

线粒体硫辛酸合成通路调节细胞能量代谢的机制

高婷^{1,2} 徐艳红² 章小英² 陈忠^{2*} 叶建平^{2,3*}

(¹上海海洋大学水产与生命学院, 上海 201306; ²上海市第六人民医院东院, 上海 201306;

³Pennington医学中心, 美国路易斯安那州立大学, 路易斯安那州 70808, 美国)

摘要 线粒体功能包括分解代谢和合成代谢两大部分。分解代谢, 即糖、脂和氨基酸降解产生ATP的能量转换过程, 已广为人知。但是, 线粒体合成代谢的研究还处于起步阶段。根据该领域的研究进展, 该文将对这两部分之间的对话进行探讨。最近发现, 哺乳动物细胞线粒体具有合成短链脂肪酸的功能, 其终产物是硫辛酸。硫辛酸是蛋白脂酰化反应的主要原料, 其通过修饰线粒体酶调控分解代谢。在转基因动物中阻断线粒体硫辛酸合成, 造成蛋白脂酰化无法正常进行, 线粒体出现分解代谢障碍, 引起细胞能量不足, 此表现为胚胎发育、神经和心血管功能紊乱。硫辛酸在临床上常用的抗氧化剂, 可治疗氧化应激相关的多种疾病, 但效果欠佳。这可能是由于外源性硫辛酸不能取代内源性硫辛酸, 无法满足线粒体蛋白脂酰化修饰的需要所致。该篇综述将对这些观点进行详细讨论。

关键词 线粒体; 脂肪酸合成; 硫辛酸; 脂酰化

Mechanism of Regulation of Cell Energy Metabolism by Mitochondrial Lipoic Acid Synthesis

Gao Ting^{1,2}, Xu Yanhong², Zhang Xiaoying², Chen Zhong^{2*}, Ye Jianping^{2,3*}

(¹College of Fisheries and Life Science, Shanghai Ocean University, Shanghai 201306, China; ²Shanghai Sixth People's Hospital East Campus, Shanghai 201306, China; ³Pennington Biomedical Research Center, Louisiana State University, Louisiana 70808, USA)

Abstract The main functions of mitochondria include catabolism and anabolism. Catabolism is well-known as the energy conversion process for ATP production through degradation of glucose, fatty acids and amino acids. However, the study of mitochondrial anabolism is in its infancy. According to recent studies, there is a cross-talking between the catabolism and anabolism in mitochondria. New studies suggest that mammalian mitochondria is able to synthesize short-chain fatty acids, whose end-product is lipoic acid. Lipoic acid is the major substrate in the reaction of lipoylation in the post-translational modification of protein enzymes. The data from transgenic studies suggest that dysfunction of the lipoic acid synthesis pathway results in abnormal lipoylation of proteins, which leads to disorder of mitochondrial catabolism and various deficiencies including those in embryonic development, nervous system and cardiovascular system. Lipoic acid is a common antioxidant drug in clinics and widely used in the treatment of diseases of oxidative stress, but the efficacy is weak. We propose that this may be due to un-exchangeable feature of exogenous and endogenous lipoic acid, in which the exogenous is not efficient in the lipoylation reaction of catabolic enzymes. In this review, we will discuss these points in detail.

Keywords mitochondria; fatty acid synthesis; lipoic acid; lipoylation

收稿日期: 2018-04-16

接受日期: 2018-06-26

*通讯作者。Tel: 021-3829-7191, E-mail: Jianping.ye@pbrc.edu; zhongchen7498@hotmail.com

Received: April 16, 2018

Accepted: June 26, 2018

*Corresponding authors. Tel: +86-21-3829-7191, E-mail: Jianping.ye@pbrc.edu; zhongchen7498@hotmail.com

网络出版时间: 2018-09-29 10:42:14

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20180929.1042.008.html>

线粒体(mitochondrion, MT)是细胞能量代谢的中心。线粒体是进行氧化磷酸化的主要场所,是钙离子的储存库,参与调节细胞凋亡并携带遗传基因。有研究发现,线粒体具有重要的合成功能,即合成短链脂肪酸和氨基酸^[1]。这些合成功能参与调节线粒体分解代谢功能和细胞增殖(图1),是对线粒体融合、分裂和自噬等功能维持机制的重要补充^[1]。脂酰化(lipoylation)是线粒体蛋白特有的一种翻译后修饰。该修饰依赖于线粒体合成的脂肪酸,即硫辛酸(lipoic acid, LA)。线粒体的脂肪酸合成功能在真核细胞是一个新发现,也叫脂肪酸合成通路II(mitochondrial fatty acid synthesis II, mtFAS II)。其主要合成短链脂肪酸,与传统的细胞质中长链脂肪酸合成途径不同。该脂肪合成通路最早在细菌和酵母菌中被发现,其缺陷会导致酵母菌线粒体缩小、呼吸功能障碍、细胞色素缺失、硫辛酸含量降低以及线粒体RNA加工缺陷^[2]。mtFAS II的终产物主要是硫辛酸,其他产物还不清楚。mtFAS II功能障碍会影响线粒体磷脂的组成,但其机制不明^[3]。外源性硫辛酸来自食物,线粒体合成的是内源硫辛酸。在小鼠中,硫辛酸合成通路障碍会引发死胎或衰老表现^[1]。本文将重点介绍mtFAS II在细胞生物学中的研究进展,阐述线粒体硫辛酸合成代谢途径的生理和临床意义。

