

脂肪细胞因子锌 α 2- 糖蛋白的研究进展 *

张焕莉 肖新华[△]

(南华大学第一附属医院内分泌科 湖南 衡阳 421001)

摘要 锌 α 2- 糖蛋白(ZAG)是一种广泛存在于人体内的可溶性糖蛋白,是 I 类主要组织相容性复合物(MHC-I)家族中的一员。ZAG 被认为是不同类型癌可能的生物标志物,由于它的氨基酸序列与脂质动员因子(LMF)高度同源,因此它被认为是一个新的脂肪因子。它的表达受多种因素调控,在人体内能够发挥重要的功能。ZAG 刺激脂肪细胞的脂质分解,并导致一些高分化癌症中脂肪的大量损失。本文主要从 ZAG 的基因结构、分布和功能等方面进行论述。

关键词 锌 α 2- 糖蛋白 生物标志物 肥胖 脂质动员因子

中图分类号 Q75 Q78 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2011)05-946-03

Current progress in a adipocytokine-zinc- α 2-glycoprotein*

ZHANG Huan-li, XIAO Xin-hua[△]

(Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Nanhua University, Hengyang, 421001, China)

ABSTRACT: Zinc- α 2-glycoprotein (ZAG) is a soluble glycoprotein, present widely in the human body, is a member of the class I major histocompatibility complex family. ZAG is considered as a potential biomarkers of different types of carcinomas. Due to its high homology of amino acid sequence with lipid mobilization factor, it is considered as a novel adipokine. ZAG expression is regulated by different types of factors, can play important functions in the human body. ZAG stimulates lipid degradation in adipocytes and causes the extensive fat losses associated with some advanced cancers. This article will discuss mostly knowledge on the ZAG gene structure, distribution and function.

Key words: Zinc- α 2-glycoprotein; Biomarker; Obesity; Lipid mobilizing adipokine

Chinese Library Classification(CLC): Q75 Q78 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)05-946-03

肥胖、糖尿病和心血管疾病是公认的世界性流行病。肥胖与 2 型糖尿病、心血管系统疾病的发生发展密切相关,在全世界的患病率逐年上升。肥胖形成的中心环节是脂肪细胞中脂质的过度积聚。脂肪组织作为内分泌器官,分泌多种脂肪细胞因子,在肥胖相关疾病的发生发展中发挥了极其重要的作用。最近发现,脂肪细胞能分泌一种新的脂肪细胞因子-锌 α 2- 糖蛋白(Zinc- α 2-glycoprotein, ZAG)。ZAG 是一种 40 kDa 的可溶性糖蛋白,其名称来源于其沉淀锌盐的倾向和在 α 2- 球蛋白区域的电泳迁移率^[1]。它在人体内发挥许多重要的功能,本文就其在人体中的分布、基因和蛋白结构以及功能综述如下。

1 ZAG 的表达分布和血清浓度

ZAG 蛋白由正常乳腺、前列腺、肝脏,以及唾液腺、支气管、胃肠道、汗腺等的上皮细胞分泌至胞浆^[2],因此 ZAG 通常存在于大多数体液包括血清、汗液、唾液、脑脊液、精液、乳液、羊水和尿中^[1]。研究表明 ZAG 的 mRNA 和蛋白质水平,在 1 日龄大鼠皮下白色脂肪组织(WAT)和棕色脂肪组织(BAT)中均有表达^[2]。Bao Y 等研究发现 WAT 和 BAT 都表达并分泌 ZAG,证实 ZAG 是一种天然的脂肪细胞因子^[3]。ZAG 在鼠的脂肪、肝脏、肾脏等多种组织中也都有表达^[4]。根据不同方法测定正常人

血清中 ZAG 的浓度在 25 至 140 毫克/毫升之间并可能随着年龄的增加而增加。研究发现血清 ZAG 水平和脂肪组织(内脏脂肪组织和皮下脂肪组织)ZAGmRNA 表达水平呈明显的正相关,此外 ZAG 在人肝脏中也表达。因此,脂肪组织和肝脏均是血清 ZAG 蛋白的来源^[5]。然而,血清 ZAG 蛋白水平在肥胖和瘦弱小鼠体内之间并没有差异^[6]。有研究表明血清 ZAG 水平在男性中升高^[7]。应当指出,虽然血清 ZAG 表现出性别差异,但是脂肪组织(皮下脂肪组织和内脏脂肪组织)ZAGmRNA 水平和蛋白质含量在两性之间是相似的,提示肝脏可能是血清 ZAG 性别差异的贡献者^[5]。

