

DOI: 10.13376/j.cbls/2015129

文章编号: 1004-0374(2015)07-0936-05

mTOR信号通路在乳脂合成中的调控作用

郭志新, 李佳鑫, 冯 炜, 王彦凤, 王志钢*

(内蒙古大学生命科学学院, 呼和浩特 010021)

摘 要: 乳脂肪含量与组成是构成牛奶重要营养品质的主要物质基础之一。牛乳脂肪的主要成分是甘油三酯, 乳腺细胞以细胞内合成和胞外摄取两种形式获得脂肪酸并进一步合成甘油三酯。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是一个进化上十分保守的蛋白激酶, 与其他蛋白一起组成 mTOR 信号通路, 通过感受细胞内外的营养状况进而调控细胞生长和代谢, 在乳脂合成中发挥重要作用。综述了 mTOR 信号通路在乳脂合成中的作用与机制, 并结合研究现状展望了未来研究热点。

关键词: mTOR 信号通路; 甘油三酯; 乳脂合成

中图分类号: Q257; S823.91

文献标志码: A

mTOR signaling pathway in the regulation of milk fat synthesis

GUO Zhi-Xin, LI Jia-Xin, FENG Wei, WANG Yan-Feng, WANG Zhi-Gang*

(College of Life Sciences, Inner Mongolia University, Hohhot 010021, China)

Abstract: Fat content and composition is one of the main substance constitutes of cow's milk, and triacylglycerol (TAG) is the main component. There are two sources of fatty acids in mammary epithelial cells for synthesizing TAG, i.e. intracellular synthesis and uptake from outside. mTOR (mammalian target of rapamycin), a highly conserved kinase in evolution, composes mTOR signaling pathway with other proteins, regulates cell growth and metabolism by feeling the nutritional status in intracellular and extracellular environment, and plays a key role in milk fat synthesis. The role and mechanism of mTOR signaling pathway in milk fat synthesis were reviewed, and future research fields were discussed based on the current research.

Key words: mTOR signaling pathway; triacylglycerol; cow's milk fat synthesis

乳脂肪含量与组成是构成牛奶重要营养品质的主要物质基础之一, 容易受到日粮的影响^[1-2]。目前, 我国国家标准 (GB 19301-2010) 中对生乳脂肪含量 (g/100 g) 要求 ≥ 3.1 ^[3], 含量 ≥ 3.3 的原料奶为特优级奶^[4]。在奶牛养殖实践中, 乳脂降低综合征的问题普遍存在, 尽管有学者提出了一些理论见解并在分子调节机制研究方面取得了一些进展^[5], 但目前仍存在许多不清楚的问题。一个复杂的基因网络可能调控着乳脂合成和分泌^[6], 但作用模式仍不明确^[7]。因此, 探索牛奶乳脂合成规律及其调控机制为国际反刍动物营养学科所关注。近年我国在这方面取得了长足进展^[8-12]。牛乳脂的主要成分是甘油三酯 (triacylglycerol, TAG), 占乳脂总量的 95%~98%, 余下的包括磷脂、胆固醇、二酰甘油、单酰甘油、

游离脂肪酸等。反刍动物合成甘油三酯的脂肪酸和甘油主要有细胞内合成和胞外摄取两种来源^[13], 这两个过程受到乳腺细胞内外营养因素和信号转导通路的调控, 其中哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路起着重要的作用。

1 mTOR信号通路的功能及与营养物质代谢的关系

1.1 mTOR信号通路的功能

mTOR 蛋白激酶属于磷脂酰肌醇激酶相关激

收稿日期: 2015-03-10; 修回日期: 2015-03-29

基金项目: 国家自然科学基金项目(31360561)