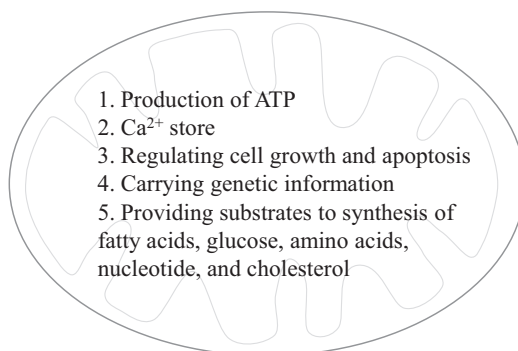
1 催化硫辛酸合成的主要酶

内源性LA由细胞内的辛酸合成而来,辛酸是mtFAS II的直接产物,该合成通路由六种酶组成(图2),它们分别是丙二酰-CoA/ACP转移酶(malonyl-

coenzyme A/acyl-carrier protein transferase, MCAT)、3-酮脂酰-ACP合成酶(3-oxoacyl-acyl-carrier protein synthase, OXSM)、3-酮脂酰-ACP还原酶(3-oxoacyl-acyl-carrier protein reductase, KAR 1)、3-羟烷基-ACP脱氢酶(3-hydroxyacyl-acyl-carrier protein dehydratase, HsHTD 2)、2-烯酰基-ACP还原酶(2-enoyl-acyl-carrier protein reductase, MECR)和硫辛酸合成酶(lipoic acid synthase, LIAS)^[4]。这些酶首先在细菌研究中被发现,真核细胞相应的酶是通过蛋白同源分析找到的。在这些酶中,真核细胞与细菌的区别主要反映在三个酶上:3-酮脂酰-ACP还原酶、3-羟烷基-ACP脱氢酶和酵母2-烯酰基-ACP还原酶。硫辛酸合成以丙二酰辅酶A为底物,在以上六种酶的催化下完成(图2)。

3-酮脂酰-ACP还原酶在FAS I和mtFAS II都存在,属于短链脱氢酶(还原酶超家族)。哺乳动物3-酮脂酰-ACP还原酶由两个亚单位组成,即17 β -羟酰基固醇脱氢酶8(17 β -HSB8)和羧基还原酶4(CBR4)^[5]。重组蛋白研究提示,17 β -HSB8和CBR4形成一个四聚体($\alpha_2\beta_2$)。在线粒体中,17 β -HSB8在mtFAS II中参与脂肪酸合成,也参与脂肪酸的 β -氧化反应,因此,该酶同时参与线粒体脂肪酸的合成代谢和分解代谢^[6]。在酵母菌中,3-酮脂酰-ACP还原酶通过NADPH途径催化3-羟烷基硫酯还原反应,而在哺乳动物中则通过NADH途径催化该反应^[5,7]。

3-羟烷基-ACP脱氢酶属于硫酯/硫醇脂类脱水酶/异构酶(TED 1)超家族的脱水酶亚家族。在酵母细胞中,3-羟烷基-ACP脱氢酶基因突变,具有引起

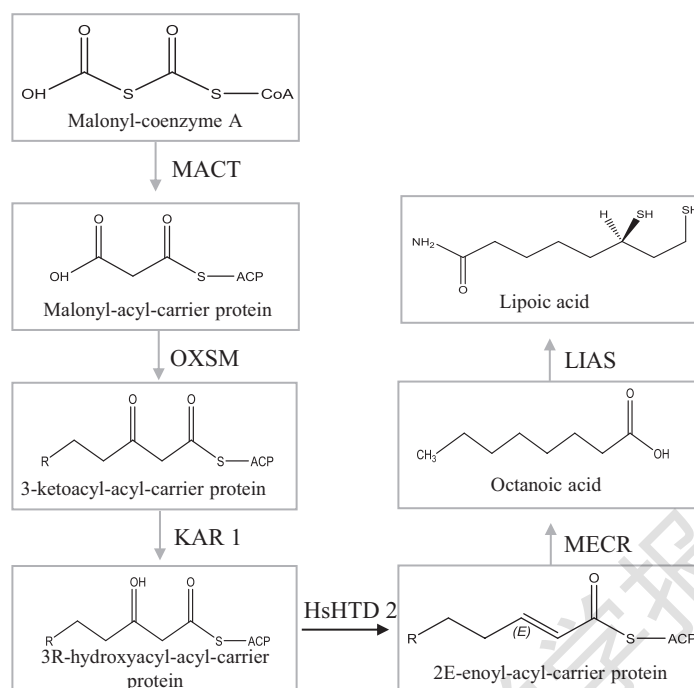


线粒体是糖、脂和氨基酸分解产生ATP的主要场所,是重要的钙离子库,参与调控细胞的增殖与凋亡,并且合成短链脂肪酸硫辛酸,用于蛋白脂酰化修饰。线粒体也为葡萄糖、氨基酸、核酸、长链脂肪酸和胆固醇合成提供原料。

Mitochondria are the main sites for the catabolism of glucoses, lipids and amino acids to produce ATP. They also serve as the important pool of calcium ion, regulator of cell proliferation and apoptosis, and producer of short-chain fatty acid, such as lipoic acid for protein lipoylation. They provide substrate to the production of glucose, long chain fatty acids, amino acids and cholesterol.

