

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.03.031

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.03.031>

线粒体相关内质网膜与脂质代谢的研究进展

杨明*, 高鹏* 综述 孙林 审校

(中南大学湘雅二医院肾内科, 中南大学肾脏病研究所, 长沙 410011)

[摘要] 线粒体相关内质网膜(mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane, MAM)是指内质网通过一系列蛋白质与线粒体外膜相连所形成的区域, MAM在细胞的脂质代谢、Ca²⁺信号转导、线粒体的分离融合、线粒体自噬、内质网应激等方面发挥着重要的作用, MAM的结构与功能异常与临床疾病的发生、发展密切相关。

[关键词] 线粒体相关内质网膜; 内质网; 线粒体; 脂质代谢

Research progress in mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane and lipid metabolism

YANG Ming*, GAO Peng*, SUN Lin

(Department of Nephrology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Institute of Nephrology of Central South University, Changsha 410011, China)

Abstract Mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane (MAM) refers to the region of endoplasmic reticulum links to the outer membrane of mitochondrial through a series of proteins. MAM is involved in lipid metabolism, calcium signaling, mitochondrial fission and fusion, mitochondrial autophagy and ER stress. The disorder of structure and function for MAM is closely related to the occurrence and development of clinical disease.

Keywords mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane; endoplasmic reticulum; mitochondria; lipid metabolism

线粒体相关内质网膜(mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane, MAM)是指线粒体与内质网之间通过一系列的蛋白质建立的紧密联系。MAM中含有许多功能不一的蛋白, 调节内质网与线粒体间的多种细胞生物学功能, 如脂质

代谢、Ca²⁺信号转导、线粒体分离融合、线粒体自噬、内质网应激、炎症免疫等。近年来研究^[1]证明MAM的结构与功能异常与临床许多疾病的发生发展密切相关, 因此, MAM研究成为目前生命科学研究的新领域。由于MAM形态与功能改变在脂质

*为共同第一作者。

收稿日期 (Date of reception): 2017-12-05

通信作者 (Corresponding author): 孙林, Email: sunlin@csu.edu.cn

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金重点项目 (81730018)。This work was supported by Key Project of National Natural Science Foundation of China (81730018).

代谢异常相关疾病方面起重要作用, 并成为脂质代谢异常的新亮点, 故本文将重点介绍MAM在脂质代谢中的国内外研究进展。

1 MAM 的结构与功能特征

Copeland和Dalton^[2]在1950年代研究伪腮腺细胞时首次描述了内质网和线粒体之间的关系; 至70年代, Morre等^[3]在电镜下观察到线粒体外膜和内质网膜紧密接触, 由于当时技术条件受限, 对MAM结构和功能缺乏深入研究。1990年, Vance^[4]利用生化方法从鼠肝细胞内分离出细胞内膜结构, 将其定义为MAM, 90年代末MAM被证明在某些磷脂代谢中具有重要作用^[5]。随着电镜断层扫描的发展, 1997年Perkins等^[6-7]发现细胞内线粒体外膜与内质网间存在偶联, 是细胞器连接的重要组成部分。随后证明MAM在脂质代谢、Ca²⁺信号转导、线粒体分离融合、应激、胰岛素抵抗、免疫炎症等方面起重要作用。

2 MAM 组成与调节

MAM的组成包括: 1) 位于内质网或线粒体外膜上的Ca²⁺通道: 如三磷酸肌醇受体(inositol 1,4,5-trisphosphate receptor, IP3R)^[8]和电压依赖性阴离子通道1(voltage-dependent anion-selective channel 1, VDAC1)^[9]; 2) 脂质合成及转移酶类^[10]; 3) 各种分子伴侣, 如葡萄糖调节蛋白75(glucose regulated protein75, GRP75)^[9], σ R1受体(sigma 1 receptor, S1R)^[11]; 4) 参与ER氧化还原反应酶类, 如内质网氧化还原酶 α 1(Endoplasmic Reticulum Oxidoreductin-1 α , Ero1 α)^[12-13]; 5) 参与线粒体活性的蛋白1(mitochondrial Rho GTPases 1, Miro1)^[14-16]和线粒体分裂融合相关蛋白2(Mitofusins, MFN2)^[14]等。有研究^[17]表明MAM属于内质网的一个区域, 但与内质网不同, MAM含有丰富的脂质生物合成的酶, 另外, 糖、脂质代谢过程中的关键蛋白质也可调节MAM形态与功能。因此, MAM与细胞脂质与糖代谢密切相关。

