



河南师范大学

NENAN NORMAL UNIVERSITY

读书报告

汇报人 于若梦

日期 2018.10.14

目录

CONTENTS

1 研究背景

2 材料与方法

3 结果

4 结论与思考



ELSEVIER

Science Bulletin

Volume 63, Issue 14, 30 July 2018, Pages 879-882



News & Views

Lipophagy is essential for lipid metabolism in fish

IF:4.136

Jing Wang ^a, Si-Lan Han ^a, Ling-Yu Li ^a, Dong-Liang Lu ^a, Samwel Mchele Limbu ^{a, b},
Dong-Liang Li ^a, Mei-Ling Zhang ^a, Zhen-Yu Du ^a  

研究背景-噬脂 (lipophagy)

自噬是细胞在自噬相关基因的调控下降解胞内大分子物质及老化或损坏的细胞器，如高尔基体、线粒体、内质网、过氧化物酶体等一系列重要的代谢过程。自噬是唯一能够转运大分子到溶酶体的途径，该途径参与细胞自主清除胞内物质，降解产物氨基酸、脂肪酸被运送到细胞浆去，供细胞重新利用，生成A T P提供能量，残渣被排出细胞外，最终实现细胞的物质代谢、能量代谢、细胞更新。

细胞内脂质成分以甘油三酯和胆固醇酯为主，以脂滴 (LD) 的形式存在，LD并非脂肪细胞特有，还可存在于肝细胞和肌肉细胞等组织细胞中。LD在脂类代谢、存储、膜转运、蛋白降解中起着重要的作用。除胞浆脂肪酶途径外，LD发生自噬是调节细胞内脂质平衡的另一个重要途径，脂质进入自噬体后被运送到溶酶体，降解为脂肪酸，称为脂肪耗失，又称“噬脂”，是自噬调节脂质代谢的主要途径，自噬主要作用于机体肝脏和脂肪组织，对于调节机体脂质代谢的平衡至关重要。

研究背景-噬脂

噬脂是哺乳动物自噬的一种形式。大量研究表明，噬脂在哺乳动物体内的脂质代谢和能量稳态中发挥重要作用。

然而，目前为止，对其他生物体中是否存在噬脂和生物学功能的研究还很有限。鱼类是脊椎动物中最大的种群，但没有证据表明鱼类中存在噬脂。

目前，养殖鱼类体内普遍存在脂质积累过多及脂肪肝、肥胖等相关代谢紊乱，导致生存率、生长性能、抗病性下降。

因此，为了减少鱼类的脂质沉积，鱼类生理学家正在寻找鱼类脂质分解代谢中的关键基因、蛋白或代谢途径，这些可能作为水产养殖定向育种的营养调控或基因组编辑的潜在调控靶点。

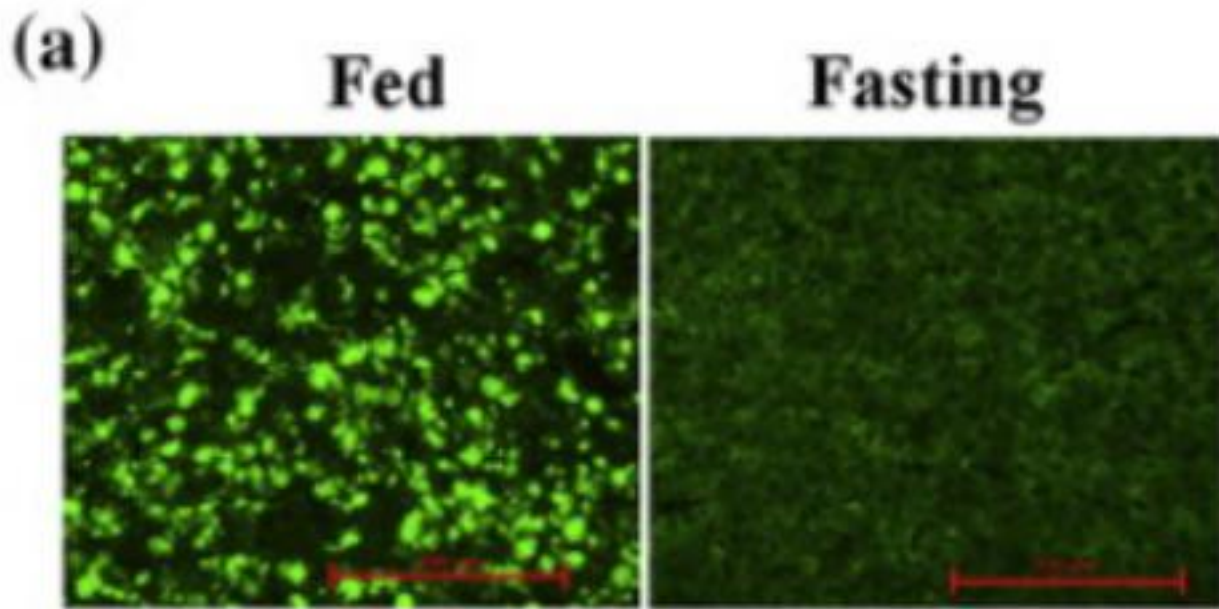
鉴于噬脂在哺乳动物脂质代谢中的关键调控作用，确定脂质体是否存在并在鱼类脂质代谢中发挥重要作用至关重要。

