

УДК 577.151.6

ЛИПИНЫ: ХАРАКТЕРИСТИКА И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РОЛЬ В ОРГАНИЗМЕ

© 2021 г. С. С. Сайдакова^{1, 2, *}, К. Н. Морозова^{1, 2}, Е. В. Киселёва²

¹Кафедра цитологии и генетики Новосибирского государственного университета, Новосибирск, 630090 Россия

²Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, 630090 Россия

*E-mail: custodian.of.midnight@gmail.com

Поступила в редакцию 17.09.2020 г.

После доработки 12.10.2020 г.

Принята к публикации 12.10.2020 г.

Семейство липинов объединяет ферменты-участники пути биосинтеза фосфолипидов (пути Кеннеди), дефосфолирирующие фосфатидную кислоту до диацилглицерина. Помимо этого, липины способны транспортироваться из цитоплазмы в ядро и функционировать в нем в качестве коактиваторов экспрессии генов. Такая дуальная функция обосновывает высокий интерес к изучению этих белков. Настоящий обзор суммирует последние данные, полученные исследователями в этой области, и дает общее представление о структуре, функциях и механизмах регуляции различных ортологов и изоформ липина в тканях и организмах эукариот. Отдельный раздел посвящен заболеваниям человека, вызываемым избытком или недостатком липина.

Ключевые слова: липин, липиды, фосфатидат-фосфатаза, мыши с мутацией *fld*, липодистрофия, транскрипционный кофактор

DOI: 10.31857/S0041377121010090

Липин относится к классу фосфогидролаз и представляет собой Mg^{2+} -зависимый фермент, катализирующий дефосфорилирование фосфатидной кислоты до диацилглицерина и неорганического фосфата. Этому белку в настоящее время уделяется большое внимание, так как он входит в число белков мембран эндоплазматического ретикула (ЭПР). Этот компартмент не только является “кровеносной” системой клетки, по которой перемещаются синтезируемые белки, но и обеспечивает запасом фосфолипидов все внутриклеточные мембранные органеллы. Липин катализирует реакцию, занимающую важное место в пути Кеннеди – синтезе триацилглицеринов из глицеро-3-фосфатов. Эта функция неотъемлемо связана с регуляцией динамики внутриклеточных мембран. Кроме того, в ядре липин выступает в роли транскрипционного фактора, изменяя экспрессию генов, участвующих в окислении жирных кислот и митохондриальном метаболизме. Такая двойственная функция делает липин уникальным белком, без корректной работы которого невозможно функцио-

нирование клеток, в частности, адипоцитов и гепатоцитов, так как они специализируются на синтезе и запасании жиров. Показано, что нарушение экспрессии гена, кодирующего этот белок, вызывает задержки в развитии у насекомых и повышение риска возникновения хронических заболеваний у млекопитающих. Дефицит липина у человека может лежать в основе таких болезней как атеросклероз, колит, раковые опухоли, рабдомиолиз или алкогольное заболевание печени.

Настоящий обзор ставит целью не только дать общее представление о липинах как белках-участниках липидного метаболизма, но и собрать новейшие данные о его строении, функциях и связи с заболеваниями млекопитающих, в частности, человека. Прогресс в изучении роли этого белка в организме и механизмов его взаимодействия с другими внутриклеточными системами имеет большое значение для решения фундаментальных и практических задач современной медицины.

БИОСИНТЕЗ ЛИПИДОВ И ОТКРЫТИЕ ЛИПИНА

Липиды – незаменимый класс органических соединений в клетке, которые вследствие наличия в их составе полярных групп и длинных цепей углеводородной структуры (остатков жирных кислот) обла-

Принятые сокращения: ГлиТФ – глицеринтрифосфат; ДАГ – диацилглицерин; ЖК – жирные кислоты; ЛОНП – липопротеины очень низкой плотности; ТАГ – триацилглицерин; ФК – фосфатидная кислота; ФХ – фосфатидилхолин; ФЭ – фосфатидилэтаноламин; ФЭ/Х/С/И – фосфатидилэтаноламин/холин/серин/инозитол; ЦДФ – цитидиндифосфат; NES – сигнал ядерного экспорта; TLR – Toll-подобные рецепторы.

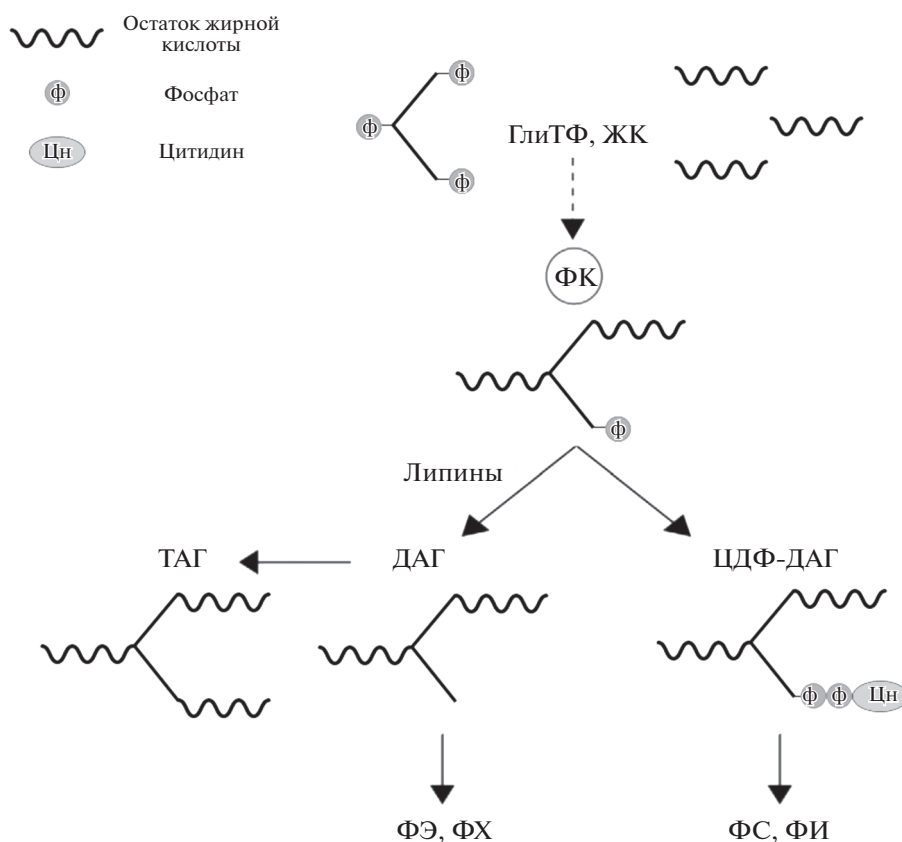


Рис. 1. Упрощенная схема пути биосинтеза липидов (путь Кеннеди). Липины катализируют реакцию дефосфорилирования фосфатидной кислоты (ФК) в диацилглицерин (ДАГ). ГлиТФ — глицеринтрифосфат, ЖК — жирные кислоты, ТАГ — триацилглицерин, ФЭ/Х/С/И — фосфатидилэтаноламин/холин/серин/инозитол, ЦДФ — цитидиндифосфат.

дают уникальным свойством — амфипатичностью, то есть одна часть молекулы гидрофильна, другая — гидрофобна. Это свойство определяет основные функции липидов. Все мембраны клеток, ядер и органоидов построены из бислоя фосфолипидов с различными полярными группами. Триацилглицерин выполняет запасующую функцию, образуя жировые капли, и в дальнейшем может использоваться для получения энергии и воды. Кроме того, из липидов синтезируются гормоны, витамины и сигнальные молекулы, без которых нарушается метаболизм и регуляция физиологических функций живых организмов.

Общий путь биосинтеза фосфолипидов консервативен от дрожжей до млекопитающих (рис. 1). Он был назван в честь Юджина Кеннеди, который вместе с коллегами в 1950-х годах объединил два известных в то время пути синтеза фосфатидной кислоты (ФК) из глицерина и фосфолипидов из диацилглицерина (ДАГ) в единую схему, предположив существование ферментов, обладающих фосфатазной активностью по отношению к ФК (Harris, Finck, 2011). Это соединение занимает центральное место в пути

Кеннеди и служит предшественником всех фосфолипидов в клетке.

