

·综述·

脂肪酸转运蛋白家族(FATPs)的研究进展

李柱^{1,2}, 谭支良², 韩雪峰^{2*}, 卢向阳^{1*}

(1. 湖南农业大学 生物科学技术学院, 中国湖南 长沙 410128;

2. 中国科学院 亚热带农业生态研究所 亚热带农业生态过程重点实验室, 中国湖南 长沙 410125)

摘要: 长链脂肪酸在哺乳动物体内具有广泛的生理功能, 特别是在生物膜的形成和动态特性维持中发挥着不可或缺的作用, 同时, 作为能量产生的重要原料, 长链脂肪酸在保持心脏和骨骼肌正常功能方面也具有极其重要的作用. 脂肪酸转运蛋白家族(fatty acid transport proteins, FATPs)是一组膜蛋白, 在心脏、肝脏、肌肉和小肠等脂肪酸代谢活跃的组织器官中均有表达. 已有研究表明, FATPs在长链脂肪酸的摄取和代谢调节中发挥着重要作用, 现对FATPs的组织分布、结构特点、功能、作用机制及其与人类疾病的关系等方面进行综述.

关键词: 脂肪酸转运蛋白家族(FATPs); 结构; 长链脂肪酸; 转运

中图分类号: Q493.5

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2013)04-0348-06

Progresses on Fatty Acid Transport Proteins (FATPs)

LI Zhu^{1,2}, TAN Zhi-liang², HAN Xue-feng^{2*}, LU Xiang-yang^{1*}

(1. College of Bioscience and Biotechnology, Hunan Agricultural University, Changsha 410128, Hunan, China;

2. Key Laboratory of Agro-ecological Processes in Subtropical Region, Institute of Subtropical Agriculture of Chinese Academy of Sciences, Changsha 410125, Hunan, China)

Abstract: Long chain fatty acids have a wide range of physiological functions in mammals, especially playing an indispensable role in biofilm formation and maintenance of dynamic characteristics. Meanwhile, as important raw material for producing energy, long chain fatty acids have an extremely important role in maintaining normal functions of heart and skeletal muscle. Fatty acid transport proteins (FATPs) family is a group of membrane proteins and expressed in many tissues and organs with active fatty acid metabolism, e. g. heart, liver, muscle, and small intestine. It has been shown that FATPs play an important role in the uptake and metabolism regulation of long chain fatty acid. The tissue distribution, structural features, function-ality, and mechanism of action of FATPS and its relationship with the human disease, etc. are reviewed.

Key words: fatty acid transport proteins (FATPs) family; structure; long-chain fatty acids; transport

(*Life Science Research*, 2013, 17(4): 348~353)

长链脂肪酸是细胞代谢重要的能量来源, 是生物细胞能量储存物质—甘油三酯的主要合成原料, 还是复杂膜脂的生物合成前体, 对于细胞质膜的结构和功能具有重要作用, 此外, 长链脂肪酸及其衍生物能直接或间接调节多种细胞活动, 如离子通道的激活, 酶的功能, 脂质代谢和细胞分化的基因表达等^[1,2].

一般来说, 从食物中摄取的脂肪经消化后分解为甘油一酯和长链脂肪酸, 再由小肠上皮粘膜细胞吸收后转化成甘油三酯, 然后与载脂蛋白、胆固醇等结合形成乳糜微粒释放到血液中; 在肝脏中合成的长链脂肪酸酯化成甘油三酯后与载脂蛋白、胆固醇等形成极低密度脂蛋白进入血液循环; 无论是乳糜微粒携带的外源性甘油三酯还是

收稿日期: 2013-01-15; 修回日期: 2013-03-11

基金项目: 国家自然科学基金青年基金资助项目(31101741)

作者简介: 李柱(1986-), 男, 湖南衡阳人, 硕士研究生, 主要从事动物基因方面的研究; *通讯作者: 韩雪峰(1978-), 男, 安徽颍上人, 中科院亚热带农业生态研究所副研究员, 博士, 主要从事动物脂肪代谢研究, E-mail: xfhan@isa.ac.cn; 卢向阳 (1962-), 男, 湖南浏阳人, 湖南农业大学教授, 博士, 主要从事生物化学与分子生物学研究, Tel: 0731-84638246, E-mail: xiangyangcn@163.com.

