



鸡胰岛素信号通路的研究进展

娄明^{1,2,3}, 罗昊玉^{1,2,3}, 牟芳^{1,2,3}, 李辉^{1,2,3}, 王宁^{1,2,3*}

(1.农业农村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.东北农业大学动物科学技术学院, 哈尔滨 150030)

摘要: 胰岛素作为机体所必需的激素,在动物糖脂代谢、蛋白合成、生长发育、性状形成等生理过程中发挥重要作用。鸡存在天然的胰岛素抵抗,但其发生机制尚不清楚。本文综述了鸡肝脏、肌肉和脂肪组织胰岛素通路的研究进展,提出了鸡胰岛素信号通路和胰岛素抵抗的未来研究方向,以期深入探究人类胰岛素抵抗以及鸡肉品质遗传改良提供新思路。

关键词: 鸡; 胰岛素信号通路; 胰岛素抵抗; 肝脏; 肌肉; 脂肪组织

中图分类号: S831.2

文献标志码: A

文章编号: 0366-6964(2024)08-3288-09

Advances in the Study of Chicken Insulin Signaling Pathway

LOU Ming^{1,2,3}, LUO Haoyu^{1,2,3}, MU Fang^{1,2,3}, LI Hui^{1,2,3}, WANG Ning^{1,2,3*}

(1. Key Laboratory of Chicken Genetics and Breeding of Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Harbin 150030, China; 2. Key Laboratory of Animal Genetics, Breeding and Reproduction, Education Department of Heilongjiang Province, Harbin 150030, China; 3. College of Animal Science and Technology, Northeast Agricultural University, Harbin 150030, China)

Abstract: Insulin is an essential hormone and plays crucial roles in a variety of biological processes including glucose and lipid metabolism, protein synthesis, growth, development, and trait formation. Chickens have natural insulin resistance, but the cause of chicken insulin resistance is still unknown. This review summarizes the research progress on the insulin signaling pathway in chicken liver, muscle and adipose tissue, and then proposes future research directions in chicken insulin signaling pathway and insulin resistance, with a view to providing new ideas for in-depth exploration of human insulin resistance and genetic improvement of chicken meat quality.

Key words: chicken; insulin signaling pathway; insulin resistance; liver; muscle; adipose tissue

* **Corresponding author:** WANG Ning, E-mail: wangning@neau.edu.cn

胰岛素是一个多功能激素,它能降低机体血糖水平,促进糖原、脂肪和蛋白质合成,此外,它还具有促进细胞生长、增殖以及抑制细胞凋亡的作用^[1]。胰岛素在调控动物生长发育、繁殖以及健康等方面

发挥重要作用。缺乏胰岛素或发生胰岛素抵抗会导致机体代谢异常并诱发多种疾病^[1]。目前人类对哺乳动物胰岛素的功能和作用机制已有了非常深入的了解,并建立了胰岛素抵抗及其相关代谢疾病的多

收稿日期: 2024-01-31

基金项目: 国家自然科学基金(U23A20230)

作者简介: 娄明(1998-),女,黑龙江佳木斯人,博士生,主要从事动物遗传育种与繁殖的研究, E-mail: lou_ming@neau.edu.cn

* 通信作者: 王宁,主要从事动物遗传育种与繁殖的研究, E-mail: wangning@neau.edu.cn

种诊断和治疗方法。

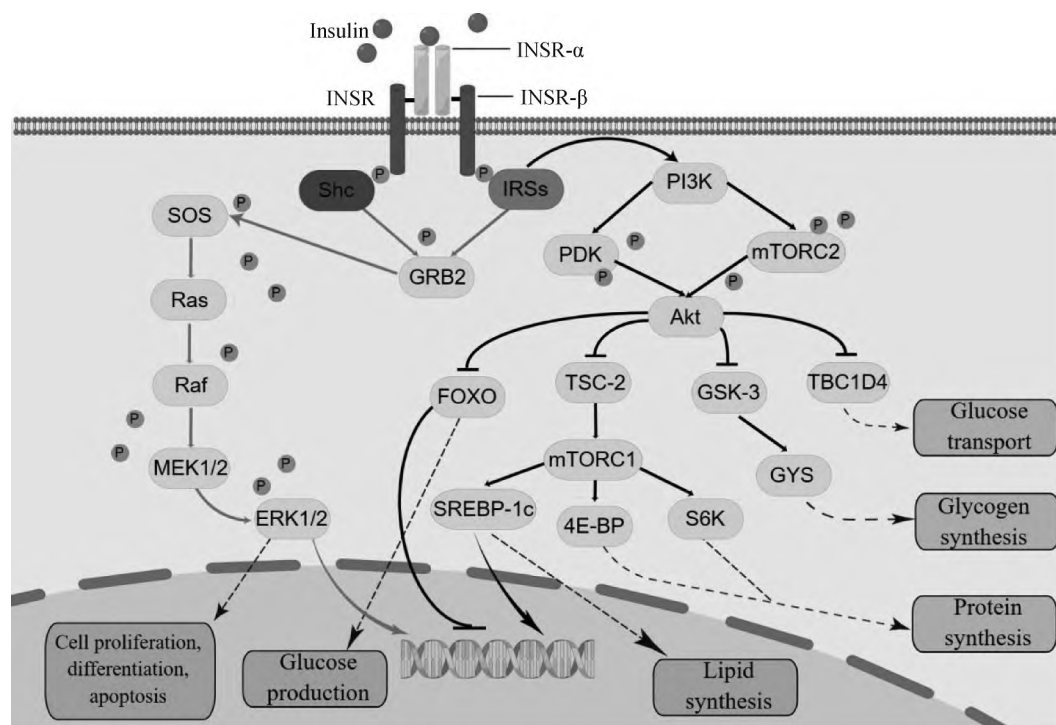
胰岛素能够促进哺乳动物细胞摄取、存储和利用葡萄糖,降低血糖水平^[2]。鸡与哺乳动物的血液胰岛素浓度相近,但鸡的血糖水平却远高于哺乳动物和其他脊椎动物^[3],提示鸡存在着天然的胰岛素抵抗。多位学者通过体内注射外源胰岛素或胰岛素抗血清,比较分析了鸡与哺乳动物之间^[4]以及高、低体重鸡之间^[5]胰岛素靶器官和靶组织(肝脏、肌肉、脂肪等)的胰岛素信号通路活性差异,发现鸡与哺乳动物的胰岛素信号转导通路并不完全相同。

