

综 述 Reviews

磷脂酸磷酸酶在脂质代谢和信号转导中的作用及其调控

李一路, 张晴晴, 胡卫芹, 屈钢, 洪月云*

华中农业大学作物遗传改良国家重点实验室, 武汉430070

摘要: 磷脂酸磷酸酶(phosphatidic acid phosphatase, PAP)催化磷脂酸(phosphatidic acid, PA)而产生二脂酰甘油(diacylglycerol, DAG)。PA和DAG均是脂代谢的关键中间产物, 也是信号分子。因此, PAP在脂质代谢和信号转导过程中具有重要作用。本文回顾了近期有关PAP的研究进展, 概述了PAP的结构特征、生化特性和时空调控, 阐述了PAP在脂质代谢中的作用及其生理效应和分子调控, 并提出有关PAP尚未清楚的问题及今后的研究方向。

关键词: 磷脂酸磷酸酶; 磷脂酸; 二脂酰甘油; 脂质代谢与信号

脂质种类复杂多样, 包括构成膜结构的主要成分如磷脂、糖脂、鞘脂和固醇类, 以及储存性脂质和各种脂质衍生物。磷脂酸(phosphatidic acid, PA)是磷脂、糖脂、储存性脂质及胞外脂合成的共同前体物, 在脂质合成代谢过程中具有重要作用(图1)。同时, PA也是信号分子, 广泛参与生长、发育和逆境胁迫的调控过程。生物体内PA的形成主要源自于三种途径: 一是从头合成—Kennedy途径, 即甘油3-磷酸(glycerol 3-phosphate)的sn-1位在甘油3-磷酸脂酰基转移酶(glycerol 3-phosphate acyltransferase, GPAT)催化下发生酯化作用, 生成溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid, LPA), 继而LPA的sn-2位在溶血磷脂酸脂酰基转移酶(lysophosphatidic acid acyltransferase, LPAAT)的进一步催化下形成PA (Kennedy 1958); PA另一重要来源是通过磷脂酶D (phospholipase D, PLD)催化磷脂而成, 特别是在植物响应逆境信号的条件下, PA可因PLD的激活而快速累积(Zhang等2004; Wang等2006); 另外, PA亦可由磷脂酶C (phospholipase C, PLC)催化磷脂产生二脂酰甘油(diacylglycerol, DAG), 继而经DAG激酶(DAG kinase, DGK)催化而成(de Jong等2004) (图1)。形成的PA可在PAP的催化下, 经去磷酸化作用形成DAG (Csaki等2013) (图1)。DAG可经核苷酸途径形成磷脂酰胆碱(phosphatidylcholine, PC)和磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE); DAG也可在单半乳糖二脂酰甘油(monogalactosyldiacylglycerol, MGDG)合酶和双半乳糖二脂酰甘油(digalactosyldiacylglycerol, DGDG)合酶的相继催化下形成相应的糖脂MGDG和DGDG。DAG可在sn-3位进一步脂酰基化形成

储存性脂质三酰甘油(triacylglycerol, TAG)。此外, PA亦可在胞苷二磷酸-二脂酰甘油合酶(cytidinediphosphate-diacylglycerol synthase, CDS)催化下形成胞苷二磷酸-二脂酰甘油(cytidinediphosphate-diacylglycerol, CDP-DAG), 进而形成磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol, PI)、磷脂酰甘油(phosphatidylglycerol, PG)和磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS) (Li-Beisson等2013) (图1)。因此, 细胞中PA和DAG含量的变化将对脂质合成代谢和信号转导过程产生影响。磷脂酸磷酸酶(phosphatidic acid phosphatase, PAP)催化PA形成DAG, 是调控生物体内PA和DAG含量的关键酶, 其活性可调控脂质代谢和信号转导过程, 在生物体生长、发育和逆境胁迫反应中具有重要作用(Eastmond等2010; Peterson等2011; Kok等2012; Csaki等2013)。

1 PAP的特性

PAP对底物具有绝对专一性, 仅催化PA, 对其他脂质没有催化活性, 其活性依赖于镁离子(Mg^{2+}), 且动物PAP通常可被N-乙基马来酰亚胺(N-ethylmaleimide, NEM)所抑制。该类酶属于可溶性蛋白, 并可逆性地结合于细胞膜周边(Kanoh等1992; Waggoner等1995; Han等2006, 2007; Peterson等2011; Kok等2012)。通过保守序列比对和生化特性分析表明植物PAH、酵母Pah1p及哺乳动物Lipin同属于PAP类型(Peterfy等2001; Han等2006, 2007; Nakamura等2009; Peterson等2011)。此外, 生