极低密度脂蛋白携带的内源性甘油三酯都会被位于毛细血管表面的脂蛋白脂肪酶水解成游离脂肪酸进入周边组织; 储存在脂肪组织中的甘油三酯在激素敏感性甘油三酯脂肪酶的作用下水解成甘油和脂肪酸, 游离的脂肪酸与血液中的白蛋白结合运送到其他组织^[3]。虽然在部分组织或细胞中, 长链脂肪酸可以通过膜受体传递信号, 但通常情况下它们需要穿过细胞质膜才能发挥生理功能。

关于长链脂肪酸跨膜转运是通过简单扩散还是蛋白介导一直存在争议。由于脂肪酸分子主要是亲脂性的, 最初提出它们是通过扩散穿过脂双层而没有蛋白质参与, 然而在随后对多种组织、细胞的生理、生化、分子和遗传的研究发现, 长链脂肪酸的摄取过程呈现出迅速、饱和、底物特异性以及受激素调节等特点, 这表明蛋白质参与了长链脂肪酸的跨膜转运^[4,5]。现在关于长链脂肪酸吸收过程中同时存在简单扩散和蛋白介导两种机制的观点已被广泛接受, 但是也有研究者认为蛋白介导的转运方式在长链脂肪酸代谢活跃的组织中占主要地位^[6]。

脂肪酸转运蛋白家族(fatty acid transport proteins, FATPs), 又称溶质运载蛋白家族 27(solute carrier family 27, Slc27), 最初由 Schaffer 等^[7]通过克隆表达技术在小鼠的 3T3-L1 脂肪细胞 cDNA 文库中发现。迄今为止, 已在人和鼠等物种中确定了该蛋白家族的 6 个成员 (FATP1~6)。最近 10 多年来, 对 FATPs 的结构特性、转运功能及与疾病的相关性等方面进行了研究, 结果表明 FATPs 参与细胞的脂肪酸跨膜转运和脂质代谢。

1 FATPs 的组织分布

FATPs 在哺乳动物体内的表达具有组织特异性 (表 1)^[8]。FATP1 主要在脂肪组织和肌肉组织中表达, 在心脏、脑和肾脏等组织器官中也有发现; FATP2 主要在肝脏和肾脏中表达; FATP3 在肺和肝脏中的表达量较高, 在胰腺中也有表达; 与 FATP1 相似, FATP4 的组织表达也很广, 在小肠、脑、肾脏、肝脏、皮肤、肺、心脏、肌肉组织中均有表达; FATP5 只在肝脏中表达^[9]; FATP6 在心脏中特定表达^[10]。

2 FATPs 的结构

FATPs 是一类结构完整的跨膜蛋白, FATP1 是 FATP 家族中发现最早、研究较多的一个蛋白,

表 1 哺乳动物 FATP 1~6 分布的主要组织

Table 1 Tissue distribution of mammalian FATP 1~6

Protein	Tissue distribution
FATP1	muscle, adipose tissue, heart, brain, pancreas, kidney, lung
FATP2	kidney, liver, small intestine
FATP3	lung, liver, pancreas
FATP4	small intestine, brain, kidney, liver, skin, lung, heart, muscle
FATP5	liver
FATP6	heart

在哺乳动物中, FATPs 间的氨基酸序列同源性较高, 因此, FATP1 的基本结构可能也同样适合于其他 FATP 家族成员^[11]。小鼠的 *FATP1* 基因定位于 8 号染色体上, 编码 646 个氨基酸, 相对分子质量为 63 kD^[2]。疏水性蛋白确切的跨膜结构域数目往往是难以预测的, Lewis 等^[12]通过对小鼠 FATP1 的疏水性分析提出 FATP1 作为一个多面体膜蛋白, 至少有一个跨膜区和多个膜相关结构域 (图 1 所示)。FATP1 的氨基末端位于细胞外, 而羧基末端位于细胞内, FATP1 的 1~190 位氨基酸残基嵌入膜内, 190~257 位氨基酸残基可能朝向细胞质, 不与膜结合, 其中包含一个 AMP 结合基序 (阴影矩形) 和一段保守的氨基酸序列 IYTS GTTGXPK, 该序列对于 FATP1 与 ATP 的结合及其功能都起着关键作用^[13], 258~475 位氨基酸残基与细胞质膜内侧周边结合, 476~646 位氨基酸残基位于细胞质内且不与细胞膜结合。