1 哺乳动物胰岛素信号通路

胰岛素由胰腺的胰岛 β 细胞合成。胰岛 β 细胞首先合成前胰岛素原(preproinsulin),经过内质网和高尔基体的加工后,成熟的胰岛素以分泌颗粒的形式储存在 β 细胞的胞质中。当 β 细胞受到刺激,细胞通过胞吐作用将胰岛素释放到毛细血管,最终通过血液循环作用于全身靶组织和靶器官^[6]。其

中,肝脏、肌肉和脂肪组织是胰岛素的主要靶器官。在肝脏中,胰岛素促进糖原合成,增加脂肪生成并降低糖异生^[7];在骨骼肌中,胰岛素增加葡萄糖转运和糖原合成,促进骨骼肌对葡萄糖的利用和储存,同时促进肌肉组织的蛋白质合成^[8];在脂肪组织中,胰岛素促进脂肪组织葡萄糖吸收、脂肪生成,抑制脂肪的分解^[9]。

胰岛素通过与靶细胞的胰岛素受体(INSR)结合发挥作用。胰岛素受体是由2个 α 亚基和2个 β 亚基组成的跨膜蛋白复合体。胰岛素结合 α 亚基的富含半胱氨酸的区域(CR)导致 α 亚基构型变化^[10],从而引起 β 亚基的酪氨酸残基磷酸化和受体酪氨酸蛋白激酶的激活。激活的酪氨酸蛋白激酶招募并磷酸化胞质内的胰岛素受体底物(IRSs)、SHC蛋白、生长因子结合受体蛋白2(GRB2)等蛋白信号分子^[11],进而激活胰岛素信号的两个主要下游通路:磷酸肌醇3激酶(PI3K)/蛋白激酶B(PKB)通路和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路^[12](图1)。



椭圆为胰岛素信号通路中的信号分子,方框为胰岛素信号通路的功能,黑线表示 PI3K 信号通路,灰线表示 MAPK 信号通路。箭头代表激活作用,条形箭头代表抑制作用。本图使用 Figdraw 绘制

The ellipses represent the signaling molecules in insulin signaling pathway, the boxes represent the functions of insulin signaling pathway, the black lines represent the signaling transduction of the PI3K pathway, and the gray lines represent the signaling transduction of the MAPK pathway. Arrows represent activation, and bar-headed arrows represent inhibition. This figure was drawn using Figdraw software online

图1 胰岛素信号通路

Fig.1 Insulin signaling pathway

PI3K 通路主要参与葡萄糖代谢的调节。磷酸化的 IRSs 可以结合并激活 PI3K,活化的 PI3K 则激活下游 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶(PDK)和 mTOR 复合物 2(mTORC2),这两者进一步分别磷酸化 Akt 激酶的苏氨酸(Thr 308)和丝氨酸(Ser 473),并激活 Akt。激活的 Akt 磷酸化糖原合成酶激酶 3(GSK-3)和 FOXO1 等底物,从而实现 PI3K 通路的代谢调节功能^[13]。Akt 抑制 GSK-3 的活性,从而激活糖原合成酶(GYS),导致葡萄糖利用和糖原合成增加^[14]。Akt 也可以抑制结节性硬化蛋白-2(TSC-2)活性,从而激活 mTOR 复合物 1(mTORC1)及其下游靶蛋白核糖体蛋白 S6 激酶(S6K)、真核翻译起始因子 4E 结合蛋白(4E-BP)和甾醇调节元件结合蛋白 1c(SREBP1c),进而促进蛋白质和脂质合成。Akt 同时抑制 RabGAP TBC1 结构域家族成员 4(TBC1D4)活性,调节葡萄糖转运。Akt 也可以通过促进 FOXO 降解以抑制 FOXO 介导的糖异生基因的转录,调节葡萄糖产生^[15]。

MAPK 通路主要通过调节细胞生长相关基因的表达从而促进细胞生长,也参与代谢调控^[15]。磷酸化的 Shc 和/或 IRSs 募集 GRB2 和鸟苷释放蛋白(SOS),并激活 Ras 蛋白和 MAPKK 激酶(Raf),而后引发 MAPK 激酶(MEK1/2)和 MAPK(ERK1/2)被依次磷酸化和激活^[14]。最后激活的 ERK1/2 易位到核内,磷酸化并激活 E-26(ETS)转录因子家族成员、CREB 以及 C/EBP α 等转录因子,从而调控细胞增殖、分化、凋亡、衰老和代谢等^[16]。

胰岛素信号通路异常会导致靶组织胰岛素敏感性降低,从而引发胰岛素抵抗(Insulin resistance, IR)。虽然在胰岛素信号转导过程中任何一个环节发生胰岛素反应的受损都可以被定义为胰岛素抵抗,但临床医学通常将胰岛素对个体葡萄糖代谢作用降低的现象定义为胰岛素抵抗^[17]。

胰岛素抵抗会导致人代谢紊乱,是糖尿病、高血压、血脂紊乱及心脑血管病变等代谢性疾病的核心病理变化^[18]。胰岛素抵抗的根本原因尚未完全阐明,目前已知的胰岛素抵抗发生机制有线粒体功能障碍、炎症、氧化应激、内质网应激等。线粒体功能障碍和胰岛素抵抗关系密切^[19]。巨噬细胞以及促炎介质(包括肿瘤坏死因子 α 和白介素 1β 等)的增加都会导致胰岛素抵抗^[20]。高活性分子如活性氧自由基(ROS)和活性氮自由基(RNS)在细胞内过度积累,细胞就会发生氧化应激,而氧化应激会引起

