

与细胞脂质蓄积有关的蛋白 Adipophilin

刘志强, 袁中华

(南华大学心血管疾病研究所, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] Adipophilin; PAT 家族; 脂质蓄积; 过氧化体增殖物激活受体

动脉粥样硬化性疾病发生发展的关键环节就是单核巨噬细胞和平滑肌细胞脂质的蓄积(包括甘油三酯、胆固醇酯和胆固醇)所导致的泡沫细胞的形成。在泡沫细胞中,这些蓄积的脂质主要以脂滴的形式储存于胞浆中,adipophilin 就是脂滴外周含量最高的一种不完全包被蛋白。

adipophilin 又称脂肪分化相关蛋白(adipose differentiation-related protein, ADRP, ADFP),1992 年 Jiang 等用 RACE(rapid-amplification of cDNA ends)方法第一次分离出了 adipophilin。Adipophilin 是 PAT 家族(Perilipin、Adipophilin、TIP47、S3-12、OX-PAT)的成员之一,它能促进细胞中脂质的蓄积和脂滴的形成,抑制胆固醇的外流,并可作为动脉粥样硬化脂质蓄积的标记物。对人的 adipophilin 蛋白及基因定位的研究显示,人 adipophilin 基因位于 9p22.1-p21.3,基因总长为 5003 bp,编码 437 个氨基酸组成的蛋白质,其全长 ORF cDNA 克隆为 1 314 bp,mRNA 为 2 010 bp。近几年研究发现,adipophilin 存在于许多细胞株上,但是在组织水平它的表达却被严格限制在少数细胞上,如乳腺上皮细胞、肾上腺皮质细胞、男性生殖系统的细胞、酒精性肝硬化的脂肪变性肝细胞;并且有实验表明巨噬细胞与氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)共孵育后 adipophilin 表达水平明显增高,而 RT-PCR 原位杂交技术检测发现 adipophilin 主要表达于高度阻塞的颈动脉粥样硬化斑块区的巨噬细胞,且这种表达信号相当强;而在正常的主动脉和轻度内膜增厚的冠状动脉标本中却未检测到 adipophilin 的表达信号,因此一些学者认为 Adipophilin 是动脉粥样硬化脂质蓄积的一种标记物。还有研究发现在 3T3-L1 脂肪前体细胞和早期分化的脂肪细胞中,adipophilin 存在与小脂滴周围,但在脂肪细胞成熟之后,adipophilin 消失,取而代之的是 PAT 家族的另一种蛋白 perilipin,在脂肪成熟的过程中两者共同存在;用 ox-LDL, acLDL 或 E-LDL 处理后,巨噬细胞 adipophilin mRNA 表达显著增高;脂质定量检测结果显示,过表达 adipophilin 明显增加了细胞内脂质的蓄积,而应用 RNAi 技术或反义寡核苷酸技术抑制内源性细胞 adipophilin 表达后,巨噬细胞脂质蓄积则明显减少,这些结果表明 Adipophilin 会促进脂质蓄积,抑制胆固醇外流。过氧化酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)作为调节靶基因表达的核受体转录因子超家族成员,跟 adipophilin 也有着密切的关系,PPAR γ 激动剂能增加 adipophilin 的表达和细胞内的脂质蓄积,而其抑制剂的作用则相

反,在原代小鼠肝细胞中,上调的 PPAR α 也可以使肝细胞 TG 含量 adipophilin 表达量增加,PPAR 可能对于 adipophilin 的调节有着重要的作用。由此不难看出 adipophilin 是一种动脉粥样硬化脂质蓄积的标记物,他能促进细胞中脂质的蓄积和脂滴的形成并抑制胆固醇的外流,从而在泡沫细胞形成过程中发挥重要的作用,并可通过一些受体途径对其调控,因此 adipophilin 的研究可能会为动脉粥样硬化的防治带来了新的契机。

[基金项目] 国家自然科学基金项目(30971268)资助

[作者简介] 刘志强,硕士研究生,E-mail 为 448135682@163.com。通讯作者袁中华,博士,教授,硕士研究生导师,研究方向动脉粥样硬化的防治,E-mail 为 yzh5555@gmail.com。

(此文编辑 李小玲)