

DOI: 10.13376/j.cbls/2019128

文章编号: 1004-0374(2019)10-1041-06

AMPK对黄体脂滴代谢与类固醇激素产生的调节作用

张陈珊, 张正红, 张 红, 王正朝*

(福建师范大学生命科学学院, 福建省发育与神经生物学重点实验室, 福州 350007)

摘 要: 黄体是卵巢重要的内分泌组织, 含有丰富的脂滴, 储存大量的胆固醇酯与甘油三酯, 并参与卵巢功能调节。细胞质中的脂滴可作为细胞信号平台, 与其他细胞器发生互作, 同时参与控制细胞新陈代谢。促黄体素 LH 可以通过激活 cAMP 和 PKA 信号通路促进脂滴中水解胆固醇酯的激素敏感性脂肪酶 (HSL) 的磷酸化与激活, 为类固醇激素生成提供胆固醇, 为线粒体产生能量提供脂肪酸。能量传感器 AMPK 可以通过破坏代谢途径来抑制类固醇激素生成, 如线粒体需要的胆固醇或类固醇激素生成所需的基因表达。另外, 自噬也通过清除受损细胞器以及在饥饿时为细胞提供必需营养的方式参与调节细胞的代谢平衡, 而影响 AMPK 活性与脂滴平衡的信号通路可以调控黄体细胞的自噬。由此可见, 多个信号通路集中于黄体脂滴, 参与调节类固醇激素生成和脂滴代谢。因此, 进一步了解黄体细胞代谢通路是深入理解黄体功能与寿命调控机制的基础。

关键词: AMPK; 脂滴代谢; 类固醇激素生成; 自噬; 黄体

中图分类号: Q52; Q814; R589 **文献标志码:** A

Regulatory effects of AMPK signaling on the metabolism of lipid droplets and the production of steroid hormones in the corpus luteum

ZHANG Chen-Shan, ZHANG Zheng-Hong, ZHANG Hong, WANG Zheng-Chao*

(Provincial Key Laboratory for Developmental Biology and Neurosciences,
College of Life Sciences, Fujian Normal University, Fuzhou 350007, China)

Abstract: The corpus luteum is an important endocrine tissue in the ovary, which has abundant lipid droplets with cholesteryl esters and triglycerides and participates in the regulation of ovarian functions. The cytoplasmic lipid droplets can serve as a cell signaling platform for interactions with other organelles, and also regulate the cellular metabolism. LH can stimulate the phosphorylation and activation of hormone-sensitive lipase (HSL), an enzyme that hydrolyzes cholesteryl esters stored in lipid droplets through the activation of the cAMP and the protein kinase A (PKA) signaling pathway to provide cholesterol for steroidogenesis and fatty acids for utilization by mitochondria for energy production. The energy sensor AMP-activated protein kinase (AMPK) can inhibit steroidogenesis by interrupting metabolic pathways, such as the cholesterol supply for mitochondria and the gene expression for steroidogenesis. In additionally, the autophagy in luteal cells also regulates the metabolic balance of the cell by eliminating damaged organelles and providing cells with essential nutrients during starvation, which is regulated by signaling pathways that impact AMPK activity and lipid droplet homeostasis. Together, a number of signaling pathways converge on luteal lipid droplets to regulate steroidogenesis and metabolism. Therefore, research on metabolic pathways in luteal cells is fundamental to further understanding the mechanism that controls the function and lifespan of the corpus luteum.

Key words: AMP-activated protein kinase; lipid droplet metabolism; steroidogenesis; autophagy; corpus luteum

收稿日期: 2019-05-15; 修回日期: 2019-05-28

基金项目: 福建省自然科学基金项目(2017J01626, 2018J01722); 福建省教育厅科技项目(JZ160426); 福建师范大学教改项目(Y201809, P201801016); 大学生创新训练计划项目(CXXL2019268, CXXL2019274)