β 细胞功能障碍、抑制 GLUT4 转录和运输、抑制胰岛素信号分子的表达和激活,最终导致胰岛素抵抗^[21]。蛋白质的过度合成、未折叠或错误折叠的蛋白质在内质网中积累的现象都被称为内质网应激。内质网应激会促进脂肪生成和糖异生、抑制 IRS1 激活,导致胰岛素信号通路活性下降和胰岛素抵抗^[22]。

胰岛素信号通路的信号分子突变也会导致胰岛素抵抗。目前关于胰岛素信号分子突变的研究大多集中在 *INSR* 突变,现已发现 *INSR* 基因的 100 多种突变,这些突变多位于 *INSR* α 亚基与胰岛素的结合区域、 β 亚基的胞内催化域以及前体蛋白的剪切位点,这些突变会导致成熟 *INSR* 蛋白的合成减少、向质膜的转运或再循环受损、与胰岛素结合的亲和力降低或酪氨酸激酶活性降低^[23-25],从而导致胰岛素抵抗。其他胰岛素信号分子突变也与胰岛素抵抗密切相关,研究发现 PI3K 通路中编码 P85 α 的 *PIK3R1* 基因的 Arg649Trp 突变^[26]以及 *Akt2* 的 Arg274His 突变^[27]都对胰岛素信号有显著的抑制作用。全基因组关联分析(GWAS)显示,一些非胰岛素信号分子的基因突变也与胰岛素抵抗相关,这些基因包括 *TCF7L2*、*PPARs*、*FTO*、*KCNJ11* 和 *PTEN* 等^[28-29]。

表观遗传也在胰岛素信号通路的调控和胰岛素抵抗的发生中发挥重要作用。表观全基因组关联分析(EWAS)已经筛选出大量与人胰岛素抵抗相关的 DNA 差异甲基化区域(DMRS),这些 DMRS 包含 *PPARGC1A*、*ABcg1*、*SREBF1*、*ADIPOQ*、*TNFA*、*FKBP5*、*INSR* 和 *SLC2A4* 等胰岛素信号通路的信号分子基因和胰岛素反应基因,这些基因的甲基化已被证实与二型糖尿病风险相关^[30]。此外,大量研究已证实,非编码 RNA(ncRNA)能通过调控胰岛素信号分子的表达和活性等诱发胰岛素抵抗的发生^[31-32]。

2 鸡胰岛素信号通路

鸡与人血液胰岛素浓度相近,但鸡的血糖浓度($2\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$)约是正常人的 1.7~2.5 倍^[33]。鸡具有高血糖,但并没有高血糖的临床症状。有研究发现,鸡血清中存在一些重要代谢产物,如 DL-精氨酸和牛磺酸等,这些代谢物能抑制鸡体内晚期糖基化终产物(AGEs)的水平,推测这些代谢物降低了鸡高血糖的不良反应^[34]。此外,研究显示,鸡对哺乳动

物来源的胰岛素具有一定的抵抗力^[35]。目前普遍认为鸡存在天然的胰岛素抵抗,推测胰岛素抵抗可能会使鸡避免高血糖所致的组织氧化损伤^[36]。

虽然鸡存在胰岛素抵抗,但是注射胰岛素抗血清可快速提升自由采食鸡个体的血糖水平^[37],这说明鸡的血糖还是受到胰岛素的调控。鸡的胰岛素敏感性似乎还存在发育阶段性。有研究报道,肉鸡从4周龄到12周龄血浆胰岛素水平逐渐降低^[38]。Chou和Scanes^[39]采用葡萄糖钳夹法检测发现,与幼龄(6~8周龄)白来航公鸡相比,同品系成年公鸡的胰岛素敏感更高。另外,不同鸡品系的胰岛素敏感性也存在差异,研究发现21日龄丝羽乌骨鸡和海兰蛋鸡的胰岛素敏感性高于AA肉鸡^[40];5日龄重型鸡的胰岛素敏感性高于轻型鸡^[41]。不同羽色鸡的胰岛素水平也存在显著差异,研究发现1周龄儋州黑羽公鸡血清胰岛素水平显著高于麻羽公鸡^[42]。

鸡和人胰岛素受体具有相似酪氨酸激酶活性^[43]。由于外显子11的选择性剪接,人INSR基因编码INSR-A和INSR-B两种INSR蛋白亚型,这两个蛋白亚型的相对无序插入结构域(α CT)长度不同,两者在胰岛素信号转导和功能上也存在差异^[44]。本实验室及其他实验室的研究都显示,与哺乳动物INSR基因不同,鸡INSR基因外显子11不存在选择性剪接^[45-46],因此鸡只有INSR-A蛋白亚型,不存在INSR-B亚型。INSR-B亚型的缺失可能是造成鸡与哺乳动物胰岛素信号通路活性差异的原因之一。

胰岛素通过介导葡萄糖转运蛋白(GLUT)易位调控葡萄糖的摄取^[47],哺乳动物拥有14个GLUT家族蛋白,其中GLUT4是哺乳动物维持机体葡萄糖稳态的一个重要转运蛋白,但鸡缺失编码GLUT4的SLC2A4基因^[48],不过这不一定是鸡高血糖的原因,因为鸡体内依旧存在胰岛素响应葡萄糖转运机制。目前研究显示,鸡存在人SLC2A1、SLC2A2、SLC2A3、SLC2A5、SLC2A8、SLC2A9和SLC2A12的同源基因,并且这些基因的表达在鸡体内有明显的组织特异性^[49-50],其中SLC2A2和SLC2A9 mRNA在鸡肝脏中表达量最高^[5]。哺乳动物GLUT2广泛介导葡萄糖、半乳糖和果糖的转运,并在维持肝细胞的葡萄糖摄取中发挥着重要作用^[51-52],而GLUT9在哺乳动物肝脏和肾脏中含量最高,主要负责尿酸的转运^[53]。GLUT12是鸡肌肉