2.1 脂质代谢相关蛋白质对 MAM 结构和功能的调节

脂质代谢关键蛋白质对MAM形态与功能具有重要调节作用。酸弗林蛋白酶酸性氨基酸簇选蛋白(phosphofurin acidic cluster sorting protein,

PACS)家族是多功能蛋白质, 包括PACS-1和PACS-2, 其中PACS-2定位于内质网与线粒体交界处, 参与脂质的代谢与转运过程, 它是首个被鉴定出与MAM形成有关的MAM蛋白质, 其S427氨基酸残基通过Akt磷酸化后, 可维持MAM的完整性^[18-19]。降低肝细胞PACS-2表达可引起细胞内线粒体片段化、线粒体与内质网偶联减少、钙连接蛋白分布紊乱、内质网钙离子超载、内质网应激、非折叠蛋白反应相关分子增多, 并使BAP31与Bid裂解, Bid转运至线粒体, 线粒体损伤, Cyt.C释放以及caspase-3活化, 并引起细胞死亡^[18,20]。微囊蛋白1(Caveolin-1, CAV1)除在信号转导、内吞等方面起作用外, 还在胆固醇运输中扮演重要角色, 其可以控制细胞内胆固醇的含量。在CAV1基因敲除后, 细胞内游离的胆固醇可在线粒体膜上沉积, 使线粒体呼吸链速率和抗氧化能力降低, 导致细胞死亡^[21]。CAV1在MAM上的分布比其他细胞器更丰富^[22], 当小鼠CAV1基因敲除时, 线粒体的功能受到影响^[23-24], 线粒体和内质网之间偶联减少^[22], MAM结构破坏。最近研究^[25]发现ApoE在维持MAM形态与功能中发挥重要作用, 介导磷脂的合成与运输。

2.2 糖代谢相关蛋白质对 MAM 结构和功能的调节

糖代谢对MAM也具有调节作用。体外高糖培养的HuH7细胞中VDAC1/IP3R1偶联减少, 并且GRP75/IP3R3, CypD/IP3R1间的联系也减少, 线粒体和内质网的距离增大^[26], 说明高糖能抑制MAM的形成。进一步研究^[27]发现葡萄糖调控MAM形态与功能并非通过糖酵解途径, 而是通过磷酸戊糖途径, 磷酸戊糖途径可产生NADPH、核酮糖-5-磷酸和木酮糖-5-磷酸, 木酮糖-5-磷酸可进一步激活蛋白磷酸酶2(protein phosphatase 2A, PP2A)。有研究^[28]表明PP2A与MAM上的IP3R相互作用, 通过对MAM某些关键蛋白去磷酸化调控MAM形态与功能, 但有关机制尚需进一步深入探讨。另外, 虽然高糖状态下, 细胞线粒体呼吸速率降低和碎片化增加, 但抑制PP2A通路或加强内质网和线粒体偶联后, 可减轻高糖诱导线粒体呼吸速率降低和碎片化, 提示PP2A在高糖调控MAM形态与功能中起关键作用^[26]。另一方面, 研究^[26]发现禁食时, 运用脂肪供能, MAM在线粒体脂质氧化中起关键作用; 进食后机体产生了大量的葡萄糖, 高糖可导致MAM偶联减少, 减缓线粒体脂质氧化, 有利于脂质的生成, 提示糖代谢对MAM

