAR gamma isoforms. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92(17): 7921–7925. [DOI]
- [15] Takenaka Y, Inoue I, Nakano T, Shinoda Y, Ikeda M, Awata T, Katayama S. A novel splicing variant of peroxisome proliferator-activated receptor- γ (*Ppar γ 1sv*) cooperatively regulates adipocyte differentiation with *Ppar γ 2*. *PLoS One*, 2013, 8(6): e65583. [DOI]
- [16] Aprile M, Ambrosio MR, D'Esposito V, Beguinot F, Formisano P, Costa V, Ciccociolla A. *PPARG* in human adipogenesis: differential contribution of canonical transcripts and dominant negative isoforms. *PPAR Res*, 2014, 2014: 537865. [DOI]
- [17] Polvani S, Tarocchi M, Tempesti S, Bencini L, Galli A. Peroxisome proliferator activated receptors at the crossroad of obesity, diabetes, and pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(8): 2441–2459. [DOI]
- [18] Duan K, Sun YN, Zhang XF, Zhang TM, Zhang WJ, Zhang JY, Wang GH, Wang SZ, Leng L, Li H, Wang N. Identification and characterization of transcript variants of chicken peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Poult Sci*, 2015, 94(10): 2516–2527. [DOI]
- [19] Monajemi H, Zhang L, Li G, Jeninga EH, Cao HN, Maas M, Brouwer CB, Kalkhoven E, Stroes E, Hegele RA, Leff T. Familial partial lipodystrophy phenotype resulting from a single-base mutation I n deoxyribonucleic acid-binding domain of peroxisome proliferator-activated receptor- γ . *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(5): 1606–1612. [DOI]
- [20] Raj R, Bhatti JS, Bhadada SK, Ramteke PW. Association of polymorphisms of peroxisome proliferator activated receptors in early and late onset of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*, 2017, doi: 10.1016/j.dsx.2017.03.004. [DOI]
- [21] Dong C, Zhou H, Shen C, Yu LG, Ding Y, Zhang YH, Guo ZR. Role of peroxisome proliferator-activated receptors gene polymorphisms in type 2 diabetes and metabolic syndrome. *World J Diabetes*, 2015, 6(4): 654–661. [DOI]
- [22] Ristow M, Müller-Wieland D, Pfeiffer A, Krone W, Kahn CR. Obesity associated with a mutation in a genetic regulator of adipocyte differentiation. *N Eng J Med*, 1998, 339(14): 953–959. [DOI]
- [23] Astapova O, Leff T. *PPAR γ* mutations, lipodystrophy and diabetes. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 2014, 20(2): 63–70. [DOI]
- [24] Agostini M, Schoenmakers E, Mitchell C, Szatmari I, Savage D, Smith A, Rajanayagam O, Semple R, Luan JA, Bath L, Zalin A, Labib M, Kumar S, Simpson H, Blom D, Marais D, Schwabe J, Barroso I, Trembath R, Wareham N, Nagy L, Gurnell M, O'Rahilly S, Chatterjee K. Non-DNA

- binding, dominant-negative, human *PPAR γ* mutations cause lipodystrophic insulin resistance. *Cell Metab*, 2006, 4(4): 303–311. [DOI]
- [25] Barroso I, Gurnell M, Crowley VEF, Agostini M, Schwabe JW, Soos MA, Maslen GL, Williams TDM, Lewis H, Schafer AJ, Chatterjee VKK, O'Rahilly S. Dominant negative mutations in human *PPAR γ* associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature*, 1999, 402(6764): 880–883. [DOI]
- [26] Majithia AR, Flannick J, Shahinian P, Guo M, Bray MA, Fontanillas P, Gabriel SB, GoT2D consortium, NHGRI JHS/FHS allelic spectrum project, SIGMA T2D consortium, T2D-GENES consortium, Rosen ED, Altshuler D. Rare variants in *PPARG* with decreased activity in adipocyte differentiation are associated with increased risk of type 2 diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(36): 13127–13132. [DOI]
- [27] Li CY, Li H. The study of SNPs in chicken *PPAR γ* gene and their associations with fatness trait. Progress in animal genetic breeding in China Progress—The thirteenth national symposium on animal genetics breeding in China. Harbin: animal husbandry and veterinary society in China. 2005.
