

Research Progress of Key Factors for the Transformation of Adipose Tissue

Wanlong Zhu¹, Jinlong Chen², Zhengkun Wang^{1*}

¹Key Laboratory of Ecological Adaptive Evolution and Conservation on Animals-Plants in Southwest Mountain Ecosystem of Yunnan Province Higher Institutes College, School of Life Sciences of Yunnan Normal University, Kunming Yunnan

²Kunming Haikou Forest Farm, Kunming Yunnan

Email: zwl_8307@163.com, wzk_930@126.com

Received: Jul. 1st, 2015; accepted: Jul. 15th, 2015; published: Jul. 21st, 2015

Copyright © 2014 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Adipose tissue is divided into brown adipose tissue (BAT) and white adipose tissue (WAT). BAT was a specialized thermogenic tissue, which was the main site of nonshivering thermogenesis in small mammals. PR domain-containing 16 (PRDM16) was a brown adipose determination factor. It was selectively expressed in BAT and induced the expression of α subunit of peroxisome proliferators-activated receptor- γ coactivator-1 (PGC-1 α) and uncoupling protein 1. BMP7 could stimulate brown adipocyte differentiation and enhance thermogenesis by activating the expression PRDM16 and PGC-1 α genes. COXII, PPAR α and PGC-1 α were the key regulatory factors of differentiation and metabolism in brown adipocyte. COXII was an effector molecule of adrenergic pathway in WAT. It was necessary for the formation of brown adipocytes. PPAR α expression level in BAT was higher than WAT. It could induce the expression of thermogenesis related genes and promote the generation of primary brown adipocyte. PGC-1 α also could induce the formation of brown adipocytes in WAT. In the process of brown adipocytes differentiation, PGC-1 α expression level increased. In this paper, the key factors of transformation of adipose tissue were studied, and some prospects for the study of the fat tissue transformation of small mammals were given.

Keywords

Brown Adipose Tissue, White Adipose Tissue, Transformation

*通讯作者。

脂肪组织转化关键因子的研究进展

朱万龙¹, 陈金龙², 王政昆^{1*}

¹云南师范大学生命科学学院, 云南省高校西南山地生态系统动植物生态适应进化及保护重点实验室, 云南 昆明

²昆明市海口林场, 云南 昆明

Email: zwl_8307@163.com, wzk_930@126.com

收稿日期: 2015年7月1日; 录用日期: 2015年7月15日; 发布日期: 2015年7月21日

摘要

脂肪组织科分为褐色脂肪组织(Brown adipose tissue, BAT)和白色脂肪组织(white adipose tissue)。BAT为一种特化的产热组织, 是小型哺乳动物非颤抖性产热的主要部位。PRDM16 (PR domain-containing 16) 锌指蛋白在BAT中特异性表达, 可触发BAT细胞中PGC-1 α (Peroxisome proliferators-activated receptor- γ coactivator-1)和解偶联蛋白1基因等的表达, 是促进褐色脂肪细胞形成的关键调控因子。BMP7 (Bone morphogenetic proteins 7)也可激活PRDM16和PGC-1 α 等基因的表达, 刺激BAT细胞分化及产热增强。COXII (cyclooxygenase-2)、PPAR α (peroxisome proliferator-activated receptor α)、PGC-1 α 是褐色脂肪细胞分化与代谢中的关键调控因子。在WAT中COXII是肾上腺素信号通路的一个效应分子, 对于WAT中诱导形成褐色脂肪细胞是必需的。PPAR α 在BAT中的表达水平高于WAT, 能诱导BAT中的产热相关基因的表达及原代褐色脂肪细胞的生成。PGC-1 α 也能诱导WAT中褐色脂肪细胞的形成, 在褐色脂肪细胞分化的过程中PGC-1 α 表达量上升。本论文对脂肪转化过程中关键因子进行研究, 并且对于小型哺乳动物的脂肪转化研究给出一些展望。

