

研究报告

地塞米松和胰岛素调节猪脂肪细胞 *SOCS-3*、*OB*、*GLUT4* 和 *PPAR γ* 基因的表达

张浩卫, 吴江维, 王博, 吕真, 杨公社

西北农林科技大学动物脂肪沉积与肌肉发育实验室, 杨陵 712100

摘要: 猪是研究糖尿病最理想的模型动物, 研究胰岛素和胰岛素抵抗是研究糖尿病的重要环节。为明确 *SOCS-3* 在胰岛素抵抗中的作用, 分别用 100 nmol/L 的胰岛素, 300 nmol/L 的地塞米松处理原代培养的猪脂肪细胞诱导胰岛素抵抗; 利用半定量 RT-PCR 技术分别检测 *SOCS-3*、*OB*、*GLUT4* 和 *PPAR γ* 基因表达变化。结果发现, 胰岛素增加了 *GLUT4*、*SOCS-3* 和 *PPAR γ* 基因的表达, 对 *OB* 基因表达变化没有显著性影响; 地塞米松诱导的胰岛素抵抗状态下 *OB* 和 *SOCS-3* 基因表达水平升高, 而 *GLUT4* 和 *PPAR γ* 基因表达水平显著下调。研究结果表明, *GLUT4* 基因表达量水平的升高可能是由于 *PPAR γ* 的高表达引起, *SOCS-3* 基因的不同表达水平对胰岛素信号的抑制效果不同。地塞米松诱导的胰岛素抵抗不仅表现在对葡萄糖转运的抑制, 也反映在抑制了胰岛素信号; 而 *SOCS-3* 基因可能是消除胰岛素抵抗的一个有效靶基因。

关键词: *SOCS-3*, *GLUT4*, *PPAR γ* , *OB*, 胰岛素抵抗, 地塞米松

Regulation of *SOCS-3*, *OB*, *GLUT4* and *PPAR γ* Gene Expression by Insulin and Dexamethasone in Porcine Primary Adipocyte

Haowei Zhang, Jiangwei Wu, Bo Wang, Zhen Lü, and Gongshe Yang

College of Animal Science and Technology, Northwest A & F University, Yangling 712100, China

Abstract: Swine is an ideal model for diabetes studies. Insulin and insulin resistance are closely related with diabetes. To investigate the effect of *SOCS-3* in insulin resistance, porcine primary adipocyte was treated with insulin (100 nmol/L) and dexamethasone (300 nmol/L) to induce insulin resistance. The semi-quantitative PCR results suggested that insulin increased *GLUT4*, *PPAR γ* and *SOCS-3* gene expression in primary culture porcine adipocytes and no change of *OB* gene expression. Under insulin resistance conditions, *SOCS-3* and *OB* gene expression were up-regulated, whereas *GLUT4* and *PPAR γ* gene expression were down-regulated in primary porcine adipocytes. The overexpression of *PPAR γ* gene resulted in the increase of *GLUT4* expression by insulin. Different expression levels of *SOCS-3* determined the inhibitory effects of insulin signaling. Induction of insulin resistance by dexamethasone was not only due to inhibition of glucose transportation, but also repression of insulin signaling. *SOCS-3* might be a potential gene to block the insulin resistance.

Keywords: *SOCS-3*, *GLUT4*, *PPAR γ* , *OB*, insulin resistance, dexamethasone

Received: October 10, 2007; **Accepted:** November 16, 2007

Supported by: the National High Technology Research and Development Program ("863" Program) of China (No. 2006AA10Z138).

Corresponding author: Gongshe Yang. Tel/Fax: +86-29-87092430; E-mail: gsyang999@hotmail.com

国家高技术研究发展计划(863 计划)项目(No. 2006AA10Z138)资助。

猪和人在遗传背景和生理生化特点上有许多的相似性,特别是心血管、代谢、脂蛋白表型、肥胖的趋势等与人极为相似^[1]。这些特点使得猪成为研究糖尿病理想动物模型^[2]。II型糖尿病在啮齿动物和人类都表现为胰岛素抵抗^[3,4]和瘦素抵抗^[5,6]。因此,原代培养的猪脂肪细胞是研究胰岛素抵抗和瘦素抵抗的理想材料。

胰岛素信号通路参与了多种生理调节。脂肪细胞中胰岛素信号通路可以引起葡萄糖转运子 4 (Glucose transporter 4, *GLUT4*)表达量升高和转位,引起葡萄糖吸收增加^[7]。过氧化物酶增殖受体 γ (Peroxisome-proliferator-activated receptor- γ , *PPAR γ*)能够调控前体脂肪细胞的表型和存活^[8,9]。在胰岛细胞中 *PPAR γ* 与配体结合能够促进葡萄糖刺激的胰岛素分泌^[10]。而在脂肪细胞中胰岛素可以刺激 *PPAR γ* 基因的大量表达,能够提高机体对胰岛素的敏感性^[11],表明 *PPAR γ* 可能在胰岛素信号通路中有重要的作用,但是其具体的作用位点有待进一步研究。瘦素(Leptin)是脂肪细胞分泌的激素,其与胰岛素信号通路密切相关,并在能量代谢调控中发挥重要作用^[12]。对于胰岛素和瘦素之间的关系目前研究的还不是很清楚,在某些方面还相互矛盾^[13-18]。因此,*PPAR γ* 和 Leptin 与胰岛素之间的关系有待深入的研究。