2 ZAG 的基因和蛋白质结构

2.1 基因结构

ZAG 的基因,通过荧光杂交染色体组型法定位于染色体 7q22.1,由 4 个外显子和 3 个内含子组成。第一外显子定位于第 1 个至第 6 个氨基酸(甘氨酸)的区域,第二外显子是从第 6 个至第 93 个氨基酸(甘氨酸),第三个外显子是由第 93 个至第 185 个氨基酸(天门冬氨酸)的区域,第四个外显子是由第 185 个氨基酸到 mRNA 的末端^[8]。Freije 等发现第四外显子包含了整个 3' 非翻译区域,包括六个核苷酸 AATAAA,它可能代表了基因

* 基金项目 国家自然科学基金(81070667)

作者简介 张焕莉(1983-),女,硕士,主要研究方向 肥胖的发病机理

[△]通讯作者 肖新华 E-mail: dr.xiaoxh@hotmail.com

(收稿日期 2010-10-06 接受日期 2010-10-29)

的加尾信号。此外他们还报道了完整的 ZAG 基因序列包括一个开放读码框,它编码一段 18 个氨基酸长度的疏水性信号肽及 278 个成熟蛋白的残基^[9]。

2.2 蛋白结构

ZAG 是由 295 个氨基酸组成的不成熟多肽,在去除氨基端 17 个氨基酸长度的信号肽后转变为成熟 ZAG。成熟 ZAG 的多肽结构由 278 个氨基酸残基组成,分子量为 31889Da,它在第 89、92、106 和第 239 个天冬酰胺包含四个公认的糖基化位点(Asn-Xaa-Ser/Thr)。四个天冬酰胺中除了第 92 个天冬酰胺,其余 3 个天冬酰胺残基均携带糖基。有趣的是,未成熟 ZAG 第 18 个氨基酸残基(即成熟 ZAG 的第一个氨基酸)是谷氨酰胺,它环化形成谷氨酰连苯三酚,因此血清 ZAG 的氨基端是被封闭的。而成熟 ZAG 第 4-6 个氨基酸残基的去除,使精液中存在自由的氨基端残基。278 个氨基酸长度的多肽折叠为三个域各由 90 个氨基酸残基组成,分别命名为 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 和 $\alpha 3$ 域。ZAG 的整体外形类似于一个倒“L”形,即 $\alpha 3$ 域的长轴大致垂直于 $\alpha 1$ - $\alpha 2$ 的平面。ZAG 的 X 射线晶体结构显示它是聚乙二醇(PEG)分子,可能是一种自然的高亲和力配体,在 $\alpha 1$ 和 $\alpha 2$ 区域螺旋之间有一非极性的沟槽,这个沟槽可能涉及疏水性配体蛋白质的信号功能,而且自然配体可能是多不饱和脂肪酸。值得注意的是第 73 个精氨酸,它伸向结合槽的末端,是唯一的与配体结合的亲氨基酸,丙氨酸残基替代第 73 个精氨酸后会造成结合位点的完全封闭^[10]。

3 ZAG 作为生物标志物

ZAG 被认为是前列腺癌和乳腺癌及癌症恶病质等多种疾病的生物标志物^[11,12]。研究发现 ZAG 在宫颈鳞癌和腺癌患者血清中比正常人表达高^[13]。循环中 ZAG 水平在男性超重/肥胖、高血压、血脂异常或 2 型糖尿病中显著增高。此外血清 ZAG 在代谢综合征相关疾病中明显升高。这些新发现表明,血清 ZAG 可能作为肥胖和肥胖相关代谢性疾病的循环标志物^[7]。还有研究证明 ZAG 是参与增生性糖尿病视网膜病变发病机制的一个新的潜在候选基因^[14]。Jain 等人发现 ZAG 在糖尿病微量蛋白尿患者尿液中是增加的,因此 ZAG 也可以作为糖尿病肾病临床分析的标志物^[15]。而对肾小球疾病尿蛋白的肽指纹谱进行分析也发现 ZAG 是肾小球疾病的生物标志物^[16]。