关键词

褐色脂肪组织, 白色脂肪组织, 转化

1. 引言

哺乳动物体内的脂肪组织主要分为白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)和褐色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT) [1]。白色脂肪细胞脂滴较大, 线粒体含量少, 褐色脂肪细胞含多个小脂滴, 线粒体较为富集。BAT 主要以甘油三酯的形式储能, 皮下脂肪和内脏脂肪为主要的贮存能量部位, 当机体需要能量时输出化学能满足机体对能量的需要。另外, BAT 还是一种重要的内分泌器官[2] [3], 能产生许多信号分子, 如抗肿瘤坏死因子 α 、瘦素(leptin)、脂连素(adiponectin)、抵抗素(resistin)等, 在生理或病理条件下, 这些信号分子主要或完全由 WAT 细胞合成并释放, 它们在调节能量稳态中起着重要的作用[4] [5]。BAT 则主要在冷刺激下动员脂滴分解以进行适应性产热维持体温[6]。研究表明, 重量为 50 g 的 BAT 就能消耗人体 20%的基础代谢能量[7]。BAT 的产热功能受到神经系统的调节。在中枢神经系统中, 下丘脑神经能对来自两条不同信号途径进行综合[8]。一条是来自皮肤温度感受器的感觉神经途径, 这一途径通过位于下丘脑视前区的中间神经元将产热信号传递到下丘脑背中线处的促进产热神经元, 从而驱动 BAT 的非颤抖性产热[9]; 第二条途径是位于大脑内的温度敏感性神经元负反馈调节途径, 这些神经元输出抑制 BAT 的神经冲动, 传出的信号经过脑干中的背旁核, 激活运动神经元而刺激颤抖性产热[10]。BAT 的

产热也受到内分泌激素的调节。BAT 中的解偶联蛋白 UCP1 主要受到三碘甲状腺氨酸的调节,其可能是通过甲状腺激素受体中的 β -亚单位进行调节的[1],但是关于 BAT 细胞产热调节的精确分子机制目前仍然并不完全清楚[11]。

脂肪细胞分化过程中,伴随着细胞结构、功能和多种蛋白表达水平的改变。脂肪细胞分化是一个高度精细的调控过程,多种转录因子、信号通路在其中发挥着重要作用。脂肪细胞分化过程主要分为两个阶段:第一阶段间充质干细胞分化为脂肪母细胞并进一步形成脂肪细胞前体,第二阶段前体脂肪细胞最终分化为成熟的脂肪细胞[12]。褐色脂肪细胞与骨骼肌细胞具有共同的分化来源: Myf5+成肌细胞。PRDM16 决定了 Myf5+成肌细胞的分化方向。与褐色脂肪细胞不同,白色脂肪组织细胞由脂肪前体细胞分化而来(图 1)。另有研究证实,长期的冷刺激会引起 WAT 中出现能够表达 UCP1 褐色脂肪细胞,但这些细胞与典型的褐色脂肪细胞不同,并非由 Myf5+的细胞分化而来[13],两者在基因表达与分化调控方式上也不相同。

传统的观念认为成年人体内不存在 BAT,阻碍了 BAT 在人类肥胖防治领域的应用[14]。2009 年相继发表在 New England Journal of Medicine 的几项研究结果表明成年人体内存在具有功能的 BAT [15] [16],BAT 再次受到研究者的关注。63 g 完全活化的人体 BAT 燃烧的能量相当于 4.1 kg WAT [17]。鉴于 BAT 强大的耗能能力,有研究人员尝试通过激活或移植 BAT 的方法,提高肥胖患者的能耗水平,最终达到减肥的目的[18]。为了使这些方法得以不断完善,我们需要更加清晰地了解褐色脂肪细胞分化与代谢过程中的调控机制。

