

## 牛科家畜 *Plin2* 基因研究进展

翟 婧, 范新阳, 苗永旺\*

(云南农业大学 动物科学技术学院, 云南 昆明 650201)

**摘 要:**脂滴广泛存在于多种细胞,作为细胞内中性脂质的主要贮存场所。在脂滴表面的磷脂单分子层上镶嵌着多种蛋白,脂滴包被蛋白家族(Perilipins, PLINs)是脂滴表面含量最多蛋白家族。脂滴包被蛋白通过与脂滴表面特异性位点结合,调节脂类存储与水解。脂滴包被蛋白 2(Perilipins2, Plin2)作为脂滴包被蛋白家族重要成员之一,对促进细胞内脂滴形成起着重要作用,在脂质储存、脂质代谢的调节、脂肪酸的氧化及炎症反应等多种生理功能中发挥重要作用。本文综述了 *Plin2* 基因的结构、表达和参与的生物学路径,以及其在脂质代谢和脂滴形成中的功能,进一步总结了该基因多态性与生产性状的关联性,可为牛科物种 *Plin2* 的深入研究提供参考。

**关键词:**牛科家畜;脂滴包被蛋白 2;分子功能;脂滴;脂质合成;多态性

**中图分类号:**S823 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-9111(2023)04-0071-78

脂滴(lipid droplets, LDs)由中性脂质(甘油三酯和胆固醇酯)的疏水核心构成<sup>[1]</sup>,被单层磷脂膜和 LDs 相关蛋白包覆并稳定在细胞质中。在生理状态下,细胞内脂滴中的脂质合成与分解处于平衡状态,而细胞内脂质蓄积时,多余的脂质储存于脂滴中,脂滴在脂质平衡中起着重要的作用。几乎所有的生命体都可以产生脂滴<sup>[2]</sup>,不同细胞中脂滴的形态不同,但大都具有类似的结构<sup>[3]</sup>。脂滴的分泌主要是通过脂滴表面蛋白来进行调控<sup>[4]</sup>。脂滴相关蛋白是存在于脂滴表面、具有相似序列并调节脂滴内脂质代谢的蛋白质,包括结构蛋白、脂质转运蛋白和脂质代谢酶等<sup>[5]</sup>。在所有 LDs 相关蛋白中, PAT 家族蛋白(PAT family proteins)成员含量最高, PAT 家族的蛋白在不同物种间都高度保守,并已在几种细胞中被鉴定出来, PAT 家族命名源于家族前三个成员 Perilipin、Adipophilin、TIP47 的字母缩写,这三个成员目前被重新命名为 Perilipin(Plin)1-3<sup>[6]</sup>。

脂滴包被蛋白 2(Perilipin2, Plin2)是 PAT 家族重要成员之一, Plin2 在多种组织中广泛表达,是形成细胞脂滴的结构蛋白,能够刺激脂质的聚集和脂滴的形成<sup>[7,8]</sup>。研究认为脂滴的分泌主要是通过脂滴表面蛋白来进行调控,这些脂滴蛋白可以在脂滴

表面构成蛋白壳并包裹在脂滴外周,在多种细胞中发现能够起到调控脂滴形成的作用<sup>[9]</sup>。在肝细胞中研究发现:一些长链脂肪酸(如亚油酸)能够增强 *Plin2* 的表达,刺激脂肪合成<sup>[10]</sup>。在泌乳过程中随着泌乳的开始,乳腺组织中 *Plin2* 的表达显著增高<sup>[11]</sup>,但其在乳腺细胞脂滴合成中的具体机制还不清楚。本文通过对 *Plin2* 的结构与表达、在脂质代谢、脂滴形成中功能作用和多态性研究进行综述,以期对牛科家畜 *Plin2* 基因的进一步研究提供参考。

### 1 *Plin2* 基因结构与表达

PAT 家族成员包括 Perilipin1-5 (Plin1-5)<sup>[12]</sup>。最早被发现的成员是 perilipin1,它是由 Constantine Londos 实验室在研究哺乳动物的脂滴时发现<sup>[13]</sup>;之后 Jiang 等<sup>[14]</sup>在研究脂肪分化过程中发现第二个成员 Adipophilin,又名脂肪分化相关蛋白(Adipose differentiation related protein, ADFP);第三个成员 TIP47 蛋白(Tail-interacting protein47)在 20 世纪末被发现<sup>[15]</sup>;第四个成员是 2003 年发现的一种脂肪分化蛋白 S3-14,其中有部分类似 Perilipin 蛋白结构;第五个成员在小鼠上被发现,命名为心肌脂滴蛋白

收稿日期:2023-02-15 修回日期:2023-03-08

基金项目:国家自然科学基金项目(32260822 & 31760659);云南省重大科技专项计划项目(202202AE090005)。

作者简介:翟婧(1997—),女,主要从事动物遗传学研究。

\* 通讯作者:苗永旺(1964—),男,内蒙古通辽人,博士,教授,博士生导师,主要从事动物遗传学研究。

(Myocardial LD protein, MLDP), 这 5 个蛋白含有相似氨基酸序列, 因此被归类为一个家族, 后将这 5 个成员重新命名为 Plin1-5<sup>[16]</sup>。该家族成员具有同源的 N 末端结构域, 该结构域称为 PAT 域, 可参与脂滴稳定、脂质积累等生物学过程<sup>[17]</sup>; 位于中间的结构域为 11-mer 重复片段 (11-mer repeats), 其通过在

液滴表面折叠成双向螺旋 (AHs) 靶向脂滴, 因此使得 Plin2 能够调节疏水脂质核心和其周围亲水环境之间的界面, 使其通过在脂滴和质膜之间形成适应性连接调节乳脂的分泌<sup>[18]</sup>。牛科家畜 PLINs 蛋白结构见图 1。

