

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.01.009
文章编号: 1005-8982 (2024) 01-0057-08

心血管疾病专题·综述

PLIN5的生物学功能及其在心血管疾病中的研究进展*

靳敖¹, 姜月华²

(1. 山东中医药大学中医学院, 山东 济南 250014; 2. 山东中医药大学附属医院 实验中心, 山东 济南 250014)

摘要: 脂滴包被蛋白(PLINs)又称脂周蛋白/围脂滴蛋白,是脂滴(LDs)表面含量最多的一类参与脂质代谢调节的脂滴相关蛋白家族。PLINs参与LDs的形成、分解、代谢等生物学过程,不同的PLINs在LDs表面具有各自特异的组织分布特征、亚细胞位置、脂质结合特性等功能。其中脂滴包被蛋白5(PLIN5)在富含线粒体的氧化组织如心肌中高度表达,介导LDs与线粒体、内质网等细胞器的相互作用,与多个心血管疾病的发生、发展密切相关。该文从PLIN5的结构、生理学功能及其与心血管疾病关系等方面对国内外相关研究进展作一综述,为进一步研究PLIN5提供参考。

关键词: 心血管疾病; 脂滴包被蛋白5; 脂滴

中图分类号: R54

文献标识码: A

Biological function of perilipin5 and its role in cardiovascular diseases*

Jin Ao¹, Jiang Yue-hua²

(1. College of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250014, China; 2. Experimental Center, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250014, China)

Abstract: Lipid droplet coated proteins (PLINs), also known as Periprotein / Perilipodropin, are a family of lipid droplet-related proteins participate in the regulation of lipid metabolism with the most content on the surface of lipid droplets (LDs). PLINs are participate in the biological processes of Lipid droplets formation, decomposition, and metabolism. Different PLINs have their own specific functions on the surface of lipid droplets, such as tissue distribution characteristics, subcellular location, and lipid binding characteristics. PLIN5 is highly expressed in mitochondria-rich oxidized tissues such as myocardium, mediating the interaction of LDs with mitochondria, endoplasmic reticulum and other organelles, and is closely related to the occurrence and development of multiple cardiovascular diseases (CVD). This paper reviews the structure, function and lipid regulation of PLIN5, CVD research and provided references for further researches on PLIN5.

Keywords: cardiovascular diseases; lipid droplet coating protein 5; lipid droplets

脂滴包被蛋白(Perilipins, PLINs)是近年来脂滴(lipid droplets, LDs)研究领域的热点话题。1991年,

GREENBERG等^[1]在大鼠脂肪细胞LDs周围发现一种未知蛋白质,命名为PLIN。PLIN家族共包括

收稿日期: 2023-04-02

* 基金项目: 国家自然科学基金(No:82174177)

[通信作者] 姜月华, E-mail: jiang_yuehua@hotmail.com

PLIN1、PLIN2、PLIN3、PLIN4 和 PLIN5，其含有相似的氨基酸序列，PLIN1~5 由 5 个单拷贝基因编码各自的 PLIN 蛋白，在细胞脂代谢中发挥着不同的调节作用。

2006 年，PLIN5 最早在小鼠体内被发现，主要分布在心脏、骨骼肌、肝脏等的高氧化代谢的组织中，定位在 LDs 表面^[2]。随后经超高分辨显微技术证实，除 LDs 外，PLIN5 也定位在线粒体、内质网及细胞核上，介导 LDs 与线粒体、内质网等细胞器的相互作用^[3]。本文从 PLIN5 的结构、生理学功能及其与心血管疾病关系的研究等方面展开综述，旨在为 PLIN5 深入研究提供参考。

1 PLIN5 的结构

据目前研究所知，PLIN5 是一种关键的参与脂解的多磷酸化蛋白，定位在小鼠 17D 染色体和人类 19p13 染色体上。人 PLIN5 基因位于 19 号染色体上 (19p13.39)，编码一个含 463 个氨基酸、相对分子质量 5.1×10^4 的蛋白^[4]。PLIN5 的 N-末端拥有一个疏水 PAT 保守的结构域和 11 聚体重复序列，11 聚体重复序列会形成双性 α 螺旋结构，因此 PLIN5 是通过其共同的 PAT 域和 11-mer 重复序列与 LDs 或微粒达到结合的。

PLIN5 是过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferators activated receptor- α , PPAR- α) 的靶基因，在禁食及胰岛素缺乏的情况下，肝脏中的 PLIN5 通过 PPAR- α 依赖的方式表达，除早期研究认为 PLIN5 主要在氧化水平高的组织中高度表达，如肝脏、心脏、骨骼肌、棕色脂肪组织等外。近期有研究发现，PLIN5 在人体中广泛表达，在骨骼肌、皮肤、肝脏和唾液腺中含量逐渐下降^[5]。