李春雨, 李辉. 鸡 *PPAR γ* 基因 SNPs 与脂肪性状相关的研究. 见: 中国动物遗传育种研究进展——第十三次全国动物遗传育种学术讨论会论文集. 哈尔滨: 中国畜牧兽医学会, 2005. [DOI]
- [28] Claussnitzer M, Dankel SN, Klocke B, Grallert H, Glunk V, Berulava T, Lee H, Oskolkov N, Fadista J, Ehlers K, Wahl S, Hoffmann C, Qian K, Rönn T, Riess H, Müller-Nurasyid M, Bretschneider N, Schroeder T, Skurk T, Horsthemke B, DIAGRAM+Consortium, Spieler D, Klingenspor M, Seifert M, Kern MJ, Mejhert N, Dahlman I, Hansson O, Hauck SM, Blüher M, Arner P, Groop L, Illig T, Suhre K, Hsu YH, Mellgren G, Hauner H, Laumen H. Leveraging cross-species transcription factor binding site patterns: from diabetes risk loci to disease mechanisms. *Cell*, 2014, 156(1–2): 343–358. [DOI]
- [29] Meirhaeghe A, Fajas L, Gouilleux F, Cottel D, Helbecque N, Auwerx J, Amouyel P. A functional polymorphism in a *STAT5B* site of the human *PPAR γ 3* gene promoter affects height and lipid metabolism in a French population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(2): 289–294. [DOI]
- [30] Wang H, Xiong K, Sun W, Fu Y, Jiang Z, Yu D, Liu H, Chen J. Two completely linked polymorphisms in the *PPARG* transcriptional regulatory region significantly affect gene expression and intramuscular fat deposition in the longissimus dorsi muscle of Erhualian pigs. *Anim Genet*, 2013, 44(4): 458–462. [DOI]
- [31] Han Q, Wang SZ, Hu G, Li H. Correlation between peroxisome proliferator-activated receptor γ 5'-flanking region haplotypes with the growth and body composition traits in chickens. *Sci Agric Sin*, 2009, 42(10): 3647–3654. 韩青, 王守志, 户国, 李辉. *PPAR γ* 基因 5'侧翼区单倍型与鸡生长和体组成性状的相关研究. 中国农业科学, 2009, 42(10): 3647–3654. [DOI]
- [32] Rosen ED, Hsu CH, Wang X, Sakai S, Freeman MW, Gonzalez FJ, Spiegelman BM. *C/EBP α* induces adipogenesis through *PPAR γ* : a unified pathway. *Genes Dev*, 2002, 16(1): 22–26. [DOI]
- [33] Madsen MS, Siersbæk R, Boergesen M, Nielsen R, Mandrup S. Peroxisome proliferator-activated receptor γ and *C/EBP α* synergistically activate key metabolic adipocyte genes by assisted loading. *Mol Cell Biol*, 2014, 34(6): 939–954. [DOI]
- [34] Villanueva CJ, Waki H, Godio C, Nielsen R, Chou WL, Vargas L, Wroblewski K, Schmedt C, Chao LC, Boyadjian R, Mandrup S, Hevener A, Saez E, Tontonoz P. TLE3 is a dual-function transcriptional coregulator of adipogenesis. *Cell Metab*, 2011, 13(4): 413–427. [DOI]
- [35] Li MS, Cai DH. Study on adipocyte differentiation molecular mechanisms. *J Graduates Sun Yat-Sen Univ (Nat Sci, Med)*, 2013, 34(1): 13–20.