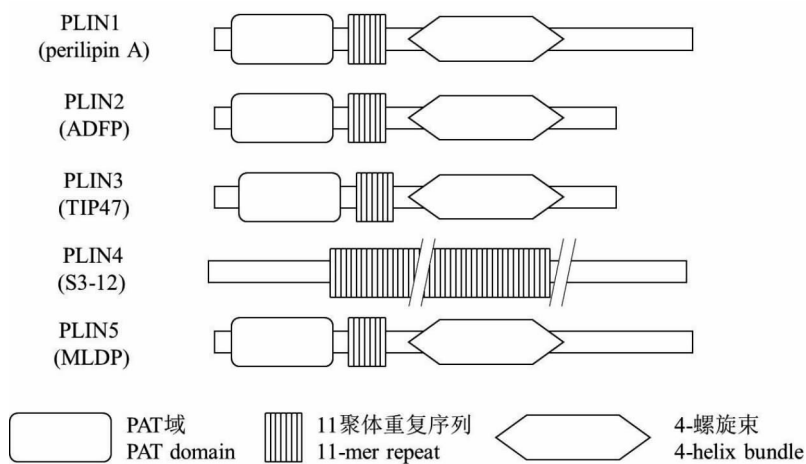


图 1 牛科物种 PLINs 蛋白结构

通过对 NCBI 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) 资料分析, 人 (*Homo sapiens*) *Plin2* 基因 (NC\_060933.1) 定位于 9 号染色体, 基因全长 19 105 bp, 存在 2 个可变剪接体, 共编码 2 种蛋白变异体; 小鼠 (*Mus musculus*) *Plin2* 基因 (NC\_000070.7) 定位于 4 号染色体上, 全长 5 312 bp, 存在 2 个可变剪接体, 共编码 3 种蛋白变异体; 绵羊 (*Ovis aries*) *Plin2* 基因 (NC\_030815.1) 定位于 2 号染色体, 基因全长 14 611 bp, 存在 2 个可变剪接体, 共编码 2 种蛋白变异体; 山羊 (*Capra hircus*)、普通牛 (*Bos tau-*

*rus*)、牦牛 (*Bos mutus*) 等牛科物种与绵羊基因结构相似, 都存在 2 个可变剪接体; 水牛 (*Bubalus bubalis*) *Plin2* 基因 (NC\_059159.1) 定位于 3 号染色体, 全长 14 418 bp, 预测显示其 *Plin2* 基因存在 5 个可变剪接体, 共编码 5 种蛋白变异体。牛科物种 *Plin2* 基因转录区结构见图 2。根据 NCBI 数据库已发表的数据, 确定各牛科物种 *Plin2* 编码产物的氨基酸序列的一致性在 95.3% ~ 99.3% 之间, 但牛科物种与非牛科哺乳动物一致性稍偏低, 在 79.3% ~ 84.9% 之间。

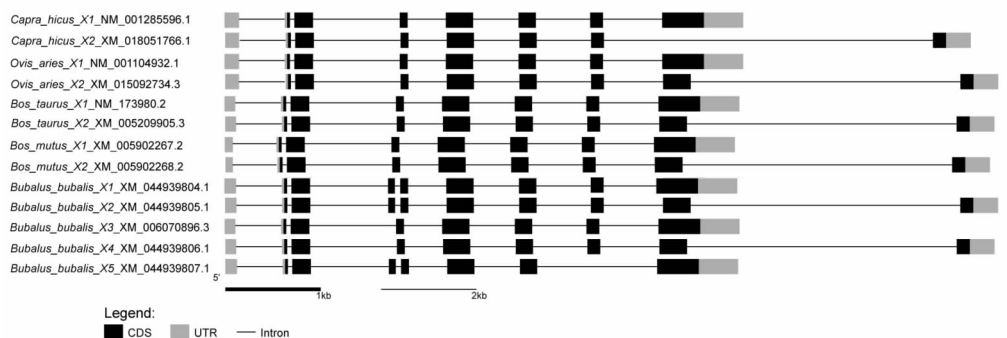


图 2 常见牛科家畜 Plin2 基因转录区结构

*Plin2* 主要在肝脏、骨骼肌、乳腺、性腺、心脏和小肠等组织中高表达, 发挥摄取脂肪酸 (fatty acid, FA)、形成 LDs 及储存脂质等作用<sup>[19]</sup>。在生理和病理状态下, *Plin2* 与脂质蓄积程度密切相关, 与含量

成正相关<sup>[20]</sup>, 在一定程度上反映细胞内脂质蓄积情况。在小鼠中研究报道 *Plin2* 缺失可预防高脂饮食诱导的肥胖、胰岛素抵抗、脂肪肝、二型糖尿病等代谢性疾病<sup>[21]</sup>。在人心脏血管粥样斑块疾病中研究