*通信作者: E-mail: zcwang@fjnu.edu.cn

在哺乳动物中,黄体是卵巢重要的内分泌组织,并参与卵巢功能调节与早期妊娠建立。黄体形成及其退化的分子调控机制一直是生殖领域的重要研究课题之一,但许多研究都集中于基因表达与蛋白质活性的变化^[1-13]。而代谢组学、脂组学和蛋白质组学等新技术的应用,重新引起了人们对细胞代谢如何调控类固醇激素生成的兴趣,如进一步了解在黄体生命周期中脂质是如何被储存与利用的。黄体发育的一个显著特征是细胞质出现脂滴,其被磷脂单层包裹,具有胆固醇酯和甘油三酯组成的中性脂质核心^[1-4]。在脂肪细胞与脂肪细胞前体中,脂滴在能量保护与平衡中的关键作用被广泛研究,但在所有类型的细胞中都能观察到脂滴,从原核细胞到肝细胞、心肌细胞、巨噬细胞和类固醇激素分泌细胞^[14-16]。在这些细胞中,环境脂质过多可导致脂滴沉积,所以脂滴被认为是病理性应激的标志,如动脉粥样硬化中看到的泡沫巨噬细胞^[14-16]。然而,脂滴在卵泡和黄体等类固醇激素生成组织中的形成与存在是非病理性的,也是生成类固醇激素的正常卵巢细胞所必需的。因此,本文从能量传感器 AMPK (AMP-activated protein kinase,腺苷酸活化蛋白激酶)入手,阐明 AMPK 对黄体脂滴代谢与类固醇激素生成的调节作用,从而进一步了解黄体细胞脂滴相关的代谢通路,并深入理解调控黄体功能与寿命的分子机制。

1 黄体脂滴代谢

细胞内脂滴含有甘油三酯和类固醇酯,可作为能量底物的储备或为细胞膜生物合成以及类固醇激素合成提供必需的胆固醇,还可以保护细胞免受脂毒性的影响,是机体正常代谢与疾病发生的重要调节因子^[14-15]。了解脂滴大小与活性的关键是看有没有脂滴包被蛋白(perilipin, PLIN)的存在。PLIN 家族不仅构成了脂滴的外壳,而且组织了脂代谢的酶与转运蛋白中心。PLIN 家族由 PLIN-1、PLIN-2、PLIN-3、PLIN-4 和 PLIN-5 组成,其中 PLIN-1 和 PLIN-4 在白色脂肪中高表达,PLIN-2 在肝脏中高表达,而 PLIN-5 在心脏和棕色脂肪等氧化组织中高表达^[14-15]。敲除 *PLIN-1* 的小鼠脂肪组织明显减少,脂类分解和 β -氧化显著增加。敲除 *PLIN-2* 的小鼠对高脂食物诱导的肥胖具有抵抗作用,但 *PLIN-3* 可以补偿这些小鼠中 *PLIN-2* 的缺失^[17]。PLIN-4 失活可抑制 PLIN-5 表达,并减少小鼠心肌中脂质的累积^[18]。由此可见,在特定细胞中 PLIN 蛋白水平可

以调节靶组织的脂多糖。因此,PLIN 在黄体脂滴代谢和类固醇激素生成中可能就有重要的调节作用。

HSL (hormone-sensitive triglyceride lipase, 激素敏感脂肪酶)是调节脂肪细胞中脂质储存的关键酶,儿茶酚胺刺激可诱导其定位于脂滴^[16,19]。脂肪组织中脂类分解调节机制表明 PLIN-1 包被脂滴并作为脂类分解的支架。在基础条件下,PLIN-1 可阻止脂肪细胞甘油三酯脂肪酶(adipose triglyceride lipase, ATGL)和 HSL 与脂滴接触,是脂滴中脂肪水解的屏障;但在肾上腺素刺激条件下,cAMP (cyclic adenosine monophosphate,环磷酸腺苷)/PKA (protein kinase A, 蛋白激酶 A)信号通路被激活,PLIN-1 和 HSL 被磷酸化,导致 HSL 从细胞质转移到脂滴^[16,19]。HSL 磷酸化促进了其与脂滴及脂质底物的联系,使脂质得以水解。PKA 对 HSL 的磷酸化作用发生在多个位点上,包括丝氨酸-563 和丝氨酸-660,从而促进了其催化活性及其脂滴定位^[16,19]。HSL 磷酸化也发生在非 PKA 作用位点丝氨酸-565,该位点对 HSL 活性起负调控作用^[16,19]。由此可见,在能量系统中激素可激活 PKA,磷酸化 HSL,促进脂类分解,维持能量平衡。