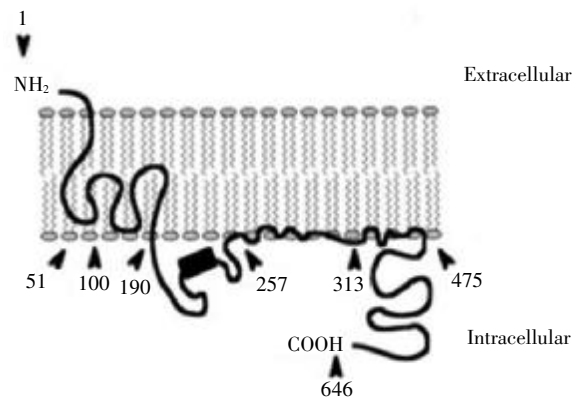


图 1 FATP1 的拓扑学模型示意图^[12]

Fig.1 Proposed topology model for FATP1^[12]

许多典型的转运蛋白预测的跨膜结构域 (主要由 17 个或更多的氨基酸组成的 α -螺旋结构) 都跨越了磷脂双分子层, 而 FATP1 的膜结构并不与以亲水性基质为底物的多面体膜转运蛋白相似。通常具有 4~12 个跨膜结构域的转运蛋白, 它们的跨膜结构域被认为形成了一个三维通道使基质通过, 虽然 FATP1 有多个膜相关的结构域, 但是只有氨基末端的 28 个氨基酸残基很可能形成 α -

螺旋结构, 还没有研究显示氨基末端区域完全延伸通过膜双分子层并暴露到细胞外区域. Lewis 等^[12]提出了两种假设来解释这种具有促进脂肪酸跨膜转运功能的特殊蛋白结构: 第一, FATP1 可能通过促进疏水性长链脂肪酸直接与细胞膜磷脂接触穿过细胞膜, 而不是在细胞膜中形成一个蛋白质孔隙介导脂肪酸转运; 第二, FATP1 可能通过细胞表面同源或异源转运复合体的方式有效地形成一个孔隙, 其中额外的跨膜部分有助于孔隙结构的形成.

3 FATPs 的功能

3.1 FATPs 功能的体外试验研究

在不能转运长链脂肪酸且酰基辅酶 A 合成酶活性降低的酵母工程菌中, 表达小鼠的 *FATPs* 可不同程度地增加长链脂肪酸的转运: *FATP1*、*FATP2* 和 *FATP4* 分别使长链脂肪酸的转运率提高了 8.2、4.5 和 13.1 倍, 相比之下 *FATP3* 和 *FATP5* 提高了约 2 倍, 而 *FATP6* 几乎没有增加长链脂肪酸的转运^[14]. 然而, 对体外培养 HEK-293 细胞中表达 *FATPs* 后的脂肪酸的转运能力进行比较发现: 棕榈酸转运能力, *FATP6*>*FATP1*>*FATP4*; 油酸转运能力, *FATP4*>*FATP1*≈*FATP6*^[10]. 在体外培养的 3T3-L1 脂肪细胞中, 对 *FATP1* 基因抑制, 脂肪酸基础吸收率减少了 25%, 而对 *FATP4* 基因抑制, 脂肪酸吸收率没有任何变化^[15]. Digel 等^[16]通过离体培养的 C2C12 肌细胞稳定表达外源性 *FATP4* 发现, 油酸的吸收率提高了 2 倍, 同时动力学分析表明 *FATP4* 提高了细胞的脂肪酸吸收饱和度水平. 此外, 有研究者质疑 *FATP3* 的脂肪酸转运功能, 他们在离体的 MA-10 细胞中发现, *FATP3* 能催化长链脂肪酸的激活但并没促进长链脂肪酸的转运^[17]. *FATPs* 对于长链脂肪酸转运效率的差异在某种程度上反映出不同类型的细胞对于脂肪酸的吸收和代谢的需求不同. 值得注意的是, 从离体培养的体内重要代谢组织的细胞推测的结果仍需要进一步验证, 因为哺乳动物组织和细胞可能对脂肪酸的利用有不同的需求, 对于脂肪酸的吸收调节可能也不同, 例如在心脏或骨骼肌中急性诱导收缩引起的脂肪酸转运和氧化上调, 在离体培养的细胞中可能不存在^[18].