李名森, 蔡东宏. 白色脂肪细胞分化分子机制研究进展. 中山大学研究生学刊(自然科学、医学版), 2013, 34(1): 13–20. [DOI]
- [36] Jimenez MA, Åkerblad P, Sigvardsson M, Rosen ED. Critical role for *Ebf1* and *Ebf2* in the adipogenic transcriptional cascade. *Mol Cell Biol*, 2007, 27(2): 743–757. [DOI]
- [37] Fajas L, Landsberg RL, Huss-Garcia Y, Sardet C, Lees JA, Auwerx J. E2Fs regulate adipocyte differentiation. *Dev Cell*, 2002, 3(1): 39–49. [DOI]
- [38] Fajas L, Schoonjans K, Gelman L, Kim JB, Najib J, Martin G, Fruchart JC, Briggs M, Spiegelman BM, Auwerx J. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor γ expression by adipocyte differentiation and determination factor 1/sterol regulatory element binding protein 1: implications for adipocyte differentiation and metabolism. *Mol Cell Biol*, 1999, 19(8): 5495–5503. [DOI]
- [39] Kim BR, Lee GY, Yu H, Maeng HJ, Oh TJ, Kim KM, Moon JH, Lim S, Jang HC, Choi SH. Suppression of *Nrf2* attenuates adipogenesis and decreases *FGF21* expression through *PPAR gamma* in 3T3-L1 cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, doi: 10.1016/j.bbrc.2017.01.107. [DOI]
- [40] Luo HF, Zhou YF, Hu XM, Peng XW, Wei HK, Peng J,

- Jiang SW. Activation of *PPAR γ 2* by *PPAR γ 1* through a functional PPRE in transdifferentiation of myoblasts to adipocytes induced by EPA. *Cell Cycle*, 2015, 14(12): 1830–1841. [DOI]
- [41] Nanbu-Wakao R, Morikawa Y, Matsumura I, Masuho Y, Muramatsu MA, Senba E, Wakao H. Stimulation of 3T3-L1 adipogenesis by signal transducer and activator of transcription 5. *Mol Endocrinol*, 2002, 16(7): 1565–1576. [DOI]
- [42] Lu SM, Ren R, MA WS. The role and regulation of transcription factors Twist 1 and *PPAR γ* in mice 3T3-L1 adipocytes. *Chin J Clin Lab Sci*, 2016, 34(4): 251–255. 逯素梅, 任瑞, 马万山. 转录因子 Twist 1 和 *PPAR γ* 在 3T3-L1 细胞中的作用及调控关系. 临床检验杂志, 2016, 34(4): 251–255. [DOI]
- [43] Farmer SR. Transcriptional control of adipocyte formation. *Cell Metab*, 2006, 4(4): 263–273. [DOI]
- [44] Sue N, Jack BHA, Eaton SA, Pearson RCM, Funnell APW, Turner J, Czolij R, Denyer G, Bao SS, Molero-Navajas J C, Perkins A, Fujiwara Y, Orkin SH, Bell-Anderson K, Crossley M. Targeted disruption of the Basic Krüppel-like Factor gene (*Klf3*) reveals a role in adipogenesis. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(12): 3967–3978. [DOI]
- [45] Zhang ZW, Wang ZP, Zhang K, Wang N, Li H. Cloning, tissue expression and polymorphisms of chicken Krüppel-like factor 7 gene. *Anim Sci J*, 2013, 84(7): 535–542. [DOI]
- [46] Banerjee SS, Feinberg MW, Watanabe M, Gray S, Haspel RL, Denkinger DJ, Kawahara R, Hauner H, Jain MK. The Krüppel-like factor *KLF2* inhibits peroxisome proliferator-activated receptor- γ expression and adipogenesis. *J Biol Chem*, 2003, 278(4): 2581–2584. [DOI]
- [47] Zhang ZW, Rong EG, Shi MX, Wu CY, Sun B, Wang YX, Wang N, Li H. Expression and functional analysis of Krüppel-like factor 2 in chicken adipose tissue. *J Anim Sci*, 2014, 92(11): 4797–805. [DOI]
- [48] Fan WQ, Imamura T, Sonoda N, Sears DD, Patsouris D, Kim JJ, Olefsky JM. FOXO1 transrepresses peroxisome proliferator-activated receptor γ transactivation, coordinating an insulin-induced feed-forward response in adipocytes. *J Biol Chem*, 2009, 284(18): 12188–12197. [DOI]
- [49] Wu CY, Jia YY, Lee JH, Kim Y, Sekharan S, Batista VS, Lee SJ. Activation of OR1A1 suppresses *PPAR- γ* expression by inducing HES-1 in cultured hepatocytes. *Int J Biochem Cell Biol*, 2015, 64: 75–80. [DOI]