图1 线粒体的主要功能

Fig.1 The main function of mitochondria



硫辛酸合成反应以丙二酰辅酶A(malonyl-coenzyme A, Malonyl-CoA)为底物。在MCAT酶催化下, 丙二酰辅酶A加到酰基载体蛋白上, 变成丙二酰载体蛋白(malonyl-acyl-carrier protein)。后者在OXSM酶催化下, 产生3-酮脂酰载体蛋白(3-ketoacyl-acyl-carrier protein), 在KAR 1酶催化下变成 3-羟烷基酰载体蛋白(3R-hydroxyacyl-acyl-carrier protein), 在HsHTD 2酶催化下变成E-烯酰基载体蛋白(2E-enoyl-acyl-carrier protein), 在MECR酶催化下生成辛酸(octanoic acid)。最后在硫辛酸合成酶催化下产生硫辛酸(α -lipoic acid)。MCAT: 丙二酰-辅酶A/酰基载体蛋白转移酶; OXSM: 3-酮脂酰-ACP合成酶; KAR 1: 3-酮脂酰-ACP还原酶; HsHTD 2: 3-羟烷基-ACP脱氢酶; MECR: 2-烯酰基-ACP还原酶; LIAS: 硫辛酸合成酶。

In the biosynthesis of α -lipoic acid, the reaction starts with malonyl-coenzyme A. Malonyl-CoA is added onto the carrier protein under catalyzation of MCAT, then becomes 3-ketoacyl-acyl-carrier protein under catalyzation of OXSM, 3R-hydroxyacyl-acyl-carrier protein under catalyzation of KAR 1, 2E-enoyl-acyl-carrier protein under catalyzation of HsHTD 2, octanoic acid under catalyzation of MECR, and α -lipoic acid under catalyzation of LIAS. MCAT: malonyl-coenzyme A/acyl-carrier protein transferase; OXSM: 3-oxoacyl-acyl-carrier protein synthase; KAR 1: 3-oxoacyl-acyl-carrier protein reductase; HsHTD 2: 3-hydroxyacyl-acyl-carrier protein dehydratase; MECR: 2-enoyl-acyl-carrier protein reductase; LIAS: lipoic acid synthase.

图2 线粒体脂肪酸合成通路(mtFAS II)的中间产物和相应的催化酶

Fig.2 The products and enzymes of mitochondrial fatty acid synthesis pathway (mtFAS II)

呼吸功能障碍、线粒体出现细胞色素缺失、硫辛酸含量降低等特点。哺乳动物不存在与酵母3-羟烷基-ACP脱氢酶同源的基因。而人类核糖核酸酶P(RNase P)的RPP14亚基具有3-羟烷基-ACP脱氢酶的活性。进一步的研究发现, 人类RPP14亚基cDNA有两个编码框, 其中3'端编码框的产物具有3-羟烷基-ACP脱氢酶的活性^[8]。

2-烯酰基-ACP还原酶催化辛酸合成最后一步。在mtFAS II中, CoA和ACP硫酯都可作为2-烯酰基-ACP还原酶蛋白的反应底物。在原核细胞中, 2-烯酰基-ACP还原酶属于短链脱氢酶/还原酶家族, 而在真核线粒体中, 2-烯酰基-ACP还原酶属于中链乙醇脱氢酶/还原酶家族。

2 合成硫辛酸需要巯基

哺乳动物细胞的LA分内源和外源两种, 两者

的作用不完全一样。外源的来自于食物, 内源的由线粒体合成。目前, 对于LA合成通路的认识主要源于对大肠杆菌的研究。辛酸是硫辛酸的前体。在大肠杆菌研究中, LA的合成反应始于辛酸。首先, 在硫辛酰基(辛酰基)蛋白连接酶(LipB)作用下, 将辛酰基转移至ACP上; 然后, 硫辛酸合成酶(哺乳动物为LIAS)将巯基转移到辛酰基上, 完成硫辛酸合成^[9-10]。

大肠杆菌也可在辛酰基转移酶(LplA)的催化下, 直接将外源硫辛酸或辛酸转移到蛋白上, 进行蛋白脂酰化修饰。该转移过程分两步进行: 首先, LA被激活成硫辛酰-AMP(adenosine monophosphate, 一磷酸腺苷); 然后转移至靶蛋白上, 对底物蛋白进行脂酰化修饰。在生理条件下, 是否存在游离的LA还不太清楚。因为将LA从脂酰化蛋白上释放出来, 需去脂酰化酶, 而大肠杆菌中并没有这种酶^[11]。酰胺键

