

不饱和脂肪酸通过磷脂酶 D2 途径使 ATP 结合盒 转运体 A1 磷酸化且稳定性降低

Wang Y, Oram JF

在糖尿病和胰岛素抵抗的病人中,高密度脂蛋白(HDL)代谢异常可能会增加其动脉粥样硬化的危险。ATP 结合盒转运体 A1(ATP binding cassette transporter A1, ABCA1)介导胆固醇和磷脂从细胞转移到 HDL 载脂蛋白,因此影响 HDL 的水平和动脉粥样硬化的发生。糖尿病人中不饱和脂肪酸水平升高,在培养的细胞中,不饱和脂肪酸通过使 ABCA1 蛋白失去稳定性,削弱 ABCA1 途径。为此,我们研究在细胞中介导脂肪酸去 ABCA1 稳定性的机制。长链酰基辅酶 A 合成酶抑制剂 triacsin C 可完全逆转脂肪酸诱导的 ABCA1 去稳定性作用,提示了脂肪酸需活化为其辅酶 A 衍生物以促进 ABCA1 的降解。不饱和脂肪酸而不是饱和脂肪酸可激活磷脂酶 D,磷脂酶 D 抑制剂丁醇拮抗不饱和脂肪酸诱导的 ABCA1 蛋白水平降低,而磷脂酶 D2 激活剂黄峰毒素可显著降低 ABCA1 的水平,暗示了磷脂酶 D2 在脂肪酸对 ABCA1 的去稳定性作用中有一定作用。不饱和脂肪酸和黄峰毒素促进 ABCA1 丝氨酸的磷酸化。磷脂酶 D2 的 siRNA 可消除不饱和脂肪酸抑制脂质转运、降低 ABCA1 蛋白水平以及增加 ABCA1 丝氨酸磷酸化的能力。二酰甘油类似物 oleoylacetyl glycerol 也减少 ABCA1 蛋白水平,增加它的丝氨酸磷酸化,表明磷脂酶 D2 产生的二酰甘油促进 ABCA1 去稳定性的磷酸化作用。这些资料为细胞内不饱和酰基辅酶 A 衍生物通过激活磷脂酶 D2 信号途径而去 ABCA1 稳定性提供了证据。(原载 J Biol Chem, 2005, 280(43): 35 896-900. 田永凤 摘译,王双 审校;编辑 胡必利)