

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2013.00595

CGI-58 在动物脂类代谢中的作用

谢宇潇, 高士争, 赵素梅

云南农业大学, 云南省动物营养与饲料重点实验室, 昆明 650201

摘要: 细胞中脂滴(Lipid droplets, LDs)表面存在多个调控脂肪储存和分解的蛋白, 这些蛋白对机体的脂肪代谢起着很重要的调控作用。CGI-58(Comparative gene identification-58)分布在 LDs 表面, 属于 α/β 水解酶折叠家族, 是脂肪甘油三酯脂肪酶(Adipose triglyceride lipase, ATGL)和依赖酰基辅酶 A 溶血磷脂酸酰基转移酶(Lysophosphatidic acid acyltransferase, LPAAT)的激活剂。在脂肪分解过程中, CGI-58 结合 PAT 蛋白家族成员之一的脂滴包被蛋白(Perilipin)和 ATGL, 促进脂肪分解, 同时 CGI-58 对 ATGL 的激活功能受脂滴包被蛋白家族成员间蛋白质与蛋白质相互作用的影响。文章结合国内外研究热点, 针对 CGI-58 在动物脂类代谢中的作用进行了综述。

关键词: 脂肪甘油三酯脂肪酶; 脂滴包被蛋白; 溶血磷脂酸酰基转移酶; 脂滴; 脂类代谢

Function of comparative gene identification-58 (CGI-58) on lipid metabolism in animals

XIE Yu-Xiao, GAO Shi-Zheng, ZHAO Su-Mei

Yunnan Key Laboratory of Animal Nutrition and Feed Science, Yunnan Agricultural University, Kunming 650201, China

Abstract: There are some proteins on the surfaces of lipid droplets (LDs) in the cells which could regulate the lipogenesis and lipolysis, and play an important role in lipid metabolism of the whole body. Comparative gene identification-58 (CGI-58), distributing predominantly on the surface of LDs, which is a member of the α/β -hydrolase folding family and an activator of adipose triglyceride lipase (ATGL) and acyl-CoA-dependent lysophosphatidic acid acyltransfer (LPAAT). CGI-58 promotes lipolysis by combining with perilipin which is a member of the PAT family and ATGL. At the same time, the function of CGI-58 to activate ATGL is influenced by protein-protein interaction with the members of the perilipin family. This paper reviews the CGI-58 function in lipid metabolism of animals considering the hot topics.

Keywords: adipose triglyceride lipase (ATGL); comparative gene identification-58 (CGI-58); lysophosphatidic acid acyltransferase (LPAAT); lipid droplets (LDs); lipid metabolism

肥胖的本质是脂肪过度沉积。肥胖病人数目的急剧增加, 促使脂肪沉积研究成为国内外研究热点。在动物体内, 脂肪沉积主要来源于甘油三酯

(Triglyceride, TG)含量的增加, 而 TG 含量是脂肪合成与分解代谢的动态平衡结果。随着对脂肪沉积研究的不断深入, 越来越多参与脂肪合成与分解代谢

收稿日期: 2012-09-23; 修回日期: 2012-11-19

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 30660132, 31060331)和云南省自然科学基金项目(编号: 2009CD056)资助

作者简介: 谢宇潇, 在读硕士研究生, 专业方向: 动物分子营养与代谢调控。Tel: 15087062608; E-mail: ynzxxyx@163.com

通讯作者: 赵素梅, 博士, 副教授, 研究方向: 动物分子营养与代谢调控。E-mail: zhaosm2009@126.com

网络出版时间: 2013-3-22 17:37:12

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20130322.1737.001.html>

的基因或蛋白以及相应的调控因子不断被挖掘。

ATGL(Adipose triglyceride lipase)是脂肪分解限速酶,水解 TG 为甘油二酯(Diacylglycerol, DG)和游离脂肪酸(Free fatty acid, FFA),该过程是脂肪分解的第一步[1]。ATGL 的酶活性受某些蛋白质的调控,其中 CGI-58 对 ATGL 起激活作用[2]。文章针对 CGI-58 在脂类代谢中的作用进行了综述。