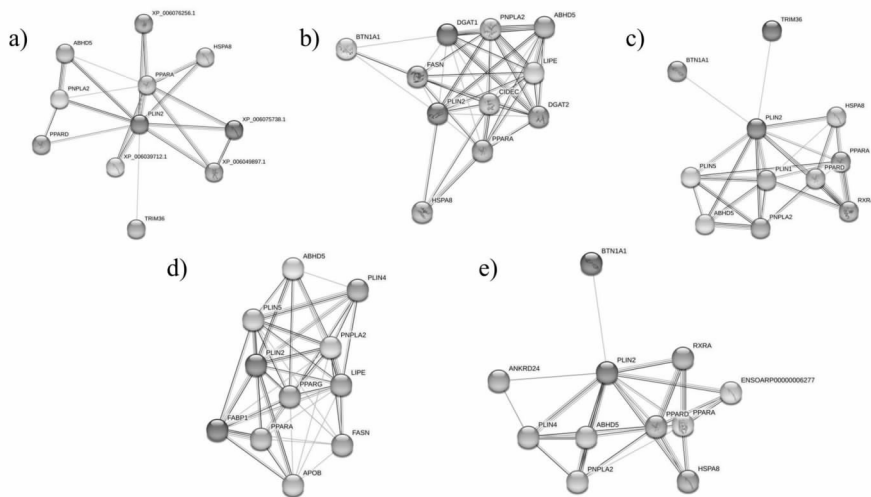
发现,极低密度脂蛋白(Very low-density lipoprotein, VLDsL)处理的细胞能够上调 *Plin2*,促进 LDs 蓄积;敲低 *Plin2* 后,细胞内 LDs、TAG 含量减少<sup>[22]</sup>。

## 2 *Plin2* 基因互作用蛋白及参与的生物学途径

与各牛科家畜 *Plin2* 蛋白互作的蛋白网络不完全相同,其中共有的蛋白有 *PPARA*、*BTN1A1*、*FASN*、*ABHD5*、*HSPA8* 等,主要为参与肝脏脂肪代谢的关键调节因子,构成乳脂肪球膜的主要蛋白嗜乳脂蛋白,参与催化长链脂肪酸的合成的关键酶,参与脂质代谢和作为肿瘤抑制因子的含自水解酶域蛋白(图3),它们参与细胞分裂、信号传导及转录和翻译等过程<sup>[23-26]</sup>。

亚细胞定位预测表明该蛋白定位于脂滴外膜上,表明该蛋白是脂滴上发挥功能作用的蛋白质。基于已有数据,生物信息学表明:*Plin2* 作为脂滴上

发挥功能的重要蛋白,与其他相关蛋白一起构成调控网络,参与多条生物学路径。*Plin2* 与嗜乳脂蛋白(*Butyrophilin subfamily 1 member A1*, *BTN1A1*)、黄嘌呤脱氢酶(*Xanthine oxidoreductase*, *XOR*)共同作用形成三聚体,可调控乳腺细胞内脂滴的形成与分泌。研究报道,*Plin2* 启动子区域存在 PPRE(*PPAR response element*)的结合位点<sup>[27]</sup>,*PPAR $\gamma$*  可与 *Plin2* 启动子上 PPRE 序列结合,从而促进 *Plin2* 转录,*Plin2* 作为过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ (*peroxisome proliferator activated-receptor  $\gamma$* , *PPAR $\gamma$* )的靶基因,参与调控肝细胞和脂肪细胞的代谢功能,同时间接对卵母细胞成熟和早期胚胎发育起调控作用<sup>[28]</sup>。通过富集分析指出 *Plin2* 参与 *PPAR* 信号通路,在脂代谢过程中起着重要作用,主要参与脂肪酸转运和吸收、脂肪酸  $\beta$ -氧化、甘油三酯分解以及以及胆固醇转化等过程。



注:网络节点代表蛋白质。a)水牛;b)普通牛;c)牦牛;d)绵羊;e)山羊。

图3 常见牛科家畜的 *Plin2* 蛋白相互作用网络

## 3 *Plin2* 参与脂质代谢

细胞内 TAG 主要储存在脂滴中,当细胞供能不足时,储存在脂滴中的 TAG 发生水解,生成游离脂肪酸(free fatty acid, FFA),进而被转运至线粒体进行  $\beta$  氧化产生 ATP 供能。除了 TAG 外,脂滴中含量最高的是胆固醇酯,研究表明,*Plin2* 并不是直接诱导脂肪生成,而是促进脂肪酸或胆固醇的摄取,当细胞中胆固醇蓄积过多时,一部分胆固醇被酯化形成胆固醇酯储存于脂滴中;另一部分过多的游离胆固醇(free cholesterol, FC)可以通过细胞膜表面的 ATP 结合盒转运体 A1(*ATP binding cassette transporter A1*, *ABCA1*)等转运蛋白排除细胞外,维持细

胞内胆固醇动态平衡<sup>[29-31]</sup>。研究发现 *Plin2* 能促进分化的前脂肪细胞(3T3-L1)中 TAG 的储存<sup>[32]</sup>。近年来越来越多的证据表明 *Plin2* 在脂质代谢及细胞内脂质储存中发挥重要作用。

### 3.1 *Plin2* 参与胆固醇酯合成

*Plin2* 能够促进胆固醇酯合成及胆固醇摄取,主要是依靠胆固醇流入及流出来维持细胞内胆固醇动态平衡。当胆固醇摄取增加而流出不变时,导致的结果为胆固醇堆积及胆固醇酯合成增加,体内脂质蓄积。在脂滴蓄积过程中,*Plin2*、胆固醇酰基转移酶 1(*acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase 1*, *ACAT1*)和脂肪酸转运蛋白(*FAT for fatty acid translocase*, *CD36*)的表达水平显著增加<sup>[33-34]</sup>。*ACAT1*

是一种将游离胆固醇酯化为胆固醇酯 (cholesteryl ester, CE) 的酶, 在小鼠腹腔巨噬细胞中, ACAT1 缺乏可提高细胞内 FC 水平, 增加胆固醇外流。相反, ACAT1 过表达可以增加 CE 蓄积<sup>[35]</sup>, 促进脂滴形成。Robenek 等<sup>[36]</sup>通过电子显微镜观察到, Plin2 募集在内质网的朝向细胞质的小叶上, 紧挨 LDs 包

