

肥胖与脂代谢专题

· 综述 ·

线粒体自噬与白色脂肪棕色化的关系

严琴慧 李晓南

南京医科大学附属儿童医院儿童保健科 210008

通信作者:李晓南, Email: xnli@njmu.edu.cn

【摘要】 已知肥胖与多种疾病相关,白色脂肪棕色化作为可能治疗肥胖的新靶点受到了广泛的关注。在白色脂肪棕色化过程中,线粒体的数量和功能会发生明显的变化,而线粒体自噬是调控线粒体数量和控制线粒体质量的重要方式。目前有研究证实,抑制线粒体自噬可阻断脂肪干细胞向白色脂肪细胞分化和促进成熟白色脂肪细胞向米色脂肪细胞转化,但线粒体自噬和白色脂肪棕色化的关系尚不确定,还需进一步探索。

【关键词】 线粒体自噬;白色脂肪棕色化;肥胖

基金项目:国家自然科学基金(81773421)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.02.004

Relationship between mitophagy and browning of white adipose Yan Qinhui, Li Xiaonan. Department of Child Health Care, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China

Corresponding author: Li Xiaonan, Email: xnli@njmu.edu.cn

【Abstract】 As we all known, obesity is associated with many diseases. Browning of white adipose, as a new way for the treatment of obesity, has received the widespread attention. During the process of white-to-brown, the numbers and function of mitochondria have been significantly changed. Mitophagy is an important way, which changes the number of mitochondria and controls the quality of mitochondria. Recently, some studies have revealed that the inhibition of mitophagy could prevent adipose-derived stem cells from differentiating into white adipocyte and promote the transformation of mature white adipocyte into beige adipocyte. However, the relationship between mitophagy and browning process is still unclear, which needs further study.

【Key words】 Mitophagy; Browning of white adipose; Obesity

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81773421)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.02.004

随着生活水平的提高、生活方式的改变,肥胖及代谢综合征已成为 21 世纪最受关注的公共卫生问题之一。一项 1975—2016 年的调查研究显示,全球肥胖的儿童和成人,及处于超重状态的人数都有显著的上升^[1]。肥胖与心血管疾病、2 型糖尿病、癌症、残疾等都密切相关,并且随着体重指数的上升健康风险也会不断增加^[2]。正常人体内白色脂肪组织约占体重的 10%,肥胖时主要表现为白色脂肪的增加和功能异常。而人体内存在的另一种脂肪即棕色脂肪,则将化学能转化为热能消散,抵抗肥胖及代谢综合征^[3]。目前已证实,体内存在棕色样脂肪组织,与体重指数呈负相关^[4]。这种棕色样脂肪组织

可能不仅包含经典的棕色脂肪组织,还包含棕色化的脂肪组织,也称米色脂肪。脂肪组织棕色化是指在一定刺激下白色脂肪组织中出现米色脂肪组织的过程^[5]。因此,通过诱导白色脂肪棕色化可能增加机体产热,降低肥胖及相关代谢综合征的风险。

线粒体是双层膜结构的细胞器,是动态变化的,通过不停地分裂、融合来维持细胞的正常功能和形态。它被誉为细胞的“动力工厂”,通过氧化磷酸化合成 ATP 为细胞新陈代谢提供能量,同时是多种代谢途径的发生地^[6]。但是线粒体产生 ATP 时会伴随产生活性氧簇,活性氧簇会氧化损伤蛋白、脂质、DNA 等,同时是激活自噬的重要因素^[7]。在白色脂

肪棕色化过程中,线粒体的数量和功能会发生显著改变。线粒体自噬是调控线粒体数量和控制线粒体质量的重要步骤。近两年,对于线粒体自噬在白色脂肪棕色化中的作用和调控机制的研究不断增加。本文围绕近年线粒体自噬与白色脂肪棕色化的研究进展综述如下。