Преобразования ФК могут пойти по двум основным путям. По одному пути ФК превращается в цитидиндифосфат-ДАГ (ЦДФ-ДАГ), который дает фосфатидилинозитол (ФИ) (Harris, Finck, 2011; Siniosoglou, 2013; Chen Y. et al., 2015). Клетки дрожжей способны синтезировать фосфатидилсерин (ФС), фосфатидилэтаноламин (ФЭ) и фосфатидилхолин (ФХ) через ЦДФ-ДАГ (Harris, Finck, 2011; Siniosoglou, 2013). Другой путь начинается с предсказанной Кеннеди реакции: ФК дефосфорилируется до ДАГ, который затем используется для синтеза наиболее распространенных фосфолипидов — ФЭ и ФХ в присутствии этаноламина и холина соответственно. В гепатоцитах млекопитающих возможно также получение ФХ путем метилирования ФЭ (Siniosoglou, 2013). ЭПР является основным компартментом, ответственным за производство структурных фосфолипидов, которые затем перераспределяются для образования других мембранных органелл везикулярным и неvesикулярным путями. Кроме того, присоединение к ДАГ еще одного остатка жирной

кислоты приводит к получению триацилглицерина (ТАГ), накапливающегося в липидных включениях (Siniossoglou, 2013).

В 1989 г. Лангнер с соавторами описали мышей с мутацией *fld* (fatty liver dystrophy), которая проявляется в уменьшении размеров тела в совокупности с замедлением темпов роста, липодистрофией, гипертриглицеридемией, инсулинорезистентностью, периферической невропатией, сниженной выживаемостью и практической стерильностью (Langner et al., 1989). Эту мутацию можно идентифицировать сразу же после рождения, поскольку у новорожденных *fld*-мышат (до 28 сут) наблюдается гипертрофированная печень, имеющая характерную бледность (Langner et al., 1989). В 2001 г. лабораторией Петерфай методом позиционного клонирования был установлен ген, мутация которого вызывает такой фенотип и является причиной липодистрофии мышей (Peterfy et al., 2001). Этому гену присвоили название *lipin 1*. У дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, являющихся основной удобной моделью для исследования функции белков-липинов, ортолог этого гена носит название *Pah 1p* (также известный как *Smp2*) (Han et al., 2006). Активное изучение свойств и функции фосфатидат-фосфатазной активности в дрожжевых лизатах велось еще с 1989 г. (Lin, Carman, 1989), однако принадлежность выделенного белка к липинам была установлена позже (Han et al., 2006).

Белки семейства липинов катализируют Mg^{2+} -зависимое дефосфорилирование ФК в ДАГ, который затем может быть использован для производства фосфолипидов по пути Кеннеди (рис. 1) (Harris, Finck, 2011; Siniossoglou, 2013; Chen et al., 2015). Активность этих ферментов строго специфична для ФК, липины не могут дефосфорилировать другие фосфолипиды, например, такие, как лизоФК, церамид-1-фосфат или сфингозин-1-фосфат (Chen et al., 2015). Эта специфичность, вероятно, обусловлена взаимодействием с полярным глицериновым скелетом, о чем свидетельствует конформация активного сайта фермента (Khayuo et al., 2020). Поскольку ФК также используется для синтеза фосфолипидов через ЦДФ-ДАГ, регуляция активности липина влияет на распределение потока ФК между этими двумя путями. Липиновые белки обычно присутствуют в свободной форме в цитозоле и в ответ на повышение концентрации жирных кислот могут прикрепляться к мембранам ЭПР, содержащим субстрат для этих ферментов — ФК (Chen et al., 2015). Кроме того, наличие последовательности внутриядерной локализации в составе белка свидетельствует о том, что липины присутствуют и в ядре (Chen et al., 2015).

ОРТОЛОГИ И ИЗОФОРМЫ ЛИПИНА

Гены липинов консервативны от дрожжей до млекопитающих. У дрожжей и большинства беспозвоночных имеется только один ортолог липина, в то время как у растений, рыб и многих червей (за исключением *C. elegans*) были обнаружены два ортолога, а у большинства позвоночных — три (липиды 1, 2 и 3) (Chen et al., 2015). Кроме того, Петерфай и соавторы показали, что у мышей существуют две изоформы липина 1, обозначаемые как липины 1 α и 1 β , которые образуются в результате альтернативного сплайсинга, отличаются по своим временным паттернам экспрессии и субклеточной локализации, и имеют комплементарные функции (Peterfy et al., 2001).

Липин 1 α в основном образуется в преадипоцитах и функционирует на ранних стадиях их дифференцировки, тогда как липин 1 β преобладает в зрелых адипоцитах и индуцирует экспрессию липогенных генов и накопление липидов. Липин 1 человека имеет три изоформы (1 α , 1 β , 1 γ), получающиеся путем альтернативного сплайсинга мРНК. Недавние исследования показали, что липин 1 γ локализуется в липидных каплях и изменяет морфологию липидных капель, не влияя на уровень триацилглицерина (Chen et al., 2015). Ген, кодирующий липин 1 γ , активно экспрессируется в мозге человека; напротив, синтез липинов 1 α и 1 β в головном мозге очень низок. Это говорит о том, что липин 1 γ может быть специализированным регуляторным белком в метаболизме липидов мозга. Ортологи липина 2 и 3 имеют 49 и 46% сходства аминокислотной последовательности с липином 1 (Siniossoglou, 2013). Фосфатидат-фосфатазная активность липина 1 β выше, чем у липина 1 α ; липин 1 γ обладает низкой активностью, но большей аффинностью к ФК. Ортолог липина 1 несколько более активен, чем липин 2, в то время как липин 3 обладает более низкой относительной активностью (Donkor et al., 2007; Han, Carman, 2010). Все три ортолога демонстрируют Mg^{2+} -зависимую активность (Donkor et al., 2007).

Все три липина имеют различную концентрацию в тканях млекопитающих и, по-видимому, выполняют специфические физиологические функции. Липин 1 активно синтезируется в скелетных мышцах, жировой ткани и яйцках, но слабо представлен во многих других тканях, в том числе печени, почках, мозге, сердце и легких. Несмотря на примерно одинаковый уровень экспрессии гена в скелетной мускулатуре и жировой ткани, липин 1 оказывает совершенно разное влияние на чувствительность к инсулину и уровень глюкозы в этих тканях (Chen et al., 2015). Липин 2 синтезируется преимущественно в печени и мозге, а также в почках и легких. Жировая ткань людей богата липином 2, в отличие от жировой

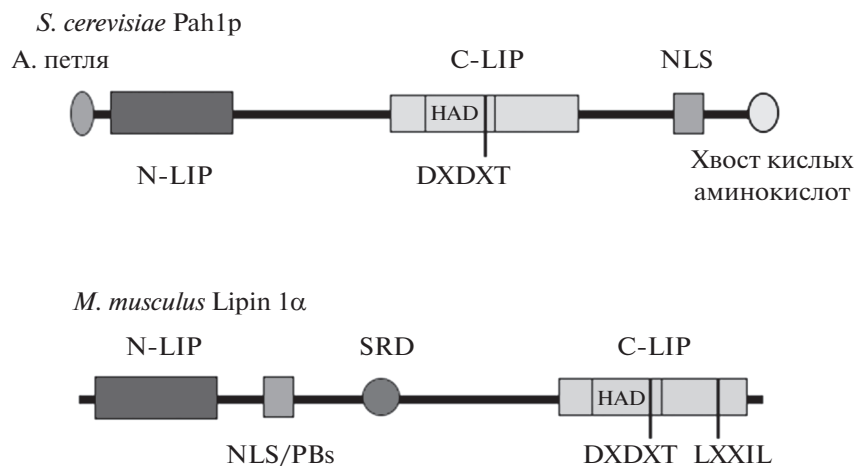


Рис. 2. Первичная структура ортологов липина у дрожжей *S. cerevisiae* (Pah1p) и мыши *M. musculus* (липин 1α). N-LIP и C-LIP – N- и C-концевые консервативные домены соответственно. Липин дрожжей имеет на N-конце амфипатическую петлю, которая позволяет заякоривать липин в мембране. На C-конце имеется последовательность кислых аминокислот, предположительно отвечающая за поддержание баланса в содержании липина в цитозоле и ядре; NLS – сигнал ядерной локализации, который у мышей представляет собой последовательность основных аминокислот (PBs) с двойной функцией – связывание ФК и транспорт в ядро. SRD – серин-богатый домен, опосредующий взаимодействие с белком 14-3-3 и необходимый для накопления липина в цитоплазме; DXDXT – каталитический центр фермента дефосфорилазы (HAD-домен); LXXIL – мотив, обеспечивающий взаимодействие с ядерными рецепторами.