1 CGI-58 的发现

CGI-58 也称为 α/β 水解酶结构域蛋白 5(α/β hydrolase domain-containing protein 5, ABHD5),是带有 α/β 水解结构域的酶,属于脂酶/脂肪酶/磷脂酶蛋白家族成员,在脂类代谢过程中发挥着重要作用[3]。2001 年, Lefevre 等[4]报道了 CGI-58 基因 8 种突变体引起的人类鱼鳞癣型中性脂肪储存症(Neutral lipid storage disease with ichthyosis, NLSDI),该疾病以前也称为 CDS 并发症(Chanarin dofan syndrome)。现已证明,编码 CGI-58 的基因突变是 NLSDI 症的直接原因。NLSDI 症病人由于基因突变,导致体内 CGI-58 无法激活 ATGL,于是病人体内绝大多数组织细胞中会出现异常的脂肪滴积累。值得注意的是,虽然 NLSDI 症患者与 ATGL 缺失之后的很多症状相似,但是,也存在明显不同。比如,所有 CGI-58 基因缺失的患者都有严重的鱼鳞癣症状,还有一些病人出现发育缺陷。这充分说明,CGI-58 除了可以激活 ATGL 之外,还存在其他功能[5]。

2 CGI-58 的结构和表达

目前,已在人、鼠、猪、鸡、鹌鹑、绵羊、禽类等动物中克隆并定位了 CGI-58 基因。人类 CGI-58 基因定位于 3p21 染色体上,包含 7 个外显子, mRNA 长 5.4 kb, CGI-58 的 cDNA 包含一个 1 050 bp 的开放阅读框,编码 349 个氨基酸,相对分子质量为 39 kDa。猪 CGI-58 基因位于 13q12-q22 上,也编码 349 个氨基酸。小鼠 CGI-58 基因位于染色体 8p32 上,有 1.4 kb 和 3.2 kb 两种 mRNA 被报道,是编码 351 个氨基酸残基的蛋白质,并存在一个 202 残基亚型剪接变异体。

在禽类中,鸡和鹌鹑的 CGI-58 基因分别由 343 和 341 个氨基酸残基组成蛋白多肽链。鸡与鹌鹑 CGI-58 基因的同源性为 97.4%。CGI-58 的 mRNA

在鸡各种组织中都有表达,在脂肪组织、肝、肺、脾和小肠中表达较高。但与其他组织相比,CGI-58 在脂肪组织中高表达[6]。鸡脂肪细胞的研究发现,CGI-58 主要在成熟脂肪细胞中表达[6]。鸡和鹌鹑 CGI-58 基因与人类 CGI-58 基因同源性分别为 79% 和 78.5%,表明 CGI-58 基因在鸟类和哺乳动物之间是高度保守的,且在脂质结合位点具有相同的结合序列[6]。因此,推测 CGI-58 基因的编码区序列在脊椎动物中高度保守。

3 CGI-58 在脂类代谢过程中作为酶活化剂

CGI-58 在多酶催化的脂类分解代谢过程中扮演重要角色,其中一个重要作用是作为 ATGL 的活化剂。此外,CGI-58 还被确认为是依赖酰基辅酶 A 的 LPAAT 活化剂,这意味着其在甘油三酯和磷脂合成及信号传导途径中发挥作用。

3.1 CGI-58 作为 ATGL 的活化剂

ATGL 是脂肪细胞里水解 TG 和非脂肪细胞中 LDs 分解的关键酶,并参与调控脂肪分解代谢。体内 ATGL 的活性,取决于其 C-端序列与 CGI-58 的结合[7]。CGI-58 本身没有脂肪酶活性,但能激活 ATGL 活性。CGI-58 作为 ATGL 的一个活化因子,在脂肪细胞中可把 ATGL 活性提高近 20 倍。但导致 CDS 并发症的 CGI-58 突变体没有激活 ATGL 的能力。CGI-58 蛋白由 3 个模体序列组成脂肪酶催化三联体,若催化三联体中丝氨酸被天冬氨酸取代,将导致其失去激活脂肪酶的活性[8]。