收稿 2017-03-15 修定 2017-04-14

资助 国家自然科学基金(31271514)。

* 通讯作者(E-mail: honggy@mail.hzau.edu.cn)。



G3P (glycerol 3-phosphate): 甘油3-磷酸; LPA (lysophosphatidic acid): 溶血磷脂酸; PA (phosphatidic acid): 磷脂酸; PC (phosphatidylcholine): 磷脂酰胆碱; PE (phosphatidylethanolamine): 磷脂酰乙醇胺; PI (phosphatidylinositol): 磷脂酰肌醇; PG (phosphatidylglycerol): 磷脂酰甘油; PGP (phosphatidylglycerol phosphate): 磷脂酰甘油磷酸; PS (phosphatidylserine): 磷脂酰丝氨酸; DAG (diacylglycerol): 二脂酰甘油; TAG (triacylglycerol): 三脂酰甘油; MGDG (monogalactosyldiacylglycerol): 单半乳糖二脂酰甘油; DGDG (digalactosyldiacylglycerol): 双半乳糖二脂酰甘油; SODG (sulfoquinovosyldiacylglycerol): 硫代异鼠李糖二脂酰甘油。

家族的研究进展, 阐述其生化特性及其在脂质代谢、生长发育中的作用和分子调控。

酵母含有一个PAP即Pah1p, 拟南芥含有2个同源蛋白PAH1和PAH2 (Nakamura等2009; Eastmond等2010), 人和哺乳动物均含有3个PAP, 分别命名为Lipin1、Lipin2和Lipin3 (Peterson等2011; Kok等2012)。所有PAP包括酵母Pah1p、植物PAH和哺乳动物Lipin均含有2个保守区域即N端的NLIP和C端的CLIP结构域(Nakamura等2009; Kok等2012) (图2)。其中PAP的CLIP区域含有卤酸脱卤酶(haloaciddehalogenase-like, HAD-like)磷酸酶催化模体DXDXT, 该模体为PAP磷酸酶活性所必需 (Donkor等2007; Nakamura等2009; Kok等2012) (图2)。此外, 动物Lipin的N端还有一个富含赖氨酸-精氨酸的核定位信号(nuclear localization signal,

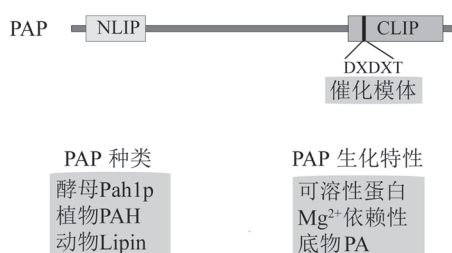


图2 磷脂酸磷酸酶PAP的保守结构域及其生化特性

Fig.2 The conserved domains of PAP and its biochemical properties

酵母、植物和动物PAP均含有N端的LIP (NLIP)和C端的LIP (CLIP)结构域, 其中CLIP包含1个高度保守的DXDXT催化模体, 该模体为PAP活性所必需。PAP属于可溶性蛋白, 选择磷脂酸(PA)作为唯一底物, 其活性要求Mg²⁺, 该类酶包括酵母Pah1p、植物PAH 1、2和动物的Lipin 1~3。

NLS), 研究发现去磷酸化的Lipin1可入核(Peterson等2011; Kok等2012)。Lipin还含有核受体互作模体LXXIL, 该模体具有转录共激活功能(Finck等2006; Kok等2012)。Lipin的NLIP也可能参与活性调控、核定位及其与蛋白磷酸酶PP-1cγ (protein phosphatase-1cγ)互作(Finck等2006)。拟南芥PAH1和PAH2序列与酵母Pah1p和哺乳动物Lipin相似性较低, 目前尚未发现植物PAH入核现象参与转录调控过程(Eastmond等2010)。

