

Cidec 研究进展

郭冬妹 综述, 江渝 审校

(第三军医大学基础部生物化学与分子生物学教研室, 重庆市 400038)

[关键词] Cidec(FSP27); 脂代谢; 脂滴; 细胞凋亡

[摘要] 诱导细胞死亡的 DFF45 样效应因子 C (Cidec) 又名脂肪特异性蛋白 27 (FSP27), 最先在小鼠脂肪细胞中分离得到, 随后在人肝细胞、脂肪细胞等细胞中相继发现, 属于 Cide 家族。研究发现, Cidec 蛋白可定位于脂肪细胞的脂滴表面, 促进脂肪的储存和脂滴体积的增大, 进而调节脂肪代谢和机体能量平衡。Cidec 在细胞凋亡方面也发挥着重要作用。

[中图分类号] Q7

[文献标识码] A

The Research Progress of Cidec

GUO Dong-Mei, and JIANG Yu

(Department of Biochemistry and Molecular Biology, College of Basic Medical Sciences, the Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

[KEY WORDS] Cidec (FSP27); Lipid Metabolism; Lipid Droplet; Apoptosis

[ABSTRACT] Cell death-inducing DNA fragmentation factor 45-like C, also called fat specific protein 27, was firstly found in mouse adipocytes, subsequently found in human liver cells, fat cells and other cells, which belongs to the Cide family. The study has reported that Cidec can promote fat storage and increase lipid droplet volume by locating on the lipid droplet surface, further regulate fat metabolism and the energy balance. Cidec can also play an important role in apoptosis.

Cide 家族是上世纪末发现的一组新蛋白。在人类, Cide 家族蛋白有三个成员, 分别是 Cidea、Cideb 和 Cidec, 对 Cide 家族蛋白结构分析显示, 其 N 端结构与 DFF45 N 端结构高度同源, 由此而得名。此外, Cide 家族蛋白 N 端结构也是分子间相互作用的结构, C 端均含有独特的同源序列, 是该家族蛋白特有的功能结构域, 发挥重要作用。人 Cidec 基因最早在人肝细胞 cDNA 文库中发现, 研究发现其在脂代谢、肥胖发生等过程中发挥了重要作用, 也参与细胞凋亡活动, 现将 Cidec 研究进展作一综述。

1 Cidec 基因的定位和表达

人类 Cidec 基因位于 3 号染色体 3p25, 全长为 169 kb, 编码 238 个氨基酸, 蛋白分子量为 27.3

kDa^[1]。Cidec 基因的转录过程存在选择性剪切, 所以其 mRNA 翻译产物有两种: Cidec 和 Cidec α , 长度分别为 1.3 kb 和 1.1 kb, Cidec 的 mRNA 含有 6 个外显子, 而 Cidec α 由 5 个外显子翻译而成, 缺少第三个外显子, 仅编码 164 个氨基酸^[2]。Cidec 蛋白有一保守序列: 166 ~ 195 位氨基酸, 这一序列能够形成 1 个疏水区 and 2 个 α 螺旋, 对自身调节功能是必需的。有研究发现过氧化体增殖物激活型受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ) 能够调节 Cidec 基因的表达^[3], PPAR γ 可直接结合于 Cidec 启动子区 -219 bp ~ -207 bp 的 DNA 序列而激活其表达^[4], 这一激活作用是依靠过氧化体增殖子激活-受体因子 γ 辅激活因子 (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1, PGC1 α) 协调完成的, 而单独 PGC1 α 无此激活作

[收稿日期] 2014-04-11

[收稿日期] 2014-06-09

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81270363, 81070288)资助

[作者简介] 郭冬妹, 硕士研究生, 研究方向为脂代谢及动脉粥样硬化的分子机制, E-mail 为 734917683@qq.com。通讯作者江渝, 博士, 教授, 研究方向为脂代谢及动脉粥样硬化的分子机制, E-mail 为 yujiang61@gmail.com。