2 类固醇激素产生

在卵巢中,不但有 PLIN 和 HSL 表达,而且 LH (luteinizing hormone, 促黄体素)可以通过 cAMP/PKA 信号通路调节 PLIN 和 HSL 磷酸化,从而水解贮藏在黄体脂滴中的胆固醇酯,生成孕酮合成所需底物^[15-16,19]。敲除 HSL 将导致小鼠肾上腺中类固醇激素合成减少,并抑制睾丸中精子的产生。这些结果表明,HSL 参与肾上腺和性腺类固醇激素合成中胆固醇的利用过程。在小鼠睾丸间质细胞中,PKA 通路的激活诱导了 HSL 的表达及其丝氨酸-563 和丝氨酸-660 的磷酸化,而抑制 HSL 活性也将抑制 cAMP 诱导的孕酮合成,并导致胆固醇酯水平升高^[15-16,19]。在大鼠肾上腺中,ACTH (adrenocorticotrophic hormone, 促肾上腺皮质激素)处理可诱导 StAR (steroidogenic acute regulatory protein, 类固醇激素合成急性调节蛋白)和 HSL 之间相互作用,而且共表达 StAR 和 HSL 可导致 HSL 活性和线粒体胆固醇含量均升高。这些结果表明,生成和运输胆固醇的蛋白可能共定位于脂滴与线粒体。此外,牛黄体细胞中线粒体与脂滴密切相关,表明它们可能发生互作并参与类固醇激素合成。尽管 HSL 在类固醇激素合成中起重要作用,但几乎没有关于脂滴与卵

巢类固醇激素合成之间关系的报道。

虽然脂滴可作为细胞信号平台与其他细胞器互作, 参与代谢调控, 但很少有研究描述脂滴的蛋白质和脂质组成, 对脂滴组成的综合分析才刚刚开始^[15-16,19]。牛和绵羊黄体有大小黄体细胞两种不同的类固醇激素合成细胞, 且具有不同的孕酮合成能力。小黄体细胞比大黄体细胞对 LH 的响应更敏感, 且孕酮合成与分泌能力更强, 脂滴形态学特征也不同。中性脂质与 ATGL 的 BODIPY493/503 染色表明, 小黄体细胞包含大脂滴, 而大黄体细胞有丰富的、分散的小脂滴。在 HEK293 细胞、成纤维细胞和 3T3L1 脂肪细胞中, PLIN-1 的 PKA 依赖性磷酸化作用诱导了脂滴的分散, 表明黄体细胞中脂滴的分散可能与 PKA 活性有关^[15-16,19]。不管是新合成的还是由类固醇酯、甘油三酯或磷脂水解的脂肪酸都是能量产生及脂类合成所必需的, 如参与细胞信号的细胞膜和脂类。尽管它们具有重要的生理作用, 但过量非酯化脂肪酸对细胞功能是有利的。脂肪酸通过 CPT1A (carnitine palmitoyltransferase 1A, 肉毒碱棕榈酰转移酶 I) 被运输到线粒体外膜, 这是脂肪酸氧化过程中的限速步骤。脂肪酸经 1 次 β 氧化后产生 1 分子 acetyl-CoA (acetyl coenzyme A, 乙酰辅酶 A)、1 分子 FADH₂ (reduced form of flavin adenine dinucleotide, 还原型黄素腺嘌呤二核苷酸)、1 分子 NADH (reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide, 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸) 和 1 分子 acyl-CoA (脂酰辅酶 A, 比原先少 2 个碳), 其中 acetyl-CoA 进入 TCA 循环 (tricarboxylic acid cycle, 三羧酸循环) 彻底氧化, 脱下的氢进入呼吸链^[15-16,19-22]。胆固醇酯通过 HSL 水解释放出胆固醇和脂肪酸, 脂肪酸要么被重新酯化后贮存在脂滴或细胞膜中, 要么用于 β -氧化产生乙酰辅酶 A 用于柠檬酸循环。虽然目前对脂肪酸 β -氧化在黄体细胞中所起的作用知之甚少, 但脂肪酸 β -氧化是卵丘卵母细胞复合体代谢及卵母细胞成熟的关键, 如用 L-肉毒碱促进 β -氧化可改善胚胎发育, 而用 CPT1A 抑制剂乙莫克舍抑制脂肪酸 β -氧化将损害卵母细胞成熟与胚胎发育^[16,19-21]。类固醇激素合成组织使用糖酵解来支持类固醇激素合成, 所以, 黄体细胞产生大量孕酮可能也需要脂肪酸 β -氧化为类固醇激素合成提供所需的能量。在基础条件或刺激条件下, 大(小)黄体细胞产生孕酮的能力不同, 其所需要的能量多少以及能量提供方式可能也不同。大黄体细胞中 CPT1A mRNA 的表达比颗粒细胞高 5.6 倍,

