

长链脂酰辅酶 A 合成酶及其调控因素的研究及进展

田亚英 傅 念 吴 清

摘 要 长链脂酰辅酶 A 合成酶(long-chain acyl-CoA synthetase, ACSL)是酰基激活酶家族成员之一,包含 5 种不同的亚型,分别由不同的基因编码。它们主要催化 12~20 碳链之间的脂肪酸合成脂酰辅酶 A,这是机体内甘油三酯合成及脂肪酸 β 氧化的第一步反应。此外,由于底物的偏好、组织分布以及调控因素的差异,ACSLs 在不同细胞内脂肪代谢中有不同的功能,并且发挥着重要的作用,并且它们基因表达的高低与众多疾病相关,但目前有关 ACSLs 基因表达调控因素研究相对较少。本文将从 ACSLs 组织分布及底物选择性、ACSLs 对不同细胞组织内脂质代谢的影响、ACSLs 相关疾病以及其相关表达调控研究进展等方面进行了综述,并对今后 ACSL 研究的重点及意义进行了展望。

关键词 长链脂酰辅酶 A 合成酶 调控因素 脂肪酸 疾病

中图分类号 R57 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.10.005

脂肪酸是哺乳动物主要的能量来源,在有氧条件下,人体内的脂肪酸能够分解为 CO_2 、 H_2O ,并以 ATP 的形式释放大量的能量供有机体利用。但不论是外源性脂肪酸还是内源性脂肪酸都必须通过长链脂酰辅酶 A 合成酶(ACSLs)酯化,并形成具有生物活性的酰基辅酶 A 才能进入相关代谢途径产 ATP。哺乳动物体内一共有 26 种脂酰辅酶 A 合成酶,基于对底物的选择性,将主要催化 C12~C20 脂肪酸酯化的称为 ACSLs,包含 ACSL1、ACSL3、ACSL4、ACSL5 以及 ACSL6 5 种亚型^[1]。ACSLs 在机体脂肪代谢中起着关键作用,且与众多疾病相关,但目前有关 ACSLs 基因表达调控因素方面研究相对较少。本文总结了 ACSLs 组织分布及底物选择性、ACSLs 对不同细胞组织内脂质代谢的影响、目前 ACSLs 相关疾病及其相关调控因素的研究及进展,并对今后 ACSL 研究的重点及意义进行了展望。

一、ACSLs 的组织分布、底物选择性以及对机体脂质代谢的影响

由 ACSLs 催化生成脂酰辅酶 A 是脂肪酸进入脂质代谢的第一步反应,因此 ACSL 家族在机体内脂质代谢中起着关键作用。但因 ACSL 各亚型在组织分布及作用底物方面存在一定差异,提示 ACSLs 在不同组织细胞中对脂质代谢有着不同的影响。ACSL1

一般分布在肝细胞、心肌细胞、脂肪细胞,且在肝脏中的含量占整个 ACSL 家族的 50%,它可通过激活细胞膜运转通道主要将 16~18 碳链的饱和脂肪酸及 16~20 碳链的不饱和脂肪酸运送到细胞内,催化其形成脂酰辅酶 A,从而参与肝脏内甘油三酯从头合成,而在骨骼肌细胞中形成的脂酰辅酶 A 主要进入 β 氧化途径^[2,3]。ACSL3 多见于大脑、骨骼肌及睾丸组织,主要分布于以上组织细胞内脂质颗粒的表面,它选择性的利用 8~22 碳链的饱和脂肪酸、花生四烯酸以及 16~20 碳链的不饱和脂肪酸生成卵磷脂以及脂质颗粒。脂质颗粒是储存中性脂肪酸的主要细胞器,主要维持细胞内脂质稳态,而卵磷脂是极低密度脂蛋白(VLDL)表面最主要的磷脂。

有研究表明 ACSL3 基因的低表达可抑制 VLDL 的生成,并可影响细胞内脂质的平衡。ACSL4 主要分布在肾上腺、卵巢、睾丸等类固醇合成组织中,偏好以花生四烯酸为底物,它的表达可减少游离花生四烯酸向白三烯的转化,而促进游离花生四烯酸转化为前列腺素^[4,5]。同时 ACSL4 的高表达也可显著的增加类花生酸辅酶 A 的合成,以促进花生四烯酸向甘油二酯、甘油三酯、磷脂酰肌醇的转化^[6]。ACSL5 在十二指肠黏膜中表达最高,所以 ACSL5 在食物来源性脂质的吸收方面起着重要作用,Bowman 等^[7]通过沉默 ACSL5 基因,发现机体内甘油三酯的吸收延迟,而能量代谢也相对加强,从而减少肥胖的形成。ACSL6 显著分布于骨骼肌组织,可调控人类骨骼肌细胞内脂质合成及线粒体氧化能力,以催化 16~20 碳链饱和及不饱和脂肪酸为主,有文献报道过表达的 ACSL6 可