4 ZAG 的表达调控

ZAG 基因的表达主要是受雄激素和糖皮质激素调节^[17]。糖皮质激素也是造成 ZAG 在脂肪组织中表达增高的原因^[18]。据报道,过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPAR- γ)、糖皮质激素和 $\beta 3$ -肾上腺素能受体激动剂上调 ZAG 的表达,而肿瘤坏死因子- α (TNF- α)则有抑制作用。其中罗格列酮诱导的 ZAGmRNA 水平增加 3 倍,而 TNF- α 则导致 ZAGmRNA 水平下降 4 倍。人类脂肪细胞表达分泌 ZAG,表达特别受 TNF- α 和 PPAR- γ 的调控^[3]。TNF- α 和 IL-6 可显著下调 ZAG 的生成^[5]。

5 ZAG 和肥胖及相关性疾病

5.1 ZAG 在肥胖及相关性疾病中的表达

研究发现血清 ZAG 以及脂肪组织 ZAGmRNA 水平和蛋白含量在肥胖患者中显著降低。此外,肥胖患者肝脏中的 ZAGmRNA 水平也明显低于对照组的非肥胖患者^[5]。研究发现在

ob/ob 小鼠皮下脂肪中 ZAG 蛋白减少,并且 ZAGmRNA 在皮下(4 倍)和附睾(8 倍)也减少。局部 ZAG 表达下调可能促进肥胖个体脂肪组织和肝脏脂质积累的易感性^[6]。ZAG 基因敲除小鼠与野生型小鼠相比,在高脂饮食下更易增加体重,并与脂肪细胞的脂肪分解减少有关,表明 ZAG 可明显的促进脂解,但 ZAG 基因敲除小鼠和野生鼠的脂肪细胞的激素敏感性脂肪酶和脂肪酸合成酶转录水平并无明显差异^[4]。研究表明,这个新的脂肪因子在肥胖相关疾病的易感性中可以发挥作用,而 ZAG 上调可能是代谢综合征治疗的一个有前途的靶点^[19]。有研究表明血清 ZAG 与年龄、肥胖参数(腰围和 BMI)、胰岛素抵抗(增加空腹胰岛素、增加胰岛素抵抗指数和降低 QUICKI)、血脂异常(增加甘油三酯和降低高密度脂蛋白胆固醇)、舒张压、血清 A-FABP 和 hsCRP 水平显著相关。此外血清 ZAG 在代谢综合征相关疾病中明显升高^[7]。而且 ZAGmRNA 水平与体重指数、脂肪量、胰岛素抵抗参数,包括血浆胰岛素和胰岛素抵抗指数和 C 反应蛋白等呈负相关。在肥胖易感性及其相关的胰岛素抵抗中,ZAG 作为一个主要的脂肪因子具有直接或间接的保护作用^[20]。

5.2 ZAG 介导脂肪分解的机制

人和小鼠的 ZAG 都可刺激脂肪细胞脂解,导致甘油释放和脂质利用,其作用可能通过结合 $\beta 3$ 肾上腺素受体并激活 cAMP 通路。脂肪细胞中 cAMP 的浓度直接影响脂肪的分解率,这是通过激素和其他物质介导的。ZAG 和 LMF 都已被证明可能在分离出的小鼠附睾脂肪细胞中促进脂肪分解。这样的刺激与脂肪细胞膜上一种 GTP 依赖性腺苷酸环化酶的激活有关^[2]。ZAG 的脂解活动不仅由脂肪组织局部表达(自/旁分泌作用)调控,而且还可以由其它来源如肝脏的 ZAG 的系统信号调控。有研究表明 ZAG 引起脂肪动员,同时促进 BAT 和肌肉组织表达解偶联蛋白(UCP),从而增加能量的消耗、脂质的利用^[21]。目前 ZAG 与肥胖尤其是脂肪细胞的功能相关研究文献非常少,ZAG 在 ATG 的合成和分解代谢中的具体机制远不清楚,有待深入研究。