*通信作者: E-mail: lswzg@imu.edu.cn

酶 (phosphatidylinositol kinase-related kinase, PIKK) 超家族, 作为丝氨酸/苏氨酸激酶而起作用。mTOR 与其他蛋白结合在细胞内形成两个复合体, 即 mTORC1 和 mTORC2, 其中 mTORC1 对特异性抑制剂雷帕霉素敏感, 而 mTORC2 不敏感。mTORC1/2 信号通路的基本功能是感受营养状况, 进而调控细胞生长, 被认为是细胞生长代谢的中心协调器^[14-15], 在感受营养状态与维持物质代谢平衡^[16]、能量平衡及生理状态稳定中发挥关键作用^[17-18]。近年的研究已将 mTORC1 与干细胞、胚胎及幼体发育与生长、进食、营养与肥胖及衰老与寿命等动物生理和病理过程联系在一起, mTOR 蛋白激酶作为在进化上保守的协调器调节着基本的生物加工过程, 这种功能在真核细胞中是高度保守的。

1.2 mTOR信号通路与营养物质代谢

目前, 在 mTORC1 信号通路的研究中, 寻找细胞内营养分子的感受器及与 mTOR 的关系是一个新的热点, 而在这个过程中营养物质信号与 mTORC1 的关系备受关注并有了一些重要的发现。Duvet 等^[15]发现 mTORC1 与糖酵解、磷酸戊糖途径及脂合成途径中相关酶基因的表达密切相关, mTORC1 的激活为这些代谢途径活化所需要。关于 mTOR 信号通路与脂质代谢的关系, 过去大部分研究集中于非反刍动物和各类细胞模型, 最近我国学者报道了 mTOR 对奶牛乳腺发育、乳腺上皮细胞增殖和乳脂合成具有调控作用^[9-12]。在主要营养素中, 对 mTORC1 与氨基酸、葡萄糖之间的联系研究得较为深入^[16,19-20], 但与脂肪酸之间的联系尚不清楚^[16], 相关研究主要是结合能量代谢和肥胖疾病的研究而开展的。过去几年的研究使得 mTOR 在脂肪合成中的作用逐渐显现出来, 它可以通过不同的机制调控脂肪的合成^[21], 但具体的分子机制并不清楚。

2 mTOR信号通路在乳脂合成中的作用

乳脂含量对乳品品质至关重要, 在乳腺细胞乳脂合成过程中, 对与合成相关的基因表达的研究具有重要意义。过去几年中对牛奶品质相关基因转录表达谱的研究已有相关报道^[6,22], 力图通过高通量数据发现和牛乳脂合成相关的调节基因, 针对相关基因转录调控因子的研究取得了较好的成果^[23-24], 为探明乳脂合成相关基因的表达调控机制提供了依据。

2.1 对脂质合成基因表达相关转录因子SREBPs和PPARs的调控作用

SREBPs (sterol regulatory element binding protein)

和 PPARs (peroxisome proliferator-activated receptor) 是与脂质合成基因表达相关的两个重要的转录因子。哺乳动物有两个 SREBP 基因——SREBP1 和 SREBP2。SREBPs 在内质网合成, 然后转移到高尔基体加工成活性形式 n-SREBP, 调控脂肪酸从头合成和胆固醇代谢, 胰岛素可以激活这个加工过程, 促进 n-SREBP 的形成和入核。mTORC1 可以在转录及翻译后修饰等多个水平上激活 SREBP^[25-26]。mTOR 信号通路正向调控 SREBP 的加工过程^[27]。PPARs 是一组核受体蛋白, 在大分子代谢中有重要作用, 具有 α 、 β/δ 和 γ 三种类型, 其中 PPAR γ 的作用研究较为深入, 是脂肪合成的关键调节因子, 可以被胰岛素激活, 进而促进脂肪合成^[28]。mTOR 信号通路在这个过程中可能起着整合各类信号, 进而调控脂质合成的作用^[29]。牛乳腺上皮细胞中过表达 SREBP1 可以提高脂肪酸合成、脂肪形成和甘油三酯的分泌, 沉默该基因则具有相反的效果; 使用硬脂酸处理细胞可以增加 SREBP1 和 p-mTOR 的表达及脂滴的形成^[10]。用 mTOR 特异性抑制剂雷帕霉素处理牛乳腺上皮细胞则可下调 SREBP1 的表达^[11], 过表达 mTOR 上游负调节因子 PTEN (phosphatase and tensin homolog) 同样可以抑制 SREBP1 和 PPAR γ 的表达^[12]。这些结果预示, mTOR 信号通路具有调控转录因子 SREBPs 和 PPARs 活性的功能, 进而实现对乳脂合成的调节。

