

钙离子结合蛋白 S100A16 与肥胖

李璐 刘云

【摘要】 在肥胖的发生中,钙的调节作用不可忽视。S100A16 是钙调蛋白 S100 家族的新成员。作为钙离子结合蛋白,可调节钙的转运,促进脂肪细胞增殖,还可通过调节 p53 基因等,与肥胖及相关疾病的发生密切相关。深入对 S100A16 的研究为防治肥胖及代谢性疾病、药物研发、临床治疗提供了新的思路。

【关键词】 S100A16;肥胖;膳食钙

Relationship between calcium-binding protein S100A16 and obesity Li Lu, Liu Yun. Department of Gerontology, The First Affiliated Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China
Corresponding author: Liu Yun, Email: liuyun@njmu.edu.cn

【Abstract】 Calcium regulation is important in the occurrence of obesity. S100A16 is a new member in the calmodulin S100 family. As a calcium-binding protein, S100A16 regulates transportation of calcium, promotes proliferation of adipocytes, and also regulates p53 gene expression and so on. It has been proved to be closely related to the occurrence of obesity as well as other related diseases. Further studies about the calcium regulating role of S100A16 may shed light on the prevention, drug development, and clinical treatment of obesity and metabolic diseases in the future.

【Key words】 S100A16; Obesity; Dietary calcium

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34: 106-108)

随着社会经济的高速发展,人们生活方式的改变,能量摄入过多及摄入元素不均衡使肥胖、超重已经成为受世人瞩目的全球性健康问题。肥胖的发生率在我国城乡各类人群中迅猛上升,成为一种重要的流行病。同时肥胖相关并发症的患病率亦在上升。肥胖是高血压、糖尿病、代谢综合征、胆囊疾病等多种疾病发生的主要危险因素之一^[1]。Yang 等^[2] 2007—2008 年中国糖尿病和代谢紊乱研究最新数据表明,在我国人群中,脑卒中患病率仍居所有心血管疾病之首,超重和肥胖发生率较 2002 年增加 1 倍,糖尿病前期和糖尿病的患病率较 1994 年增加 3 倍。2002 年中国营养调查显示,我国成年人中超重或肥胖的发生率分别为 18.9% 和 2.9%,而 5 年后,男性超重或肥胖的发生率分别为 30.76% 和 6.02%,

女性则为 24.90% 和 4.92%。研究表明钙与多种代谢紊乱有密切关系,尤其与肥胖相关的代谢失调有关。

1 S100A16 概述

1965 年,Moore 从牛脑中分离得到一个神经系统特有组分,由于该组分在中性条件下能很好的溶解于 100% 饱和硫酸铵中,因此命名为 S100^[3]。自从 S100 蛋白被发现和定性以来,根据氨基酸序列和蛋白结构的相似性,目前已发现有 25 种该家族成员, S100 蛋白通常以二聚体的形式存在,它们氨基酸序列的同源性达 25% ~ 60%^[4]。S100 家族属于 EF-hand 超家族,均有两个 EF-hand 结构域。已确定 S100 的靶蛋白超过 50 种,包括转录因子、代谢酶、激酶、收缩蛋白等。其表达模式在人类、小鼠和大鼠中高度保守,17 种不同的人 S100 基因定位于染色体 1q21^[5]。S100 家族在表达方面具有细胞、组织特异性,有特殊的亚细胞定位,与人类多种疾病如心肌病、神经系统疾病、肿瘤等的发生相关^[6]。S100A16 是钙调节蛋白 S100 家族成员之一,尽管 S100A16 在各物种中普遍存在并已发现与人类多种肿瘤的发生密切相关,但至今关于 S100A16 的生物学功能并不是很清楚,笔者前期研究首次发现 S100A16 与脂肪的生成

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2014.02.010

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81070684);江苏省科技支撑项目(BE2011802);上海市糖尿病重点实验室开放课题资助项目(SHKLD-KF-1105)