вой ткани мышей (Donkor et al., 2007). Интересно, что уровень липина 2 в печени несколько выше у мышей с липодистрофией, вызываемой дисфункцией липина 1. Кроме того, у взрослых *fld*-мышей в этой ткани не наблюдается изменения уровня фосфатидат-фосфатазной активности, необходимой для образования ТАГ.

Синтез липина 3 у *fld*-мышей почти в 4 раза превышает таковую у мышей дикого типа. Это позволяет предположить, что липины 2 и 3 могут частично компенсировать дисфункцию липина 1 (Chen et al., 2015). Тем не менее, при рассмотрении функций липина в иммунном ответе, оказывается, что липин 1 и 2 выступают в роли антагонистов: первый оказывает провоспалительное, второй – противовоспалительное действие (Balboa et al., 2019). Липин 3 синтезируется на низком уровне в большинстве тканей; однако его содержание увеличено в печени у свиней, а также кишечнике людей и мышей (Donkor et al., 2007). В нескольких исследованиях сообщается, что липин 3 и липин 1 могут совместно влиять на активность фосфатидат-фосфатазы жировой ткани *in vivo* (Csaki et al., 2013). Подобно липину 1, липины 2 и 3 также содержат мотив LXXIL. Как показали некоторые исследования, липин 2 может выступать коактиватором транскрипции для внутриядерного рецептора PPARγ (peroxisome proliferator-activated receptor γ – активируемый пероксисомным пролифератором рецептор γ), аналогично липину 1 в гепатоцитах (Finck et al., 2006).

Любопытен тот факт, что, несмотря на наличие одной и той же NLS-последовательности, липины 1α и 1β имеют разное распределение в клеточных линиях: первый преимущественно накапливается в ядре, второй – в цитоплазме. Это объясняется их различной ролью: липин 1α отвечает за дифференциацию адипоцитов, активируя нужные транскрипционные факторы, а липин 1β необходим для непосредственного биосинтеза липидов (Siniosoglou, 2013).

Гомологи липина имеются и у растений. У *Arabidopsis thaliana* описаны две Mg²⁺-зависимые фосфогидролазы фосфатидной кислоты, называемые Pah1 и Pah2, которые подавляют биосинтез фосфолипидов в эндоплазматическом ретикулуле. Потеря их функции повышает уровни ФК и других фосфолипидов в растении, однако, что удивительно, не влияет на содержание ТАГ в семенах (Eastmond et al., 2010).

ДОМЕННАЯ СТРУКТУРА ЛИПИНОВ

Все липины имеют схожую структурную организацию (рис. 2). В их составе выделяют две большие консервативные области: N-концевой (N-LIP) и C-концевой (C-LIP) домены, разделенные варибельным линкером, составляющим в длину 250–300 аминокислот (Chen et al., 2015; Khayyo et al., 2020). Домен C-LIP содержит два ключевых функциональных мотива: мотив в составе галогенкислотной дегалогеназоподобной фосфатазы (известен как HAD-домен) – DXDXT-мотив, который необходим для дефосфорилирования ФК, и мотив взаимодействия с ядерным

рецептором — LXXII, который позволяет липинам взаимодействовать с ядерными рецепторами и функционировать в качестве регуляторов транскрипции (Chen et al., 2015). Функция домена N-LIP начала проявляться только недавно: некоторые исследования показывают, что он важен для каталитической активности, ядерной локализации и связывания липина с протеинфосфатазой-1 γ (PP-1 γ) (Reue, Dwyer, 2009; Siniossoglou, 2013).

Изучение кристаллической структуры липинов показало, что N-LIP связывается с первыми 45 аминокислотными остатками C-LIP и образует атипичный иммуноглобулин-подобный домен (Khayyo et al., 2020). Канонический иммуноглобулин-подобный домен представляет собой двуслойный β -сэндвич из 7 β -цепей, которые обозначаются буквами A-G. Атипичный домен в липинах имеет вставку в цепи β E, которая выходит из плоскости β -сэндвича и образует шпильку. Именно в этой шпильке находится линкер, разделяющий N-LIP и C-LIP. Такая конформация обнажает HAD-домен и способствует работе фермента (Khayyo et al., 2020). Мутации, нарушающие трехмерную структуру липина, приводят к потере его каталитической функции.

Липины млекопитающих формируют стабильные гомо-олигомерные комплексы, в которых белки располагаются в ориентации “голова к голове” и “хвост к хвосту” (соответственно N-LIP с N-LIP и C-LIP с C-LIP) (Harris, Finck, 2011; Khayyo et al., 2020). Высказываются предположения о возможном формировании комплексов с транс-взаимодействием N-LIP одной молекулы с C-LIP другой. Липин 1 обычно присутствует в клетке в форме ди- или тетрамера, а также способен образовывать гетеро-олигомеры с липинами 2 и 3; все три белка по отношению друг к другу являются гомологичными (Harris, Finck, 2011). У липинов дрожжей образования олигомеров не обнаружено (Harris, Finck, 2011; Khayyo et al., 2020).

У *S. cerevisiae* помимо N-LIP на N-конце (в составе иммуноглобулин-подобного домена) имеется амфипатичная α -петля, обеспечивающая заякоривание фермента в мембране (Harris, Finck, 2011; Khayyo et al., 2020). Фосфорилирование этой петли приводит к потере возможности дрожжевого липина связываться с мембранами. Трансмембранный мотив, как таковой, у всех липинов отсутствует, что позволяет им динамично перемещаться из цитозоля к ЭПР и наоборот. Кроме того, в липиновых белках дрозофилы, червей и млекопитающих присутствует богатый лизином и аргинином сигнал ядерной локализации (NLS), мутация в котором нарушает транспорт этих белков в ядро (Siniossoglou, 2013). NLS также необходим для связывания ФК и, следовательно, каталитическая функция и транспорт липинов в ядро взаимоисключают друг друга (Loewen et al., 2004;

Ren et al., 2010). Несмотря на то, что еще ни в одном липине не было обнаружено сигнала ядерного экспорта (NES), имеются данные о том, что потеря C-концевого участка после 204 аминокислоты (в эту область также входит часть C-LIP домена) вызывает накопление липина 1 β в ядре, например, у мышей (Ren et al., 2010).

ФУНКЦИИ ЛИПИНОВ

Актуальность изучения липинов обусловлена тем, что их дефицит или дисфункция в организмах млекопитающих нарушает метаболизм, приводя к печеночной дистрофии, дефектам развития жировой ткани, миопатии и, как следствие, связанным с ними болезням: диабету второго типа, атеросклерозу, рабдомиолизу, синдрому Маджида (Reue, Wang, 2019). Кроме того, была обнаружена связь этого белка с жизнеспособностью аденокарциномы легких (Fan et al., 2018). Такой широкий круг ассоциированных заболеваний свидетельствует о многообразии процессов, в которых принимают участие эти белки. В число их функций входят: адипогенез, синтез фосфолипидов, аутофагия, секреция хиломикрона, синтез жирных кислот, участие в энергетическом обмене клетки (Khayyo et al., 2020). Во многих работах выделяют особенную дуальную ферментативно-генорегулирующую функцию липинов, обусловленную их способностью находиться как в свободном, так и связанном с мембранами состоянии (Siniossoglou, 2013; Chen et al., 2015; Reue, Dwyer, 2019).

Липины как ферменты пути биосинтеза фосфолипидов. Как уже было упомянуто выше, липины обладают специфичной Mg^{2+} -зависимой фосфатазной активностью и способны отщеплять фосфат от ФК с образованием ДАГ, который является ключевым субстратом для синтеза ТАГ, ФЭ и ФХ. Липиновые белки обычно находятся в цитозоле и ассоциируются с мембраной ЭПР в ответ на повышение уровня жирных кислот (Chen et al., 2015).