2.2 在脂肪酸从头合成中的作用

反刍动物合成甘油三酯的脂肪酸主要有两个来源——中短链脂肪酸 (C4~C14 脂肪酸) 和大约一半的 C16 脂肪酸是乳腺上皮细胞以乙酰辅酶 A 为原料从头合成, 其余 50% 的 C16 和 C18 以上的长链脂肪酸全部是由乳腺上皮细胞从血液中吸收。在脂肪酸的从头合成过程中, 乙酰辅酶羧化酶 (acetyl-CoA carboxylase, ACC) 催化丙二酸单酰辅酶 A 的生成, 是游离脂肪酸合成的限速酶; 脂肪酸合成酶 (fatty acid synthetase, FAS) 催化乙酰 CoA 和丙二酸单酰 CoA 合成软脂酸 (16:0), 对脂肪合成具有重要意义; 硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 (stearoyl-CoA desaturase, SCD) 是合成单不饱和脂肪酸的限速酶, 这些关键酶基因在荷斯坦奶牛泌乳期都呈现高表达, 并驱动脂肪酸从头合成过程^[6]。雷帕霉素处理牛乳腺上皮细胞可引起 G₁/S 期阻滞和甘油三酯的分泌减少; 另一方面, 蛋氨酸处理细胞则可激活 mTOR 信号通路, 并上调 ACC、FAS、SCD 的表达和甘油三酯的分泌^[11]。最近, 在体外培养的牛乳腺上皮细胞培

养体系中添加中短链脂肪酸对脂肪酸合成相关酶表达影响取得了较好的成果。实验表明,添加乙酸钠、丁酸钠或 β -羟丁酸钠能提高 ACC 和 FAS 的表达及甘油三酯的分泌^[30-31],同时也提高了 mTOR 的表达^[31],而添加辛酸钠则抑制 ACC、FAS 和 SCD 的表达^[32]。对泌乳期的荷斯坦奶牛的对比研究表明,高乳品质组与低乳品质组相比,ACC 活性差异不显著,而 FAS 和 SCD 在高乳品质组的活性显著高于低乳品质组^[33]。从上述对奶牛乳腺上皮细胞和个体的研究可以看出, mTOR 对脂肪酸从头合成中的几个关键酶的表达及活性具有调控作用,但是中短链脂肪酸是否能激活 mTOR 信号通路进而调控脂合成相关酶的表达还有待深入研究。

2.3 在长链脂肪酸摄取和转运中的作用

在外源脂肪酸摄取、转运过程中,分化抗原 36 (CD36) 是外源脂肪酸的受体和内转蛋白,脂肪酸结合蛋白 (fatty acid binding proteins, FABPs) 则是负责细胞内的转运,两者在长链脂肪酸的摄取和转运中发挥着重要作用。