2. 脂肪组织转化

2.1. PRDM16

PRDM16 是 Spiegelman 研究组[7]在筛选小鼠的转录物时发现的相对分子质量为 140 kDa 的锌指蛋白,分子中包含两个锌指 DNA 结合结构域、阻遏物结构域、富含脯氨酸结构域及 C 末端的酸性结构域[19],是一种重要的转录调节因子(图 2)。PRDM16 主要通过 C 末端结合蛋白(C-terminal-binding protein, CtBP) CtBP-1 和 CtBP-2 结合发挥作用。PRDM16 与 CtBP1/2 结合形成的复合物可结合在 WAT 特异表达的基因的启动子上,抑制其表达;PRDM16 结合的 CtBP1/2 可以被 PGC-1 置换形成新的复合物,该复合物通过与 PPAR γ 和辅激活因子 PGC-1 的相互作用,促进线粒体生成,有效的激活褐色脂肪基因的表达[20]。PRDM16 具有促褐色脂肪细胞分化和抑制白色脂肪细胞分化的双重生理功能[21]。褐色脂肪细胞与骨骼肌细胞具有共同的分化来源: Myf5+成肌细胞。研究还发现,PRDM16 表达量过低时,褐色脂肪细胞特异基因和产热基因(UCP1、Cidea、PGC-1 α 等)表达下调,而 Myod、Myf6 等肌细胞特异基因表达上调,褐色脂肪细胞的分化受到抑制,骨骼肌细胞的分化增强。反之,异位表达 PRDM16 基因时,褐色脂肪细胞分化能力明显增强[13]。PRDM16 是决定褐色脂肪细胞形成的关键调控因子。

2.2. BMP7

骨骼形成蛋白 BMP 是转录生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)超家族中的成员,具有调控细胞增殖、分化、凋亡等广泛的生物学功能[22]-[24]。迄今已发现 BMP 超过 20 个成员。BMP 家族的不同成员在脂肪细胞生成的过程中发挥着不同的作用。BMP 蛋白(BMP2、BMP4、BMP6、BMP7 和 BMP9)可作为配体首先与具有丝氨酸/苏氨酸激酶活性的 II 型受体结合,再结合同样具有丝氨酸/苏氨酸激酶活性的 I 型受体使之磷酸化,以启动下游的 Smad 蛋白信号通路和 MAPK (mitogen activated protein kinase, 丝裂原活化蛋白激酶)信号通路,进而调控脂肪细胞的发育[25]。在 BMP 蛋白中众多成员中,仅 BMP7 能促进褐色脂肪细胞的分化过程中 UCP1 的表达[26]。BMP7 通过 p38 MAPK 和 PGC-1 依赖性途径激活

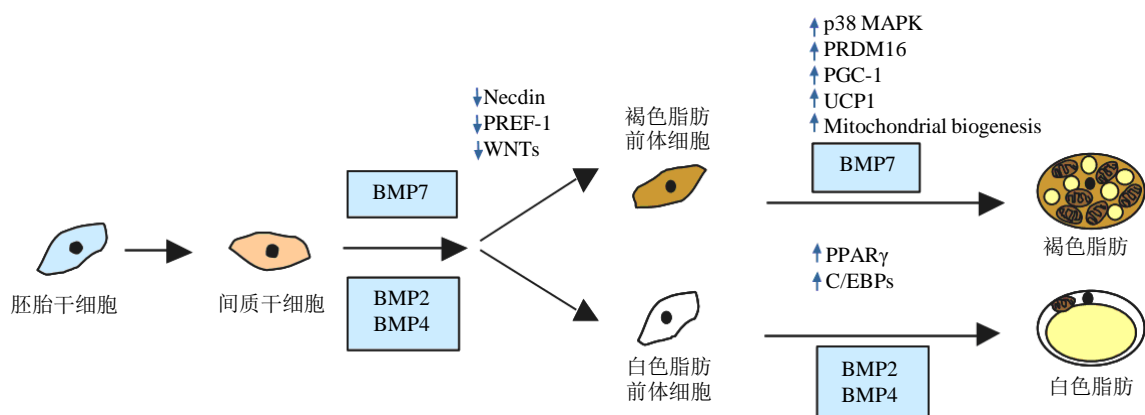


Figure 1. The differentiation pathways relevant to adipose tissue [12]

图 1. 脂肪组织分化途径(数据引自 Birerdinc 等, 2013) [12]

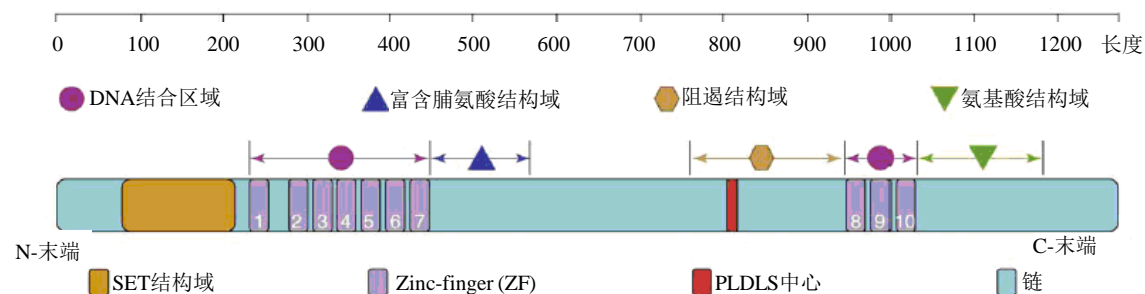


Figure 2. Structure chart of PRDM16 [19]