基金项目:湖南省卫生和计划生育委员会科研基金资助项目(C2015-24)

作者单位:421000 衡阳,南华大学附属南华医院消化内科

通讯作者:吴清,副教授,硕士生导师,电子信箱:nhwuqing@163.com

增加细胞内甘油三酯、磷脂的水平,并阻止脂肪酸进入线粒体进行 β 氧化,沉默ACSL6时则相反^[8]。以上研究证明,ACSL各亚型有着不同的组织分布及底物偏好,其可以参与机体内多种组织细胞的脂肪代谢,并可以改变细胞内脂肪成分的组成,这暗示着ACSLs基因表达的高低可能与多种脂质代谢紊乱相关疾病密切相关。

二、与ACSLs相关性疾病

ACSLs家族不仅影响体内脂质代谢,在细胞的增殖以及凋亡中也起着重要作用,ACSL功能的紊乱可导致许多与之相关的疾病,如肝脏疾病、糖尿病、神经系统疾病及恶性肿瘤等。

1. ACSLs与肝脏疾病:除ACSL6之外,其他ACSL家族成员都在肝脏中表达,其中占比最大的为ACSL1。ACSL1是过氧化物酶体增植物激活受体 α (PPAR α)的靶基因,而PPAR α 参与机体内脂肪代谢。在肝脏中,活化后的PPAR α 可诱导ACSL1的生成,参与线粒体和过氧化物酶体内的脂肪酸 β 氧化。而ACSL1也可以作为PPAR α 的激活剂,干扰NF- κ B等信号通路,从而抑制促炎性因子的基因表达,延缓非酒精性脂肪肝的形成^[9]。ACSL3也参与脂肪肝的疾病的发生、发展。有研究表明干扰ACSL3基因的表达后,可减少丙肝患者肝细胞向血液中释放丙肝病毒,这一发现对于慢性丙型肝炎、丙肝后肝硬化甚至是肝癌的治疗有重要意义^[10]。

2. ACSLs与糖尿病:ACSLs参与脂肪酸代谢,而脂肪酸代谢障碍与众多疾病的发生及发展密切相关,糖尿病为其中之一。近期Ansari等^[11]指出ACSL3、ACSL4可通过改变线粒体和胰岛素颗粒中脂肪的性质来影响人胰岛细胞分泌功能,敲除人胰岛细胞中的ACSL3、ACSL4基因后,其胰岛素分泌可减少50%,严重影响人体内血糖代谢。同时,有研究发现ACSL1内的3个单核苷酸多肽性与糖尿病密切相关^[12]。这些均提示ACSLs可能参与糖尿病的发病机制。

3. ACSL与神经系统疾病:ACSL6是神经细胞中最主要的ACSL亚型,ACSL6的缺失可导致神经元变性。前期有动物实验提示,在小鼠体内,高表达的ACSL6可使其神经轴突增生,而当沉默ACSL6基因时,小鼠神经元细胞中的轴突增生则被抑制^[13]。而ACSL4被证实与X染色体相关性智力障碍有关,X染色体相关性智力障碍相关突变基因中包含ASCL4基因片段^[5]。

4. ACSLs与恶性肿瘤:ACSL3一般低表达于人类

正常II型肺泡细胞中,不易检测。最近Padanad等在人非小细胞肺癌(non-small-cell carcinoma, NSCLC)组织样本中检测到了ACSL3。这说明ACSL3参与了NSCLC的形成及发展。同时,KRAS基因突变型非小细胞肺癌(mutant KRAS NSCLC)细胞的存活及其的初发及进展中也需要ACSL3的参与^[14]。不同于ACSL3,ACSL4与乳腺癌、前列腺癌、结肠癌有关,并可促进相关癌细胞的生长及扩散^[15,16]。有文献报道在胃癌细胞中ACSL4可通过调控黏着斑激酶、细胞循环调节器P21的蛋白水平来抑制胃癌细胞的增殖及迁徙^[17]。近期Ye等^[17]证实ACSL5不仅参与大肠癌的发生、发展,还可作为大肠癌的预后指标之一,癌细胞中ACSL5的低表达对预测大肠腺癌的早期(术后12个月内)复发具有积极作用^[18]。