地塞米松处理脂肪细胞后可以诱导胰岛素抵抗的状态^[19-21]。有学者认为,地塞米松诱导胰岛素抵抗的状态是通过降低 *GLUT4*的表达水平,而不是调控胰岛素信号通路引起胰岛素抵抗^[21]。细胞信号抑制因子家族(Suppressors of cytokine signaling, *SOCS*)成员能够负反馈调节多种细胞信号通路。目前研究表明,*SOCS-3*是引起胰岛素抵抗和 Leptin 抵抗的重要因子^[22,23]。胰岛素可以促进 *SOCS-3*表达量升高,*SOCS-3*表达升高后又会负反馈调控胰岛素信号^[24,25]。Leptin也可以诱导 *SOCS-3*大量表达,高表达的 *SOCS-3*结合于 Leptin 受体磷酸化位点,抑制 Leptin 信号通路^[23,26]。在脂肪细胞中 Leptin 可以下调胰岛素信号通路^[27],而在 HEK293 细胞系胰岛素处理抑制了 Leptin 信号通路^[28]。*SOCS-3*在两者之间的起什么样的作用需要更深入的研究。本研究用原代培养的猪脂肪细胞,研究了胰岛素对 *OB*、*SOCS-3*、*GLUT4* 和 *PPAR γ* 基因表达的影响,同时用地塞米松诱导胰岛素抵抗后,研究了 *OB*、*SOCS-3*、

GLUT4 和 *PPAR γ* 基因表达的变化,探讨了 *OB*、*SOCS-3*、*GLUT4* 和 *PPAR γ* 在胰岛素抵抗中的作用。

1 材料与方法

1.1 材料

DMEM 培养基和 F12 为 Gibco 公司产品,胎牛血清购于杭州四季青生物制品公司。IV型胶原酶、胰岛素和地塞米松购自 Sigma 公司,TRIZOL 及反转录试剂盒购自 IBM 公司。3日龄长白猪购于陕西杨陵光明猪场。

基础培养基配方: 10 g/L DMEM/F12(1:1)培养基,三蒸水,10%胎牛血清,100 u/mL 青霉素,100 u/mL 链霉素,2.2 g/L NaHCO_3 , HEPES 2.4g/L。

诱导培养基配方: 100 nmol/L 重组牛胰岛素、氢化可的松 50 ng/mL、转铁蛋白 10 ug/mL, 10 g/L DMEM/F12(1:1)培养基,三蒸水,100 u/mL 青霉素,100 u/mL 链霉素,2.2 g/L NaHCO_3 , HEPES 2.4g/L。

1.2 方法

1.2.1 猪前体脂肪细胞培养

无菌切取 3 日龄仔猪颈、背部皮下脂肪组织, PBS 缓冲液冲洗 3 次,分离去除脂肪组织中可见的纤维及血管,剪成约 1 mm³ 的肉糜,向剪碎的组织块中加入 1 mg/L 的 IV 型胶原酶消化液,置 37°C 振荡摇床内温育 60~80 min 后取出,200 目不锈钢细胞筛过滤,滤液以 2000 r/min 离心 5 min,弃上清,沉淀物用无血清培养液重悬,1000 r/min 离心 10 min,弃上清,沉积的细胞团块用基础培养液制成细胞悬液,细胞以 5.0×10^4 个/cm² 密度接种至培养板内,置于 37°C, 5% CO₂ 培养箱内培养,1 d 后换液,此后每 2 d 换液 1 次。直到细胞出现生长抑制。

1.2.2 油红 O 染色法检测脂肪细胞分化程度

出现生长的脂肪细胞,换用诱导培养基培养,每两天换一次培养液。在培养的第 0、4、6、8 天用油红 O 染色法检测脂肪细胞的分化程度。培养的细胞用 PBS 冲洗,100 mL/L 甲醛固定 10 min。PBS 漂洗后,用油红 O 工作液染色 8 min,自来水冲洗,600 mL/L 异丙醇分色 10~20 s,自来水冲洗,苏木精染色 1 min。冲洗后,200 倍光学显微镜下对染色细胞观察计数,确定脂肪细胞分化程度。

1.2.3 脂肪细胞处理

在细胞分化程度达到 90%以上时,去除诱导培

培养基,然后用基础培养基培养 24 h。最后分别用 100 nmol/L insulin 和 300 nmol/L 地塞米松处理,在处理的 0、0.5、1.0、2.0 h 取出细胞提取 mRNA。