2 PLIN5 的生物学功能

2.1 LDs 的物理结构

LDs 是调节脂质储存和降解的高度动态的细胞器，由甘油三酯 (Triglyceride, TG) 和少量的胆固醇酯 (cholesteryl ester, CE) 构成。LDs 包含包裹中性脂质核的外层磷脂单层，磷脂单层布满多种能调节脂质代谢、信号传导的蛋白质，能共同调节 LDs 的形成、成熟、分泌、转运等生理活动，维持

细胞脂质的稳态，其中的膜上镶嵌的 PAT 家族蛋白在 LDs 的生物合成与稳定中发挥关键作用^[6]。

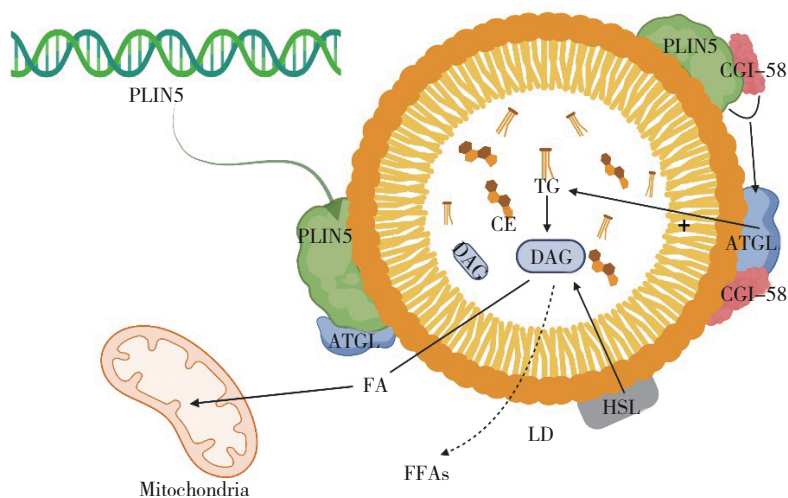
LDs 广泛存在于多种细胞内动态调节细胞的能量平衡。PLIN 蛋白在脂肪细胞中广泛表达，与 LDs 的功能密切相关。不但是 TG 贮存与分解、花生四烯酸代谢及参与胆固醇代谢，以及前列腺素合成的主要场所，还具有一定的合成 TG 和磷脂的功能。与其他 PLIN 蛋白不同，PLIN5 在富含线粒体的氧化组织中大量表达，尤其在心肌中高表达^[2, 4, 7]。PLIN5 作为 LDs 调控蛋白被研究证实参与心血管疾病的发生、发展。

2.2 PLIN5 调节脂肪水解

脂肪水解是脂肪被分解成甘油和脂肪酸 (fatty acid, FA) 的过程，维持脂质和能量的稳态，在 LDs 表面进行，控制脂肪分解的 3 种主要脂肪酶是：激素敏感脂肪酶 (hormone-sensitive lipase, HSL)、脂肪甘油三酯脂肪酶 (adipose triglyceride lipase, ATGL) 及单酰基甘油酯脂肪酶^[8]。LDs 的代谢是一个复杂的过程，PLIN 家族蛋白与 LDs 的功能密切相关，而其异常表达则会导致形成脂质代谢性疾病。

PLIN5 是调节 LDs 代谢的重要分子，在 LDs 表面以点状形式分布，通过控制脂肪酶和脂肪酶辅助因子进入储存在 LDs 内的底物脂调节脂解。PLIN5 在脂滴中调节脂肪水解的过程见图 1。

关于 PLIN5 调节脂质水解，早期有研究认为 PLIN5 在脂质代谢中起着矛盾的作用^[4]；之后 BINDESBØLL 等^[9]研究表明，PLIN5 通过调节脂肪分解来抵抗“脂毒性应激”，PLIN5 的表达随 FA 暴露而增加，可能是通过激活过氧化物酶体增殖激活受体 PPAR- α 和/或 d 而发生；而后一些生物学家通过模拟“肥胖环境^[9-11]”，表明由于 PLIN5 的介导，PLIN5 对脂质诱导的应激具有保护作用。PLIN5 通过与 ATGL^[12-13]、HSL^[14] 和比较基因鉴定-58 (comparative gene identification-58, CGI-58)^[12] 的相互作用防止脂解不受控制。PLIN5 结合 CGI-58 可以抑制脂肪水解酶的活性，从而调节脂肪水解过程，使 LDs 内的 TG 不被大量消耗，增加脂质存储含量。另外 ATGL 是参与 LDs 水解的重要蛋白酶，当 PLIN5 独立地与 ATGL 或 CGI-58 相互作用，通过促进 ATGL 和 CGI-58 之间的相互作用提高 ATGL 水解酶的活性，调节脂解^[13, 15]。WANG 等^[16]研究表明，



ATGL:脂肪甘油三酯脂肪酶; CE:胆固醇酯; CGI-58:比较基因鉴定-58; DAG:二酰甘油; HSL:激素敏感脂肪酶; Mitochondria:线粒体; LD:脂滴; PLIN5:脂滴包被蛋白5; TG:甘油三酯; FA:脂肪酸; FFAs:游离脂肪酸。