三、ACSLs的调控因素研究及进展

在机体内,ACSLs受多种调控因素调控。Schoonjans等通过将ACSL1基因C端启动子区域嵌入一个过氧化物酶体增植物激活受体(PPAR)应答元件证实ACSL1为PPAR α 的靶基因,受PPAR α 调控,且服用PPAR α 激动剂的小鼠肝脏、肾脏内ACSL1表达明显上调,但其心脏和骨骼肌中增加不明显^[2]。而Uto等发现CDAA饮食诱导的非酒精性脂肪性肝纤维化大鼠的肝脏中过氧化物酶体增植物激活受体 γ (PPAR γ)表达下降,而ACSL1表达也相应的减少,但经改善肝纤维化后,肝脏内的PPAR γ 表达量增加,接着ACSL1表达也相应增加,这提示ACSL1也可能受PPAR γ 调控^[19]。Amar等则通过仓鼠及老鼠体内实验,发现ACSL1基因的表达与胆固醇元件结合蛋白(SREBP)之间存在一定相关性,接着他们又利用人肝癌细胞造模,证实ACSL1基因转录变异体C-ACSL1基因是SREBP2新的靶点,当沉默SREBP2基因时可明显减少HepG2内ACSL1基因的表达^[2]。还有,生物序列分析显示ACSL1启动子区域包含潜在的NF- κ B结合位点,这说明NF- κ B可能调控ACSL1的表达^[20]。有文献报道在人肝癌细胞内,抑瘤素M可通过细胞外信号调节激酶(ERK)通路诱导ACSL3/ACSL5基因的转录,从而减少细胞内的甘油三酯的沉积,促进脂肪酸的 β 氧化^[21]。近期,Orlando等^[22]发现在老鼠的睾丸间质细胞内,环磷酸腺苷(cAMP)可诱导细胞内ACSL4基因的表达,并指出cAMP反应元件结合蛋白在该通路中扮演着重要角色。Kan等^[5]则证实过氧化物酶体增植物激活受体 δ (PPAR δ)是ACSL4基因转录最主要的调控因子,他

们在肝癌细胞及仓鼠肝细胞内,分别用 PPAR δ 激动剂和沉默 PPAR δ 基因处理细胞,发现肝癌细胞内 ACSL4 基因表达明显增加,仓鼠肝细胞内 ACSL4 基因表达量显著减少。除以上因素,饮食也可影响 ACSLs 的表达,有研究显示高糖食物摄入可通过阻断 LXR/RXR 信号通路而下调 ACSL3 的表达^[23]。而禁食也可使 ACSL6 基因表达量明显减少^[8]。

四、展 望

脂肪代谢为机体三大能量代谢之一,脂肪代谢紊乱与机体众多疾病相关,而 ACSL 在脂肪代谢中起着关键作用。但目前的研究主要集中在机体中 ACSL 对脂肪代谢的影响上,而 ACSL 其相对的表达调控因素研究相对较少,其中 ACSL3、ACSL4、ACSL5、ACSL6 这 4 种亚型最为显著,且相关研究也主要集中于小鼠、仓鼠等动物实验上。以目前已有的研究显示,同种 ACSL 可受多种调控因素调节,且在不同的组织细胞中存在不同的调控方式,但其中具体机制仍不完全明确。深入开展相关方面的研究,明确调控具体机制,积极展开人类体外实验,有望为人类 ACSL 相关疾病提供更多、更精准的治疗靶点。

参考文献

- Chen WC, Wang CY, Hung YH, *et al.* Systematic analysis of gene expression alterations and clinical outcomes for long-chain acyl-coenzyme A synthetase family in cancer[J]. PLoS One, 2016,11(5): e155610 - e155660
- Singh AB, Kan CF, Dong B, *et al.* SREBP2 activation induces hepatic long-chain acyl-CoA synthetase 1 (ACSL1) expression in vivo and in vitro through a sterol regulator- γ element (SRE) motif of the ACSL1 C-promoter[J]. J Biol Chem, 2016,291(10):5373 - 5384
- Li LO, Grevenko TJ, Paul DS, *et al.* Compartmentalized acyl-CoA metabolism in skeletal muscle regulates systemic glucose homeostasis[J]. Diabetes, 2015,64(1):23 - 35
- Cao A, Li H, Zhou Y, *et al.* Long chain acyl-CoA synthetase-3 is a molecular target for peroxisome proliferator-activated receptor delta in HepG2 hepatoma cells[J]. J Biol Chem, 2010,285(22):16664 - 16674
- Kan CF, Singh AB, Dong B, *et al.* PPAR δ activation induces hepatic long-chain acyl-CoA synthetase 4 expression in vivo and in vitro[J]. Biochim Biophys Acta, 2015,1851(5):577 - 587
- Kuch EM, Vellaramkalayil R, Zhang I, *et al.* Differentially localized acyl-CoA synthetase 4 isoenzymes mediate the metabolic channeling of fatty acids towards phosphatidylinositol[J]. Biochim Biophys Acta, 2014,1841(2):227 - 239
- Bowman TA, O'Keeffe KR, D'Aquila T, *et al.* Acyl CoA synthetase 5 (ACSL5) ablation in mice increases energy expenditure and insulin sensitivity and delays fat absorption[J]. Mol Metab, 2016,5(3):210 - 220
- Teodoro BG, Sampaio IH, Bomfim LH, *et al.* Long-chain acyl-CoA synthetase 6 regulates lipid synthesis and mitochondrial oxidative