1.2.4 脂肪细胞 RNA 提取

吸出培养皿中的培养液,每皿加 1 mL TRIzol 提取细胞总 RNA。琼脂糖电泳检测 RNA 质量,并用紫外分光光度计测定浓度。

1.2.5 RT-PCR 分析

应用 Primer 5.0 软件,设计 *GLUT4*、*PPAR γ* 、*OB*、*SOCS-3* 和 β -actin 引物。由上海生物工程技术服务有限公司合成,相关引物参数如表 1 所示。

取 215 μ g 总 RNA,用反转录试剂盒合成第一链 cDNA。2 μ L cDNA 产物在 PTC-200 梯度热循环仪中扩增,反应体系包括 β -actin (内对照) 和特异基因 2 对引物,反应条件为: 95°C 10 min, 94°C 1 min, 54.7~61.8°C 45 s 和 72°C 1 min, 28 循环,进行 PCR 扩增。2.5 μ L PCR 扩增产物在 1%琼脂糖凝胶上电泳,加 DL2000 的 DNA Marker 确定产物大小。电泳分离的 DNA 片段在 Wealtec 凝胶成像系统拍照,并用 Dophin-1D 凝胶分析软件分析(Wealtec Corp.)。结果用特异基因和 β -actin 电泳带相对吸光度的比值表示。

表 1 有关基因 PCR 反应的引物及参数

Table 1 Primers sequences and parameters for PCR amplification of the related genes

Gene	Oligonucleotides(5'→3')	GenBank Accession No.	Species	Product size (bp)	T_m (°C)
<i>PPARγ</i>	F: TGACCCAGAAAGCGATGC R: CCTGATGGCGTCGTATGAGACA	DQ437884	<i>Sus scrofa</i>	595	56
<i>OB</i>	F: CTGTGCCGATTCCTGTGGCT R: AGGCCAGCAGGTGGAGAAGG	NM_213840	<i>Sus scrofa</i>	322	61.8
<i>SOCS-3</i>	F: GTGCGCCATGGTCACCCAC R: GTCCAGGAACCTCCGAAT	NM_053565	Norway rat	644	54.7
<i>GLUT4</i>	F: TTGTCCTCGCCGTCTTCTCC R: CAGCACTGCCAGGGTGTTATT	AB005285	<i>Sus scrofa</i>	293	55.9
β -actin	F: CTGCCGCATCCTCTTCCTC R: CTCCTGCTTGCTGACCACATC	NM_007393	Mouse	399	55.6

1.3 统计分析

采用 SPSS 11.5 统计软件 One-way ANOVA 进行方差分析与显著性检验。实验数据以平均值 \pm 标准误差表示。

2 结果

2.1 脂肪细胞分化程度

油红 O 染色后,脂滴被亲脂的油红 O 着色而呈红色,细胞质不着色(见图 1)。刚加入分化诱导培养基的细胞未发生分化,没有脂滴存在细胞无油红 O 沉着(A)。分化的第 4 天和第 6 天细胞中小脂滴增多,并且第 6 天的多于第 4 天(B, C)。分化的第 8 天几乎所有的细胞充脂分化率超过了 90%(D)。

2.2 胰岛素对 *SOCS-3*、*PPAR γ* 、*OB* 和 *GLUT4* 基因表达量的影响。

将 2.5 μ L RT-PCR 扩增产物经 1%琼脂糖凝胶电泳,紫外凝胶成像仪下照像如图 2A; 利用 Dolphin-DOC 凝胶成像系统软件测定电泳条带的 OD 值,以 β -actin 基因为内参,将 *SOCS-3*、*PPAR γ* 、*OB* 和 *GLUT4* 基因测得的 OD 值分别与 β -actin 基因测定的

OD 值相比,所得数值利用 SPSS 软件进行 One-way

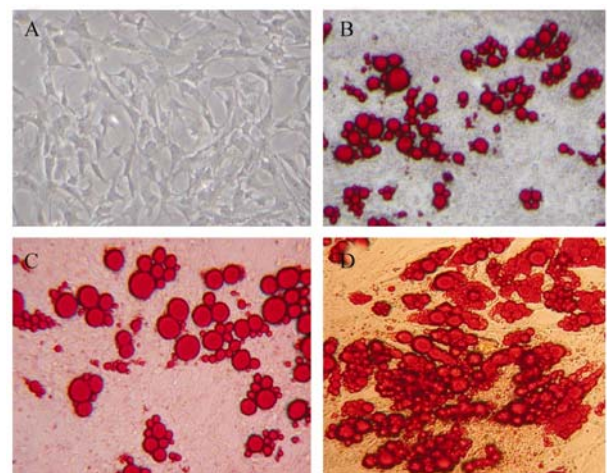


图 1 猪前体脂肪细胞分化不同阶段油红 O 染色($\times 200$ 倍)