CGI-58 立体同源性模型显示,N 末端可形成不同结构紧凑的蛋白质延伸区域。N-端区域(1~30 个氨基酸)有一种亲脂性的富含色氨酸的区域,参与 ATGL 的激活,并使 CGI-58 定位于脂滴(LDs)表面[8]。N-末端区域的切除,将影响 CGI-58 与 LDs 的结合能力,但不影响其激活 ATGL 和 LPAAT 活性。N-端肽和脂滴模仿胶束的实验表明,CGI-58 能直接与 LDs 相互作用,从而使 ATGL 能够与 TG 底物直接接触和促进 CGI-58 对 ATGL 的激活[5]。总之,CGI-58 的 N-末端色氨酸富含区域对 CGI-58 在 LDs 的正确定位,以及对 ATGL 活化功能均起着重要的调控作用[9]。

3.2 CGI-58 作为依赖酰基辅酶 A 的 LPAAT 活化剂

CGI-58 是依赖酰基辅酶 A 的 LPAAT 活化剂。

LPAAT 是水解释放贮存 TG 为磷脂脂肪酸调控通路中的关键酶, 羧基末端包含高度保守的共识酰基转移酶的活性序列(HXXXX)^[5]。体外 LPAAT 的活性相对较低, 能分解 10 nmol 磷脂酸/min/mg 纯化蛋白。据报道, 洗涤剂或二价阳离子抑制 CGI-58 对 LPAAT 的激活^[10]。重组的 CGI-58 虽然具有依赖酰基辅酶 A 的 LPAAT 活性, 但对其他溶血磷脂或中性甘油酯受体无活性^[11]。

CGI-58 在体内是否具有 LPAAT 活性, 目前仍不清楚。但研究者正试图解释 CGI-58 是如何激活 LPAAT 来控制磷脂酸信号途径的。CGI-58 的 LPAAT 活性假说表明, CGI-58 激活 LPAAT 的活性对花生四烯酸酰辅酶 A 具有选择性, 只参与花生四烯酸信号脂类形成过程^[9]。由于 CGI-58 对 LPAAT 激活功能在中性脂肪合成中发挥重要作用, 从而使研究者忽视了 CGI-58 缺乏导致细胞甘油三酯含量增加的事实。酿酒酵母或 NLSDI 患者成纤维细胞 CGI-58 的过表达, 以及 CGI-58 敲除基因小鼠导致特异磷脂数量发生改变^[9]。较早的研究指出, CGI-58 还可使长链甘油三酯分解代谢异常和磷脂重塑缺陷。

4 CGI-58 调节脂类代谢的机理

CGI-58 主要通过和脂滴结合蛋白 perilipin-1、perilipin-2(Adipose differentiation related protein, ADRP)和 perilipin-5(Lipid storage droplet protein 5, LSDP5; Major lipid droplet protein, MLDP)相互作用, 共同调控脂肪的分解代谢。

4.1 在脂肪细胞中 CGI-58 调节脂肪分解代谢的机理

脂肪细胞中 CGI-58 调控脂肪分解代谢, 该观点支持所谓的封存释放模型。

在非刺激状态下, 细胞中 LDs 表面的 CGI-58 与非磷酸化 perilipin-1 结合。同时由于脂肪水解的两种酶, ATGL 和激素敏感性脂肪酶(Hormone sensitive lipase, HSL)分别在细胞的不同部位, ATGL 位于细胞质和 LDs 中, 而 HSL 位于细胞质基质^[1]。从而抑制了 CGI-58 与 ATGL 的结合, 阻止了脂肪的水解(图 1)。

在 β -肾上腺素或儿茶酚胺刺激下, 细胞中蛋白激酶 A(Protein kinase A, PKA)使 HSL 和 perilipin-1 磷酸化, 这将使 HSL 从细胞基质中移位到 LDs 表面。CGI-58 也从 perilipin-1 中分离出来, 促进 CGI-58 与脂酶 ATGL 结合, 形成 CGI-58/ATGL 复合物, 有

效地促进脂肪分解, 使 TG 水解成 DG^[1]。DG 的水解作用由 HSL 催化, 磷酸化的 perilipin 促使 HSL 磷酸化, 并从细胞基质移位到 LDs 表面, 从而增加 DG 分解, 形成脂肪酸(Fatty acids, FA)(图 1)。激素促进脂肪分解, 同样涉及细胞质的易位和内质网中 ATGL 与脂滴的结合^[9]。脂肪分解中酶的易位和 CGI-58 的参与等生理功能仍待深入探讨。