3 PAP的亚细胞定位和组织表达特异性

所有PAP属于可溶性蛋白, 主要定位于细胞质和细胞膜周边, 并且在细胞质和膜周边之间相互转运。在酵母细胞中, 磷酸化的Pah1p主要定位于细胞质, 而去磷酸化的Pah1p则定位于膜周边(O'Hara等2006)。研究表明磷酸化的酵母Pah1p通过其N端的双亲α螺旋结构与膜互作(Karanasios等2010)。此外, 酵母Pah1p也可入核与磷脂合成相关基因启动子互作(Santos-Rosa等2005)。植物PAH1和PAH2主要定位于细胞质和膜周边(Eastmond等2010; Craddock等2017), 其磷酸化可降低与膜的结合及活性(Craddock等2017)。研究表明拟南芥PAH的亚细胞定位也受其磷酸化状态所调控。PAH的亚细胞定位是调控其酶活性的重要因素, 定位于细胞质的PAH活性低, 定位于膜周边的PAH有助于接触底物PA, 从而催化PA形成DAG。因而定位于膜周边的PAH活性高(Karanasios等2010; O'Hara等2006; Craddock等2017)。目前尚未见植物PAH入

核的报道。此外, 拟南芥PAH1和PAH2在各组织和不同生长阶段均有表达且表达量相对稳定(Eastmond等2010; Nakamura等2014), 且PAH1和PAH2均在成熟种子中表达量最高(Eastmond等2010), 预示植物PAH可能在种子油脂积累过程中发挥一定作用。

4 PAP的生化特性

PAP选择PA作为唯一底物, 受Mg²⁺所激活, 其最佳活性的酸碱度为中性或接近中性(Han等2006; Eastmond等2010; Kok等2012)。拟南芥PAH1和PAH2具有催化PA去磷酸化的活性, 而对LPA则没有催化活性, 其活性需要Mg²⁺激活, PAH1和PAH2最佳活性所需的Mg²⁺浓度分别为2 mmol·L⁻¹和1 mmol·L⁻¹, 其活性最佳酸碱度为pH 6.5 (Nakamura等2009; Eastmond等2010)。拟南芥PAH1和PAH2均能回补酵母PAP缺失突变体Δdpp1Δlpp1Δpah1的温度敏感表型。通过超高速离心将蛋白提取物分为膜结合蛋白和可溶性蛋白两种组分, 结果发现PAP活性主要存在于膜蛋白组分中, 而可溶性蛋白组分则几乎检测不到PAP活性(Nakamura等2009), 说明定位于膜周边的PAP活性远高于胞质中的PAP。此外, 不同物种来源的PAP对NEM的敏感性存在明显差异, 动物Lipin活性受NEM抑制, 而植物PAH1和PAH2对NEM不敏感, 酵母Pah1p活性对NEM也不敏感, 但受药物萘氧丙醇胺(propranolol)所抑制(Han等2006, 2007), 其抑制机理可能是通过与Mg²⁺竞争结合位点而降低PAP的催化活性(Abdel-Latif和Smith 1984)。

5 PAP在脂质代谢中的作用和生理效应

PA和DAG均是脂代谢的重要中间产物和信号分子。PAP催化PA形成DAG, 其活性具有影响脂质代谢和信号转导的双重效应。研究发现PAP在脂质代谢的稳态平衡方面具有重要作用。酵母Pah1p对磷脂和储存性脂质TAG的平衡也具有调控作用, Pah1p缺失导致PA含量显著增加, 使磷脂PC和PE过度累积而引起内质网膜/核膜异常扩张, 细胞核变大且变成椭圆形, 细胞呼吸衰竭、生长严重受阻(Santos-Rosa等2005; Han等2007)。小鼠Lipin-1缺失导致脂肪(TAG)合成严重受阻, 体重明显降低, 并引发神经内膜萎缩、脂和糖代谢紊乱(Peterfy等2001; Nadra等2008; Douglas等2009;

Peterson等2011)。植物PAH也参与磷脂合成的调控过程。拟南芥*pah1/pah2*双缺失突变体中的磷脂如PA、PC、PE含量显著高于野生型,而其糖脂包括MGDG和DGDG含量却显著低于野生型(Nakamura等2009; Eastmond等2010)。据测定,拟南芥*pah1/pah2*双缺失突变体植株中的糖脂MGDG和DGDG含量分别比WT减少了16%和30%,而PC及PE则分别增加了47%和20%,而其底物PA也比WT增加了26%,且突变体MGDG的16:3脂肪酸(fatty acid, FA)含量显著高于WT,而其18:3 FA却相应降低(Nakamura等2009; Eastmond等2010; Wang等2014),表明PAH1和PAH2缺失导致磷脂合成代谢增强,并抑制了真核途径衍生的糖脂合成,而源自于原核途径的糖脂比例相应上升。由于拟南芥PAH1和PAH2缺失使磷脂PC和PE过度累积,导致内质网膜异常膨胀和形态异常(Eastmond等2010)。PAH缺失也导致植株生长受阻,正常条件下*pah1/pah2*双缺失突变体植株生长比对照野生型缓慢,其叶片、叶柄、角果和幼苗根明显短于野生型(Eastmond等2010),特别是在缺磷条件下,PAH缺失导致DAG合成受阻,叶绿体外的真核途径衍生而来的糖脂合成受阻,植物生长明显受抑制(Nakamura等2009)。研究还发现拟南芥*pah1/pah2*双缺失突变体花器官PA含量显著上升,并导致花器官发育受阻,*pah1/pah2*双缺失突变体花序提前终止发育、花蕾数目显著少于WT,并造成花瓣与雄蕊融合及花药融合等异常形态,此外也出现叶序异常(Nakamura等2014)。