Fig. 1 The morphological character of primary cultured pig adipocytes stained by oil red O (A)0 day (B)4 days (C)6 days (D)8days

ANOVA 方差分析与显著性检验。分析结果如图 2B-C-D-E:

100 nmol/L 胰岛素处理猪脂肪细胞后,发现胰岛素刺激的 *GLUT4* 基因的表达在处理 2 h 后其表达

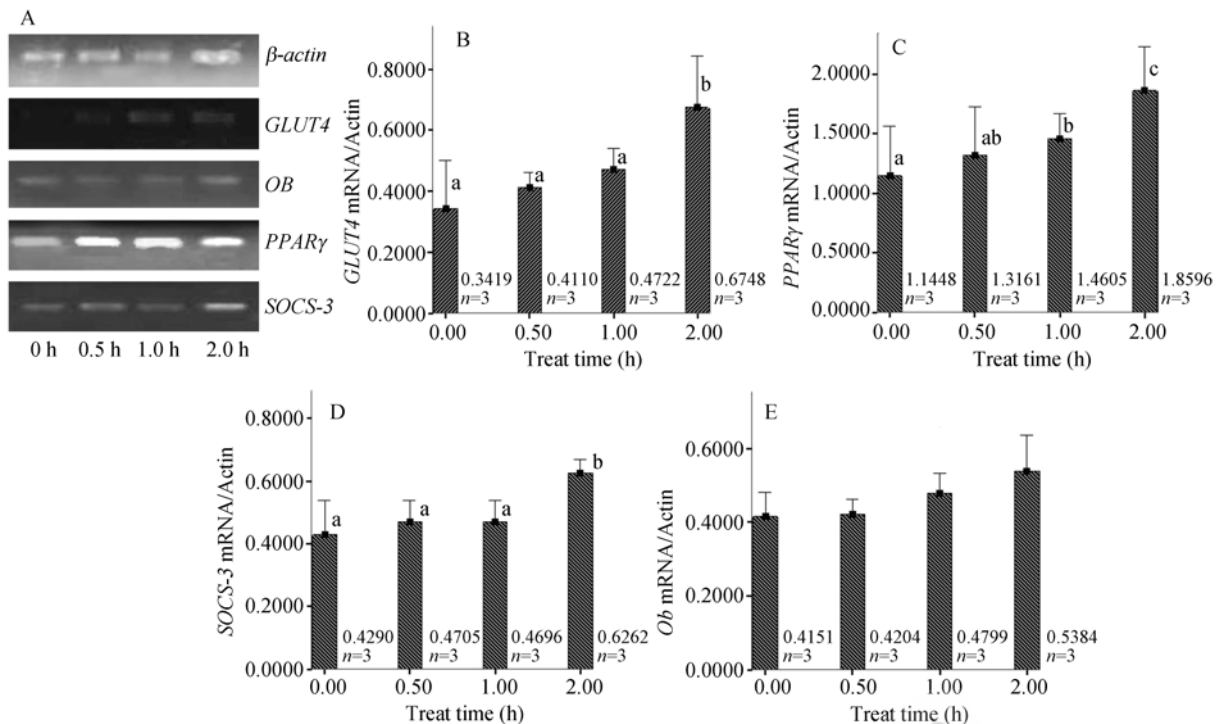


图 2 胰岛素对相关基因 mRNA 表达水平的影响

Fig. 2 mRNA levels of related genes by insulin treated of porcine adipocytes

(A) PCR products (B) *GLUT4* (C) *PPAR γ* (D) *SOCS-3* and (E) *OB*. 0.00, 0.50, 1.00 and 2.00 indicated the time insulin treated, respectively. Averages with different letters have significant difference ($P < 0.05$)

量升高, 与对照组相比差异显著。而 *PPAR γ* 的表达量在处理 0.5 h 后其表达量与对照组相比差异显著, 2.0 h 时差异极显著。*SOCS-3* 基因的表达在处理 2.0 h 差异显著。但是 *OB* 基因的表达与对照相比没有显著的变化, 但是有升高的趋势。

2.3 地塞米松处理对 *SOCS-3*、*PPAR γ* 、*OB* 和 *GLUT4* 基因表达的影响

将 2.5 μ L RT-PCR 扩增产物经 1% 琼脂糖凝胶电泳, 紫外凝胶成像仪下照像如图 3A; 利用 Dolphin-DOC 凝胶成像系统软件测定电泳条带的 OD 值, 以 β -actin 基因为内标, 将 *SOCS-3*、*PPAR γ* 、*OB* 和 *GLUT4* 基因测定得到的 OD 值分别与 β -actin 基因测定的 OD 值相比, 所得数值利用 SPSS 软件进行 One-way ANOVA 方差分析与显著性检验。分析结果如图 3 BCDE:

由图 3 可知 300 nmol/L 地塞米松处理猪脂肪细胞后, *GLUT4* 基因的表达在处理 0.5 h 开始降低, 与对照相比差异显著, 到达 2.0 h 时与对照相比差异极显著。*PPAR γ* 基因 1.0 h 时表达出现下降与对照相比差异显著。而 *OB* 基因和 *SOCS-3* 基因的表达呈现上

升趋势。*SOCS-3* 基因在处理后的 0.5 h 其表达量与对照相比差异显著, 2.0 h 时差异极显著, 并超过对照组 2 倍。

3 讨论

肥胖和 II 型糖尿病已成为严重威胁人类健康的疾病。胰岛素在调控糖代谢和脂代谢方面有重要作用, 本研究发现, 胰岛素可以诱导 *SOCS-3*、*GLUT4* 和 *PPAR γ* 基因的表达。在大量的研究中也证明在 3T3-L1 细胞系中胰岛素激活葡萄糖吸收是通过调控 *GLUT4* 的表达和从其从细胞内到细胞膜转位来实现的^[29]。100 nmol/L 胰岛素处理猪脂肪细胞后 2 h, 其表达量与对照相比差异显著; 在处理 0.5 h 时 *PPAR γ* 基因的表达与对照相比差异显著, 当 2 h 时与对照相比差异极显著; 而有研究表明, 在 3T3-L1 细胞系中研究表明抑制 *PPAR γ* 基因的表达显著的降低了胰岛素刺激的葡萄糖吸收, *GLUT1* 和 *GLUT4* 基因的表达都显著下降^[30]。因此推测胰岛素促进 *GLUT4* 基因的表达可能是通过核转录因子 *PPAR γ* 来实现的。*SOCS-3* 是胰岛素信号通路重要的负反馈调控因子^[24,31]。

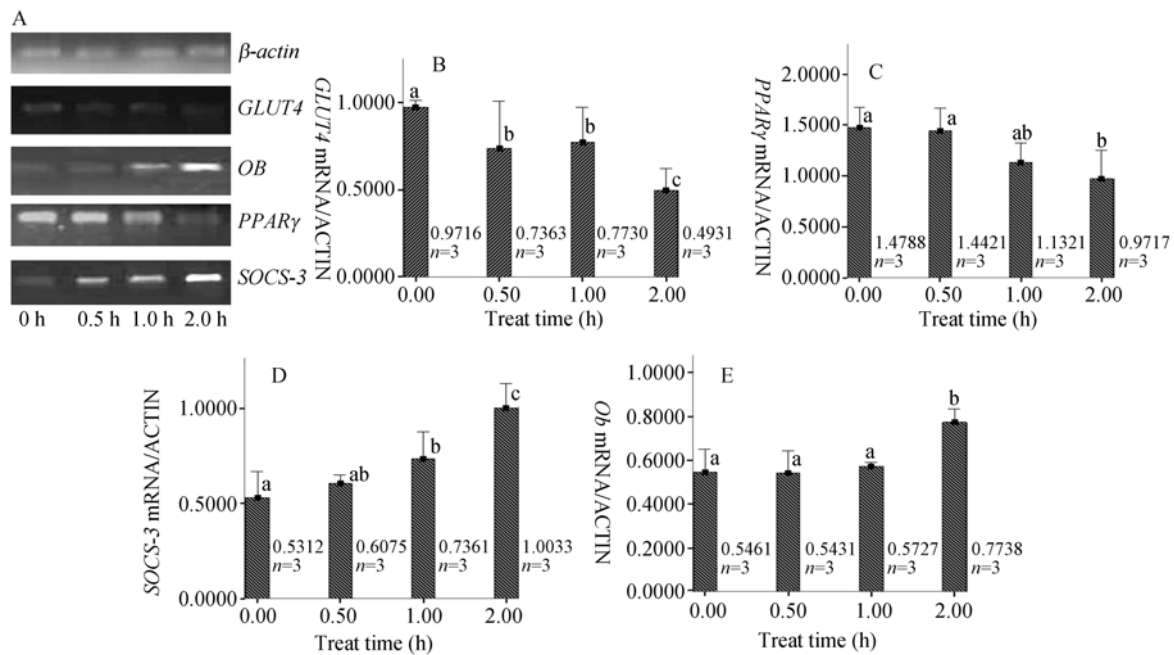


图3 300 nmol/L 地塞米松对相关基因 mRNA 表达水平的影响

Fig. 3 mRNA levels of related genes by dexamethasone 300 nmol/L treated of porcine adipocytes

(A) PCR products (B) *GLUT4* (C) *PPARγ* (D) *SOCS-3* and (E) *OB*. 0.00, 0.50, 1.00 and 2.00 indicated the time insulin + glucose treated, respectively. Averages with different letters have significant difference ($P < 0.05$)

