中国体育科技
2022年（第58卷）第XX期
CHINA SPORT SCIENCE AND TECHNOLOGY
Vol.58, No.XX, 1-8, 2022

文章编号：1002-9826（2022）XX-0001-08
DOI：10. 16470/j. csst. 2021036

运动以Perilipins和FATP为靶点对脂滴代谢与UPR的调控作用

Perilipins and FATP Serve as Targets of Exercise to Regulate Lipid Droplet Metabolism and UPR

金海秀[1,2,3]，漆正堂[1,2]，MOLLEREAU Bertrand[3]，丁树哲[1,2*]
JIN Haixiu[1,2,3]，QI Zhengtang[1,2]，MOLLEREAU Bertrand[3]，DING Shuzhe[1,2*]

摘　要：肥胖常常伴随脂滴在肝脏、脂肪和骨骼肌等器官或组织的过度堆积和异位堆积，是引起2型糖尿病的主要危险因素。在脂滴代谢过程中，围脂滴蛋白家族（perilipins）和脂肪酸转运蛋白（fatty acid transportation protein，FATP）发挥关键作用，可以影响脂滴、内质网和线粒体等细胞器的功能，进而调节细胞代谢。已有研究表明，高脂膳食和2型糖尿病中伴随着由脂滴代谢引起的内质网应激和非折叠蛋白反应（unfolded protein response，UPR），而perilipins和FATP在其中起到主导作用。运动是减肥和治疗2型糖尿病的有效手段之一，不同的运动方式可以激活内质网应激反应，通过调节perilipins和FATP蛋白家族的表达情况介导脂滴代谢，影响骨骼肌的功能。因此，研究不同的运动方式对骨骼肌细胞脂滴代谢的影响情况，有利于分析运动对骨骼肌的调节作用。

关键词：脂滴代谢；围脂滴蛋白家族；脂肪酸转运蛋白；非折叠蛋白反应；运动；肥胖和2型糖尿病

Abstract: Obesity is characterized by the excessive and ectopic accumulation of lipid droplets (LD) in liver, fat tissue and skeletal muscle. It is a main risk factor for type 2 diabetes. Perilipins protein family and fatty acid transportation proteins (FATP) play key roles in the lipid droplet metabolism. They can affect the functions of LDs, endoplasmic reticulum (ER), mitochondria and other organelles, thereby regulating the cell metabolism. Recent researches have shown that the perilipins and FATP-mediated dysfunction of LD metabolism can trigger ER stress and activate the unfolded protein response (UPR). As a key downstream molecule in the IRE1/RIDD pathway, FATP closely links LD metabolism with ER stress. Exercise is an efficient way to lose weight and treat type 2 diabetes. Different exercise can not only affect the expression of perilipins and FATP proteins in skeletal muscle, but also activate ER stress, thereby regulating LD metabolism and affecting the function of skeletal muscle. Therefore, studying the effects of different exercise methods on lipid metabolism is very helpful to analyze the regulatory effect of exercise on skeletal muscle.

Keywords: *lipid droplet metabolism; perilipins; FATP; UPR; exercise; obesity and type 2 diabetes*

中图分类号：G804.2　　**文献标识码：**A

基金项目：
国家自然科学基金（31671241）；Autour du BPAN项目；中欧JORISS课题

第一作者简介：
金海秀（1989-），女，在读博士研究生，主要研究方向为内质网应激和线粒体调控，E-mail:jinhaixiu_ecnu@163.com。

***通信作者简介：**
丁树哲（1963-），男，教授，博士，博士研究生导师，主要研究方向为运动适应与线粒体调控，E-mail：szding@tyxx.ecnu.edu.cn。

作者单位：
1. 华东师范大学“青少年健康评价与运动干预”教育部重点实验室，上海 200241；
2. 华东师范大学 体育与健康学院，上海 200241；
3. 里昂高等师范，细胞分子生物学实验室，里昂 69364
1. Key Laboratory of Adolescent Health Assessment and Exercise Intervention of Ministry of Education, East China Normal University, Shanghai 200241, China;
2. School of Physical Education and Health Care, East China Normal University, Shanghai 200241, China;
3. Laboratory of Molecular Biology of the Cell, Ecole Normale Supérieure de Lyon, Lyon 69364, France.

肥胖是2型糖尿病的主要危险因素。肥胖人群的一个显著特征是在肝脏、脂肪和骨骼肌等器官或组织中会发生脂肪的过度堆积和异位堆积。在正常情况下，脂肪组织会将细胞内的自由脂肪酸存入脂滴。但是，当脂肪组织中脂滴的储存能力超标时，脂肪酸会大量进入其他器官（如肝脏、骨骼肌和心脏等）形成异位脂肪堆积，可能会对细胞造成损害（Olzmann et al.，2019）。2型糖尿病会伴随非折叠蛋白反应（unfolded protein response，UPR）的发生，这是因为胰岛素抵抗或胰岛素分泌过多都可以诱发内质网应激进而激活UPR。肝脏细胞中内质网应激的基础水平较高，更容易影响胰岛素抵抗

并激活UPR。另外，研究发现骨骼肌中的脂质堆积是2型糖尿病胰岛素抵抗的主要原因（金海秀 等，2016）。在脂滴代谢过程中，脂滴的大小、数量和位置分布不仅会影响细胞的功能，还会影响肝脏、骨骼肌和脂肪等器官或组织的功能。有研究显示，与脂滴代谢密切相关的围脂滴蛋白家族（perilipins）和脂肪酸转运蛋白（fatty acid transportation protein，FATP）是UPR新的调控靶点（Han et al.，2009；Hou et al.，2014；McFie et al.，2018），为研究2型糖尿病的UPR机制提供了新的理论支持。因此，perilipins和FATP介导的脂滴代谢和UPR可能是治疗肥胖和2型糖尿病的有效因素之一。不同的运动方式可以激活内质网应激反应，通过调节perilipins和FATP蛋白家族的表达情况介导脂滴代谢，影响骨骼肌的功能。因此，本研究旨在总结脂滴代谢过程中关键蛋白perilipins和FATP的作用机制，讨论perilipins和FATP介导的脂滴代谢与UPR信号通路之间的相互关系，同时探讨不同运动方式对perilipins和FATP蛋白的影响，归纳总结运动对perilipins和FATP介导的脂滴代谢的调节作用。