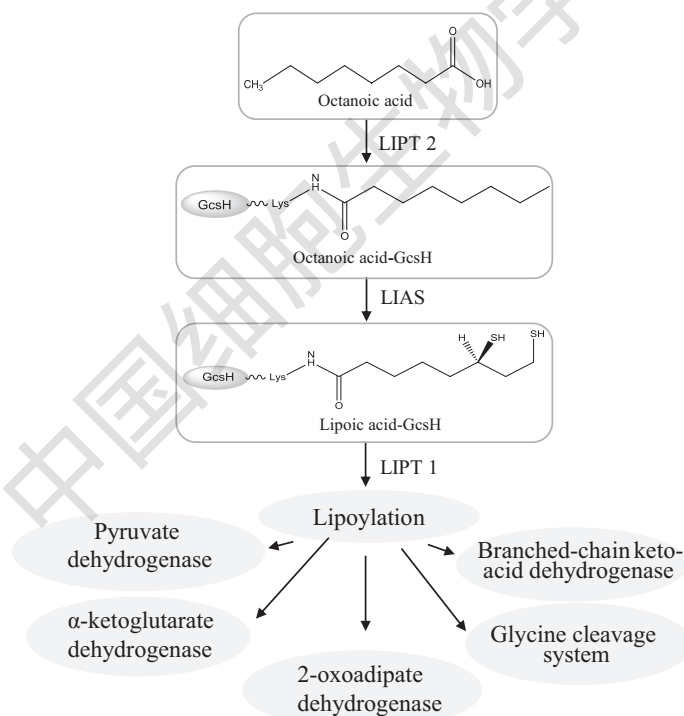
断裂,需在特殊条件下,如压力和高温下发生。但这种条件在哺乳动物体内显然不可能达到,因此大多数LA可与蛋白稳定结合。

3 脂酰化反应及催化酶

蛋白翻译后修饰是蛋白功能调节的主要方式之一。蛋白修饰有很多种,其名称和分类取决于修饰所用的化学基团,常见的修饰包括磷酸化、乙酰化、甲基化和泛素化等。对于这些修饰的介绍已有多篇文献,而关于脂酰化修饰的文献还很少^[12]。蛋白脂酰化所需化学基团来自于硫辛酸。硫辛酸是一种非常重要的线粒体辅酶因子,由八个碳的辛酸生成^[1]。硫辛酸(α -硫辛酸、硫代酸、6,8-二硫代酸)早在60多年前就已被熟知。但硫辛酸的合成通路和其生理作用机制(蛋白脂酰化)近几年才被确定。脂酰化反应有一特点,其发生在线粒体中,在蛋白氨

基酸序列中,硫辛酸与赖氨酸(lysine)残基通过酰胺键结合。在最近发表的一篇英文综述中,脂酰化过程得到了较全面的介绍,包括脂酰化反应相关的各种酶^[13]。

在哺乳动物中,蛋白脂酰化反应需三种酶参与,即脂酰转移酶1(lipoyltransferase 1, LIPT 1)、脂酰转移酶2(LIPT 2)和硫辛酸合成酶(lipoic acid synthase, LIAS)(图3)。脂酰化反应的第一步是将游离的辛酸结合到载体蛋白上,该过程可能由脂酰转移酶2或硫辛酸激活酶(ACSM1, 酰基-CoA合成酶中链家族1)催化进行^[1]。甘氨酸裂解酶系统的H蛋白(glycine cleavage system H protein, GcsH)是辛酸的载体蛋白。脂酰化反应的第二步是辛酸在该蛋白上,经硫辛酸合成酶催化生成LA。此反应也是活化LA的过程。在脂酰化反应的第三步,脂酰转移酶1将LA连接到被修饰的蛋白上,完成脂酰化反应。此反应依赖活



在脂酰化反应中,硫辛酸需要活化。在活化过程中,脂酰转移酶2(lipoyltransferase 2, LIPT 2)将辛酸加载到甘氨酸裂解酶系统H蛋白(GcsH)上。然后在硫辛酸合成酶(lipoic acid synthase, LIAS)催化下,将辛酸变硫辛酸。在脂酰转移酶1(lipoyltransferase 1, LIPT 1)催化下,硫辛酸用于修饰蛋白底物,实现脂酰化修饰(lipoylation)。目前,已知需脂酰化修饰的蛋白有五个,它们是:丙酮酸脱氢酶(pyruvate dehydrogenase)、 α -酮戊二酸脱氢酶(α -ketoglutarate dehydrogenase)、支链酮酸脱氢酶(branched-chain ketoacid dehydrogenase)、甘氨酸裂解酶系统H蛋白(GcsH)和2-氧代二酸脱氢酶(2-oxoadipate dehydrogenase)。

In the lipoylation reaction, α -lipoic acid needs to be activated first. In the process, octanoic acid is added onto H protein of the glycine cleavage system under catalyzation of LIPT 2, and then is converted into α -lipoic acid under catalyzation of LIAS. α -lipoic acid is used in lipoylation under catalyzation of LIPT 1. There are five proteins modified by lipoylation. They are pyruvate dehydrogenase, α -ketoglutarate dehydrogenase, branched-chain ketoacid dehydrogenase, H protein of the glycine cleavage system and 2-oxoadipate dehydrogenase.