CD36, 又称为糖蛋白 IIIb/IV 或 FAT, 是一个高度糖基化的二次跨膜蛋白,人 CD36 的相对分子质量为 $7.5 \times 10^4 \sim 8.8 \times 10^4$, 由 472 个氨基酸残基组成。CD36 在长链脂肪酸摄取中的作用发现于 1993 年, 同年被鉴定为低密度脂蛋白的受体。作为膜受体的 CD36 具有许多配体, 如长链脂肪酸、脂蛋白及糖蛋白等, 在各种组织细胞中广泛表达。对人和鼠的研究表明, CD36 在外源脂肪酸的摄取中发挥着重要的作用^[34]。近年的研究表明, 除了作为长链脂肪酸的膜转运器功能外, CD36 作为受体促进细胞内酯化的作用可能更为重要, CD36 通过提高细胞内酯化效率, 而不是通过强化转运用来加强细胞外脂肪酸的摄取^[35]。CD36 可能诱发了偶联的细胞信号转导过程, 促进脂肪酸的酯化。最近的研究发现, mTORC1 介导小鼠肝组织中 CD36 的表达^[36], 其特异性抑制剂雷帕霉素可以抑制小鼠肝组织^[37] 和人脂肪组织 CD36 的表达和脂肪积累^[38]。同时, mTORC2 介导小鼠组织对脂肪酸的摄取和 CD36 由胞质定位到细胞膜表面^[39]。这些结果预示, 在动物肝和脂肪组织中 mTOR 信号通路可以调控 CD36 的表达和细胞膜定位。目前, 乳腺组织或细胞中 CD36 与 mTOR 的关系尚不清楚。

FABPs 作为胞质内脂肪酸结合蛋白家族, 与长链脂肪酸 (C16~C20) 具有较高的亲和力。目前哺乳动物中已发现 10 种 FABPs, 包括 FABP1~9

和 FABP12, 而 FABP10 和 11 还未在哺乳动物中发现^[40]。FABPs 是一个进化上高度保守的相对分子质量为 $1.4 \times 10^4 \sim 1.5 \times 10^4$ 的蛋白质^[41], 其基因表达表现出组织特异性^[42]。已经证明牛乳腺上皮细胞中 FABP3 的表达是由于 SREBP1 的转录后沉默而降低^[24], 预示 FABP3 可能是 SREBP1 的靶基因。Bionaz 和 Looor^[6] 发现 FABP3 在牛哺乳期乳腺组织中高表达并驱动乳脂合成; 中国荷斯坦奶牛中 FABP3 在高品质乳组的表达高于低品质组, 影响乳脂含量^[33]。这些研究结果都表明, FABP3 在乳脂合成中发挥着重要的作用。

2.4 在脂肪酸酯化和甘油三酯合成中的作用

在乳腺细胞脂肪酸酯化和甘油三酯合成过程中, 甘油-3-磷酸酰基转移酶 (glycerol-3-phosphate acyltransferase, GPAT)、磷酸甘油酰基转移酶 6 (1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 6, AGPAT6)、二酰甘油酯转移酶 1 (diacylglycerol acyltransferase 1, DGAT1) 和磷脂酸磷酸酯酶 1 (Lipin 1, LPIN1) 等参与催化, 是甘油三酯合成的关键酶。这些关键酶基因在荷斯坦奶牛泌乳期都呈现高表达并影响乳脂合成和分泌^[6]。GPAT 催化甘油三磷酸 (glycerol-3-phosphate) 酰化形成溶血磷脂酸 (lysophosphatidic acid, LPA), LPA 进一步由 AGPAT 酰化形成磷脂酸 (phosphatidic acid, PA), PA 再由 Lipin 水解形成甘油二酯 (diacylglycerol, DAG), DAG 则由 DGAT 酯化, 最终形成甘油三酯 (triacylglycerol, TAG)。在这些关键酶中, mTOR 与 Lipin1 的关系研究得较为深入。已证明 mTORC1 在 Lipin1 磷酸化过程中发挥关键作用并影响其亚细胞定位^[43], 可以促进 Lipin1 入核进而调控 SREBP 的功能, 构成了 mTOR/Lipin1/SREBP 通路^[44]; GPAT 的表达可受胰岛素信号刺激而提高, 在甘油三酯高合成率组织中表现出高表达和高活性, 但 GPAT 催化甘油脂类合成过程中的中间产物又可以抑制 mTORC2 的活性, 引起胰岛素耐受^[45]; 向培养液中添加乙酸钠可以提高牛乳腺上皮细胞中 mTOR 和 DGAT 的表达^[31]。同时, TAG 合成所需的 α -磷酸甘油 (α -glycerolphosphate) 主要由糖分解产生的磷酸二羟丙酮还原生成, 而 mTOR 信号通路可以促进糖酵解过程^[20]。另一方面, 奶牛乳腺中 AGPAT6 基因表达可影响乳脂含量^[33]。添加硬脂酸、油酸、亚油酸和亚麻酸等 C18 脂肪酸则可以增加甘油三酯的分泌^[46], 但与 mTOR 的关系还不清楚。2014 年, 李文清等^[47] 研究表明, 奶牛乳腺上皮细胞中 bta-