SOCS-3 基因在胰岛素处理 2 h 时显著升高 ($P < 0.05$), 但是同时 *GLUT4* 和 *PPARγ* 基因表达量并未下降。这种 *SOCS-3* 基因表达量上升而胰岛素信号未被抑制, 可能是由于 *SOCS-3* 表达量未达到显著抑制胰岛素信号通路的水平或者是作用时间不够, 有待深入研究。有研究发现胰岛素可以刺激 *OB* 基因的表达^[32,33], 也有研究表明胰岛素直接作用不能增加 *OB* 基因的表达, 除非在葡萄糖或者其它因素的参与下才能促进 *OB* 基因表达^[34]。本研究表明胰岛素处理 2 h 后的猪脂肪细胞 *OB* 基因表达量变化不显著, 但是有增加的趋势。

SOCS-3 是细胞抑制因子家族成员, 它可以结合与胰岛素受体 960 位酪氨酸磷酸化位点, 发生负调控作用, 这种作用可能是通过与 *Stat5B* 竞争性结合产生^[24]。同时, 也有人研究发现 *SOCS-3* 还可以通过泛素化途径降解 *IRS I* 和 *IRS II* 抑制胰岛素信号通路^[35]。本研究中用 300 nmol/L 的地塞米松处理^[20,36]猪脂肪细胞来诱导胰岛素抵抗。发现在地塞米松诱导的胰岛素抵抗状态下, *SOCS-3* 基因表达量显著增高, *GLUT4* 和 *PPARγ* 表达水平下降。而且处理后 0.5 h, *SOCS-3* 基因的表达显著增加, 随后出现了 *GLUT4* 和 *PPARγ* 表达水平下降, 因此, 推测地塞米松诱导

的胰岛素抵抗可能是通过 *SOCS-3* 来实现的。地塞米松处理后在 2 h, *SOCS-3* 基因的表达量是对照的两倍, 而胰岛素处理后其表达量不到对照的 1 倍。因此, 推测 *SOCS-3* 引起胰岛素抵抗需要其表达达到一定的量。由于地塞米松诱导了 *SOCS-3* 的大量表达, 而 *SOCS-3* 又能抑制胰岛素信号通路, 因此, 本研究认为地塞米松诱导胰岛素抵抗不仅仅是通过调节 *GLUT4* 的表达, 而且也通过抑制胰岛素信号通路引起胰岛素抵抗。在地塞米松处理 2 h 以后, *OB* 基因的表达量也显著提高。另研究表明, *Leptin* 可以显著的提高 *SOCS-3* 的表达^[22,23]。因此, 推测在地塞米松诱导胰岛素抵抗时, 引起了 *OB* 基因的表达量上升, 进一步诱导了 *SOCS-3* 的表达, 也加深了胰岛素抵抗的程度。

在猪原代脂肪细胞中胰岛素可以诱导 *GLUT4*、*PPARγ* 和 *SOCS-3* 基因表达水平上升, 但是对 *OB* 基因表达的影响不显著。同时推测胰岛素促进 *GLUT4* 基因的表达可能是通过 *PPARγ* 来实现。胰岛素处理促进 *SOCS-3* 基因的表达, 但是其表达量或者是因为处理时间, 未能引起胰岛素抵抗。而地塞米松处理后, 诱导 *SOCS-3* 基因大量快速表达, 从而引起了胰岛素抵抗。地塞米松诱导胰岛素抵抗不仅

是通过下调 GLUT4 基因的表达, 而且参与了抑制胰岛素信号通路。本研究结果证实, SOCS-3 基因在胰岛素抵抗和 Leptin 抵抗中具有重要的作用, 提示 SOCS-3 可能是消除胰岛素抵抗的一个有效靶基因。