3.2 FATPs 功能的体内试验研究

Chiu 等^[19]通过对比野生型小鼠与心脏特异性过表达 *FATP1* 的转基因小鼠, 发现转基因小鼠游离脂肪酸的吸收率提高了 4 倍, 导致早期心肌游

离脂肪酸大量积累, 增加了心肌脂质代谢. 对于正常或高脂饮食的小鼠, 删除其 *FATP4* 的一个等位基因会使得 *FATP4* 蛋白水平降低 48%, 同时分离的小肠上皮细胞脂肪酸吸收率降低了 40%, 但是并没有影响肠道对于脂肪酸的吸收, 这可能是由于 40% 长链脂肪酸吸收率的下降还不足以影响小肠对于整个脂质的吸收^[20]. 对人和大鼠骨骼肌脂肪酸转运和代谢的研究发现, *FATP1* 和 *FATP4* 对于长链脂肪酸的转运具有重要作用, 相比 *FATP1*, *FATP4* 能更有效地促进长链脂肪酸的转运^[21, 18]. 从 *FATP5* 基因敲除的小鼠中分离的肝细胞, 其脂肪酸吸收率降低了 50%, 导致游离脂肪酸和甘油三酯含量较低, 同时并没发现 *FATP* 的其他家族成员有补偿性上调, 这表明 *FATP5* 对于肝细胞的长链脂肪酸吸收和肝脂质平衡具有重要作用^[22].

4 FATPs 的作用机制

FATP1 预测的单跨膜结构域表明它是个特殊的转运蛋白, *FATPs* 与其他转运蛋白家族相比也没有显示出任何的相似性^[23]. *FATPs* 的这些特性使人们产生了一些疑问, *FATPs* 到底是介导长链脂肪酸跨膜转运的蛋白还是通过介导细胞内长链脂肪酸酯化来促进长链脂肪酸吸收的蛋白. 关于 *FATPs* 具体的作用机制一直存在争议, Doege 等^[23]提出 4 种可能的模型(分别对应图 2 中的 1~4): 1) *FATPs* 是单独介导长链脂肪酸跨膜转运, 还是可能与其他蛋白如长链脂酰辅酶 A 合成酶(long-chain fatty acyl-CoA synthetases, ACSL) 有密切联系, 从而两者相互作用促进长链脂肪酸的转运; 2) *FATPs* 是否本身就是与膜结合的极长链酰基辅酶 A 合成酶, 诱导脂肪酸通过扩散跨膜进入细胞; 3) *FATPs* 是否既能转运脂肪酸又具有酰基辅酶 A 合成酶的活性, 以到达最佳的脂肪酸吸收方式; 4) *FATPs* 是否是一种多功能蛋白, 能区分介导脂肪酸的吸收和酯化作用.

Richards 等^[24]通过发现 *FATP1* 在脂肪细胞中与 ACSL1 形成异源二聚体而支持第一种观点, 他们认为这两种蛋白都参与了长链脂肪酸的吸收, 这种模式与经过广泛研究的大肠杆菌的脂肪酸吸收系统是类似的; 然而, 第二个模型的支持者指出纯化的 *FATPs* 本身具有极长链酰基辅酶 A 合成酶的活性^[25]; 另有研究显示, 在缺乏内源性转运蛋白 *FATP1* 的酵母菌株中分别导入小鼠的 *FATP1*、*FATP2* 和 *FATP4* 都能恢复其脂肪酸转运