的结构功能也具有重要调控作用。

3 MAM 在调节脂质代谢中的作用

脂质是脂肪和类脂的总称, 脂肪即TG, 由一分子甘油和三个脂肪酸缩合而成; 类脂包括胆固醇及其酯、磷脂和糖脂。作为生物膜的重要组成部分, 脂质具有多种生物功能, 包括贮存能量、作为重要信号分子介导细胞信号转导, 并参与构成多种重要的生理活性物质。生理情况下, 细胞内质网所合成的疏水性脂质大多以囊泡运输的方式通过水性的胞质, 转运至各细胞器, 如高尔基体, 但是在线粒体和内质网之间并无囊泡通道, 脂质以何种方式在其间进行转运? 最近研究^[29]证明MAM在其中起关键作用。类似哺乳动物中的MAM, 在酵母细胞中人们发现了酵母内质网线粒体偶联复合体(endoplasmic reticulum-mitochondria encounter structure, ERMES), 其由线粒体外膜上的Mdm10, Mdm34蛋白、内质网上的Mmm1蛋白和胞质中的Mdm12蛋白构成^[30], 其中Mmm1和Mdm12有突触样线粒体脂质结合蛋白(synaptotagmin-like mitochondrial-lipid binding protein, SMP)结构域^[31], 它们在脂质代谢中发挥关键作用, 提示MAM可能参与哺乳动物脂质代谢过程。

3.1 MAM 与胆固醇

胆固醇是由4个碳环组成的刚性疏水基团和一个亲水极性的羟基组成, 是细胞膜的重要组成部分。胆固醇可调节细胞膜的流动性和相变^[32]。另外, 胆固醇也是胆汁酸、脂溶性维生素和固醇类激素等生物活性分子的合成前体^[33]。线粒体作为固醇类激素合成的重要场所, 细胞内游离胆固醇需运输到线粒体作为底物合成固醇类激素。以往人们认为垂体促性腺激素通过调节细胞色素P450胆固醇侧链裂解酶(P450_{scc})参与类固醇激素合成为类固醇激素的限速步骤, 近年来研究^[34-35]发现: 胆固醇从线粒体外膜至内膜的跨膜转运是类固醇激素合成真正的限速步骤, 其中类固醇激素合成急性调节蛋白(steroidogenic acute regulatory protein, StAR)、线粒体电压依赖性阴离子通道蛋白(VDAC2)、转位蛋白(translocator proteins, TSPO)在其过程中发挥关键作用。

StAR是一种由210个氨基酸组成的蛋白, 其基本功能是将胆固醇从胞浆转运到线粒体内膜。Stocco等^[36]研究发现: StAR与线粒体内外膜间某

个蛋白结合, 进而促进疏水通道的形成。进一步研究^[37]发现: StAR蛋白需要正确折叠后才能发挥活性。适当的胆固醇可促使StAR的正确折叠, 而过量胆固醇会使StAR发生错误折叠, 因此可能存在某种机制来调节StAR折叠^[38]; Prasad等^[35]证明MAM参与了StAR的折叠, 其机制可能是通过StAR与MAM上的VDAC和TSPO相互作用而实施, VDAC是MAM外膜上的一个重要蛋白质, 参与Ca²⁺的转导。另外, StAR, VDAC1, TSPO和酰基辅酶A结合结构域3(acyl-CoA binding domain containing 3, ACBD3)可组成蛋白质复合体, 参与胆固醇的转运^[39], 提示MAM中VDAC与TSPO可能与StAR一起参与了胆固醇的转运, 当敲除VDAC基因时, COS-1细胞黄体酮合成量减少80%, 用G3139抑制VDAC蛋白时, StAR的活性同样也受到抑制^[40]。另外, 在睾丸间质细胞中MAM上的阿片σ₁受体和MFN2被敲除时, 黄体酮的合成也会受到影响^[41-42], 表明MAM某些关键蛋白参与了胆固醇从胞质向线粒体内的转运。

酰基辅酶A-胆固醇酰基转移酶(acyl-coenzyme A-cholesterol acyltransferase, ACAT)也被证实位于MAM上^[43], ACAT可将细胞内游离的胆固醇转化为胆固醇酯, 从而维持体内胆固醇代谢的平衡。MAM具有胞内脂筏的属性, 富含大量的胆固醇和鞘磷脂^[44-46], 在生理条件下, 细胞内膜上胆固醇的含量被严格控制, 过多的胆固醇被胆固醇羟化酶氧化, 或者被MAM上的ACAT转化成胆固醇酯(cholesterol ester, CE), 从而维持胆固醇正常水平。虽然ACAT也存在于内质网, 但其在MAM中活性最高, 因此, 目前ACAT的活性可以反映MAM的含量^[47]。另外, CAV1基因敲除小鼠的肝细胞MAM间距增宽; 同时, MAM微环境中内质网和线粒体内的胆固醇含量增加, 线粒体功能受到明显的影响^[22], 提示CAV1作为MAM组分在胆固醇代谢过程中也发挥重要作用。