膜。研究表明, *PPAR* $\gamma$  与 *Plin2* 启动子上 PPRE 序列结合, 从而促进 *Plin2* 转录, *PPAR* $\gamma$  可上调 *Plin2* 表达, 进而促进 CE 合成酶 ACAT1 活性增加, 增加细胞内脂质蓄积<sup>[31]</sup>, 调节机制见图 4 (修改 Suarez 等<sup>[37]</sup>)。

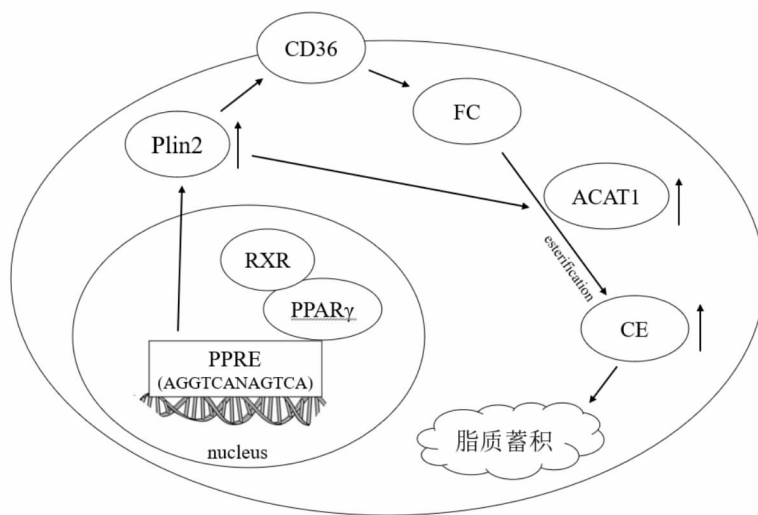


图 4 Plin2 促进胆固醇摄取及胆固醇酯合成的机制 (↑:增多;→:促进)

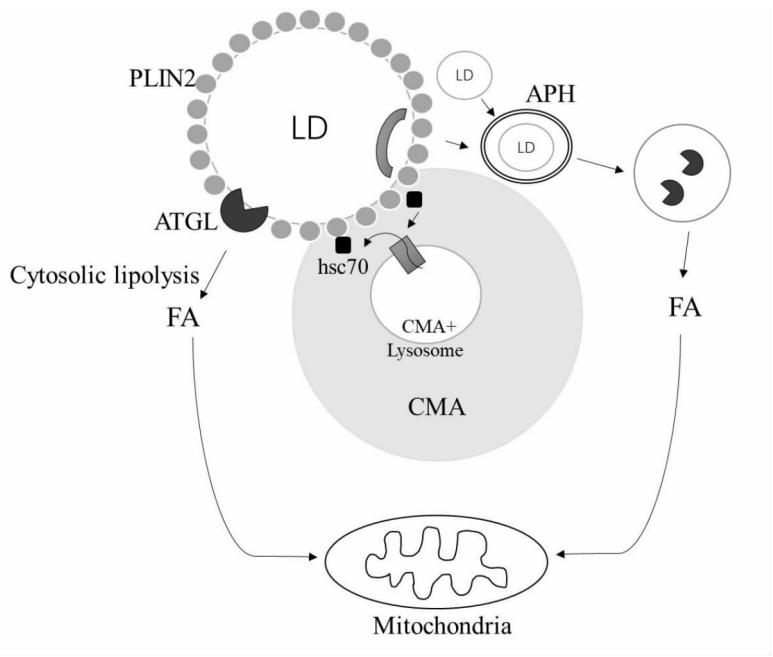
在细胞中, 游离胆固醇即 FC 可以转运至细胞外的胆固醇受体上, 并与之结合排出体外; 而酯化后的胆固醇即 CE 可以通过中性胆固醇酯水解酶 (neutral cholesterol ester hydrolase, nCEH) 将其水解为 FC 及脂肪酸, 进而排出体外, 维持细胞内胆固醇动态平衡。正常情况下, nCEH 水解 CE 时, 原本锚定在内质网上的 nCEH 能够从内质网转移至脂滴表面, 与 Plin2 结合, 并促进 Plin2 发生磷酸化修饰, 降低其对脂滴的保护作用; 但当 Plin2 过表达后, nCEH 与 Plin2 结合增多, 在一定程度上抑制 nCEH 降解 CE 的能力, 导致细胞内脂质蓄积加重, 现阶段发现的两种最为主要的 nCEH 为中性胆固醇酯水解酶 1 (neutral cholesterol ester hydrolase 1, NCEH1) 和激素敏感性酯酶 (hormone-sensitive lipase, HSL/LIPE)。有研究表明 NCEH1 缺乏后细胞内 CE 含量增加, 胆固醇外流减少<sup>[38]</sup>, 由此证明 nCEH 可促进 CE 水解及胆固醇流出<sup>[39]</sup>。细胞内水解产生过多 FC 时, 细胞膜表面的转运蛋白 ATP 结合盒转运体 A1 (ATP binding cassette transporter A1, ABCA1) 将会介导细胞内胆固醇与载脂蛋白 A-1 (apolipoprotein A-1, ApoA-1) 结合, 形成新生高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL)。新生 HDL 与 ATP 结合盒转运体 G1 (ATP binding cassette transporter G1, ABCG1) 相互作用, 进一步接受细胞内排除的游离胆固醇, 当

