

多不饱和脂肪酸对动物脂类代谢的调节作用与机制

王 雪 闫素梅*

(内蒙古农业大学动物科学学院, 呼和浩特 010018)

摘 要: 多不饱和脂肪酸(PUFA)是影响动物组织脂类代谢的关键因子。本文综述了PUFA对动物脂类代谢的影响,并从脂类代谢相关基因的表达及其信号通路、脂肪细胞的数量、脂肪细胞因子分泌、参与表观遗传学修饰和改变瘤胃微生物组成的角度综述了其可能的影响机制,为深入探讨PUFA对动物脂类代谢的影响机制及通过PUFA调控动物的脂类代谢提供了理论依据。

关键词: 多不饱和脂肪酸; 动物; 脂类代谢; 调节机制

中图分类号: S811.3

文献标识码: A

文章编号: 1006-267X(2019)06-2471-08

多不饱和脂肪酸(PUFA)指含有2个或2个以上双键且碳链长度为18~22个碳原子的直链脂肪酸,主要包括 α -亚麻酸和亚油酸2种必需脂肪酸及其衍生物。在PUFA分子中,距羧基最远端的双键在倒数第3个碳原子上的称为n-3 PUFA,主要包括C18:3n3(α -亚麻酸)、C20:5n3(EPA)和C22:6n3(DHA)等;在第6个碳原子上的,则称为n-6 PUFA,主要包括亚油酸、 γ -亚麻酸和C20:4n6等。近年来,越来越多的研究证实了PUFA不仅对人类很多疾病具有明显预防和治疗作用,还对动物的脂类代谢具有调节作用,是影响动物组织脂类代谢的关键因子^[1-2]。本文主要综述了PUFA对动物脂类代谢的影响及其调节机制,为更好地调节动物的脂类代谢、改善动物产品的脂肪酸组成及其营养价值提供参考。

1 PUFA对动物脂类代谢和脂肪酸组成的影响

多数研究表明,PUFA能通过促进脂肪酸的分解或抑制脂肪的合成来减少脂肪的合成。饲料中添加PUFA可以降低大鼠肝脏中甘油三酯的积累^[3],促进肝脏编码线粒体和过氧化物酶体脂肪酸 β -氧化作用有关的酶的基因表达,增加肝脏细

胞内的脂肪酸氧化分解^[1]。n-3 PUFA的补充降低了2型糖尿病患者血液中总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯的含量^[4]。Martins等^[5]研究发现,高脂饲料的饲喂降低了鼠腓肠肌内三羧酸循环的中间产物,即高脂饲料损害了鼠腓肠肌线粒体的功能;而鱼油(富含EPA和DHA)的补充可以恢复腓肠肌线粒体的功能,提示EPA和DHA可以促进鼠腓肠肌内脂肪酸的氧化分解。也有研究报道,饲喂富含EPA和DHA的饲料可降低大鼠腓肠肌内甘油三酯的含量^[6]。Leeuwen等^[7]利用气相色谱同位素比值质谱法(gas chromatography-combustion-isotope ratio mass spectrometry)研究发现,采食添加PUFA油脂饲料的羔羊肌肉内从头合成的C16:0的含量减少,说明PUFA可以抑制羔羊肌肉内脂肪酸的合成。

但是,也有一些相反的报道。饲料添加亚麻籽(富含 α -亚麻酸)增加了牛肌肉内甘油三酯的含量^[8]。饲料添加鱼油或豆油(富含亚油酸)均可以增加鼠的脂肪组织(附睾脂肪和腹膜后脂肪)重量,但其机理不同,鱼油是通过降低脂肪组织的脂解作用,而豆油是通过促进脂肪组织对饲料脂肪的摄取^[9]。这些结果表明,PUFA对组织脂肪合成的影响因PUFA种类、动物物种和组织类型的

收稿日期: 2018-12-11

基金项目: 国家自然科学基金项目(31760685)

作者简介: 王 雪(1992—),女,内蒙古呼伦贝尔人,博士,从事动物营养与饲料领域研究。E-mail: wangxue199204@163.com

* 通信作者: 闫素梅,教授,博士生导师, E-mail: yansimiau@163.com

不同而异。

此外,大量试验结果表明,饲料添加 PUFA 可直接影响动物体组织的脂肪酸组成。山羊采食富含 n-3 PUFA 的饲料可以增加肌肉脂肪内 C18:3n-3、EPA、DHA 和 n-3 PUFA 的含量,并降低 C20:4n-6、n-6 PUFA 的含量和 n-6/n-3 比值;而采食富含 n-6 PUFA 的饲料却有相反的效果^[10]。与不添加油脂的对照组相比,饲料添加富含 PUFA 的鱼油或豆油都可以降低羔羊背最长肌内饱和脂肪酸的含量^[11]。绒山羊采食富含 PUFA 的饲料还可以增加组织内 PUFA 的含量,增加多不饱和脂肪酸与饱和脂肪酸的比值,降低饱和脂肪酸与不饱和脂肪酸比值^[12],这些结果对改善人类膳食营养至关重要。反刍动物的瘤胃微生物在对饲料 PUFA 氢化的过程中产生的一些中间产物可直接积累到动物产品如肌肉和乳汁中。例如,微生物氢化亚油酸的过程中产生的 C18:2*cis*-9, *trans*-11 和 C18:1*trans*-11 可直接积累到羔羊肌肉中^[13],进而影响肌肉的营养价值。