图1 PLIN5在脂滴中调节脂肪水解

PLIN5结合CGI-58或PLIN5结合ATGL可防止ATGL与CGI-58之间相互作用,并减少脂解。

PLIN5是脂肪代谢中的重要因子,通过增加FA摄取,防止脂解和增加FA氧化,与脂质代谢的其他关键调节分子相互作用并调节脂质代谢。PLIN5已被证明可参与调解氧化组织中的基础脂解^[5]。PLIN5通过与LDs表面特异性位点结合,调节脂类储存和水解,与脂肪水解酶相互作用,增加脂肪存储和调节脂肪水解的作用。近期实验研究通过观察蓝莓花青素对油酸诱导的肝细胞脂肪变性及损伤的作用,推测证明了PLIN5的表达可能受蓝莓花青素的影响从而调节细胞内脂滴的沉积^[17]。细胞内FA主要以TG形式储存在LDs中,LDs可以将大部分多余的FAs储存为TG。TG参与LDs的形成、成熟、分泌和运输,并参与调节脂肪分解和脂肪生成。PLIN5可作为一种物理屏障避免过量游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)的生成,可以调节细胞内FA通量;同时PLIN5能促进其合成中性脂质并隔绝于LDs中,防止细胞毒性损伤^[8]。PLIN5可以作为LDs分解屏障,调控脂质代谢,PLIN5在脂肪酸中具有强氧化能力,表明其在调节氧化组织中起到脂质储存和分解代谢的关键作用。

综上所述,PLIN5在心肌、肝脏、骨骼肌等高氧化组织中表达十分丰富,其可通过促进或抑制LDs内中性脂肪的水解从而在细胞脂质平衡中发挥重要作用。PLIN5通常分别与ATGL及CGI-58结合

从而阻止两者的作用并最终降低脂解,但当PLIN5发生磷酸化时则促进这两者的结合从而加速脂解。

2.3 PLIN5与线粒体的相互作用

LDs能和线粒体在空间结构上相互作用,并在线粒体上也发现存在PLIN5^[18]。人类和大鼠骨骼肌中的线粒体中能明显显示出PLIN5的定位^[19]。线粒体提供心肌90%以上的能量来源,同时也是心肌内活性氧的主要来源。研究指出,为维持心脏正常的功能,心肌细胞需要大量FA作为能量来源,而线粒体就是FA代谢的主要细胞器。PLIN5抑制LDs的脂解,减少脂质氧化,调节心脏LDs的形成和稳定,是维持心脏LDs和脂质稳态的关键分子。

PLIN5能够有效降低脂质含量,刺激线粒体增值,加剧心肌氧化应激^[20]。PLIN5的表达在LDs的形成、肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)脂质含量的升高和HSC激活的抑制中起着关键作用^[21],更是心脏中主要的脂滴结合蛋白。PLIN5在PLIN家族中最独特的是定位在包括LDs、线粒体、细胞核等的多个位置,调节LDs和线粒体之间的动态相互作用^[4]。PLIN5可以直接通过相关酶提高线粒体的氧化能力和呼吸功能;通过增加围脂滴线粒体的含量促使LDs含量增加并增强线粒体功能;还能够间接通过提高线粒体功能酶的活性促进PPAR通路活性提高线粒体功能^[18]。

PLIN5已被证明可参与调解氧化组织中的基础脂解,参与调节脂代谢和线粒体功能的具体机

制^[5]。PLIN5 的功能特点主要体现在增加脂肪存储、促进 LDs 和线粒体耦联、控制体内的 FFA 水平及影响线粒体的功能上^[22]。除此之外, SZTALRYD 等^[23]在模拟肥胖环境的细胞实验中还发现 PLIN5 的表达能够缓解脂毒性。PLIN5 募集线粒体到 LDs 周围, 有利于 LDs 将自由 FA 释放并进入线粒体用于能量供应。PLIN5 还可以调节线粒体的代谢和细胞的应激反应。在细胞脂质超载的情况下, PLIN5 会增强细胞对 FA 的氧化代谢能力, 减少细胞中脂质堆积造成的细胞脂毒性损伤^[24]。因此, PLIN5 与线粒体的相互作用密切相关。

2.4 PLIN5 与内质网的相互作用

PLIN5 除了存在于 LDs 和线粒体上, 也存在于细胞质、内质网及细胞核上^[18]。内质网是脂质生物合成和中性脂质储存的关键细胞器, 其中存在着多种催化 TC 和 TG 合成的关键酶^[25-26]。内质网上存在的中性脂质和 FA 脂化酶都是能够生成 LDs 的必须要素, 还能通过调节 PLINs 的表达来介导 LDs 代谢^[24]。

