

Progress on Long-chain Lipoyl-CoA Synthases 1,3 in Coronary Heart Disease

Jiabin Song Aiwen Zhang*

Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

Abstract

The long chain fatty acyl-CoA synthetase family (ACSLs) is a crucial enzyme in the fatty acid metabolic pathway and contains five members, ACSL1, 3, 4, 5, and 6. Among them, ACSL1 and ACSL3 are closely related to human coronary heart disease. ACSL1 and ACSL3 form fatty acids with chain length of 12-20 carbon atoms through specific reactions, form acyl coenzyme a, and participate in physiological reactions such as fatty acid oxidation and modification of cell membranes. In addition, ACSL1 and ACSL3 also regulate apoptosis through different signaling pathways and molecular mechanisms. By participating in lipid metabolism and apoptosis, ACSL1 and ACSL3 play an important role in the occurrence and development of coronary heart disease. In this paper, we will discuss the localization distribution, substrate selection, disease and the progress of its related molecular regulation mechanism, and prospect the significance of ACSL1 and ACSL3 research.

Keywords

long chain fatty acyl-CoA synthetase 1; long chain fatty acyl-CoA synthetase 3; fatty acids; coronary heart disease

长链脂酰辅酶 A 合成酶 1、3 在冠心病中的研究进展

宋佳彬 张爱文*

承德医学院附属医院, 中国·河北承德 067000

摘要

长链脂酰辅酶A合成酶家族(ACSLs)是脂肪酸代谢途径中至关重要的酶,包含五个成员,分别为ACSL1、3、4、5和6。其中ACSL1、ACSL3与人体冠状动脉性心脏病息息相关。ACSL1、ACSL3通过特异性反应形成衍生物激活链长为12~20个碳原子的脂肪酸,形成酰基辅酶a,参与脂肪酸氧化、修饰细胞膜等生理反应。另外,ACSL1、ACSL3还通过不同的信号通路和分子机制调控细胞凋亡。通过参与脂质代谢、细胞凋亡进程,ACSL1、ACSL3在冠状动脉性心脏病的发生发展中起着重要作用。论文将从定位分布、底物选择、疾病以及其相关分子调控机制进展等方面进行阐述,并对ACSL1、ACSL3研究的意义进行展望。

关键词

长链脂酰辅酶A合成酶1;长链脂酰辅酶A合成酶3;脂肪酸;冠状动脉性心脏病

1 引言

脂肪酸是人类主要能量储存之一,可作为能量燃料、修饰蛋白质、参与组成膜脂质、脂质介质的前体等。然而外源性脂肪酸和内源性脂肪酸都需要被激活才能进入脂质代谢途径,从惰性状态转变为活性状态来参与能量代谢循环。催化脂肪酸活化第一步的酶是酰基辅酶A合成酶,根据催化脂肪酸的碳链长度,酰基辅酶a合成酶分为极长链酰基辅酶a合成酶、长链酰基辅酶a合成酶、中链酰基辅酶a合成酶和短链酰基辅酶a合成酶。按照底物选择性,将催化C12-C20脂肪酸酯化的称为长链脂酰辅酶A合成酶家族(ACSLs),按照该酶的n端结构域差异可细分成

ACSL1、ACSL3、ACSL4、ACSL5、ACSL6共5个成员。ACSL1、ACSL3在定位分布、底物选择以及分子调节机制均有不同,在调节脂肪酸酯化、细胞增殖、凋亡及疾病方面也有差异^[1]。

2 长链脂酰辅酶 A 合成酶 1、长链脂酰辅酶 A 合成酶 3 的生物学特性

ACSL1、ACSL3由基本保守的氨基酸序列及特异的n端结构域组成。有研究表明特异的n端区域在亚细胞定位、组织分布和生化活动方面起到决定性作用。

① ACSL1分子结构的两个细菌同源物已有研究结果,分为可溶性二聚体蛋白和单体外周膜蛋白。哺乳动物的ACSL1是一种具有N端跨膜螺旋的膜蛋白^[2]。ACSL1在脂质、细胞膜、内质网、线粒体中广泛分布,其中线粒体、内质网含量最为丰富^[1,3]。ACSL1功能多样,一方面它可以促进分子之间的运输,推动脂肪酸跨越脂肪膜。另一方面它可以推动脂肪酸进入β-氧化为机体提供能量^[2]。关于脂质代