图3 脂酰化反应中硫辛酸的活化过程

Fig.3 Activation of lipoic acid in lipoylation reaction

化的LA, 但硫辛酸合成酶1没有活化LA的能力。哺乳动物脂酰转移酶1与酵母菌辛酰基转移酶3(LIP 3)同源, 脂酰转移酶2与酵母菌辛酰基转移酶2(LIP 2)同源。在酵母菌中, 当GcsH缺失, LA无法活化, 脂酰化作用完全消失。根据酵母菌研究结果推测, 在哺乳动物细胞中, 脂酰转移酶1、脂酰转移酶2和GcsH构成脂酰化酶复合物^[14]。其中, 脂酰转移酶2将辛酸连接在GcsH上, 活化并产生LA供体^[15]。脂酰转移酶1再将供体上的LA转移到被修饰的蛋白上。这种可能性有待在哺乳动物细胞中进行验证。

4 脂酰化反应对代谢的影响

蛋白脂酰化在线粒体中调节多个酶的活性, 目前已知受脂酰化调节的酶有五个。它们分别是调节糖代谢的丙酮酸脱氢酶(pyruvate dehydrogenase, PDH)、 α -酮戊二酸脱氢酶(α -ketoglutarate dehydrogenase, α -KDH), 及调节氨基酸代谢的甘氨酸裂解酶系统(glycine cleavage system, GC)、支链酮酸脱氢酶(branched-chain ketoacid dehydrogenase)和2-氧代己二酸脱氢酶(2-oxoadipate dehydrogenase)^[16]。丙酮酸脱氢酶是具有代表性的受脂酰化修饰的酶。丙酮酸脱氢酶是葡萄糖分解代谢通路中的关键酶, 含有E1、E2和E3三个亚基。在线粒体中, 丙酮酸脱氢酶以丙酮酸为底物合成乙酰辅酶A, 使葡萄糖中间代谢产物进入下游各种代谢通路。乙酰辅酶A有多种代谢用途, 可在线粒体中用于合成ATP, 也可用于合成短链脂肪酸和氨基酸。在细胞质中, 乙酰辅酶A是合成胆固醇、长链脂肪酸和核苷酸的原料。受脂酰化修饰的是丙酮酸脱氢酶E2亚基, 该修饰使丙酮酸脱氢酶获得催化活性。在E2亚基上, LA构成摆动臂结构。在缺乏脂酰化修饰的条件下, 丙酮酸脱氢酶活性降低, 葡萄糖代谢发生障碍, 加重高血糖、糖尿病等疾病的病情^[17]。此外, 脂酰化也调节甘氨酸裂解酶系统活性^[18]。甘氨酸裂解酶系统是一蛋白复合物, 包含脱羧酶(P)、二氢硫辛酸脱氢酶(L)、四氢叶酸脱氢酶(T)及携带LA的H蛋白。脂酰化发生在甘氨酸裂解酶系统的H蛋白上。甘氨酸裂解酶系统活性过低会引起非酮症性高血糖疾病的发生^[17]。此外, α -酮戊二酸脱氢酶活性依赖于脂酰化修饰^[17]。实验证明, α -酮戊二酸脱氢酶活性不足会导致神经退行性疾病的发生^[19]。另外, 参与氨基酸代谢的酶, 如支链酮酸脱氢酶和2-氧代己二酸脱氢酶等的活性也需脂酰化调节。支链酮酸脱氢酶

活性过低会导致支链氨基酸代谢障碍, 发生支链酮酸尿症(也叫槭糖尿病), 引起神经功能障碍和脑损伤^[17]。

5 外源性硫辛酸无法替代内源性硫辛酸的原因

哺乳动物FAS II途径的发现, 使“硫辛酸是维生素, 可从外源摄入”的假设遭到了质疑。关于人工合成LA的摄入及保健作用的研究很多, 但外源LA在体内的利用率仍需进一步研究。外源LA在哺乳动物体内的终产物也不清楚。目前, LA被认为是抗氧化剂和内源性抗氧化剂的诱导剂。在许多生物中, 三羧酸循环和支链氨基酸的降解反应都需要硫辛酸^[13]。外源LA是否可以作为线粒体酶复合物的辅酶因子还不太清楚^[20]。外源LA可修复呼吸链功能, 但其与何种蛋白以及以何种方式结合并不清楚。也有学者认为, 在酵母菌中外源LA既不能进入线粒体中, 也不能被激活^[21]。