内质网上的中性脂质主要包括 TG 和 CE, PLIN5 通过协调细胞内 TAG 脂解向 FA 氧化, 影响内质网应激^[27]。内质网应激可由多种代谢紊乱引起, PLIN5 缺失导致的脂质代谢变化、脂质储存模式的改变、脂质分解代谢的变化和 LDs 的形成都可能影响内质网应激, 将内质网应激解决可防止脂质积累过多^[28]。

LDs 作为与内质网相关的细胞器, 通过重新平衡内质网脂类平衡, 去除错误折叠的蛋白质, 调节自噬, 对内质网稳态的破坏做出反应, 起到保护内质网应激的作用, 维持脂质代谢和稳态。而 LDs 与脂质分泌之间又存在关联, 表明这些细胞器之间存在着紧密的相互作用。

2.5 PLIN5 与细胞核的相互作用

MONTGOMERY 等^[27]验证出 PLIN5 在基础条件下定位于细胞质, 但在其他刺激条件下存在于细胞质和细胞核中。动态核富集是 PLIN 家族中 PLIN5 的一个独特性质, 只有 PLIN5 在细胞核中富集, PLIN5 促进受到刺激的 FA 从 LDs 流向线粒体, 将线粒体氧化能力与细胞内刺激期间 LDs 释放的 FA 增加相匹配。通过实验验证 PLIN5 的功能超出了其在 LDs 表面调节脂质储存的作用。PLIN5 在细胞核上的核富集与 PLIN5 水平的增加密切相关, PLIN5 受到刺激释放储存在 LDs 中的脂肪时, 该分子可以移动到细胞核内, 与过氧化物酶体增殖受体 γ 辅激活因子 (peroxisome proliferators-activated receptor γ coactivator α , PGC-1 α) 共同协作, 促进更多更有效的线粒体产生。当 PLIN5 被蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 磷酸化后, PLIN5 进入细胞核内部, 激活的 PLIN5 能够进一步激活 PGC-1 α 的功能, PGC-1 α 促进相关蛋白表达, 最终促使 FA 代谢增加、促使线粒体合成以及增强线粒体的脂肪氧化和呼吸功能。即使在 TG 含量较高状态下, 线粒体也能发挥更高的氧化能力, 最终使机体免受脂毒性。

PLIN5 可通过核移位激活 PGC-1 α 启动子, 诱导相关蛋白表达^[28]。NAJT 等^[29]和 GALLARDO-MONTEJANO 等^[30]提出在儿茶酚胺刺激下, PLIN5 通过核移位与 PGC-1 α 形成转录复合物, 促进线粒体生物发生与 β 氧化, 提高线粒体呼吸功能, 从而上调棕色脂肪的功能, 加强冷暴露期间的棕色脂肪的线粒体呼吸和产热能力。ATGL 和 PLIN5 能够共同增加 PGC-1 α 的活性, 并且 ATGL 的抑制不会影响 PKA 介导的 PLIN5 向细胞核易位。然而, 目前对细胞核与 PLIN5 之间的相互作用仍很模糊, 尚需进一步地实验进行研究。综上所述, PLIN5 的生物学功能总结见图 2。

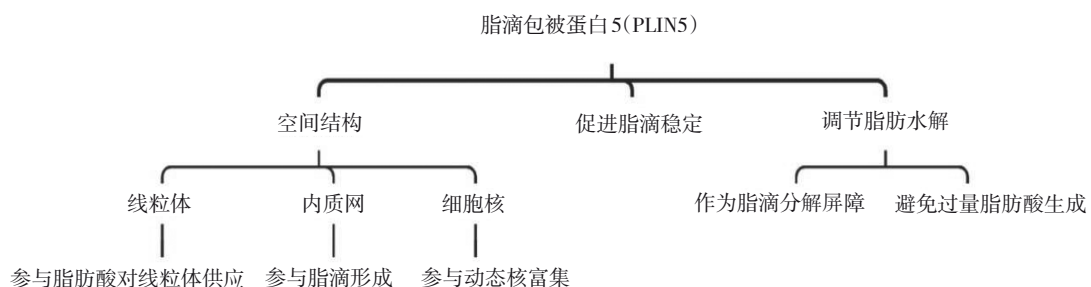


图2 PLIN5 的生物学功能

3 PLIN5与心血管疾病关系的研究

功能失调的细胞脂质代谢会导致糖尿病、肥胖症、糖尿病性心肌病等疾病生成^[3]。PLIN5在心脏中高度表达,因此PLIN5在预防心血管疾病中起到不可或缺的作用。脂肪分解涉及的从LDs储存的TAG中释放FA,其TAG在非脂肪组织LDs中的过度积累还有可能導致脂肪毒性,导致心血管疾病、糖尿病等^[31]。PLIN5与动脉粥样硬化、缺血性心脏病、糖尿病心肌病、心力衰竭及MI密切相关。

3.1 PLIN5在冠心病中的作用

冠心病(coronary atherosclerotic heart disease, CAD)引起血管腔狭窄或者阻塞,产生心肌缺血或缺氧。脂质代谢紊乱是导致动脉粥样硬化的关键因素,PLIN5与脂质代谢密切相关,因此PLIN5与CAD紧密相连。