ABCA1 和 ABCG1 缺乏时, 胆固醇流向 ApoA-1 及 HDL 受到抑制, 胆固醇流出降低<sup>[37]</sup>。

### 3.2 Plin2 促进脂质生成

分子伴侣介导的自噬 (chaperone-mediated autophagy, CMA) 属自噬中的一种, CMA 主要是由分子伴侣蛋白 (主要是 HSPA8 / Hsc70) 识别并结合带有特异性序列的可溶性蛋白质, 通过溶酶体膜上的受体溶酶体相关膜蛋白-2 (lysosome-associated membrane protein type 2A, Lamp2A) 转运至溶酶体被水解的过程。研究发现 CMA 可以降解蛋白质而不能降解脂质, Plin2 为 CMA 底物的第一个脂质锚定蛋白, 其磷酸化后可以被 CMA 降解。有证据表明 CMA 是脂肪分解发生所必须的, 脂解时 AMP 依赖的蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 被激活, 同时 Plin2 发生磷酸化后开始降解<sup>[40]</sup>。当细胞内 CMA 功能受损时, 同时 Plin2 磷酸化消失, AMPK 磷酸化水平也降低, 脂肪分解减缓, 提示 Plin2 磷酸化依赖于 AMPK。在正常生理情况下, 分子伴侣介导的热休克同源蛋白 70 (heat shock cognate protein 70, HSC70) 与 Plin2 在脂滴表面共定位, Plin2 磷酸化后通过 CMA 进行降解, 促进脂肪甘油三酯脂肪酶 (adipose triglyceride lipase, ATAGL) 与自噬相关基因 (autophagy-related genes, ATAGs) 聚集到脂滴进行脂肪分解<sup>[41]</sup>。Plin2 过表达时, HSC70 可

能未完全移除脂滴表面蛋白 Plin2,减少了 ATAGL 与 ATAGs 对脂滴的脂肪分解,从而促进脂质生



注:Cytosolic lipolysis:脂肪酶脂解;APH:自噬小体;Lipid Accumulation:脂质堆积;Lysosome:溶酶体;Mitochondria:线粒体。

图 5 CMA 通过降解 Plin2 调控脂解(修改自 Qiao<sup>[33]</sup>)

4 Plin2 参与自噬

自噬是体内的一种保护性免疫,能吞噬自身细胞质中不需要的蛋白或细胞器并将其包被进囊泡中,与溶酶体结合形成自噬溶酶体后再降解包裹的内容物。其可以选择性识别脂质并将其降解,在调节细胞脂肪代谢,维持细胞内脂质稳态等过程中发挥着重要的作用<sup>[42]</sup>。脂噬是一种特殊的自噬,主要是通过吞噬脂质,并通过酸性脂肪酶将其分解为游离脂肪酸的过程<sup>[43]</sup>。

David 等<sup>[44]</sup>发现,在 C2C12 肌管中,用维生素 D 处理 *Plin2* 敲低的细胞,该处理组较相应的对照组相比,脂解基因 CGI-58 显著降低,脂质含量明显增加,表明 *Plin2* 参与脂解过程。新近研究表明,在心肌细胞中,*Plin2*<sup>-/-</sup>小鼠与 *Plin2*<sup>+/+</sup>小鼠相比 TAG 的含量显著上升,脂质蓄积增加,自噬标记物显著下降,溶酶体与脂滴共定位现象减少,说明 *Plin2* 参与脂噬过程<sup>[45]</sup>。Xu 等<sup>[46]</sup>发现,*Plin2* 可以促进脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导细胞自噬活性的激活,自噬激活的过程中同时脂质蓄积也增加,推测此现象的原因:*Plin2* 活性增加时,其在脂滴上的募集过多,脂质的吞噬作用及自噬体中的脂质不能完全被溶酶体中的酸性脂肪酶分解,脂噬过程受到抑制,脂质分解降低<sup>[47]</sup>。

5 Plin2 参与脂滴形成与储存

在牛科物种上, *Plin2* 最早发现于牛奶脂滴表面,在哺乳动物中几乎所有类型的细胞中皆有表达<sup>[48]</sup>。研究表明, *Plin2* 仅与脂滴特异性结合,并且在脂滴脂解或缺失的情况下 *Plin2* 表达量迅速降低。该基因主要以指环状分布在脂滴表面,外源性表达该基因可显著增加细胞内脂滴大小和数量。Gao 等<sup>[31]</sup>研究发现,外源性高表达 *Plin2* 后可以促进 COS-7 细胞对长链脂肪酸的摄取,促进脂滴聚集。在哺乳动物泌乳过程中,该蛋白可促进包浆脂滴的生成和乳脂球的分泌<sup>[49]</sup>。在奶山羊中干扰 *Plin2* 基因后通过油红 O 染色分析,结果显示该基因可以降低细胞脂滴的形成,发现其在奶山羊乳腺细胞脂滴形成过程中有重要调控作用<sup>[50]</sup>。庞坤等<sup>[51]</sup>通过奶牛 *Plin2* 基因超表达细胞株的建立,并采用尼罗红对脂滴染色,分析细胞脂滴的影响,结果表明该基因过表达可促进奶牛乳腺上皮细胞中脂滴合成。同样的 SHI 等在羊的乳腺上皮细胞过表达 *Plin2* 检测甘油三脂含量增加,同时乳腺上皮细胞中脂滴数量和体积都增加,表明该基因可调控脂滴大小及数量。在 *Plin2* 基因被敲除的小鼠中,乳腺细胞中不仅脂滴直径减小,脂滴的分泌液受到了影响,推测其参与泌乳过程中脂滴的形成与分泌。