2 PUFA 对动物脂类代谢的调节机制

目前,PUFA 对脂类代谢的影响主要表现为降低脂肪合成及改变动物产品脂肪酸组成,而对促进动物机体脂肪合成的报道较少。因此,本文主要阐述了 PUFA 降低脂肪合成及改变动物产品脂肪酸组成的可能机制。

2.1 通过转录因子调节脂类代谢相关的基因表达

过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)是一类对脂类代谢具有调节作用的脂类激活转录因子,属于细胞核受体超家族成员,可分为 α 、 β 、 γ 3 种亚型。PUFA 可以通过作为 PPAR α 的配体来激活其转录活性^[14],从而引起其靶基因乙酰辅酶 A 氧化酶 1、长链乙酰辅酶 A 脱氢酶和肉碱棕榈酰转移酶 1(*CPT1*) 的表达,进而诱导过氧化物酶体氧化^[15],减少脂肪合成。此外,PUFA 激活 PPAR α 后可以通过抑制转录因子肝 X 受体(LXR)-固醇调节元件结合蛋白-1c(SREBP1c) 通路来下调脂肪合成基因的表达^[16],这可能是由于 PPARs 与 LXR 竞争核受体视黄醛 X 受体(RXR)的缘故^[17]。PUFA 增强脂肪的水解过程也与脂肪包被蛋白有关。未磷酸化的脂肪包被蛋白可保护脂滴免遭甘油三酯脂酶和激素敏感脂酶的分解作用,而磷酸化激活的脂肪包被蛋白可通过促进脂酶与

底物的反应来增加脂肪水解^[18-20]。PUFA 可以通过激活 PPAR γ 引起脂肪包被蛋白磷酸化而激活^[14, 21],进而增加脂肪水解。然而,也有报道指出,PUFA 通过促进 PPAR α 可以引起人脂肪组织内水解血浆甘油三酯的限速酶——脂蛋白脂酶的表达^[22]。在脂蛋白脂酶的作用下,血浆甘油三酯分解成脂肪酸和单酰甘油并为脂肪组织和肌肉组织所吸收^[23],最终可导致脂肪的沉积^[9]。这些结果提示,动物脂肪的沉积是组织内脂肪酸摄取、氧化和脂肪合成的动态平衡结果。

研究也表明,低剂量的 PUFA 可以激活 RXR^[1],而 RXR 的激活会抑制脂蛋白脂酶基因的表达^[24],引起血浆甘油三酯含量增加。此外,RXR 可与 PPARs 形成异质二聚体,而 PUFA 可以通过激活 RXR 从而影响 PPARs 的转录活性^[25],继而影响 PPARs 下游与脂肪代谢相关的靶基因的表达,最终影响脂肪代谢。

PUFA 还可以抑制肝细胞核因子-4 α 的表达^[26],从而抑制载脂蛋白(ApoA-I、ApoA-II、ApoB、ApoC-II、ApoE 和 ApoC-III)及胆固醇 7 α -羟化酶等参与脂肪和胆固醇代谢的相关基因表达,最终影响脂肪代谢。同时,PUFA 还可以通过抑制碳水化合物反应元件结合蛋白的表达下调脂肪从头合成基因的表达^[27]。

PUFA 激活一些转录因子后导致下游靶基因 mRNA 表达的改变,直接影响了脂肪细胞内脂肪酸组成的改变,这对调节反刍动物产品脂肪酸组成具有重要意义。例如,PUFA 激活 PPAR α 后可促进参与长链多不饱和脂肪酸(LCPUFA)合成的超长链脂肪酸延长酶 5、 Δ -5 去饱和酶及 Δ -6 去饱和酶的基因表达^[28]。PUFA 激活 PPAR γ 后还可以诱导脂蛋白脂酶、脂肪酸转位酶、脂肪酸转运蛋白 1 和脂肪酸结合蛋白的表达,脂蛋白脂酶可水解甘油三酯转化为长链脂肪酸为脂肪细胞所吸收,这些非酯化脂肪酸的转运受 CD36 和脂肪酸转运蛋白 1 的调控,并与脂肪酸结合蛋白结合进入脂肪细胞内,最终改变脂肪细胞内脂肪酸的组成^[1]。本课题组之前的研究结果也表明,山羊采食富含 α -亚麻酸的饲料导致了皮下脂肪和肝脏内 PPAR α 的表达增加,从而促进了超长链脂肪酸延长酶 5、 Δ -6 去饱和酶和脂肪酸转运蛋白的表达,最终导致脂肪组织和肝脏组织内 DHA 含量增加^[29]。