【作者简介】宋佳彬(1996-),女,中国河北承德人,在读硕士,从事心血管内科研究。

【通讯作者】张爱文(1980-),女,中国河北承德人,硕士,副教授,硕士生导师,从事心血管内科研究。

谢, ACSL1 诱导惰性的脂肪酸转化为活跃的酰基辅酶 A, 然后运送到线粒体进行脂肪酸氧化 (Fatty Acid Oxidation, FAO), 为机体提供能量。研究表明, ACSL1 占 ACSLs 总体活性的 90%, 其缺失将严重削弱线粒体 FAO, 即使该家族其余分型能够正常完成甘油三酯 (triglyceride, TG) 和膜磷脂生物合成^[4]。另外, 单核细胞、巨噬细胞炎症介质的产生也依靠 ACSL1 提供底物。ACSL1 的首选底物是多种脂肪酸^[5], 但在单核/巨噬细胞中, ACSL1 也使用花生四烯酸作为特定底物来产生前列腺素 E2 以促进炎症^[6]。定位于线粒体外膜的 ACSL1, 在心脏、肝脏、脂肪、肌肉中广泛分布, 引导脂肪酸进入线粒体完成 β -氧化^[1]。ACSL1 在向脂肪细胞分化的过程中表达显著增加^[3]。ACSL1 被证明是肝脏中主要的分型, 酶活性占肝脏 ACSLs 总活性的 50%, 同时在 TG 的产生中显示关键功能^[7]。近期有研究证明, 在 C2C12 肌管中定位于线粒体的 ACSL1 过表达导致增加 FAO。定位于内质网的 ACSL1 生成的酰基辅酶 a 作用尚不清楚, 但猜测它可能参与了脂质合成, 因为其他关键的脂质合成酶都定位在内质网中^[8]。另外最新研究已经发现 ACSL1 也参与铁死亡进程, 可以作为铁死亡的启动子引导细胞凋亡^[9]。

② ACSL3 定位于内质网质面和脂滴外部, 在心血管、大脑、骨骼肌、胎盘、前列腺、睾丸和胸腺等组织中广泛分布^[6,10]。ACSL3 的特定 N 端结构域负责掌管吸收脂滴和脂肪酸, 它促进油酸的吸收, 增加细胞对脂质氧化损伤的恢复能力^[11]。ACSL3 可以参与饱和脂肪酸的合成, 其中包括月桂酸和肉豆蔻酸, 以及不饱和脂肪酸 (PUFAs) 花生四烯酸和二十碳五烯酸的生成^[12]。ACSL3 调控脂质代谢, 催化脂滴合成。ACSL3 经过铁死亡参与调节细胞程序性死亡^[13]。ACSL3 经过两种方式介导细胞自噬, 一经过抑制铁死亡相关外源性单不饱和脂肪酸遏制细胞自噬。二脂肪细胞释放油酸遏制铁死亡和脂质过氧化。因此, ACSL3 在人体内起到抑制铁死亡、保卫细胞的功能^[14]。

3 冠状动脉性心脏病

3.1 ACSL1 与冠状动脉性心脏病

ACSL1 参与催化脂肪酸合成 TG。有小鼠研究表明, 在小鼠心脏中过表达 ACSL1 可以使心肌细胞 TG 积累增加 12 倍。ACSL1 过表达导致心肌细胞明显的脂质积累, 这种脂质稳态扰乱导致了心脏疾病的发展^[15]。TG 的生物合成开始于 ACSL1 诱导的脂肪酸硫酸酯化, 从而形成长链酰基辅酶 A, 通过甘油-3-磷酸酰基转移酶酯化成溶血磷脂酸, 然后酯化过程和磷脂酸磷酸水解酶的调节致使 TG 的形成。在线粒体外膜上, PPAR 上调 ACSL1, ACSL1 被认为与将脂滴系在线粒体外膜上的蛋白质相互作用^[16]。ACSL1 是脂质代谢关键酶, 通过参与肿瘤坏死因子 α (tumour necrosis factor- α TNF- α) 调节的促炎表型催化脂肪酸。在 TNF- α 调控的单核细胞促炎表型转化中起作用, 巨噬细胞通过免疫应答参与此反应。ACSL1 的缺失抑制了 NF- κ B 对 TNF- α 的磷酸化和激活, 这表明 ACSL1 在 TNF- α 介导的主要转录因子