组织胰岛素敏感型葡萄糖转运蛋白^[49];GLUT12同样存在于哺乳动物的胰岛素敏感组织(如骨骼肌和脂肪组织)中,GLUT12在维持骨骼肌葡萄糖摄取中发挥与GLUT4同等重要的作用^[54]。相较于其他葡萄糖转运蛋白,GLUT1是鸡脂肪组织胰岛素反应最敏感的葡萄糖转运蛋白^[55],但GLUT1在哺乳动物中一般负责中枢神经系统的葡萄糖摄取^[56]。从这些研究结果可以看出,鸡与哺乳动物葡萄糖转运的胰岛素调控机制存在差异。

2.1 鸡肝脏的胰岛素信号通路

胰岛素信号通路的磷酸化检测发现,注射外源胰岛素能激活鸡肝脏的胰岛素通路信号分子(INSR、IRS-1、Shc、PI3K)^[4],且呈现剂量依赖性;而注射胰岛素抗血清则会抑制鸡肝脏胰岛素信号通路(INSR、IRS-1、PI3K、Akt、GSK3、ERK2、核糖体蛋白S6)的活性,同时肝脏脂质和葡萄糖代谢相关基因的表达也呈现明显的胰岛素依赖性,其中PPAR γ 、SREBP1、THRSP α 、D2-脱碘酶、葡萄糖激酶(GK)和脂肪酸合成酶(FASN)表达降低,而D3-脱碘酶和IGFBP1表达增加^[57]。这些结果与哺乳动物研究结果相似,表明鸡肝脏胰岛素信号转导通路是正常的。

2.2 鸡肌肉的胰岛素信号通路

Duchêne等^[58]研究发现,与肝脏组织不同,注射外源胰岛素后,鸡肌肉内未见INSR、IRS-1和PI3K的激活(酪氨酸磷酸化),但却发现Akt及其下游通路被激活。与此相一致,Dupont等^[57]发现注射胰岛素抗血清并不能引起鸡肌肉组织INSR、IRS-1和PI3K磷酸化水平的显著变化,但胰岛素通路下游信号分子(Shc、Akt、GSK3、ERK2、S6K1、核糖体蛋白S6)的磷酸化水平降低。有研究在经胰岛素处理的鸡成肌细胞中添加MAPK通路抑制剂U0126,结果发现U0126同时抑制鸡成肌细胞中PI3K信号通路下游信号分子S6K1的活性,提示MAPK信号通路参与调控PI3K信号通路下游信号的激活^[59]。比较研究发现,在基础状态下鸡肌肉组织的PI3K活性约为大鼠的30倍^[4]。磷酸酶和张力蛋白同源物(PTEN)是PI3K信号通路的抑制剂,在鸡肌肉生长发育过程中PTEN蛋白的表达量及活性都显著降低^[60-61],由此可以推测,PTEN的低表达可能是鸡肌肉具有高PI3K活性的原因。哺乳动物的PI3K等丝氨酸/苏氨酸激酶可以磷酸化INSR和IRS-1的丝氨酸残基,并同时抑制它们的活

性及其下游信号通路的活性^[62]。

综合这些数据可以看出,与哺乳动物不同,胰岛素并不激活鸡肌肉组织 PI3K 及其上游信号通路,但却能激活其下游信号通路。注射胰岛素可显著提高鸡肌肉组织中胰岛素下游信号分子 S6K1 以及核糖体蛋白 S6 的活性^[63-64],同时提高 IRS-1 丝氨酸残基磷酸化水平^[58]。鸡肌肉组织的高 PI3K 活性可能负反馈抑制胰岛素信号通路的上游信号,使得肌肉胰岛素信号通路上游信号分子处于失活状态,从而导致鸡肌肉组织的胰岛素抵抗。未来有必要验证这一推测。

2.3 鸡脂肪组织的胰岛素信号通路

目前胰岛素在鸡脂肪组织中的功能和作用机制尚不明确。研究发现,注射胰岛素抗血清并不影响鸡脂肪组织胰岛素通路的上游信号分子(INSR、IRS-1 和 Shc)和下游信号分子(Akt、S6K1、核糖体蛋白 S6、AMPK、ERK2 和 P38)的活性,这些结果表明,与哺乳动物脂肪组织不同,鸡脂肪组织存在胰岛素抵抗。鸡脂肪组织的胰岛素抵抗可能是由于鸡脂肪组织 INSR 和 IRS-1 的蛋白表达量较低造成的^[65]。此外,还可能是由于鸡基因组缺失一些脂肪细胞因子基因造成的。脂肪组织能分泌多种脂肪细胞因子,其中一些脂肪细胞因子能够调节胰岛素信号通路的活性。基因组学研究显示,与哺乳动物相比,鸡基因组缺失 3 个已知抑制胰岛素敏感性的脂肪因子基因(抵抗素、肿瘤坏死因子 α 和纤溶酶原激活物抑制剂 1)和一个已知增强胰岛素敏感性的脂肪因子(网膜素)^[66]。

鸡脂肪组织的转录组学分析显示,注射胰岛素抗血清和禁食处理所影响的信号转导、葡萄糖代谢和脂质生成相关基因存在许多重叠,而且这些重叠基因的表达趋势相似。然而脂肪组织代谢组学分析显示,相较于禁食处理,注射胰岛素抗血清后,鸡脂肪组织丙氨酸、精氨酸、天冬氨酸等氨基酸水平显著升高^[67],这提示胰岛素对鸡脂肪组织氨基酸代谢有特殊调控。研究发现,注射外源胰岛素会增加鸡脂肪组织中糖原合成关键基因 *PPP1R3C*(蛋白磷酸酶 1 调节亚基 3C)mRNA 表达,胰岛素可能会促进鸡脂肪组织中葡萄糖转运^[68]。但其他研究表明,注射胰岛素并不能显著增加鸡脂肪组织葡萄糖吸收^[69],因此,也有研究者认为胰岛素不是鸡脂肪组织葡萄糖代谢的关键调节因子。与脂肪组织研究结果不同,在体外培养的鸡原代脂肪细胞中,添加外源