REFERENCES

- [1] Bellinger DA, Merricks EP, Nichols TC. Swine models of type 2 diabetes mellitus: insulin resistance, glucose tolerance, and cardiovascular complications. *ILAR J*, 2006, **47**(3): 243–258.
- [2] Dixon JL, Stoops JD, Parker JL, *et al.* Dyslipidemia and vascular dysfunction in diabetic pigs fed an atherogenic diet. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, **19**(12): 2981–2992.
- [3] Koyama K, Chen G, Lee Y, *et al.* Tissue triglycerides, insulin resistance, and insulin production: implications for hyperinsulinemia of obesity. *Am J Physiol*, 1997, **36**(4): E708–713.
- [4] Arner P. Insulin resistance in type 2 diabetes-role of the adipokines. *Curr Mol Med*, 2005, **5**(3): 333–339.
- [5] Nakagawa T, Ogawa Y, Ebihara K, *et al.* Anti-obesity and anti-diabetic effects of brain-derived neurotrophic factor in rodent models of Leptin resistance. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2003, **27**(5): 557–565.
- [6] Walder K, Lewandowski P, Morton G, *et al.* Leptin resistance in a polygenic, hyperLeptinemic animal model of obesity and NIDDM: *Psammomys obesus*. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1999, **23**(1): 83–89.
- [7] Watson RT, Pessin JE. Intracellular organization of insulin signaling and GLUT4 translocation. *Recent Prog Horm Res*, 2001, **56**(1): 175–193.
- [8] Brun RP, Kim JB, Hu E, *et al.* Adipocyte differentiation: a transcriptional regulatory cascade. *Curr Opin Cell Biol*, 1996, **8**(6): 826–832.
- [9] Chawla A, Lazar MA. Peroxisome proliferator and retinoid signaling pathways co-regulate preadipocyte phenotype and survival. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, **91**(5): 1786–1790.
- [10] Santini E, Fallahi P, Ferrari SM, *et al.* Effect of PPAR- γ activation and inhibition on glucose-stimulated insulin release in INS-1 β cells. *Diabetes*, 2004, **53**(Suppl 3): S79–83.
- [11] Scaglioni S, Verduci E, Salvioni M, *et al.* PPAR- γ 2 Pro12Ala variant, insulin resistance and plasma long-chain polyunsaturated fatty acids in childhood obesity. *Pediatr Res*, 2006, **60**(4): 485–489.
- [12] Mohiti J, Afkhami M, Babaei A. Relation between leptin and insulin in patients with type II diabetes mellitus. *Int J Endocrinol Metab*, 2005, **3**: 121–125.
- [13] Kieffer TJ, Heller RS, Habener JF. Leptin receptors expressed on pancreatic beta-cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996, **224**(2): 522–527.
- [14] Emilsson V, Liu YL, Cawthorne MA, *et al.* Expression of the functional Leptin receptor mRNA in pancreatic islets and direct inhibitory action of Leptin on insulin secretion. *Diabetes*, 1997, **46**(2): 313–316.
- [15] Philippe G, Cammisotto, Ludwik J, *et al.* Mechanisms of Leptin secretion from white adipocytes. Regulation of Leptin secretion from white adipocytes by insulin, glycolytic substrates, and amino acids. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005, **289**: E166–E171.
- [16] Scriba D, Aprath-Husmann I, Blum WF, *et al.* Catecholamines suppress Leptin release from in vitro differentiated subcutaneous human adipocytes in primary culture via β 1- and β 2-adrenergic receptors. *Eur. J. Endocr*, 2000, **143**(3): 439–445.
- [17] Bradley RL, Cheatham B. Regulation of ob gene expression and Leptin secretion by insulin and dexamethasone in rat adipocytes. *Diabetes*, 1999, **48**(2): 272–278.
- [18] Slieker LJ, Sloop KW, Surface PL, *et al.* Regulation of expression of ob mRNA and protein by glucocorticoids and cAMP. *J Biol Chem*, 1996, **271**(10): 5301–5304.
- [19] Garvey WT, Huecksteadt TP, Lima FB, *et al.* Expression of a glucose transporter gene cloned from brain in cellular models of insulin resistance: dexamethasone decreases transporter mRNA in primary cultured adipocytes. *Mol Endocrinol*, 1989, **3**(7): 1132–1141.
- [20] Qi D, An D, Kewalramani G, *et al.* Altered cardiac fatty acid composition and utilization following dexamethasone-induced insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006, **291**(2): E420–7.
- [21] Sakoda H, Ogihara T, Anai M, *et al.* Dexamethasone-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is due to inhibition of glucose transport rather than insulin signal transduction. *Diabetes*, 2000, **49**(10): 1700–1708.
- [22] Rieusset J, Bouzakri K, Chevillotte E, *et al.* Suppressor of cytokine signaling 3 expression and insulin resistance in skeletal muscle of obese and type 2 diabetic patients. *Diabetes*, 2004, **53**(9): 2232–2241.
- [23] Bjorbaek C, El-Haschimi K, Frantz JD, *et al.* The role of SOCS-3 in Leptin signaling and Leptin resistance. *J Biol Chem*, 1999, **274**(42): 30059–30065.
- [24] Emanuelli B, Peraldi P, Filloux C, *et al.* SOCS-3 is an insulin-induced negative regulator of insulin signaling. *J Biol Chem*, 2000, **275**(21): 15985–15991.
- [25] Shi H, Cave B, Inouye K, *et al.* Overexpression of suppressor of cytokine signaling 3 in adipose tissue causes local but not systemic insulin resistance. *Diabetes*, 2006, **55**(3): 699–707.
- [26] Bjorbaek C, Elmquist JK, Frantz JD, *et al.* Identification of SOCS-3 as a potential mediator of central Leptin resistance. *Mol Cell*, 1998, **1**(4): 619–625.
- [27] Perez C, Fernandez-Galaz C, Fernandez-Agullo T, *et al.* Leptin impairs insulin signaling in rat adipocytes. *Diabetes*, 2004, **53**(2): 347–353.
- [28] Kellerer M, Lammers R, Fritsche A, *et al.* Insulin inhibits

