

激素调控乳蛋白合成的作用及其分子机制

文 静^{1,2}, 卜登攀¹, 王建发², 孙 鹏¹

(1. 中国农业科学院 北京畜牧兽医研究所 动物营养学国家重点实验室, 北京 100193; 2. 吉林大学 畜牧兽医学院, 吉林 长春 130062)

摘要: 乳蛋白合成受多种因素影响, 例如日粮氨基酸组成、机体激素水平及乳腺内环境稳态等均能影响乳蛋白的合成。神经调节和内分泌调节协同作用, 不仅对维持机体内环境的稳态具有重要作用, 而且对乳蛋白合成关键物质代谢也具有极为重要的调节作用。研究主要神经内分泌轴调节乳蛋白合成过程, 筛选出关键神经内分泌因子和细胞因子及重要信号转导通路也是潜在的改善乳品质的重要措施。作者对国内外相关研究进行了综述, 期望能为提高乳蛋白含量提供有益帮助。

关键词: 激素; 乳蛋白合成; 分子机制

中图分类号: Q816 文献标识码: A 文章编号: 1000-7091(2012)增刊-0111-05

Progress in the Regulation Role of Lactoprotein Synthesis by Hormone and Its Molecular Mechanism

WEN Jing^{1,2}, BU Deng-pan¹, WANG Jian-fa², SUN Peng¹

(1. State Key Laboratory of Animal Nutrition, Institute of Animal Science, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100193, China; 2. College of Animal Science and Veterinary Medicine, Jilin University, Changchun 130062, China)

Abstract: Protein synthesis can be affected by many factors, such as amino acid composition in diets, hormone levels in the body and stabilization of homeostasis in mammary gland, etc. It is well-established that the neuroendocrine system plays a critical role not only in integrating biological responses but in regulating the metabolism of key precursors for lactoprotein synthesis. Evidence emerging from recent studies has revealed that research in the course of lactoprotein synthesis regulated by neuroendocrine system and screening of key neuroendocrine factors and cytokines as well as the vital pathway of signal transduction, which potentially helps to improve milk quality. In this article, we have reviewed the progress in the role of regulation of protein synthesis by neuroendocrine system to increase milk protein.

Key words: Hormone; Lactoprotein synthesis; Molecular mechanism

乳蛋白是反映乳品质的重要指标, 我国新出台的生乳安全国家标准规定生乳中蛋白质含量应不低于2.8%^[1], 与其他乳业发达国家的相关标准存在较大差距。如何通过精细化、系统化、整体化的调控手段提高生乳中的蛋白含量成为摆在我们面前的重大课题^[2]。本研究主要综述了近年来关于神经内分泌网络中的关键激素及其对重要功能性氨基酸调控乳蛋白的合成方面的一些国内外研究进展。

1 影响氨基酸转运及乳蛋白合成的重要神经内分泌激素

乳腺组织摄取氨基酸可以受很多激素影响, 例如生长激素(GH)^[3]、催乳素(PRL)^[4-6]、胰岛素^[3]、胰岛素样生长因子(IGFs)^[7]、瘦素^[8]及糖皮质激素^[7]等内分泌激素类物质, 各种原因引起的泌乳阻滞及长期饥饿导致的营养不良均会影响乳腺组织从血液中摄取游离氨基酸^[9]。

1.1 催乳素对乳腺中氨基酸转运的影响

催乳素是最重要的一种泌乳激素, 在促进哺乳动物乳腺发育、乳汁生成、发动和维持泌乳方面发挥重要作用, 它对氨基酸转运具有重要的调节作用。

收稿日期: 2012-08-05

基金项目: 国家“973”项目(2011CB100805); 国家自然科学基金项目(31201824)