6 PAP的分子调控

6.1 PAP活性的调控

磷脂如PC是细胞膜的主要成分,其合成为细胞分裂和膜扩增所必需。研究发现PAP的活性与细胞周期相关,较低活性的PAP有利于PA流向磷脂合成代谢而促进细胞分裂。指数生长期的酵母Pah1p活性较低,从而保证细胞分裂和生长旺盛阶段所需要的细胞膜脂合成;而细胞增殖平稳期的Pah1p活性较高,有利于储存性脂质TAG的累积(Pascual等2013)。磷酸化和去磷酸化影响PAP的亚细胞定位及其磷酸酶活性。酵母Pah1p可被细胞周期蛋白依赖型激酶Cdc28p (cell division cycle 28)和Pho85p (phosphate metabolism85)磷酸化

(Choi等2011, 2012)。研究还发现蛋白激酶A (protein kinase A)和蛋白激酶C (protein kinase C)也可对酵母Pah1p进行磷酸化(Su等2012, 2014)。磷酸化可抑制Pah1p的膜定位和酶活性,从而增加PA含量,促进磷脂合成代谢。最近研究也发现拟南芥PAH1磷酸化受细胞周期蛋白依赖激酶(CYCLIN-dependent kinase A;1, CDKA;1)的调控,其磷酸化位点处于第162位的丝氨酸(S162)。CDKA;1对S162进行磷酸化而降低PAH1的膜结合力和活性,提高PA含量而增强磷脂PC合成,维持细胞的正常增殖和生长;而S162A点突变则使PAH1活性转变为组成型,PA降低、磷脂合成不足,导致细胞分裂受阻、细胞数目和叶面积显著低于野生型(Craddock等2017)。

此外,由于底物PA具有磷酸基团的负电性,去磷酸化的PAP可减少其负电性而削弱同种电荷的排斥作用,促进PAP与细胞膜及底物PA的结合,从而增强PAP的活性。酵母Pah1p的去磷酸化由定位于核膜/内质网膜的Nem1p-Spo7p蛋白磷酸酶复合体的募集和催化作用(Makarova等2016),去磷酸化的Pah1p通过其N端的双亲 α 螺旋结构与膜的结合(Karanasios等2010; Choi等2011),进而催化膜上的PA。目前,有关植物PAH的去磷酸化及其分子调控机制尚未清楚。

6.2 PAP调控磷脂稳态平衡的分子机制

PAP缺失导致PA显著上升和磷脂过度积累,并使内质网膜/核膜的异常膨胀。如上所述, PAP影响磷脂合成主要通过PA介导的调控过程。最近研究发现酵母和植物PA分别通过不同的分子机制调控磷脂合成(Carman和Henry 2007; Craddock等2015)。酵母细胞中磷脂合成相关基因启动子含有肌醇响应元件UAS_{INO} (inositol-responsive),当细胞中肌醇和胆碱含量增加时,这类基因的表达受Ino2p-Ino4p转录因子调控而被激活。研究发现Opi1p (OVERPRODUCER OF INOSITOL1)是磷脂合成相关基因表达的负调控因子, Opi1p通过与Ino2p互作而阻遏Ino2p-Ino4p的转录活性,进而抑制磷脂合成相关基因的表达,从而降低磷脂合成(Loewen等2004; Carman和Henry 2007)。PA与Opi1p存在互作,当Pah1p活性缺失导致PA显著上升,并将Opi1p锚定在内质网膜/核膜上,从而解除

Opilp对转录因子Ino2p-Ino4p转录活性的抑制作用, 增强磷脂合成相关基因的表达和磷脂合成, 导致内质网膜/核膜异常膨胀(Loewen等2004; Carman和Henry 2007); 而高活性的Pah1p则出现相反趋势(图3-A)。