胰岛素会增加 Akt 磷酸化、GLUT1 蛋白水平^[70]以及葡萄糖的摄取^[71],表明体外培养的脂肪细胞具有胰岛素敏感性。目前鸡脂肪组织和脂肪细胞的研究结果不一致的原因还不清楚,这有待今后进一步研究。

3 展望

从目前的研究看,鸡和哺乳动物肝脏的胰岛素信号通路的功能和作用机制相似,但鸡脂肪和肌肉组织呈现明显的胰岛素抵抗。鸡发生胰岛素抵抗的原因还不清楚,为揭示鸡胰岛素抵抗发生的原因,未来有必要从如下几个方面开展鸡脂肪和肌肉组织的胰岛素信号通路和胰岛素抵抗研究。

INSR 是胰岛素信号传导的关键信号分子。最新研究发现,INSR 除了定位于细胞膜作为胰岛素受体激活胰岛素信号通路外,还可进入细胞核,作为转录因子直接调控胰岛素相关功能靶基因的转录。研究发现,与野生鼠相比,肥胖(ob/ob)小鼠肝脏染色质结合的 INSR 水平显著降低^[72]。未来除了系统解析鸡胰岛素信号通路的信号分子,还需要利用 ChIP-seq 等高通量分析技术,开展 INSR 靶基因的鉴定和功能分析。目前鸡 INSR 的基因组结构以及 INSR 表达调控机制尚不清楚,下一步需要开展鸡 INSR 的基因组结构、转录异构体和蛋白质异构体分析,以及鸡 INSR 的遗传调控和表观遗传调控机制研究,确定 INSR 是否与鸡胰岛素抵抗有关。哺乳动物 INSR 前体的切割^[73]、INSR 蛋白的内吞作用^[74]以及 INSR 蛋白的降解^[75]都会影响胰岛素敏感性,然而目前鸡这方面的研究还是空白,未来有必要开展这方面的研究。除了 INSR 外,其他胰岛素通路信号分子也可能与鸡胰岛素抵抗有关,未来可采用基因组重测序、转录组测序、蛋白质组测序、蛋白翻译后修饰以及表观组测序等技术,系统分析鸡与哺乳动物胰岛素信号分子的遗传和表观遗传差异,探索鸡发生胰岛素抵抗的原因。

目前转录组分析发现,胰岛素抗血清注射组和对对照组(正常饲喂组)鸡的肝脏和肌肉分别存在 1 573 和 1 225 个差异表达基因,其中只有 42 个差异表达基因与哺乳动物的能量消耗、代谢调节以及胰岛素抵抗有关,而其余的大部分差异表达基因与目前已知的胰岛素信号通路的关系还不清楚^[76]。此外,哺乳动物的最新研究显示,胰岛素抵抗的发生并不是单纯的经典胰岛素信号通路信号转导异常,更可能是产生了新的胰岛素信号转导通路^[77]。未来

可以开展多组学联合分析来系统解析鸡胰岛素信号通路,鉴定鸡胰岛素信号通路分支路线、胰岛素信号分子以及胰岛素反应基因。

鸡作为一个重要的模式动物和经济动物,开展鸡胰岛素信号通路和胰岛素抵抗研究将为人类胰岛素抵抗的研究提供参考。胰岛素在畜禽生长、发育和繁殖中发挥重要作用^[78],蛋鸡和雄性肉鸡的个体增重与血清胰岛素水平存在显著正相关^[79]。胰岛素在促进鸡原始生殖细胞(PGCs)增殖和抑制细胞凋亡中也发挥重要调控作用^[80]。本实验室前期的肉鸡血清生化指标分析发现,高脂系肉鸡血清中胰岛素含量显著高于低脂系,高脂鸡血清葡萄糖水平显著低于低脂鸡^[81],提示胰岛素信号通路在肉鸡脂肪沉积中发挥着重要作用。深入研究鸡胰岛素信号通路和胰岛素抵抗,将为揭示肉鸡脂肪生长发育和脂肪性状形成的分子机制奠定基础,并将为控制鸡脂肪过度沉积以及鸡肉品质的遗传改良提供理论依据。

参考文献(References):