1 线粒体在脂肪细胞能量代谢中的作用

在 3 种不同类型的脂肪组织中,线粒体数量和功能有着巨大的差异。白色脂肪细胞通常呈现为一个大而圆的脂滴、少量的细胞质和低密度的线粒体,主要功能是储存脂肪。线粒体在其中主要参与脂质合成和分解、脂肪酸酯化、支链氨基酸代谢等过程,但是其氧化能力低,产热能力低^[8]。棕色脂肪细胞是一个多房的结构,含有较多的线粒体和小脂滴,主要功能是依赖于线粒体的非颤抖性产热。非颤抖性产热主要是指位于线粒体内膜的解耦联蛋白(UCP)1解耦联细胞氧化呼吸作用,减少 ATP 生成,使化学能以热能释放^[9]。米色脂肪细胞是一种新发现的脂肪细胞,兼具白色脂肪细胞和棕色脂肪细胞的特点,其来源和功能都尚有争议。在基础状态,米色脂肪细胞类似于白色脂肪细胞,有单室大脂滴和少量的线粒体,但是在外界环境的刺激下,其形态发生转变,脂滴变小,线粒体含量增多,并表达棕色脂肪细胞的特征性蛋白 UCP1,具有适应性产热功能^[10]。线粒体在白色脂肪组织、棕色脂肪组织和米色脂肪组织中的不同含量和作用,说明在白色脂肪棕色化过程中线粒体会发生巨大的变化。这种变化需达到一种平衡,即线粒体稳态,才能维持细胞自身的“健康”状态,以响应不同的能量需求。线粒体是高度动态的细胞器,细胞通过线粒体的生物合成和线粒体自噬两条通路调节线粒体含量,保持细胞的线粒体稳态^[11]。已有大量文献证实,运动、寒冷、肾上腺素能受体激动剂等刺激可以促使脂肪细胞的过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 协同刺激因子-1 α 、核呼吸因子 1、线粒体转录因子 A 表达增多,表明线粒体生物合成增多^[12-13]。但对于线粒体自噬在白色脂肪棕色化中的作用尚不清楚,而线粒体自噬在调节细胞内线粒体数量和维持线粒体质量等方面发挥重要作用。

2 线粒体自噬的途径

细胞自噬是指细胞内降解和回收利用生物大分子和受损细胞器的过程,目前主要分为 3 种类型:微自噬、巨自噬和分子伴侣介导的自噬。其中,巨自噬是最主要的类型,指新生成的或从内质网脱落的双

层膜囊泡包裹多余的或损伤的物质形成自噬体,运输到溶酶体,与其融合形成自噬溶酶体,降解其内容物后释放分解产物进入细胞质再利用^[14]。线粒体自噬是一种选择性的巨自噬,主要有两种作用:选择性的除去损伤或功能失调的线粒体来维持细胞的稳定;在细胞分化中完全或部分清除线粒体来完成细胞分化^[15]。因此,线粒体自噬在细胞质量控制、发育过程中起重要作用,线粒体自噬的异常会导致神经退行性疾病、心脏病、肝脏病、肿瘤等病理反应^[16]。线粒体自噬受多种因素调节,其中关键步骤是待降解的线粒体和自噬泡之间的特异性识别。目前研究较多的识别途径有两种:非泛素依赖的直接连接;泛素依赖的衔接蛋白介导的连接^[17]。

2.1 非泛素依赖的直接连接 目前已经证实,线粒体自噬直接连接的受体蛋白或受体相关因子包括 BNIP3 (BCL2/E1B 19kDa interacting protein 3)、NIX (NIP3-like protein X, also known as BNIP3L)、FUNDC1 (FUN14 domain-containing protein 1)、BCL2L13 (BCL2-like 13) 等。非泛素依赖的直接连接是指线粒体损伤后线粒体受体蛋白与自噬体上的微管相关蛋白 1 轻链 3 (LC3) 结合。LC3 是哺乳动物细胞中酵母自噬相关基因 (Atg) 8 的同源物,需与磷脂酰乙醇胺结合形成 LC3-磷脂酰乙醇胺才可发挥作用,其始终定位于自噬体膜上,常作为自噬体的标志分子^[18]。目前已知的 BNIP3 和 FUNDC1 可以介导低氧损伤引起的线粒体自噬, NIX 在红细胞成熟过程中介导线粒体自噬, Bcl2L13 的激活因素目前还未确定^[19-20]。

2.2 泛素依赖的衔接蛋白介导的连接 已知的衔接蛋白介导的线粒体自噬主要是同源性磷酸酶-张力蛋白诱导激酶 1 (PINK1)/Parkin 通路。泛素化是线粒体损伤的重要标签, PINK1 是泛素的激酶, 可使泛素磷酸化^[21]。在线粒体膜电位降低时 PINK1 可稳定聚集在线粒体外膜上, 磷酸化后的泛素募集 E3 泛素蛋白连接酶 (Parkin), Parkin 连接泛素和膜蛋白, 使线粒体外膜被泛素化。泛素化的基质被自噬衔接蛋白 p62/SQSTM1、OPTN (optineurin)、NDP52 (nuclear dot protein 52 kDa)、NBR1 (neighbor of Brca1 gene 1) 等识别, 然后衔接蛋白将泛素化的线粒体与自噬体上的 LC3 连接^[17]。