作者简介: 文 静(1988-), 男, 陕西勉县人, 在读硕士, 主要从事泌乳的神经内分泌调控研究。

通讯作者: 孙 鹏(1979-), 女, 北京人, 助理研究员, 主要从事奶牛神经内分泌及免疫功能研究。

将处于泌乳高峰期的大鼠用催乳素阻断剂溴隐亭进行处理,可以使流经乳腺的动静脉中除 L-天门冬氨酸、L-谷氨酸和 L-缬氨酸外的所有氨基酸浓度降低;通过外源性催乳素处理能恢复这种浓度差异(L-苏氨酸、L-异亮氨酸和 L-亮氨酸除外)^[10]。通过溴隐亭处理离体乳腺组织能降低体外培养乳腺组织对氨基异丁酸的摄取,这是由于溴隐亭阻断了催乳素分泌,影响了氨基酸转运体 A 和 L 的活性所致^[4]。对体外培养的大鼠乳腺腺泡细胞进行催乳素刺激,可以增加腺泡对 c-亮氨酸的摄取^[11],这与催乳素能调节氨基酸转运体 L 活性的结论相一致。还有研究用催乳素刺激体外移植小鼠乳腺组织,证实催乳素可以增加 α -氨基异丁酸的转运,这种促进作用可以被放线菌酮和放线菌素 D 抑制^[12]。

1.2 胰岛素对氨基酸转运和蛋白质合成的影响

胰岛素在奶牛乳蛋白合成过程中具有重要作用。Griinari 等^[13]研究发现,血中胰岛素的含量提高,可导致乳腺组织氨基酸利用率提高;若同时灌注过瘤胃酪蛋白,则可以使血浆中支链氨基酸的含量下降 59%,乳蛋白产量提高 28%。研究结果说明,乳蛋白的产量不仅依赖于氨基酸的供给而且还依赖于激素的调控。Mackle 等^[14]报道,通过胰岛素处理,使血中胰岛素的含量提高 4 倍,则乳蛋白产量提高 15%,若同时供给氨基酸则乳蛋白产量提高 25%,血中必需氨基酸的含量下降 33%,支链氨基酸下降 41%。这一研究结果与 Griinari 的结论相一致。

离体试验研究发现,胰岛素和催乳素能协同促进乳腺组织内真核起始因子 eIF4E-结合蛋白-1(4E-BP1)的磷酸化^[15]。在胰岛素处理后的肌肉和脂肪组织内 4E-BP1 可以通过丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)途径被激活,磷酸化的 4E-BP1 可以释放出真核起始因子 eIF4E。而且胰岛素刺激后发生的真核延伸因子 1(eEF1)磷酸化及 eEF2 的去磷酸化对核生物蛋白合成的延伸阶段具有重要意义^[16]。鉴于此,Karensa 等^[17]对胰岛素调控乳蛋白合成的机理进行了深入研究,发现胰岛素可以刺激体外移植奶牛乳腺组织中乳蛋白基因的表达、酪蛋白合成及¹⁴C-赖氨酸的摄取。通过基因芯片分析发现,胰岛素可以刺激 28 条与乳蛋白合成相关的基因,这些基因包括乳蛋白转录因子、E74-样因子、翻译因子、叶酸代谢基因、叶酸受体 1、亚甲基四氢叶酸还原酶及其他涉及必需氨基酸分解代谢和非必需氨基酸合成代谢相关的酶基因。证实胰岛素不仅对乳蛋白基因的表达具有重要作用,而且能从多种水平上刺激牛乳腺上皮细胞中的乳蛋白合成过程。

1.3 生长激素对氨基酸转运和蛋白质合成的影响

生长激素在维持哺乳动物泌乳和促进胎儿增重方面具有重要的作用,对乳腺摄取利用氨基酸和合成蛋白质也有重要影响。Flint 等^[18]研究发现,用溴隐亭处理泌乳大鼠 48 h 后可以降低产乳量 57%,乳蛋白和乳糖产量也随之降低,乳脂产量并未降低,但乳汁中乳蛋白和乳脂的浓度提高了近 100%,提示阻断催乳素分泌后,生长激素可能在维持乳汁中能量及物质平衡方面具有重要作用;用抗生长激素血清处理泌乳大鼠后,可以降低产乳量 24%,对主要营养成分的产量无明显影响;当协同抑制催乳素和生长激素后,可降低产乳量 88%,乳蛋白、乳脂、乳糖等的产量也随之降低,提示催乳素和生长激素是调控乳成分合成的重要因素。此外,他们还发现协同抑制催乳素和生长激素后,采用全身和乳腺局部给予外源生长激素处理后,都可以提高泌乳量及主要营养成分产量,说明生长激素在促进泌乳量及营养成分合成方面具有独立作用。整体而言,生长激素可提高乳及乳蛋白的合成,改善乳腺组织中氨基酸的利用。