microRNA-145 对 mTOR 信号通路具有一定的调节作用, 预示 miRNA 通过对 mTOR 信号通路的调控参与脂类代谢。事实上, miRNA 可以在脂肪酸生成和甘油三酯合成等多个层面参与脂类代谢, 这方面已有相关的综述^[48]。mTOR 信号通路可能与脂肪酸酯化和甘油三酯合成中的关键酶基因表达相关联, 同时通过对糖酵解途径的调节增加 α -磷酸甘油含量, 调控甘油三酯的合成。

反刍动物乳腺上皮细胞脂肪酸从头合成、摄取和酯化合成甘油三酯的代谢过程涉及相关信号转导通路和基因表达, miRNA 在这一过程中也发挥着重要的作用, 存在一个整合代谢相关基因功能的网络调控系统。

3 小结

蛋白质和脂肪含量是影响牛奶品质的两个重要因素, 乳腺上皮细胞合成蛋白质和脂肪受到诸多因素的影响, 营养是重要因素之一。细胞内外营养因子信号会刺激细胞增殖、调控与乳蛋白和乳脂肪合成相关基因的表达, 促进合成, 存在一个整合代谢与调控网络体系。过去近 20 年的研究已证明, mTOR 信号通路基本功能是感受营养状况, 介导营养因子信号转导, 调控细胞的生理过程, 与蛋白质合成密切相关, 但与脂代谢的关系并不明确。近年的研究表明, mTOR 信号通路在细胞代谢中起着关键的作用, 可以通过各种途径调控脂质合成过程, 但调控的分子机制并不清楚, 还有许多重要的问题需要解决, 如 mTORC1 如何实现对两个调控脂质合成基因表达的转录因子 SREBPs 和 PPARs 的活性, 以及亚细胞定位的精确调节; 如何通过对这两个转录因子的调控实现对脂质合成相关基因表达的调控; 乳腺上皮细胞中脂肪酸从头合成和长链脂肪酸的转运、摄取和酯化过程中的关键酶基因的表达与 mTOR 的关系及 miRNA 的参与等。对上述问题的进一步研究将有助于深入了解 mTOR 信号通路在乳脂合成中的调控作用和机制, 可为全面理解饲料组成和营养因素对乳腺上皮细胞乳脂合成的影响及机制、提高牛奶品质提供有效手段。

[参 考 文 献]