而卵泡内膜细胞与小黄体细胞之间 CPT1A mRNA 的表达没有差异^[16,19-21], 表明脂肪酸 β -氧化在大黄体细胞的代谢调控中起重要作用。

3 黄体AMPK通路

AMPK 是细胞新陈代谢的主要调节因子, AMPK 复合体是由 α -催化亚基、 β 和 γ -调节亚基组成的异三聚体, 并在卵泡卵母细胞、颗粒细胞、内膜细胞以及黄体细胞中表达。AMPK 通过 AMP/ATP 或 ADP/ATP 比值升高被激活, 通常在代谢应激影响细胞能量状态时发生, 如干扰 ATP 的产生或加速 ATP 的消耗。AMPK 通过激活替代的分解代谢过程来恢复能量平衡, 产生 ATP, 同时抑制能量消耗过程, 如蛋白质、碳水化合物和脂质生物合成以及细胞生长和增殖^[23-27]。AMPK 通过代谢酶的磷酸化直接发挥作用或通过转录因子的磷酸化间接发挥作用。

3.1 AMPK与类固醇激素

在卵巢细胞中, AMPK 调控代谢的多个方面, 如 AMPK 磷酸化并灭活 ACC (acetyl coenzyme A carboxylase, 乙酰辅酶 A 羧化酶) 与 HMGCR (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, 3-羟基-3-甲基葡聚糖辅酶 A 还原酶), 二者为调控脂肪酸和胆固醇生物合成的关键酶^[23-25]。AMPK 的激活还可以通过磷酸化关键的调节蛋白阻断 mTOR (mammalian target of rapamycin, 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白) 的激活与蛋白质的合成。AMPK 活性增强的另一个直接后果是 HSL 丝氨酸-565 的磷酸化, 最终造成 PKA 无法激活 HSL^[26-27]。相反, 促进 PKA 诱导 HSL 丝氨酸-660 和丝氨酸-563 磷酸化将抑制 AMPK 对 HSL 丝氨酸-565 的磷酸化。类固醇激素合成组织中, 激活 AMPK 将抑制 HSL 介导的胆固醇酯水解, 降低游离胆固醇的释放, 促进类固醇激素的合成^[26-27]。由于 HSL 是脂肪细胞和类固醇激素合成细胞中的关键酶, 使得 AMPK 可以调控类固醇激素合成相关基因表达以及卵巢孕酮合成所需要的胆固醇。

AMPK 激活剂二甲双胍以颗粒细胞分化状态和物种依赖性方式抑制孕酮或雌二醇的分泌。在大鼠和牛颗粒细胞中, 二甲双胍诱导 AMPK 激活, 减少孕酮合成所需关键酶的 mRNA 表达, 如 HSD3B1 (3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1, 3 β 羟类固醇脱氢酶)、CYP11A1 (cytochrome P450 11A1, 细胞色素 P450 成员 11A1) 和 StAR^[28-30]。二甲双胍处

理人颗粒细胞后, StAR 的表达和孕酮的合成被抑制。一般来说, 类固醇激素减少是由于颗粒细胞中类固醇激素合成相关基因转录水平下降所致。另外, 二甲双胍通过 AMPK 介导的 mTOR 信号和蛋白质合成抑制机制损害颗粒细胞和卵泡内膜细胞增殖。在黄体成熟过程中, 不仅 AMPK α -亚基、 β -亚基和 γ -亚基的表达增加, 不同的蛋白激酶 C 异构体与 Ca^{2+} 体内平衡相关基因的表达也增加^[28-30]。成熟黄体孕酮分泌能力最强, 而且具有 PGF_{2 α} 依赖性溶解能力, 其 Ca^{2+} 下游靶蛋白与 AMPK 上游调节因子 CAMKK2 (calcium/calmodulin dependent protein kinase kinase 2, 钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶激酶 2) 的表达显著高于新形成的黄体组织^[31]。二甲双胍处理黄体细胞, AMPK 活性迅速增加, LH 诱导的 mTOR 活性与孕酮分泌明显减少^[28-30], 表明 AMPK 激活剂抑制黄体孕酮合成, 且黄体细胞能量状态是类固醇激素合成的重要调节因子。