- [1] MAYER J P, ZHANG F M, DIMARCHI R D. Insulin structure and function[J]. *Biopolymers*, 2007, 88(5): 687-713.
- [2] LETO D, SALTIEL A R. Regulation of glucose transport by insulin; traffic control of GLUT4[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(6): 383-396.
- [3] HAZELWOOD R L. Carbohydrate metabolism[M]// STURKIE P D. *Avian Physiology*. New York: Springer, 1986: 303-325.
- [4] DUPONT J, DAGOU C, DEROUET M, et al. Early steps of insulin receptor signaling in chicken and rat; apparent refractoriness in chicken muscle[J]. *Domest Anim Endocrinol*, 2004, 26(2): 127-142.
- [5] ZHANG W, SUMNERS L H, SIEGEL P B, et al. Quantity of glucose transporter and appetite-associated factor mRNA in various tissues after insulin injection in chickens selected for low or high body weight[J]. *Physiol Genomics*, 2013, 45(22): 1084-1094.
- [6] TOKARZ V L, MACDONALD P E, KLIP A. The cell biology of systemic insulin function[J]. *J Cell Biol*, 2018, 217(7): 2273-2289.
- [7] 孙钰杰, 谢雪梅, 张 劼, 等. 肝脏胰岛素抵抗相关机制研究进展[J]. *中华实验外科杂志*, 2020, 37(4): 776-780.
- SUN Y J, XIE X M, ZHANG J, et al. Research progress of the mechanisms on hepatic insulin resistance[J]. *Chinese Journal of Experimental Surgery*, 2020, 37(4): 776-780. (in Chinese)
- [8] LIM S, DEEVER J W, ROSA-CALDWELL M E, et al. Muscle miR-16 deletion results in impaired insulin sensitivity and contractile function in a sex-dependent manner[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2022, 322(3): E278-E292.
- [9] KERR A G, ANDERSSON D P, DAHLMAN I, et al. Adipose insulin resistance associates with dyslipidemia independent of liver resistance and involves early hormone signaling[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023, 43(6): 1054-1065.
- [10] YIP C C, HSU H, PATEL R G, et al. Localization of the insulin-binding site to the cysteine-rich region of the insulin receptor α -subunit[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1988, 157(1): 321-329.
- [11] KISELYOV V V, VERSTEYHE S, GAUGUIN L, et al. Harmonic oscillator model of the insulin and IGF1 receptors' allosteric binding and activation[J]. *Mol Syst Biol*, 2009, 5(1): 243.
- [12] TESSERAUD S, MÉTAYER S, DUCHÊNE S, et al. Regulation of protein metabolism by insulin; value of different approaches and animal models[J]. *Domest Anim Endocrinol*, 2007, 33(2): 123-142.
- [13] MANNING B D, TOKER A. AKT/PKB signaling: navigating the network[J]. *Cell*, 2017, 169(3): 381-405.
- [14] SIDDLE K. Signalling by insulin and IGF receptors: supporting acts and new players[J]. *J Mol Endocrinol*, 2011, 47(1): R1-R10.
- [15] HAEUSLER R A, MCGRAW T E, ACCILI D. Biochemical and cellular properties of insulin receptor signalling[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(1): 31-44.
- [16] TABIBZADEH S. Signaling pathways and effectors of aging[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2021, 26(1): 50-96.
- [17] BARAZZONI R, CAPPELLARI G G, RAGNI M, et al. Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations[J]. *Eat Weight Disord*, 2018, 23(2): 149-157.
- [18] ZHAO X F, AN X D, YANG C Q, et al. The crucial role and mechanism of insulin resistance in metabolic disease[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1149239.

- [19] TAKANO C, OGAWA E, HAYAKAWA S. Insulin resistance in mitochondrial diabetes [J]. *Biomolecules*, 2023, 13(1):126.
- [20] GROEGER M, MATSUO K, ARASH E H, et al. Modeling and therapeutic targeting of inflammation-induced hepatic insulin resistance using human iPSC-derived hepatocytes and macrophages [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):3902.
- [21] YARIBEYGI H, SATHYAPALAN T, ATKIN S L, et al. Molecular mechanisms linking oxidative stress and diabetes mellitus [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:8609213.
- [22] FLAMMENT M, HAJDUCH E, FERRÉ P, et al. New insights into ER stress-induced insulin resistance [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2012, 23(8):381-390.
- [23] TAKAHASHI I, YAMADA Y, KADOWAKI H, et al. Phenotypical variety of insulin resistance in a family with a novel mutation of the insulin receptor gene [J]. *Endocr J*, 2010, 57(6):509-516.
- [24] ARDON O, PROCTER M, TVRDIK T, et al. Sequencing analysis of insulin receptor defects and detection of two novel mutations in *INSR* gene [J]. *Mol Genet Metab Rep*, 2014, 1:71-84.
- [25] PANKOV Y A. Major gene mutations associated with obesity and diabetes mellitus [J]. *Mol Biol (Mosk)*, 2013, 47(1):38-44.
- [26] WINNAY J N, SOLHEIM M H, DIRICE E, et al. PI3-kinase mutation linked to insulin and growth factor resistance *in vivo* [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(4):1401-1412.
- [27] GEORGE S, ROCHFORD J J, WOLFRUM C, et al. A family with severe insulin resistance and diabetes due to a mutation in *AKT2* [J]. *Science*, 2004, 304(5675):1325-1328.
- [28] FANG X Y, MIAO R Y, WEI J H, et al. Advances in multi-omics study of biomarkers of glycolipid metabolism disorder [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2022, 20:5935-5951.
- [29] DOWNIE C G, DIMOS S F, BIEN S A, et al. Multi-ethnic GWAS and fine-mapping of glycaemic traits identify novel loci in the PAGE Study [J]. *Diabetologia*, 2022, 65(3):477-489.
- [30] ANDRADE S, MORAIS T, SANDOVICI I, et al. Adipose tissue epigenetic profile in obesity-related dysglycemia—a systematic review [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12:681649.
- [31] ZHANG Y, LU J, ZHONG Y J, et al. Methyl ferulic acid ameliorates alcohol-induced hepatic insulin resistance via miR-378b-mediated activation of PI3K-AKT pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 145:112462.
- [32] 冯晓帆, 贾连群, 丛培玮, 等. 归脾汤对沉默 LncRNA MALAT1 大鼠下丘脑胰岛素信号通路的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(8):1884-1889.
- FENG X F, JIA L Q, CONG P W, et al. Effect of Guipi Decoction on hypothalamic insulin signaling pathway in rats silencing LncRNA MALAT1 [J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2023, 43(8):1884-1889. (in Chinese)
- [33] SIMON J. Chicken as a useful species for the comprehension of insulin action [J]. *Crit Rev Poultry Biol*, 1989, 2:121-148.
- [34] HU X, LIU X M, GUO Y J, et al. Effects of chicken serum metabolite treatment on the blood glucose control and inflammatory response in streptozotocin-induced type 2 diabetes mellitus rats [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(1):523.
- [35] AKIBA Y, CHIDA Y, TAKAHASHI T, et al. Persistent hypoglycemia induced by continuous insulin infusion in broiler chickens [J]. *Br Poult Sci*, 1999, 40(5):701-705.
- [36] SWEAZEA K L, BRAUN E J. Glucose transport by English sparrow (*Passer domesticus*) skeletal muscle: have we been chirping up the wrong tree? [J]. *J Exp Zool A Comp Exp Biol*, 2005, 303A(2):143-153.
- [37] SIMON J, DEROUET M, GESPACH C. An anti-insulin serum, but not a glucagon antagonist, alters glycemia in fed chickens [J]. *Horm Metab Res*, 2000, 32(4):139-141.
- [38] VASILATOS-YOUNKEN R. Age-related changes in tissue metabolic rates and sensitivity to insulin in the chicken [J]. *Poult Sci*, 1986, 65(7):1391-1399.
- [39] CHOU H F, SCANES C G. Influence of age, strain, and β -adrenergic agonist on insulin sensitivity in chicks as determined by an adaptation of the euglycemic clamp technique [J]. *Poult Sci*, 1988, 67(3):470-475.
- [40] 王焕杰, 杜鹏飞, 张吉昌, 等. 注射胰岛素对不同品种鸡血糖浓度和采食情况的影响 [J]. *动物营养学报*, 2020, 32(5):2164-2175.
- WANG H J, DU P F, ZHANG J C, et al. Effects of insulin injection on blood glucose concentration and feeding status of different breed chickens [J]. *Chinese Journal of Animal Nutrition*, 2020, 32(5):2164-2175. (in Chinese)