3.2 MAM 与磷脂

磷脂酰乙醇胺(phosphatidyl ethanolamine, PE)又称脑磷脂, 是细胞中最丰富的磷脂, 哺乳动物PE的合成主要通过“CDP-胆碱途径”和“PS脱羧途径”合成^[48], 其中“PS脱羧途径”主要是在MAM上完成的。以往认为三酰甘油、卵磷脂等合成需要内质网和线粒体的共同作用, 但详细机制不清。近期研究^[49-50]发现MAM中磷脂酰丝氨酸合酶1/2(phosphatidylserine synthase 1/2, PSS1/2)在卵磷脂合成中起重要作用。其

大致机制如下: 在MAM上PSS1/2的作用下磷脂酸(phosphatidic acid, PA)生成磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS), PS转移至线粒体内膜, 又在磷脂酰丝氨酸脱羧酶(phosphatidylserinedecarboxylase, PSD)的作用下合成PE, 此反应的限速步骤是PS从MAM转至线粒体的过程。PE合成后进一步转运出线粒体, 又被MAM上的磷脂酰乙醇胺N-甲基转移酶-2(phosphatidylethanolamine-N-methyltransferase 2, PEMT2)催化为磷脂酰胆碱(phosphatidylcholine, PC)^[51]。

最新发现PS从MAM转运至线粒体内膜并不是通过胞质蛋白或囊泡介导^[52-53], 可能与MAM有关。体外研究^[54]表明: 过多的PS可刺激自身向线粒体内膜的转运; 同时Stone等^[50]观察到PS合成相关的酶在MAM上含量丰富, 这提示MAM可能通过合成PS促进其向线粒体的转运。最近在运用同位素标记宫颈癌细胞后发现PS向线粒体的转运依赖PS酰基链复合体, 敲除PS合成酶后, 转入线粒体内膜的PS数量减少^[55]。Voelker^[56]进一步发现PS只有在同一个细胞中才能转运至线粒体内。另外阻断PSD酶活性后, PS在MAM上大量累积^[57]。总之, MAM在磷脂酰丝氨酸从内质网向线粒体的转运过程中发挥重要作用, 但其详细机制有待进一步研究。

3.3 MAM与TG

TG是动物体内最重要的油脂贮藏形式, 人体内TG合成有两条途径: 甘油一酯和甘油二酯途径, 二酰基甘油酰基转移酶(Diacylglycerol Acyltransferase, DGAT)是甘油二酯途径的限速酶, 其主要作用是催化二酰甘油与脂肪酸酰基生成TG。哺乳类动物有两种DGAT蛋白, 即DGAT1和DGAT2, DGAT2是主要的TG合成酶, DGAT2基因敲除的小鼠在出生后不久因缺乏TG而死亡^[58], 证明DGAT2是生物必不可少的蛋白质, 2009年Scot等^[17]通过免疫荧光和生化分离证实DGAT2在内质网、脂滴、MAM和线粒体上呈动态分布, 且在MAM上活性最高。长链脂肪酸连接酶(long chain fatty acid-CoA ligase 4, FAACL4), 又称ACSL4, 也是MAM上TG合成与转运的一个重要蛋白。TG分解时, 长链脂肪酸在FAACL4的作用下变成脂酰CoA, 脂酰CoA在线粒体肉毒碱脂酰转移酶(carnitine acyl transferase)的作用下转入线粒体进行 β 氧化^[59]; 另外, TG合成时, 来源于葡萄糖等的乙酰CoA在FAACL4的作用下生成脂酰CoA, 然后在脂酰CoA转移酶的催化作用下合成DAG, 最后

在DGAT2的作用下合成TG。同时当FAACL4表达降低时线粒体的脂肪氧化能力减弱^[60], 表明FAACL4在线粒体脂肪氧化的过程中起重要作用。提示MAM中DGAT2及FAACL4与细胞TG合成与转运密切相关。