图 2. PRDM16 结构图(数据引自 Frühbeck 等 2009) [19]

UCP1 的表达, 刺激线粒体生成。BMP7 能够促进 PRDM16、PGC-1 α 等基因的表达, 激活褐色脂肪细胞形成的程序。研究发现[26], 间充质前细胞经 BMP7 诱导会向褐色脂肪细胞系分化, 生脂基因表达上调, 将这些细胞移植到小白鼠体内, 导致整个脂肪组织大部分由表达 UCP1 的褐色脂肪细胞构成。BMP7 敲除的小鼠仅含少量不表达 UCP1 的 BAT, 而 BMP7 过表达小鼠的 BAT 含量明显增加。由此可见, BMP7 对于褐色脂肪细胞的分化具有重要意义。

2.3. COX-2

前列腺素是由脂肪酸转化而来的, 包含一个五元环的结构, 由 20 个碳原子组成[27]。COX (cyclooxygenase)是前列腺素生成过程中的限速酶, 包括 COX-1 和 COX-2 两种同工酶。环氧合酶 2 (cyclooxygenase-2, COX-2)能调节整体能量稳态和脂肪组织代谢。研究发现, 选择性抑制 COX-2 的表达, 可延缓小鼠的体重减轻程度[28]; COX-2 部分敲除的小鼠会表现出脂肪积累的现象[29]。内脏 WAT COX-2 mRNA 表达水平的提高, 促进 WAT 合成前列腺素[30], 促使 WAT 中具有产热能力的诱导性 BAT 的形成[31]。Vegiopoulos 等人对环氧合酶 2 的研究结果显示, 在 WAT 中 COX-2 的过表达能诱导褐色脂肪细胞的分化, 增加小鼠的能量消耗[32]; 同时他们也发现 COX-2 对 WAT 中诱导出现的褐色脂肪细胞中 UCP1 的表达意义重大, UCP1 的表达依赖于 COX-2 [1]。COX-2 是存在于 WAT 肾上腺素信号通路中的一个效应分子, 对于诱导 WAT 中褐色脂肪细胞的形成具有极为重要的作用。

2.4. PGC-1 α

PGC-1 α 是 PPAR γ 的辅激活因子, 可共活化其他转录因子, 能作用于脑、肝脏、骨骼肌、心脏等器

官,对生物体能量平衡的调节具有重要作用[33]。在褐色脂肪细胞分化的过程中,PGC-1 α 表达上调[34]。冷刺激能诱导褐色脂肪组织中 PGC-1 α 的表达[35],这一过程由 PKA-CREB 通路所介导[36]。对转基因鼠的研究发现,PGC-1 α 过表达时 WAT 中出现 UCP1 表达的褐色脂肪细胞,其它产热基因的表达也相应增强[37]。PGC-1 α 敲除小鼠,褐色脂肪细胞产热基因表达减弱,小鼠冷适应产热能力明显下降[38]。由此可知,PGC-1 α 对于褐色脂肪细胞的分化和代谢有重要的影响。PGC-1 α 在褐色脂肪组织和白色脂肪组织中的表达主要依赖于 cAMP 表达,CCAAT 增强子结合蛋白(CCAAT/enhancer binding protein, C/EBP)可与 PGC-1 α 启动子区近端的 cAMP 反应元件结合,促进 PGC-1 α 表达,最终促使白色脂肪细胞向褐色脂肪细胞转换[39]。