作者单位:210020 南京医科大学附属第一临床医学院老年医学科

通信作者:刘云,Email:liuyun@njmu.edu.cn

相关,是脂肪生成的促进因子,同时也可以影响机体对胰岛素的敏感性^[7]。

2 钙与肥胖

膳食钙在维持人体骨骼的完整、血压的调控及各种慢性疾病中都起着重要的作用。高钙饮食可以降低罹患高血压、心血管疾病的风险^[8,9]。研究表明,膳食钙还有预防和治疗肥胖的作用,高钙饮食可以降低血清总胆固醇、甘油三酯、 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平,提高血清高密度脂蛋白-胆固醇和载脂蛋白 A1 的水平;相反,低钙饮食与体重增加、脂肪堆积密切相关,表明膳食钙在调控能量代谢和肥胖导致的氧化应激中起重要作用^[10-14]。同时增加膳食钙的摄入可以提高 2 型糖尿病患者及高血压患者对胰岛素的敏感性^[15]。

细胞内离子形式的钙在脂肪细胞的脂代谢中起重要作用,与肥胖引起的代谢紊乱及胰岛素抵抗密切相关。细胞内游离 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 的升高可以作为一个独立因素促进胰岛素的分泌,加重胰岛素抵抗。高钙饮食可以降低细胞内 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 浓度,并提高机体对胰岛素的敏感性^[15]。细胞内 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 浓度升高是 2 型糖尿病、高血压、肥胖之间的共同特征。而这一作用可以被钙通道抑制剂维拉帕米以及钙调蛋白抑制剂所逆转。除促进脂质合成外, $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 浓度的增加也抑制脂肪细胞的脂质分解。然而也有文献报道,持续增加的细胞内钙离子可通过活化钙离子依赖的蛋白激酶诱发细胞凋亡^[16]。因此,有学者认为调控凋亡的关键通路即为钙离子通路,细胞内离子钙的调控失调在与肥胖和胰岛素抵抗相关的代谢紊乱中起关键作用^[17]。

3 S100A16 与肥胖

3.1 S100A16 通过调节钙的转运参与肥胖的发生 S100A16 作为新型的钙离子结合蛋白可以促进脂肪的生成。研究表明 3T3-L1 前脂肪细胞中过表达 S100A16,细胞增殖增强,蛋白激酶 B 的磷酸化水平显著降低。相反,抑制 S100A16 的表达则会减少脂肪的形成及前脂肪细胞的增殖。在对小鼠的实验中,高脂、高钙饮食虽然可以增加体重,但是内脏脂肪并没有增加,同时脂肪组织中 S100A16 的表达下降,高钙饮食可以促使 S100A16 的出核从而抑制脂肪的合成,降低小鼠体重^[7]。 Ca^{2+} 以时间和空间的方式广泛调节细胞质和细胞核的活动。细胞内 Ca^{2+} 的变化所引起的 S100 蛋白在细胞内的转运及在调节信号复合物方面扮演着重要的角色,而信号复合物则能够激活特定的细胞信号通路^[15]。3T3-L1 细胞分

别用 Ca^{2+} 离子霉素(给离子通道供给额外的 Ca^{2+})和 Ca^{2+} 拮抗剂乙二醇-双-(2-氨基乙醚)四乙酸(EGTA)进行处理。通过蛋白印迹分析发现细胞内高浓度的 Ca^{2+} 可引起 S100A16 的出核,而低浓度 Ca^{2+} 使 S100A16 从胞质向胞核转移,并在核仁的特定区域聚集。色氨酸荧光变化表明 Ca^{2+} 与 S100A16 C-端的 EF-hand 结合后,S100A16 发生构象改变,导致第Ⅲ、Ⅳ螺旋及钙结合环Ⅱ疏水残基的暴露,S100A16 发生的 Ca^{2+} 依赖性易位可能受核浆内质网的调节,此过程在核仁附近终止,并负责将游离的 Ca^{2+} 释放到亚核地区,这一特点与其他 Ca^{2+} 依赖性易位的 EF 型 S100 蛋白家族成员不一样, $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 可以被认为是调控 S100A16 细胞内定位的关键要素^[15]。

3.2 S100A16 通过调节 p53 等相关因子参与肥胖的发生 P53 基因可以通过多种途径调节细胞功能包括细胞凋亡、衰老、DNA 修复、细胞增殖和自噬。P53 基因可促进氧化磷酸化并抑制 Warburg 效应,从而发挥抑癌作用^[18]。