Триацилглицерин, синтезируемый из ДАГ, играет ключевую роль в поддержании энергетического гомеостаза, поскольку является основной молекулой для запасаения энергии. Накопление ТАГ позволяет животным выживать в условиях недостатка пищи, давая не только энергию, но и основу для синтеза фосфолипидов, а также является необходимым для созревания эмбрионов у червей, дрозофилы, мышей и человека (Bahmanyar et al., 2014). Клетки большинства мутантов с нефункциональным липином имеют маленькие липидные капли по сравнению с контролем, что, скорее всего, связано с повышенным отношением фосфолипидов к нейтральным липидам (Ugrankar et al., 2011). Таким образом,

липиды способствуют образованию липидных капель в клетках.

Временной и пространственный контроль активности липинов может оказывать существенное влияние на биогенез органелл, так как ФК и ДАГ служат в качестве метаболитических интермедиатов, сигнальных молекул и регуляторов физических свойств мембран. Непосредственно определяя фосфолипидный состав билипидного слоя, липиды способны задавать такие физические свойства мембранам, как кривизна и вязкость. Данные, полученные на различных модельных системах, подтверждают важную роль липинов в контроле структурной организации мембран ядерной оболочки и ЭПР (Siniossoglou et al., 1998; Golden, Liu, Cohen-Fix, 2006; Bahmanyar et al., 2014).

Важная роль липинов в организации ядерной оболочки была впервые продемонстрирована на дрожжах, у которых инактивация комплекса фосфатазы Nem1p-Spo7p (активатора дрожжевого липина) вызывает образование длинных тяжей ядерной оболочки, выдающихся в цитоплазму (Siniossoglou et al., 1998). Интересно то, что такие тяжи формируются в области субдомена ядерной оболочки дрожжей, который прилегает к ядрышку, лишен связывания с хроматином и, судя по всему, обладает большей гибкостью (Campbell et al., 2006).

Деформация ядерной мембраны вызывается каталитически неактивным белком Pah1p. Этот фенотип наблюдается и при чрезмерном количестве трансмембранной ДАГ-киназы, которая производит избыточную ФК. Насколько непосредственна роль именно ФК в перестройке мембран, пока неизвестно. Генетический анализ показывает, что усиление биосинтеза фосфолипидов по пути ЦДФ-ДАГ, возникающее в результате инактивации Pah1p, необходимо, но недостаточно для подобной деформации ядерной оболочки в клетках с делециями *pah1Δ*, *nem1Δ* или *spo7Δ* (Santos-Rosa et al., 2005). Следовательно, в дополнение к увеличению синтеза фосфолипидов должны быть вовлечены и другие факторы. Поскольку инактивация белка Pah1p приводит к изменениям в фосфолипидном составе мембран (увеличению ФК и изменению отношения ФЭ : ФХ), возможно, что эти количественные изменения в составе ядерной оболочки и (или) ЭПР также приводят к деформации мембран, входящих в ее состав, с образованием длинных тяжей (Siniossoglou, 2013).

В клетках живых организмов ядерная оболочка претерпевает значительные структурные изменения во время клеточного цикла. Поскольку дрожжи вступают в закрытый митоз, она не распадается, но значительно увеличивается и растягивается, позволяя сестринским хроматидам разойтись. Регулирование соотношения фосфолипидов в составе ядер-

ной оболочки и ЭПР с помощью Pah1p может играть важную роль в этом процессе. Конститутивное дефосфорилирование Pah1p репрессирует синтез фосфолипидов *de novo* и препятствует растяжению ядерной оболочки дрожжей во время митоза. Основные механизмы, с помощью которых активность Pah1p регулирует этот процесс, еще не определены (Siniossoglou, 2013).

У *Drosophila melanogaster* и *Caenorhabditis elegans* липин необходим для сохранения сферической формы ядра. Снижение уровня синтеза липина или его активатора CNEP-1 у *C. elegans* вызывает нарушение процессов деполимеризации ламины, разборки ядерной оболочки и сегрегации хромосом во время митоза, а также изменяет организацию мембран ЭПР, формирующих крупные мембранные стопки в цитоплазме (Golden et al., 2006; Bahmanyar et al., 2014). Тем не менее, поскольку было установлено, что опосредованные отсутствием липина нарушения в процессе разборки ядерной оболочки могут быть значительно скомпенсированы одновременным снижением уровня ламин, исследователи сделали вывод, что липин играет специфическую роль в разборке ядерной оболочки, регулируя своевременную деполимеризацию филаментов ламины во время митоза, и эта функция хотя бы частично отделима от влияния липина на морфологию ЭПР (Gorjanacz, Mattaj, 2009). Имеются данные о роли липинов в содействии разборке ламины в культивируемых клетках млекопитающих (Mall et al., 2012).

В ядрах млекопитающих было обнаружено множество пулов ДАГ, которые через протеинкиназу С опосредуют фосфорилирование и разборку ламины (Siniossoglou, 2013). Липиды могут также регулировать форму ядра посредством образования ФК и ДАГ, которые имеют коническую форму и тем самым способствуют искривлению мембраны. Авторами показано, что искривление внутренней мембраны ядерной оболочки инициирует формирование фрагментарных инвагинаций, которые, возможно, принимают участие в изменении внутриядерной концентрации ионов кальция, росте ядерной оболочки или экспрессии генов, ассоциированных с ламинной и внутренней ядерной оболочкой. Синтезированный с участием липинов ДАГ может также играть роль в биогенезе ядерных пор и формировании сильно изогнутых мембранных доменов ядерных пор, которые связывают внутреннюю и внешнюю мембраны ядра (Siniossoglou, 2013).

Липиды как транскрипционные коактиваторы генов метаболизма липидов. В условиях голодания липин активно привлекается в ядро и может выступать там в роли транскрипционного коактиватора. Имеется не так много информации о подобной его функции в клетках дрозофилы, однако исследования ортологов

липина в печени млекопитающих позволяют предположить, что в ядре гепатоцитов липин действует как активатор транскрипции генов, участвующих в утилизации ФК, и как репрессор липогенных генов (Heier, Kühnlein, 2018). Главную роль в этом играет мотив LXXIL, который способен связываться с ядерными рецепторами. Важно отметить, что у липинов отсутствуют выраженные ДНК-связывающие последовательности, поэтому их роль в качестве транскрипционных факторов, вероятно, опосредована взаимодействием с белками скаффолда: гистонами или транскрипционным комплексом (Siniossoglou, 2013).

В 2006 г. Финк и соавторы впервые выявили активность липинов как транскрипционных коактиваторов в исследованиях на мышах, у которых был нокаутирован активируемый пролифератором пероксисом рецептор γ (PPAR γ) (Finck et al., 2006). Эти авторы показали, что липин 1 способен формировать физический комплекс с PGC-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha-коактиватор PPAR γ 1 α) и PPAR α . Этот комплекс контролирует экспрессию генов, продукты которых участвуют в реакциях β -окисления жирных кислот в митохондриях. Кроме того, активация PPAR γ липинами очень важна для дифференциации адипоцитов (Siniossoglou, 2013; Chen et al., 2015). Исследования этого процесса показали, что понижение содержания липина в ядре этанолом может привести к ухудшению функционирования PPAR α /PGC-1 α , что способствует падению уровня окисления жирных кислот и развитию алкогольного стеатоза печени (Chen et al., 2015). В дополнение к PGC-1 α и PPAR α , липины могут также взаимодействовать с другими ядерными рецепторами, такими как ядерный фактор гепатоцитов 4 α (HNF-4 α) и глюкокортикоидный рецептор (Harris, Finck, 2011; Siniossoglou, 2013; Chen et al., 2015).

Липины не только участвуют в коактивации этих транскрипционных факторов, но также в некоторых случаях функционируют как транскрипционные репрессоры. Например, липин 1 ингибирует активность ядерного фактора активированных Т-клеток c4 (NFATc4), участвуя в рекрутировании гистондеацетилаз в промоторы-мишени. Следовательно, липины могут служить важным эпигенетическим регулятором для активации или подавления экспрессии генов в зависимости от типа клеток, стадии их дифференцировки и клеточного цикла (Harris, Finck, 2011; Chen et al., 2015). Липины 2 и 3 также содержат LXXIL-мотив, и имеются данные относительно их способности взаимодействовать с PPAR α в качестве коактиваторов, однако степень функциональной значимости этих взаимодействий пока не определена (Finck et al., 2006; Donkor et al., 2009).