4 MAM与疾病

4.1 肥胖、胰岛素抵抗和糖尿病

线粒体和内质网的活动与机体内稳态维持密切相关, MAM的结构和功能异常与肥胖、胰岛素抵抗的发生发展有关^[61]。雷帕霉素靶蛋白复合物2(mTORC2)是位于MAM上的一个蛋白质, 敲除肝细胞mTORC2时将会诱导MAM连接减少^[61]并且发生胰岛素抵抗^[62]。另外, 当MAM过度表达亲环素D(CypD)时, 胰岛素抵抗可减轻^[63], 在高脂饮食和CypD敲除的小鼠中存在胰岛素抵抗和MAM减少现象, 当使用罗格列酮治疗增加胰岛素敏感性后, MAM的数量增多^[63]。2型糖尿病患者以胰岛素抵抗和骨骼肌中线粒体功能降低为特征^[64], MFN2作为线粒体外膜上一种跨膜GTP酶, 介导线粒体融合, 参与细胞能量代谢、增殖及凋亡等。近年来研究^[65]发现MFN2基因敲除小鼠会出现胰岛素抵抗和线粒体功能障碍等表现。另外, 在肥胖患者和2型糖尿病患者中骨骼肌MFN2的数量也比正常人的少, 表明MAM中MFN2与糖代谢的调节和胰岛素抵抗相关^[66]; 提示肥胖、胰岛素抵抗和糖尿病与MAM之间存在密切关系。

4.2 阿尔茨海默病

阿尔茨海默病是与脂质代谢异常相关的疾病。阿尔茨海默病的主要改变除神经炎症斑、纤维结、淀粉样蛋白沉积之外, 还包括钙离子、胆固醇、磷脂、线粒体动力学的改变, 而这些改变与MAM的功能相关, 提示MAM功能改变是阿尔茨海默病病理学改变的主要因素。另外, 家族性阿尔茨海默病是一种常染色体显性遗传病, 主要有3个基因的突变: 早老素蛋白(PS1, PS2)和淀粉样前蛋白(APP), PS1, PS2主要位于MAM上, 敲除早老素基因脂质代谢的水平明显增加, PS和PE的合成与转运水平显著增多。另外基因敲除组CE的含量也明显增加^[44]。与此同时, 敲除小鼠胚胎成纤维细胞MAM上的MFN2后, MAM参与脂质代谢的能力减弱, 合成淀粉样蛋白的 γ 分泌酶的活性减少了约50%^[44], 提示MAM的功能异常在阿尔茨海默病的发病过程中起重要的作用。

5 结语

MAM在哺乳动物细胞的各种功能活动中起关键作用,参与脂质在内质网与线粒体间的合成与转运,与脂质代谢紊乱的相关疾病如糖尿病、肥胖发生发展密切相关。但MAM是通过何种分子机制介导胆固醇和磷脂在内质网、线粒体之间的转运?MAM异常与人类疾病如其它代谢性疾病及其并发症关系如何?目前尚不十分清楚。相信随着细胞分子生物学技术的发展,MAM脂质代谢调控机制的不断阐明,MAM可望作为治疗代谢失衡相关疾病的重要靶点。