目前在真核细胞线粒体中已发现了一些类似催化大肠杆菌脂肪酸合成的酶, 其中包括最早在酵母细胞中发现的真核细胞硫辛酸合成酶(lipoic acid synthase, LIP 5)。酵母硫辛酸合成酶(LIP 5)基因与大肠杆菌LipA高度相似, 该基因突变导致酵母菌出现呼吸功能障碍, 在突变酵母菌培养基中添加LA, 呼吸功能障碍未得到修复, 并且LIP 5基因缺失的酵母菌株无脂酰化的蛋白^[14]。小鼠中, 与LIP 5对应的基因于2001年被发现, 当时被命名为LIP 1, 现称为LIAS。LIAS基因敲除后, 小鼠胚胎发育障碍, 出现死胎; 通过食物给怀孕母鼠补充LA, 不能降低胚胎死亡率。向ACP基因沉默的HEK293细胞中补充LA, 细胞的脂酰化作用未能改善^[22]。这些研究表明, 线粒体可能无法利用外源LA, 或LA必须在线粒体中合成, 才能用于正常的生长与发育。

但有报道称, 在细胞培养过程中添加LA, 对敲除硫辛酸合成酶基因的细胞是有益的^[23]。向LA合成障碍的成纤维细胞中补充LA, 可明显改善支链酮酸脱氢酶功能。功能改善可能与恢复该酶的脂酰化修饰有关。

6 去脂酰化反应

目前, 关于蛋白去脂酰化反应的信息很少。还不知道有多少种去脂酰酶存在。至今, 唯一鉴定出的去脂酰化酶(硫酰胺酶)是粪肠球菌Lpa。粪肠球

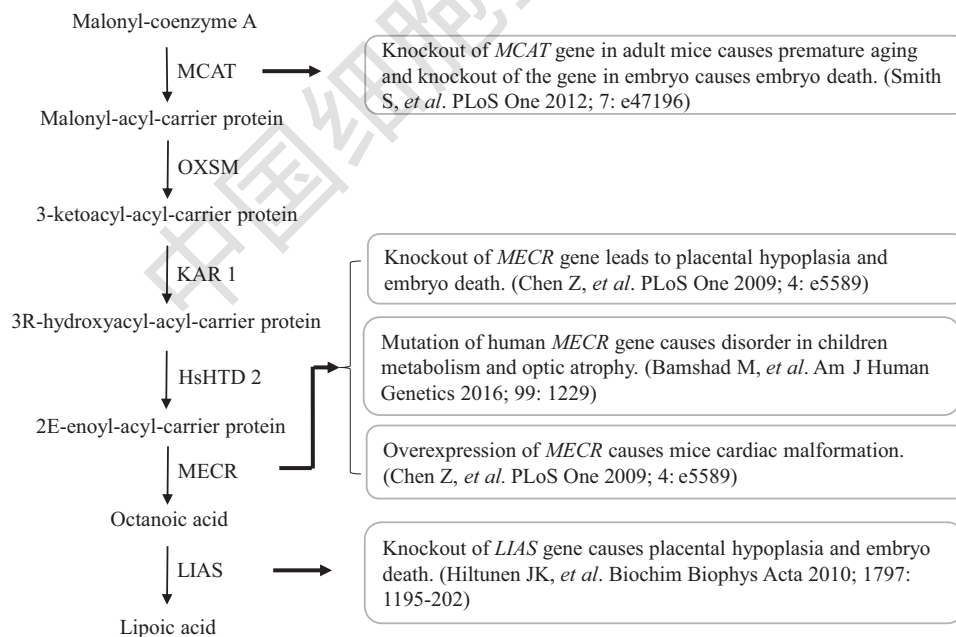
菌只能利用外源LA, 而自身无法合成LA。在猪脑、酵母菌和哺乳动物存在去脂酰化酶, 但这些酶的理化特性还不清楚^[11]。

7 硫辛酸合成障碍与疾病的关系

mtFAS II通路缺陷与LA合成缺陷有类似症状, 包括胚胎发育障碍、视神经疾病等(图4)。在人肾上皮细胞(293T)中, 用RNA干扰技术抑制mtFAS II通路, 导致了线粒体蛋白脂酰化下降, 结果细胞死亡^[22]。在转基因小鼠实验中, 全身敲除硫辛酸合成酶(*LIAS*)基因或2-烯酰基-ACP还原酶(*MECR*)基因, 在怀孕母鼠中会导致胎盘发育不全现象, 出现胚胎死亡^[1,24]。在人体中, *MECR*基因突变引起的mtFAS II障碍, 会导致神经代谢紊乱, 出现早发性肌张力障碍、视神经萎缩和基底神经节信号异常等症状^[25]。过表达*MECR*基因, 小鼠表现为心脏畸形和耐力运动能力下降^[24]。全身性敲除丙二酰-CoA/ACP转移酶(*MCAT*)基因, 会引起成年小鼠mtFAS II活性降低, 出现提前衰老的表现^[26]。3-酮脂酰-ACP还原酶(*KAR*)的亚基17 β -HSD8位于6号染色体的白细胞抗原着丝粒区域, 是重要的疾病易发区。17 β -HSD8表达降低与某些