1 脂滴代谢

脂肪代谢是脂肪被吸收后在体内代谢的生化过程，主要包括甘油三酯（triacylglycerol，TAG）、胆固醇、磷脂和血浆脂蛋白的合成代谢和分解代谢。在脂肪代谢中，TAG和胆固醇在脂滴代谢中扮演重要角色，尤其是作为脂滴的核心物质——TAG。脂滴是高度动态的细胞器，其核心是中性脂质，外面镶嵌磷脂单层和蛋白质。内质网是脂滴初始生成的位置，并在脂滴的整个生命周期（萌芽、成熟和降解）中发挥至关重要的作用。当内质网双层膜之间的中性脂质堆积到一定程度后，就会形成脂滴。成熟的脂滴进入细胞质后会被用于能量代谢，同时，如果细胞中脂滴积累过多，这些脂滴将通过脂解或脂自噬的方式进行降解（图1）。

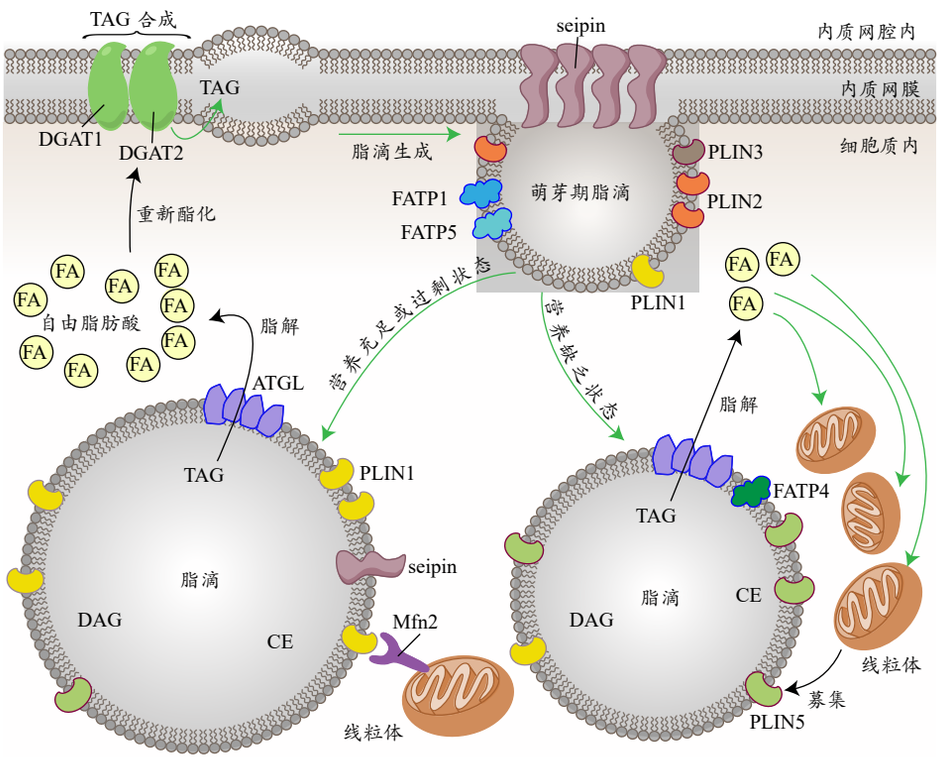

图1 脂滴代谢过程示意图

Figure 1. Schematic Diagram of Lipid Droplet Metabolism

内质网上的中性脂质和脂肪酸脂化酶是脂滴生成的必要条件。中性脂质主要包括TAG和胆固醇酯（cholesterol ester，CE）。作为主要的中性脂质，TAG的合成涉及多个代谢途径和复杂过程。从头脂肪酸（de novo fatty acid）形成是TAG合成的第一步，其中酰基单元被缩合成脂肪酸。在此过程中，乙酰辅酶A（Acetyl-CoA）和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（NADPH）是制造脂肪酸的主要元素。乙酰辅酶A主要来自糖、氨基和乙酸代谢，NADPH主要来自戊糖磷酸途径。如果细胞中有足够的乙酰辅酶A和NADPH以产生脂肪酸，则脂肪酸合成酶（FASN）将利用乙酰辅酶A生成饱和的包含16个碳原子的脂肪酸棕榈酸，用于TAG合成。当生成饱和的脂肪酸后，将发生一系列酰基转移酶反应，将脂肪酸和3-磷酸甘油醛（G3P）一起转移到TAG中（Olzmann et al.，2019）。其中，DGAT1和DGAT2（Choudhary et al.，2015）是生成TAG的关键酶。DGAT1的功能是将外源自由脂肪酸特异性整合到TAG中（Wurie

et al.，2012）。当TAG合成积累到一定程度后，脂滴生物发生因子（如seipin和perilipins）将被募集到新生脂滴在内质网膜上的出芽处。seipin是一种保守表达的内质网膜蛋白，为脂滴萌芽过程所必需的蛋白（Fei et al.，2008）。在没有seipin的情况下，脂滴的形成会延迟（Wang et al.，2016）。

脂解是通过酶促反应将TAG分解为甘油和游离脂肪酸的过程，是脂滴代谢的重要部分。TAG脂肪酶（adipose triglyceride lipase，ATGL）是脂解过程的关键酶，可以催化TAG水解。ATGL在机体组织中广泛表达，但在白色和棕色脂肪组织中表达水平最高（Saarela et al.，2008）。细胞中存在多种重要蛋白质直接或间接地调控ATGL，如perilipins蛋白家族。在骨骼肌、心脏、脂肪和肝脏等器官或组织中，perilipins蛋白家族，尤其是哺乳动物的PLIN2和PLIN5蛋白会促进TAG的生成并抑制TAG的脂解，以此来影响脂滴在细胞内的体积、数量和位置，从而调节细胞的功能。脂肪酸转运蛋白FATP家族可以增加细胞对于脂肪酸的摄取，促进细胞对脂质的氧化利用，从而调节脂滴代谢。其中，FATP1、FATP4和FATP5蛋白在脂滴代谢过程中具有重要作用。