2.2 通过信号通路调节脂类代谢相关的基因表达

PUFA 也可通过一些信号通路调节脂肪代谢。单磷酸腺苷激活的蛋白激酶 K (AMPK) 是调控脂肪代谢的能量传感器, AMPK 信号通路在调节肝脏脂肪代谢中扮演重要角色。肝脏激酶 B1 是 AMPK 的上游激酶。非酯化 PUFA 可以增加肝脏激酶 B1 的蛋白表达, 促进 AMPK α 磷酸化^[30], 进而影响脂肪代谢。AMPK α 磷酸化一方面通过上调 PPAR α 的转录水平诱导脂肪氧化基因 CPT1 和 CPT2、氨基环丙烷羧酸氧化酶和脂肪酸结合蛋白等基因的表达引起脂肪氧化; 另一方面通过下调 SREBP1 和碳水化合物反应元件结合蛋白的转录水平降低脂肪合成基因硬脂酰辅酶 A 去饱和酶、乙酰辅酶 A 羧化酶和脂肪酸合成酶的基因表达, 进而抑制脂肪的合成。此外, AMPK α 磷酸化可以直接引起脂肪酸合成的限速酶乙酰辅酶 A 羧化酶的磷酸化, 抑制乙酰辅酶 A 转化为丙二酸单酰辅酶 A, 促进 CPT1 的表达, 即乙酰辅酶 A 羧化酶磷酸化可以刺激胞内脂肪酸的分解, 抑制脂肪酸的合成^[30]。

PUFA 可通过影响瘦素信号的转导来调节脂肪代谢。瘦素可通过与下丘脑部位相应受体的结合, 参与动物机体对食物的摄取、脂肪代谢和能量消耗等的调节作用, 而 Janus 激酶 2 (JAK2) - 信号转导子和转录激活子 3 (STAT3) 途径是瘦素信号传递的重要环节。瘦素与其受体结合后可使受体二聚化并导致其与 JAK2 结合使其活化, 活化的 JAK2 可使胞内瘦素受体的酪氨酸残基磷酸化, 瘦素受体通过酪氨酸残基与 STAR3 分子的 SH2 结构域相互作用, 使与瘦素受体结合的 STAT3 分子的酪氨酸残基磷酸化。磷酸化的 STAT3 可从受体复合物中解离并穿过核膜转移到细胞核内, 促进细胞因子信号转导继而抑制细胞因子信号传导因子 3 (SCOS3) 的表达^[31]。SCOS3 是胰岛素受体的抑制剂, 可抑制胰岛素信号通路和促进脂肪的合成^[32]。研究表明, 饲料补充鱼油可降低大鼠血液中瘦素含量, 增加胰岛素浓度, 降低肾周脂肪重量和脂肪细胞大小^[33], 这可能是因为 LCPUFA 抑制了瘦素信号传递的 JAK2-STAT3 转导, 从而抑制了脂肪合成。

2.3 通过调节脂肪细胞因子的分泌调控脂肪代谢

白色脂肪组织通过分泌细胞因子调节机体的能量平衡及胰岛素敏感度, 并发挥其他的生理学

功能。研究认为, 补加 PUFA 可通过影响脂肪细胞的分泌功能最终降低动物的脂肪合成。抵抗素和瘦素等细胞因子在白色脂肪组织内具有旁分泌作用, 能抵抗胰岛素信号, 促进脂肪组织内的脂肪合成^[34]。瘦素和抵抗素的基因表达受 CCAAT 增强子结合蛋白 (C/EBP) α 的正调控和 PPAR γ 的负调控^[35], LCPUFA 可抑制 C/EBP 活性并且激活 PPAR γ : RXR 异二聚体, 因此, 可抑制脂肪细胞内瘦素和抵抗素的分泌或表达^[30, 36], 进而抑制了脂肪合成。

脂联素是由成熟的脂肪细胞合成和分泌的细胞因子, 其启动子上有过氧化物酶体增殖物反应元件 (PPRE), 是 PPAR γ 的靶基因之一。PPAR γ 激动剂对敲除脂联素基因的大鼠的胰岛素敏感度没有促进作用^[37], 这说明脂联素的表达对提高胰岛素敏感度具有重要的作用。脂联素可能是通过与靶细胞膜上的脂联素受体结合继而激活 AMPK 信号通路, 促进动物肝脏和骨骼肌脂肪酸氧化, 抑制肝脏脂肪合成, 参与机体脂肪代谢的平衡调节^[38]。研究表明, 饲料添加 n-3 LCPUFA 可增加大鼠脂肪细胞内脂联素的基因表达和血浆脂联素浓度^[39], 进而促进脂类分解代谢。胖人的脂肪组织中脂联素的 mRNA 表达量显著低于瘦人, 这与较低的胰岛素敏感性和较高的肿瘤坏死因子- α (TNF- α) mRNA 表达量有关^[40]。白细胞介素-6 (IL-6) 是脂肪细胞合成的另一种参与脂肪代谢的细胞因子, 它可以通过丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 信号通路促进骨骼肌和脂肪组织的脂类分解作用、脂肪酸氧化和糖分解, 且小鼠体内缺失 IL-6 基因会导致肥胖和出现胰岛素抵抗^[41]。IL-6 减少脂肪酸的生物合成可通过激活脂肪组织或骨骼肌内 AMPK 信号通路来实现^[42]。研究发现^[43], IL-6 可激活 MAPK 家族的主要成员细胞外信号调节蛋白激酶 (ERK1/2), 活化的 ERK1/2 能直接磷酸化激素敏感脂酶, 继而诱导猪脂肪细胞脂类分解^[44]。PUFA 可促进 IL-6 的分泌或表达^[45], 因此, PUFA 可能通过增加 IL-6 的表达来激活 AMPK 和 MAPK 信号通路, 进而促进动物脂肪组织的脂肪酸氧化和脂肪分解作用。