- [50] Du BW, Cawthorn WP, Su A, Doucette CR, Yao Y, Hemati N, Kampert S, McCoin C, Broome DT, Rosen CJ, Yang GS, MacDougald OA. The transcription factor paired-related homeobox 1 (*Prrx1*) inhibits adipogenesis by activating transforming growth factor- β (TGF β) signaling. *J Biol Chem*, 2013, 288(5): 3036–3047. [DOI]
- [51] Shao XR, Wang MQ, Wei XQ, Deng SW, Fu N, Peng Q, Jiang Y, Ye L, Xie JM, Lin YF. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ : master regulator of adipogenesis and obesity. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2016, 11(3): 282–289. [DOI]
- [52] Wang N, Yan XH. Research advances on coregulators in adipocyte differentiation. *Prog Physiol Sci*, 2009, 40(4): 308–312. 王宁, 闫晓红. 脂肪细胞分化辅助调节因子的研究进展. 生理科学进展, 2009, 40(4): 308–312. [DOI]
- [53] Rosen ED, MacDougald OA. Adipocyte differentiation from the inside out. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7(12): 885–896. [DOI]
- [54] Takahashi Y, Ohoka N, Hayashi H, Sato R. TRB3 suppresses adipocyte differentiation by negatively regulating *PPAR γ* transcriptional activity. *J Lipid Res*, 2008, 49(4): 880–892. [DOI]
- [55] Gao Y, Sun YN, Li H, Wang N. DNA methylation and adipose tissue development. *Chin J Cell Biol*, 2012, 34(9): 916–923. 高媛, 孙婴宁, 李辉, 王宁. DNA 甲基化与脂肪组织生长发育. 中国细胞生物学学报, 2012, 34(9): 916–923. [DOI]
- [56] Davé V, Yousefi P, Huen K, Volberg V, Holland N. Relationship between expression and methylation of obesity-related genes in children. *Mutagenesis*, 2015, 30(3): 411–420. [DOI]
- [57] Fujiki K, Kano F, Shiota K, Murata M. Expression of the peroxisome proliferator activated receptor γ gene is repressed by DNA methylation in visceral adipose tissue of mouse models of diabetes. *BMC Biol*, 2009, 7: 38. [DOI]
- [58] Sun YN, Gao Y, Qiao SP, Wang SZ, Duan K, Wang YX, Li H, Wang N. Epigenetic DNA methylation in the promoters of peroxisome proliferator-activated receptor γ in chicken lines divergently selected for fatness. *J Anim Sci*, 2014, 92(1): 48–53. [DOI]
- [59] Zhang TM, Duan K, Wang SZ, Yan XH, Li H, Wang N. Comparison of DNA methylation in abdominal adipose tissue between chicken lines divergently selected for fatness. *Chin J Anim Sci*, 2016, 52(7): 22–26. 张天目, 段逵, 王守志, 闫晓红, 李辉, 王宁. 高、低脂鸡腹部脂肪组织 DNA 甲基化的差异分析. 中国畜牧杂志, 2016, 52(7): 22–26. [DOI]
- [60] Graca I, Pereira-Silva E, Henrique R, Packham G, Crabb SJ, Jeronimo C. Epigenetic modulators as therapeutic tar-

- gets in prostate cancer. *Clin Epigenetics*, 2016, 8: 87. [DOI]
- [61] Li HT, Duymich CE, Weisenberger DJ, Liang GN. Genetic and epigenetic alterations in bladder cancer. *Int Neurol J*, 2016, 20(S2): S84–94. [DOI]
- [62] Jenuwein T, Allis CD. Translating the histone code. *Science*, 2001, 293(5532): 1074–1080. [DOI]
- [63] Lee JE, Wang CC, Xu SY, Cho YW, Wang LF, Feng XS, Baldridge A, Sartorelli V, Zhuang L, Peng WQ, Ge K. H3K4 mono- and di-methyltransferase MLL4 is required for enhancer activation during cell differentiation. *Elife*, 2013, 24(2): e01503. [DOI]
- [64] Wang LF, Xu S, Lee JE, Baldridge A, Grullon S, Peng WQ, Ge K. Histone H3K9 methyltransferase G9a represses *PPAR γ* expression and adipogenesis. *EMBO J*, 2013, 32(1): 45–59. [DOI]
- [65] Wang LF, Jin QH, Lee JE, Su IH, Ge K. Histone H3K27 methyltransferase Ezh2 represses *Wnt* genes to facilitate adipogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(16): 7317–7322. [DOI]
- [66] Mikkelsen TS, Xu Z, Zhang XL, Wang L, Gimble JM, Lander ES, Rosen ED. Comparative epigenomic analysis of murine and human adipogenesis. *Cell*, 2010, 143(1): 156–69. [DOI]
