

肝 X 受体基因在动脉粥样硬化形成中起作用

韩 静¹ 摘译, 王绿娅² 审校

(1. 北京中医药大学附属东直门医院教育部内科学重点实验室;

2. 首都医科大学附属安贞医院动脉粥样硬化研究室, 北京市 100029)

肝 X 受体(liver X receptor, LXR)可分为肝 X 受体 α 和 β 两种亚型,是核内受体超家族成员,是配体激活的转录因子。LXR与类维生素 X 受体组成异源二聚体,分别可以被两者的配体激活。当细胞内胆固醇升高时促进氧化类固醇的产生,激活 LXR。

研究表明 LXR 在巨噬细胞中的活化可以明显减小动脉

损伤程度。巨噬细胞中过氧化体增殖物激活型受体的激活促进 ox-LDL 的吸收和 LXR- α mRNA 的表达。与此同时 ox-LDL 为巨噬细胞提供胆固醇和 LXR 配体,促进 LXR 的表达,人的 LXR- α 可以调节以下靶基因的表达。

(下转第 409 页)

(上接第 404 页)

1 ATP 结合盒转运体 A1 和 ATP 结合盒转运体 G1

ATP 结合盒转运体 A1 是血浆膜蛋白,是控制胆固醇从外周细胞流出的限速酶,可以介导磷脂转运及载脂蛋白 A1 酯化,从而促进胆固醇酯的外流,启动 RCT 过程。在巨噬细胞富含胆固醇之后,ATP 结合盒转运体 A1 基因的转录增强,活性升高。ATP 结合盒转运体 A1 的上调需要 RXR-LXR 异源二聚体的激活。缺乏 ATP 结合盒转运体 A1 的人发生心血管疾病的几率是正常的 6 倍。

ATP 结合盒转运体 G1(或称 ATP 结合盒转运体 8)在巨噬细胞中高表达,以 LXR 依赖的方式转录上调。如缺乏 ATP 结合盒转运体 G1 将影响胆固醇的外运,但尚未证明其参与 RCT 或动脉粥样硬化。

2 载脂蛋白 E 和脂蛋白脂肪酶

载脂蛋白 E 是与乳糜微粒、极低密度脂蛋白(VLDL)、中间密度脂蛋白(IDL)的蛋白成分,可被 LDL 受体识别,介导肝脏的清除。目前载脂蛋白 E 的多增强子区域中已经发现了一个重要的 RXR-LXR 结合位点,对组织中类固醇介导的载脂蛋白 E 的上调起主要作用。载脂蛋白 E 与载脂蛋白 C1、载脂蛋白 C4 和载脂蛋白 C2 共同存在于一个基因簇中,但后三者并不是巨噬细胞中 LXR 的靶基因。这些 α 螺旋的脂蛋白都可作为 ATP 结合盒转运体 A1 介导的胆固醇外运的受

体,在 RCT 过程中发挥重要作用。

肝 X 受体(LXR)可以上调肝和巨噬细胞中的脂蛋白脂肪酶(LPL)的表达,在其他组织中则无此作用。LPL 在动脉粥样硬化发展过程中发挥了多种但相反的功能,一方面可以抗动脉粥样硬化,另外一方面可以致动脉粥样硬化。最近有研究发现肝的 LPL 可能是 HDL(和 LDL)和胆固醇分解代谢与分泌之间的“桥梁因子”。家庭性 LPL 缺乏会导致血脂的变化,但动脉粥样硬化性心脏病的发病率并没有上升。因此,LPL 在何种组织表达对于它的致动脉粥样硬化作用很重要。

3 磷脂转运蛋白和胆固醇酯转运蛋白

高密度脂蛋白(HDL)包含一系列不同的脂质微粒,脂质含量少的 HDL 颗粒(per- β -HDL)是细胞中游离固醇的受体,可启动 RCT。富含胆固醇脂的 HDL(α -HDL)是清道夫受体 BI 的首选底物,可促进胆固醇酯向肝和产类固醇的组织转运。HDL 各种亚型之间的转换或重建有两种至关重要的蛋白,编码这些蛋白的基因是 LXR 的靶基因:磷脂转运蛋白和胆固醇酯转运蛋白。

磷脂转运蛋白在脂蛋白代谢中的三个阶段发挥作用。在 VLDL 被 LPL 脂肪分解时,含有磷脂和脂蛋白残粒被磷脂转运蛋白转运,形成 β -HDL 前体。磷脂转运蛋白还可以使两种 HDL 颗粒融合形成小的 β -HDL 前体和大的 α -HDL。

(下转第 426 页)

(上接第 409 页)

胆固醇酯转运蛋白由肝分泌,在血中循环,主要与 HDL 结合。它在各种脂蛋白微粒间平衡胆固醇酯,因为大部分胆固醇酯来自于 HDL,所以胆固醇酯转运蛋白的作用是把 HDL 中的胆固醇酯转移至 VLDL 和 LDL。胆固醇酯转运蛋白对动脉粥样硬化的作用也有相反的观点。

4 ATP 结合盒转运体 G5 和 ATP 结合盒转运体 G8

LXR 调节的某些基因在全身发挥作用,可以促进胆固醇代谢、分泌、清除,如编码 ATP 结合盒转运体 G5 和 ATP 结合盒转运体 G8 的基因。编码这些基因任何一个发生突变,胆固醇吸收效率升高,不能分泌入胆囊中。另外,在 Abcal 敲除小鼠中,LXR 仍然影响了胆汁的分泌和胆固醇的吸收,这证明了 ATP 结合盒转运体 G5 和 ATP 结合盒转运体 G8 的重要性。

在胆固醇吸收率最高的十二指肠远端、空肠肠细胞中,

ATP 结合盒转运体 A1 以 LXR 依赖的方式表达上调,促进胆固醇的吸收。

5 展望

肝 X 受体(LXR)已经成为新治疗策略的研究目标。已经发现十余个 LXR 调节的基因,这些基因编码的蛋白中大部分都在调节胆固醇稳态中发挥了有益的作用。因此,通过调节 LXR_s 来协调各个基因间的功能可能更有利。最引人注目的是转录因子类固醇调节元件结合蛋白-1C(SREBP-1c),是脂肪酸合成转录调节剂。此基因编码的 SREBP-1c 是 LXR 的直接靶蛋白,在许多组织,都可被 LXR 促效剂上调。这为发展选择性的 LXR 调节剂提供了先例。

(摘译自 Joyce J Repal. The liver Xreceptor Gene Team: Potential New Players in Atherosclerosis. *Nat Med*, 2002, 8 (11): 1 243-248)

(此文编辑 胡必利)