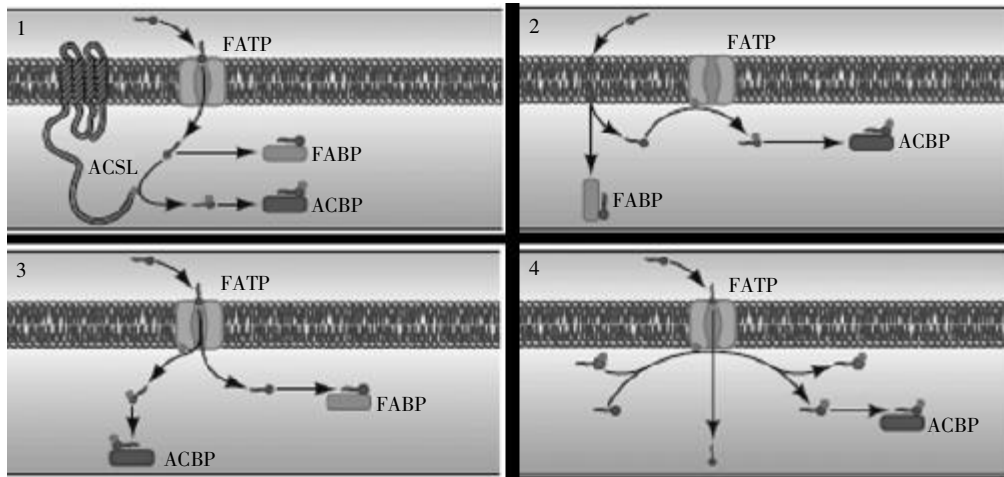


图 2 4 种关于 FATPs 介导游离脂肪酸吸收的假设^[23]
 Fig.2 Different hypotheses of FATPs-mediated free fatty acids uptake^[23]

和 ACSL 的活性^[14], 支持了第 3 种观点; 关于最后一种观点, 研究表明在某些情况下长链脂肪酸的吸收可能并没有耦合 FATPs 的酶活性^[17].

在心脏中, FATP6 与脂肪酸转位酶(fatty acid translocase, FAT/CD36) 共定位于心肌细胞膜上, 参与长链脂肪酸的吸收^[10]; 在脂肪组织中, FATP1 可能与 ACSL1 相互作用促进长链脂肪酸的摄取^[24]; 此外, ACSL 和脂肪酸结合蛋白 (fatty acid binding protein, FBP) 能与 FATPs 形成组织特异性复合物促进长链脂肪酸的吸收^[20]. 考虑到这些可能的相互作用, Stahl 等^[8]提出了一个长链脂肪酸吸收的模型, 如图 3 所示, 除了小部分自由扩散, 长链脂肪酸可以直接通过 FATPs 跨膜转运, 或者先与细胞膜上的 CD36 结合, 然后传递给 FATPs 转运进入细胞. 进入细胞的一部分长链脂肪酸在 ACSL 的催化下迅速酯化形成酰基辅酶 A 后与酰基辅酶 A 结合蛋白(acyl-CoA-binding protein, ACBP)结合, 以防止它们流出; 一部分长链脂肪酸直接与 FBP 结合.

目前已发现多种促进长链脂肪酸吸收的蛋白, 但是长链脂肪酸的吸收是否需要多种不同转运蛋白介导还有待研究, 这可能与不同组织对不同脂肪酸的转运能力及脂肪酸代谢有关. 对于脂肪酸膜蛋白之间是否有相互作用促使脂肪酸跨膜运输仍不清楚, 为了明确 FATPs 介导长链脂肪酸转运的具体机制, 我们还需要对 FATPs 的结构和功能进行深入研究.

5 FATPs 与人类疾病

5.1 FATP1 与 2 型糖尿病

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是以慢性高血

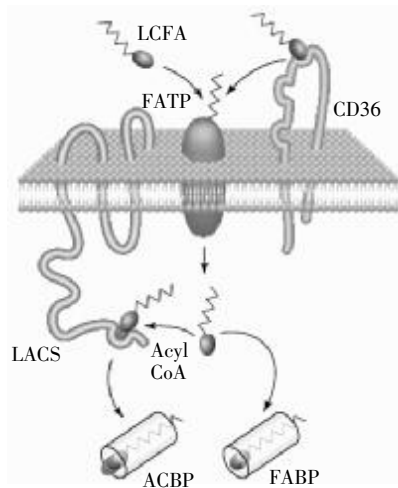


图 3 细胞吸收脂肪酸的模型^[3]
 Fig.3 A model for cellular fatty acid uptake^[3]