此外, *Plin2* 在许多脂滴代谢疾病起着关键作用,如在胰岛细胞中, *Plin2* 的主要作用之一是作为

储存脂滴的仓库。研究表明高脂肪饮食的小鼠,在其胰岛组织上 *Plin2* 表达增加,表明 *Plin2* 可作为非脂肪组织中胞内脂滴的标记。小鼠高脂肪饮食和缺乏瘦素的 *ob/ob* 小鼠中可产生脂肪肝,在 *ob/ob* 小鼠的干细胞中的脂滴表面,*Plin2* 蛋白的表达量更高。实时酶聚合酶链式反应显示:在 *ob/ob* 小鼠的肝脏中 *Plin2* mRNA 的表达量增加,高脂肪饮食后 2 周内,通过显微镜可检测到肝脏中脂滴的积累。高脂肪饮食促进肝细胞中 *Plin2* 表达增加,促进脂滴积累。Chang 等研究证实:缺乏 *Plin2* 的小鼠肝内甘油三酯减少 60%,对饮食诱导的脂肪肝有抵抗力,Imai 等报道:通过高脂肪饮食,*Plin2* 的表达与肝细胞中脂滴形成有关。在人类单核细胞、小鼠腹膜巨噬细胞及巨噬细胞/单核细胞系中 *Plin2* 表达增强诱导不同形式脂滴的积累,*Plin2* 超表达增加 THP-1 巨噬细胞 LDsL 孵育脂滴的积累, RNA 干扰技术减少脂质积累。甘油三酯分解研究显示:*Plin2* 的表达是抑制甘油三酯水解,促进甘油三酯积累的过程,与小鼠甘油三酯脂肪酶、脂肪甘油三酯脂肪酶(ATA-GL)和脂滴减少有关。

## 6 *Plin2* 基因多态性研究进展

*Plin2* 基因多态性繁殖、生长、肉质性状显著相关。Huang 等采用 DNA 测序、RT-qPCR 和相关分析方法,检测并分析该基因在黔北麻羊性腺轴中的表达模式,发现 4 个 SNPs,结果表明 *Plin2* 基因可以作为黔北麻羊产羔性状的候选基因。Yue 等采用 DNA 测序和 PCR-SSCP 方法对来自四个中国地方牛鉴定出 5 个 SNPs,研究表明 *Plin2* 可能是牛生长发育性状候选基因的分子标记。吴俊静等在硒都黑猪群体中筛选鉴定了猪 *Plin2* 基因的 SNP 变异位点,共发现 11 个 SNPs 与肌肉脂肪含量显著相关。此外,该基因 SNP 与猪骨骼肌内脂肪沉积速率有关,其中, g. 98G > A 位点可显著影响猪瘦肉率及饲料转化率。在秦川肉牛中发现 5 个 SNP 可显著影响肉牛背肌厚度或肌内脂肪含量这两个肉质性状。还有研究表明该基因多态性与产奶性状相关, Li 等采用 DNA 测序和 PCR-RFLP,在山羊 4 个不同群体中检测到 7 个 SNP 的 6 种单倍型,并与生产性状关联分析表明与产奶量呈显著相关。

综上, *Plin2* 基因多态性与生长繁殖、肉质性状、产奶性状,是牛科物种中影响生产性状的重要候选基因,可用于分子标记辅助育种,提高群体品质和生产性能。

## 7 问题与展望

*Plin2* 作为一种特异性标记物来判断脂质的蓄

积程度,在调控脂滴的大小及数量上起着重要作用,同时与动物经济性状存在一定相关性,在人的多种代谢性疾病如脂肪肝、胰岛素抵抗、免疫疾病等也发挥重要作用。但当前关于该基因的研究和应用在牛科物种中仍存在一些需要解决的问题。例如:牛科家畜与非牛科哺乳动物 *Plin2* 蛋白质的一级结构高度相似,推断其在生物学功能上也是相似的,在小鼠中 *Plin2* 参与泌乳过程,在牛科家畜上是否具有相同功能、是否与乳脂代谢有关还有待验证;NCBI 数据库基因库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>) 中预测 *Plin2* 基因在牛科家畜上存在着不同可变剪接体,这些剪接体是否存在并且它们发挥功能作用的机制还需要进一步研究;在牛科家畜上对该基因多态性的研究仅限于编码区上,而非翻译区、转录调控区的 SNP 对泌乳性状的影响未见报道;同时, *Plin2* 影响动物生产性状的分子机制还不清楚,可从分子水平深入研究该基因的作用机制,为牛科家畜的选育提供一定理论依据。

## 参考文献:

- [1] TALBOTT H A, PLEWES M R, KRAUSE C, et al. Formation and characterization of lipid droplets of the bovine corpus luteum [J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 11 287.
- [2] THIAM A R, FORÉ T L, et al. The physics of lipid droplet nucleation, growth and budding [J]. *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 2016, 5(3): 715-722.
- [3] OLMANN J A, CARVALHO P. Dynamics and functions of lipid droplets [J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2019, 20(3): 137-155.
- [4] GONG J, SUN Z, WU L, et al. Fsp27 promotes lipid droplet growth by lipid exchange and transfer at lipid droplet contact sites [J]. *Journal of Molecular Cell Biology*, 2011, 195(6): 953-963.
- [5] BRASAEMLE D L, DOLIOS G, SHAPIRO L, et al. Proteomic analysis of proteins associated with lipid droplets of basal and lipolytically stimulated 3T3-L1 adipocytes [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2004, 279(45): 46 835-46 842.
- [6] KIMMEL A R, BRASAEMLE D L, MCANDREWS-HILL M, et al. Adoption of PERILIPIN as a unifying nomenclature for the mammalian PAT-family of intracellular lipid storage droplet proteins [J]. *Journal of Lipid Research*, 2009, 51(3): 468-471.
- [7] SUBRAMANIAN V, ROTHENBERG A, GOMEZ C, et al. Perilipin A mediates the reversible binding of CGI-58 to lipid droplets in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2004, 279(40): 42 062-42 071.
- [8] GAO J, YE H, SERRERO G. Stimulation of adipose differentiation related protein (ADRP) expression in adipocyte precursors by long-chain fatty acids [J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2000, 182(2): 297-302.
- [9] 张倡琿, 郝娟, 罗军, 等. 干扰 TIP47 基因对奶山羊乳腺上皮细胞脂滴形成及相关基因表达的影响 [J]. *农业生物技术学*