PUFA 也可以通过调节 TNF- α 的表达来影响脂肪代谢。TNF- α 是由脂肪细胞分泌产生的一种非糖基化蛋白, 它可通过诱导肌节同源盒基因同

系物 2 (*Msx2*) 表达激活 Wnt/ β -catenin 信号通路, 从而抑制脂肪细胞分化^[46]; 也可通过转化生长因子 β 激活激酶 1 (TAK1) - 转化生长因子 β 活化激酶结合蛋白 1 (TAB1) - 核因子- κ B (NF- κ B) 诱导的激酶 (NIK) 轴激 NF- κ B 信号通路, 引起 PPAR γ 依赖配体的反式激活过程受限, 进而抑制了脂肪细胞的分化^[47]。研究表明, PUFA 可促进 *TNF- α* 的表达^[48], 从而抑制脂肪细胞分化, 影响脂类代谢。

2.4 通过参与表观遗传修饰调控脂肪代谢

一些研究指出, PUFA 可调控脂肪代谢基因的表达, 这可能与表观遗传修饰有关。表观遗传修饰包括 DNA 甲基化、组蛋白乙酰化和甲基化、RNA 相关性沉默等。 Δ -6 去饱和酶是催化亚油酸和 α -亚麻酸生物合成 LCPUFA 的关键去饱和酶, Niculescu 等^[49] 研究发现, 孕期和哺乳期的雌性大鼠补充 α -亚麻酸改变了大鼠及其幼崽肝脏 Δ -6 去饱和酶基因的甲基化水平, 因此影响了 LCPUFA 的生物合成。也有研究认为, LCPUFA 可以通过连续染色体重塑来调控 PPAR γ 及其靶基因, 即 PUFA 的摄取可以改变多蛋白辅基复合物与组蛋白脱乙酰基活性, 改变染色体重塑, 允许转录因子结合到靶基因的启动子上, 促进与肥胖有关的靶基因的转录与表达^[50]。此外, PUFA 还可以通过调控非编码 RNA 来调节肥胖。如 microRNA (miR) -122 和 miR-33a 对肝脏脂肪代谢具有重要的调控作用^[51]。研究发现, 血脂异常的大鼠自由采食基础饲料 (对照组)、基础饲料+花青素饲料 (花青素组) 或基础饲料+DHA 饲料 (DHA 组) 对对照组大鼠的 miR-122 和 miR-33a 水平显著高于 DHA 组, 与对照组相比, DHA 组的血浆胆固醇和低密度脂蛋白含量趋于正常, 这表明 DHA 的补充通过降低 miR-122 和 miR-33a 的水平达到降脂的功效^[52]。Boigues 等^[53] 也研究表明, 由于 PUFA 具有逆转修饰脂质代谢相关基因启动子甲基化和调节某些 miR 活性的能力, 对预防和发展肥胖有治疗作用。

2.5 通过调节脂肪细胞的数量调节脂肪代谢

如前所述, 有少数资料指出, PUFA 可以促进脂肪的合成。脂肪细胞数量是决定脂肪多少的主要因素, PUFA 对动物机体脂肪合成的促进作用可通过调控脂肪细胞增殖及影响脂肪细胞的数量来实现。Wnt/ β -catenin 信号通路在维持前体脂肪细

胞未分化状态、抑制脂肪形成中起重要作用; 激活该通路可下调 *C/EBP α* 和 PPAR γ 的转录而抑制脂肪细胞分化^[54]。研究发现, 用 250 μ mol/L n-3 LCPUFA 刺激人前体脂肪细胞细胞系 AML-I 后发现, 磷酸化的蛋白激酶 B (*p-AKT*) 的基因与蛋白表达降低^[55], 但 PPAR γ 和脂肪酸合成酶的基因表达与蛋白表达上调。蛋白激酶 B (*AKT*) 是 Wnt/ β -catenin 信号负调控因子糖原合成激酶 3 β (*glycogen synthase kinase 3 β* , GSK3 β) 的重要激酶, *p-AKT* 含量的降低会导致 GSK3 β 的抑制从而降低 β -连环蛋白 (β -catenin) 的表达^[56], 激活 *C/EBP α* 和 PPAR γ 的转录, 最终促进前体脂肪细胞向脂肪细胞的分化。因此, n-3 LCPUFA 可能是通过抑制了 Wnt/ β -catenin 信号通路进而促进前体脂肪细胞分化, 增加脂肪细胞数量。n-3 PUFA 还可以通过促进 PPAR γ 的表达增加脂肪酸结合蛋白 4 的表达, 而脂肪酸结合蛋白 4 的过表达可导致细胞分化速率增加 2 倍, 最终引起牛肌肉内甘油三酯的含量增加^[8, 57-58]。