3.2 LH抑制AMPK

在脊椎动物中, AMPK α -亚基 C 末端结构域中含一个 50~60 个氨基酸的插入片段, 富含丝氨酸/苏氨酸, 也称为 ST 环。ST 环磷酸化起 AMPK 负调节作用, 该环的末端氨基酸残基紧挨着苏氨酸-172, 且含多个磷酸化调节位点^[23-26]。AMPK α -亚基丝氨酸-485 残基可以被 PKA 或 Akt (protein kinase B, 蛋白激酶 B) 磷酸化, 然后抑制上游激酶 LKB1 (liver kinase B1, 肝激酶 B1) 或 CaMKK2 对 AMPK α -亚基苏氨酸-172 残基的磷酸化^[23-26]。另外, PKA 还可以使丝氨酸-173 残基磷酸化, 其与环内苏氨酸-172 残基相邻, 从而抑制苏氨酸-172 残基磷酸化^[23-26]。在黄体细胞中, LH 处理可以减少 AMPK 苏氨酸-172 残基磷酸化与 AMPK 底物乙酰辅酶 A 羧化酶的磷酸化, 从而迅速抑制 AMPK 活性, 且 LH 处理还促进 AMPK 丝氨酸-485 残基磷酸化, 这与 AMPK 活性的抑制有关^[28,32-33]。

与颗粒细胞相比, 黄体细胞具有包括 HSL 在内的类固醇激素合成机制, 使黄体细胞对 LH 或 cAMP 能做出响应, 且孕酮合成迅速增加。孕酮在 LH 处理后 10~30 min 内分泌增加, 早于 LH 诱导的 StAR 表达增加, 后者通常在 LH 处理 2~4 h 后表达增加。这些变化与 HSL 丝氨酸-565 残基磷酸化减少和 HSL 丝氨酸-563 和 -660 残基磷酸化增加有关^[25-28]。因此, LH 降低 AMPK 活性依赖于 LH/PKA 激活 HSL, 并为细胞中类固醇激素合成提供胆固醇, 可见 PKA 和 AMPK 的互作可以调节 HSL 活性。在

生理条件下, AMPK 活性增加需要 AMPK α -亚基苏氨酸-172 残基磷酸化, 然后才能磷酸化 AMPK 底物 HSL 丝氨酸-565 残基, 降低黄体细胞在响应 LH 脉冲时提供胆固醇的能力。LH 或 PKA 激动剂通过减少 AMPK α -亚基苏氨酸-172 残基磷酸化与增强该亚基丝氨酸-485 残基磷酸化来减弱 AMPK 活性^[28,34-35], 进而抑制 HSL 磷酸化, 使 PKA 可以磷酸化 HSL 丝氨酸-563 和丝氨酸-660 残基, 提高 HSL 活性, 为孕酮合成提供胆固醇^[35]。

3.3 前列腺素PGF_{2 α} (prostaglandin F_{2 α})激活AMPK

PGF_{2 α} 结合并激活 G 蛋白偶联受体、PGF 受体和 PGF_{2 α} 受体 PTGFR, 从而快速激活磷脂酶 C (PLC), 导致细胞质 Ca^{2+} 和 PKC 活性的增加, 有助于激活其他的蛋白激酶级联反应, 如 MAPK^[23-26]。MAPK 可以诱导早期反应基因的表达, 如 FOS、JUN、EGR1 和 ATF3, 这些基因与 PGF_{2 α} 诱导黄体溶解有关, 但是否影响黄体细胞的代谢尚不清楚。PKC、CAMKK2、 Ca^{2+} 体内平衡相关蛋白及 AMPK 在黄体发育过程中特异性表达, 且与黄体溶解的细胞机制有关^[28-31]。由此可见, PGF_{2 α} 可以激活 Ca^{2+} /CAMKK2 通路, 从而促进 AMPK 苏氨酸-172 残基磷酸化与激活。

