

巨噬细胞内吞脂质的分子机制

陈 琪

(南京医科大学动脉粥样硬化研究中心, 江苏省南京市 210029)

[关键词] 病理学与病理生理学; 动脉粥样硬化; 泡沫细胞; 受体内吞; A类清道夫受体

动脉粥样硬化性心脑血管疾病是危害人类健康最主要的杀手之一。一般认为,动脉粥样硬化(As)是一种巨噬细胞和淋巴细胞对侵入动脉壁的病原性脂蛋白所产生的炎症反应,最早肉眼可见的病变是脂纹的形成,其主要成分是大量摄取脂质后从巨噬细胞所衍变成的泡沫细胞。研究认为,脂质在巨噬细胞中的大量积聚主要由清道夫受体介导。在众多的清道夫受体中,A类清道夫受体是目前公认的介导氧化型低密度脂蛋白进入细胞的主要受体之一。因此,通过调节A类清道夫受体内吞摄取脂质应该可以成为延缓泡沫细胞形成改善动脉粥样硬化性心脑血管疾病的一种有效选择。细胞内吞是当前生命科学研究领域的一个前沿热点问题,诸如EGFR等众多受体的内吞分子机制已得到初步阐明,文献报道发现NPXY/YXXf、[DE]XXXL[LI]/DXXLL等典型胞浆域结构基序及相应胞浆偶联蛋白在调节受体内吞过程中起到重要作用,但A类清道夫受体并不含有这些典型的内吞相关结构基序,也未发现相应的偶联蛋白,因此其内吞的分子机制有待于深入研究。在我们的前期研究中,应用有关工具药开展体外培养的巨噬细胞实验,证明A类清道夫受体的活性受细胞内蛋白质磷酸化水平的调控,并通过片段缺失技术发现完全去除了胞浆域的A类清道夫受体只分布于细胞膜表面,受体介导的配基内移率明显减少,细胞内脂质含量下降,泡沫化细胞难以形成;进一步,通过构建A类清道夫受体胞浆域第31及32位亮氨酸突变的真核表达载体研究发现A类清道夫受体胞浆域中双亮氨酸结构参与调节A类清道夫受体所介导的脂质内吞,且与其它已知的信号序列发挥协同作用。在明确A类清道夫受体胞浆域在受体内吞过程中起到关键作用的基础上,我们一方面通过筛选能特异性与受体胞浆域相结合的人工多肽,以期得到能干预受体内吞的结合多肽,为研究受体内吞提供新的干预手段;另一方面,我们通过筛选A类清道夫受体胞浆域新的下游偶联蛋白,为阐明A类清道夫受体内吞的分子机制奠定基础。

(此文编辑 胡必利)