糖为特征的代谢紊乱, 伴有因胰岛素分泌或胰岛素作用缺陷而引起的糖、脂肪等代谢异常. 2 型糖尿病也叫成人发病型糖尿病, 多在 35~40 岁之后发病, 占糖尿病患者 90% 以上, 引起 2 型糖尿病的一个重要因素可能就是肥胖症^[27]. 2 型糖尿病的病因和发病机制尚不清楚, 其显著的病理生理学特征为胰岛 β 细胞功能缺陷所导致的胰岛素分泌减少(或相对减少)或胰岛素抵抗所导致的胰岛素在机体内调控葡萄糖代谢的能力下降或两者共存^[28]. Wu 等^[29]研究发现在 *FATP1* 基因敲除小鼠的脂肪组织和骨骼肌中, 胰岛素刺激的脂肪酸吸收显著降低, 但是长链脂肪酸的基础吸收率没有受到影响. 此外, *FATP1* 功能的丧失改变了餐后血清中长链脂肪酸的调节机制, 导致脂肪组织和肌肉中的脂质重新分配到肝脏中, 对于饮食引起的肥胖和胰岛素脱敏形成了一个保护, 这表明 *FATP1* 可

能是以后发展新型抗糖尿病药物的研究对象。

5.2 FATP4 与鱼鳞病早产综合症

鱼鳞病早产综合症 (ichthyosis prematurity syndrome, IPS) 是一种常染色体隐性遗传病, 其特点是羊水过多引起胎儿的早产, 早产的新生儿具有厚的干酪样脱落表皮, 并出现呼吸系统并发症和暂时性嗜伊红血球增多^[30]。Klar 等^[31]研究发现 IPS 是由于编码 FATP4 蛋白的基因突变导致成纤维细胞中极长链脂肪酸辅酶 A 合成酶的活性降低, 进入细胞合成脂质的极长链脂肪酸减少而引起的, 人类的表型与 FATP4 缺失的小鼠一样具有严重的皮肤缺陷, 表皮屏障功能异常和长链脂肪酸代谢失衡的特点, 这些患者的皮肤脂质并不是被均匀地分布在皮肤的不同层面而是累积在颗粒层中, 这说明 FATP4 的缺失可能影响脂质在皮肤中的分布和平衡^[32]。

5.3 FATPs 与非酒精性脂肪肝病

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指除酒精外其他损肝因素所致的肝细胞内脂肪过度沉积为主要特征的临床病理综合征。包括单纯性脂肪肝 (simple fatty liver, SFL)、非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH)及其相关肝硬化。NAFLD 在西方国家非常普遍, 通常与具有 2 型糖尿病、肥胖和高血脂症等临床特征的代谢综合征密切相关^[33]。冯爱娟等^[34]通过高脂饲料诱导的大鼠脂肪肝模型发现, 随着 NAFLD 程度的加重, 脂质过氧化反应加剧, FATP4 表达明显增高, 这说明患有非酒精性脂肪肝大鼠的肝细胞 FATP4 的表达变化与脂肪肝引起的脂质过氧化反应以及肝脏损害程度密切相关。Doerge 等^[35]通过高脂饮食诱导产生 NAFLD 的小鼠, 利用腺相关病毒介导的 RNA 干扰技术抑制它们肝脏 FATP5 的表达, 使得肝中膳食脂肪酸明显减少, 同时能量摄取也降低, 更重要的是能改善脂肪肝变性和高血糖, 从而促进全身的血糖平衡。

最近, Falcon 等^[36]通过对小鼠肝脏 *FATP2* 基因沉默的研究发现, 与 FATP5 类似, FATP2 对于肝脏游离脂肪酸的吸收有显著影响, 抑制 FATP2 的表达也有助于 NAFLD 的改善。因此, 通过基因治疗或小分子抑制剂降低肝脏中 FATPs 的表达, 可能会为 NAFLD 和胰岛素抵抗的治疗提供新的途径。