Регуляция экспрессии генов липинами может осуществляться не только через непосредственное взаимодействие с транскрипционным комплексом. Например, накопление не утилизируемой ФК в отсутствие липина ведет к подавлению раннего адипогенеза у мышей (Siniossoglou, 2013). Адипоциты у таких мышей остаются незрелыми, и накапливают жировые капли меньшего размера, чем у мышей в контрольной группе. У дрожжей уровень ФК влияет на экспрессию генов-участников пути Кеннеди, которые управляются промотором UAS_{INO}. ФК-связывающий белок Opi1p при низком уровне ФК переносится из ЭПР в ядро и подавляет экспрессию генов. Липины могут также регулировать транскрипцию через перестройку или изменение формы ядра, непосредственно влияя на пространственную конформацию хроматина, прилегающего к ядерной оболочке (Siniossoglou, 2013).

Любопытен тот факт, что у высших организмов функции липина, как фермента и как транскрипционного фактора, четко разнесены и независимы. Так, в клетках млекопитающих каталитически нефункциональный липин 1 сохраняет способность коактивировать ядерные рецепторы и подавлять активность ядерного фактора активированных Т-клеток NFATc4. В дрожжевых клетках каталитическая активность липина необходима для регуляции экспрессии генов (Donkor et al., 2009; Harris, Finck, 2011).

Прочие функции липинов. Липиновые белки участвуют в регуляции клеточного цикла в клетке. Отсутствие фосфорилирования Smp2 (он же Pahlp) в почкующихся дрожжах вызывает задержку митоза, формирование коротких веретен деления по причине недостатка фосфолипидов для формирования двух дочерних ядер (Santos-Rosa et al., 2005). Когда липин инактивируется путем фосфорилирования, скорость биосинтеза фосфолипидов увеличивается, и вся эндомембранная система, включающая ядерную оболочку и ЭПР, интенсивно растёт (Santos-Rosa et al., 2005). Липин важен для правильного развития крыльев мушки дрозофилы, принимая участие в репликации ДНК. Дисфункция продукта гена *dLipin* (ортолога липина у *D. melanogaster*) приводит к накоплению в крыловом имажинальном диске клеток в S-фазе и множественной активации точки контроля G₂/M в клеточном цикле, приводящей к апоптозу. Как результат, формируется малофункциональное крыло меньшего размера с неровным краем (Duy Binh et al., 2019). В кератиноцитах млекопитающих липин 1 способствует активации протеинкиназы C, которая подавляет синтез белка p21 и тем самым приводит к дифференцировке этих клеток. Нокдаун липина 1 приводит к аресту клеточного цикла кератиноцитов на стадии G₁ (Chae et al., 2016).

Способность липинов связываться со сложными фосфолипидами, которые могут служить лигандами для ядерных рецепторов, дает возможность полагать, что липины выполняют функцию сенсоров фосфолипидного содержимого клетки. Таким образом, связанные фосфолипиды позволяют тонко регулировать липидный метаболизм и биосинтез мембран с помощью липинов, которые в данном случае функционируют как шапероны, переносящие лиганды к соответствующим рецепторам (Harris, Finck, 2011).

Имеются противоречивые данные, полученные на мышах и крысах, описывающие вклад липинов в синтез и секрецию липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП) (Chen et al., 2015). В то время как у мышей дефицит липина 1 вызывает увеличение скорости секреции ЛОНП, а увеличенный синтез липина 1 подавляет секрецию ЛОНП, на клеточной линии гепатоцитов крыс выявлена противоположная картина: повышенный синтез липина 1 стимулирует секрецию ЛОНП, а нокдаун эндогенного липина 1 ее снижает (Chen et al., 2008; Khalil et al., 2008).

Липины регулируют экспрессию не только генов, связанных с липидным метаболизмом. Несколько работ свидетельствуют в пользу того, что липин 1 необходим для активации IL4-зависимых генов, экспрессирующихся в макрофагах, как сигнал к поляризации макрофагов для заживления ран. Без данного коактиватора экспрессия *Arg1*, *Socs2*, *Ccl17*, *Mannr*, *Il10*, *Pparg* значительно снижена, и раны на экспериментальных животных заживают значительно медленнее (Chandran et al., 2020). При активации макрофагов посредством Toll-подобных рецепторов (TLR), продуцируемый с помощью липина ДАГ включается в регуляцию преобразований арахидоновой кислоты и синтез эйкозаноидов (Balboa et al., 2019). Как следствие своей поддерживающей роли TLR4-опосредованной передачи сигнала, липин 1 влияет на величину продукции многих воспалительных факторов в активированных макрофагах мыши и человека, тем самым влияя на развитие воспаления. Есть данные об антагонистичной функции липина 2, участвующего в противовоспалительных реакциях (Balboa et al., 2019). Липин 1 регулирует также образование липидных капель в макрофагах, однако это, по-видимому, не связано с продукцией ТАГ, поскольку при отсутствии фермента уровень включения свободных кислот в ТАГ не изменяется (Balboa et al., 2019).

Последние исследования на клеточных линиях человека свидетельствуют о β -TRCP-опосредованной деградации липина 2 в макрофагах. Было показано, что липин 2 взаимодействует с убиквитинлигазным комплексом SCF $^{\beta$ -TRCP, а именно с входящим в его состав белком F-box, который является важ-

ным медиатором воспалительных реакций и играет решающую роль в контроле разнообразных клеточных процессов, включая клеточный цикл, дифференцировку и иммунный ответ. Убиквитинирование и деградация липина 2 способствует активации митоген-активируемой протеинкиназы и последующей индукции провоспалительных факторов. Это делает SCF $^{\beta$ -TRCP потенциальной терапевтической мишенью для аутовоспалительных заболеваний, вызванных изменением уровня белка липина-2 в макрофагах (Watahiki et al., 2020).

МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ ЛИПИНОВ

Наиболее распространенным механизмом регуляции активности липинов является фосфорилирование. Интересно то, что при всей консервативности этого семейства белков у разных групп организмов сайты фосфорилирования различны. У дрожжей фосфорилирование Smp2 снижает его внутреннюю функциональную ферментативную активность, а также способность к ассоциации с хроматином (Santos-Rosa et al., 2005; Makarova et al., 2016). В серии экспериментов было показано, что комплекс Nem1p-Spo7p дефосфолирует Smp2 и тем самым способствует поддержанию в интерфазе сферической формы ядра. В митозе этот процесс блокируется, и фосфорилированный киназами Smp2 перестает репрессировать гены ферментов пути биосинтеза фосфолипидов, тем самым вызывая короткий импульс активного мембранного синтеза, что позволяет веретину деления разделить материнское ядро на два дочерних (Santos-Rosa et al., 2005).

Было установлено, что в клетках дрожжей *S. cerevisiae* дефицит цинка служит индуктором синтеза липина по Zap1-зависимому пути (Soto-Cardalda et al., 2012). Фосфатаза CNEP-1 (CTD nuclear envelope protein 1, также известная как Dullard) — белок ядерной оболочки, который активирует липин у *C. elegans* вблизи ядра, тем самым ограничивая концентрацию ФИ в этой области для поддержания формы ядра и предотвращения атипичных взаимодействий наружной мембраны ядерной оболочки с ЭПР (Bahmanyar, 2015). При отсутствии липина или его активатора вблизи ядра синтез фосфолипидов сдвинут в сторону ФИ, градиент ФИ отсутствует, и вследствие этого, а также сходства состава мембран ЭПР и наружной мембраны ядерной оболочки, происходит их аномальное слипание (Bahmanyar, 2015).

Различные липиды способны оказывать регуляторное воздействие на активность липина у дрожжей. Так, фосфолипиды (ЦДФ-ДАГ, ФИ, кардиолипин) действуют на фермент как активаторы, а сфингоиды (сфингозин, фитосфингозин и сфинганин),

напротив, конкурируют с ФК за место в активном центре липина и выступают в роли ингибиторов (Pascual, Carman, 2013).