1.1 perilipins介导脂滴代谢

1991年，在脂肪细胞特异性中发现了62 kDa的perilipins蛋白质，因其靠近脂滴，因此被命名为围脂滴蛋白质（Greenberg et al.，1991）。研究发现，perilipins不仅是脂滴蛋白的主要家族，还是脂滴的外壳蛋白。人类有5种同源perilipins蛋白（Wilfling et al.，2014）。PLIN1主要存在脂肪组织中，其主要功能是增加细胞内TAG的积累并抑制脂解，进而增加脂滴的体积。PLIN1在脂滴生成早期主要是和脂滴结合，并通过TAG的积累促进脂滴生物发生（Gao et al.，2017）。在高脂膳食状态下，PLIN1和seipin相互作用不仅可以增加脂滴的数量，还可以促进超大脂滴的形成，并且这种超大脂滴不是通过脂滴融合的方式形成的，这说明PLIN1具有促进TAG生成或抑制脂解的功能。也有研究表明，在高脂膳食状态下，随着脂肪细胞的成熟，脂滴的体积随之变大，脂滴上的PLIN2将逐渐被PLIN1取代。在脂肪细胞成熟时期，PLIN1不仅可能会促进脂滴生成，而且还会抑制脂解。在脂肪组织中，PLIN1还可以直接与线粒体融合蛋白2（mitofusin-2，Mfn2）发生相互作用，刺激线粒体和脂滴之间的相互作用（Gao et al.，2017；Itabe et al.，2017）。因此，PLIN1对于机体内脂滴的堆积至关重要，研究肥胖和2型糖尿病患者体内的脂滴代谢过程时，PLIN1是需要重点关注的研究对象。

PLIN2广泛存在许多细胞中，相关研究集中在骨骼肌脂滴代谢中。PLIN2主要通过改变细胞内的脂质组成来影响骨骼肌的功能（Sztalryd et al.，2017）。在骨骼肌中，高脂膳食引起的肥胖会增加脂滴的含量并促进PLIN2的表达（Toledo et al.，2018），PLIN2还与维生素D缺乏引起的结构性肌肉纤维紊乱和脂肪堆积有紧密的联系（Li et al.，2018）。另外，PLIN2表达下调可以诱导肌纤维横截面积增加，同时这类肥大性肌肉中TAG等脂质的比例也会发生改变，对肌肉功能产生负面影响（Conte et al.，2019）。

研究显示，PLIN3主要在脂肪组织中表达，可以调节脂滴的体积，但对脂解的影响较小；PLIN4在骨骼肌中表达量最高，主要位于骨骼肌纤维的外围，然而关于骨骼肌脂滴上的PLIN4鲜见报道（Pourteymour et al.，2015）。敲除小鼠的PLIN4基因，心肌中的脂肪储存会降低，但是骨骼肌内的脂质水平并未受到影响（Chen et al.，2013）。

PLIN5主要存在于骨骼肌、心脏、褐色脂肪组织和肝脏中（Mason et al.，2014b），与PLIN1具有相似的功能，可以抑制ATGL的活性并最终限制脂解作用。在敲除PLIN5的小鼠体内，骨骼肌、脂肪组织和肝脏中TAG的含量都会降低（Drevinge et al.，2016）。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会增强细胞对脂肪酸的氧化代谢能力，减少细胞中脂质堆积造成的细胞脂毒性损伤（Montgomery et al.，2018）。相反，在营养缺乏的状态下，PLIN5可以将线粒体募集到脂滴周围，促进脂肪酸更加有效地从脂滴流入线粒体内，使得两种细胞器之间发生紧密的物理联系（Benador et al.，2018），从而维持细胞中良好的能量和氧化还原状态（Wang et al.，2011）。有研究发现，在骨骼肌中PLIN5同样高比例地存在于脂滴-线粒体的界面处（Gemmink et al.，2018），但是目前尚不清楚PLIN5对脂滴和线粒体之间连接的影响机制。

1.2 FATP增加脂滴储存

脂肪酸，特别是长链脂肪酸，是细胞的主要能量来源。脂肪酸被转运到细胞中，通过辅酶A生成脂肪酸辅酶，进而合成TAG并进行脂肪酸β氧化。脂肪酸运输和激活失调可以引起脂质稳态失调。目前，有研究已鉴定出3种类型的转运蛋白：位于质膜外小叶上的膜脂肪酸结合蛋白（plasma membrane fatty acid binding protein，FABPpm）、脂肪酸转运蛋白家族（FATP1-6）和脂肪酸转位酶（fatty acid translocase，FAT）（CD36是人的FAT同源物）。有研究表明，FATP1、FABPpm和FAT/CD36的表达与肌肉组织中长链脂肪酸的氧化成正比（Holloway et al.，2008）。已有研究报道，FATP在脂肪酸转运过程中具有重要作用，如FATP1是胰岛素敏感性长链脂肪酸转运蛋白，FATP1和FATP4蛋白在胰岛素诱导下从细胞内区室转移到质膜，从而刺激细胞或肌肉收缩（Lobo et al.，2007；Stahl et al.，2002；Steinberg et al.，1999；Stremmel，1989a，1989b；Wu et al.，2006）。近年有文献报道，FATP家族不仅在长链脂肪酸氧化中起到重要作用，同时对于脂滴代谢也具有一定的调控作用（Liu et al.，2017）。FATP对脂滴代谢的调控作用

研究正逐渐成为热点。

FATP最初由Schaffer等（1994）在小鼠的3T3-L1脂肪细胞中发现，它在脂滴积累过程中发挥重要作用。哺乳动物中有6个脂肪酸转运蛋白基因（FATP1～FATP6）（Wang et al.，2016），其中FATP1、FATP4和FATP5在脂滴代谢方面发挥重要作用，这几种蛋白有望成为肥胖和糖尿病的治疗分子。FATP1和FATP4主要在脂肪组织和肌肉组织中表达，FATP5只在肝脏中表达。有研究证明，脂肪组织、骨骼肌以及心肌细胞内的FATP1可以增加细胞对脂肪酸的摄取，进而增加脂滴的储存。敲除小鼠FATP1基因可以减少在寒冷环境诱导下脂肪组织对自由脂肪酸的摄取，进而影响脂滴的体积（Jain et al.，2009），这个过程可能与FATP1和DGAT2相互作用一起调节TAG的合成相关（McFie et al.，2018）。此外，敲除FATP1还可以减少由于胰岛素刺激引起的肌肉和脂肪细胞对脂肪酸的摄取，进而保护小鼠免于饮食引起的肥胖和胰岛素脱敏。FATP4可以促进脂质在细胞内的氧化分解，尤其是在机体需要保证能量供应的情况下，FATP4蛋白的表达量会升高（Jeppesen et al.，2012）。与FATP1类似，FATP5也可以增加细胞对脂肪酸的摄取。在肝脏中敲除FATP5会降低细胞对长链脂肪酸的吸收，同时可以逆转由于饮食诱发的小鼠肝脏脂肪变性。另外，全身敲除FATP5的小鼠无法通过高脂饮食增加体质量。