6 展望

近年来, 随着基因敲除和转基因技术的不断

发展, 人们对于 FATPs 在动物体内的功能和作用机制有了更多的了解。虽然 FATPs 对于长链脂肪酸确切的转运机制以及 FATPs 的结构和功能的基本问题仍然存在争议, 但是已有的研究表明 FATPs 对于不同器官脂质的分布和机体的脂质平衡有着重要的影响。最终不断积累的关于 FATPs 的生物学知识将为人类一些最普遍的慢性疾病的研究提供新的诊断工具和治疗方案。

参考文献(References):

- [1] RIEDIGER N D, OTHMAN R A, SUH M, *et al.* A systemic review of the roles of n-3 fatty acids in health and disease[J]. *Journal of the American Dietetic Association*, 2009, 109 (4): 668-679.
- [2] INNIS S M. Metabolic programming of long-term outcomes due to fatty acid nutrition in early life[J]. *Maternal and Child Nutrition*, 2011, 7(S2): 112-123.
- [3] FOUFELLE F, FERRÉ P. Mechanism of storage and synthesis of fatty acids and triglycerides in white adipocytes[C]//BASTARD J P, FÈVE B. *Physiology and Pathophysiology of Adipose Tissue*. Paris France: Springer-Verlag France, 2013. 101-121.
- [4] BONEN A, CHABOWSKI A, LUIKEN J J, *et al.* Mechanisms and regulation of protein-mediated cellular fatty acid uptake: molecular, biochemical, and physiological evidence[J]. *Physiology*, 2007, 22(1): 15-28.
- [5] SCHWENK R W, HOLLOWAY G P, LUIKEN J J, *et al.* Fatty acid transport across the cell membrane: Regulation by fatty acid transporters[J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2010, 82(4-6): 149-154.
- [6] CARLEY A N, KLEINFELD A M. Fatty acid (FFA) transport in cardiomyocytes revealed by imaging unbound FFA is mediated by an FFA pump modulated by the CD36 protein[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2011, 286(8): 4589-4597.
- [7] SCHAFFER J E, LODISH H F. Expression cloning and characterization of a novel adipocyte long chain fatty acid transport protein[J]. *Cell*, 1994, 79(3): 427-436.
- [8] STAHL A, GIMENO R E, TARTAGLIA L A, *et al.* Fatty acid transport proteins: a current view of a growing family[J]. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2001, 12(6): 266-273.
- [9] HIRSCH D, STAHL A, LODISH H F. A family of fatty acid transporters conserved from mycobacterium to man[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 1998, 95(15): 8625-8629.
- [10] GIMENO R E, ORTEGON A M, PATEL S, *et al.* Characterization of a heart-specific fatty acid transport protein[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2003, 278(18): 16039-16044.
- [11] STAHL A. A current review of fatty acid transport proteins (SLC27)[J]. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 2004, 447(5): 722-727.
- [12] LEWIS S E, LISTENBERGER L L, ORY D S, *et al.* Membrane topology of the murine fatty acid transport protein 1[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2001, 276(40): 37042-37050.
- [13] STUHLSATZ-KROUPER S M, BENNETT N E, SCHAFFER J E. Molecular aspects of fatty acid transport: mutations in the IYTSGTGGXPK motif impair fatty acid transport protein function[J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 1999, 60(5-6): 285-289.