3 线粒体自噬与白色脂肪棕色化的关系

3.1 脂肪细胞分化过程中的线粒体自噬 研究报道, 人皮下脂肪组织来源的间充质干细胞在诱导分化第 7 天时出现棕色脂肪样特征, 有多室的小脂滴

和丰富的线粒体,同时高表达UCP1,但是在分化第14天时又呈现白色脂肪样表现^[22]。Goldman等^[23]发现,敲除小鼠胚胎成纤维细胞的Atg5和Atg7均可阻断其分化为成熟白色脂肪细胞的进程。最近有研究证实,在脂肪细胞分化后期,线粒体数量的减少主要是通过早老素相关菱形样蛋白酶(PARL)-PINK1-Parkin途径的线粒体自噬实现的^[24]。这些研究提示,在脂肪细胞分化过程中,早期有一过性棕色样表现,之后通过线粒体自噬减少线粒体数量,呈现白色脂肪细胞的特征。推测寒冷、运动等刺激抑制分化后期的线粒体自噬,使白色脂肪前体细胞转化为米色脂肪细胞,而无法分化成熟变为白色脂肪细胞。

3.2 棕色化与白色化中的线粒体自噬 Taylor等^[25]研究显示,在白色脂肪棕色化过程中Parkin介导的线粒体自噬减少。研究者用罗格列酮诱导3T3-L1脂肪细胞棕色化,证明在棕色化的3T3-L1脂肪细胞中Parkin蛋白和p62的表达下调,同时Parkin在诱导棕色化过程不是必需的,但是过表达Parkin会抑制棕色化。对小鼠的体内实验发现,皮下脂肪与内脏脂肪对棕色化刺激不同反应的原因可能与Parkin有关,敲除Parkin基因后可诱导内脏脂肪高表达UCP1,而皮下脂肪野生型与基因敲除型表现一样。但是关于BNIP3的研究发现,在罗格列酮诱导下,3T3-L1脂肪细胞中BNIP3的表达上调,沉默BNIP3基因后UCP1反应减弱,损伤BNIP3会引起线粒体功能恶化,提示BNIP3在脂肪细胞重塑过程中发挥复杂的作用,可能与过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 一起调节线粒体的融合与分裂平衡^[26-27]。在体内实验中,研究者也发现寒冷刺激下,年轻的小鼠可以发生白色脂肪棕色化,可能的机制是通过抑制p53而抑制线粒体自噬,增加线粒体数量^[28]。

众所周知,寒冷刺激或 $\beta 3$ 肾上腺素能受体激动剂可以使白色脂肪组织中出现米色脂肪细胞,但是最近发现,撤销相关刺激后米色脂肪会再次转化成白色脂肪。Altshuler-Keylin等^[29]研究发现,线粒体自噬可能是米色脂肪直接转化为白色脂肪的原因,抑制线粒体自噬可以保持米色样特征。近期研究发现,激活的 $\beta 3$ 肾上腺素能受体通过蛋白激酶A(PKA)信号途径使Parkin磷酸化,并且阻止Parkin在去极化线粒体上的聚集,从而抑制线粒体自噬,保持米色脂肪特征,但这一过程是不依赖于UCP1表达的^[30]。有研究提出,PKA调节PINK1-Parkin介导的线粒体自噬,可能与线粒体膜蛋白MIC60有关,PKA通过磷酸化MIC60抑制线粒体自噬^[31]。

4 问题与展望

目前,线粒体自噬与白色脂肪棕色化的关系尚有很多不确定性。根据已有研究,可以推测在白色脂肪棕色化过程中线粒体自噬是受抑制的,但是有研究发现,在寒冷刺激状态下的棕色脂肪细胞中,线粒体自噬伴随线粒体生物合成增多而增加,以维持细胞内的线粒体稳态^[32]。线粒体生物合成和自噬的动态平衡才能维持细胞的正常形态和功能,在白色脂肪棕色化过程中,线粒体生物合成增多和线粒体自噬减少是否会影响脂肪细胞的正常代谢,目前尚不清楚。如果盲目的抑制线粒体自噬会导致损伤的线粒体不能被清除,对细胞产生毒性作用。因此,寻找米色脂肪特异性的、可以选择性阻止线粒体自噬的分子是未来研究的关键。此外,研究显示,应用葛根素修复棕榈酸诱导的骨骼肌细胞线粒体功能障碍和受损的线粒体自噬,可改善胰岛素抵抗;甲状腺激素可以增强线粒体自噬和生物合成,从而延缓非酒精性脂肪性肝病的进展;耐力运动可以促进骨骼肌线粒体自噬信号PINK1基因表达,促进线粒体更新及功能改善,从而减轻高脂饮食诱导肥胖等^[33-35]。以上结果提示,调控线粒体自噬,有可能成为临床预防和治疗肥胖的新手段。