材料与amp;方法

- ◆ 免疫荧光双重染色
- ◆ electron microscopy (电镜, EM)
- ◆ BODIPY 493/503染色
- ◆ Western Blot

结果

图1a: 正常喂食与禁食36h下, 斑马鱼肝脏脂质含量



在饥饿时, LDs作为一种能量被消耗。

结果

斑马鱼禁食引起自噬

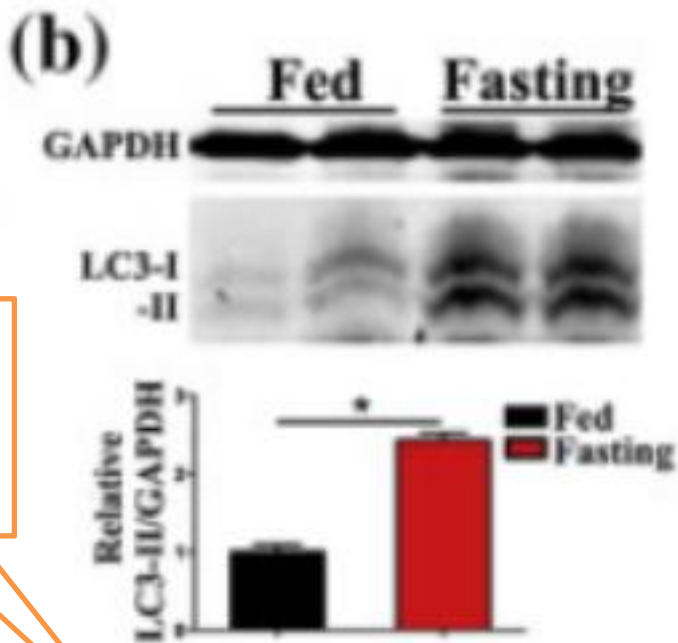


图1b: 脂肪吞噬存在并参与鱼类的脂质代谢

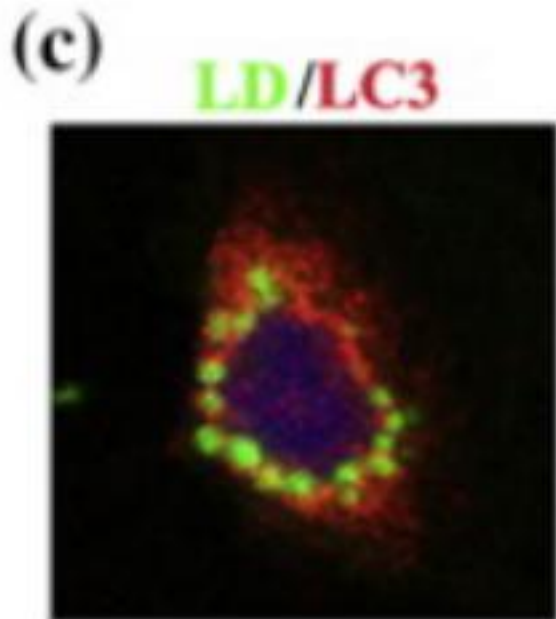


图1c: LDs与LC3在空腹状态下在ZFL (斑马鱼肝) 细胞中共定位

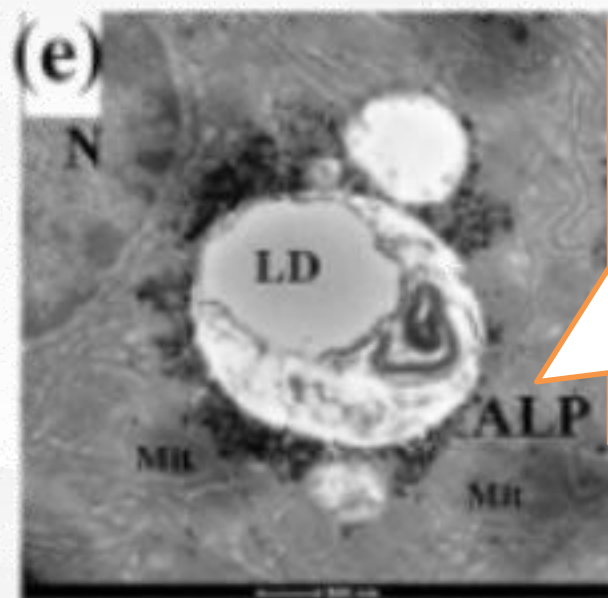
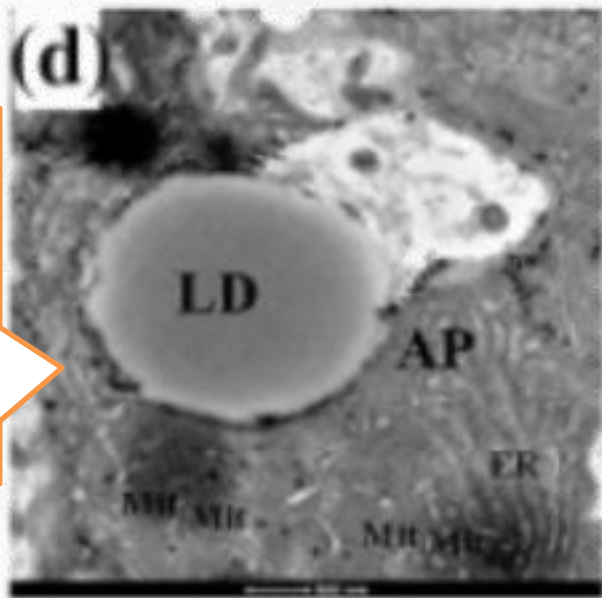
LDs与自噬体直接相关