参考文献

1. van Vliet AR, Verfaillie T, Agostinis P. New functions of mitochondria associated membranes in cellular signaling[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1843(10): 2253-2262.
2. Copeland DE, Dalton AJ. An association between mitochondria and the endoplasmic reticulum in cells of the pseudobranch gland of a teleost[J]. *J Biophys Biochem Cytol*, 1959, 5(3): 393-396.
3. Morre DJ, Merritt WD, Lembi CA. Connections between mitochondria and endoplasmic reticulum in rat liver and onion stem[J]. *Protoplasma*, 1971, 73(1): 43-49.
4. Vance JE. Phospholipid synthesis in a membrane fraction associated with mitochondria[J]. *J Biol Chem*, 1990, 265(13): 7248-7256.
5. Achleitner G, Gaigg B, Krasser A, et al. Association between the endoplasmic reticulum and mitochondria of yeast facilitates interorganelle transport of phospholipids through membrane contact[J]. *Eur J Biochem*, 1999, 264(2): 545-553.
6. Perkins G, Renken C, Martone ME, et al. Electron tomography of neuronal mitochondria: three-dimensional structure and organization of cristae and membrane contacts[J]. *J Struct Biol*, 1997, 119(3): 260-272.
7. Mannella CA, Buttle K, Rath BK, et al. Electron microscopic tomography of rat-liver mitochondria and their interaction with the endoplasmic reticulum[J]. *Biofactors*, 1998, 8(3/4): 225-228.
8. Furuichi T, Yoshikawa S, Miyawaki A, et al. Primary structure and functional expression of the inositol 1, 4, 5-trisphosphate-binding protein P400[J]. *Nature*, 1989, 342(6245): 32-38.
9. Szabadkai G, Bianchi K, Várnai P, et al. Chaperone-mediated coupling of endoplasmic reticulum and mitochondrial Ca²⁺ channels[J]. *J Cell Biol*, 2006, 175(6): 901-911.
10. Voelker DR. Bridging gaps in phospholipid transport[J]. *Trends Biochem Sci*, 2005, 30(7): 396-404.
11. Hayashi T, Su TP. Sigma-1 receptor chaperones at the ER-mitochondrion interface regulate Ca²⁺ signaling and cell survival[J]. *Cell*, 2007, 131(3): 596-610.
12. Pollard MG, Travers KJ, Weissman JS. Ero1p: a novel and ubiquitous protein with an essential role in oxidative protein folding in the endoplasmic reticulum[J]. *Mol Cell*, 1998, 1(2): 171-182.
13. Anelli T, Bergamelli L, Margittai E, et al. Ero1 α regulates Ca²⁺ fluxes at the endoplasmic reticulum-mitochondria interface (MAM)[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2012, 16(10): 1077-1087.
14. Fransson A, Ruusala A, Aspenstrom P. Atypical Rho GTPases have roles in mitochondrial homeostasis and apoptosis[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(8): 6495-6502.
15. Saotome M, Safiulina D, Szabadkai G, et al. Bidirectional Ca²⁺-dependent control of mitochondrial dynamics by the Miro GTPase[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(52): 20728-20733.
16. Kornmann B, Osman C, Walter P. The conserved GTPase Gem1 regulates endoplasmic reticulum-mitochondria connections[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(34): 14151-14156.
17. Stone S J, Levin MC, Zhou P, et al. The endoplasmic reticulum enzyme DGAT2 is found in mitochondria-associated membranes and has a mitochondrial targeting signal that promotes its association with mitochondria[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(8): 5352-5361.
18. Simmen T, Aslan JE, Blagoveshchenskaya AD, et al. PACS-2 controls endoplasmic reticulum-mitochondria communication and Bid-mediated apoptosis[J]. *EMBO J*, 2005, 24(4): 717-729.
19. You H, Thomas G. A homeostatic switch in PACS-2 links membrane traffic to TRAIL-induced apoptosis[J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(17): 2679-2680.
20. Arruda AP, Pers BM, Parlakgul G, et al. Chronic enrichment of hepatic endoplasmic reticulum-mitochondria contact leads to mitochondrial dysfunction in obesity[J]. *Nat Med*, 2014, 20(12): 1427-1435.
21. Jamin N, Neumann JM, Ostuni MA, et al. Characterization of the cholesterol recognition amino acid consensus sequence of the peripheral-type benzodiazepine receptor[J]. *Mol Endocrinol*, 2005, 19(3): 588-594.
22. Sala-Vila A, Navarro-Lérida I, Sánchez-Alvarez M, et al. Interplay between hepatic mitochondria-associated membranes, lipid metabolism and caveolin-1 in mice[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 27351.
23. Bosch M, Mari M, Herms A, et al. Caveolin-1 deficiency causes cholesterol-dependent mitochondrial dysfunction and apoptotic susceptibility[J]. *Curr Biol*, 2011, 21(8): 681-686.
24. Fernández-Rojo MA, Gongora M, Fitzsimmons RL, et al. Caveolin-1 is necessary for hepatic oxidative lipid metabolism: evidence for crosstalk between caveolin-1 and bile acid signaling[J]. *Cell Rep*, 2013, 4(2): 238-247.
25. Tambini MD, Pera M, Kanter E, et al. ApoE4 upregulates the activity of