- [14] DIRUSSO C C, LI H, DARWIS D, *et al.* Comparative biochemical studies of the murine fatty acid transport proteins (FATP) expressed in yeast[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2005, 280(17): 16829-16837.
- [15] LOBO S, WICZER B M, SMITH A J, *et al.* Fatty acid metabolism in adipocytes: functional analysis of fatty acid transport proteins 1 and 4[J]. *Journal of Lipid Research*, 2007, 48(3): 609-620.
- [16] DIGEL M, STAFFER S, EHEHALT F, *et al.* FATP4 contributes as an enzyme to the basal and insulin-mediated fatty acid uptake of C2C12 muscle cells[J]. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2011, 301 (5): E785-E796.
- [17] PEI Z, FRAISL P, BERGER J, *et al.* Mouse very long-chain acyl-CoA synthetase 3/fatty acid transport protein 3 catalyzes fatty acid activation but not fatty acid transport in MA-10 cells[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2004, 279(52): 54454-54462.
- [18] NICKERSON J G, ALKHATEEB H, BENTON C R, *et al.* Greater transport efficiencies of the membrane fatty acid transporters FAT/CD36 and FATP4 compared with FABPpm and FATP1 and differential effects on fatty acid esterification and oxidation in rat skeletal muscle[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2009, 284(24): 16522-16530.
- [19] CHIU H C, KOVACS A, BLANTON R M, *et al.* Transgenic expression of fatty acid transport protein 1 in the heart causes lipotoxic cardiomyopathy[J]. *Circulation Research*, 2005, 96(2): 225-233.
- [20] GIMENO R E, HIRSCH D J, PUNREDDY S, *et al.* Targeted deletion of fatty acid transport protein-4 results in early embryonic lethality[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2003, 278 (49): 49512-49516.
- [21] JEPPESEN J, JORDY A B, SJOBERG K A, *et al.* Enhanced fatty acid oxidation and FATP4 protein expression after endurance exercise training in human skeletal muscle[J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e29391.
- [22] DOEGE H, BAILLIE R A, ORTEGON A M, *et al.* Targeted deletion of FATP5 reveals multiple functions in liver metabolism: alterations in hepatic lipid homeostasis[J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(4): 1245-1258.
- [23] DOEGE H, STAHL A. Protein-mediated fatty acid uptake: novel insights from *in vivo* models[J]. *Physiology (Bethesda)*, 2006, 21(4): 259-268.
- [24] RICHARDS M R, HARP J D, ORY D S, *et al.* Fatty acid transport protein 1 and long-chain acyl coenzyme A synthetase 1 interact in adipocytes[J]. *Journal of Lipid Research*, 2006, 47 (3): 665-672.
- [25] HALL A M, SMITH A J, BERNLOHR D A. Characterization of the Acyl-CoA synthetase activity of purified murine fatty acid transport protein 1[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2003, 278(44): 43008-43013.
- [26] SCHROEDER F, JOLLY C A, CHO T H, *et al.* Fatty acid binding protein isoforms: structure and function[J]. *Chemistry and Physics of Lipids*, 1998, 92(1): 1-25.
- [27] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(1): S64-S71.
- [28] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2010年版)[J]. *中国糖尿病杂志*(Chinese Diabetes Society. Chinese type 2 diabetes prevention and treatment guidelines (2010 Edition)[J]. *Chinese Journal of Diabetes*), 2012, 20(1): S1-S37.
- [29] WU Q, ORTEGON A M, TSANG B, *et al.* FATP1 is an insulin-sensitive fatty acid transporter involved in diet-induced obesity[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2006, 26(9): 3455-3467.
- [30] SOBOL M, DAHL N, KLAR J. FATP4 missense and nonsense mutations cause similar features in Ichthyosis Prematurity Syndrome. *BMC Research Notes*, 2011, (4): 90.
- [31] KLAR J, SCHWEIGER M, ZIMMERMAN R, *et al.* Mutations in the fatty acid transport protein 4 gene cause the ichthyosis prematurity syndrome[J]. *The American Journal of Human Genetics*, 2009, 85(2): 248-253.
- [32] KAZANTZIS M, STAHL A. Fatty acid transport proteins, implications in physiology and disease[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2012, 1821(5): 852-857.
- [33] CAZANA VE S C, GORES G J. Mechanisms and clinical implications of hepatocyte lipoapoptosis[J]. *Clinical Lipidology*, 2010, 5(1): 71-85.
- [34] 冯爱娟, 陈东风, 樊丽琳, 等. FATP4在大鼠非酒精性脂肪肝中的表达及相关性[J]. *重庆医学*(FENG Ai-juan, CHEN Dong-feng, FAN Li-lin, *et al.* Effect of fatty acid transport protein 4 on rat non-alcoholic fatty liver[J]. *Chongqing Medicine*), 2007, 36(8): 707-711.
- [35] DOEGE H, GRIMM D, FALCON A, *et al.* Silencing of hepatic fatty acid transporter protein 5 *in vivo* reverses diet-induced non-alcoholic fatty liver disease and improves hyperglycemia[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2008, 283(32): 22186-22192.
- [36] FALCON A, DOEGE H, FLUITT A, *et al.* FATP2 is a hepatic fatty acid transporter and peroxisomal very long-chain acyl-CoA synthetase[J]. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2010, 299(3): E384-E393.