S100 家族中的 S100B、S100A2、S100A4 可与 p53 相互作用。虽然 p53 负性调控细胞的生长及脂质的生成,但与机体对胰岛素的敏感性呈正相关^[19-20]。而本课题组在前期研究中通过免疫共沉淀分析表明 S100A16 也可以与 p53 相互作用^[21]。当细胞过表达 S100A16 时,S100A16 的沉淀颗粒增加,同时 p53 的蛋白水平也相应上调。与此相反,用特异性 RNA 干扰 3T3-L1 中 S100A16 的表达后,S100A16 的免疫沉淀颗粒几乎消失,而 p53 的共沉淀也大幅下降。在随后的实验中课题组用 p53 应答启动子驱动的荧光素酶报告质粒转染到不同程度表达 S100A16 的 3T3-L1 细胞中。随后荧光素酶活性评价的结果表明,3T3-L1 细胞高表达 S100A16 后荧光素酶的活性将会显著降低,而干扰 S100A16 的 3T3-L1 细胞,荧光素酶的表达与活性明显升高。同时,作为 p53 下游靶基因,p21 的内源性表达也同样被过表达的 S100A16 所抑制,当抑制 S100A16 的表达后,p21 的表达量仅是适度上调。与 p53 相比,在 S100A16 的调控下 p21 的表达下调较上调更为敏感。因此,在 3T3-L1 细胞中 S100A16 蛋白可以与 p53 相互作用,S100A16 的表达与 p53 基因的表达密切相关^[22]。

综上所述,S100A16 可以通过 Ca^{2+} 、p53 参与营养物质代谢,促进脂肪细胞的形成,降低蛋白激酶 B 的磷酸化水平、下调外周组织对胰岛素的敏感性,与肥胖、糖尿病等的发生密切相关。作为钙离子结合蛋白的 S100A16,受细胞内钙离子浓度变化的调

控,而它对前脂肪细胞的影响及其在肥胖中的作用则是对膳食钙调节肥胖机制的有效补充。因此如何有效调控 S100A16 的表达,对于肥胖及其他疾病的意义深远。抑制 S100A16 的表达是否可以有效预防疾病发生,延缓疾病进程还需做进一步的研究。本课题组已经成功构建 S100A16 转基因及基因敲除鼠模型,有望进一步揭示 S100A16 的生物学功能,具有良好的研究前景。