1.4 瘦素对氨基酸转运体活性的影响

瘦素(Leptin)是一种具有调节摄食行为,增加能量消耗和降低动物采食量作用的功能蛋白,是反映体内脂肪含量、调节体重的重要信号因子,其主要作用是促进脂肪分解。尽管没有瘦素调节乳腺上皮细胞氨基酸转运体活性的直接证据,但是来自人胎盘绒毛氨基酸转运方面的研究证实,瘦素可以激活胎盘绒毛上的氨基酸转运 A 的活性,这种激活效果小于胰岛素,但显著好于生长因子、生长激素和氢化可的松的激活作用^[19]。产后奶牛由于泌乳量的增加、分娩应激导致的食欲下降会使机体处于能量负平衡状态,这时奶牛血浆中瘦素水平显著提高^[20]。而这一时期由于泌乳量逐渐增加,如果饲料中营养成分搭配不合理,会导致乳蛋白含量降低,达不到国家标准。因此,研究特定时期瘦素对乳腺中氨基酸转运的影响具有重要的现实意义。

1.5 其他激素对乳蛋白合成的影响

外源性糖皮质激素可以抑制蛋白质的合成、促进蛋白质的分解,当奶牛发生炎症性疾病后,给予糖皮质激素治疗后会影响到氨基酸摄取和蛋白质的合成。总之,影响上述激素水平的各种因素都可能间接影响乳腺组织对氨基酸的摄取。研究这些激素对乳腺组织中氨基酸转运体的活性调节作用,明确这种调节作用的关键途径,进而通过合理的干预手段促进限制性氨基酸、重要功能性氨基酸的转运对提

高乳蛋白的合成都具有特殊的意义。

2 乳蛋白合成调控过程中的信号通路

信号转导和转录激活因子 5 (STAT5) 是重要的泌乳信号转导转录因子,介导信号转导途径参与乳蛋白的合成。STAT5 的上游信号是蛋白质酪氨酸激酶 (JAK),可由细胞因子/激素介导与磷酸化的 JAK

信号通路偶联,活化的 STAT 蛋白以二聚体的形式进入细胞核内与靶基因结合,调控基因的转录,把细胞外信号与基因表达调控直接联系起来^[21]。STAT5 可与 β -酪蛋白等乳蛋白基因上的启动子结合,启动这些基因的转录。STAT5 过表达能提高奶牛乳腺上皮细胞分泌 β -酪蛋白的能力,在乳腺上皮细胞的泌乳信号通路中发挥重要作用。