NF- κ B 的激活中发挥了关键作用, 也证明了 ACSL1 作用于 NF- κ B 通路的上游^[17]。近年来有研究证实 ACSL1 高表达降低了通过 PPAR γ 途径的脂肪酸 β -氧化, 使 TG 水平增加, 是促进急性心肌梗死发生的机制之一。在人肝细胞中 ACSL1 过表达会导致 FAO 相关基因 PPAR γ 的表达减少, 从而降低脂肪酸 β -氧化, 增加 TG 水平。ACSL1 下调后 PPAR γ 上调, 从而降低 TG 水平。激活 PPAR γ 的过氧化物酶体增殖物与诱导心脏和脂肪组织中 ACSL1 的表达有关, 并在 β -氧化中发挥重要作用^[18]。动脉粥样硬化的一个主流假设是, 过度炎症或炎症消退失败是斑块发展和晚期病变不稳定的主要因素。研究表明糖尿病小鼠巨噬细胞中 ACSL1 水平升高促进炎症, ACSL1 诱导巨噬细胞向促炎性巨噬细胞表型转化, 加速了小鼠动脉粥样硬化发展, 巨噬细胞中 ACSL1 高表达与炎症加重相关, 进而加剧了动脉粥样硬化。巨噬细胞中 ACSL1 的敲除使细胞重编程为抗炎表型, 重编程巨噬细胞可明显遏制糖尿病载脂蛋白敲除小鼠的炎症并缓解动脉粥样硬化。单核细胞中 TNF- α 相关的炎症极化是一个依赖 ACSL1 的过程, 在高血糖状态下, ACSL1 缺乏也会抑制巨噬细胞释放炎症因子 Ptgcs 和 Ptgcs2^[8]。miR-19a 可能在缺氧/再氧合诱导的心肌细胞凋亡中发挥保护作用, 生物信息学预测表明, 在心肌梗死患者中高表达的 ACSL1 含有 miR-19a 的结合位点。因此, 对 ACSL1 的下游介质功能进行了研究, 确定了 miR-19a 是 ACSL1 的上游调控因子, 其负向调控 ACSL1 的表达。生物信息学分析也显示 ACSL1 在心肌梗死患者中高表达, 推测在心肌梗死中起作用。这表明 ACSL1 能作为评估心肌梗死风险的标志物。重要的是, 也有研究证实过表达 ACSL1 明显增加心肌细胞凋亡^[19]。

3.2 ACSL3 与冠状动脉性心脏病

ACSL3 位于脂滴外围和内质网胞质面, 在大脑、心血管、骨骼肌中广泛分布^[20]。ACSL3 通过在脂滴和内质网激活单不饱和脂肪酸酰化, 如油酸被证明^[21]可以通过储存饱和脂肪酸来保卫细胞免受因铁死亡引起的细胞凋亡。ACSL3 是唯一在生长和成熟脂滴上一致发现的长链脂肪酰辅酶 A 合成酶, 证明这种特异的定位在生物学具有相关性。目前提出脂滴生长模型由脂滴局部的 ACSL3 提供活化脂肪酸, 为脂滴提供发育平台。ACSL3 在脂滴的合成过程中不可或缺。Datta 等^[22]研究发现, 细胞中分选蛋白排序链接素 14 被招募到含有 ACSL3 的内质网区域, 在这个区域新生脂滴开始形成, 细胞内分选蛋白排序链接素 14 敲除时脂滴生成减少, 且形态不一, 而分选蛋白排序链接素 14 过表达时脂滴合成增加。ACSL3 在分选蛋白排序链接素 14 的上游发挥作用, 抑制分选蛋白排序链接素 14 过表达。ACSL3 抑制时脂滴数量减少, 证明了 ACSL3 协助分选蛋白排序链接素 14 锚定于脂滴并促进脂滴形成。ACSL3 可同时定位于内质网和脂滴, 促进脂滴的生物生成和脂肪酸摄取^[23]。炎症细胞因子 TNF-a 水平的升高通常存在于与心血管疾病风险相关的疾病中, TNF-a 在大血管内皮细胞中诱导了许多促动脉粥样硬化作用, 包括粘附分子和趋化因子的表达, 以及脂蛋白摄取和内皮下组织的胞