У млекопитающих фосфорилирование влияет также на ферментативную активность липина, ингибируя ее. В ответ на повышение уровня инсулина аминокислоты 19–23 в белке фосфорилируются, обеспечивая его транслокацию от ЭПР в цитозоль, а оттуда в ядро для участия в регуляции генов, ответственных за липидный обмен (Harris, Finck, 2011). За дефосфорилирование липина 1 у млекопитающих отвечает комплекс CTDNEP1–(NEP1-R1), гомологичный дрожжевому Nem1p–Spo7p (Han et al., 2012). Сумоилирование производит схожий эффект с фосфорилированием.

Гипоксия, недостаток нутриентов и факторов роста приводят к перемещению липина 1 в ядро для репрессии генов, вовлеченных в биосинтез липидов (Siniossoglou, 2013). Кроме того, повышение концентрации глюкокортикоидов приводит к увеличению фосфатидат-фосфатазной активности липина 1 (но не липина 2) в печени и ускоряет дифференциацию адипоцитов в жировой ткани. Тем не менее, в разных тканях имеют место различные механизмы регуляции активности липинов. Так, голодание и диабет приводят к активному привлечению липиновых белков к работе в печени, но в жировой ткани наблюдается противоположное действие. Синтез липина 1 в адипоцитах усиливается воздействием инсулин-чувствительных соединений (таких как тиазолидиндионы и гармин), и в целом коррелирует с чувствительностью клеток к инсулину (Chen et al., 2015). Кроме того, экспрессия гена, кодирующего липин, индуцируется понижением концентрации стеролов, контролирующими накопление ТАГ в цитозоле (Chen et al., 2015).

Недостаток TORC1 (мишени комплекса рапамицина 1) приводит к дефосфорилированию и транслокации липина 1 в ядра клеток млекопитающих для увеличения синтеза SREBP1 – транскрипционного фактора, ответственного за регуляцию генов-участников биосинтеза жирных кислот, холестерина, ТАГ и фосфолипидов (Peterson et al., 2011). По этому же механизму протекает индукция повышенного синтеза липина 1 в печени с помощью этанола и активный перенос фермента в цитоплазму (Hu et al., 2013). Недавние исследования показали, что воздействие ультрафиолетового излучения на кератиноциты подавляет синтез SREBP1, а, следовательно, и липина 1 (Chae et al., 2020).

Ингибирование синтеза липина 1 вызывают такие факторы, как индукторы стресса ЭПР, но эта репрессия снимается при активации PPAR-γ (Chen et al., 2015). Подобное наблюдается и с экспрессией гена

lipin 2 при стрессе ЭПР, но только в печени (Chen et al., 2015). Эстрогены также подавляют синтез липина 1 в матке и печени, демонстрируя его возможную роль в репродуктивной функции. Липополисахариды и глюкан зимозан воздействуют соответственно на рецепторы TLR4 и TLR2 адипоцитов, приводя к понижению синтеза липина 1. Провоспалительные цитокины имеют отрицательное воздействие на уровень этого фермента (Chen et al., 2015).

ЗАБОЛЕВАНИЯ И СОСТОЯНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ЛИПИНАМИ

Исходя из специфики выполняемых липиновыми белками функций, можно заключить, что нарушения в их работе оказывают влияние на морфологию мембран в клетке. Если принять во внимание тот факт, что большая часть компартментов в живой клетке ограничена билипидными мембранами, становится ясно, насколько обширно влияние этих белков. Нарушение регуляции уровня экспрессии генов или мутации, приводящие к изменению концентрации фосфатидат-фосфатазы в тканях, может приводить к различного рода заболеваниям и синдромам у людей. Не менее интересно то, что изменение экспрессии кодирующих липиновые белки генов может облегчить развитие атеросклероза, онкологии и ожирения (Balboa et al., 2019; Dinarvand et al., 2020; Phan, Reue, 2005). Экспериментальные данные, полученные на животных моделях и клеточных линиях с истощением или гиперэкспрессией гена, кодирующего липин, крайне необходимы для изучения этих состояний и построения стратегии по их лечению и коррекции.

Как уже было описано, мутантные по гену *lipin 1 fld*-мышь страдают значительной липодистрофией, которая вносит вклад в развитие инсулинрезистентности, гипертонии, дисгликемии и атеросклероза. Тем не менее, люди, которые несут две копии мутантного гена *lipin 1*, липодистрофией не страдают. Мутации липина 1 приводят к болям в скелетной мускулатуре, слабости, рецидивирующему рабдомиолизу и миоглобинурии в детском возрасте. Есть множество работ, свидетельствующих, что делеция гена липина у млекопитающих ведет к тяжелым хроническим поражениям соматической мышечной ткани (Zhang, Reue, 2014; Alshudukhi et al., 2018; Schweitzer et al., 2019). На ультраструктурном уровне это проявляется как двукратное увеличение площади липидных капель (вследствие накопления ФК) и увеличение содержания округлых митохондрий с малым содержанием крист. Именно эти нарушения, как предполагают, являются причиной мышечной аутофагии, приводящей к различным формам мышечных повреждений и миопатии, включая мышечную

дистрофию (Zhang, Reue, 2014; Alshudukhi et al., 2018; Schweitzer et al., 2019). Имеются данные, что ВИЧ-положительные пациенты с липодистрофией имеют очень низкий уровень всех изоформ липина по сравнению с пациентами без липодистрофии, что в действительности очень напоминает фенотип *fld*-мышей (Chen et al., 2015).

Аналогичная картина наблюдается при рассмотрении влияния липина 1 и 2 на центральную нервную систему больных TOR1A дистонией (обусловлена рецессивной мутацией в гене *TOR1A*, который кодирует белок, работающий на внутренней мембране ЭПР). Мыши и люди с таким заболеванием имеют повышенный уровень активности липинов, что приводит к нарушению роста аксонов и смерти нейронов. Искусственное понижение этой активности теоретически может помочь в коррекции этого заболевания. Исходя из симптоматики, описанной при мутациях в липинах 1 и 2, люди, в отличие от мышей, не имеют нарушений в центральной нервной системе, что может означать большую толерантность клеток человека к модификации в такой ситуации (Cascalho et al., 2020).

Несколько миссенс-мутаций в гене *lipin2* у людей ассоциированы с развитием аутоиммунных заболеваний, таких как псориаз и синдром Маджида, характеризующийся рецидивирующей лихорадкой, поражением костей, анемией и воспалительными поражениями кожи. Единичные нуклеотидные полиморфизмы в этом гене коррелируют с диабетом 2 типа. Предполагается, что эти заболевания могут развиваться по SCF^{β-TRCP}-зависимому пути, и этот убиквитин-лигазный комплекс может служить мишенью для контроля уровня липина 2 в макрофагах (Watahiki et al., 2020). Синдромы, вызванные биаллельными мутациями гена *lipin3*, все еще не описаны.

Липин 1 присутствует в атеросклеротических бляшках человека и колокализуется с CD68, маркером макрофагов. Было обнаружено, что липин 1 участвует в накоплении ДАГ и нейтральных липидов в пенистых клетках во время обработки окисленными липопротеинами низкой плотности. Активность липина 1 коррелирует с количеством и размером бляшек в аорте животных. В отсутствие липина 1 в миелоидных клетках развитие атеросклероза замедляется. По-видимому, в макрофагах липин 1 является связующим звеном между накоплением липидов и повышенной выработкой провоспалительных факторов (Balboa et al., 2019).

В настоящее время показана связь между липиновыми белками и развитием колита. На животной модели колита было установлено, что липин 1 влияет на тяжесть заболевания, усиливая активацию макрофагов и выработку IL-23 в толстой кишке (Balboa et al., 2019). Этот цитокин вырабатывается дендритными клетками и макрофагами в кишечнике, и его наработка усиливается у пациентов с болезнью Крона или язвенным колитом. Важность липина 1 в макрофагах во время развития колита была экспери-

ментально продемонстрирована путем переноса синтезирующих липин 1 макрофагов животным с дефицитом этого фермента (Balboa et al., 2019). Кроме того, обработка цитокином IL-23 животных с дефицитом липина 1 усугубляла течение заболевания, подтверждая важность IL-23 в развитии этой болезни. Известно, что прогрессирование колита может привести к развитию опухолей, и в этом, как и во многих других видах опухолей, не последнюю роль играет липин 1 (Balboa et al., 2019). В таких опухолях, как рак предстательной железы, рак молочной железы и рак легких, синтез липина 1, по-видимому, важен для выживания и распространения опухолевых клеток. Экспрессия гена, кодирующего липин 1, увеличивается в вышеупомянутых типах рака человека, за исключением рака толстой кишки человека, данных о синтезе липина 1 в котором пока недостаточно (Balboa et al., 2019; Dinarvand et al., 2020). Проведенные эксперименты показали, что фармакологическое ингибирование экспрессии *lipin 1* пропранололом, блокатором β-адренергических рецепторов, подавляет пролиферацию и миграцию клеток рака молочной железы (Dinarvand et al., 2020). Совокупность перечисленных выше данных говорит о липине 1 как о потенциальном кандидате для прогноза и лечения онкологических заболеваний.