用^[5]。人 Cidec 基因主要表达于白色脂肪组织^[6], 在小肠、心脏、结肠等组织高水平表达, 而在脑、肾脏和肝中低表达^[7]。Gummeson 等^[2]在肝癌 HepG2 细胞系、黑色素瘤 A375 细胞系和口腔腺癌 Tca8113 细胞系中均发现有 Cidec 的 mRNA 表达, 而在乳腺癌 MCF-7 细胞系和宫颈癌 HeLa 细胞系中则不表达。已有研究确定 Cidec 定位于脂肪细胞的脂滴表面; 也有研究者在线粒体上检测到 Cidec, 且 Cidec 蛋白 C 端对其定位于线粒体上是必需的^[8]; 还有人观察到 Cidec 可定位于内质网上。到目前为止, 唯一可以确定的是 Cidec 定位于脂滴上, 其它的细胞内定位尚存疑虑, 有待进一步证实。

2 Cidec 在脂质代谢中的作用

Cidec 在脂肪组织中的表达水平最高, 提示其可能与脂质代谢有密切关系。有人用腺病毒载体在人脂肪细胞中过表达 Cidec, 结果细胞总甘油三酯含量增加 40% ~ 70%^[9]; 将小鼠的 Cidec 基因敲除后发现其对储存脂肪酸的消耗增加^[10], 这一结果表明 Cidec 的表达促进脂质积累, 而且这一功能与 Cidec 蛋白 C 端结构有关^[1]。此外, Cidec 基因敲除的小鼠在消耗脂肪酸的同时还伴随着线粒体的数量增加、体积增大, 细胞色素 C 浓度也升高^[11], 提示 Cidec 促进脂质积累可能与线粒体的能量代谢有关, 很可能是通过调控线粒体 β -氧化而发挥作用^[12]。而且, Cidec 基因敲除还会引起调节脂代谢的其他重要转录因子 mRNA 水平发生变化, 如 PGC1 α 、PPAR α 和 PPAR γ , 葡萄糖载体 4 (GLUT4)mRNA 水平也显著升高^[11], 这暗示 Cidec 可能会改变胰岛素的敏感性, 在长期高热量饮食的情况下, 促炎因子单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemotactic protein 1, MCP-1) 等分泌增多^[13], 使 Cidec 的表达下调, 继而加速甘油三酯脂解, 循环中游离脂肪酸水平就升高, 当被肝脏、骨骼肌等胰岛素的靶器官摄入而未得到及时消耗, 这就干扰胰岛素信号传导途径, 造成胰岛素抵抗^[14-16]而形成糖尿病。所以, Cidec 高表达抑制脂肪分解可以保护胰岛素耐受性患者免受脂毒性的伤害^[17] (脂毒性: 指长期能量供应超过代谢需要, 脂质代谢途径被改变而进入了有害的非氧化代谢途径, 导致大量促进炎症和凋亡的毒性代谢产物聚集), 而且, Cidec 调节过剩的脂肪以甘油三酯和脂滴的形式来储存也可以使其他细胞和组织免受脂毒性的损伤^[18]。在研究机体脂质代谢异常时发现, Cidec 基因发生无义