参 考 文 献

- [1] Chen X, Wu Y, Wang L. Fat-resident Tregs: an emerging guard protecting from obesity-associated metabolic disorders [J]. *Obes Rev*, 2013, 14(7):568-578.
- [2] Yang ZJ, Liu J, Ge JP, et al. Prevalence of cardiovascular disease risk factor in the Chinese population: the 2007-2008 China National Diabetes and Metabolic Disorders Study [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(2):213-220.
- [3] Zimmer DB, Eubanks JO, Ramakrishnan D, et al. Evolution of the S100 family of calcium sensor proteins [J]. *Cell Calcium*, 2013, 53(3): 170-179.
- [4] Shimamoto S, Kubota Y, Tokumitsu H, et al. S100 proteins regulate the interaction of Hsp90 with Cyclophilin 40 and FKBP52 through their tetratricopeptide repeats [J]. *FEBS Lett*, 2010, 584(6):1119-1125.
- [5] Sturchler E, Cox JA, Durussel I, et al. S100A16, a novel calcium-binding protein of the EF-hand superfamily [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(50):38905-38917.
- [6] van Dieck J, Lum JK, Teufel DP, et al. S100 proteins interact with the N-terminal domain of MDM2 [J]. *FEBS Lett*, 2010, 584(15):3269-3274.
- [7] Zhang R, Zhu W, Du X, et al. S100A16 mediation of weight gain attenuation induced by dietary calcium [J]. *Metabolism*, 2012, 61(2):157-163.
- [8] Maddocks OD, Vousden KH. Metabolic regulation by p53 [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2011, 89(3):237-245.
- [9] Hallenborg P, Feddersen S, Madsen L, et al. The tumor suppressors pRB and p53 as regulators of adipocyte differentiation and function [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2009, 13(2):235-246.
- [10] Harris HR, Chavarro JE, Malspeis S, et al. Dairy-food, calcium, magnesium, and vitamin D intake and endometriosis: a prospective cohort study [J]. *Am J Epidemiol*, 2013, 177(5):420-430.
- [11] Major GC, Chaput JP, Ledoux M, et al. Recent developments in calcium-related obesity research [J]. *Obes Rev*, 2008, 9(5):428-445.
- [12] Kim J, Hwang JY, Kim KN, et al. Relationship between milk and calcium intake and lipid metabolism in female patients with type 2 diabetes [J]. *Yonsei Med J*, 2013, 54(3):626-636.
- [13] Zemel MB, Sun X. Dietary calcium and dairy products modulate oxidative and inflammatory stress in mice and humans [J]. *J Nutr*, 2008, 138(6):1047-1052.
- [14] Major GC, Chaput JP, Ledoux M, et al. Recent developments in calcium-related obesity research [J]. *Obes Rev*, 2008, 9(5):428-445.
- [15] Pikilidou MI, Lasaridis AN, Sarafidis PA, et al. Insulin sensitivity increase after calcium supplementation and change in intraplatelet calcium and sodium hydrogen exchange in hypertensive patients with Type 2 diabetes [J]. *Diabet Med*, 2009, 26(3):211-219.
- [16] Sergeev IN, Li S, Ho CT, et al. Polymethoxyflavones activate Ca²⁺-dependent apoptotic targets in adipocytes [J]. *J Agric Food Chem*, 2009, 57(13):5771-5776.
- [17] Zemel MB, Donnelly JE, Smith BK, et al. Effects of dairy intake on weight maintenance [J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2008, 5:28.
- [18] Vousden KH, Ryan KM. p53 and metabolism [J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(10):691-700.
- [19] van Dieck J, Brandt T, Teufel DP, et al. Molecular basis of S100 proteins interacting with the p53 homologs p63 and p73 [J]. *Oncogene*, 2010, 29(14):2024-2035.
- [20] Fernandez-Fernandez MR, Rutherford TJ, Fersht AR. Members of the S100 family bind p53 in two distinct ways [J]. *Protein Sci*, 2008, 17(10):1663-1670.
- [21] 辛婧, 杜新丽, 顾则娟, 等. S100A16 基因促进 3T3-L1 前脂肪细胞分化 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2012, 28(1):68-72.
- [22] Liu Y, Zhang R, Xin J, et al. Identification of S100A16 as a novel adipogenesis promoting factor in 3T3-L1 cells [J]. *Endocrinology*, 2011, 152(3):903-911.

(收稿日期:2013-08-22)

• 消息 •

2014 年《国际内分泌代谢杂志》征稿暨征订启事

《国际内分泌代谢杂志》原刊名《国外医学内分泌学分册》，是由中华人民共和国国家卫生与计划生育委员会主管，中华医学会、天津医科大学主办的国内外公开发行的国家级医学学术期刊，是中华医学会系列杂志之一。本刊为中文核心期刊，中文科技核心期刊。主要栏目设有述评、专家论坛、临床热点话题、论著、综述、报道与交流、临床病例讨论、争鸣园地、短篇报道、新药介绍、网上快讯、会议精粹等。

除综述类文章，本刊还欢迎具有独创性和包含重大研究成果的论著文章。已在国外核心期刊发表的研究成果可以中文形式在本刊二次发表，以促进国内研究人员对该研究工作的深入了解。另外，如果您有内分泌方面的常见但易于误诊、误治或疑难、罕见病例，也欢迎您投稿。

《国际内分泌代谢杂志》中国标准连续出版物号：CN 12-1383/R，ISSN 1673-4157。

本杂志印刷版为大 16 开 72 页，双月刊，逢单月 20 日出版，每册定价 12 元，全年 6 期，共计 72 元。国外代号：BM6694。国内邮发代号：6-53，全国邮局均可订阅，也可直接向编辑部订阅。

地址：300070 天津市和平区气象台路 22 号天津医科大学院内《国际内分泌代谢杂志》编辑部

电话：022-83336730

本刊编辑部