疾病有关, 例如多囊肾^[5,27]。

硫辛酸在临床上被当作抗氧化剂使用, 主要分为口服和注射两种。口服硫辛酸, 经肠道吸收后进入血液循环, 即有脂溶性也有水溶性的特性。外源硫辛酸作为抗氧化剂, 很快会被 β -氧化过程还原、降解^[17,28]。硫辛酸用于治疗糖尿病、糖尿病多发性神经病变、高血压、动脉粥样硬化等疾病^[29-31]。传统观点认为, 硫辛酸的抗氧化机制主要有三个: 直接清除活性氧和活性氮; 通过螯合金属离子产生抗氧化作用; 利用其衍生物作为抗氧化剂。本文中, 我们提出, 硫辛酸是线粒体合成代谢通路分解代谢通路对话的信使, 通过脂酰化修饰分解代谢通路的多种酶, 减少氧自由基的产生。外源性硫辛酸不能取代内源性硫辛酸的原因在于不能被充分利用。硫辛酸在脂酰化反应中需要被活化, 活化的关键步骤是与甘氨酸裂解酶系统H蛋白结合。内源性硫辛酸可以有效地和H蛋白结合得到活化, 而外源性的硫辛酸可能无法有效地结合H蛋白, 因而利用度受限。随着对mtFAS II通路的深入了解, 更多与这些途径缺陷相关的疾病会被发现。通过深入研究, 我们将发现相关疾病的预防、诊断和治疗方法。



在硫辛酸合成通路中, 基因敲除或突变造成的全身性酶功能丧失会引发多种疾病。*MCAT*基因敲除后, 小鼠表现出衰老症状; 而*MECR*和*LIAS*基因敲除, 小鼠则会表现出胚胎发育障碍, 出现死胎; 人体的*MECR*基因突变, 会引发神经代谢紊乱。过表达*MECR*基因, 小鼠则会出现心脏畸形症状。

Inactivation of the enzymes in mitochondrial fatty acid synthesis pathway by global gene knockout or mutation leads to variety of diseases. Knockout of the *MCAT* gene induces premature senescence in mice. Knockout of the *MECR* gene or *LIAS* gene makes mice disorder in embryonic development and birth defects. The mutation of *MECR* in human causes neurological metabolic disorder. Overexpression of *MECR* gene causes cardiac malformation in mice.

图4 硫辛酸合成障碍与疾病

Fig.4 Diseases associated with defects in the lipoic acid synthesis pathway

参考文献 (References)