LC3-I-II: 自噬相关蛋白--微管相关蛋白1轻链3II型
GAPDH: 糖酵解反应中的一个酶--甘油醛-3-磷酸脱氢酶

结果

图1de: 电镜观察禁食36h的斑马鱼肝标本

自噬体(AP)的结构包含一个较大的LD或整个小LDs的一部分

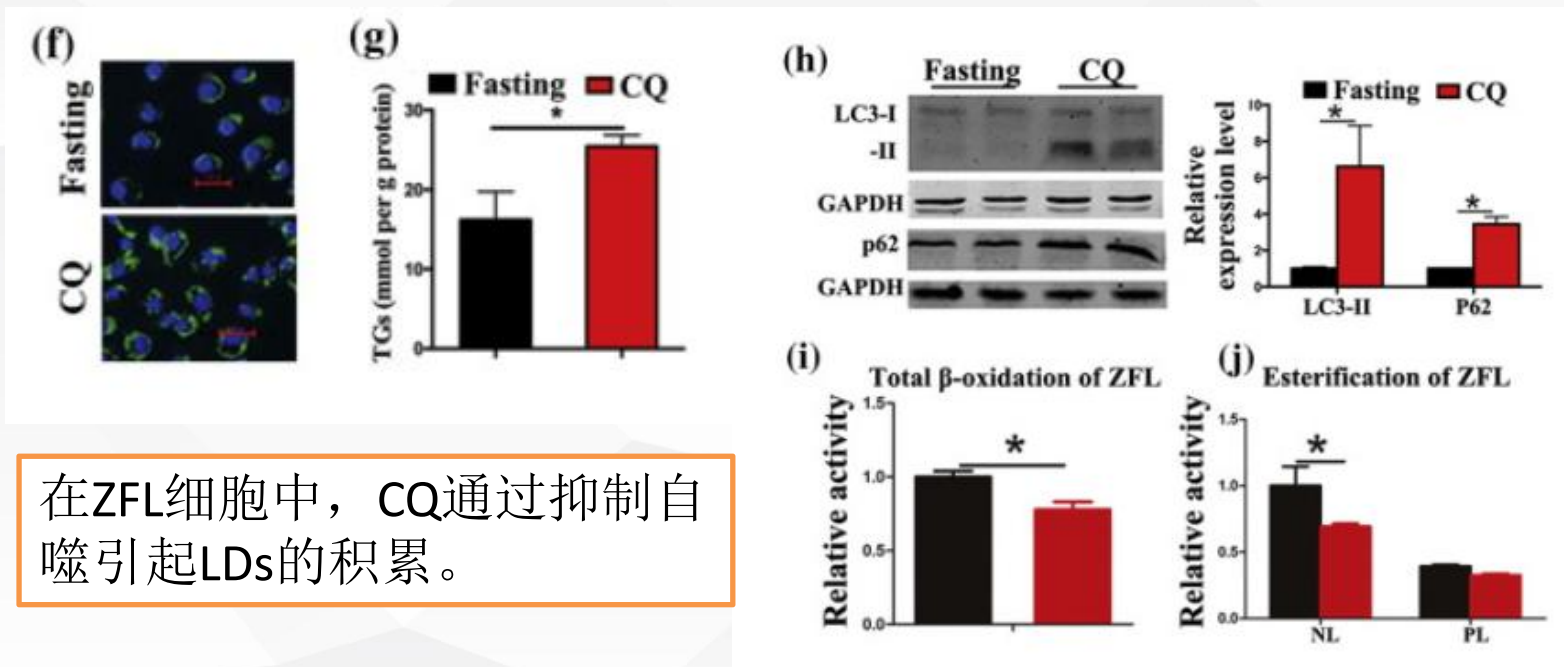


自噬脂质体(ALP)的结构包含大或小的LDs, 在ALP中被溶酶体脂肪酶降解

斑马鱼中存在脂质自噬, 并有助于诱导LDs的快速消耗。

结果

图1: 脂肪吞噬存在并参与鱼类的脂质代谢

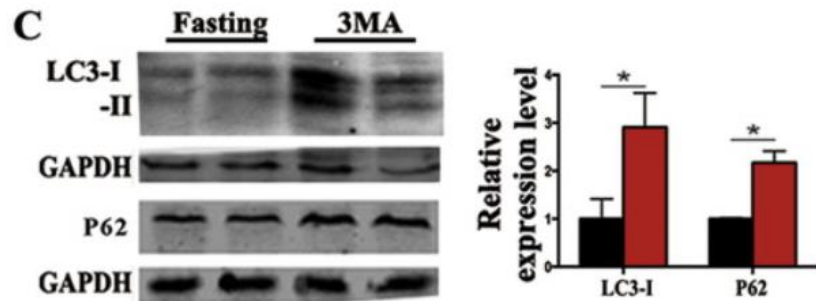
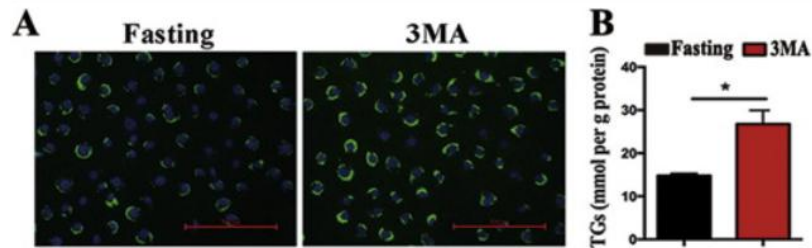