吞作用。TNF- α 促进油酸脂滴的积累，这一过程是通过诱导人大血管内皮细胞中的 ACSL3 介导的。ACSL3 不是通过改变 TNF- α 的转录组来介导其作用，而是可能通过提供用于脂滴形成和氧化的酰基辅酶 a 来起作用。在人冠状动脉内皮细胞中 TNF- α 促进 ACSL3 的表达，TNF- α 促进脂滴形成需要 ACSL3 参与。ACSL3 诱导和随后的脂滴形成是一种保护机制，允许内皮细胞通过趋化因子和粘附分子的转录激活对 TNF- α 做出反应。这表明 ACSL3 诱导的酰基辅酶 a 合成增加是人类大血管内皮细胞中 TNF- α 反应的一部分，TNF- α 诱导的 ACSL3 有助于这些细胞中脂滴的形成。因此，ACSL3 介导的脂代谢失衡推动动脉粥样硬化的炎症反应^[24]。

4 展望

ACSL1、ACSL3 在脂肪代谢、细胞凋亡均起到重要作用，这也导致其与冠状动脉性心脏病息息相关。目前研究多为动物实验，今后的研究可以放在不同组织的表达对其功能的影响，其他调控因子对 ACSL1、ACSL3 表达的调控等方面，深入了解 ACSL1、ACSL3 的定位、分布、调节机制可能为治疗提供更多的方案，将会在人类脂肪代谢疾病防治方面取得新的进展。