- capacity in human and rat skeletal muscle[J]. J Physiol, 2017,595(3):677 - 693
- 辛萱,颜红柱,李维卿,等. 过氧化物酶体增殖物激活受体 α 、 γ 调控长链酰基辅酶 A 合成酶 1 对肝纤维化进程的影响[J]. 临床肝胆病杂志, 2014,7:700 - 702
- Yao H, Ye J. Long chain acyl-CoA synthetase 3-mediated phosphatidylcholine synthesis is required for assembly of very low density lipoproteins in human hepatoma Huh7 cells[J]. J Biol Chem, 2008,283(2):849 - 854
- Ansari IH, Longacre MJ, Stoker SW, *et al.* Characterization of Acyl-CoA synthetase isoforms in pancreatic beta cells; Gene silencing shows participation of ACSL3 and ACSL4 in insulin secretion[J]. Arch Biochem Biophys, 2017,618:32 - 43
- Manichaikul A, Wang XQ, Zhao W, *et al.* Genetic association of long-chain acyl-CoA synthetase 1 variants with fasting glucose, diabetes, and subclinical atherosclerosis[J]. J Lipid Res, 2016,57(3):433 - 442
- Yan S, Yang XF, Liu HL, *et al.* Long-chain acyl-CoA synthetase in fatty acid metabolism involved in liver and other diseases: an update[J]. World J Gastroenterol, 2015,21(12):3492 - 3498
- Padanad MS, Konstantinidou G, Venkateswaran N, *et al.* Fatty acid oxidation mediated by acyl-CoA synthetase long chain 3 is required for mutant KRAS lung tumorigenesis[J]. Cell Rep, 2016,16(6):1614 - 1628
- Wu X, Deng F, Li Y, *et al.* ACSL4 promotes prostate cancer growth, invasion and hormonal resistance[J]. Oncotarget, 2015,6(42):44849 - 44863
- Belkaid A, Ouellette RJ, Surette ME. 17 β -estradiol-induced ACSL4 protein expression promotes an invasive phenotype in estrogen receptor positive mammary carcinoma cells[J]. Carcinogenesis, 2017,38(4):402 - 410
- Ye X, Zhang Y, Wang X, *et al.* Tumor-suppressive functions of long-chain acyl-CoA synthetase 4 in gastric cancer[J]. IUBMB Life, 2016,68(4):320 - 327
- Hartmann F, Sparla D, Tute E, *et al.* Low acyl-CoA synthetase 5 expression in colorectal carcinomas is prognostic for early tumour recurrence[J]. Pathol Res Pract, 2017,213(3):261 - 266
- Uto H, Nakanishi C, Ido A, *et al.* The peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonist, pioglitazone, inhibits fat accumulation and fibrosis in the livers of rats fed a choline-deficient, l-aminic acid-defined diet[J]. Hepatol Res, 2005,32(4):235 - 242
- Yang G, Wang Y, Feng J, *et al.* Aspirin suppresses the abnormal lipid metabolism in liver cancer cells via disrupting an NF κ B-ACSL1 signaling[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017,486(3):827 - 832
- Zhou Y, Abidi P, Kim A, *et al.* Transcriptional activation of hepatic ACSL3 and ACSL5 by oncostatin m reduces hypertriglyceridemia through enhanced β -oxidation[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007,27(10):2198 - 2205
- Orlando U, Cooke M, Cornejo MF, *et al.* Characterization of the mouse promoter region of the acyl-CoA synthetase 4 gene: role of Sp1 and CREB[J]. Mol Cell Endocrinol, 2013,369(1-2):15 - 26
- Dong B, Kan CF, Singh AB, *et al.* High-fructose diet downregulates long-chain acyl-CoA synthetase 3 expression in liver of hamsters via impairing LXR/RXR signaling pathway[J]. J Lipid Res, 2013,54(5):1241 - 1254 (收稿日期:2017-12-20)
- (修回日期:2017-12-29)