5.3 对脂肪细胞因子的表达调节

血清脂联素水平和脂肪组织 ZAGmRNA 水平只有微弱但不显著的相关性^[5]。ZAGmRNA 表达与脂联素 mRNA 呈正相关,但与瘦素 mRNA 呈负相关。重组 ZAG 刺激人脂肪细胞释放脂联素^[6]。与偏瘦的人相比肥胖患者 ZAG 表达明显下调,且 ZAG 的表达水平与脂联素水平正相关,与血浆瘦素和腰围呈负相关^[19]。可见 ZAG 可通过对其它脂肪细胞因子的调节来影响脂肪细胞的功能活动。

6 ZAG 和癌症恶病质

恶病质是发生在大多数癌症、艾滋病和其他危及生命疾病的患者,由肌肉和脂肪组织的损耗引起的慢性消耗性综合征。LMF 是由肿瘤恶病质产生,参与脂肪组织的降解,通过 UCP 的表达诱导氧化释放脂肪酸。由于 UCP-2 在肿瘤细胞中的表达所以 UCP-2 被认为参与 LMF 诱导的自由基解毒,它可能减弱自由基的毒性。LMF 使 UCP-2 表达呈浓度依赖性增加,且被 $\beta 3$ 肾上腺素受体拮抗剂 SR59230A 减弱,这意味着它是通过 $\beta 3$ 肾上腺素受体介导的^[22]。LMF 调节使 BAT 中 UCP-1,

UCP-2 和 UCP-3 以及骨骼肌、肝脏 UCP-2 上调,提示这些 UCP 可能在癌症恶病质中有助于脂肪代谢动员中利用过剩脂质^[21]。由于与肿瘤来源的 LMF 在其氨基酸序列的高水平一致,这与癌症恶病质中脂肪组织的显著损耗相关,ZAG 已被证明在体内和体外都促进脂肪细胞脂质损失。在癌症恶病质时,脂肪组织的 ZAG 表达明显上调,脂肪的消耗及减少与 ZAG 促进脂肪分解有关,因此其作用模式可能与脂解激素类似。这些结果表明通常 ZAG 的功能是调控脂质分解,这样会增加恶病质的严重程度^[18]。在最近的研究中,ZAG 敲除小鼠被用来观察 ZAG 在身体脂肪消耗中的作用并发现 ZAG 在小鼠脂肪组织过表达应该导致体重下降并最终致恶病质^[4]。

7 小结

总之,ZAG 在人体内广泛存在并发挥许多重要的功能。其中最重要的就是动员脂肪分解作用,其与细胞内脂肪代谢及肥胖的关系已成为目前研究的热点。但是现在 ZAG 与肥胖尤其是脂肪细胞功能的研究还比较少,ZAG 在脂肪的合成和分解代谢中的机制如何?脂肪细胞因子局部调节的机制是什么?这些都值得我们进一步研究。而这些问题的解决有助于抓住 ZAG 在肥胖发生、发展中的主要环节,为探索治疗肥胖的途径提供新思路。

参考文献(References)

- [1] Burgi W, Schmid K. Preparation and properties of Zn- α 2-glycoprotein of normal human plasma[J]. *J Biol Chem* 1961;236:1066 - 74
- [2] Tzanavari T, Bing C, Trayhurn P. Postnatal expression of zinc- α 2-glycoprotein in rat white and brown adipose tissue[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2007, 279(1-2):26-33
- [3] Bao Y, Bing C, Hunter L, et al. Zinc- α 2-glycoprotein, a lipid mobilizing factor, is expressed and secreted by human (SGBS) adipocytes[J]. *FEBS Lett*, 2005, 579(1):41-7
- [4] Rolli V, Radosavljevic M, Astier V, et al. Lipolysis is altered in MHC class I zinc- α (2)-glycoprotein deficient mice[J]. *FEBS Lett*, 2007, 581(3):394-400
- [5] Selva DM, Lecube A, Hernández C et al. Lower zinc- α 2-glycoprotein production by adipose tissue and liver in obese patients unrelated to insulin resistance[J]. *J Clin Endocrin Metab*. 2009;94(11):4499-507
- [6] Mracek T, Gao D, Tzanavari T, et al. Downregulation of zinc- α 2-glycoprotein, a lipid mobilising factor, in adipose tissue and liver of obese ob/ob mice[J]. *J Endocrinol* 2010;204(2):165-72
- [7] Yeung DC, Lam KS, Wang Y, et al. Serum zinc- α 2-glycoprotein correlates with adiposity, triglycerides and the key components of the metabolic syndrome in Chinese subjects [J]. *J Clin Endocrin Metab*, 2009;98(10):1210-17
- [8] Ueyama H, Deng HX, Ohkubo I. Molecular cloning and chromosomal assignment of the gene for human Zn- α 2-glycoprotein [J]. *Biochemistry*, 1993;32(48):12968 - 76
- [9] Freije JP, Fueyo A, Uriá JA, et al. Human Zn- α 2-glycoprotein: complete genomic sequence, identification of a related pseudogene