2.5. PPAR α

PPAR 是一类以脂肪酸为配体的核受体,目前认为,PPAR 包括 PPAR α 、PPAR γ 和 PPAR β/δ 。PPAR α 主要在肝脏中表达,心脏、肾脏和脂肪组织中也存在,它的功能主要是调控脂肪酸的合成[40]。PPAR γ 在脂肪组织中大量表达,能促进脂肪细胞的形成。PPAR β/δ 在肌肉、肝脏等代谢旺盛的组织中表达量比较高。研究结果显示,PPAR α 在褐色脂肪组织中的表达水平高于白色脂肪组织,PPAR α 配体能诱导原代褐色脂肪细胞和 BAT 中的 UCP1 表达[41]。PPAR α 能激活 UCP1 的启动子,在其辅因子 PGC-1 的参与下,这一作用能够增加[42]。PPAR α 是 BAT 分化与代谢中重要的转录因子。

3. 展望

成年人体内具有功能活性的 BAT 的发现之后,关于 BAT 的研究越来越成为生物学领域的一个热点问题。对于人类而言,可通过借助小分子药物或生长因子来刺激体内 BAT 的分化以及体外诱导干细胞分化成褐色脂肪细胞,植入肥胖患者体内两条途径增加褐色脂肪组织含量,从而增加能量消耗,已被视为治疗、预防肥胖及其相关疾病的一个重要策略[43]。而对于小型哺乳动物而言,BAT 对其能量稳态调节也发挥着至关重要的作用。因此,了解脂肪细胞分化和代谢的调控机制意义重大。

PRDM16 和 BMP7 在褐色脂肪细胞分化过程中具有重要作用[44],PPAR α 、COXII 及 PGC-1 α 也是褐色脂肪细胞分化和代谢过程中的关键因子。脂肪细胞分化及其调控的研究已经引起医学界和生物学界的极大兴趣。目前关于脂肪组织已有的研究资料大多来自于啮齿类动物,对 PRDM16 和 BMP7 蛋白等褐色脂肪细胞分化过程中转录及辅助因子的生理作用及分子机制的认识,为了解小型哺乳动物生存适应对策提供了一定的基础资料,但是这些研究资料并不全面,研究治疗肥胖症和相对应药物筛选仍受到很大的限制,急需建立可用的人体模型细胞或找到可用的替代灵长类的医学模式动物。将来,BAT 的研究将会不断深入,探索安全有效的诱导褐色脂肪细胞分化和 WAT 中褐色脂肪细胞形成的方法将成为研究的一个新方向,PRDM16 和 BMP7 诱导褐色脂肪细胞分化以及 COXII、PGC-1 α 、PPAR α 等因子诱导 WAT 中褐色脂肪细胞生成的策略,将在治疗肥胖方面具有极为重要的潜在医学价值。希望在不久的将来 PRDM16、BMP7 以及 PPAR α 、COXII 及 PGC-1 α 等其他相关因子能在人类肥胖及其相关疾病的治疗中发挥作用。

参考文献 (References)

- [1] Cannon, B. and Nedergaard, J. (2004) Brown adipose tissue: Function and physiological significance. *Physiological Reviews*, **84**, 277-359. <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00015.2003>
- [2] Vázquez-Vela, M.E.F., Torres, N. and Tovar, A.R. (2008) White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity. *Archives of Medical Research*, **39**, 715-728. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcmed.2008.09.005>
- [3] Henry, S.L., Jonathan, G.B. and Ryan, J.W. (2012) White adipocytes: More than just fat depots. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **44**, 435-440. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biocel.2011.12.011>