在ZFL细胞中，CQ通过抑制自噬引起LDs的积累。

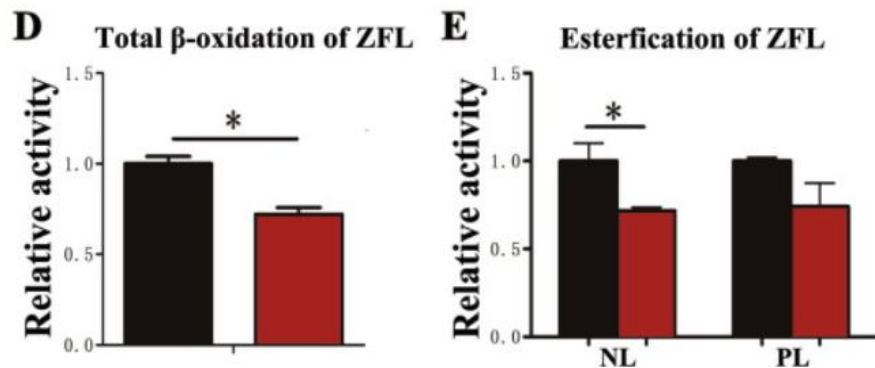
CQ: 氯喹 (Chloroquine) 自噬抑制剂, 抑制溶酶体的形成

p62: 阻断自噬的标志, 可作为将要被自噬作用降解的小泡的受体

结果

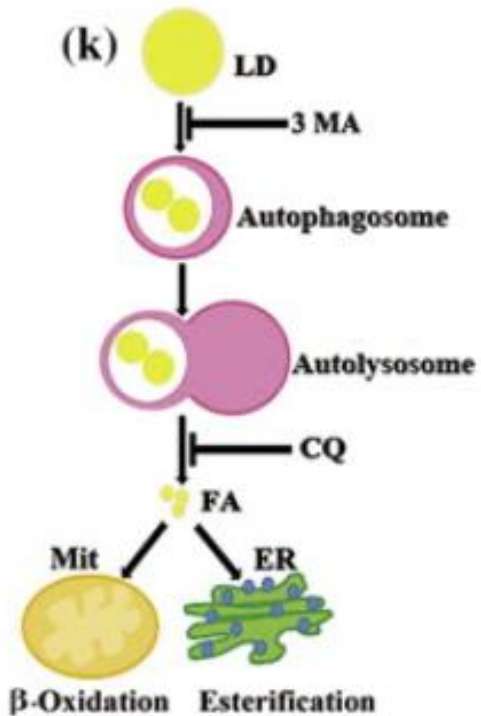


在ZFL细胞中，3MA通过抑制自噬引起LDs的积累。

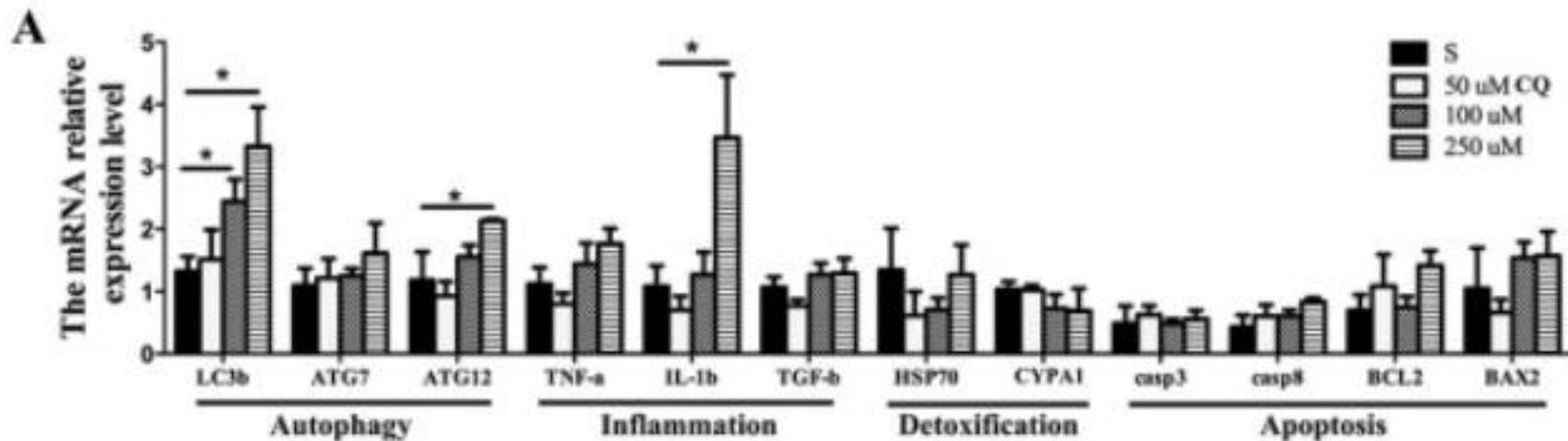