总之，脂滴代谢是一个复杂的过程，围脂滴蛋白和脂肪酸转运蛋白家族在脂滴代谢过程中起到关键作用。DGAT1和DGAT2催化TAG的合成，当TAG等中性脂质在内质网双层膜之间堆积到一定程度后，就会形成脂滴。当脂滴增大到一定程度后，会通过出芽的方式释放进入细胞质中，这个过程中seipin、FATP1、FATP5和PLIN2等蛋白必不可少。细胞质中的脂滴在不同营养状态下会有不同的脂滴表面蛋白。在营养过剩状态，脂滴会不断吸收TAG成为超大脂滴，此时脂滴表面蛋白质PLIN2会被PLIN1取代；在营养缺乏状态，脂滴表面蛋白多以PLIN5和FATP4为主，并且PLIN5还会招募线粒体到脂滴周围，有利于脂滴将自由脂肪酸释放并进入线粒体用于能量供应。

2 脂滴代谢对UPR的调控靶点——perilipins和FATP的介导作用

2.1 perilipins增强UPR信号通路

UPR主要会受到3种内质网膜受体的调节：激活性转录因子6（activating transcription factor 6，ATF6）、肌醇必须激酶1（inositol requiring kinase 1，IRE1）和双链RNA依赖的蛋白激酶样内质网激酶（double stranded RNA-activated protein kinase-like endoplasmic reticulum kinase，PERK）。当IRE1被激活时，一方面剪切X盒结合蛋白1（encoding X-box-binding protein 1，XBP1）mRNA，使之翻译出具有活性的sXBP1（spliced XBP1），促进脂滴的生成，减少细胞内饱和的游离脂肪酸；另一方面，调节IRE1依赖性mRNA降解（regulated IRE1-dependent decay of mRNA，RIDD），缓解内质网应激引起的负荷（Han et al.，2009）。当PERK被激活时，会磷酸化真核起始因子（eukaryotic initiation factor 2，EIF2α），激活C/EBP同源蛋白（C/EBP homologous protein，CHOP）和转录因子（activating transcription factor 4，ATF4）。

目前，鲜见关于围脂滴蛋白和非折叠蛋白反应信号通路之间关系的研究，且现有研究多采用高脂喂养和糖尿病模型，研究集中在PLIN2、PLIN5可以增强非折叠蛋白反应信号通路。如在β细胞中，当β细胞暴露于脂质负荷或内质网应激诱导剂时，PLIN2表达升高。PLIN2的下调改善了脂肪酸和化学诱导的内质网应激的影响，而PLIN2的过表达加剧了内质网应激。携带杂合C96YIns2突变的糖尿病小鼠β细胞中PLIN2表达和内质网应激升高，同时在PLIN2敲除的胰岛细胞，磷酸化的PERK，磷酸化的eIF2α、ATF6蛋白质和sXBP1 mRNA的水平显著降低（Chen et al.，2017）。在小鼠卵母细胞中，脂滴蛋白PLIN2高度表达在富含脂滴的小鼠卵母细胞复合体，同时非折叠蛋白反应信号通路中的ATF4、ATF6和GRP78高度表达（Yang et al.，2012）。在大自噬细胞中，PLIN2失活不能增加XBP1的剪切（Son et al.，2012）。

与PLIN2相似，PLIN5同样促进部分非折叠蛋白反应信号通路的激活。缺失PLIN5可以减少高脂喂养小鼠肌肉中脂肪酸氧化和氧化应激，炎症和内质网应激，但是小鼠葡萄糖耐受受损，同时脂肪组织中胰岛素抵抗以及循环胰岛素降低，这与骨骼肌和肝脏中成纤维细胞生长因子21（fibroblastgrowthfactor 21，FGF21）的分泌减少有关。以上研究结果表明，由PLIN5缺失引起的脂质代谢变化可以抑制肌肉中部分非折叠信号通路，如ATF4、XBP1和CHOP，并且CHOP mRNA和CHOP蛋白分别下降77%和30%（Montgomery et al.，2018），但是ATF6途径不受PLIN5缺失的影响。但也有研究表明，PLIN5可以抑制棕榈酸酯诱导的部分非折叠蛋白反应信号通路。TAG（饱和的游离脂肪酸棕榈酸）与去饱和性脂肪酸抑制剂可以通过改变内质网的脂质双层的性质来激活IRE1（McFie et al.，2018）。另外，通过药物抑制脂质去饱和，在没有增加非折叠蛋白质的情况下会直接激活UPR（Hou et al.，2014）。Volmer等（2013）对哺乳动物细胞饲喂饱和的游离脂肪酸棕榈酸激活了IRE1。研究表明，在β细胞中，上调PLIN5可以减轻棕榈酸酯诱导的内质网应激，表现为CHOP、BiP和XBP-1的蛋白表达下降（Zhu et al.，2019）。因此，围脂滴蛋白PLIN2可以增强非折叠蛋白反应信号通路，并且这一反应发生在高脂喂养和糖尿病模型中。PLIN5与非折叠蛋白

反应信号通路之间的关系存在争议。

2.2　IRE1/RIDD信号通路抑制FATP

IRE1/RIDD信号通路和脂肪酸转运蛋白质FATP的表达密切相关，但是鲜见相关研究报道。Hollien等（2006）报道了RIDD可以降解内质网应激反应中部分基因的mRNA。在哺乳动物体内的RIDD底物中，24%与脂质代谢有关。FATP蛋白作为RIDD的靶定底物，当IRE1/RIDD信号通路激活时，FATP蛋白的mRNA被降解（Coelho et al.，2013；So et al.，2012）。FATP可以促进脂滴的形成，有研究显示，在生理条件下这部分脂滴可以促进中枢神经元稳态，但是在病理条件下会对神经细胞造成损害（Van et al.，2018）。因此，研究FATP介导的非折叠蛋白反应信号通路对脂滴的代谢调控作用具有重要意义。

通过总结perilipins和FATP介导的脂滴代谢对UPR的调控作用（图2）可以看出，脂滴代谢与UPR之间的联系非常密切。高脂膳食和2型糖尿病往往伴随体内的脂质堆积和脂滴代谢生成、降解不平衡，增加PLIN2和PLIN5的表达。PLIN5对ATF4、XBP1和CHOP存在正向调控作用，而PLIN2对PERK、eIF2α、ATF6和Xbp1存在正向调控作用。外源性和内源性的饱和性游离脂肪酸堆积可以激活IRE1，从而激活XBP1和RIDD。图2中红色虚线箭头表示IRE1/XBP1信号通路可能会促进脂滴的生成。而RIDD通路的激活可以降解FATP蛋白的mRNA，因此IRE1/RIDD信号通路可能会抑制脂滴的生成（图2中蓝色虚线箭头所示）。