- mitochondria-associated ER membranes[J]. *EMBO Rep*, 2016, 17(1): 27-36.
26. Theurey P, Tubbs E, Vial G, et al. Mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes allow adaptation of mitochondrial metabolism to glucose availability in the liver[J]. *J Mol Cell Biol*, 2016, 8(2): 129-143.
27. Kabashima T, Kawaguchi T, Wadzinski BE, et al. Xylulose 5-phosphate mediates glucose-induced lipogenesis by xylulose 5-phosphate-activated protein phosphatase in rat liver[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(9): 5107-5112.
28. Giorgi C, Ito K, Lin HK, et al. PML regulates apoptosis at endoplasmic reticulum by modulating calcium release[J]. *Science*, 2010, 330(6008): 1247-1251.
29. Vance JE. MAM (mitochondria-associated membranes) in mammalian cells: lipids and beyond[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1841(4): 595-609.
30. Boldogh IR, Nowakowski DW, Yang HC, et al. A protein complex containing Mdm10p, Mdm12p, and Mmm1p links mitochondrial membranes and DNA to the cytoskeleton-based segregation machinery[J]. *Mol Biol Cell*, 2003, 14(11): 4618-4627.
31. Lee I. Diverse membrane-associated proteins contain a novel SMP domain[J]. *FASEB J*, 2006, 20(2): 202-206.
32. Chang TY, Chang CC, Ohgami N, et al. Cholesterol sensing, trafficking, and esterification[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2006, 22: 129-157.
33. Payne AH, Hales DB. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones[J]. *Endocr Rev*, 2004, 25(6): 947-970.
34. Miller WL. Steroidogenic acute regulatory protein (StAR), a novel mitochondrial cholesterol transporter[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1771(6): 663-676.
35. Prasad M, Kaur J, Pawlak KJ, et al. Mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane (MAM) regulates steroidogenic activity via steroidogenic acute regulatory Protein (StAR)-voltage-dependent anion channel 2 (VDAC2) interaction[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(5): 2604-2616.
36. Stocco DM. A StAR search: implications in controlling steroidogenesis[J]. *Biol Reprod*, 1997, 56(2): 328-336.
37. Papadopoulos V, Aghazadeh Y, Fan J, et al. Translocator protein-mediated pharmacology of cholesterol transport and steroidogenesis[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 408: 90-98.
38. Rajapaksha M, Kaur J, Bose M, et al. Cholesterol-mediated conformational changes in the steroidogenic acute regulatory protein are essential for steroidogenesis[J]. *Biochemistry*, 2013, 52(41): 7242-7253.
39. Liu J, Rone MB, Papadopoulos V. Protein-protein interactions mediate mitochondrial cholesterol transport and steroid biosynthesis[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(50): 38879-38893.
40. Bose HS, Lingappa VR, Miller WL. Rapid regulation of steroidogenesis by mitochondrial protein import[J]. *Nature*, 2002, 417(6884): 87-91.
41. Duarte A, Poderoso C, Cooke M, et al. Mitochondrial fusion is essential for steroid biosynthesis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e45829.
42. Marriott KS, Prasad M, Thapliyal V, et al. σ -1 receptor at the mitochondrial-associated endoplasmic reticulum membrane is responsible for mitochondrial metabolic regulation[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, 343(3): 578-586.
43. Rusiñol AE, Cui Z, Chen MH, et al. A unique mitochondria-associated membrane fraction from rat liver has a high capacity for lipid synthesis and contains pre-Golgi secretory proteins including nascent lipoproteins[J]. *J Biol Chem*, 1994, 269(44): 27494.
44. Area-Gomez E, Del Carmen Lara Castillo M, Tambini MD, et al. Upregulated function of mitochondria-associated ER membranes in Alzheimer disease[J]. *EMBO J*, 2012, 31(21): 4106-4123.
45. Hayashi T, Fujimoto M. Detergent-resistant microdomains determine the localization of sigma-1 receptors to the endoplasmic reticulum-mitochondria junction[J]. *Mol Pharmacol*, 2010, 77(4): 517-528.
46. Williamson CD, Zhang A, Colberg-Poley AM. The human cytomegalovirus protein UL37 exon 1 associates with internal lipid rafts[J]. *J Virol*, 2011, 85(5): 2100-2111.
47. Area-Gomez E. Assessing the function of mitochondria-associated ER membranes[J]. *Methods Enzymol*, 2014, 547: 181-197.
48. Vance JE, Vance DE. Phospholipid biosynthesis in mammalian cells[J]. *Biochem Cell Biol*, 2004, 82(1): 113-128.
49. Chauhan N, Farine L, Pandey K, et al. Lipid topogenesis—35 years on[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1861(8 Pt B): 757-766.
50. Stone SJ, Vance JE. Phosphatidylserine synthase-1 and -2 are localized to mitochondria-associated membranes[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(44): 34534-34540.
51. Krols M, van Isterdael G, Asselbergh B, et al. Mitochondria-associated membranes as hubs for neurodegeneration[J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(4): 505-523.
52. Voelker DR. Reconstitution of phosphatidylserine import into rat liver mitochondria[J]. *J Biol Chem*, 1989, 264(14): 8019-8025.
53. Vance JE. Newly made phosphatidylserine and phosphatidylethanolamine are preferentially translocated between rat liver mitochondria and endoplasmic reticulum[J]. *J Biol Chem*, 1991, 266(1): 89-97.
54. Wu WI. Reconstitution of phosphatidylserine transport from chemically defined donor membranes to phosphatidylserine decarboxylase 2 implicates specific lipid domains in the process[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(8): 6635-6642.
55. Kainu V, Hermansson M, Hanninen S, et al. Import of phosphatidylserine to and export of phosphatidylethanolamine molecular species from mitochondria[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1831(2): 429-437.