3MA: 3-Methyladenine (3-MA), 选择性PI3K抑制剂, 可阻断自噬体的形成

图1：脂肪吞噬存在并参与鱼类的脂质代谢



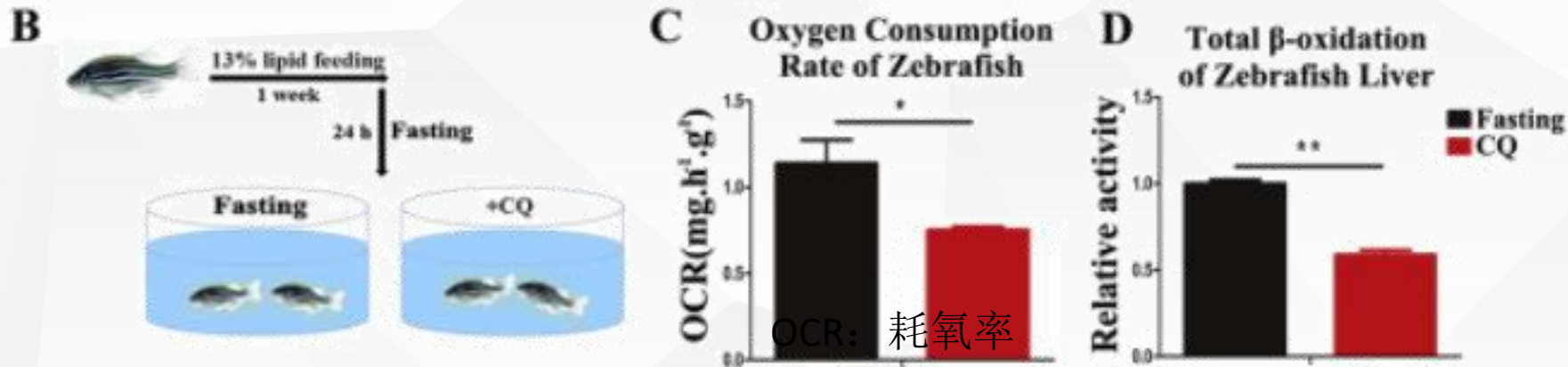
自噬下调时，脂代谢活动的功能紊乱，包括分解代谢与合成代谢，这是因为游离脂肪酸（来源于LD）作为代谢底物的减少引起的。



实验表明,100 $\mu\text{mol} / \text{L}$ CQ会影响自噬体相关基因表达,但不影响细胞凋亡、炎症、解毒等,因此,选用100 $\mu\text{mol} / \text{L}$ CQ进行后续斑马鱼实验。