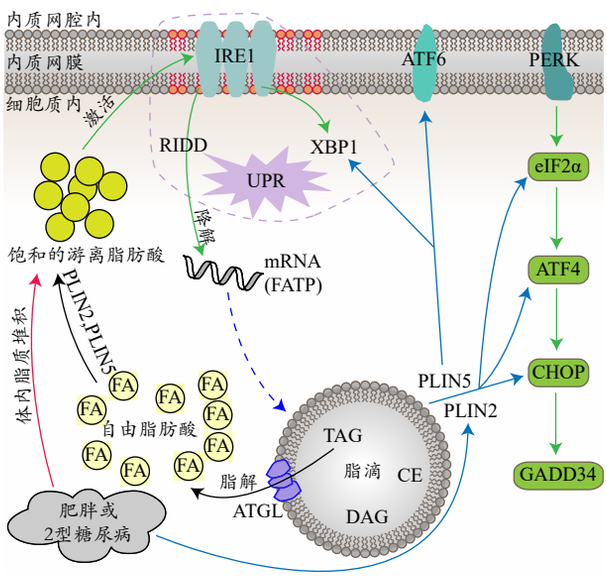

图2　UPR和脂滴代谢的关系

Figure 2.　The Relationship between UPR and Lipid Droplet Metabolism

3　运动对脂滴代谢的调控靶点——perilipins和FATP的介导作用

不同类型的骨骼肌中会生成不同大小的脂滴，但普遍小于脂肪细胞中的脂滴（Stringer et al.，2010）。脂肪细胞中脂滴约为100 μm（Suzuki et al.，2011），而正常健康的骨骼肌中脂滴直径在0.3～1.5 μm（Billecke et al.，2015；Bosma et al.，2013），骨骼肌细胞一型纤维比二型纤维中包含的脂滴体积略大（He et al.，2004）。

不同类型和不同强度的运动对骨骼肌中脂滴的影响各不相同。研究显示，高强度间隔训练和耐力训练均能减少脂滴的体积，同时高强度间隔训练还可以增加肌肉中线粒体的大小，而耐力训练却没有此效果（Koh et al.，2018）。有研究显示，在中等强度的急性运动期间，肌细胞内的脂滴可以为机体提供新增加的能量需求，因此中等强度急性运动可以降低健康和久坐受试者肌细胞中的脂滴含量。急性运动期间，肌细胞内脂滴的利用水平取决于营养、训练、绝对和相对运动的强度、肌细胞内脂滴的水平以及细胞内PLIN2、PLIN5或FATP4蛋白的含量。

对于大多数人群，长期的运动训练会增加肌细胞内脂滴的水平（Cocks et al.，2013）。但是，对于2型糖尿病受试者，运动训练对肌细胞内脂滴水平的影响不一致。有研究报告显示，运动训练可以增加肌细胞内脂滴的存储量（Peters et al.，2012），也有研究显示，脂滴含量未见变化或减少（Jonker et al.，2013）。这些研究结果的差异可能是由于不同的2型糖尿病患者运动能力的差异造成的。另外，运动训练具有胰岛素增敏作用，这可能和肌内脂滴的总水平无关，而与脂滴形态的改变、perilipins和FATP蛋白、脂滴的亚细胞定位以及脂滴-线粒体之间的相互作用具有更直接的联系（Daemen et al.，2018）。

3.1　运动与UPR

不同的运动方式对UPR信号通路的激活程度各不相同。终生运动可以抑制结合免疫球蛋白（binding immunoglobulin protein，BIP）和IRE1随着年龄增长的激活（Kristensen et al.，2017）。相反，抗阻训练可以增加老年人骨骼肌中IRE1和XBP1蛋白质的表达量（Estébanez et al.，2019）。在能量摄入不同的情况下，运动对UPR信号通路的激活状态也不一样。饥饿会降低IRE1的磷酸化水平（Chapados et al.，2010），而肥胖受试者血液和皮下脂肪组织中BIP和IRE1的表达量会升高，并且肥胖人群中的BIP蛋白水平显著高于体瘦人群（Khadir et al.，2016）。因此，运动是激活IRE1/XBP1信号通路的一种方式，并且不同的运动方式在不同能量摄入状态下对这条信号通路的激活程度不一样。另外，鲜见运动对IRE1/RIDD信号通路影响的相关文献，但根据上述IRE1/RIDD信号通路抑制FATP可知，运动会影响FATP蛋白的表达，因此可以合理推测运动能够调控IRE1/RIDD信号通路，不过仍需要严谨的实验进行论证，这也是值得研究的问题。

3.2　运动调控perilipins介导脂滴代谢

不同的运动方式对于perilipins蛋白的影响不同。耐力性运动可以提高脂肪组织中PLIN3的含量，同时提高骨

骼肌中PLIN5的表达量，增加肌肉对脂肪的氧化能力，减少脂质含量并促进脂滴代谢（Louche et al.，2013）。PLIN5蛋白的增加可以促进脂滴和线粒体之间的接触，这可能是耐力运动能够增加骨骼肌脂肪氧化能力的关键（Bosma et al.，2012）。Mason等（2014a）也发现，短跑间歇运动和耐力运动能够使骨骼肌内PLIN2和PLIN5的表达上升，同时这两种蛋白质还有助于提高运动后机体对胰岛素的敏感性。研究表明，急性运动可以增加线粒体表面PLIN5的含量，从而进一步促进脂滴的氧化代谢调控（Ramos et al.，2014）。这些PLIN5有可能来源于与线粒体相接触的脂滴表面，也有可能来自细胞的其他位置。中等强度的运动不会改变PLIN2、PLIN5和ATGL的表达情况（Mason et al.，2014a；Shepherd et al.，2013），但是可以增加PLIN3的表达（Gjelstad et al.，2012）。另一项研究表明，6周的冲刺间歇训练或者耐力训练会耗尽含有PLIN2和PLIN5的脂滴，但是没有PLIN5的脂滴则不会受到影响。因此，PLIN2和PLIN5靶定的脂滴可能会在运动过程中为骨骼肌提供能量，但还不能排除含有PLIN2和PLIN5的脂滴在运动过程中发生了形态变化，逐渐改变了表面蛋白质的组成情况。