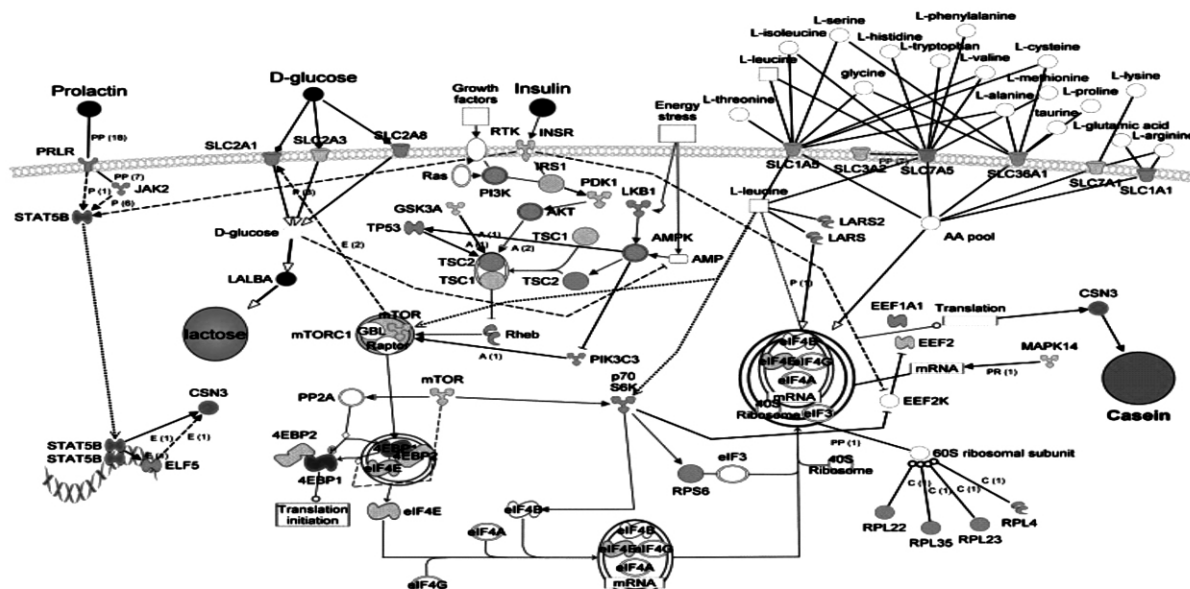


图1 氨基酸、葡萄糖转运网络及 mTOR、Jak2-Stat5、insulin 及 AMPK 信号通路

Fig. 1 The networks of AA and glucose transporters and mTOR, Jak2-Stat5, insulin, AMPK signaling pathways

雷帕霉素靶点 (mTOR) 信号路径是乳蛋白合成的重要调控路径^[22-24]。乳腺上皮细胞中 mTOR 的上游信号分子主要包括磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3-K)、蛋白激酶 B (Akt)、结节性硬化蛋白复合物 1/2 (TSC1/2)、富集于脑 Ras 同系物 (Rheb) 等,下游信号分子包括 p70 核糖体蛋白 S6 激酶-1 (S6K1)、核糖体蛋白 S6 (rpS6)、真核起始因子 4E (eIF4E) 结合蛋白-1 (4EBP1) 等。mTOR 主要通过磷酸化其下游 S6K1 和 4EBP1 来发挥作用,其中活化的 S6K1 可磷酸化下游底物 rpS6 从而促进 mRNA 的翻译。4EBP1 的磷酸化将 4EBP1 从 eIF4E 中分离,然后促进 eIF4E 与 eIF4G 结合,从而进一步抑制 mRNA 5' 端的 7-甲基鸟苷帽子结构依赖的翻译。生长激素、胰岛素、必需氨基酸等都可通过 mTOR 信号途径调控乳腺上皮细胞合成蛋白质。

2.1 催乳素调控乳蛋白质合成的主要分子机制

PRL 对奶牛泌乳的影响包括:刺激乳蛋白合成、促进乳腺上皮细胞合成脂肪酸、刺激乳腺腺泡发育、发动和维持泌乳等。PRL 的受体即 PRLR 为单次跨膜受体,属于红细胞生成素受体超家族 (ERS)。PRL 与 PRLR 单体结合后可引起 PRLR 二聚化,二聚化的 PRLR 激活 JAK,磷酸化的 JAK 激活 STAT

使之形成二聚体,暴露出入核信号并进入细胞核,然后与 β -酪蛋白等乳蛋白基因上的 γ -干扰素活化序列 (TTCCNGGAA) 相结合,启动这些基因的转录^[24-27]。某些胞内负调控物可以反馈调节 JAK-STAT 通路,如细胞因子信号蛋白抑制物 (SOCS) 可以抑制 JAK 的活性;细胞因子诱导的 SH2 蛋白能竞争性阻断 STAT5 与 PRLR 的结合;蛋白酪氨酸激酶等可以使 PRL 激活的 STAT 脱磷酸化^[28]。PRL 还可通过受体激活 MAPK 信号通路促进乳腺上皮细胞的增殖,间接影响乳腺中蛋白质的合成。

2.2 生长激素调控乳蛋白合成的主要分子机制

GH 的受体为 GHR,也是单次跨膜蛋白质,属于 I 类细胞因子受体超家族。GH 与细胞膜上的受体结合后,也可引起受体的二聚化,激活 JAK-STAT 信号通路,发挥生物学功能。GH 可以激活乳腺上皮细胞 JAK-STAT 信号通路,促进乳蛋白合成相关基因的转录^[29]。GH 对乳蛋白合成的翻译过程也有调控作用,静脉灌注 GH 后,奶牛乳腺 GHR 基因转录水平显著上调,TSC1 转录水平显著下调,Rheb 显著上调,对 mTOR 无显著影响,但其下游信号分子 4EBP1、p70S6K、eEF2K 转录水平显著下调,eIF4G、eEF2 转录水平显著升高。免疫蛋白印迹检测 GH