Гиперэкспрессия гена, кодирующего липин 1, в адипоцитах мышей приводит к активному накоплению ТАГ в липидных каплях и способствует развитию ожирения (Phan, Reue, 2005; Chen et al., 2015). Согласно экспериментам этих авторов, повышенный синтез липина приводит к резкому увеличению массы жировой ткани в организме мышей в диапазоне от 10% до трехкратного превышения нормы. Это дает основания предполагать, что ген *lipin 1* человека может быть геном-кандидатом на роль виновника расстройств, связанных с увеличением массы жировой ткани. Кроме того, показано, что более слабые генетические вариации уровня экспрессии гена *lipin 1* могут вносить вклад в развитие ожирения в популяциях людей (Phan, Reue, 2005).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение липиновых белков в настоящее время высоко актуально. На протяжении последних десяти лет каждый год выходит порядка 30 статей, посвященных этой теме. Липины уникальны среди ферментов биосинтеза глицеролипидов своей способностью перемещаться между клеточными мембранами, диффундируя через цитозоль, а также служить кофактором транскрипции в ядре. Растущий объем знаний о биохимической и клеточной активности липиновых белков крайне ценен для понимания физиологических функций липиновых белков в поддержании здоровья или развития патологических состояний. Тем не менее, в этой области все еще остается множество вопросов, на которые предстоит найти ответ. Для чего высшим организмам необхо-

димо более одного ортолога липина? Почему разные члены семейства липиновых белков синтезируются в разных тканях, и есть ли между ними какая-либо взаимосвязь? Как клетки координируют активность различных липинов во время роста и развития? Почему иногда схожий дефицит липиновых белков имеет отличные эффекты у разных организмов? Возникновение подобных вопросов подогревает интерес к дальнейшему изучению роли и механизма действия липинов и построению полной картины всех процессов, которые с ними связаны.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства высшего образования и науки РФ № 2019-0546 (FSUS-2020-0040), а также в рамках бюджетного проекта № 0324-2019-0042-С-01 ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

В работе не было экспериментов с участием животных или людей.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Alshudukhi A. A., Zhu J., Huang D., Jama A., Smith J. D., Wang Q.J., Esser K.A., Ren H. 2018. Lipin-1 regulates Bnip3-mediated mitophagy in glycolytic muscle. *FASEB J.* V. 32. P. 6796.
- Bahmanyar S., Biggs R., Schuh A. L., Desai A., Müller-Reichert T., Audhya A., Dixon J. E., Oegema K. 2014. Spatial control of phospholipid flux restricts endoplasmic reticulum sheet formation to allow nuclear envelope breakdown. *Genes Dev.* V. 28. P. 121.
- Bahmanyar S. 2015. Spatial regulation of phospholipid synthesis within the nuclear envelope domain of the endoplasmic reticulum. *Nucleus.* V. 6. P. 102.
- Balboa M.A., de Pablo N., Meana C., Balsinde J. 2019. The role of lipins in innate immunity and inflammation. *Biochim. Biophys. Acta, Mol. Cell Biol. Lipids.* V. 1864. P. 1328.
- Campbell J.L., Lorenz A., Witkin K.L., Hays T., Loidl J., Cohen-Fix O. 2006. Yeast nuclear envelope subdomains with distinct abilities to resist membrane expansion. *Mol. Biol. Cell.* V. 17. P. 1768.
- Cascalho A., Foroozandeh J., Hennebel L., Swerts J., Klein C., Rous S., Gonzalez B.D., Pisani A., Meringolo M., Gallego S. F., Verstreken P., Seibler P., Goodchild R.E. 2020. Excess Lipin enzyme activity contributes to TOR1A recessive disease and DYT-TOR1A dystonia. *Brain.* V. 143. P. 1746.
- Chae M., Jung J.Y., Bae I.H., Kim H.J., Lee T.R., Shin D.W. 2016. Lipin-1 expression is critical for keratinocyte differentiation. *J. Lipid Res.* V. 57. P. 563.
- Chae M., Son E.D., Bae I.H., Cho E.G., Kim H.J., Jung J.Y. 2020. UVB-dependent inhibition of lipin-1 protects against proinflammatory responses in human keratinocytes. *Exp. Mol. Med.* V. 52. P. 293.
- Chandran S., Schilke R.M., Blackburn C.M.R., Yurochko A., Mirza R., Scott R.S., Finck B.N., Woolard M.D. 2020. Lipin-1 contributes to IL-4 mediated macrophage polarization. *Front. Immunol.* V. 11. P. 787.
- Chen Y., Rui B.B., Tang L.Y., Hu C.M. 2015. Lipin family proteins - key regulators in lipid metabolism. *Ann. Nutr. Metab.* V. 66. P. 10.
- Chen Z., Gropler M.C., Norris J., Lawrence Jr J.C., Harris T.E., Finck B.N. 2008. Alterations in hepatic metabolism in fld mice reveal a role for lipin 1 in regulating VLDL-triacylglyceride secretion. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* V. 28. P. 1738.
- Csaki L.S., Dwyer J.R., Li X., Nguyen M.H., Dewald J., Brindley D.N., Lusis A.J., Yoshinaga Y., de Jong P., Fong L., Young S.G., Reue K. 2013. Lipin-1 and lipin-3 together determine adiposity in vivo. *Mol. Metab.* V. 3. P. 145.
- Dinarvand N., Khanahmad H., Hakimian S. M., Sheikhi A., Rashidi B., Bakhtiari H., Pourfarzam M. 2020. Expression and clinicopathological significance of lipin-1 in human breast cancer and its association with p53 tumor suppressor gene. *J. Cell. Physiol.* V. 235. P. 5835.
- Donkor J., Zhang P., Wong S., O'Loughlin L., Dewald J., Kok B.P., Brindley D.N., Reue K. 2009. A conserved serine residue is required for the phosphatidate phosphatase activity but not the transcriptional coactivator functions of lipin-1 and lipin-2. *J. Biol. Chem.* V. 284. P. 29968.
- Donkor J., Sariahmetoglu M., Dewald J., Brindley D.N., Reue K. 2007. Three mammalian lipins act as phosphatidate phosphatases with distinct tissue expression patterns. *J. Biol. Chem.* V. 282. P. 3450.
- Duy Binh T., L A Pham T., Nishihara T., Thanh Men T., Kamei K. 2019. The function of lipin in the wing development of *Drosophila melanogaster*. *Int. J. Mol. Sci.* V. 20. P. 3288.
- Eastmond P.J., Quettier A.L., Kroon J.T., Craddock C., Adams N., Slabas A.R. 2010. Phosphatidic acid phosphohydrolase 1 and 2 regulate phospholipid synthesis at the endoplasmic reticulum in *Arabidopsis*. *Plant Cell.* V. 22. P. 2796.
- Fan X., Weng Y., Bai Y., Wang Z., Wang S., Zhu J., Zhang F. 2018. Lipin-1 determines lung cancer cell survival and chemotherapy sensitivity by regulation of endoplasmic reticulum homeostasis and autophagy. *Cancer Med.* V. 7. P. 2541.
- Finck B.N., Gropler M.C., Chen Z., Leone T.C., Croce M.A., Harris T.E., Lawrence J.C. Jr, Kelly D.P. 2006. Lipin 1 is an inducible amplifier of the hepatic PGC-1 α /PPAR α regulatory pathway. *Cell Metab.* V. 4. P. 199.
- Golden A., Liu J., Cohen-Fix O. 2009. Inactivation of the *C. elegans* lipin homolog leads to ER disorganization and to defects in the breakdown and reassembly of the nuclear envelope. *J. Cell Sci.* V. 122. P. 1970.
- Gorjánác M., Mattaj I.W. 2009. Lipin is required for efficient breakdown of the nuclear envelope in *Caenorhabditis elegans*. *J. Cell Sci.* V. 122. P. 1963.
- Han G.S., Carman G.M. 2010. Characterization of the human LPIN1-encoded phosphatidate phosphatase isoforms. *J. Biol. Chem.* V. 285. P. 14628.
- Han G.S., Wu W.I., Carman G.M. 2006. The *Saccharomyces cerevisiae* lipin homolog is a Mg²⁺-dependent phosphatidate phosphatase enzyme. *J. Biol. Chem.* V. 281. P. 9210.
- Han S., Bahmanyar S., Zhang P., Grishin N., Oegema K., Crooke R., Graham M., Reue K., Dixon J.E., Goodman J.M.