PGF_{2 α} 不但可以快速促进黄体细胞中 AMPK 苏氨酸-172 残基磷酸化, 而且还可以快速促进黄体细胞中 AMPK 丝氨酸-485 残基磷酸化, 并可以被 CAMKK2 抑制剂 STO-609 所阻断^[31,33-35]。另外, 长时间孵育 STO-609 还可以阻断 PGF_{2 α} 对黄体细胞孕酮合成的抑制作用。AMPK 磷酸化与 AMPK 靶蛋白 ACC 磷酸化耦合, 表明 AMPK 是被 PGF_{2 α} 激活的。PGF_{2 α} 可以靶向 AMPK 上的多个位点, 这与 PGF_{2 α} 可以激活黄体细胞中多种蛋白激酶通路是一致的, 如连接 Ca^{2+} 、PKC、MAPK 和 mTOR 信号的通路^[31,33-35]。尽管需要进一步确定 PGF_{2 α} 是如何调节 AMPK 的, 但药理性激活 AMPK 会破坏黄体细胞孕酮的合成。由于黄体血流、缺氧和炎症调节因子的变化会改变黄体细胞的代谢状态, 激活 AMPK, 从而干扰孕酮合成, 所以需要进一步明确在 PGF_{2 α} 诱导的或正常生理状态下的黄体溶解过程中 AMPK 是否在体内被激活。

4 黄体细胞自噬

自噬在细胞和组织生理中起重要作用, 主要功能是保护细胞免受饥饿, 通过清除受损的细胞器和错误折叠的蛋白质来确保细胞动态平衡, 允许细胞

在营养缺乏时消化其细胞器和大分子来补充营养。一般来说, 自噬可以被氨基酸、生长因子、能量和氧的缺乏所诱导, 且自噬体的形成需要激活大量的蛋白复合体, 如由 mTOR 和 AMPK 调控的信号中间体 Atg1 激酶复合体、自噬体形成所必需的 Vps34 复合体及自噬形成和终止过程所需要的泛素类分子^[36-40]。因此, 成熟自噬体中 LC3II 通常作为自噬的标志蛋白。卵母细胞、颗粒细胞和黄体细胞中发生的自噬常与细胞凋亡相关。敲除卵巢 Atg7 抑制自噬发生, 可导致雌性生殖细胞丢失。Beclin1 通过激活 Vps34 复合体在自噬调节中具有重要作用, 敲除 Beclin1 也导致出生时生殖细胞大量丢失。这些结果表明, 在卵巢发育过程中自噬促进了生殖细胞的存活^[36-40]。闭锁卵泡颗粒细胞中存在自噬体, 且通过分析颗粒细胞 LC3II 水平发现, 激活 AKT/mTOR 信号通路可以抑制自噬。在黄体细胞中, 自噬是否通过促进细胞存活来抑制细胞死亡, 这一作用方式目前仍不清楚。在大鼠黄体后期, 自噬与黄体细胞凋亡密切相关, 且用 PGF_{2α} 处理大鼠黄体细胞可导致自噬体增加, LC3II 蛋白水平升高, 并促进黄体细胞凋亡, 表明自噬可能与黄体细胞死亡有关^[3-9]。虽然 PGF_{2α} 促进了大鼠黄体细胞中 ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2, 细胞外信号调节激酶) 和 mTOR 的活性, 但抑制 ERK1/2 信号阻断自噬呈 PI3K/Akt/mTOR 非依赖性方式。因此, 仍需深入研究体内自噬发生的过程, 确定 PGF_{2α} 对 AMPK 的激活是否以某种方式与黄体自噬有关。

卵巢颗粒细胞靶向性缺失 Beclin1 对卵巢排卵、胚胎植入及妊娠早期孕酮水平都没有影响, 但到黄体中后期小鼠孕酮合成减少, 并导致早产, 且可被外源性孕酮处理逆转^[3-9]。与对照组相比, 缺失 Beclin1 的卵巢中脂滴数量减少且线粒体更小, 这些改变对黄体孕酮合成非常重要。转录因子 ATF3 可与 Beclin1 启动子的 ATF/cAMP 反应元件结合, 并通过 Beclin1 依赖性方式调节自噬。由于 PGF_{2α} 可以快速增加黄体细胞中 MAPK 的活性与 ATF3 的表达, 所以 Beclin1 的表达与活性可能直接影响黄体溶解过程中的自噬水平^[3-9]。另外, Beclin1 可直接与 Bcl2 家族蛋白互作, 对自噬起负调控的作用。除 Bcl2 家族外, VDAC (voltage dependent anion channel, 电压依赖性阴离子通道) 家族也参与了卵巢凋亡和自噬调控。值得关注的是, 自噬与脂滴关系密切, 其中 LC3、ATG2、ATG7 和一些 VDAC 蛋白在脂滴的形成和功能发挥中具有重要作用, 表明与自噬