参 考 文 献

- [1] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128 · 9 million children, adolescents, and adults [J]. *Lancet*, 2017, 390 (10113): 2627-2642. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3.
- [2] Seidell JC, Halberstadt J. The global burden of obesity and the challenges of prevention [J]. *Ann Nutr Metab*, 2015, 66 (Suppl 2): 7-12. DOI: 10.1159/000375143.
- [3] Inagaki T, Sakai J, Kajimura S. Transcriptional and epigenetic control of brown and beige adipose cell fate and function [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 17(8): 480-495. DOI: 10.1038/nrm.2016.62.
- [4] Cypess AM, Lehman S, Williams G, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360 (15): 1509-1517. DOI: 10.1056/NEJMoa0810780.
- [5] Bartelt A, Heeren J. Adipose tissue browning and metabolic health [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10(1): 24-36. DOI: 10.1038/nrendo.2013.204.
- [6] Roy M, Reddy PH, Iijima M, et al. Mitochondrial division and fusion in metabolism [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2015, 33: 111-118. DOI: 10.1016/j.ceb.2015.02.001.

- [7] Scherz-Shouval R, Elazar Z. Regulation of autophagy by ROS: physiology and pathology[J]. Trends Biochem Sci, 2011, 36(1): 30-38. DOI:10.1016/j.tibs.2010.07.007.
- [8] Boudina S, Graham TE. Mitochondrial function/dysfunction in white adipose tissue[J]. Exp Physiol, 2014, 99(9): 1168-1178. DOI: 10.1113/expphysiol.2014.081414.
- [9] 陈冉, 李晓南. 棕色脂肪组织分化及调控的研究进展[J]. 生理科学进展, 2016, 47(1): 38-42.
- [10] Cedikova M, Kripnerová M, Dvorakova J, et al. Mitochondria in white, brown, and beige adipocytes[J]. Stem Cells Int, 2016, 2016:6067349. DOI:10.1155/2016/6067349.
- [11] Palikaras K, Tavernarakis N. Mitochondrial homeostasis: the interplay between mitophagy and mitochondrial biogenesis[J]. Exp Gerontol, 2014, 56: 182-188. DOI: 10.1016/j.exger.2014.01.021.
- [12] Chung N, Park J, Lim K. The effects of exercise and cold exposure on mitochondrial biogenesis in skeletal muscle and white adipose tissue[J]. J Exerc Nutrition Biochem, 2017, 21(2): 39-47. DOI: 10.20463/jenb.2017.0020.
- [13] Huang C, Chen D, Xie Q, et al. Nebivolol stimulates mitochondrial biogenesis in 3T3-L1 adipocytes[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 438(1): 211-217. DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.07.055.
- [14] Parzych KR, Klionsky DJ. An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation[J]. Antioxid Redox Signal, 2014, 20(3): 460-473. DOI:10.1089/ars.2013.5371.
- [15] Zhang Y, Zeng X, Jin S. Autophagy in adipose tissue biology[J]. Pharmacol Res, 2012, 66(6): 505-512. DOI: 10.1016/j.phrs.2012.09.004.
- [16] Redmann M, Dodson M, Boyer-Guittaut M, et al. Mitophagy mechanisms and role in human diseases[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2014, 53: 127-133. DOI:10.1016/j.biocel.2014.05.010.
- [17] Altshuler-Keylin S, Kajimura S. Mitochondrial homeostasis in adipose tissue remodeling[J]. Sci Signal, 2017, 10(468): pii: eaai9248. DOI:10.1126/scisignal.aai9248.
- [18] Yoshii SR, Mizushima N. Monitoring and measuring autophagy[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(9): pii: E1865. DOI: 10.3390/ijms18091865.
- [19] Liu L, Sakakibara K, Chen Q, et al. Receptor-mediated mitophagy in yeast and mammalian systems[J]. Cell Res, 2014, 24(7): 787-795. DOI:10.1038/cr.2014.75.