结果

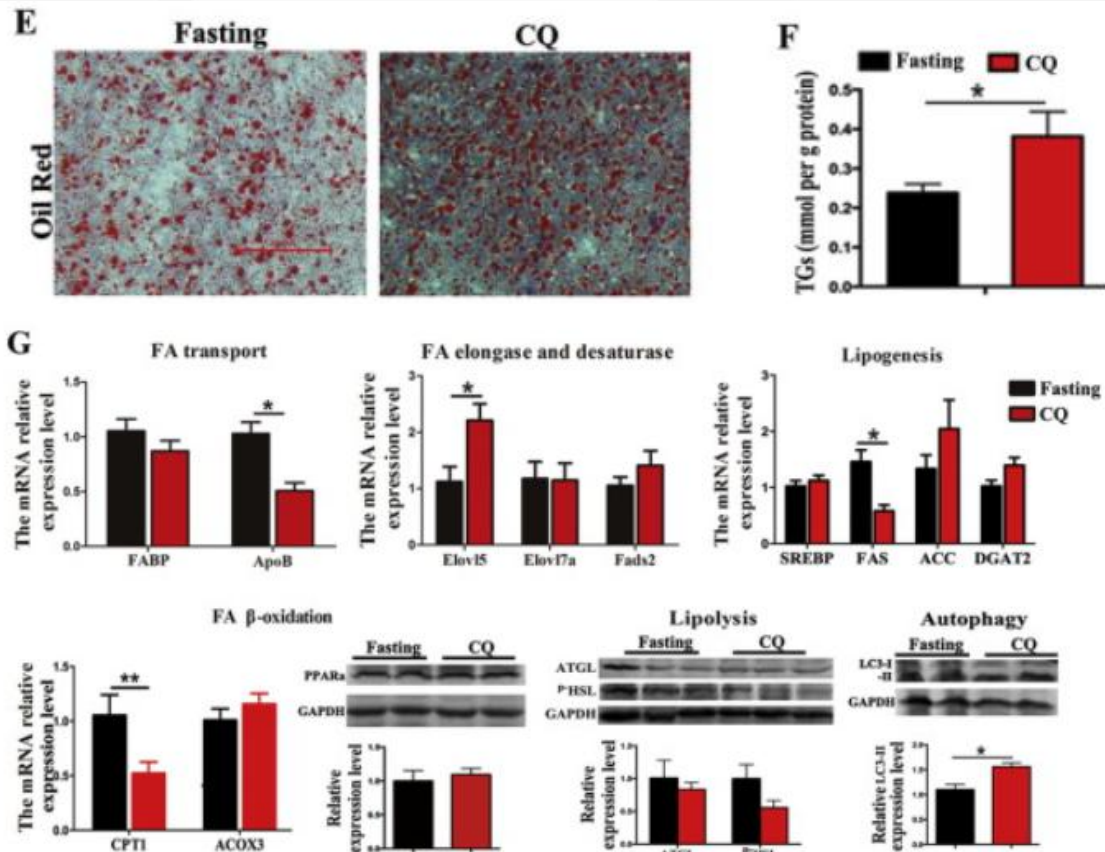
图2: 脂肪吞噬是斑马鱼脂代谢的基础



CQ处理组显著降低斑马鱼肝脏的耗氧率和脂肪酸 β 氧化,表明代谢速度下降。

结果

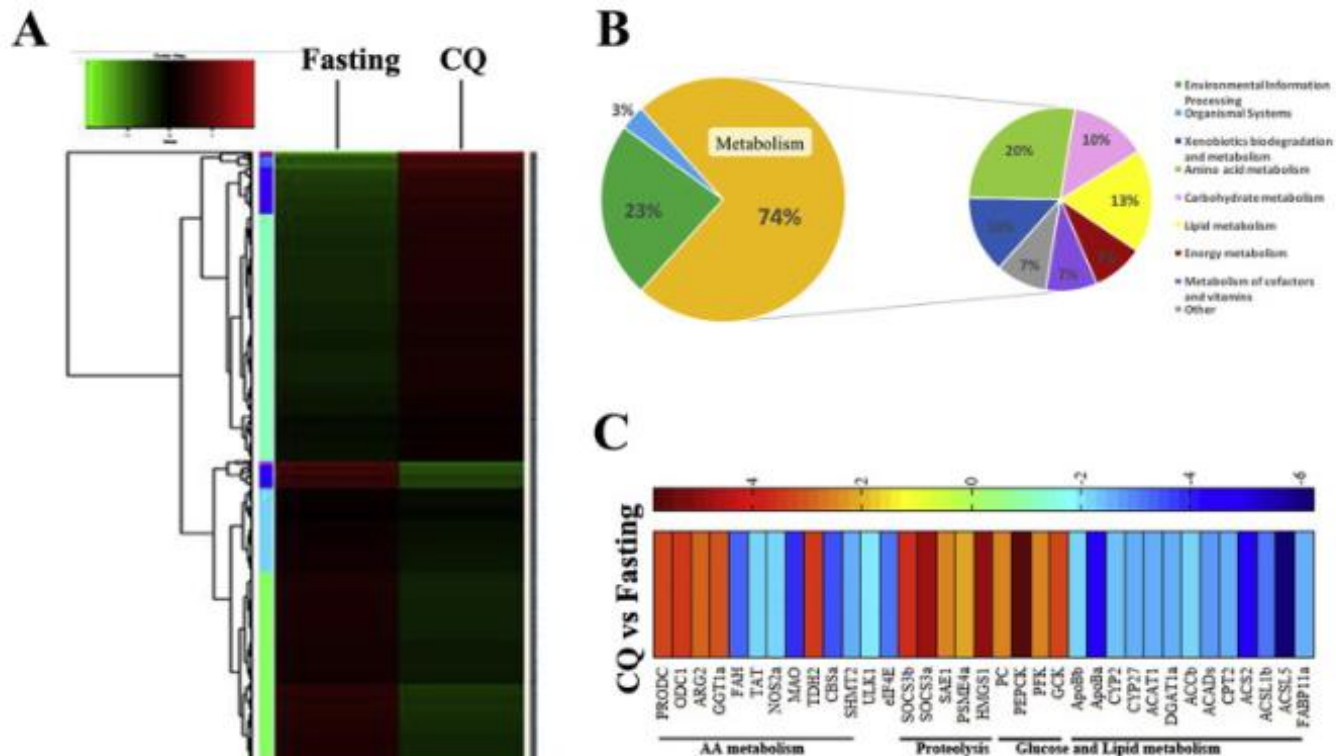
图2: 脂肪吞噬是斑马鱼脂代谢的基础



与对照组相比，CQ处理组的LD积累和TG浓度升高。