- [41] 吕 玲.重体型鸡在生长早期对外源胰岛素更加敏感[J].中国家禽,2014,36(17):64.
LV L. High weight chickens are more sensitive to exogenous insulin in early growth stages[J]. *China Poultry*, 2014, 36(17): 64. (in Chinese)
- [42] 刘 玮,侯冠戎,曹 婷,等.不同羽色儋州鸡鸡肉营养成分和血清激素含量的测定分析[J].黑龙江畜牧兽医,2021(1): 51-54,58.
LIU Y, HOU G Y, CAO T, et al. Determination and analysis of nutritional components and serum hormone content of Danzhou chicken with different feather colors[J]. *Heilongjiang Animal Science and Veterinary Medicine*, 2021 (1): 51-54, 58. (in Chinese)
- [43] KATO H, OKUBO Y, MATSUMURA Y, et al. The tyrosine kinase activity of the chicken insulin receptor is similar to that of the human insulin receptor[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2000, 64(4): 903-906.
- [44] BELFIORE A, MALAGUARNERA R, VELLA V, et al. Insulin receptor isoforms in physiology and disease: an updated view[J]. *Endocr Rev*, 2017, 38(5): 379-431.
- [45] HERNÁNDEZ-SÁNCHEZ C, MANSILLA A, DE PABLO F, et al. Evolution of the insulin receptor family and receptor isoform expression in vertebrates[J]. *Mol Biol Evol*, 2008, 25(6): 1043-1053.
- [46] MARTÍNEZ-CAMPOS E, HERNÁNDEZ-SANMIGUEL E, LÓPEZ-SÁNCHEZ C, et al. Alternative splicing variants of proinsulin mRNA and the effects of excess proinsulin on cardiac morphogenesis[J]. *FEBS Lett*, 2013, 587(14): 2272-2277.
- [47] JALDIN-FINCATI J R, PAVAROTTI M, FRENDO-CUMBO S, et al. Update on GLUT4 vesicle traffic: a cornerstone of insulin action[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2017, 28(8): 597-611.
- [48] SEKI Y, SATO K, KONO T, et al. Broiler chickens (Ross strain) lack insulin-responsive glucose transporter GLUT4 and have GLUT8 cDNA [J]. *Gen Comp Endocrinol*, 2003, 133(1): 80-87.
- [49] COUDERT E, PASCAL G, DUPONT J, et al. Phylogenesis and biological characterization of a new glucose transporter in the chicken (*Gallus gallus*), GLUT12[J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0139517.
- [50] International Chicken Genome Sequencing Consortium. Sequence and comparative analysis of the chicken genome provide unique perspectives on vertebrate evolution[J]. *Nature*, 2004, 432(7018): 695-716.
- [51] LETURQUE A, BROU-LAROCHE E, LE GALL M. GLUT2 mutations, translocation, and receptor function in diet sugar managing[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 296(5): E985-E992.
- [52] CHEN Y, LI Q, ZHAO S W, et al. Berberine protects mice against type 2 diabetes by promoting PPAR γ -FGF21-GLUT2-regulated insulin sensitivity and glucose/lipid homeostasis [J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 218: 115928.
- [53] ANZAI N, ICHIDA K, JUTABHA P, et al. Plasma urate level is directly regulated by a voltage-driven urate efflux transporter URATv 1 (SLC2A9) in humans[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(40): 26834-26838.
- [54] BARRETT M R, DAVIS M S. Conditioning-induced expression of novel glucose transporters in canine skeletal muscle homogenate[J]. *PLoS One*, 2023, 18(5): e0285424.
- [55] KONO T, NISHIDA M, NISHIKI Y, et al. Characterisation of glucose transporter (GLUT) gene expression in broiler chickens[J]. *Br Poult Sci*, 2005, 46(4): 510-515.
- [56] SAJADI E, SAJEDIANFARD J, HOSSEINZADEH S, et al. Effect of insulin and cinnamon extract on spatial memory and gene expression of GLUT1, 3, and 4 in streptozotocin-induced Alzheimer's model in rats[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2023, 26(6): 680-687.
- [57] DUPONT J, TESSERAUD S, DEROUET M, et al. Insulin immuno-neutralization in chicken: effects on insulin signaling and gene expression in liver and muscle[J]. *J Endocrinol*, 2008, 197(3): 531-542.
- [58] DUCHÈNE S, MÉTAYER S, AUDOUIN E, et al. Refeeding and insulin activate the AKT/p70S6 kinase pathway without affecting IRS1 tyrosine phosphorylation in chicken muscle[J]. *Domest Anim Endocrinol*, 2008, 34(1): 1-13.
- [59] DUCHÈNE S, AUDOUIN E, CROCHET S, et al. Involvement of the ERK1/2 MAPK pathway in insulin-induced S6K1 activation in avian cells [J]. *Domest Anim Endocrinol*, 2008, 34(1): 63-73.
- [60] VAUDIN P, DUPONT J, DUCHÈNE S, et al. Phosphatase PTEN in chicken muscle is regulated during ontogenesis [J]. *Domest Anim Endocrinol*, 2006, 31(2): 123-140.
- [61] YU Y, LI L L, SUN R, et al. Tissue distribution and developmental changes of PTEN in the immune organs of chicken and effect of IBDV infection on it [J]. *Poult Sci*, 2021, 100(9): 101356.