参考文献

- Quan J, Bode AM, Luo X. ACSL family: The regulatory mechanisms and therapeutic implications in cancer[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021 Oct 15;909:174397.
- Dykstra H, Fisk C, LaRose C, Waldhart A, Meng X, Zhao G, Wu N. Mouse long-chain acyl-CoA synthetase 1 is active as a monomer[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2021 Mar 30;700:108773.
- Nishikai-Shen T, Hosono-Fukao T, Ariga T, Hosono T, Seki T. Cinnamon extract improves abnormalities in glucose tolerance by decreasing Acyl-CoA synthetase long-chain family 1 expression in adipocytes[J]. *Sci Rep*, 2022 Jul 22;12(1):12574.
- Ji L, Zhao Y, He L, Zhao J, Gao T, Liu F, Qi B, Kang F, Wang G, Zhao Y, Guo H, He Y, Li F, Huang Q, Xing J. *AKAP1* Deficiency Attenuates Diet-Induced Obesity and Insulin Resistance by Promoting Fatty Acid Oxidation and Thermogenesis in Brown Adipocytes[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021 Feb 1;8(6):2002794.
- Kassan A, Herms A, Fernández-Vidal A, et al. Acyl-CoA synthetase 3 promotes lipid droplet biogenesis in ER microdomains[J]. *J Cell Biol*, 2013, 203(6): 985-1001.
- Hayashi K, Kondo N, Omori N, Yoshimoto R, Hato M, Shigaki S, Nagasawa A, Ito M, Okuno T. Discovery of a benzimidazole series as the first highly potent and selective ACSL1 inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2021 Feb 1;33:127722.
- Stierwalt HD, Ehrlicher SE, Robinson MM, Newsom SA. Skeletal Muscle ACSL Isoforms Relate to Measures of Fat Metabolism in Humans[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2021 Mar 1;53(3):624-632.
- Wang T, Dong Y, Yao L, Lu F, Wen C, Wan Z, Fan L, Li Z, Bu T, Wei M, Yang X, Zhang Y. Adoptive transfer of metabolically reprogrammed macrophages for atherosclerosis treatment in diabetic *ApoE*^{-/-} mice[J]. *Bioact Mater*, 2022 Feb 15;16:82-94.
- Xia H, Zhang Z, You F. Inhibiting ACSL1-Related Ferroptosis Restrains Murine Coronavirus Infection[J]. *Viruses*, 2021 Nov 28;13(12):2383.
- Fujimoto Y, Itabe H, Kinoshita T, et al. Involvement of ACSL in local synthesis of neutral lipids in cytoplasmic lipid droplets in human hepatocyte HuH7[J]. *J Lipid Res*, 2007, 48(6): 1280-1292.
- Zhang C, Hu H, Huang R, Huang G, Xi X. ACSL3 is a potential prognostic biomarker for immune infiltration in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Front Surg*, 2022 Sep 14;9:909854.
- Wen S, Liu T, Zhang H, Zhou X, Jin H, Sun M, Yun Z, Luo H, Ni Z, Zhao R, Fan B. Whole-Exome Sequencing Reveals New Potential Mutations Genes for Primary Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma Arising From the Kidney[J]. *Front Oncol*, 2021 Jan 8;10:609839.
- 张荣,陈雁斌,袁中华.脂酰辅酶A长链合成酶3及其相关疾病[J/OL]. *中国生物化学与分子生物学报*.<https://doi.org/10.13865/j.cnki.cjmb.2022.01.1279>.
- Xu X, Cui J, Wang H, Ma L, Zhang X, Guo W, Xue X, Wang Y, Qiu S, Tian X, Miao Y, Wu M, Yu Y, Xu Y, Wang J, Qiao Y. IGF2BP3 is an essential N6-methyladenosine biotarget for suppressing ferroptosis in lung adenocarcinoma cells[J]. *Mater Today Bio*, 2022 Nov 24;17:100503.
- Chiu HC, Kovacs A, Ford DA, Hsu FF, Garcia R, Herrero P, Saffitz JE, Schaffer JE. A novel mouse model of lipotoxic cardiomyopathy[J]. *J Clin Invest*, 2001 Apr; 107(7): 813-22.
- Coleman RA. It takes a village: channeling fatty acid metabolism and triacylglycerol formation via protein interactomes[J]. *J Lipid Res*, 2019 Mar; 60(3): 490-497.
- Al-Rashed F, Ahmad Z, Iskandar MA, Tuomilehto J, Al-Mulla F, Ahmad R. TNF- α Induces a Pro-Inflammatory Phenotypic Shift in Monocytes through ACSL1: Relevance to Metabolic Inflammation[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2019; 52(3): 397-407.
- Li T, Li X, Meng H, Chen L, Meng F. ACSL1 affects Triglyceride Levels through the PPAR γ Pathway[J]. *Int J Med Sci*, 2020 Feb 24;17(6):720-727.
- Peng CL, Jiang N, Zhao JF, Liu K, Jiang W, Cao PG. Metformin relieves H/R-induced cardiomyocyte injury through miR-19a/ACSL axis - possible therapeutic target for myocardial I/R injury[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2021 Mar 1; 414: 115408.
- Kassan A, Herms A, Fernández-Vidal A et al. Acyl-CoA synthetase 3 promotes lipid droplet biogenesis in ER microdomains[J]. *J Cell Biol* 2013;203(6): 985-1001.
- Magtanong, L., P. J. Ko, M. To, J. Y. Cao, G. C. Forcina, A. Tarangelo, C. C. Ward, K. Cho, G. J. Patti, D. K. Nomura, J. A. Olzmann, and S. J. Dixon. 2019. Exogenous monounsaturated fatty acids promote a ferroptosis-resistant cell state[J]. *Cell Chem Biol* 26: 420–432.e9.
- Datta S, Liu Y, Hariri H, et al. Cerebellar ataxia disease-associated Snx14 promotes lipid droplet growth at ER-droplet contacts[J]. *J Cell Biol* 2019;218(4): 1335-1351.
- F. Eck, et al., ACSL3 is a novel GABARAPL2 interactor that links ufmylation and lipid droplet biogenesis, *J. Cell Sci.* (2020).
- Jung H, Shimizu-Albergine M, Shen X, et al. TNF- α induces acyl-CoA synthetase 3 to promote lipid droplet formation in human endothelial cells[J]. *J Lipid Res*, 2020, 61(1): 33-44.