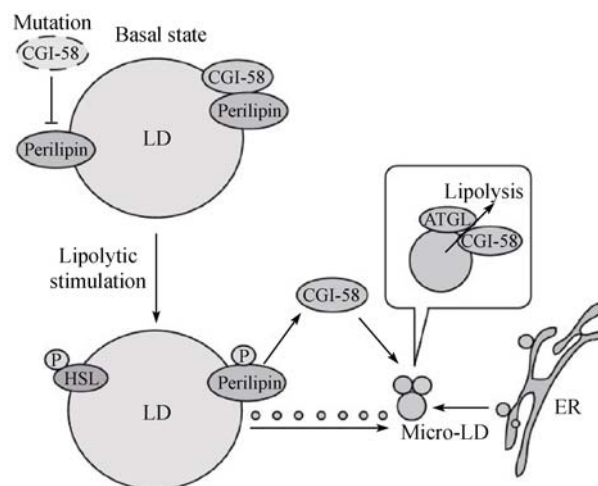


图 1 CGI-58 在脂肪细胞中参与调控脂肪分解代谢的模型图^[1]

4.2 在非脂肪组织中 CGI-58 调节脂肪代谢的机理

CGI-58 也在非脂肪组织(如心脏, 肝脏等)中表达, 与脂滴包被蛋白家族成员 perilipin-2 和 perilipin-5 一起调控脂肪分解^[11]。CDS 并发症是一种罕见的常染色体隐性形式的鱼鳞癣样红皮肤, 其特点是 LDs 在许多非脂肪组织, 尤其是在皮肤和肝脏细胞中积累。CGI-58 是 CDS 并发症的因果基因, 诱导 CDS 综合征的发生^[12]。CGI-58 由于多种突变(点突变、缺失、插入以及复制滑脱等)而导致正常功能的改变从而产生 CDS 症, 其中 Q130P 和 E260K 两个位置的点突变, 导致 CGI-58 不能聚集到 LDs 上, 从而使 CGI-58 丧失与 Perilipin 结合的能力^[7]。

最近的研究结果表明, perilipin-5 在非脂肪组织中存在与脂肪组织相似但不完全相同的生理功能^[13]。共定位实验结果表明, perilipin-5、CGI-58 和 ATGL 3 种蛋白因子处于细胞内同一细胞器。荧光共振能量转移实验证实, perilipin-5 可分别与 CGI-58 和 ATGL 结合, 但不能同时与这两个蛋白结合^[14]。perilipin-5 与脂滴上 ATGL 和 CGI-58 的相互结合,

增加了 ATGL 和 CGI-58 在 LDs 表面上的局部浓度, 促进基础状态的脂肪分解。

CGI-58 和 ATGL 也在肝脏甘油三酯动态平衡中具有重要作用。研究者指出, CGI-58 在脂蛋白分泌中发挥作用^[15]。但是分泌的甘油三酯是来源于外源 FA 还是体内贮存的内源甘油三酯仍存在着争论。肝脏中 ATGL 和 HSL 的表达水平相对较低, 其他脂肪酶和 TG 的分解途径可能在肝脏 TG 的周转中扮演着其它的角色^[16]。

5 结 语

由于 CGI-58 在脂类代谢中的重要功能是最近几年才被发现的, 所以 CGI-58 调控脂肪代谢的作用已经成了生命科学领域的一个新的研究热点之一。CGI-58 作为一种新发现的脂肪细胞脂肪分解代谢激活剂, 参与并启动脂质的代谢, 使我们对脂质的分解代谢有了更进一步的认识。CGI-58 在脂肪分解代谢中的确切功能, 及其是如何通过与脂滴结合蛋白相互作用调控脂肪分解代谢, 从而影响着脂肪的沉积等问题, 还待进行深入系统研究。如果通过研究 CGI-58 的调节实现脂肪含量的有效调控, 不仅对肥胖及其并发症发病机制有重要的临床意义, 而且还为脂肪堆积所引起的一系列疾病提供了一个新的药物治疗靶点, 为预防肥胖和脂代谢紊乱性疾病提供重要的依据。

参考文献(References):