尽管植物磷脂PAH缺失也出现类似于酵母Pah1p缺失突变体的表型, 但植物基因组未能鉴定到*OPi1*和*Ino2/4*的同源基因(Eastmond等2010), 暗示了植物PAH可能通过不同于酵母的调控方式参与磷脂合成途径。利用同位素标记分析发现PC合成主要受控于底物CDP-胆碱的供给水平(Eastmond等2010), 而胞苷三磷酸:磷酸胆碱胞苷酰基转移酶(CTP:PHOSPHOCHOLINE CYTIDYLYL-TRANSFERASE, CCT)催化CDP-胆碱的形成, CCT活性在PC合成过程中起重要作用(Eastmond等2010)。最近研究发现PA与CCT1的C端双亲脂质结合域具有相互作用, 其互作可促进CCT1活性, 进而增强磷脂PC的合成(图3-B)。超表达全长CCT1不影响PC含量, 而不含PA结合域的截短CCT1则表现为组成型活性, 其超表达植株表型与*pah1/pah2*突变体一致, 均导致体内PC过度累积及内质网膜

异常膨胀(Craddock等2015)。这些结果说明PAH通过PA对CCT1进行翻译后调控而影响PC合成, 不同于酵母Pah1p通过PA对磷脂合成相关基因的转录调控过程(图3)。

7 展望

PAP水解PA产生DAG, 是催化脂质代谢途径中的关键反应, 其活性的改变不仅影响脂质代谢平衡, 也改变信号分子PA和DAG在生物体内的浓度。目前, 酵母和哺乳动物PAP在脂代谢中的作用和调控进行了较为深入的研究。植物相关方面的研究相对滞后, 还有若干问题尚未回答。首先, 由于底物PA的疏水性限制了其在细胞中的流动性, 而PAP属于可溶性蛋白, 并可在细胞质和膜周边相互流动。因此, PAP的亚细胞定位决定了酶与底物的接触和催化的可能性。去磷酸化的PAP主要定位于膜周边, 有利于接触膜上的PA底物, 从而提高酶活性。酵母Pah1p的磷酸化和去磷酸化过程分别由细胞周期蛋白依赖激酶Cdc28p和Nem1p-Spo7p蛋白磷酸酶复合体调控, 进而调控Pah1P的亚细胞定位和活性。最近研究发现拟南芥PAH也存在磷酸化和去磷酸化两种形式, 并影响PAH的亚

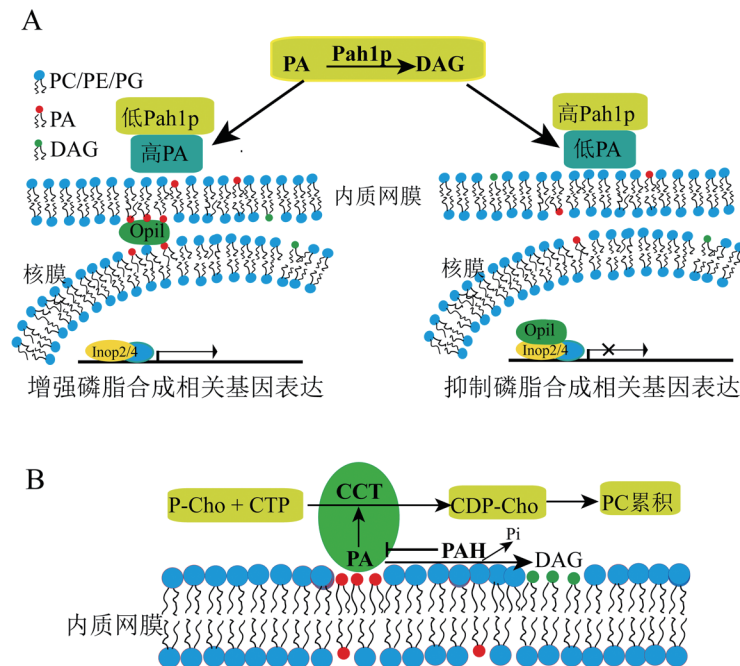


图3 酵母Pah1p和植物PAH调控磷脂合成的分子机制

Fig.3 The distinct mechanism between yeast Pah1p and plant PAH in phospholipid synthesis