- [20] Murakawa T, Yamaguchi O, Hashimoto A, et al. Bcl-2-like protein 13 is a mammalian Atg32 homologue that mediates mitophagy and mitochondrial fragmentation[J]. Nat Commun, 2015, 6: 7527. DOI:10.1038/ncomms8527.
- [21] Koyano F, Okatsu K, Kosako H, et al. Ubiquitin is phosphorylated by PINK1 to activate parkin[J]. Nature, 2014, 510(7503): 162-166. DOI:10.1038/nature13392.
- [22] Jo SJ, Choi WW, Lee ES, et al. Temporary increase of PPAR- γ and transient expression of UCP-1 in stromal vascular fraction isolated human adipocyte derived stem cells during adipogenesis[J]. Lipids, 2011, 46(6): 487-494. DOI:10.1007/s11745-011-3525-5.
- [23] Goldman SJ, Zhang Y, Jin S. Autophagic degradation of mitochondria in white adipose tissue differentiation[J]. Antioxid Redox Signal, 2011, 14(10): 1971-1978. DOI: 10.1089/ars.2010.3777.
- [24] Shiao MY, Lee PS, Huang YJ, et al. Role of PINK1-Parkin pathway in adipocyte differentiation[J]. Metabolism, 2017, 72: 1-17. DOI:10.1016/j.metabol.2017.03.010.
- [25] Taylor D, Gottlieb RA. Parkin-mediated mitophagy is downregulated in browning of white adipose tissue[J]. Obesity (Silver Spring), 2017, 25(4): 704-712. DOI:10.1002/oby.21786.
- [26] Tol MJ, Ottenhoff R, van Eijk M, et al. A PPAR γ -Bnip3 axis couples adipose mitochondrial fusion-fission balance to systemic insulin sensitivity[J]. Diabetes, 2016, 65(9): 2591-2605. DOI: 10.2337/db16-0243.
- [27] Choi JW, Jo A, Kim M, et al. BNIP3 is essential for mitochondrial bioenergetics during adipocyte remodelling in mice[J]. Diabetologia, 2016, 59(3): 571-581. doi: 10.1007/s00125-015-3836-9.
- [28] Fu W, Liu Y, Sun C, et al. Transient p53 inhibition sensitizes aged white adipose tissue for beige adipocyte recruitment by blocking mitophagy[J]. FASEB J, 2019, 33(1): 844-856. DOI:10.1096/fj.201800577R.
- [29] Altshuler-Keylin S, Shinoda K, Hasegawa Y, et al. Beige adipocyte maintenance is regulated by autophagy induced mitochondrial clearance[J]. Cell Metab, 2016, 24(3): 402-419. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.08.002.
- [30] Lu X, Altshuler-Keylin S, Wang Q, et al. Mitophagy controls beige adipocyte maintenance through a Parkin-dependent and UCP1-independent mechanism[J]. Sci Signal, 2018, 11(527): pii: eaap8526. DOI:10.1126/scisignal.aap8526.
- [31] Akabane S, Uno M, Tani N, et al. PKA regulates PINK1 stability and parkin recruitment to damaged mitochondria through phosphorylation of MIC60[J]. Mol Cell, 2016, 62(3): 371-384. DOI: 10.1016/j.molcel.2016.03.037.
- [32] Lu Y, Fujioka H, Joshi D, et al. Mitophagy is required for brown adipose tissue mitochondrial homeostasis during cold challenge[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 8251. DOI: 10.1038/s41598-018-26394-5.
- [33] Chen X, Yi L, Song S, et al. Puerarin attenuates palmitate-induced mitochondrial dysfunction, impaired mitophagy and inflammation in L6 myotubes[J]. Life Sci, 2018, 206: 84-92. DOI:10.1016/j.lfs.2018.05.041.
- [34] Sinha RA, Yen PM. Thyroid hormone-mediated autophagy and mitochondrial turnover in NAFLD[J]. Cell Biosci, 2016, 6: 46. DOI:10.1186/s13578-016-0113-7.
- [35] 崔迪, 邱守涛, 王海燕, 等. 耐力运动对营养性肥胖小鼠骨骼肌细胞自噬及线粒体自噬的影响[J]. 体育科学, 2014, 34(12): 63-71. DOI:10.3969/j.issn.1000-677X.2014.12.008.

(收稿日期:2018-08-08)

(本文编辑:刘欣)