DREVINGE等^[32]研究发现,PLIN5在心肌缺血期间起到心脏保护作用,心脏中PLIN5表达的基因与人类心肌缺血的心功能相关联。心脏通过减少FA摄取来补偿其储存TG能力的降低,FA在甘油脂质途径中的结合从TG转移到磷脂维持膜内稳态。PLIN5通过抑制细胞LDs的脂肪分解,降低游离FA过氧化,从而起到保护心肌细胞作用。

OLOFSSON等^[31]通过对临床诊断为CAD的患者研究对照实验中发现,CAD组患者血清PLIN5水平较对照组降低37.3%,ACS患者降幅更高达46.4%。结果显示,PLIN5可能在CAD的病理生理机制中起到了保护作用。

KURAMOTO等^[33]在2014年通过实验研究发现,PLIN5是心脏LDs抵御脂肪酶攻击的关键保护剂。REVUELTA-LÓPEZ等^[34]发现,心肌中的TG积累会对心脏造成有害的脂毒性非依赖性影响。在缺氧条件下,LDL可诱导心肌细胞内的TG积聚加剧。表明LDL是心肌细胞内TG积累的关键诱导因子,而PLIN5缺乏是低氧心肌细胞中LDL引起的氧化应激增加的潜在原因。

因此,PLIN5是心脏FA代谢的关键性分子。因其表达的缺失会显著增加心肌中FFA的供应量,从而通过过度的FA氧化造成心肌氧化应激损伤,最终造成心肌肥厚和泵功能受损。PLIN5通过影响心脏组织中LDs的含量,调节心肌细胞FA氧化和脂质过氧化水平。病理情况下,PLIN5在心脏中过

表达会导致心肌组织受损影响心脏功能^[31]。

3.2 PLIN5在I型糖尿病心肌病中的作用

糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)为糖尿病心血管并发症,与心力衰竭的发生密切相关。PLIN与LDs功能密切相关,其异常表达与多种疾病,尤其是脂代谢疾病有关。PLIN5的高表达导致心肌脂质积聚和形成1型糖尿病引起的心肌病^[33]。

KURAMOTO等^[6]在2012年研究表明PLIN5在生理条件下保护心脏LDs免受ATGL和/或相关脂肪酶的攻击,长期抑制PLIN5功能会加速心脏功能障碍。PLIN5在心脏中可以通过在TAG中隔离FA抑制产生过量活性氧,以减少线粒体中的FA氧化,有利于维持心肌稳态、减缓心功能衰退。而KURAMOTO等^[33]在2014年研究结果表明,异常的LDs形成和TAG积累导致1型糖尿病引起的心脏功能障碍,主要是通过过量的活性氧引起,TAG的过度积累以及由此导致的LDs的异常发展,通常会导致脂肪毒性,引起糖尿病和心肌病等疾病。PLIN5可以通过在生理条件下维持LDs来控制心脏代谢和性能,心脏中异常的脂质积累会导致器官功能障碍或心肌病。PLIN5保护心脏LDs免受脂肪酶的攻击,因此PLIN5缺乏时可检测到LDs在心脏中丢失^[35];另一方面,心脏中LDs的数量和TAG含量会随着代谢紊乱而增加,例如肥胖和糖尿病^[4]。

PLIN5具有拮抗脂肪酶作用^[7],PLIN5可以作为ATGL与LDs表面上的CGI-58相互作用的平台,从而促进脂解^[13, 15];而且PLIN5与ATGL可以相互作用并抑制酶活性^[12]。PLIN5在心脏中的保护功能不能被其他蛋白质(包括PLIN2)取代,这可能是由于高度活跃的脂质代谢所致。PLIN5能够调控机体氧化应激,改善线粒体功能障碍,降低胰岛素抵抗,进而发挥心肌保护作用,为DCM的发病机制及治疗提供了一些线索。

3.3 PLIN5在心肌梗死中的作用

心肌缺血与心脏代谢的改变有关,导致FA氧化减少和脂质积累增加。心肌缺血以及冠状动脉血流不足会影响心肌,最终会导致心肌梗死(myocardial infarction, MI)。

LI等^[36]研究证明,PLIN5对缺血心脏有保护作用,可以通过抑制LDs的脂解来减轻氧化应激,从

而减轻心肌缺血。FA 的过度氧化会加剧氧化损伤。心肌缺血再灌注期间 FA 氧化的减少抑制了活性氧的产生,并减少了心肌损伤面积。由上述 LDs 的功能可知,LDs 被认为是调节脂质代谢的重要“细胞器”,可以将大部分多余的 FAs 储存为 TG。ZHENG 等^[37]研究证明,PLIN5 缺乏不会影响血液 TG 和葡萄糖水平,但会加重 MI 面积和心肌缺血再灌注(I/R)损伤心脏功能障碍、加重 I/R 损伤后的心功能不全、损伤 I/R 心肌线粒体、促进 I/R 损伤后心肌线粒体的增殖和退化、降低 I/R 损伤后的脂质储存,增加活性氧损伤以及提高 I/R 心肌中的活性氧水平。PLIN5 对 I/R 损伤具有明显的心脏保护作用,可以作为新型心肌缺血后的心脏保护分子。