处理后的奶牛乳腺发现, S6、4E-BP1 磷酸化水平显著提高, eEF2K 磷酸化水平变化不显著, eEF2 磷酸化水平显著下降。信号通路抑制剂干扰研究发现, PI3-K/Akt 通路和 ERK 通路作为主要的上游信号参与介导了 GH 调控乳腺上皮细胞 mTOR 信号通路^[21]。因此, GH 既可以从转录水平对乳蛋白相关基因转录进行调节, 又能激活 mTOR 信号通路, 调节蛋白翻译过程。

2.3 胰岛素调控乳蛋白合成的主要分子机制

胰岛素除在葡萄糖代谢中起关键作用外, 还在各类细胞的生理活动中起广泛作用。胰岛素的这些生理作用是通过胰岛素受体(IR) 实现的。IR 自身携带有行使其功能所必需的酪氨酸激酶, IR 与胰岛素结合发生自身磷酸化, 以胰岛素受体底物(IRS) -1 为主要的接头蛋白募集含有 SH2 功能域的信号蛋白。如 PI3-K 触发 Ras/Raf/丝裂原活化蛋白激酶(MAPK) 途径, 继而调控细胞的生长、分化和一些基因的表达^[30]。研究发现, 胰岛素处理体外培养的奶牛乳腺组织块可以显著提高 α -乳清白蛋白、 α_{S1} -酪蛋白、 β -酪蛋白等乳蛋白基因的转录水平, 并显著提高 STAT5、E15 等转录调控因子的转录水平。胰岛素与奶牛乳腺上皮细胞上的 IR 结合后可以激活 PI3-K/Akt 信号通路, 促进 mTOR 的磷酸化, 提高 4E-BP1 磷酸化水平, 抑制 eEF2 磷酸化水平, 从而促进乳蛋白的合成^[31]。此外, 胰岛素还与其他一些激素, 如 GH、PRL、瘦素的信号转导存在交叉, 这些信号网络共同作用, 对乳腺上皮细胞乳蛋白合成过程发挥调节功能。

2.4 瘦素调控乳蛋白合成的主要分子机制

由于瘦素在乳腺上皮细胞信号转导中的作用, 瘦素促进乳蛋白合成及维持泌乳周期^[32-33]。瘦素在信号转导中主要参与 3 个蛋白家族信号通路: STAT、SOCS 及 ERK 家族, 当前研究显示 JAK-STAT 途径是瘦素信号转导的主要途径^[34, 35]。瘦素通过与受体结合后, 激活处于膜内与受体结合的 JAK, 激活的 JAK 使 STAT 的酪氨酸残基磷酸化, 活化后的 STAT 离开受体, 形成二聚体进入细胞核后, 指导相关基因表达而发挥生物学功能。在信号通路中激活 JAK-STAT-5 表现出促进乳腺上皮细胞发育提高乳蛋白的合成; 在一定条件下通过信号通路激活 JAK-STAT-3、诱导乳腺上皮细胞凋亡, 调整泌乳进入下一泌乳周期^[32, 35]。

2.5 其他调控乳蛋白合成的激素

糖皮质激素、孕酮、雌二醇等激素也可调节乳腺上皮细胞 β -酪蛋白基因的转录。在 β -酪蛋白基因的

启动子中, -250 至 -79 碱基之间有多处糖皮质激素受体的结合部位, 糖皮质激素可以直接进入细胞核与之结合, 促进 β -酪蛋白基因的转录^[36]。孕酮可减少乳腺上皮细胞 β -酪蛋白和 PRLR 基因的转录^[37]。除此之外, 许多细胞生长因子如 IGF-I、EGF 等都可以通过直接或间接的作用调节乳蛋白的合成^[38]。