3.3 运动调控FATP介导脂滴的代谢

FATP1和FATP4会在骨骼肌细胞中表达，FATP1的功能可能是促进细胞对脂质的摄取，FATP4则促进细胞对脂质的氧化利用。研究发现，不同的运动方式对两种蛋白的影响情况并不一样。高强度间歇运动会增加骨骼肌中FATP4蛋白的含量，同时减少FATP1蛋白的表达（Jeppesen et al.，2012）。机体在耐力运动期间，骨骼肌细胞对脂质的氧化分解活动明显增加，同时骨骼肌细胞内FATP4蛋白的含量也增多，而FATP1蛋白的含量却没有明显变化（Daemen et al.，2018；Łukaszuk et al.，2012）。这表明，运动期间骨骼肌细胞会提高FATP4蛋白的表达量，从而加快脂滴的氧化分解，为细胞供应充足的能量。在高强度运动期间，为了保证机体的能量供应，骨骼肌细胞倾向于生成更多的FATP4蛋白，这可能影响了FATP1蛋白的表达，导致其含量下降。但在耐力运动期间，因为机体短时间内的能量消耗不高，因此骨骼肌细胞会适当增加FATP4蛋白的表达量，保证充足的能量供应，因此可能对FATP1蛋白的影响并不大，其含量没有表现出明显的变化。另外，对于高脂膳食状态的小鼠，运动可以增加FATP1的表达量，从而促进骨骼肌细胞对脂肪酸的吸收（Yun et al.，2020）。

总之，运动可以通过影响perilipins和FATP蛋白来干预脂滴代谢过程（图3）。同时，不同的运动方式还可以激活或者抑制UPR信号通路，并通过perilipins和FATP介导脂滴代谢。因此，运动是否可以通过影响脂滴代谢过程来干预肥胖和2型糖尿病，是一个非常值得探讨的研究方向。

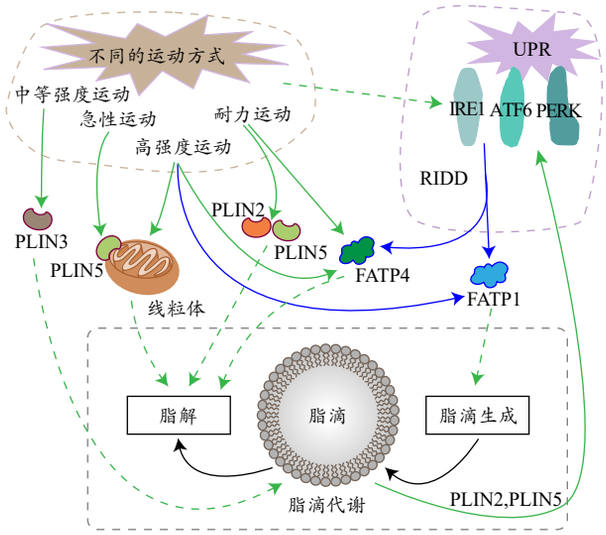

图3 运动对脂滴代谢的干预作用示意图

Figure 3. Exercise Intervention Effects on Lipid Droplets Metabolism

注：绿色箭头表示促进作用；蓝色箭头表示抑制作用；虚线箭头表示不同的运动方式可能是通过影响不同的perilipins和FATP蛋白来调节脂滴代谢过程。

4 总结和展望

在脂肪组织、肝脏和骨骼肌中，perilipins和FATP蛋白可以通过影响TAG的生成和降解来调节脂滴代谢状态。在机体能量过剩的状态下，为了避免自由脂肪酸对细胞产生脂质毒性，细胞内脂滴的生成会增多，且体积较大，并以含有PLIN1的脂滴为主。而在能量缺乏状态下，含有PLIN5的脂滴会增多，同时较多的线粒体会被招募到这类脂滴周围，增加自由脂肪酸的氧化利用水平，为细胞提供更多的能量。在高脂喂养和糖尿病模型中，PLIN2和PLIN5的表达量增加，同时二者可以介导脂滴代谢诱导的非折叠蛋白反应信号通路激活。但是也有研究表明，PLIN5可以抑制在棕榈酸诱导下IRE1的激活。不同的运动方式会对细胞内的UPR产生影响，同时也可以通过perilipins和FATP对脂滴代谢进行调控。通过影响PLIN2、PLIN5和FATP4等蛋白的表达情况，调节脂滴在细胞内的代谢，进而影响细胞和机体的功能。

因此，检测不同的运动方式对骨骼肌细胞脂滴代谢的干预作用，有利于研究运动对骨骼肌的调节作用。perilipins和FATP蛋白可能是运动干预脂滴代谢的关键分子，其中可能包含治疗肥胖和2型糖尿病的线索。

参考文献：

金海秀，漆正堂，孙易，等，2016.胰岛素抵抗的内质网非折叠蛋白反应机制与运动应激研究进展[J].体育科学，36(5)：78-84，90.

BENADOR I Y，VELIOVA M，MAHDAVIANI K，et al.，2018. Mitochondria bound to lipid droplets have unique bioenergetics，composition，and dynamics that support lipid droplet expansion[J]. Cell Metab，27(4)：869-885，866.

BILLECKE N，BOSMA M，ROCK W，et al.，2015. Perilipin 5 mediated lipid droplet remodelling revealed by coherent Raman imaging [J]. Integr Biol，7(4)：467-476.

BOSMA M，MINNAARD R，SPARKS L M，et al.，2012. The lipid droplet coat protein perilipin 5 also localizes to muscle mitochondria [J]. Histochem Cell Biol，137(2)：205-216.

BOSMA M，SPARKS L，HOOIVELD G，et al.，2013. Overexpression of PLIN5 in skeletal muscle promotes oxidative gene expression and intramyocellular lipid content without compromising insulin sensitivity[J]. Biochim Biophys Acta，1831(4)：844-852.

CHAPADOS N A，LAVOIE J M，2010. Exercise training increases hepatic endoplasmic reticulum (er) stress protein expression in MTP-inhibited high-fat fed rats[J]. Cell Biochem Funct，28(3)：202-210.

CHEN E，TSAI T H，LI L，et al.，2017. PLIN2 is a key regulator of the unfolded protein response and endoplasmic reticulum stress resolution in pancreatic β cells[J]. Sci Rep，doi：10.1038/srep40855.

CHEN W，CHANG B，WU X，et al.，2013. Inactivation of PLIN4 downregulates PLIN5 and reduces cardiac lipid accumulation in mice [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab，304(7)：E770-E779.

CHOUDHARY V，OJHA N，GOLDEN A，et al.，2015. A conserved family of proteins facilitates nascent lipid droplet budding from the ER[J]. J Cell Biol，211(2)：261-271.

COCKS M，SHAW C S，SHEPHERD S O，et al.，2013. Sprint interval and endurance training are equally effective in increasing muscle microvascular density and eNOS content in sedentary males[J]. J Physiol，591(3)：641-656.