突变产生了截短体, 主要缺少 Cidec 蛋白 C 端 30 个氨基酸, 表明 Cidec 表达异常会导致脂代谢障碍, 这也为 Cidec 蛋白的 C 端是其功能结构域提供了有力的证据。有研究表明在脂肪细胞中促分裂素原活化蛋白激酶磷酸酶 1 (mitogen-activated protein kinase phosphatase-1, MAPKP-1) 对 Cidec 基因表达有调节作用, 当抑制 MAPKP-1 表达时, PPAR γ 的靶基因 Cidec 的表达也会受到抑制, 这是由于 MAPKP-1 能使促分裂素原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 分子 ser¹¹² 磷酸水解, 当 MAPKP-1 表达减少时, 该水解作用降低, MAPK 活性增强而抑制 PPAR γ 基因的表达, 则 Cidec 分子表达水平降低, 同时也解除了 Cidec 对脂质分解的抑制作用^[19]; 最近研究发现 Cidec 在肝脏中的表达受到环磷酸腺苷反应原件结合蛋白 (cAMP-responsive element binding protein, CREB) 的调控, 饥饿处理的老鼠在饥饿早期肝脏 CREB 调控转录辅激活蛋白 2 (CREB-regulated transcript coactivator 2, CRTC2) 的表达水平和活性均增加, 使 CREB 的表达升高, FSP27 表达量也增加, 随着饥饿的进行, 储存的脂肪酸加速氧化, 提高了去乙酰化酶 1 的活性, 导致 CRTC2 发生去乙酰化而失活, 进而 CREB 的表达下降, FSP27 的表达量也随之减少, 用体外培养的 HepG2 细胞进行饥饿实验时也出现了同样的结果^[20], 提示 FSP27/Cidec 的表达与脂质代谢有密不可分的关系, 因此, FSP27/Cidec 很可能成为治疗肝脂质沉着症的一个新的靶标分子。

研究人员发现, 敲除 Cidec 基因的细胞线粒体氧化代谢加快, 线粒体相关基因表达增加, 脂肪分解加快^[21], 敲除该基因的小鼠高脂饮食一段时间与正常小鼠高脂饮食后相比体重也不会明显增加; 肥胖患者肝脏高表达 Cidec, 但是在诱导体重减少后该蛋白表达量明显下降, PPAR γ 的表达量也下降^[22], 这些实验结果充分说明 Cidec 分子可通过调节能量消耗来参与肥胖的发生^[23], 因此, 进一步对 Cidec 功能的研究也可能为治疗肥胖开辟一条新的途径。

3 Cidec 参与脂滴的形成与发展

Cidec 定位于脂肪细胞的脂滴表面, 其表达对大脂滴的形成和发展至关重要, 通过实验使 Cidec 基因纯合子在 3p26.3 ~ 3p24.3 共 19.3 Mb 基因发生无义突变导致 Cidec 蛋白在 186 位氨基酸处截断而使 Cidec 蛋白 C 端丢失, 结果 Cidec 蛋白无法定

位于脂滴上而失去了使脂滴增大的功能^[24], 这表明 Cidec C 端氨基酸对 Cidec 定位于脂滴上是必需的。当小脂滴在 Cidec N 端的诱导作用下开始相互接触时, Cidec 在脂滴-脂滴接触处 (lipid droplet contacting site, LDCS) 大量积聚并使接触面积不断扩大, 进而使小脂滴融合成大脂滴^[6]。在小脂滴融合的过程中存在脂质交换, 这也与 Cidec 在 LDCS 处大量聚集有关, 其 C 端 182 ~ 190 位氨基酸的表达加强了 Cidec 的这一功能^[25]。敲除 Cidec 基因的 3T3-L1 细胞与对照组相比脂滴体积减小, 但数量增加, 这进一步阐明 Cidec 对小脂滴融合有促进作用。研究者认为 Cidec 调节脂滴增大可能与其他蛋白形成复合物有关, 比如, Cidec 可以与脂滴包被蛋白 (Perilipin) 特异性结合形成异源二聚体共定位于脂滴表面而显著提高 Cidec 诱导大脂滴形成的作用, 而 Cidec C 端 120 ~ 220 位氨基酸对二者特异性结合有重要作用^[9]。Cidec 在诱导大脂滴形成的同时也增加体内甘油三酯的存储, 增加机体脂质负荷, 而且发现在巨噬细胞中 Cidec 的表达会上调, 据此推测 Cidec 可能与泡沫细胞的形成和动脉粥样硬化的发生有密切关系^[26]。