2012. Nuclear envelope phosphatase 1-regulatory subunit 1 (formerly TMEM188) is the metazoan Spo7p ortholog and functions in the lipin activation pathway. *J. Biol. Chem.* V. 287. P. 3123.
- Harris T.E., Finck B.N. 2011. Dual function lipin proteins and glycerolipid metabolism. *Trends Endocrinol. Metab.* V. 22. P. 226.
- Heier C., Kühnlein R.P. 2018. Triacylglycerol metabolism in *Drosophila melanogaster*. *Genetics*. V. 210. P. 1163.
- Hu M., Wang F., Li X., Rogers C.Q., Liang X., Finck B.N., Mitra M.S., Zhang R., Mitchell D.A., You M. 2012. Regulation of hepatic lipin-1 by ethanol: Role of AMP-activated protein kinase/sterol regulatory element-binding protein 1 signaling in mice. *Hepatology*. V. 55. P. 437.
- Khalil M.B., Sundaram M., Zhang H.Y., Links P.H., Raven J.F., Manmontri B., Sariahmetoglu M., Tran K., Reue K., Brindley D.N., Yao Z. 2009. The level and compartmentalization of phosphatidate phosphatase-1 (lipin-1) control the assembly and secretion of hepatic VLDL. *J. Lipid Res.* V. 50. P. 47.
- Khayyo V.I., Hoffmann R.M., Wang H., Bell J.A., Burke J.E., Reue K., Airola M.V. 2020. Crystal structure of a lipin/Pah phosphatidic acid phosphatase. *Nat. Commun.* V. 11. P. 1.
- Langner C.A., Birkenmeier E.H., Ben-Zeev O., Schotz M.C., Sweet H.O., Davisson M.T., Gordon J.I. 1989. The fatty liver dystrophy (fld) mutation. A new mutant mouse with a developmental abnormality in triglyceride metabolism and associated tissue-specific defects in lipoprotein lipase and hepatic lipase activities. *J. Biol. Chem.* V. 264. P. 7994.
- Lin Y.P., Carman G.M. 1989. Purification and characterization of phosphatidate phosphatase from *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Biol. Chem.* V. 264. P. 8641.
- Loewen C.J.R., Gaspar M.L., Jesch S.A., Delon C., Ktistakis N.T., Henry S.A., Levine T.P. 2004. Phospholipid metabolism regulated by a transcription factor sensing phosphatidic acid. *Science*. V. 304. P. 1644.
- Makarova M., Gu Y., Chen J.S., Beckley J.R., Gould K.L., Oliferenko S. 2016. Temporal regulation of lipin activity diverged to account for differences in mitotic programs. *Curr. Biol.* V. 26. P. 237.
- Mall M., Walte T., Gorjánác M., Davidson I.F., Nga Ly-Hartig T.B., Ellenberg J., Mattaj I.W. 2012. Mitotic lamin disassembly is triggered by lipid-mediated signaling. *J. Cell Biol.* V. 198. P. 981.
- Pascual F., Carman G.M. 2013. Phosphatidate phosphatase, a key regulator of lipid homeostasis. *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Cell Biol. Lipids*. V. 1831. P. 514.
- Péterfy M., Phan J., Xu P., Reue K. et al. 2001. Lipodystrophy in the fld mouse results from mutation of a new gene encoding a nuclear protein, lipin. *Nat. Genet.* V. 27. P. 121.
- Peterson T.R., Sengupta S.S., Harris T.E., Carmack A.E., Kang S.A., Balderas E., Guertin D.A., Madden K.L., Carpenter A.E., Finck B.N., Sabatini D.M. 2011. mTOR complex 1 regulates lipin 1 localization to control the SREBP pathway. *Cell*. V. 146. P. 408.
- Phan J., Reue K. 2005. Lipin, a lipodystrophy and obesity gene. *Cell Metab.* V. 1. P. 73.
- Ren H., Federico L., Huang H., Sunkara M., Drennan T., Frohman M.A., Smyth S.S., Morris A.J. 2010. A phosphatidic acid binding/nuclear localization motif determines lipin1 function in lipid metabolism and adipogenesis. *Mol. Biol. Cell*. V. 21. P. 3171.
- Reue K., Dwyer J.R. 2009. Lipin proteins and metabolic homeostasis. *J. Lipid Res.* V. 50. P. 109.
- Reue K., Wang H. 2019. Mammalian lipin phosphatidic acid phosphatases in lipid synthesis and beyond: metabolic and inflammatory. *J. Lipid Res.* V. 60. P. 728.
- Santos-Rosa H., Leung J., Grimsey N., Peak-Chew S., Siniosoglou S. 2005. The yeast lipin Smp2 couples phospholipid biosynthesis to nuclear membrane growth. *EMBO J.* V. 24. P. 1931.
- Schweitzer G.G., Collier S.L., Chen Z., McCommis K.S., Pittman S.K., Yoshino J., Matkovich S.J., Hsu F.F., Chrast R., Eaton J.M., Harris T.E., Wehl C.C., Finck B.N. 2019. Loss of lipin-1-mediated phosphatidic acid phosphohydrolase activity in muscle leads to skeletal myopathy in mice. *FASEB J.* V. 33. P. 652.
- Siniosoglou S., Santos-Rosa H., Rappsilber J., Mann M., Hurt E. 1998. A novel complex of membrane proteins required for formation of a spherical nucleus. *EMBO J.* V. 17. P. 6449.
- Siniosoglou S. 2013. Phospholipid metabolism and nuclear function: roles of the lipin family of phosphatidic acid phosphatases. *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Cell Biol. Lipids*. V. 1831. P. 575.
- Soto-Cardalda A., Fakas S., Pascual F., Choi H.S., Carman G.M. 2012. Phosphatidate phosphatase plays role in zinc-mediated regulation of phospholipid synthesis in yeast. *J. Biol. Chem.* V. 287. P. 968.
- Ugrankar R., Liu Y., Provaznik J., Schmitt S., Lehmann M. 2011. Lipin is a central regulator of adipose tissue development and function in *Drosophila melanogaster*. *Mol. Cell Biol.* V. 31. P. 1646.
- Watahiki A., Shimizu K., Hoshikawa S., Chiba M., Kitamura H., Egusa H., Fukumoto S., Inuzuka H. 2020. Lipin-2 degradation elicits a proinflammatory gene signature in macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* V. 524. P. 477.
- Zhang P., Reue K. 2014. Lipin-1 flexes its muscle in autophagy. *Cell Cycle*. V. 13. P. 3789.

Lipins: Characteristics and Functional Role in the Organism

S. S. Saidakova^{a, b, *}, K. N. Morozova^{a, b}, and E. V. Kiseleva^b

^aDepartment of Cytology and Genetics, Novosibirsk State University, Novosibirsk, 630090 Russia

^bFederal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, 630090 Russia

*e-mail: custodian.of.midnight@gmail.com

The family of lipin proteins includes enzymes participating in the phospholipid biosynthesis pathway (Kennedy pathway) which are able to dephosphorylate phosphatidic acid to diacylglycerol. In addition, lipins may be trans-

ported from the cytoplasm to the nucleus and function as coactivators of gene expression. This dual function justifies the high interest in the study of these proteins. The purpose of this review is to give a general idea of the structure, functions, and regulation mechanisms of various lipin orthologs and isoforms in the tissues of eukaryotic organisms and to summarize the latest data obtained by researchers in this field. A separate section is devoted to human diseases caused by excess or deficiency of lipin.

Keywords: lipin, lipids, phosphatidate phosphatase, *fld* mice, lipodystrophy, transcriptional cofactor