COELHO D S，CAIRRAO F，ZENG X，et al.，2013. Xbp1-independent Ire1 signaling is required for photoreceptor differentiation and rhabdomere morphogenesis in Drosophila [J]. Cell Rep，5 (3)：791-801.

CONTE M，ARMANI A，CONTE G，et al.，2019. Muscle-specific Perilipin2 down-regulation affects lipid metabolism and induces myofiber hypertrophy[J]. J Cachexia Sarcopeni，10(1)：95-110.

DAEMEN S，VAN POLANEN N，HESSELINK M K，2018. The effect of diet and exercise on lipid droplet dynamics in human muscle tissue[J]. J Exp Biol，doi：10.1242/jeb.167015.

DREVINGE C，DALEN K T，MANNILA M N，et al.，2016. Perilipin 5 is protective in the ischemic heart[J]. Int J Cardiol，219：446-454.

ESTÉBANEZ B，MOREIRA O C，ALMAR M，et al.，2019. Effects of a resistance-training programme on endoplasmic reticulum unfolded protein response and mitochondrial functions in PBMCs from elderly subjects[J]. Eur J Sport Sci，19(7)：931-940.

FEI W，SHUI G，GAETA B，et al.，2008. Fld1p，a functional homologue of human seipin，regulates the size of lipid droplets in yeast [J]. J Cell Biol，180(3)：473-482.

GAO Q，BINNS D D，KINCH L N，et al.，2017. Pet10p is a yeast perilipin that stabilizes lipid droplets and promotes their assembly [J]. J Cell Biol，216(10)：3199-3217.

GEMMINK A，DAEMEN S，KUIJPERS H J，et al.，2018. Super-resolution microscopy localizes perilipin 5 at lipid droplet-mitochondria interaction sites and at lipid droplets juxtaposing to perilipin 2[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids，1863(11)：1423-1432.

GJELSTAD I，HAUGEN F，GULSETH H，et al.，2012. Expression of perilipins in human skeletal muscle in vitro and in vivo in relation to diet，exercise and energy balance[J]. Arch Physiol Biochem，118(1)：22-30.

GREENBERG A S，EGAN J J，WEK S A，et al.，1991. Perilipin，a major hormonally regulated adipocyte-specific phosphoprotein associated with the periphery of lipid storage droplets[J]. J Biol Chem，266(17)：11341-11346.

HAN D，LERNER A G，WALLE L V，et al.，2009. IRE1α kinase activation modes control alternate endoribonuclease outputs to determine divergent cell fates[J]. Cell，138(3)：562-575.

HE J，GOODPASTER B H，KELLEY D E，2004. Effects of weight loss and physical activity on muscle lipid content and droplet size [J]. Obes Res，12(5)：761-769.

HOLLIEN J，WEISSMAN J S，2006. Decay of endoplasmic reticulum-localized mRNAs during the unfolded protein response[J]. Science，313(5783)：104-107.

HOLLOWAY G，LUIKEN J，GLATZ J，et al.，2008. Contribution of FAT/CD36 to the regulation of skeletal muscle fatty acid oxidation：An overview[J]. Acta Physiol，194(4)：293-309.

HOU N S，GUTSCHMIDT A，CHOI D Y，et al.，2014. Activation of the endoplasmic reticulum unfolded protein response by lipid disequilibrium without disturbed proteostasis in vivo [J]. Proc Nat Acad Sci，111(22)：E2271-E2280.

ITABE H，YAMAGUCHI T，NIMURA S，et al.，2017. Perilipins：A diversity of intracellular lipid droplet proteins [J]. Lipids Health Dis，16(1)：1-11.

JAIN S S，CHABOWSKI A，SNOOK L A，et al.，2009. Additive effects of insulin and muscle contraction on fatty acid transport and fatty acid transporters，FAT/CD36，FABPpm，FATP1，4 and 6[J]. FEBS Lett，583(13)：2294-2300.

JEPPESEN J，JORDY A B，SJ BERG K A ，et al.，2012. Enhanced fatty acid oxidation and FATP4 protein expression after endurance exercise training in human skeletal muscle[J]. PLoS One，doi：10.1371/journal.pone.0029391.

JONKER J T，DE MOL P，DE VRIES S T，et al.，2013. Exercise and type 2 diabetes mellitus：Changes in tissue-specific fat distribution and cardiac function[J]. Radiology，269(2)：434-442.

KHADIR A，KAVALAKATT S，ABUBAKER J，et al.，2016. Physical exercise alleviates ER stress in obese humans through reduction in the expression and release of GRP78 chaperone[J]. Metabolism，65(9)：1409-1420.

KOH H C E，ØRTENBLAD N，WINDING K M，et al.，2018. High-intensity interval，but not endurance，training induces muscle fiber type-specific subsarcolemmal lipid droplet size reduction in type 2 diabetic patients[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab，315(5)：E872-E884.

KRISTENSEN C M，BRANDT C T，RINGHOLM S，et al.，2017. PGC-1α in aging and lifelong exercise training-mediated regulation of UPR in mouse liver[J]. Exp Gerontol，98：124-133.

LI J，MIHALCIOIU M，LI L，et al.，2018. Vitamin D prevents lipid accumulation in murine muscle through regulation of PPARγ and perilipin-2 expression[J]. J Steroid Biochem Mol Biol，177：116-124.

LIU L，MACKENZIE K R，PUTLURI N，et al.，2017. The glia-neuron lactate shuttle and elevated ROS promote lipid synthesis in neurons and lipid droplet accumulation in glia via APOE/D [J]. Cell Metab，26(5)：719-737.

LOBO S，WICZER B M，SMITH A J，et al.，2007. Fatty acid metabolism in adipocytes：Functional analysis of fatty acid transport proteins 1 and 4[J]. J Lipid Res，48(3)：609-620.

LOUCHE K，BADIN P M，MONTASTIER E，et al.，2013. Endurance exercise training up-regulates lipolytic proteins and reduces triglyceride content in skeletal muscle of obese subjects[J]. J Clin Endocrinol Metab，98(12)：4863-4871.

ŁUKASZUK B，BIALUK I，KOWALSKI J，et al.，2012. A single bout of exercise increases the expression of glucose but not fatty acid transporters in skeletal muscle of IL-6 KO mice[J]. Lipids，47(8)：763-772.

MASON R R，MEEX R C，RUSSELL A P，et al.，2014a. Cellular localization and associations of the major lipolytic proteins in human skeletal muscle at rest and during exercise[J]. PLoS One，doi：10.1371/journal.pone.0103062.

MASON R R，MOKHTAR R，MATZARIS M，et al.，2014b. PLIN5 deletion remodels intracellular lipid composition and causes insulin resistance in muscle[J]. Mol Metab，3(6)：652-663.