- [62] GREENE M W, SAKAUE H, WANG L H, et al. Modulation of insulin-stimulated degradation of human insulin receptor substrate-1 by Serine 312 phosphorylation[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278 (10): 8199-8211.
- [63] BIGOT K, TAOUIS M, PICARD M, et al. Early post-hatching starvation delays p70 S6 kinase activation in the muscle of neonatal chicks[J]. *Br J Nutr*, 2003, 90 (6): 1023-1029.
- [64] KARINE B, MOHAMMED T, SOPHIE T. Refeeding and insulin regulate S6K1 activity in chicken skeletal muscles[J]. *J Nutr*, 2003, 133(2): 369-373.
- [65] DUPONT J, MÉTAYER-COUSTARD S, JI B, et al. Characterization of major elements of insulin signaling cascade in chicken adipose tissue; apparent insulin refractoriness[J]. *Gen Comp Endocrinol*, 2012, 176 (1): 86-93.
- [66] ĐAKOVIĆ N, TÉRÉZOL M, PITEL F, et al. The loss of adipokine genes in the chicken genome and implications for insulin metabolism [J]. *Mol Biol Evol*, 2014, 31(10): 2637-2646.
- [67] JI B, ERNEST B, GOODING J R, et al. Transcriptomic and metabolomic profiling of chicken adipose tissue in response to insulin neutralization and fasting[J]. *BMC Genomics*, 2012, 13: 441.
- [68] 高林歌, 邵冰豪, 朱星浩, 等. 外源胰岛素和能量限饲对鸡 PPP1R3C 表达的效应[J]. *畜牧兽医学报*, 2021, 52(9): 2500-2509.
- GAO L G, SHAO B H, ZHU X H, et al. Effects of exogenous insulin and energy restriction on PPP1R3C expression in chicken[J]. *Acta Veterinaria et Zootechnica Sinica*, 2021, 52(9): 2500-2509. (in Chinese)
- [69] TOKUSHIMA Y, TAKAHASHI K, SATO K, et al. Glucose uptake *in vivo* in skeletal muscles of insulin-injected chicks[J]. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*, 2005, 141(1): 43-48.
- [70] SHIMAMOTO S, NAKASHIMA K, KAMIMURA R, et al. Insulin acutely increases glucose transporter 1 on plasma membranes and glucose uptake in an AKT-dependent manner in chicken adipocytes [J]. *Gen Comp Endocrinol*, 2019, 283: 113232.
- [71] RUDAS P, SCANES C G. Influences of growth hormone on glucose uptake by avian adipose tissue [J]. *Poult Sci*, 1983, 62(9): 1838-1845.
- [72] HANCOCK M L, MEYER R C, MISTRY M, et al. Insulin receptor associates with promoters genome-wide and regulates gene expression[J]. *Cell*, 2019, 177 (3): 722-736.e22.
- [73] ZHANG X, QU Y Y, LIU L, et al. Homocysteine inhibits pro-insulin receptor cleavage and causes insulin resistance via protein cysteine-homocysteinylation [J]. *Cell Rep*, 2021, 37(2): 109821.
- [74] HALL C, YU H T, CHOI E. Insulin receptor endocytosis in the pathophysiology of insulin resistance[J]. *Exp Mol Med*, 2020, 52(6): 911-920.
- [75] LIU X F, WANG K, HOU S C, et al. Insulin induces insulin receptor degradation in the liver through EphB4[J]. *Nat Metab*, 2022, 4(9): 1202-1213.
- [76] SIMON J, MILENKOVIC D, GODET E, et al. Insulin immuno-neutralization in fed chickens; effects on liver and muscle transcriptome [J]. *Physiol Genomics*, 2012, 44(5): 283-292.
- [77] FAZAKERLEY D J, VAN GERWEN J, COOKE K C, et al. Phosphoproteomics reveals rewiring of the insulin signaling network and multi-nodal defects in insulin resistance[J]. *Nat Commun* 2023, 14(1): 923.
- [78] 孙智媛, 谷雪玲, 范志勇. 胰岛素抵抗机制及其营养干预作用研究[J]. *家畜生态学报*, 2021, 42(1): 1-6.
- SUN Z Y, GU X L, FAN Z Y. The mechanism of insulin resistance and its nutritional intervention[J]. *Acta Ecologiae Animalis Domastici*, 2021, 42(1): 1-6. (in Chinese)
- [79] 马虹, 张根华, 赵茹茜, 等. 10 日龄肉鸡和蛋鸡血清甲状腺激素和胰岛素水平的比较[J]. *中国应用生理学杂志*, 1997, 13(3): 271-274.
- MA H, ZHANG G H, ZHAO R Q, et al. Comparison of serum thyroid hormone and insulin levels in 10-day-old broilers and laying hens[J]. *Chinese Journal of Applied Physiology*, 1997, 13 (3): 271-274. (in Chinese)
- [80] YE L, LIU X, JIN K, et al. Effects of insulin on proliferation, apoptosis, and ferroptosis in primordial germ cells via PI3K-AKT-mTOR signaling pathway [J]. *Genes (Basel)*, 2023, 14(10): 1975.
- [81] 董佳强. 肉鸡高、低脂系血液生化指标的比较研究[D]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2015.
- DONG J Q. Comparative study of blood biochemical indexes between fat and lean lines of broiler [D]. Harbin: Northeast Agricultural University, 2015. (in Chinese)

(编辑 郭云雁)