A: 酵母Pah1p通过PA而参与磷脂合成相关基因的转录调控; B: 植物PAH通过PA调控CCT1活性而参与磷脂酰胆碱PC合成过程。

细胞定位和活性。研究发现拟南芥CDKA;1可磷酸化PAH1并调控其活性(Craddock等2017)。然而,植物PAH如何进行去磷酸化的过程尚未清楚,负责催化去磷酸化的磷酸酶也有待进一步鉴定。其次,目前研究发现植物PAH主要涉及酶的催化活性而导致的生物学效应。动物Lipin除了其酶活性的效应外,具有非酶活性效应的Lipin本身亦可与过氧化物酶体增生物激活受体PPAR α /PGC-1 α 互动,通过转录共激活参与调控脂肪酸的代谢。植物PAH是否具有类似效应或通过其他方式参与脂肪酸代谢的调控过程有待进一步探索。再次,动物Lipin活性产生的DAG也可作为信号分子参与蛋白激酶PKC介导的信号转导过程,植物未能鉴定到PKC的同源蛋白,因此,植物PAH是否通过DAG参与信号转导过程的问题悬而未决。同时,PAH活性也直接影响PA信号分子的含量。生物体包括酵母、动物和植物PAP是否通过改变PA信号而产生生理效应的问题也尚未清楚。大量研究表明植物PA是重要的信号分子,广泛参与各种生物过程(Zhang等2004; Wang等2006)。植物PAH是否通过改变PA信号分子浓度而参与调控生长、发育或逆境胁迫反应过程也有待进一步探索。最后,尽管植物PAH在脂质代谢和生理效应的调控具有重要作用,其上游的调控包括PAH基因的转录调控及其底物PA来源也尚未清楚。未来研究对这些问题的探索有助于我们全面了解PAP参与调控脂质代谢的内在机制,从而更好调控植物的生长、发育和抗逆性。

参考文献

- Abdel-Latif AA, Smith JP (1984). Studies on the effects of Mg²⁺ ion and propranolol on iris muscle phosphatidate phosphatase. *Can J Biochem Cell Biol*, 62 (4): 170–177
- Carman GM, Henry SA (2007). Phosphatidic acid plays a central role in the transcriptional regulation of glycerophospholipid synthesis in *Saccharomyces cerevisiae*. *J Biol Chem*, 282 (52): 37293–37297
- Choi HS, Su WM, Han GS, Plote D, Xu Z, Carman GM (2012). Pho85p-Pho80p phosphorylation of yeast Pah1p phosphatidate phosphatase regulates its activity, location, abundance, and function in lipid metabolism. *J Biol Chem*, 287 (14): 11290–11301
- Choi HS, Su WM, Morgan JM, Han GS, Xu Z, Karanasios E, Siniosoglou S, Carman GM (2011). Phosphorylation of phosphatidate phosphatase regulates its membrane association and physiological functions in *Saccharomyces cerevisiae*: Identification of Ser⁶⁰², Thr⁷²³, and Ser⁷⁴⁴ as the sites phosphorylated by CDC28 (CDK1)-encoded cyclin-dependent kinase. *J Biol Chem*, 286 (2): 1486–1498
- Craddock CP, Adams N, Bryant FM, Kurup S, Eastmond PJ (2015). PHOSPHATIDIC ACID PHOSPHOHYDROLASE regulates phosphatidylcholine biosynthesis in Arabidopsis by phosphatidic acid-mediated activation of CTP:PHOSPHOCHOLINE CYTIDYLTRANSFERASE activity. *Plant Cell*, 27 (4): 1251–1264
- Craddock CP, Adams N, Kroon JT, Bryant FM, Hussey PJ, Kurup S, Eastmond PJ (2017). Cyclin-dependent kinase activity enhances phosphatidylcholine biosynthesis in Arabidopsis by repressing phosphatidic acid phosphohydrolase activity. *Plant J*, 89 (1): 3–14