4 Cidec 对细胞凋亡的调节作用

真核生物的细胞凋亡在进化上是一个保守的现象, 它在调节正常细胞活动中起到了很重要的作用。最先发现的 Cidec 功能就是诱导细胞凋亡, 用 Cidec 表达载体瞬时转染 293T 细胞后细胞凋亡数增加 7.5%, 3T3-L1 细胞实验结果也验证了 Cidec 表达诱导细胞凋亡的结论^[1]。在前脂肪细胞中检测不到 Cidec, 而在成熟的脂肪细胞中该蛋白表达丰富, 推测前脂肪细胞可能是抗凋亡的一种形式。也有研究表明 Cidec 可定位于线粒体上, 据此推测它很可能通过线粒体发送信号来调节细胞凋亡^[27]。另外, Cidec 诱导细胞凋亡还需要一些其他因子的协助, 如半胱天冬酶 9、线粒体细胞色素 C 和 Cidec 自身等。将 HeLa 细胞在含十八烯酸的培养基中培养 1 天以使细胞中脂滴数量增加, 然后把表达 Cidec 的载体转染入 HeLa 细胞中 (处理组 Cidec 会大量附着于脂滴上, 而游离 Cidec 的量降低), 结果显示处理组与对照组相比细胞凋亡数减少^[18], 说明 Cidec 诱导细胞凋亡主要是靠游离的 Cidec 发挥作用。

5 展望

近年来对 Cidec 的研究结果显示, Cidec 在脂质

代谢与能量代谢等方面发挥着重要的调节作用, 已成为该领域研究热点之一。Cidec 在脂质代谢和能量代谢方面的作用, 为肝脏疾病、肥胖、动脉粥样硬化和糖尿病等代谢性疾病的治疗打开了新的思路。新近发现 Cidec 基因所在线粒体的 3p25 位置刚好是肿瘤频繁发生的组织细胞中线粒体通常缺失的部位, 这表明 Cidec 与肿瘤的发生可能有一定的关系, 也许它会成为治疗和预防肿瘤发生的新靶标^[9]。目前对 Cidec 的功能了解甚少, 因此, 更深入的开展对 Cidec 功能机制的研究, 对于揭示相关代谢性疾病的发病机制, 探寻这些疾病新的防治策略和研发相关药物, 都具有重要的意义。

[参考文献]

- [1] Keller P, Petrie JT, De Rose P, et al. Fat-specific protein 27 regulates storage of triacylglycerol [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283: 14 355-365.
- [2] Gummesson A, Jernas M, Svensson PA, et al. Relations of adipose tissue CIDEA gene expression to basal metabolic rate, energy restriction, and obesity: population-based and dietary intervention studies [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92: 4 759-765.
- [3] Matsusue K, Kusakabe T, Noguchi T, et al. Hepatic steatosis in leptin-deficient mice is promoted by the PPAR-gamma target gene Fsp27 [J]. *Cell Metab*, 2008, 7: 302-311.
- [4] Kim YJ, Cho SY, Yun CH, et al. Transcriptional activation of Cidec by PPARc2 in adipocyte [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 377: 297-302.
- [5] 牛栋, 王瑞, 方福德, 等. PGC1 协同 PPAR 调节 CIDEA 基因在小鼠脂肪细胞系中表达 [J]. *基础医学与临床*, 2011, 31: 480-484.
- [6] Vishwajeet Puri, Silvana Konda, Srijana Ranjit, et al. Fat-specific protein 27, a novel lipid droplet protein that enhances triglyceride storage [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282: 34 213-218.
- [7] Yu S, Matsusue K, Kashireddy P, et al. Adipocyte-specific gene expression and adipogenic steatosis in the mouse liver due to peroxisome proliferator-activated receptor1 (PPARc1) overexpression [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278: 498-505.
- [8] Liang L, Zhao MJ, Xu ZH, et al. Molecular cloning and characterization of CIDE-3, a novel member of the cell-death-inducing DNA-fragmentation-factor (DFF45)-like effector family [J]. *Biochem J*, 2003, 370: 195-203.
- [9] Grahn TH, Zhang Y, Lee MJ, et al. FSP27 and PLIN1 interaction promotes the formation of large lipid droplets in human adipocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*,