PLIN5 作为 LDs 调控蛋白参与心血管疾病的发生、发展,PLIN5 基因变异与人类心肌缺血后的心功能受损有关,其功能与人类心脏生理有关。因此,未来 PLIN5 对心血管疾病的研究尤为重要。

3.4 PLIN5 在心力衰竭中的作用

心力衰竭是多种心血管疾病的终末期。有研究报道,通过从人类衰竭心脏的左心室中分离线粒体研究 FA 衍生的底物,发现衰竭心脏的线粒体功能和结构均无明显变化,但与线粒体直接接触的 LDs 数量却减少,调节 LDs 的 PLIN5 的表达降低^[38]。WANG 等^[39]研究表明,PLIN5 缺乏会加剧心肌肥厚和心力衰竭的速度,PLIN5 的缺乏导致心肌脂质积累减少、FA 氧化增强、PPAR- α 激活、线粒体增殖及脂解率增加,这导致活性氧的过度产生,并进一步加剧心力衰竭。

成年心脏生理性肥大,可以减轻室壁压力、维持心功能,代偿增加工作负载能力,具有心脏保护作用。而病理性肥大通常会发展为心力衰竭,PLIN5 的心脏特异性过表达会促进心脏肥大,CINATO 等^[40]研究发现,心脏 PLIN5 的表达与心脏收缩呈显著正相关,确定 PLIN5 在心脏特异性过表达中能够增强信号传导,改善心脏收缩性病理改变。这些结果为阐明 PLIN5 在心力衰竭中的作用和机制奠定了基础。

3.5 PLIN5 在肥胖中的作用

脂肪细胞中有 PLIN 蛋白进行脂质调节储存和脂肪分解。由上文得知,心脏中 LDs 的数量和 TAG 含量会随着代谢紊乱而增加,导致一系列疾病,

例如肥胖、糖尿病等。肥胖是导致糖尿病发生的原因之一,肥胖通常伴有脂肪分解失调。据纳入 85 例非糖尿病人群的研究证实,皮下脂肪组织中 PLIN5 的 RNA 表达水平与体重指数呈负相关,与胰岛素敏感性呈正相关^[4, 30]。

肥胖的特性部分表现为,过多的 FA 因细胞能量需求增加,而导致的 TAG 在 LDs 的积累和脂质沉积在脂肪组织以外的组织,所引起的病理表现^[41]。PLIN5 包裹在细胞内 LDs 的表面,在能量充足的代谢和激素条件下,通过促进 TAG 水解、抑制中性脂肪储存^[3]。小鼠骨骼肌细胞和心肌细胞中 PLIN5 的组织特异性过表达导致脂质积累增加,以及更大 LDs 的形成,这些脂肪变化会加剧心脏功能障碍^[42]。

已有研究显示,男性腹部皮下脂肪组织中 PLIN5 的表达与有利的代谢方式和特征呈正相关^[30, 43]。MASON 等^[41]实验证明了 PLIN5 是肌肉中抑制骨骼肌细胞内脂肪分解所必需的一种蛋白质,PLIN5 可以保护骨骼肌细胞免受不必要的细胞内燃料消耗,和/或控制细胞内 FA 通量以防止脂毒性。PLIN5 可以完成细胞内 TAG 的脂解与代谢需求,促进 FA 氧化和储存并增加或减少脂肪分解^[41],因此对于 PLIN5 的功能研究,对肥胖等脂质代谢紊乱性疾病的治疗具有深远意义。

4 总结与展望

综上所述,PLIN5 不仅只是一种单纯的 LDs 表面结构蛋白,还是对多种代谢性疾病如病理性肥胖、脂肪肝及心血管疾病等都有影响的特殊蛋白,其表达受多种因素调控。目前,由于 PLIN5 功能的组织、细胞的特异性,探究 PLIN5 在心血管疾病中的作用还存在一些不足之处,但深入阐明 PLIN5 在心血管疾病不同阶段的作用及调控机制,将为 PLIN5 作为心血管疾病治疗靶点提供更加充分的理论依据。PLIN5 生物学特性还有待深入了解,尤其在心血管方向发挥的作用具有重要的医学价值和潜在的临床意义。

参考文献:

- [1] GREENBERG A S, EGAN J J, WEK S A, et al. Perilipin, a major hormonally regulated adipocyte-specific phosphoprotein