- Csaki LS, Dwyer JR, Fong LG, Tontonoz P, Young SG, Reue K (2013). Lipins, lipinopathies, and the modulation of cellular lipid storage and signaling. *Prog Lipid Res*, 52 (3): 305–316
- de Jong CF, Laxalt AM, Bargmann BO, de Wit PJ, Joosten MH, Munnik T (2004). Phosphatidic acid accumulation is an early response in the *Cf-4/Avr4* interaction. *Plant J*, 39 (1): 1–12
- Donkor J, Sariahmetoglu M, Dewald J, Brindley DN, Reue K (2007). Three mammalian lipins act as phosphatidate phosphatases with distinct tissue expression patterns. *J Biol Chem*, 282 (6): 3450–3457
- Douglas DS, Moran JL, Bermingham JRJ, Chen XJ, Brindley DN, Soliven B, Beier DR, Popko B (2009). Concurrent *Lpin1* and *Nrcam* mouse mutations result in severe peripheral neuropathy with transitory hindlimb paralysis. *J Neurosci*, 29 (3): 12089–12100
- Eastmond PJ, Quettier AL, Kroon JT, Craddock C, Adams N, Slabas AR (2010). PHOSPHATIDIC ACID PHOSPHOHYDROLASE1 and 2 regulate phospholipid synthesis at the endoplasmic reticulum in Arabidopsis. *Plant Cell*, 22 (8): 2796–2811
- Finck BN, Gropler MC, Chen Z, Leone TC, Croce MA, Harris TE, Lawrence JC Jr, Kelly DP (2006). Lipin 1 is an inducible amplifier of the hepatic PGC-1 α /PPAR α regulatory pathway. *Cell Metab*, 4 (3): 199–210
- Han GS, Siniosoglou S, Carman GM (2007). The cellular functions of the yeast lipin homolog PAH1p are dependent on its phosphatidate phosphatase activity. *J Biol Chem*, 282 (52): 37026–37035
- Han GS, Wu WI, Carman GM (2006). The *Saccharomyces cerevisiae* lipin homolog is a Mg²⁺-dependent phosphatidate phosphatase enzyme. *J Biol Chem*, 281 (14): 9210–9218
- Kai M, Wada I, Imai SI, Sakane F, Kanoh H (1997). Cloning and characterization of two human isozymes of Mg²⁺-independent phosphatidic acid phosphatase. *J Biol Chem*, 272 (39): 24572–24578
- Kanoh H, Imai S, Yamada K, Sakane F (1992). Purification and properties of phosphatidic acid phosphatase from porcine thymus membranes. *J Biol Chem*, 267 (35): 5309–5314
- Karanasios E, Han GS, Xu Z, Carman GM, Siniosoglou S (2010). A phosphorylation-regulated amphipathic helix controls the membrane translocation and function of the yeast phosphatidate phosphatase. *Proc Natl Acad Sci USA*, 107 (41): 17539–17544
- Katagiri T, Ishiyama K, Kaota T, Tabata S, Kobayashi M, Shinozaki K (2005). An important role of phosphatidic acid in ABA signal-