2.6 通过改变瘤胃微生物的组成影响产品脂肪酸组成

饲料 PUFA 可以改变瘤胃微生物的组成^[59], 继而影响瘤胃氢化中间产物及瘤胃脂肪酸的组成, 最终导致体组织内脂肪酸组成的改变^[13]。Bessa 等^[13] 研究表明, 尽管羔羊采食葵花油 (富含亚油酸) 饲料和亚麻油饲料都促进了瘤胃氢化产物的积累, 但是氢化中间产物如 C18:2 *cis*-9, *trans*-13, C18:2 *cis*-9, *cis*-15, C18:2 *cis*-12, *cis*-15 及 C18:2 *cis*-9, *trans*-11, *cis*-15 只存在于采食亚麻油饲料的羔羊肌肉组织内, 而不存在于采食葵花油饲料的羔羊肌肉内。这些结果提示采食葵花油或亚麻油饲料的 2 组羔羊瘤胃内微生物结构存在差异, 且氢化途径也显著不同, 最终导致了羔羊肌肉内沉积的脂肪酸也显著不同。由此可知, 瘤胃菌群结构及脂肪酸氢化途径的改变对改变反刍动物产品中脂肪酸的组成至关重要。有研究利用二代高通量测序技术揭示了不同 PUFA 饲料对瘤胃微生物多样性的影响, 结果表明, 与采食对照组饲料 (不添加油脂) 和大麻子饲料 (富含亚油酸) 的山羊相比, 采食亚麻籽饲料的山羊瘤胃内细菌多样性显著降低; 饲喂亚麻籽显著降低了山羊瘤胃内普雷沃氏菌属的相对丰度, 但却增加了琥珀酸弧菌属和纤维杆菌属的相对丰度; 此外, 亚麻籽和大

麻子的添加因为改变了亚油酸和 α -亚麻酸的氢化途径而显著改变了瘤胃脂肪酸组成, 亚麻籽的添加导致瘤胃内分泌 α -亚麻酸的氢化中间产物的大量积累, 而大麻子的添加导致了瘤胃内亚油酸氢化中间产物的大量积累^[59]。这些研究结果为通过饲料添加 PUFA 调控反刍动物产品脂肪酸组成提供了理论基础。

3 小结与展望

综上所述, PUFA 对动物组织脂肪合成代谢的抑制作用因 PUFA 种类和组织类型的不同而异。目前的研究主要从调控脂肪合成与脂肪氧化的基因转录因子与信号通路、脂肪细胞的数量、脂肪细胞因子的分泌、表观遗传学修饰和改变瘤胃微生物组成的领域分析了 PUFA 调控动物脂类代谢的机制。然而, 关于 PUFA 对动物脂类代谢的影响结果不尽一致, 影响机制也非常复杂, 并且存在组织差异性。因此, 应针对 PUFA 在不同组织内影响动物脂类代谢的机制开展深入研究。

参考文献:

- [1] NAKAMURA M T , YUDELL B E , LOOR J J . Regulation of energy metabolism by long-chain fatty acids [J]. *Progress in Lipid Research* 2014 , 53: 124-144.
- [2] MOZAFFARIAN D , WU J H . (n-3) fatty acids and cardiovascular health: are effects of EPA and DHA shared or complementary? [J]. *The Journal of Nutrition* 2012 , 142(3) : 614S-625S.
- [3] SVEGLIATI-BARONI G , CANDELARESI C , SACCOMANNOS , et al . A model of insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis in rats: role of peroxisome proliferator-activated receptor- α and n-3 polyunsaturated fatty acid treatment on liver injury [J]. *American Journal of Pathology* 2006 , 169(3) : 846-860.
- [4] IDE K , KOSHIZAKA M , TOKUYAMA H , et al . n-3 polyunsaturated fatty acids improve lipoprotein particle size and concentration in Japanese patients with type 2 diabetes and hypertriglyceridemia: a pilot study [J]. *Lipids in Health and Disease* 2018 , 17(1) : 51.
- [5] MARTINS A R , CRISMA A R , MASI L N , et al . Attenuation of obesity and insulin resistance by fish oil supplementation is associated with improved skeletal muscle mitochondrial function in mice fed a high-fat diet [J]. *The Journal of Nutritional Biochemistry* , 2018 , 55: 76-88.
- [6] ALMASUD A A , GILES K H , MIKLAVCIC J J , et al . Fish oil mitigates myosteatosis and improves chemotherapy efficacy in a preclinical model of colon cancer [J]. *PLoS One* 2017 , 12(8) : e0183576.
- [7] VAN LEEUWEN K A , CAMIN F , JERÓNIMO E , et al . Dietary effects on stable carbon isotope composition of fatty acids in polar and neutral fractions of intramuscular fat of lambs [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2017 , 65(43) : 9404-9411.
- [8] DEIULIIS J , SHIN J , MURPHY E , et al . Bovine adipose triglyceride lipase is not altered and adipocyte fatty acid-binding protein is increased by dietary flaxseed [J]. *Lipids* 2010 , 45(11) : 963-973.
- [9] GAÍVA M H G , COUTO R C , OYAMA L M , et al . Polyunsaturated fatty acid-rich diets: effect on adipose tissue metabolism in rats [J]. *British Journal of Nutrition* 2001 , 86(3) : 371-377.
- [10] EBRAHIMI M , RAJION M A , JAFARI S , et al . Effects of dietary n-6:n-3 polyunsaturated fatty acid ratios on meat quality , carcass characteristics , tissue fatty acid profiles , and expression of lipogenic genes in growing goats [J]. *PLoS One* 2018 , 13(8) : e0188369.
- [11] PARVAR R , GHOORCHI T , SHARGH M S . Influence of dietary oils on performance , blood metabolites , purine derivatives , cellulase activity and muscle fatty acid composition in fattening lambs [J]. *Small Ruminant Research* 2017 , 150: 22-29.
- [12] WANG X , WUT M , YAN S M , et al . Influence of pasture or total mixed ration on fatty acid composition and expression of lipogenic genes of longissimus thoracis and subcutaneous adipose tissues in Albas White Cashmere goats [J]. *Italian Journal of Animal Science* 2018 , doi: 10.1080/1828051X.2018.1490632.
- [13] BESSA R B B , ALVES S P , JERÓNIMO E , et al . Effect of lipid supplements on ruminal biohydrogenation intermediates and muscle fatty acids in lambs [J]. *European Journal of Lipid Science and Technology* , 2007 , 109(8) : 868-878.
- [14] FORMAN B M , CHEN J , EVANS R M . Hypolipidemic drugs , polyunsaturated fatty acids , and eicosanoids are ligands for peroxisome proliferator-activated receptors α and δ [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* , 1997 , 94(9) : 4312-4317.
- [15] LITHERLAND N B , BIONAZ M , WALLACE R L , et al . Effects of the peroxisome proliferator-activated receptor- α agonists clofibrate and fish oil on hepatic fat-