- [4] Galic, S., Oakhill, J.S. and Steinberg, G.R. (2010) Adipose tissue as an endocrine organ. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **316**, 129-139. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2009.08.018>
- [5] James, H.H. (2012) The adipocyte as an endocrine organ in the regulation of metabolic homeostasis. *Neuropharmacology*, **63**, 57-75. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.12.010>
- [6] Tews, D. and Wabitsch, M. (2011) Renaissance of brown adipose tissue. *Hormone Research in Paediatrics*, **75**, 231-239. <http://dx.doi.org/10.1159/000324806>
- [7] Rothwell, N.J. and Stock, M.J. (1983) Luxuskonsumption, diet-induced thermogenesis and brown fat: The case in favour. *Clinical Science*, **64**, 19-23.
- [8] Clapham, J.C. (2012) Central control of thermogenesis. *Neuropharmacology*, **63**, 111-123. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.10.014>
- [9] Nakamura, K. and Morrison, S.F.A. (2008) Thermosensory pathway that controls body temperature. *Nature Neuroscience*, **11**, 62-71. <http://dx.doi.org/10.1038/nn2027>
- [10] Brown, J.W., Sirlin, E.A. and Benoit, A.M. (2008) Activation of 5-HT1A receptors in medullary raphe disrupts sleep and decreases shivering during cooling in the conscious piglet. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, **63**, 884-894. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.00655.2007>
- [11] Azzu, V. and Brand, M.D. (2010) The on-off switches of the mitochondrial uncoupling proteins. *Trends in Biochemical Sciences*, **35**, 298-307. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tibs.2009.11.001>
- [12] Birerdinc, A., Jarrar, M. and Stotish, T. (2013) Manipulating molecular switches in brown adipocytes and their precursors: A therapeutic potential. *Progress in Lipid Research*, **52**, 51-61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.plipres.2012.08.001>
- [13] Seale, P., Bjork, B. and Yang, W. (2008) PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature*, **454**, 961-967. <http://dx.doi.org/10.1038/nature07182>
- [14] Enerback, S. (2010) Human brown adipose tissue. *Cell Metabolism*, **11**, 248-252. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2010.03.008>
- [15] Cypess, A.M., Lehman, S. and Williams, G. (2009) Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *The New England Journal of Medicine*, **360**, 1509-1517. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0810780>
- [16] Van, M., Lichtenbelt, W.D. and Vanhomerig, J.W. (2009) Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *The New England Journal of Medicine*, **360**, 1500-1508. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0808718>
- [17] Virtanen, K.A., Lidell, M.E. and Orava, J. (2009) Functional brown adipose tissue in healthy adults. *The New England Journal of Medicine*, **360**, 1518-1525. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0808949>
- [18] Cypess, A.M. and Kahn, C.R. (2010) Brown fat as a therapy for obesity and diabetes. *Current Opinion Endocrinology*, **17**, 143-149. <http://dx.doi.org/10.1097/MED.0b013e328337a81f>
- [19] Frühbeck, G., Sesma, P. and Burrell, M.A. (2009) PRDM16: The interconvertible adipo-myocyte switch. *Cell Biology*, **19**, 141-146. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tcb.2009.01.007>
- [20] Kajimura, S., Seale, P. and Tomaru, T. (2008) Regulation of the brown and white fat gene programs through a PRDM16/CtBP transcriptional complex. *Gene & Development*, **22**, 1397-1409. <http://dx.doi.org/10.1101/gad.1666108>
- [21] Chinnadurai, G. (2007) Transcriptional regulation by C-terminal binding proteins. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **39**, 1593-1607. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biocel.2007.01.025>
- [22] Uldry, M., Yang, W. and St-Pierre, J. (2006) Complementary action of the PGC-1 coactivators in mitochondrial biogenesis and brown fat differentiation. *Cell Metabolism*, **3**, 333-341. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2006.04.002>
- [23] Balint, E., Lapointe, D. and Drissi, H. (2003) Phenotype discovery by gene expression profiling: Mapping of biological processes linked to BMP-2-mediated osteoblast differentiation. *Journal of Cellular Biochemistry*, **89**, 401-426. <http://dx.doi.org/10.1002/jcb.10515>
- [24] Canalis, E., Economides, A.N. and Gazzero, E. (2003) Bone morphogenetic proteins, their antagonists, and the skeleton. *Endocrine Reviews*, **24**, 218-235. <http://dx.doi.org/10.1210/er.2002-0023>
- [25] Chen, D., Zhao, M. and Mundy, G.R. (2004) Bone morphogenetic proteins. *Growth Factors*, **22**, 233-241. <http://dx.doi.org/10.1080/08977190412331279890>
- [26] Tseng, Y.H., Kokkotou, E. and Schulz, T.J. (2008) New role of bone morphogenetic protein 7 in brown adipogenesis and energy expenditure. *Nature*, **454**, 1000-1004. <http://dx.doi.org/10.1038/nature07221>
- [27] Garavito, R.M. and Mulichak, A.M. (2003) The structure of mammalian cyclooxygenases. *Annual Review Biophysics and Biomolecular Structure*, **32**, 183-206. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.biophys.32.110601.141906>
- [28] Davis, T.W., Zweifel, B.S. and O'Neal, J.M. (2004) Inhibition of cyclooxygenase-2 by celecoxib reverses tumor-induced wasting. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **308**, 929-934.