MCFIE P J，BANMAN S L，STONE S J，2018. Diacylglycerol acyltransferase-2 contains a c-terminal sequence that interacts with lipid droplets[J]. BBA-Mol Cell Biol L，1863(9)：1068-1081.

MONTGOMERY M K，MOKHTAR R，BAYLISS J，et al.，2018. Perilipin 5 deletion unmasks an endoplasmic reticulum stress-fibroblast growth factor 21 axis in skeletal muscle[J]. Diabetes，67(4)：594-606.

OLZMANN J A，CARVALHO P，2019. Dynamics and functions of lipid droplets[J]. Nat Rev Mol Cell Biol，20(3)：137-155.

PETERS S J，SAMJOO I A，DEVRIES M C，et al.，2012. Perilipin family（PLIN）proteins in human skeletal muscle：The effect of sex，obesity，and endurance training[J]. Appl Physiol Nutr Metab，37(4)：724-735.

POURTEYMOUR S，LEE S，LANGLEITE T M，et al.，2015. Perilipin 4 in human skeletal muscle：Localization and effect of physical activity[J]. Physiol Rep，doi：10.14814/phy2.12481.

RAMOS S，2014. Changes in mitochondrial PLIN3 and PLIN5 protein content in rat skeletal muscle following acute contraction and endurance training[D]. St Catharines，Ontario，Canada：Faculty of Applied Health Science Brock University.

SAARELA J，JUNG G，HERMANN M，et al.，2008. The patatin-like lipase family in Gallus gallus[J]. BMC Genomics，doi：10.1186/1471-2164-9-281.

SCHAFFER J E，LODISH H F，1994. Expression cloning and characterization of a novel adipocyte long chain fatty acid transport protein[J]. Cell，79(3)：427-436.

SHEPHERD S O，COCKS M，TIPTON K，et al.，2013. Sprint interval and traditional endurance training increase net intramuscular triglyceride breakdown and expression of perilipin 2 and 5[J]. J Physiol，591(3)：657-675.

SO J S，HUR K Y，TARRIO M，et al.，2012. Silencing of lipid metabolism genes through IRE1α-mediated mRNA decay lowers plasma lipids in mice[J]. Cell Metab，16(4)：487-499.

SON S H，GOO Y H，CHANG B H，et al.，2012. Perilipin 2（PLIN2）-deficiency does not increase cholesterol-induced toxicity in macrophages[J]. PLoS One，doi：10.1371/journal.pone.0033063.

STAHL A，EVANS J G，PATTEL S，et al.，2002. Insulin causes fatty acid transport protein translocation and enhanced fatty acid uptake in adipocytes[J]. Dev Cell，2(4)：477-488.

STEINBERG S J，WANG S J，KIM D G，et al.，1999. Human very-long-chain acyl-CoA synthetase：Cloning，topography，and relevance to branched-chain fatty acid metabolism[J]. Biochem Biophys Res Commun，257(2)：615-621.

STREMMEL W，1989a. Mechanism of hepatic fatty acid uptake[J]. J Hepatol，9(3)：374-382.

STREMMEL W，1989b. Transmembrane transport of fatty acids in the heart[J]. Mol Cell Biochem，88(1-2)：23-29.

STRINGER D M，ZAHRADKA P，DECLERCQ V C，et al.，2010. Modulation of lipid droplet size and lipid droplet proteins by trans-10，cis-12 conjugated linoleic acid parallels improvements in hepatic steatosis in obese，insulin-resistant rats[J]. Biochim Biophys Acta，1801(12)：1375-1385.

SUZUKI M，SHINOHARA Y，OHSAKI Y，et al.，2011. Lipid droplets：Size matters[J]. J Electron Microsc，60(suppl 1)：S101-S116.

SZTALRYD C，BRASAEMLE D L，2017. The perilipin family of lipid droplet proteins：Gatekeepers of intracellular lipolysis[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids，1862(10)：1221-1232.

TOLEDO F G，JOHANNSEN D L，COVINGTON J D，et al.，2018. Impact of prolonged overfeeding on skeletal muscle mitochondria in healthy individuals[J]. Diabetologia，61(2)：466-475.

VAN D M，CUBIZOLLE A，CHATELAIN G，et al.，2018. Physiological and pathological roles of FATP-mediated lipid droplets in Drosophila and mice retina[J]. PLoS Genet，doi：10.1371/journal.pgen.1007627.

VOLMER R，VAN DER PLOEG K，RON D，2013. Membrane lipid saturation activates endoplasmic reticulum unfolded protein response transducers through their transmembrane domains[J]. Proc Nat Acad Sci，110(12)：4628-4633.

WANG H，BECUWE M，HOUSDEN B E，et al.，2016. Seipin is required for converting nascent to mature lipid droplets[J]. Elife，doi：10.7554/eLife.16582.

WANG H，SREENIVASAN U，HU H，et al.，2011. Perilipin 5，a lipid droplet-associated protein，provides physical and metabolic linkage to mitochondria[J]. J Lipid Res，52(12)：2159-2168.

WILFLING F，HAAS J T，WALTHER T C，et al.，2014. Lipid droplet biogenesis[J]. Curr Opinion Cell Biol，29：39-45.

WU Q，ORTEGON A M，TSANG B，et al.，2006. FATP1 is an insulin-sensitive fatty acid transporter involved in diet-induced obesity[J]. Mol Cell Bio，26(9)：3455-3467.

WURIE H R，BUCKETT L，ZAMMIT V A，2012. Diacylglycerol acyltransferase 2 acts upstream of diacylglycerol acyltransferase 1 and utilizes nascent diglycerides and de novo synthesized fatty acids in HepG2 cells[J]. FEBS J，279(17)：3033-3047.

YANG X，WU L L，CHURA L R，et al.，2012. Exposure to lipid-rich follicular fluid is associated with endoplasmic reticulum stress and impaired oocyte maturation in cumulus-oocyte complexes[J]. Fertil Steril，97(6)：1438-1443.

YUN H Y，LEE T，JEONG Y，2020. High-fat diet increases fat oxidation and promotes skeletal muscle fatty acid transporter expression in exercise-trained mice[J]. J Med Food，23(3)：281-288.

ZHU Y，ZHANG X，ZHANG L，et al.，2019. Perilipin5 protects against lipotoxicity and alleviates endoplasmic reticulum stress in pancreatic β-cells[J]. Nutr Metab，doi：10.1186/s12986-019-0375-2.

（收稿日期：2020-07-27；　修订日期：2022-04-01；　编辑：尹航）