and relationship to class I major histocompatibility complex genes[J]. *Genomics*, 1993;18(3):575-87

- [10] Araki T, Gejyo F, Takagaki K, et al. Complete amino acid sequence of human plasma Zn- α 2-glycoprotein and its homology to histocompatibility antigens[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;85(3): 679 - 83
- [11] Ring AE, Zabaglo L, Ormerod MG, et al. Detection of circulating epithelial cells in the blood of patients with breast cancer: comparison of three techniques[J]. *Br J Cancer* ,2005;92(5):906 - 12
- [12] Bondar OP, Barnidge DR, Klee EW et al. LC-MS/MS Quantification of Zn- α 2 Glycoprotein: A Potential Serum Biomarker for Prostate Cancer[J]. *Clin Chem* ,2007;53(4):673-8
- [13] Abdul-Rahman PS, Lim B, Hashim OH. Expression of high-abundance proteins in sera of patients with endometrial and cervical cancers: analysis using 2-DE with silver staining and lectin detection methods[J]. *Electrophoresis*, 2007;28(12):1989 - 96
- [14] García-Ramírez M, Canals F, Hernández C, et al. Proteomic analysis of human vitreous fluid by fluorescence-based difference gel electrophoresis (DIGE): a new strategy for identifying potential candidates in the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy[J]. *Diabetologia* 2007;50(6):1294 -303
- [15] Jain S, Rajput A, Kumar Y, et al. Proteomic analysis of urinary protein markers for accurate prediction of diabetic kidney disorder[J]. *J Assoc Physicians India* 2005;53:513 - 20
- [16] Varghese SA, Powell TB, Budisavljevic MN, et al. Urine biomarkers predict the cause of glomerular disease [J]. *J Am Soc Nephrol* , 2007;18(3):913 - 22
- [17] Lopez-Boado YS, Diez-Itza I, Tolivia J, et al. Glucocorticoids and androgens up-regulate the Zn- α 2-glycoprotein messenger RNA in human breast cancer cells[J]. *Breast Cancer Res Treat* 1994;29(3):247 - 58
- [18] Russell ST, Tisdale MJ. Effect of eicosapentaenoic acid (EPA) on expression of a lipid mobilizing factor in adipose tissue in cancer cachexia[J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005;72(6):409 - 14
- [19] Marrades MP, Martínez JA, Moreno-Aliaga MJ. ZAG, a lipid mobilizing adipokine, is downregulated in human obesity [J]. *J Physiol Biochem*, 2008, 64 (1):61-6
- [20] Mracek T, Ding Q, Tzanavari T, et al. The adipokine zinc- α 2-glycoprotein is downregulated with fat mass expansion in obesity[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(3):334-41
- [21] Bing C, Russell ST, Beckett EE, et al. Expression of uncoupling proteins-1, -2 and -3 mRNA is induced by an adenocarcinoma-derived lipid-mobilizing factor [J]. *Br J Cancer*, 2002, 86(4):612-8
- [22] Sanders PM, Tisdale MJ. Role of lipid-mobilising factor (LMF) in protecting tumour cells from oxidative damage[J]. *Br J Cancer*. 2004 , 90(6):1274-8