56. Voelker DR. The ATP-dependent translocation of phosphatidylserine to the mitochondria is a process that is restricted to the autologous organelle[J]. *J Biol Chem*, 1993, 268(10): 7069-7074.
57. Ardail D, Lerme F, Louisot P. Involvement of contact sites in phosphatidylserine import into liver mitochondria[J]. *J Biol Chem*, 1991, 266(13): 7978-7981.
58. Stone SJ, Myers HM, Watkins SM, et al. Lipopenia and skin barrier abnormalities in DGAT2-deficient mice[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(12): 11767-11776.
59. Houten SM, Violante S, Ventura F V, et al. The biochemistry and physiology of mitochondrial fatty acid beta-oxidation and its genetic disorders[J]. *Annu Rev Physiol*, 2016, 78: 23-44.
60. Teodoro BG, Sampaio IH, Bomfim LH, et al. Long-chain acyl-CoA synthetase 6 regulates lipid synthesis and mitochondrial oxidative capacity in human and rat skeletal muscle[J]. *J Physiol*, 2017, 595(3): 677-693.
61. Betz C, Stracka D, Prescianotto-Baschong C, et al. Feature Article: mTOR complex 2-Akt signaling at mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes (MAM) regulates mitochondrial physiology[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(31): 12526-12534.
62. Hagiwara A, Cornu M, Cybulski N, et al. Hepatic mTORC2 activates glycolysis and lipogenesis through Akt, Glucokinase, and SREBP1c[J]. *Cell Metabolism*, 2012, 15(5): 725-738.
63. Tubbs E, Theurey P, Vial G, et al. Mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane (MAM) integrity is required for insulin signaling and is implicated in hepatic insulin resistance[J]. *Diabetes*, 2014, 63(10): 3279-3294.
64. Mogensen M, Sahlin K, Fernstrom M, et al. Mitochondrial respiration is decreased in skeletal muscle of patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2007, 56(6): 1592-1599.
65. Sebastián D, Hernandez-Alvarez MI, Segales J, et al. Mitofusin 2 (Mfn2) links mitochondrial and endoplasmic reticulum function with insulin signaling and is essential for normal glucose homeostasis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(14): 5523-5528.
66. Theurey P, Rieusset J. Mitochondria-associated membranes response to nutrient availability and role in metabolic diseases[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2017, 28(1): 32-45.

本文引用: 杨明, 高鹏, 孙林. 线粒体相关内质网膜与脂质代谢的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(3): 647-653. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.03.031

Cite this article as: YANG Ming, GAO Peng, SUN Lin. Research progress in mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane and lipid metabolism[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(3): 647-653. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.03.031