- 报, 2017, 25(2): 250-257.
- [10] FAN B, IKUYAMA S, GU J Q, et al. Oleic acid-induced ADRP expression requires both AP-1 and PPAR response elements, and is reduced by Pycnogenol through mRNA degradation in NMuLi liver cells [J]. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 2009, 297(1): E112-123.
- [11] BIONAZ M, LOOR J J. Gene networks driving bovine milk fat synthesis during the lactation cycle [J]. BMC Genomics, 2008, 9: 366.
- [12] TIAN S, LEI P, TENG C, et al. Targeting PLIN/PLIN5-PPAR $\gamma$ : sulforaphane disturbs the maturation of lipid droplets [J]. Molecular Nutrition and Food Research, 2019, 63(20): e1900183.
- [13] EGAN J J, GREENBERG A S, CHANG M K, et al. Control of endogenous phosphorylation of the major cAMP-dependent protein kinase substrate in adipocytes by insulin and beta-adrenergic stimulation [J]. Journal of Biological Chemistry, 1990, 265(31): 18 769-18 775.
- [14] JIANG H P, SERRERO G. Isolation and characterization of a full-length cDNA coding for an adipose differentiation-related protein [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1992, 89(17): 7856-7860.
- [15] 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]. Journal of Biological Chemistry, 1991, 266(17): 11 341-11 346.
- [16] SCHERER P E, BICKEL P E, KOTLER M, et al. Cloning of cell-specific secreted and surface proteins by subtractive antibody screening [J]. Nature Biotechnology, 1998, 16(6): 581-586.
- [17] NAJAT C P, LWANDE J S, McIntosh A L, et al. Structural and functional assessment of perilipin 2 lipid binding domain(s) [J]. Biochemistry, 2014, 53(45): 7 051-7 066.
- [18] ROWE E R, MIMMACK M L, BARBOSA A D, et al. Conserved amphipathic helices mediate lipid droplet targeting of perilipins 1-3 [J]. Journal of Biological Chemistry, 2016, 291(13): 6 664-6 678.
- [19] TAKAHASHI Y, SHINODA A, KAMADA H, et al. Perilipin2 plays a positive role in adipocytes during lipolysis by escaping proteasomal degradation [J]. Scientific reports, 2016, 6: 20 975.
- [20] IRUNGBAM K, CHURIN Y, MATONO T, et al. Cannabinoid receptor 1 knockout alleviates hepatic steatosis by downregulating Perilipin 2 [J]. Laboratory investigation, 2020, 100(3): 454-465.
- [21] GRIFFIN J D, BEJARANO E, WANG X D, et al. Integrated action of autophagy and adipose tissue triglyceride lipase ameliorates diet-induced hepatic steatosis in liver-specific PLIN2 knockout mice [J]. Cells, 2021, 10(5): 1 016.
- [22] XU B, ZHAO H, WANG S, et al. Increased ADRP expression in human atherosclerotic lesions correlates with plaque instability [J]. International Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2015, 8(4): 5 414-5 421.
- [23] ZHANG Y, YAN T, WANG T, et al. Crosstalk between CYP2E1 and PPAR $\alpha$  substrates and agonists modulate adipose browning and obesity. Acta Pharmaceutica Sinica B. 2022, 12(5): 2 224-2 238.
- [24] 刘超英, 张永云, 彭洁, 等. BTN1A1 的研究进展 [J]. 饲料研究, 2016, 457(24): 16-17 + 27.
- [25] 陈宇涛, 杨洋, 夏淦, 等. 脂代谢相关基因 ABHD5 在泛癌中的表达模式及其与预后和免疫浸润的相关性分析 [J]. 中山大学学报(医学科学版), 2022, 43(03): 400-411.
- [26] 吴小敏, 赵佳福, 倪锴, 等. 人 HSPA8 基因生物信息学分析及亚细胞定位 [J]. 生物技术通报, 2019, 35(11): 82-88.
- [27] SUN Y, ZHAI G, LI R, et al. RXR $\alpha$  Positively Regulates Expression of the chicken PLIN1 gene in a ppar $\gamma$ -independent manner and promotes adipogenesis [J]. Frontiers in cell and developmental biology. 2020, 8: 349.
- [28] SASTRE D, DA COSTA NN, DE SÁ AL, et al. Expression of PLIN2 and PLIN3 during oocyte maturation and early embryo development in cattle [J]. Theriogenology. 2014, 81(2): 326-31.
- [29] LUCENA R, GALLEGO M, CárDENAS S, et al. Autoanalyzer for milk quality control based on the lactose, fat, and total protein contents [J]. Analytical Chemistry, 2003, 75(6): 1 425-14 29.
- [30] ATSHAVES B P, STOREY S M, MCINTOSH A L, et al. Sterol carrier protein-2 expression modulates protein and lipid composition of lipid droplets [J]. Journal of Biological Chemistry, 2001, 276(27): 25 324-25 335.
- [31] GAO J, SERRERO G. Adipose differentiation related protein (ADRP) expressed in transfected COS-7 cells selectively stimulates long chain fatty acid uptake [J]. Journal of Biological Chemistry, 1999, 274(24): 16 825-16 830.
- [32] 赵小琪, 黄英, 杨明华, 等. 真核表达载体 pIRES2-AcGFP1-PLIN2 的构建及其在 3T3-L1 前脂肪细胞中的表达 [J]. 天津农学院学报, 2018, 25(2): 55-59.
- [33] TERASAKI M, YASHIMA H, MORI Y, et al. A dipeptidyl peptidase-4 inhibitor inhibits foam cell formation of macrophages in type 1 diabetes via suppression of CD36 and ACAT-1 expression [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(13): 4 811.
- [34] SON S H, YOUNG H C, CHOI M, et al. Enhanced atheroprotection and lesion remodelling by targeting the foam cell and increasing plasma cholesterol acceptors [J]. Cardiovascular Research, 2016, 109(2): 294-304.
- [35] AYYAGARI V N, WANG X, DIAZ-SYLVESTER P L, et al. Assessment of acyl-CoA cholesterol acyltransferase (ACAT-1) role in ovarian cancer progression-An in vitro study [J]. Public Library of Science, 2020, 15(1): e0228 024.
- [36] 甘诗泉, 王声全, 张光琼, 等. 艳山姜挥发油通过调控巨噬细胞 CD36 和 ABCA1 表达抑制泡沫细胞的形成 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(4): 64-69.
- [37] SUÁREZ-VEGA A, GUTIÉRREZ-GIL B, ARRANZ J J. Transcriptome expression analysis of candidate milk genes affecting cheese-related traits in 2 sheep breeds [J]. Journal of Dairy Science, 2016, 99(8): 6 381-6 390.
- [38] YAMAZAKI H, TAKAHASHI M, WAKABAYASHI T, et al. Loss of ACAT1 attenuates atherosclerosis aggravated by loss of NCEH1 in bone marrow-derived cells [J]. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, 2019, 26(3): 246-259.
- [39] QIAO L, WANG H F, XIANG L, et al. Deficient Chaperone-Mediated Autophagy Promotes Lipid Accumulation in Macrophage