- associated with the periphery of lipid storage droplets[J]. *J Biol Chem*, 1991, 266(17): 11341-11346.
- [2] YAMAGUCHI T, MATSUSHITA S, MOTOJIMA K, et al. MLDP, a novel PAT family protein localized to lipid droplets and enriched in the heart, is regulated by peroxisome proliferator-activated receptor alpha[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(20): 14232-14240.
 - [3] GALLARDO-MONTEJANO V I, SAXENA G, KUSMINSKI C M, et al. Nuclear perilipin 5 integrates lipid droplet lipolysis with PGC-1 α /SIRT1-dependent transcriptional regulation of mitochondrial function[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12723.
 - [4] WOLINS N E, QUAYNOR B K, SKINNER J R, et al. OXPAT/PAT-1 is a PPAR-induced lipid droplet protein that promotes fatty acid utilization[J]. *Diabetes*, 2006, 55(12): 3418-3428.
 - [5] HASHANI M, WITZEL H R, PAWELLA L M, et al. Widespread expression of perilipin 5 in normal human tissues and in diseases is restricted to distinct lipid droplet subpopulations[J]. *Cell Tissue Res*, 2018, 374(1): 121-136.
 - [6] KURAMOTO K, OKAMURA T, YAMAGUCHI T, et al. Perilipin 5, a lipid droplet-binding protein, protects heart from oxidative burden by sequestering fatty acid from excessive oxidation[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(28): 23852-23863.
 - [7] DALEN K T, DAHL T, HOLTER E, et al. LSDP5 is a PAT protein specifically expressed in fatty acid oxidizing tissues[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1771(2): 210-227.
 - [8] MASON R R, WATT M J. Unraveling the roles of PLIN5: linking cell biology to physiology[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2015, 26(3): 144-152.
 - [9] BINDESBØLL C, BERG O, ARNTSEN B, et al. Fatty acids regulate perilipin5 in muscle by activating PPAR δ [S][J]. *J Lipid Res*, 2013, 54(7): 1949-1963.
 - [10] LANGHI C, MARQUART T J, ALLEN R M, et al. Perilipin-5 is regulated by statins and controls triglyceride contents in the hepatocyte[J]. *J Hepatol*, 2014, 61(2): 358-365.
 - [11] GRASSELLI E, CORTESE K, FABBRI R, et al. Thyromimetic actions of tetrabromobisphenol A (TBBPA) in steatotic FaO rat hepatoma cells[J]. *Chemosphere*, 2014, 112: 511-518.
 - [12] WANG H, BELL M, SREENIVASAN U, et al. Unique regulation of adipose triglyceride lipase (ATGL) by perilipin 5, a lipid droplet-associated protein[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(18): 15707-15715.
 - [13] GRANNEMAN J G, MOORE H P H, MOTTILLO E P, et al. Interactions of perilipin-5 (Plin5) with adipose triglyceride lipase[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(7): 5126-5135.
 - [14] WANG H, HU L P, DALEN K, et al. Activation of hormone-sensitive lipase requires two steps, protein phosphorylation and binding to the PAT-1 domain of lipid droplet coat proteins[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(46): 32116-32125.
 - [15] GRANNEMAN J G, MOORE H P H, MOTTILLO E P, et al. Functional interactions between Mldp (LSDP5) and Abhd5 in the control of intracellular lipid accumulation[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(5): 3049-3057.
 - [16] WANG C, ZHAO Y L, GAO X, et al. Perilipin 5 improves hepatic lipotoxicity by inhibiting lipolysis[J]. *Hepatology*, 2015, 61(3): 870-882.
 - [17] 李晨驰, 韩萧萧, 杨柳, 等. 蓝莓花青素对油酸诱导肝细胞脂肪变性小鼠 Plin5 蛋白表达的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(24): 7-12.
 - [18] 罗玉珍, 韩海军, 陈敏, 等. 脂滴包被蛋白 Plin5 参与调节脂代谢和线粒体功能[J]. *生命的化学*, 2020, 40(8): 1279-1288.
 - [19] MASON R R, MEEUX R C R, RUSSELL A P, et al. Cellular localization and associations of the major lipolytic proteins in human skeletal muscle at rest and during exercise[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e103062.
 - [20] KIMMEL A R, SZTALRYD C. The perilipins: major cytosolic lipid droplet-associated proteins and their roles in cellular lipid storage, mobilization, and systemic homeostasis[J]. *Annu Rev Nutr*, 2016, 36: 471-509.
 - [21] LIN J G, CHEN A P. Perilipin 5 restores the formation of lipid droplets in activated hepatic stellate cells and inhibits their activation[J]. *Lab Invest*, 2016, 96(7): 791-806.
 - [22] 王宇祥, 邹亦冲, 王鑫雨, 等. PLIN5: 参与脂解的脂滴相关蛋白[J]. *东北农业大学学报*, 2021, 52(12): 82-89.
 - [23] SZTALRYD C, BRASAEMLE D L. The perilipin family of lipid droplet proteins: Gatekeepers of intracellular lipolysis[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2017, 1862(10 Pt B): 1221-1232.
 - [24] 金海秀, 漆正堂, BERTRAND M, 等. 运动以 Perilipins 和 FATP 为靶点对脂滴代谢与 UPR 的调控作用[J]. *中国体育科技*, 2023, 59(2): 35-42.
 - [25] HARRIS C A, HAAS J T, STREEPER R S, et al. DGAT enzymes are required for triacylglycerol synthesis and lipid droplets in adipocytes[J]. *J Lipid Res*, 2011, 52(4): 657-667.
 - [26] ZHU Y Y, CHEN C Y, LI J J, et al. In vitro exploration of ACAT contributions to lipid droplet formation during adipogenesis[J]. *J Lipid Res*, 2018, 59(5): 820-829.
 - [27] MONTGOMERY M K, MOKHTAR R, BAYLISS J, et al. Perilipin 5 deletion unmasks an endoplasmic reticulum stress-fibroblast growth factor 21 axis in skeletal muscle[J]. *Diabetes*, 2018, 67(4): 594-606.
 - [28] ÖZCAN U, YILMAZ E, ÖZCAN L, et al. Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes[J]. *Science*, 2006, 313(5790): 1137-1140.
 - [29] NAJT C P, KHAN S A, HEDEN T D, et al. Lipid droplet-derived monounsaturated fatty acids traffic via PLIN5 to allosterically activate SIRT1[J]. *Mol Cell*, 2020, 77(4): 810-824.e8.
 - [30] GALLARDO-MONTEJANO V I, YANG C F, HAHNER L, et al. Perilipin 5 links mitochondrial uncoupled respiration in brown fat to healthy white fat remodeling and systemic glucose tolerance[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3320.
 - [31] OLOFSSON S O, BOSTRÖM P, ANDERSSON L, et al. Lipid droplets as dynamic organelles connecting storage and efflux of