3 结论

激素对乳品质形成的影响机制十分复杂, 除直接调节乳腺上皮细胞中乳蛋白基因转录和翻译过程以外, GH、胰岛素等还可以通过调节机体能量平衡和物质代谢过程对流经乳腺血液中的乳成分前体物的浓度及转运进行调节, 间接影响乳蛋白的合成。机体能量平衡的动态调节过程中涉及的某些神经肽和神经递质又可反馈调节下丘脑-垂体系统合成 GH、PRL。因此, 通过营养调控等手段维持机体能量平衡, 发挥上述激素促进乳蛋白合成的作用, 减少异常代谢或病理变化引发的负调控作用, 将对提高牛奶营养品质和促进我国奶业健康可持续发展具有重要意义。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国卫生部, GB 19301-2010. 生乳[S]. 北京: 中国标准出版社, 2010.
- [2] 张养东, 王加启, 赵圣国, 等. 2008-2009 年反刍动物营养研究进展 6 蛋白质营养[J]. 中国畜牧兽医, 2010, 37(3): 5-10.
- [3] Mullen M P, Lynch C O, Waters S M, et al. Single nucleotide polymorphisms in the growth hormone and insulin-like growth factor-I genes are associated with milk production, body condition score and fertility traits in dairy cows[J]. Genetics and Molecular Research 2011 10(3): 1819-1830.
- [4] Lacasse P, Lollivier V, Dessauge F, et al. Effect of the prolactin-release inhibitor quinagolide on lactating dairy cows[J]. Journal of dairy Sci 2011 94(3): 1302-1309.
- [5] Lacasse P, Lollivier V, Dessauge F, et al. New developments on the galactopietic role of prolactin in dairy ruminants[J]. Domestic Animal Endocrinology 2012, 1(1): 1-4.
- [6] Dahl G E. Effect of short day photoperiod on prolactin signaling in dry cows: A common mechanism among tissues and environments [J]Journal of Animal science 2008 86(2): 10-14.
- [7] Huderson B P, Velayudhan B T, Pearson R E, et al. Effect of exogenous somatotropin in Holstein calves on mammary gland composition and proliferation[J]Journal of dairy Sci 2011 94(10): 5005-5016.
- [8] 王春艳, 杜瑞平, 张兴夫, 等. 瘦素及其生理功能概述[J]. 动物营养学报 2012 2(3): 423-427.
- [9] Shennan D B, Peaker M. Transport of milk constituents by the mammary gland[J]. Physiology research, 2000, 80