相关的活动也影响了卵巢脂滴的形成和功能。

5 总结与展望

在哺乳动物中, 黄体细胞的代谢过程受到促黄体因子与溶黄体因子的紧密调控, 其中与脂滴动态平衡、PKA、AMPK 和自噬相关的信号级联反应在类固醇激素合成调控中起非常重要的作用。如何将细胞活动整合到黄体生理周期中仍有待进一步研究。考虑到肥胖、糖尿病、代谢综合征等病理状态可导致脂质累积, 游离脂肪酸升高, 代谢改变, 因此了解黄体中脂滴、糖酵解和 β-氧化的调控机制, 将有助于改善卵巢功能、治疗卵巢功能紊乱和提高生育能力。同时, 深入理解代谢和激素在类固醇激素合成中的相互作用有助于开发不孕症新疗法、预防糖尿病和多囊卵巢综合征等代谢性疾病。

[参 考 文 献]

- [1] Ziecik AJ, Przygodzka E, Jalali BM, et al. Regulation of the porcine corpus luteum during pregnancy. *Reproduction*, 2018, 156: R57-67
- [2] Devoto L, Henriquez S, Kohen P, et al. The significance of estradiol metabolites in human corpus luteum physiology. *Steroids*, 2017, 123: 50-4
- [3] Tang Z, Zhang Z, Huang Y, et al. Expression and contribution of autophagy to the luteal development and function in the pregnant rats. *Int J Clin Exp Med*, 2017, 10: 16095-103
- [4] Tang Z, Huang Y, Zhang Z, et al. Accumulated autophagosomes and excessive apoptosis during the luteal development of pregnant rats. *Int J Clin Exp Pathol*, 2017, 10: 11384-92
- [5] Wu L, Zhang Z, Pan X, et al. Expression and contribution of HIF-1α/VEGF signaling pathway to the luteal development and function of pregnant rats. *Mol Med Rep*, 2015, 12: 7153-9
- [6] Zhang Z, Yu D, Yin D, et al. Activation of PI3K/mTOR signaling pathway contributes to induction of vascular endothelial growth factor by hCG in bovine developing luteal cells. *Anim Reprod Sci*, 2011, 125: 42-8
- [7] Zhang Z, Yin D, Wang Z. Contribution of hypoxia-inducible factor-1α to transcriptional regulation of vascular endothelial growth factor in bovine developing luteal cells. *Anim Sci J*, 2011, 82: 244-50
- [8] Zhang Z, Huang Y, Zhang J, et al. Activation of NF-κB signaling pathway during HCG-induced VEGF expression in luteal cells. *Cell Biol Int*, 2019, 43: 344-9
- [9] 唐宗浩, 张正红, 唐业东, 等. 自噬在哺乳动物卵巢黄体功能维持及其退化过程中的作用. *中国细胞生物学学报*, 2017, 39: 681-6
- [10] 吴艳青, 张正红, 罗倩萍, 等. HIF-1对卵巢黄体发育过程中血管新生的调控作用. *中国细胞生物学学报*, 2012, 34: 1042-8