- ty acid metabolism in weaned dairy calves [J]. *Journal of Dairy Science* 2010 ,93(6) : 2404–2418.
- [16] YOSHIKAWA T ,IDE T ,SHIMANO H ,et al. Cross-talk between peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α and liver X receptor (LXR) in nutritional regulation of fatty acid metabolism. I . PPARs suppress sterol regulatory element binding protein-1c promoter through inhibition of LXR signaling [J]. *Molecular Endocrinology* 2003 ,17(7) : 1240–1254.
- [17] YOSHIKAWA T ,IDE T ,SHIMANO H ,et al. Cross-talk between peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α and liver X receptor (LXR) in nutritional regulation of fatty acid metabolism. II . LXRs suppress lipid degradation gene promoters through inhibition of PPAR signaling [J]. *Molecular Endocrinology* ,2003 , 17(7) : 1255–1267.
- [18] SOUZA S C ,MULIRO K V ,LISCUMML ,et al. Modulation of hormone-sensitive lipase and protein kinase A-mediated lipolysis by perilipin A in an adenoviral reconstituted system gene in adipocytes [J]. *Journal of Biological Chemistry* 2002 ,277(10) : 8267–8272.
- [19] SZTALRYD C ,XU G H ,DORWARDH ,et al. Perilipin A is essential for the trans location of hormone-sensitive lipase during lipolytic activation [J]. *The Journal of Cell Biology* 2003 ,161(2) : 1093–1103.
- [20] MIYOSHI H ,PERFIELD J W ,SOUZA S C ,et al. Control of adipose triglyceride lipase action by serine 517 of perilipin Aglobally regulates protein kinase A-stimulated lipolysis in adipocytes [J]. *The Journal of Biological Chemistry* 2007 ,282(2) : 996–1002.
- [21] ARIMURA N ,HORIBA T ,IMAGAWA M ,et al. The peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ regulates expression of the perilipin gene in adipocytes [J]. *The Journal of Biological Chemistry* ,2004 ,279(11) : 10070–10076.
- [22] KHAN S ,MINIHANE A M ,TALMUD P J ,et al. Dietary long-chain n-3 PUFAs increase LPL gene expression in adipose tissue of subjects with an atherogenic lipoprotein phenotype [J]. *Journal of Lipid Research* 2002 ,43(6) : 979–985.
- [23] WANG H ,ECKEL R H. Lipoprotein lipase: from gene to obesity [J]. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* ,2009 ,297(2) : E271 – E288.
- [24] VU-DAC N ,GERVOIS P ,TORRA I P ,et al. Retinoids increase human apo C-III expression at the transcriptional level via the retinoid X receptor. Contribution to the hypertrigly ceridemic action of retinoids [J]. *The Journal of Clinical Investigation* ,1998 ,102(3) : 625–632.
- [25] MANGELSDORF D J ,EVANS R M. The RXR heterodimers and orphan receptors [J]. *Cell* ,1995 ,83(6) : 841–850.
- [26] HERTZ R ,MAGENHEIM J ,BERMAN I ,et al. Fatty acyl-CoA thioesters are ligands of hepatic nuclear factor-4 α [J]. *Nature* ,1998 ,392(6675) : 512–516.
- [27] DENTIN R ,BENHAMED F ,PÉGORIER J P ,et al. Polyunsaturated fatty acids suppress glycolytic and lipogenic gene sthrough the inhibition of ChREBP nuclear protein translocation [J]. *The Journal of Clinical Investigation* 2005 ,115(10) : 2843–2854.
- [28] WANG Y ,BOTOLIN D ,CHRISTIAN B ,et al. Tissue-specific ,nutritional ,and developmental regulation of rat fatty acid elongases [J]. *Journal of Lipid Research* 2005 ,46(4) : 706–715.
- [29] WANG X ,MARTIN G B ,LIU S L ,et al. The mechanism through which dietary supplementation with heated linseed grain increases n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid concentration in subcutaneous adipose tissue of cashmere kids [J]. *Journal of Animal Science* 2019 ,97(1) : 385–397.
- [30] LI X W ,LI X B ,CHEN H ,et al. Non-esterified fatty acids activate the AMP-activated protein kinase signaling pathway to regulate lipid metabolism in bovine hepatocytes [J]. *Cell Biochemistry and Biophysics* , 2013 ,67(3) : 1157–1169.
- [31] HESHKA J T ,JONES P J H. A role for dietary fat in leptin receptor ,OB-Rb ,function [J]. *Life Sciences* , 2001 ,69(9) : 987–1003.
- [32] BERRY D C ,JIN H ,MAJUMDAR A ,et al. Signaling by vitamin A and retinol-binding protein regulates gene expression to inhibit insulin responses [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* ,2011 ,108(11) : 4340 – 4345.
- [33] CHAM C ,JONES P J H. Dietary fat type and energy restriction interactively influence plasma leptin concentration in rats [J]. *Journal of Lipid Research* ,1998 ,39(8) : 1655–1660.
- [34] STEPPAN C M ,BAILEY S T ,BHAT S ,et al. The hormone resistin links obesity to diabetes [J]. *Nature* , 2001 ,409(6818) : 307–312.
- [35] SONG H Y ,SHOJIMA N ,SAKODA H ,et al. Resistin is regulated by C/EBPs ,PPARs ,and signal-transduc-