- <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.103.063099>
- [29] Fain, J.N., Ballou, L.R. and Bahouth, S.W. (2001) Obesity is induced in mice heterozygous for cyclooxygenase-2. *Prostaglandins Other Lipid Mediators*, **65**, 199-209. [http://dx.doi.org/10.1016/S0090-6980\(01\)00136-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0090-6980(01)00136-8)
- [30] Guerra, C., Koza, R.A. and Yamashita, H. (1998) Emergence of brown adipocytes in white fat in mice is under genetic control: Effects on body weight and adiposity. *The Journal of Clinical Investigation*, **102**, 412-420. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI3155>
- [31] Gesta, S., Tseng, Y.H. and Kahn, C.R. (2007) Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell*, **131**, 242-256. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2007.10.004>
- [32] Vegiopoulos, A., Muller-Decker, K., Strzoda, D., Schmitt, I., Chichelnitskiy, E., Ostertag, A., et al. (2010) Cyclooxygenase-2 controls energy homeostasis in mice by de novo recruitment of brown adipocytes. *Science*, **328**, 1158-1161. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1186034>
- [33] Liang, H. and Ward, W.F. (2006) PGC-1 α : A key regulator of energy metabolism. *Advances Physiology Education*, **30**, 145-151. <http://dx.doi.org/10.1152/advan.00052.2006>
- [34] Uldry, M., Yang, W. and St-Pierre, J. (2006) Complementary action of the pgc-1 coactivators in mitochondrial biogenesis and brown fat differentiation. *Cell Metabolism*, **3**, 333-341. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2006.04.002>
- [35] Cao, W., Daniel, K.W. and Robidoux, J. (2004) P38 mitogen-activated protein kinase is the central regulator of cyclic amp-dependent transcription of the brown fat uncoupling protein 1 gene. *Molecular and Cellular Biology*, **24**, 3057-3067. <http://dx.doi.org/10.1128/MCB.24.7.3057-3067.2004>
- [36] Puigserver, P., Wu, Z. and Park, C.W. (1998) A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell*, **92**, 829-839. [http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81410-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81410-5)
- [37] Tiraby, C., Tavernier, G. and Lefort, C. (2003) Acquisition of brown fat cell features by human white adipocytes. *The Journal of Biological Chemistry*, **278**, 33370-33376. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M305235200>
- [38] Lin, J.D., Wu, P.H. and Tarr, P.T. (2004) Defects in adaptive energy metabolism with CNS-linked hyperactivity in PGC-1 α null mice. *Cell*, **119**, 121-135. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2004.09.013>
- [39] Karamanlidis, G., Karamitri, A. and Docherty, K. (2007) C/EBP β reprograms white 3T3-L1 preadipocytes to a brown adipocyte pattern of gene expression. *Journal of Biological Chemistry*, **282**, 24660-24669. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M703101200>
- [40] Kleiner, S., Nguyen-Tran, V. and Bare, O. (2009) PPAR α agonism activates fatty acid oxidation via pgc-1 α but does not increase mitochondrial gene expression and function. *Journal of Biological Chemistry*, **284**, 18624-18633. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M109.008797>
- [41] Tong, Y., Hara, A. and Komatsu, M. (2005) Suppression of expression of muscle-associated proteins by ppar α in brown adipose tissue. *Biochemical and Biophysical Research Communication*, **336**, 76-83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.08.041>
- [42] Barbera, M.J., Schluter, A. and Pedraza, N. (2001) Peroxisome proliferator-activated receptor alpha activates transcription of the brown fat uncoupling protein-1 gene. A link between regulation of the thermogenic and lipid oxidation pathways in the brown fat cell. *Journal of Biological Chemistry*, **276**, 1486-1493. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M006246200>
- [43] Cinti, S. (2005) The adipose organ. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, **73**, 9-15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.plefa.2005.04.010>
- [44] Farmer, S.R. (2008) Brown fat and skeletal muscle: Unlikely cousins? *Cell*, **134**, 726-727. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2008.08.018>