- [11] 吴艳青, 陈丽云, 黄晓红, 等. HIF-NOS信号通路对哺乳动物卵巢NO依赖性功能的调控作用. *中国生物化学与分子生物学报*, 2012, 28: 297-303
- [12] 罗倩萍, 张正红, 黄晓红, 等. 影响家畜黄体早期发育过程中血管新生的因素分析. *畜牧与兽医*, 2011, 65: 97-9
- [13] 罗倩萍, 张正红, 陈佳洁, 等. VEGF在家畜黄体早期发育过程中对血管生成的调控作用. *家畜生态学报*, 2011, 32: 124-8
- [14] Cerik IK, Wechselberger L, Oberer M. Adipose triglyceride lipase regulation: an overview. *Curr Protein Pept Sci*, 2018, 19: 221-33
- [15] Morales PE, Bucarey JL, Espinosa A. Muscle lipid metabolism: role of lipid droplets and perilipins. *J Diabetes Res*, 2017, 2017: 1789395
- [16] Shen WJ, Azhar S, Kraemer FB. Lipid droplets and steroidogenic cells. *Exp Cell Res*, 2016, 340: 209-14
- [17] McManaman JL, Bales ES, Orlicky DJ, et al. Perilipin-2-null mice are protected against diet-induced obesity, adipose inflammation, and fatty liver disease. *J Lipid Res*, 2011, 54: 1346-59
- [18] Chen W, Chang B, Wu X, et al. Inactivation of Plin4 downregulates Plin5 and reduces cardiac lipid accumulation in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013, 304: E770-9
- [19] Engin A. Fat cell and fatty acid turnover in obesity. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 960: 135-60
- [20] Sayols-Baixeras S, Irvin MR, Arnett DK, et al. Epigenetics of lipid phenotypes. *Curr Cardiovasc Risk Rep*, 2016, 10: 31
- [21] Casals N, Zammit V, Herrero L, et al. Carnitine palmitoyltransferase 1C: from cognition to cancer. *Prog Lipid Res*, 2016, 61: 134-48
- [22] Nakamura MT, Yudell BE, Loor JJ. Regulation of energy metabolism by long-chain fatty acids. *Prog Lipid Res*, 2014, 53: 124-44
- [23] Feng Y, Zhang Y, Xiao H. AMPK and cardiac remodelling. *Sci China Life Sci*, 2018, 61: 14-23
- [24] Ke R, Xu Q, Li C, et al. Mechanisms of AMPK in the maintenance of ATP balance during energy metabolism. *Cell Biol Int*, 2018, 42: 384-92
- [25] Carling D. AMPK signalling in health and disease. *Curr Opin Cell Biol*, 2017, 45: 31-7
- [26] Rider MH. Role of AMP-activated protein kinase in metabolic depression in animals. *J Comp Physiol B*, 2016, 186: 1-16
- [27] Frühbeck G, Méndez-Giménez L, Fernández-Formoso JA, et al. Regulation of adipocyte lipolysis. *Nutr Res Rev*, 2014, 27: 63-93
- [28] Dupont J, Scaramuzzi RJ. Insulin signalling and glucose transport in the ovary and ovarian function during the ovarian cycle. *Biochem J*, 2016, 473: 1483-501
- [29] González-García I, Tena-Sempere M, López M. Estradiol regulation of brown adipose tissue thermogenesis. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1043: 315-35
- [30] Briski KP, Ibrahim BA, Tamrakar P. Energy metabolism and hindbrain AMPK: regulation by estradiol. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 2014, 17: 129-36
- [31] Bowdridge EC, Goravanahally MP, Inskoop EK, et al. Activation of adenosine monophosphate-activated protein kinase is an additional mechanism that participates in mediating inhibitory actions of prostaglandin F2 α in mature, but not developing, bovine corpora lutea. *Biol Reprod*, 2015, 93: 7
- [32] Croze ML, Soulage CO. Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases. *Biochimie*, 2013, 95: 1811-27
- [33] Bilodeau-Goeseels S. Cows are not mice: the role of cyclic AMP, phosphodiesterases, and adenosine monophosphate-activated protein kinase in the maintenance of meiotic arrest in bovine oocytes. *Mol Reprod Dev*, 2011, 78: 734-43
- [34] Bertoldo MJ, Faure M, Dupont J, et al. AMPK: a master energy regulator for gonadal function. *Front Neurosci*, 2015, 9: 235
- [35] Abdou HS, Bergeron F, Tremblay JJ. A cell-autonomous molecular cascade initiated by AMP-activated protein kinase represses steroidogenesis. *Mol Cell Biol*, 2014, 34: 4257-71
- [36] Choi J, Jo M, Lee E, et al. The role of autophagy in corpus luteum regression in the rat. *Biol Reprod*, 2011, 85: 465-72
- [37] Shen M, Cao Y, Jiang Y, et al. Melatonin protects mouse granulosa cells against oxidative damage by inhibiting FOXO1-mediated autophagy: implication of an antioxidant-independent mechanism. *Redox Biol*, 2018, 18: 138-57
- [38] Zhou J, Li C, Yao W, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α -dependent autophagy plays a role in glycolysis switch in mouse granulosa cells. *Biol Reprod*, 2018, 99: 308-18
- [39] Zhou J, Yao W, Li C, et al. Administration of follicle-stimulating hormone induces autophagy via upregulation of HIF-1 α in mouse granulosa cells. *Cell Death Dis*, 2017, 8: e3001
- [40] Shen M, Jiang Y, Guan Z, et al. Protective mechanism of FSH against oxidative damage in mouse ovarian granulosa cells by repressing autophagy. *Autophagy*, 2017, 13: 1364-85