- ing molecules [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications* ,2002 ,299(2) : 291-298.
- [36] HAUGEN F ,ZAHID N ,DALEN K T ,et al. Resistin expression in 3T3-L1 adipocytes is reduced by arachidonic acid [J]. *Journal of Lipid Research* ,2005 ,46(1) : 143-153.
- [37] NAWROCKI A R ,RAJALA M W ,TOMAS E ,et al. Mice lacking adiponectin show decreased hepatic insulin sensitivity and reduced responsiveness to peroxisome proliferator-activated receptor γ agonists [J]. *The Journal of Biological Chemistry* ,2006 ,281(5) : 2654-2660.
- [38] 吴铁梅 ,闫素梅 ,格日乐玛. 脂肪细胞因子对动物脂类代谢的调控机理 [J]. *动物营养学报* ,2016 ,28(10) : 3034-3041.
- [39] DUDA M K ,O' SHEA K M ,LEI B ,et al. Dietary supplementation with ω -3 PUFA increases adiponectin and attenuates ventricular remodeling and dysfunction with pressure overload [J]. *Cardiovascular Research* ,2007 ,76(2) : 303-310.
- [40] KERN P A ,DI GREGORIO G B ,RASSOULI N ,et al. Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity ,insulin resistance ,and tumor necrosis factor- α expression [J]. *Diabetes* ,2003 ,52(7) : 1779-1785.
- [41] RUDERMAN N B ,KELLER C ,RICHARD AM ,et al. Interleukin-6 regulation of AMP-activated protein kinase potential role in the systemic response to exercise and prevention of the metabolic syndrome [J]. *Diabetes* ,2006 ,55(S2) : S48-S54.
- [42] GLUND S ,DESHMUKH A ,LONG Y C ,et al. Interleukin-6 directly increases glucose metabolism in resting human skeletal muscle [J]. *Diabetes* ,2007 ,56(6) : 1630-1637.
- [43] YANG Y Q ,JU D P ,ZHANG M T ,et al. Interleukin-6 stimulates lipolysis in porcine adipocytes [J]. *Endocrine* ,2008 ,33(3) : 261-269.
- [44] GEHART H ,KUMPF S ,ITTNER A ,et al. MAPK signalling in cellular metabolism: stress or wellness? [J]. *EMBO Reports* ,2010 ,11(11) : 834-840.
- [45] BAGGA D ,WANG L ,FARIAS-EISNER R ,et al. Differential effects of prostaglandin derived from ω -6 and ω -3 polyunsaturated fatty acids on *COX-2* expression and IL-6 secretion [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* ,2003 ,100(4) : 1751-1756.
- [46] QADIR A S ,LEE H L ,BAEK K H ,et al. *Mx2* is required for TNF- α -induced canonical Wnt signaling in 3T3-L1 preadipocytes [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications* ,2011 ,408(3) : 399-404.
- [47] SUZAWA M ,TAKADA I ,YANAGISAWA J ,et al. Cytokines suppress adipogenesis and PPAR- γ function through the TAK1/TAB1/NIK cascade [J]. *Nature Cell Biology* ,2003 ,5(3) : 224-230.
- [48] PUPE A ,MOISON R ,HAES P D ,et al. Eicosapentaenoic acid n -3 polyunsaturated fatty acid differentially modulates TNF- α ,*IL-1 α* ,*IL-6* and *PGE2* expression in UVB-irradiated human keratinocytes [J]. *Journal of Investigative Dermatology* ,2002 ,118(4) : 692-698.
- [49] NICULESCU M D ,LUPU D S ,CRACIUNESCU C N. Perinatal manipulation of α -linolenic acid intake induces epigenetic changes in maternal and offspring livers [J]. *FASEB Journal* ,2013 ,27(1) : 350-358.
- [50] EECKHOUTE J ,OGER F ,STAELS B ,et al. Coordinated regulation of PPAR γ expression and activity through control of chromatin structure in adipogenesis and obesity [J]. *PPAR Research* ,2012 ,2012: 164140.
- [51] BOMMER G T ,MACDOUGALD O A. Regulation of lipid homeostasis by the bifunctional SREBF2-miR33a locus [J]. *Cell Metabolism* ,2011 ,13(3) : 241-247.
- [52] BASELGA-ESCUDERO L ,AROLA-ARNAL A ,PASCUAL-SERRANO A ,et al. Chronic administration of proanthocyanidins or docosahexaenoic acid reverses the increase of miR-33a and miR-122 in dyslipidemic obese rats [J]. *PLoS One* ,2013 ,8(7) : e69817.
- [53] BOIGUES J F H ,MACH N. The effect of polyunsaturated fatty acids on obesity through epigenetic modifications [J]. *Endocrinología y Nutrición* ,2015 ,62(7) : 338-349.
- [54] ROSS S E ,HEMATI N ,LONGO K A ,et al. Inhibition of adipogenesis by Wnt signaling [J]. *Science* ,2000 ,289(5481) : 950-953.
- [55] HANADA H ,MORIKAWA K ,HIROTA K ,et al. Induction of apoptosis and lipogenesis in human preadipocyte cell line by n -3 PUFAs [J]. *Cell Biology International* ,2011 ,35(1) : 51-59.
- [56] CHOU F S ,WANG P S ,KULP S ,et al. Effects of thiazolidinediones on differentiation ,proliferation ,and apoptosis [J]. *Molecular Cancer Research* ,2007 ,5(6) : 523-530.
- [57] HAUNERLAND N H ,SPENER F. Fatty acid-binding proteins-insights from genetic manipulations [J]. *Progress in Lipid Research* ,2004 ,43(4) : 328-349.

- [58] KRONBERG S L ,BARCELÓ-COBLIJN G ,SHIN J , et al. Bovine muscle n-3 fatty acid content is increased with flaxseed feeding [J]. *Lipids* ,2006 ,41 (11) : 1059–1068.
- [59] CREMONESI P ,CONTE G ,SEVERGNINI M ,et al. Evaluation of the effects of different diets on microbiome diversity and fatty acid composition of rumen liquor in dairy goat [J]. *Animal* ,2018 ,12 (9) : 1856–1866.

Regulation and Mechanism of Lipid Metabolism by Polyunsaturated Fatty Acids of Animals

WANG Xue YAN Sumei*

(College of Animal Science , Inner Mongolia Agricultural University , Hohhot 010018 , China)

Abstract: Polyunsaturated fatty acids (PUFA) is a key regulator influencing lipid metabolism in animal tissues. This review summarized the roles and probable regulatory mechanism of lipid metabolism by PUFA , which involve in genes expression and signaling pathway related to lipid metabolism , amount and secretory function of adipocytes , the role in epigenetic regulation and modification in ruminal microbiota , with the aim of providing theoretical basis for further studying in effects of PUFA on lipid metabolism in animals and regulation of lipid metabolism in animals by PUFA. [*Chinese Journal of Animal Nutrition* , 2019 , 31(6) : 2471–2478]

Key words: polyunsaturated fatty acids; animals; lipid metabolism; regulatory mechanism

* Corresponding author , professor , E-mail: yansmimau@163.com

(责任编辑 武海龙)