- lipids[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1791(6): 448-458.
- [32] DREVINCE C, DALEN K T, MANNILA M N, et al. Perilipin 5 is protective in the ischemic heart[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 219: 446-454.
- [33] KURAMOTO K, SAKAI F, YOSHINORI N, et al. Deficiency of a lipid droplet protein, perilipin 5, suppresses myocardial lipid accumulation, thereby preventing type 1 diabetes-induced heart malfunction[J]. *Mol Cell Biol*, 2014, 34(14): 2721-2731.
- [34] REVUELTA-LÓPEZ E, CAL R, JULVE J, et al. Hypoxia worsens the impact of intracellular triglyceride accumulation promoted by electronegative low-density lipoprotein in cardiomyocytes by impairing perilipin 5 upregulation[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2015, 65: 257-267.
- [35] BUGGER H, ABEL E D. Rodent models of diabetic cardiomyopathy[J]. *Dis Model Mech*, 2009, 2(9-10): 454-466.
- [36] LI Y C, TORP M K, NORHEIM F, et al. Isolated Plin5-deficient cardiomyocytes store less lipid droplets than normal, but without increased sensitivity to hypoxia[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2021, 1866(4): 158873.
- [37] ZHENG P F, XIE Z L, YUAN Y, et al. Plin5 alleviates myocardial ischaemia/reperfusion injury by reducing oxidative stress through inhibiting the lipolysis of lipid droplets[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 42574.
- [38] HOLZEM K M, VINNAKOTA K C, RAVIKUMAR V K, et al. Mitochondrial structure and function are not different between nonfailing donor and end-stage failing human hearts[J]. *FASEB J*, 2016, 30(8): 2698-2707.
- [39] WANG C, YUAN Y, WU J, et al. Plin5 deficiency exacerbates pressure overload-induced cardiac hypertrophy and heart failure by enhancing myocardial fatty acid oxidation and oxidative stress[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 141: 372-382.
- [40] CINATO M, MARDANI I, MILJANOVIC A, et al. Cardiac Plin5 interacts with SERCA2 and promotes calcium handling and cardiomyocyte contractility[J]. *Life Sci Alliance*, 2023, 6(4): e202201690.
- [41] MASON R R, MOKHTAR R, MATZARIS M, et al. PLIN5 deletion remodels intracellular lipid composition and causes insulin resistance in muscle[J]. *Mol Metab*, 2014, 3(6): 652-663.
- [42] LOPASCHUK G. Regulation of carbohydrate metabolism in ischemia and reperfusion[J]. *Am Heart J*, 2000, 139(2 Pt 3): S115-S119.
- [43] CIVELEK M, WU Y, PAN C, et al. Genetic regulation of adipose gene expression and cardio-metabolic traits[J]. *Am J Hum Genet*, 2017, 100(3): 428-443.

(张西倩 编辑)

本文引用格式：靳敖, 姜月华. PLIN5的生物学功能及其在心血管疾病中的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(1): 57-64.

Cite this article as: JIN A, JIANG Y H. Biological function of perilipin5 and its role in cardiovascular diseases[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(1): 57-64.