- 2013, 432(2): 296-301.
- [10] Traini M, Jessup W. Lipid droplets and adipose metabolism: a novel role for FSP27/CIDEA[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2009, 20: 147-149.
- [11] Toh SY, Gong J, Du G, et al. Up-regulation of mitochondrial activity and acquirement of brown adipose tissue-like property in the white adipose tissue of Fsp27 deficient mice[J]. *PLoS One*, 2008, 3: e2890.
- [12] Kimihiko Matsusue. A physiological role for fat specific protein 27/cell death-inducing DFF45-like effector C in adipose and liver[J]. *Biol Pharm Bull*, 2010, 33(3): 346-350.
- [13] Sartipy P, Loskutoff DJ. Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(12): 7265-270.
- [14] Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, et al. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes[J]. *Nat Rev Mol Cell Bio*, 2008, 9(5): 367-377.
- [15] Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(2): 85-97.
- [16] Fiorenza CG, Chou SH, Mantzoros CS. Lipodystrophy: pathophysiology and advances in treatment[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2010, 7(3): 137-150.
- [17] Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, et al. CIDEA/FSP27 and PLIN1 gene expression run in parallel to mitochondrial genes in human adipose tissue, both increasing after weight loss[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2014, 38(6): 865-872.
- [18] Liu K, Zhou SL, Kim JY, et al. Functional analysis of FSP27 protein regions for lipid droplet localization, caspase-dependent apoptosis, and dimerization with CIDEA[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 97: E1395-413.
- [19] Flach RJ, Qin H, Zhang L, et al. Loss of mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 protects from hepatic steatosis by repression of cell death-inducing DNA fragmentation factor A (DFFA)-like effector C (CIDEA)/fat-specific protein 27 [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286: 22195-202.
- [20] Vilà-Brau A, De Sousa-Coelho AL, Gonçalves JF, et al. Fsp27/CIDEA is a CREB target gene induced during early fasting in liver and regulated by fatty acid oxidation rate[J]. *J Lipid Res*, 2013, 54: 592-601.
- [21] Girousse A, Langin D. Adipocyte lipases and lipid droplet-associated proteins: insight from transgenic mouse models[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2011, 36: 581-594.
- [22] Hall AM, Brunt EM, Klein S, et al. Hepatic expression of cell death-inducing DFFA-like effector C in obese subjects is reduced by marked weight loss[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2010, 18: 417-419.
- [23] Vishwajeet Puri. Fasting regulates FSP27 expression in the liver[J]. *J Lipid Res*, 2013, 54(3): 569-570.
- [24] Rubio-Cabezas O, Puri V, Murano I, et al. Partial lipodystrophy and insulin resistant diabetes in a patient with a homozygous nonsense mutation in CIDEA[J]. *EMBO Mol Med*, 2009, 1: 280-287.
- [25] Gong J, Sun Z, Wu L, et al. Fsp27 promotes lipid droplet growth by lipid exchange and transfer at lipid droplet contact sites[J]. *J Cell Biol*, 2011, 195: 953-963.
- [26] Li H, Song Y, Li F, et al. Identification of lipid droplet-associated proteins in the formation of macrophage-derived foam cells using microarrays[J]. *Int J Mol Med*, 2010, 26: 231-239.
- [27] Kim JY, Liu K, Zhou S, et al. Assessment of fat-specific protein 27 in the adipocyte lineage suggests a dual role for FSP27 in adipocyte metabolism and cell death[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008, 294: E654-E667.

(此文编辑 许雪梅)