- 1 Hiltunen JK, Autio KJ, Schonauer MS, Kursu VA, Dieckmann CL, Kastaniotis AJ. Mitochondrial fatty acid synthesis and respiration. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1797(6/7): 1195-202.
- 2 Hiltunen JK, Schonauer MS, Autio KJ, Mittelmeier TM, Kastaniotis AJ, Dieckmann CL. Mitochondrial fatty acid synthesis type II: more than just fatty acids. *J Biol Chem* 2009; 284(14): 9011.
- 3 Hiltunen JK, Chen Z, Haapalainen AM, Wierenga RK, Kastaniotis AJ. Mitochondrial fatty acid synthesis—an adopted set of enzymes making a pathway of major importance for the cellular metabolism. *Prog Lipid Res* 2010; 49(1): 27-45.
- 4 Kastaniotis AJ, Autio KJ, Kerätär JM, Monteuiis G, Mäkelä AM, Nair RR, *et al.* Mitochondrial fatty acid synthesis, fatty acids and mitochondrial physiology. *Biochim Biophys Acta* 2017; 1862(1): 39-48.
- 5 Chen Z, Kastaniotis AJ, Miinalainen IJ, Rajaram V, Wierenga RK, Hiltunen JK. 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 8 and carbonyl reductase type 4 assemble as a ketoacyl reductase of human mitochondrial FAS. *FASEB J* 2009; 23(11): 3682-91.
- 6 Venkatesan R, Sahteli SK, Awoniyi LO, Jiang G, Prus P, Kastaniotis AJ, *et al.* Insights into mitochondrial fatty acid synthesis from the structure of heterotetrameric 3-ketoacyl-ACP reductase/3R-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase. *Nat Commun* 2014; 5: 4805.
- 7 Gurvitz A. *Caenorhabditis elegans* F09E10.3 encodes a putative 3-oxoacyl-thioester reductase of mitochondrial type 2 fatty acid synthase FASII that is functional in yeast. *J Biomed Biotechnol* 2014; 2009(1): 235868.
- 8 Autio KJ, Kastaniotis AJ, Pospiech H, Miinalainen IJ, Schonauer MS, Dieckmann CL, *et al.* An ancient genetic link between mitochondrial fatty acid synthesis and RNA processing. *FASEB J* 2008; 22(2): 569-78.
- 9 And RMC, Booker SJ. Mechanistic investigations of lipoic acid biosynthesis in *Escherichia coli*: both sulfur atoms in lipoic acid are contributed by the same lipoyl synthase polypeptide. *J Am Chem Soc* 2005; 127(9): 2860-1.
- 10 Booker SJ, Cicchillo RM, Grove TL. Self-sacrifice in radical S-adenosylmethionine proteins. *Curr Opin Chem Biol* 2007; 11(5): 543-52.
- 11 Jiang Y, Cronan JE. Expression cloning and demonstration of *Enterococcus faecalis* lipoamidase (pyruvate dehydrogenase inactivase) as a Ser-Ser-Lys triad amidohydrolase. *J Biol Chem* 2005; 280(3): 2244-56.
- 12 Stram AR, Payne RM. Posttranslational modifications in mitochondria: protein signaling in the powerhouse. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73(21): 4063-73.
- 13 Cronan JE. Assembly of lipoic acid on its cognate enzymes: an extraordinary and essential biosynthetic pathway. *Microbiol Mol Biol Rev* 2016; 80(2): 429-50.
- 14 Schonauer MS, Kastaniotis AJ, Kursu VA, Hiltunen JK, Dieckmann CL. Lipoic acid synthesis and attachment in yeast mitochondria. *J Biol Chem* 2009; 284(35): 23234-42.
- 15 Christensen QH, Martin N, Mansilla MC, Mendoza DD, Cronan JE. A novel amidotransferase required for lipoic acid cofactor assembly in *Bacillus subtilis*. *Mol Microbiol* 2011; 80(2): 350-63.
- 16 Mayr JA, Feichtinger RG, Tort F, Ribes A, Sperl W. Lipoic acid biosynthesis defects. *J Inher Metab Dis* 2014; 37(4): 553-63.
- 17 Park S, Karunakaran U, Jeoung NH, Jeon JH, Lee IK. Physiological effect and therapeutic application of alpha lipoic acid. *Curr Med Chem* 2014; 21(32): 3636-45.
- 18 Goro K, Yutaro M, Tadashi Y, Koichi H. Glycine cleavage system: reaction mechanism, physiological significance, and hyperglycemia. *Proc Japan Acad* 2008; 84(7): 246.
- 19 Trofimova LK, Araújo WL, Strokina AA, Fernie AR, Bettendorff L, Bunik VI. Consequences of the α -ketoglutarate dehydrogenase inhibition for neuronal metabolism and survival: implications for neurodegenerative diseases. *Curr Med Chem* 2012; 19(34): 5895-906.
- 20 Shay KP, Moreau RF, Smith EJ, Smith AR, Hagen TM. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1790(10): 1149-60.
- 21 Brody S, Oh C, Hoja U, Schweizer E. Mitochondrial acyl carrier protein is involved in lipoic acid synthesis in *Saccharomyces cerevisiae*. *FEBS Lett* 1997; 408(2): 217-20.
- 22 Feng D, Witkowski A, Smith S. Down-regulation of mitochondrial acyl carrier protein in mammalian cells compromises protein lipoylation and respiratory complex I and results in cell death. *J Biol Chem* 2009; 284(17): 11436-45.
- 23 Padmalayam I, Hasham S, Saxena U, Pillarisetti S. Lipoic acid synthase (LASY): a novel role in inflammation, mitochondrial function, and insulin resistance. *Diabetes* 2009; 58(3): 600.
- 24 Chen Z, Leskinen H, Liimatta E, Sormunen RT, Miinalainen IJ, Hassinen IE, *et al.* Myocardial overexpression of Mecn, a gene of mitochondrial FAS II leads to cardiac dysfunction in mouse. *PLoS One* 2009; 4(5): e5589.
- 25 Bamshad M, Leal S, Nickerson D, Anderson P, Annable M, Blue EM, *et al.* MECR mutations cause childhood-onset dystonia and optic atrophy, a mitochondrial fatty acid synthesis disorder. *Am J Hum Genet* 2016; 99(6): 1229-44.
- 26 Smith S, Witkowski A, Moghul A, Yoshinaga Y, Nefedov M, De JP, *et al.* Compromised mitochondrial fatty acid synthesis in transgenic mice results in defective protein lipoylation and energy disequilibrium. *PLoS One* 2012; 7(10): e47196.
- 27 Reinders J, Rozemuller EH, Weide PVD, Oka A, Slootweg PJ, Inoko H, *et al.* Genes in the HLA region indicative for head and neck squamous cell carcinoma. *Mol Immunol* 2007; 44(5): 848-55.
- 28 Adachi M, Kurotani R, Morimura K, Shah Y, Sanford M, Madison BB, *et al.* Peroxisome proliferator activated receptor γ in colonic epithelial cells protects against experimental inflammatory bowel disease. *Gut* 2006; 55(8): 1104-13.
- 29 Vallianou N, Evangelopoulos A, Koutalas P. Alpha-lipoic acid and diabetic neuropathy. *Rev Diabet Stud* 2009; 6(4): 230-6.
- 30 Rahman ST, Merchant N, Haque T, Wahi J, Bhaheetharan S, Ferdinand KC, *et al.* The impact of lipoic acid on endothelial function and proteinuria in quinapril-treated diabetic patients with stage I hypertension: results from the QUALITY study. *J Cardiovascular Pharmacol Ther* 2012; 17(2): 139-45.
- 31 张运. 动脉粥样硬化研究的当前问题. 中华心血管病杂志 (Zhang Yun. Current issues in atherosclerosis research. Chinese Journal of Cardiology) 2011; 39(9): 785-8.