- Leptin receptor signaling in HEK293 cells at the level of janus kinase-2: a potential mechanism for hyperinsulinaemia-associated Leptin resistance. *Diabetologia*, 2000, **44**(9): 1125–1132.
- [29] Ikononov OC, Sbrissa D, Dondapati R, *et al.* ArPIKfyve-PIKfyve interaction and role in insulin-regulated GLUT4 translocation and glucose transport in 3T3-L1 adipocytes. *Exp Cell Res*, 2007, **313**(11): 2404–16.
- [30] Liao W, Nguyen MT, Yoshizaki T, *et al.* Suppression of PPAR $\{\gamma\}$ attenuates insulin-stimulated glucose uptake by affecting both GLUT1 and GLUT4 in 3T3-L1 adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007, **293**(1): E219–27.
- [31] Emanuelli B, Peraldi P, Filloux C, *et al.* SOCS-3 inhibits insulin signaling and is up-regulated in response to tumor necrosis factor- α in the adipose tissue of obese mice. *J Biol Chem*, 2001, **276**(51): 47944–47949.
- [32] Lee KN, Jeong IC, Lee SJ, *et al.* Regulation of Leptin gene expression by insulin and growth hormone in mouse adipocytes. *Exp Mol Med*, 2001, **33**(4): 234–239.
- [33] Buyse M, Viengchareun S, Bado A, *et al.* Insulin and glucocorticoids differentially regulate Leptin transcription and secretion in brown adipocytes. *FASEB J*, 2001, **5**(8): 1357–1366.
- [34] Cammisotto PG, Gelinas Y, Deshaies Y, *et al.* Regulation of Leptin secretion from white adipocytes by insulin, glycolytic substrates, and amino acids. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005, **52**(1): E166–71.
- [35] Rui L, Yuan M, Frantz D, *et al.* SOCS-1 and SOCS-3 block insulin signaling by ubiquitin-mediated degradation of IRS1 and IRS2. *J Biol Chem*, 2002, **277**(44): 42394–42398.
- [36] Anil Kumar KL, Marita AR. Troglitazone prevents and reverses dexamethasone induced insulin resistance on glycogen synthesis in 3T3 adipocytes. *Br J Pharmacol*, 2000, **130**(2): 351–358.

科学出版社科学出版中心生命科学分社新书推介

天然杀虫剂——番茄碱杀虫机理的研究

段江燕 著

978-7-03-021276-4 ¥45.00 2008年5月13日出版

本书结合国内外杀虫剂研究概况，系统总结了运用生物化学研究手段对番茄碱的分离纯化、杀虫效果及机理的研究成果。提出了天然杀虫剂植物次生代谢物——番茄碱杀虫的新视点，明确了番茄碱的杀虫效果与钙调蛋白有关，初步判断出番茄碱可能作为钙调蛋白的拮抗剂，通过拮抗钙调蛋白被钙离子激活的位点，影响其与靶酶的结合而发挥作用。这为应用现代化科学技术手段研究新型、无毒害的杀虫剂，特别是利用有生物活性的植物代谢物进行防治病虫害的基础研究和开发，从生物学角度找到一条更有效的途径。

本书可供生物、农林、环境、土壤等领域的科研人员参考，也可以作为综合类院校以及农林院校的本科生、研究生参考书。



2007 中国科学院优博论丛

白春礼 主编

978-7-03-021194-1 ¥85.00 2008年5月30日出版

本书是2007年评选出的50篇中国科学院优秀博士学位论文综述的整理，内容包括数理化、生物、资环、工程等领域的一些最新、最前沿的研究热点，是对这些研究方向的综合论述，涉及的内容比较广泛，而且也比较具有代表性，对于正在攻读博士学位的研究生具有一定的参考意义也可作为相关科研人员了解学科发展的参考资料。



中国木本淀粉植物

谢碧霞 陈训等 编著

978-7-03-021332-7 ¥88.00 2008年5月15日出版

本书是我国第一部关于木本淀粉植物的专著。全书共分木本淀粉植物资源、木本淀粉植物栽培、木本淀粉植物加工三部分，木本淀粉植物资源部分，共收集我国木本淀粉植物有21科242种，对其形态特征、生长习性及其分布，采用图文对照进行较为详细的描述；木本淀粉植物栽培部分，采用总论与各论互补的方式，系统地论述了主要木本淀粉植物的播种育苗、造林抚育、病虫害防治；木本淀粉植物加工部分，阐述了不同种类的木本植物淀粉的理化特性及相应的加工方法，并对木本植物淀粉的深加工技术进行了较为详细的介绍。由于作者在该领域有多年的研究工作经验，全书既融汇了作者的调查研究资料，又系统地介绍了我国的主要研究成果。本书内容注重实践，结构严谨，层次清晰，可读性强。

本书适合从事森林培育和食品开发利用研究、管理、生产和经营的工作人员使用，也可作为高等院校相关专业的教学参考书。