- [1] Reue K. The lipin family: mutations and metabolism. *Curr Opin Lipidol*, 2009, 20(3): 165–170. DOI
- [2] Oberer M, Boeszoermenyi A, Nagy HM, Zechner R. Recent insights into the structure and function of comparative gene identification-58. *Curr Opin Lipidol*, 2011, 22(3): 149–158. DOI
- [3] Cornaciu I, Boeszoermenyi A, Lindermuth H, Nagy HM, Cerk IK, Ebner C, Salzburger B, Gruber A, Schweiger M, Zechner R, Lass A, Zimmermann R, Oberer M. The minimal domain of adipose triglyceride lipase (ATGL) ranges until leucine 254 and can be activated and inhibited by CGI-58 and G0S2, respectively. *PLoS One*, 2011, 6(10): e26349. DOI
- [4] Lefèvre C, Jobard F, Caux F, Bouadjar B, Karaduman A, Heilig R, Lakhdar H, Wollenberg A, Verret JL, Weissenbach J, Özgüç M, Lathrop M, Prud'homme JF, Fischer J. Mutations in CGI-58, the gene encoding a new protein of the esterase/lipase/thioesterase subfamily, in Chanarin–Dorfman syndrome. *Am J Hum Genet*, 2001, 69(5): 1002–1012. DOI
- [5] Lass A, Zimmermann R, Haemmerle G, Riederer M, Schoiswohl G, Schweiger M, Kienesberger P, Strauss J G, Gorkiewicz G, Zechner R. Adipose triglyceride lipase-mediated lipolysis of cellular fat stores is activated by CGI-58 and defective in Chanarin–Dorfman syndrome. *Cell Metab*, 2006, 3(5): 309–319. DOI
- [6] Serr J, Suh Y, Lee K. Cloning of comparative gene identification-58 gene in avian species and investigation of its developmental and nutritional regulation in chicken adipose tissue. *J Anim Sci*, 2011, 89(11): 3490–500. DOI
- [7] Lu X, Yang XY, Liu J. Differential control of ATGL-mediated lipid droplet degradation by CGI-58 and G0S2. *Cell Cycle*, 2010, 9(14): 2719–2725. DOI
- [8] Gruber A, Cornaciu I, Lass A, Schweiger M, Poeschl M, Eder C, Kumari M, Schoiswohl G, Wolinski H, Kohlwein SD, Zechner R, Zimmermann R, Oberer M. The N-terminal region of comparative gene identification-58 (CGI-58) is important for lipid droplet binding and activation of adipose triglyceride lipase. *J Biol Chem*, 2010, 285(16): 12289–12298. DOI
- [9] Watt MJ, Spriet LL. Triacylglycerol lipases and metabolic control: implications for health and disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010, 299(2): E162–E168. DOI
- [10] Yang XY, Lu X, Lombes M, Rha GB, Chi YI, Guerin TM, Smaert EJ, Liu J. The G₀/G₁ switch gene 2 regulates adipose lipolysis through association with adipose triglyceride lipase. *Cell Metab*, 2010, 11(3): 194–205. DOI
- [11] Montero-Moran G, Caviglia JM, McMahon D, Rothenberg A, Subramanian V, Xu Z, Lara-Gonzalez S, Storch J, Carnan GM, Brasaemle DL. CGI-58/ABHD5 is a coenzyme A-dependent lysophosphatidic acid acyltransferase. *J Lipid Res*, 2010, 51(4): 709–719. DOI
- [12] Zechner R, Kienesberger PC, Haemmerle G, Zimmermann R, Lass A. Adipose triglyceride lipase and the lipolytic catabolism of cellular fat stores. *J Lipid Res*, 2009, 50(1): 3–21. DOI
- [13] Granneman JG, Moore HP, Krishnamoorthy R, Rathod M. Perilipin controls lipolysis by regulating the interactions of ab-hydrolase containing 5 (Abhd5) and adipose triglyceride lipase (Atgl). *J Biol Chem*, 2009, 284(50): 34538–34544. DOI
- [14] Zimmermann R, Lass A, Haemmerle G, Zechner R. Fate of fat: the role of adipose triglyceride lipase in lipolysis. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1791(6): 494–500. DOI
- [15] Bickel PE, Tansey JT, Welte MA. Pat proteins, an ancient family of lipid droplet proteins that regulate cellular lipid stores. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1791(6): 419–440. DOI
- [16] Brasaemle DL. Thematic review series: adipocyte biology. The perilipin family of structural lipid droplet proteins: stabilization of lipid droplets and control of lipolysis. *J Lipid Res*, 2007, 48(12): 2547–2559. DOI