- [J]. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 2021, 14(4): 661-669.
- [40] KAUSHIK S, CUERVO A M. AMPK-dependent phosphorylation of lipid droplet protein PLIN2 triggers its degradation by CMA[J]. *Autophagy*, 2016, 12(2): 432-438.
- [41] 丁明, 徐冲, 徐国恒. ATGL 调节细胞内脂质代谢和代谢相关疾病[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2009, 25(4): 309-315.
- [42] 史琳娜, 王柯, 邓玉娣, 等. 脂噬对脂质代谢的调节作用及其分子机制[J]. *南方医科大学学报*, 2019, 39(7): 867-874.
- [43] 李梦影, 李灵杰, 马春伟, 等. 运动通过脂噬作用调节脂代谢及其分子机制[J]. *生理学报*, 2022, 74(2): 309-319.
- [44] SCHNELL D M, WALTON R G, VEKARIA H J, et al. Vitamin D produces a perilipin 2-dependent increase in mitochondrial function in C2C12 myotubes[J]. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2019, 65: 83-92.
- [45] MARDANI I, TOMAS D K, DREVINCE C, et al. Plin2-deficiency reduces lipophagy and results in increased lipid accumulation in the heart[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 6 909.
- [46] FENG X, YUAN Y, WANG C, et al. Autophagy involved in lipopolysaccharide-induced foam cell formation is mediated by adipose differentiation-related protein[J]. *Lipids in Health and Disease*, 2014, 13: 10.
- [47] SALIBA-GUSTAFSSON P, PEDRELLI M, GERTOW K, et al. Subclinical atherosclerosis and its progression are modulated by PLIN2 through a feed-forward loop between LXR and autophagy[J]. *Journal of Internal Medicine*, 2019, 286(6): 660-675.
- [48] BRASAEMLE D L, BARBER T, WOLINS N E, et al. Adipose differentiation-related protein is an ubiquitously expressed lipid storage droplet-associated protein[J]. *Journal of Lipid Research*, 1997, 38(11): 2 249-2 263.
- [49] WOLINS N E, RUBIN B, BRASAEMLE D L. TIP47 Associates with Lipid Droplets[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2001, 276(7): 5 101-5 108.
- [50] 余康. 奶山羊 ADRP 基因对 GMCE 脂滴的影响及其分子机制的初步研究[D]. 咸阳: 西北农林科技大学, 2014.
- [51] 庞坤, 朱松波, 常磊, 等. 奶牛 ADRP 基因超表达细胞株的建立及对细胞脂滴的影响[J]. *中国兽医学报*, 2019, 39(8): 1 604-1 608.

## Research Progress of Plin2 Gene in the Species of Bovidae

ZHAI Jing, FAN Xin-yang, MIAO Yong-wang

(*Faculty of Animal Science and Technology, Yunnan Agricultural University, Kunming 650201, China*)

**Abstract:** Lipid droplets are widely found in a variety of cells as organelles for storing lipids. There are many kinds of proteins embedded in the phospholipid monolayer on the surface of lipid droplets. Lipid droplet coating protein family (Perilipins, PLINs) is the most abundant protein family on the surface of lipid droplets. Lipid droplet-coated proteins regulate lipid storage and hydrolysis by binding to specific sites on the surface of lipid droplets. Lipid droplet coating protein 2 (Perilipins2, Plin2), as an important member of lipid droplet coating protein family, plays an important role in promoting the formation of intracellular lipid droplets and plays an important role in lipid storage, regulation of lipid metabolism, fatty acid oxidation and inflammation. In this paper, we reviewed the structure, expression and biological pathways of Plin2 gene, as well as its functions in lipid metabolism and lipid droplet formation, and further summarized the association between the polymorphisms of *Plin2* gene and production traits, which will provide a basis for further research on the *Plin2* of Bovidae species.

**Key words:** species of Bovidae; Perilipin2; molecular function; lipid droplet; lipid synthesis; polymorphism