- [1] 崔海, 王加启, 李发弟, 等. 饲料添加不同碳链长度脂肪酸对泌乳奶牛生产性能和乳脂肪酸组成的影响. 动物营养学报, 2011, 23: 1116-22
- [2] 刘仕军, 卜登攀, 王加启, 等. 日粮添加 LA 和 DHA 对乳脂脂肪酸含量及比值的影响. 动物营养学报, 2008, 20: 515-21
- [3] GB 19301-2010 食品安全国家标准 生乳[S]
- [4] 王加启. 建议我国实施优质乳工程. 中国畜牧兽医, 2013, 40: 1-8
- [5] 赵劭, 卜登攀, 张养东, 等. 奶牛乳脂降低综合征理论及其分子调节机制. 动物营养学报, 2014, 26: 287-94
- [6] Bionaz M, Looor JJ. Gene networks driving bovine milk fat synthesis during the lactation cycle. BMC Genomics, 2008, 9: 366-8
- [7] 王加启. 牛奶乳脂肪和乳蛋白的合成与调控机理. 饲料与畜牧, 2011, 2: 8-14
- [8] Nan X, Bu D, Li X, et al. Ratio of lysine to methionine alters expression of genes involved in milk protein transcription and translation and mTOR phosphorylation in bovine mammary cells. Physiol Genomics, 2014, 4: 268-75
- [9] Wang L, Lin Y, Bian Y, et al. Leucyl-tRNA synthetase regulates lactation and cell proliferation via mTOR signaling in dairy cow mammary epithelial cells. Int J Mol Sci, 2014, 15: 5952-69
- [10] Li N, Zhao F, Wei CJ, et al. Function of SREBP1 in the milk fat synthesis of dairy cow mammary epithelial Cells. Int J Mol Sci, 2014, 15: 16998-7013
- [11] Zhang X, Zhao F, Si Y, et al. GSK3 β regulates milk synthesis in and proliferation of dairy cow mammary epithelial cells via the mTOR/S6K1 signaling pathway. Molecules, 2014, 19: 9435-52
- [12] Wang ZR, Hou XM, Qu B, et al. Pten regulates development and lactation in the mammary glands of dairy cows. PLoS One, 2014, 9: e102118
- [13] 冯仰廉. 反刍动物营养学[M]. 北京: 科学出版社, 2004
- [14] Stephan W, Robbie L, Michael NH. TOR signaling in growth and metabolism. Cell, 2006, 124: 471-84
- [15] Düvel K, Yecies JL, Menon S, et al. Activation of a metabolic gene regulatory network downstream of mTOR complex 1. Mol Cell, 2010, 39: 171-83
- [16] André C, Cota D. Coupling nutrient sensing to metabolic homeostasis: the role of the mammalian target of rapamycin complex 1 pathway. Proc Nutr Soc, 2012, 71: 502-10
- [17] Roa J, Tena-sempere M. Connecting metabolism and reproduction: Roles of central energy sensors and key molecular mediators. Mol Cell Endocrinol, 2014, 397: 4-14
- [18] Haissaguerre M, Saucisse N, Cota D. Influence of mTOR in energy and metabolic homeostasis. Mol Cell Endocrinol, 2014, 397: 67-77
- [19] Benjamin D, Hall MN. mTORC1: turning off is just as important as turning on. Cell, 2014, 156: 627-8
- [20] Cheng SC, Quintin J, Cramer RA, et al. mTOR-and HIF-1 α -mediated aerobic glycolysis as metabolic basis for trained immunity. Science, 2014, 345: 1250684
- [21] Laplante M, Sabatini DM. An emerging role of mTOR in lipid biosynthesis. Curr Biol, 2009, 19: 1046-52
- [22] Wickramasinghe S, Rincon G, Islas-trejo A, et al. Transcriptional profiling of bovine milk using RNA sequencing. BMC Genomics, 2012, 13: 45-8