- ing during germination in *Arabidopsis thaliana*. Plant J, 43 (1): 107–117
- Kennedy EP (1958). The biosynthesis of phospholipids. Am J Clin Nutr, 6 (3): 216–220
- Kok BPC, Venkatraman G, Capatos D, Brindley DN (2012). Unlike two peas in a pod: lipid phosphate phosphatases and phosphatidate phosphatases. Chem Rev, 112 (10): 5121–5146
- Li-Beisson Y, Shorrosh B, Beisson F, Andersson MX, Arondel V, Bates PD, Baud S, Bird D, Debono A, Durrett TP, et al (2013). Acyl-lipid metabolism. Arabidopsis Book, 11: e0161
- Loewen CJ, Gaspar ML, Jesch SA, Delon C, Ktistakis NT, Henry SA, Levine TP (2004). Phospholipid metabolism regulated by a transcription factor sensing phosphatidic acid. Science, 304 (5677): 1644–1647
- Makarova M, Gu Y, Chen JS, Beckley JR, Gould KL, Oliferenko S (2016). Temporal regulation of lipin activity diverged to account for differences in mitotic programs. Curr Biol, 26 (2): 237–243
- Nadra K, de Preux Charles AS, Médard JJ, Hendriks WT, Han GS, Grès S, Carman GM, Saulnier-Blache JS, Verheijen MH, Chrast R (2008). Phosphatidic acid mediates demyelination in *Lpin1* mutant mice. Genes Dev, 22 (12): 1647–1661
- Nakamura Y, Koizumi R, Shui GH, Shimajima M, Wenk MR, Ito T, Ohta H (2009). Arabidopsis lipins mediate eukaryotic pathway of lipid metabolism and cope critically with phosphate starvation. Proc Natl Acad Sci USA, 106 (49): 20978–20983
- Nakamura Y, Teo NZ, Shui G, Chua CH, Cheong WF, Parameswaran S, Koizumi R, Ohta H, Wenk MR, Ito T (2014). Transcriptomic and lipidomic profiles of glycerolipids during Arabidopsis flower development. New Phytol, 203 (1): 310–322
- Nakamura Y, Tsuchiya M, Ohta H (2007). Plastidicphosphatidic acid phosphatases identified in a distinct subfamily of lipid phosphate phosphatases with prokaryotic origin. J Biol Chem, 282 (39): 9013–9021
- O'Hara L, Han GS, Peak-Chew S, Grimsey N, Carman GM, Siniosoglou S (2006). Control of phospholipid synthesis by phosphorylation of the yeast lipin Pah1p/Smp2p Mg^{2+} -dependent phosphatidate phosphatase. J Biol Chem, 281 (45): 34537–34548
- Pascual F, Soto-Cardalda A, Carman GM (2013). *PAH1*-encoded phosphatidate phosphatase plays a role in the growth phase- and inositol-mediated regulation of lipid synthesis in *Saccharomyces cerevisiae*. J Biol Chem, 288 (50): 35781–35792
- Peterfy M, Phan J, Xu P, Reue K (2001). Lipodystrophy in the *fld* mouse results from mutation of a new gene encoding a nuclear protein, lipin. Nat Genet, 27 (1): 121–124
- Peterson TR, Sengupta SS, Harris TE, Carmack AE, Kang SA, Balderas E, Guertin DA, Madden KL, Carpenter AE, Finck BN, et al (2011). mTOR complex 1 regulates lipin 1 localization to control the SREBP pathway. Cell, 146 (3): 408–420
- 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, 24 (11): 1931–1941
- Su WM, Han GS, Carman GM (2014). Cross-talk phosphorylations by protein kinase C and Pho85p-Pho80p protein kinase regulate Pah1p phosphatidate phosphatase abundance in *Saccharomyces cerevisiae*. J Biol Chem, 289 (27): 18818–18830
- Su WM, Han GS, Casciano J, Carman GM (2012). Protein kinase A-mediated phosphorylation of Pah1p phosphatidate phosphatase functions in conjunction with the Pho85p-Pho80p and Cdc28p-cyclin B kinases to regulate lipid synthesis in yeast. J Biol Chem, 287 (40): 33364–33376
- Toke DA, Bennett WL, Oshiro J, Wu WI, Voelker DR, Carman GM (1999). Isolation and characterization of the *Saccharomyces cerevisiae* *LPPI* gene encoding a Mg^{2+} -independent phosphatidate phosphatase. J Biol Chem, 273 (23): 14331–14338
- Waggoner DW, Martin A, Dewald J, Gomez MA, Brindley DN (1995). Purification and characterization of a novel plasma membrane phosphatidate phosphohydrolase from rat liver. J Biol Chem, 270 (33): 19422–19429
- Wang L, Kazachkov M, Shen W, Bai M, Wu H, Zou J (2014). Deciphering the roles of Arabidopsis LPCAT and PAH in phosphatidylcholine homeostasis and pathway coordination for chloroplast lipid synthesis. Plant J, 80 (6): 965–976
- Wang X, Devaiah SP, Zhang W, Welti R (2006). Signaling functions of phosphatidic acid. Prog Lipid Res, 45 (3): 250–278
- Zhang W, Qin C, Zhao J, Wang X (2004). Phospholipase D α 1-derived phosphatidic acid interacts with ABI1 phosphatase 2C and regulates abscisic acid signaling. Proc Natl Acad Sci USA, 101 (25): 9508–9513

Roles and regulation of phosphatidic acid phosphatase in lipid metabolism and signaling

LI Yi-Lu, ZHANG Qing-Qing, HU Wei-Qin, QU Gang, HONG Yue-Yun*

National Key Laboratory of Crop Genetic Improvement, Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070, China

Abstract: Phosphatidic acid phosphatase (PAP) catalyzes phosphatidic acid (PA) to produce diacylglycerol (DAG). Both PA and DAG are important lipid intermediates and signal molecules involved in lipid metabolism and signaling transduction. Here, we summarized recent research defining the structure, biochemical properties, tissue distribution, subcellular localization, and biological functions of PAP in plants. The molecular mechanism in lipid metabolism and the future perspective were also described in this review.

Key words: phosphatidic acid phosphatase; phosphatidic acid; diacylglycerol; lipid metabolism and signaling

Received 2017-03-15 Accepted 2017-04-14

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No. 31271514).

*Corresponding author (E-mail: hongyy@mail.hzau.edu.cn).