- [67] Lynch PJ, Thompson EE, McGinnis K, Rovira Gonzalez YI, Lo Surdo J, Bauer SR, Hursh DA. Chromatin changes at the *PPAR- γ 2* promoter during bone marrow-derived multipotent stromal cell culture correlate with loss of gene activation potential. *Stem Cells*, 2015, 33(7): 2169–2181. [DOI]
- [68] Lee JH, Lee HH, Ye BJ, Lee-Kwon W, Choi SY, Kwon HM. TonEBP suppresses adipogenesis and insulin sensitivity by blocking epigenetic transition of *PPAR γ 2*. *Sci Rep*, 2015, 5: 2538. [DOI]
- [69] Sugii S, Evans RM. Epigenetic codes of *PPAR γ* in metabolic disease. *FEBS Lett*, 2011, 585(13): 2121–2128. [DOI]
- [70] Steger DJ, Grant GR, Schupp M, Tomaru T, Lefterova MI, Schug J, Manduchi E, Stoeckert CJ, Jr, Lazar MA. Propagation of adipogenic signals through an epigenomic transition state. *Genes Dev*, 2010, 24(10): 1035–1044. [DOI]
- [71] McGregor RA, Choi MS. microRNAs in the regulation of adipogenesis and obesity. *Curr Mol Med*, 2011, 11(4): 304–316. [DOI]
- [72] Li H, Xue M, Xu J, Qin XH. MiR-301a is involved in adipocyte dysfunction during obesity-related inflammation via suppression of *PPAR γ* . *Pharmazie*, 2016, 71(2): 84–88. [DOI]
- [73] Jeong BC, Kang IH, Koh JT. MicroRNA-302a inhibits adipogenesis by suppressing peroxisome proliferator-activated receptor γ expression. *FEBS Lett*, 2014, 588(18): 3427–3434. [DOI]
- [74] Sun JK, Wang YS, Li YB, Zhao GQ. Downregulation of *PPAR γ* by miR-548d-5p suppresses the adipogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells and enhances their osteogenic potential. *J Transl Med*, 2014, 12: 168. [DOI]
- [75] Lee EK, Lee MJ, Abdelmohsen K, Kim W, Kim MM, Srikanthan S, Martindale JL, Hutchison ER, Kim HH, Marasa BS, Selimyan R, Egan JM, Smith SR, Fried SK, Gorospe M. MiR-130 suppresses Adipogenesis by inhibiting peroxisome proliferator-activated receptor γ expression. *Mol Cell Biol*, 2011, 31(4): 626–638. [DOI]
- [76] Pan SF, Yang XJ, Jia YM, Li Y, Chen RR, Wang M, Cai DM, Zhao RQ. Intravenous injection of microvesicle-delivery miR-130b alleviates high-fat diet-induced obesity in C57BL/6 mice through translational repression of *PPAR- γ* . *J Biomedical Sci*, 2015, 22: 86. [DOI]
- [77] Ling HY, Wen GB, Feng SD, Tuo QH, Ou HS, Yao CH, Zhu BY, Gao ZP, Zhang L, Liao DF. MicroRNA-375 promotes 3T3-L1 adipocyte differentiation through modulation of extracellular signal-regulated kinase signalling. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2011, 38(4): 239–246. [DOI]
- [78] Xie HM, Lim B, Lodish HF. MicroRNAs induced during adipogenesis that accelerate fat cell development are downregulated in obesity. *Diabetes*, 2009, 58(5): 1050–1057. [DOI]
- [79] Chen J, Liu Y, Lu S, Yin L, Zong C, Cui S, Qin D, Yang Y, Guan Q, Li X, Wang X. The role and possible mechanism of lncRNA U90926 in modulating 3T3-L1 preadipocyte differentiation. *Int J Obes*, 2017, 41(2): 299–308. [DOI]
- [80] Cooper DR, Carter G, Li PF, Patel R, Watson JE, Patel NA. Long non-coding RNA NEAT1 associates with SRp40 to temporally regulate *PPAR γ 2* splicing during adipogenesis in 3T3-L1 cells. *Genes*, 2014, 5(4): 1050–1063. [DOI]
- [81] Divoux A, Karastergiou K, Xie H, Guo WM, Perera RJ, Fried SK, Smith SR. Identification of a novel lncRNA in gluteal adipose tissue and evidence for its positive effect on preadipocyte differentiation. *Obesity*, 2014, 22(8): 1781–1785. [DOI]
- [82] Siersbaek R, Nielsen R, John S, Sung MH, Baek S, Loft A, Hager GL, Mandrup S. Extensive chromatin remodelling and establishment of transcription factor 'hotspots' during early adipogenesis. *EMBO J*, 2011, 30(8): 1459–147. [DOI]
- [83] Berezin A. Epigenetics in heart failure phenotypes. *BBA Clin*, 2016, 6: 31–37. [DOI]