处理组中，LC3-II蛋白水平较高，显示斑马鱼中自噬受阻。这与我们之前在ZFL的研究结果是一致的。

结果

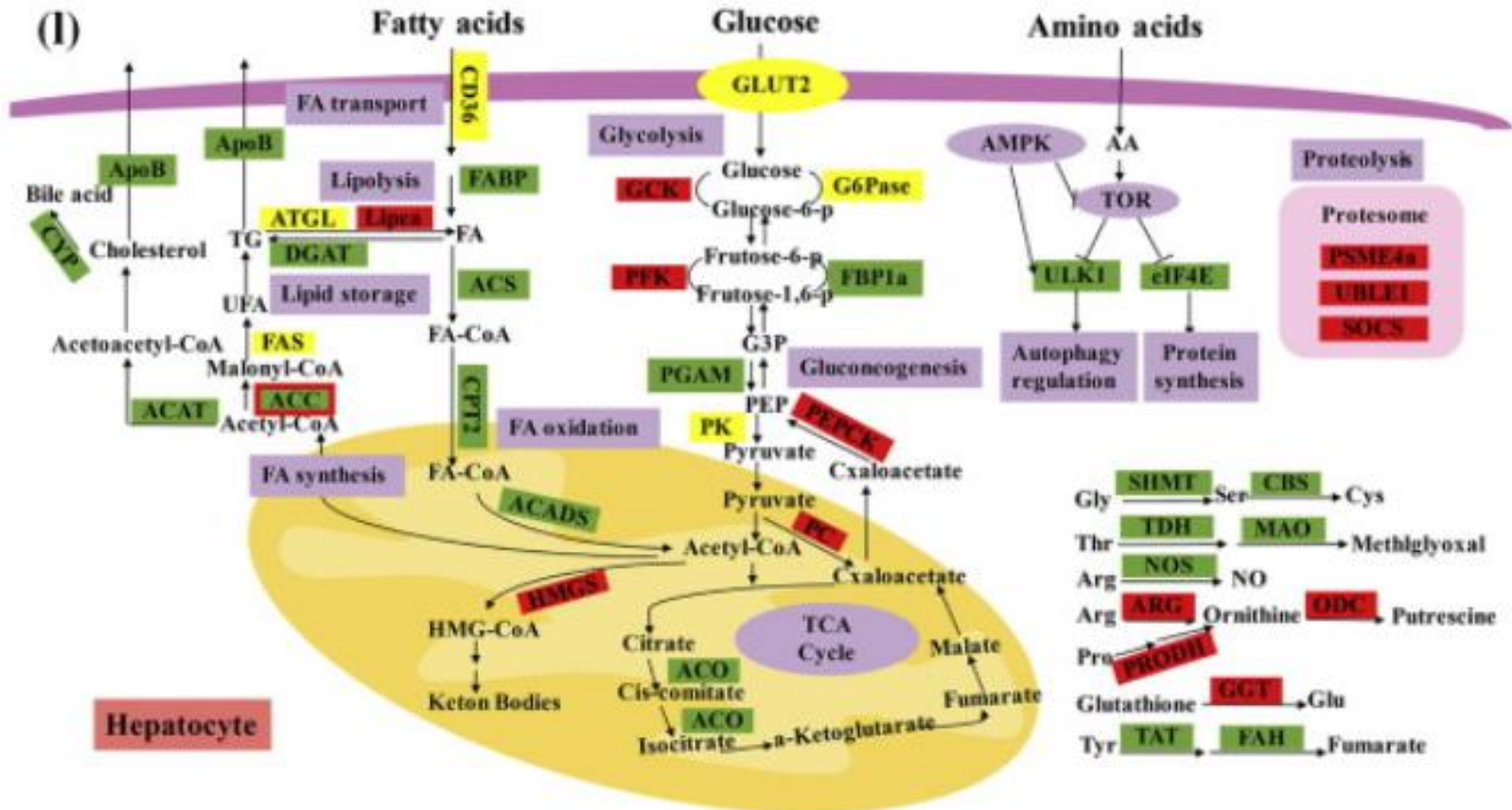
图3: 通过转录分析, 抑制自噬对斑马鱼肝脏代谢的调控作用



抑制自噬不仅降低了脂质代谢, 而且影响了斑马鱼肝脏的葡萄糖和蛋白质代谢通路。

结果

图4：脂肪吞噬存在并参与鱼类的脂质代谢





结论与收获

01

噬脂存在于鱼类体内，通过改变TG释放的FFAs作为底物，在脂质代谢中起着至关重要的作用。

02

噬脂也影响了葡萄糖和蛋白质的代谢，说明噬脂是脊椎动物维持能量稳态的重要过程。

03

本文首次研究显示噬脂在鱼的代谢作用，对后续研究有指导意义。

04

收获：一直很喜欢杜老师实验室的研究内容，包括皮下脂肪研究等等。



河南师范大学

NENAN NORMAL UNIVERSITY

THANKS

敬请各位老师同学批评指正