- [23] Mcfadden JW, Corl BA. Activation of AMP-activated protein kinase (AMPK) inhibits fatty acid synthesis in bovine mammary epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 390: 388-93
- [24] Ma L, Corl BA. Transcriptional regulation of lipid synthesis in bovine mammary epithelial cells by sterol regulatory element binding protein-1. *J Dairy Sci*, 2012, 95: 3743-55
- [25] Lewis CA, Griffiths B, Santos CR, et al. Regulation of the SREBP transcription factors by mTORC1. *Biochem Soc Trans*, 2011, 39: 495-9
- [26] Bakan I, Laplante M. Connecting mTORC1 signaling to SREBP-1 activation. *Curr Opin Lipidol*, 2012, 23: 226-34
- [27] Apodaca G, Brown WJ. Membrane traffic research: challenges for the next decade. *Front Cell Dev Biol*, 2014, 2: 52
- [28] Janesick A, Blumberg B. Minireview: PPAR γ as the target of obesogens. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2011, 127: 4-8
- [29] Soliman GA. The integral role of mTOR in lipid metabolism. *Cell Cycle*, 2011, 10: 861-2
- [30] 孔庆洋, 林叶, 李庆章, 等. 乙酸钠和丁酸钠对奶牛乳腺脂肪酸合成相关基因的影响. *中国乳品工业*, 2012, 3: 15-7
- [31] 塔娜, 李红磊, 侯先志, 等. 乙酸钠和 β -羟丁酸钠对奶牛乳腺上皮细胞乳脂和乳蛋白合成相关基因表达的影响. *动物营养学报*, 2014, 26: 1527-34
- [32] 刘莉莉, 曹玲, 李慧玲, 等. 辛酸钠对奶牛乳腺上皮细胞脂肪酸合成相关酶表达的影响. *河南农业科学*, 2014, 43: 160-3
- [33] 张娜, 王小艳, 李庆章, 等. 奶牛乳腺中调控乳脂合成关键基因表达分析. *东北农业大学学报*, 2014, 45: 84-90
- [34] Abumrad NA, Davidson NO. Role of the gut in lipid homeostasis. *Physiol Rev*, 2012, 92: 1061-85
- [35] Xu S, Jay A, Brunaldi K, et al. CD36 enhances fatty acid uptake by increasing the rate of intracellular esterification but not transport across the plasma membrane. *Biochemistry*, 2013, 52: 7254-61
- [36] Wang C, Hu L, Zhao L, et al. Inflammatory stress increases hepatic CD36 translational efficiency via activation of the mTOR signalling pathway. *PLoS One*, 2014, 9: e103071
- [37] Wang C, Yan Y, Hu L, et al. Rapamycin-mediated CD36 translational suppression contributes to alleviation of hepatic steatosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 447: 57-63
- [38] Pereira MJ, Palming J, Rizell M, et al. The immunosuppressive agents rapamycin, cyclosporin A and tacrolimus increase lipolysis, inhibit lipid storage and alter expression of genes involved in lipid metabolism in human adipose tissue. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 365: 260-9
- [39] Khalifeh-soltani A, Mckleroy W, Sakuma S, et al. Mfge8 promotes obesity by mediating the uptake of dietary fats and serum fatty acids. *Nat Med*, 2014, 20: 175-83
- [40] Yamamoto T, Yamamoto A, Watanabe M, et al. Classification of FABP isoforms and tissues based on quantitative evaluation of transcript levels of these isoforms in various rat tissues. *Biotechnol Lett*, 2009, 31: 1695-701
- [41] Smathers RL, Petersen DR. The human fatty acid-binding protein family: evolutionary divergences and functions. *Hum Genomics*, 2011, 5: 170-91
- [42] Storch J, Thumser AE. Tissue-specific functions in the fatty acid-binding protein family. *J Biol Chem*, 2010, 285: 32679-83
- [43] Eaton JM, Mullins GR, Brindley DN, et al. Phosphorylation of lipin 1 and charge on the phosphatidic acid head group control its phosphatidic acid phosphatase activity and membrane association. *J Biol Chem*, 2013, 288: 9933-45
- [44] Peterson TR, Sengupta SS, Harris TE, et al. mTOR complex 1 regulates lipin 1 localization to control the SREBP pathway. *Cell*, 2011, 146: 408-20
- [45] Zhang C, Wendel AA, Keogh MR, et al. Glycerolipid signals alter mTOR complex 2 (mTORC2) to diminish insulin signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 1667-72
- [46] 崔瑞莲, 王加启, 卜登攀, 等. 不同十八碳脂肪酸对奶牛乳腺上皮细胞增殖及甘油三酯合成的影响. *畜牧兽医学报*, 2012, 43: 1064-70
- [47] 李文清, 王加启, 南雪梅, 等. bta-microRNA-145对胰岛素样生长因子1受体-磷脂酰肌醇3激酶-蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路相关基因表达的影响及其潜在靶标的揭示. *动物营养学报*, 2014, 26: 2736-44
- [48] 南雪梅, 王加启, 陈海燕, 等. MicroRNAs与脂类代谢. *生物化学与生物物理进展*, 2013, 40: 118-29