- (3): 925–951.
- [10] Vina J ,Puertes I R ,Saez G T *et al.* Role of prolactin in amino acid uptake by the lactating mammary gland of the rat [J]. FEBS Lett ,1981 ,126: 250–252.
- [11] Roha S G ,Baik M G ,Choi Y J *et al.* The effect of lactogenic hormones on protein synthesis and amino acid uptake in rat mammary acinar cell culture at various physiological stages [J]. International Journal of Biochemistry ,1994 ,26(4) : 479–485.
- [12] Rillema J A ,Golden K ,Jenkins M A. Effect of prolactin on α -aminoisobutyric acid uptake in mouse mammary gland explants [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab , 1992 ,262: 402–405.
- [13] Griinari J M ,McGare M A ,Dwyer D A *et al.* The role of insulin in the regulation of milk protein synthesis in dairy cows [J]. J Dairy Sci ,1997 ,80: 2361–2371.
- [14] Mackle T R ,Dwyer D A ,Ingvarsen K L *et al.* Effects of insulin and amino acids on milk protein concentration and yield from dairy cows [J]. J Dairy Sci ,1999 ,82: 1512–1524.
- [15] Barash I. Prolactin and insulin synergize to regulate the translation modulator PHAS-I via mitogen-activated protein kinase-independent but wortmannin-and rapamycin-sensitive pathway [J]. Mol Cell Endocrinol ,1999 ,155: 37–49.
- [16] Redpath N T ,Price N T ,Proud C G. Cloning and expression of cDNA encoding protein synthesis elongation factor-2 kinase [J]. J Biol Chem ,1996 ,271: 17547–17554.
- [17] Karenska K M ,Christophe L ,Keith L *et al.* Insulin regulates milk protein synthesis at multiple levels in the bovine mammary gland [J]. Funct Integr Genomics ,2009 ,9: 197–217.
- [18] Flint D J ,Gardner M. Evidence that growth hormone stimulates milk synthesis by direct action on the mammary gland and that prolactin exerts effects on milk secretion by maintenance of mammary deoxyribonucleic acid content and tight junction status [J]. J Biochem , 1994 ,135(2) : 1119–1124.
- [19] Jansson N ,Greenwood S L ,Johansson B R *et al.* Leptin stimulates the activity of the system a amino acid transporter in human placental villous fragments [J]. J Clin Endocrinol Metab ,2003 ,88(3) : 1205–1211.
- [20] 牛淑玲. 围产期奶牛干物质摄入减少及脂肪动员的神经内分泌调控机制 [D]. 长春: 吉林大学 ,2005.
- [21] Hayashi A A. Regulation of protein synthesis in the mammary gland: a thesis [D]. Palmerston North: Massey University ,2007.
- [22] Proud C G. Regulation of protein synthesis by insulin [J]. Biochemical Society transactions ,2006 ,34(Pt 2) : 213–216.
- [23] Piwien P G ,Van M D ,Ross S E *et al.* Growth hormone regulates phosphorylation and function of CCAAT/enhancer-binding protein beta by modulating Akt and glycogen synthase kinase-3 [J]. Journal of biological chemistry ,2001 ,276(22) : 19664–19671.
- [24] Beugnet A ,Tee AR ,Taylor PM *et al.* Regulation of targets of mTOR signalling by intra-cellular amino acid availability [J]. Biochemical Journal ,2003 ,372: 555–566.
- [25] Morgan M Y ,Jakobovits A W ,Gore M B *et al.* Serum prolactin in liver disease and its relationship to gynaecomastia [J]. Gut ,1978 ,19(3) : 170–174.
- [26] DeVito W J ,Stone S. Ethanol inhibits prolactin-induced activation of the JAK/STAT pathway in cultured astrocytes [J]. J Cell Biochem ,1999 ,74(2) : 278–291.
- [27] He X ,Chu M X ,Qiao L *et al.* Polymorphisms of STAT5A gene and their association with milk production traits in Holstein cows [J]. Molecular Biology Reports ,2012 ,39(3) : 2901–2907.
- [28] Frasor J ,Barkai U ,Zhong L *et al.* PRL-induced ERalpha gene expression is mediated by Janus kinase 2 (Jak2) while signal transducer and activator of transcription 5b (Stat5b) phosphorylation involves Jak2 and a second tyrosine kinase [J]. Mol Endocrinol ,2001 ,15(11) : 1941–1952.
- [29] Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment [J] J Clin Invest ,2009 ,119(11) : 3189–3202.
- [30] Fujita S ,Dreyer H C ,Drummond M J *et al.* Essential amino acid and carbohydrate ingestion before resistance exercise does not enhance postexercise muscle protein synthesis [J]. J Appl Physiol ,2009 ,106(5) : 1730–1739.
- [31] Appuhamy R N. Regulatory Roles of Essential Amino Acids ,Energy ,and Insulin in Mammary Cell Protein Synthesis [D]. Virginia: Virginia Polytechnic Institute and State University ,2010.
- [32] Feuermann Y. Mabjeesh S J ,Shamay A. Leptin affects prolactin action on milk protein and fat synthesis in the bovine mammary gland [J]. Dairy Science ,2004 ,87(9) : 2941–2946.
- [33] Palinopoulou M ,Papanikolaou V ,Stefanou N *et al.* The activation of leptin-mediated surviving is limited by the inducible suppressor SOCS-3 in MCF-7 cells [J]. Experimental Biology and Medicine ,2011 ,236(1) : 70–76.
- [34] Kitaa ,Uotani S ,Kuwahara H *et al.* Vanadate enhances leptin-induced activation of JAK/STAT pathway in CHO cells [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications ,2003 ,302(4) : 805–809.
- [35] Denver R J ,Bonett R M ,Boores G C. Evolution of leptin structure and function [J]. Neuroendocrinology ,2011 ,94(1) : 21–38.
- [36] Fomichev K A ,Sazanova A L ,Malewski T *et al.* Associations between two novel rSNPS in 5-flanking region of the bovine casein gene cluster and milk performance traits [J]. Gene ,2012 ,496(1) : 49–54.
- [37] Monique R ,Elena K ,Amy S *et al.* The chromatin landscape of the casein gene locus [J]. Horm Mol Biol Clin Invest ,2012 ,10(1) : 201–205.
- [38] 李庆章. 乳腺发育与泌乳生物学 [M]. 北京: 科学出版社 ,2009.