

普罗布考对载脂蛋白 AI 介导的特异性 细胞脂质转运途径的影响

吴成爱^{1,2}, 王绿娅¹, 横山信治²

(1.首都医科大学附属北京安贞医院,北京市 100029; 2.日本名古屋大学市立大学医学院细胞生物化学部)

[关键词] 病理学与病理生理学; 普罗布考; 载脂蛋白 AI; 细胞脂质转运途径

背景与目的 动脉粥样硬化(As)性疾病是发达国家的最主要死亡原因之一,血浆高密度脂蛋白胆固醇(HDL)则具有抗As的作用。高效率的调控血浆HDL浓度在预防及治疗As中起着关键性作用,而ATP结合盒转运体A1是HDL形成过程中最重要的蛋白。普罗布考作为降血脂药已在临床应用20余年,虽具有抗氧化和抗As作用,但可降低HDL浓度,其机制不明。本文旨在探讨普罗布考在ATP结合盒转运体A1介导的HDL形成及特异性细胞脂质转运过程中的作用机制。**方法** 纤维细胞WF38负荷不同浓度普罗布考孵育24 h,用PBS清洗后,与载脂蛋白A1孵育24 h后,用三氯甲烷:甲醇(2:1)分别提纯培养基及细胞内脂质,采用酶分析法测定脂质含量。以20 kCi/L [³H]醋酸标记细胞2 h后,采用薄层层析(TLC)观察细胞内胆固醇及磷脂的合成。以Isogen提取细胞内RNA,实时定量PCR测定细胞内ATP结合盒转运体A1 mRNA水平。负荷一定量普罗布考的细胞中提取膜蛋白,western blotting法测定蛋白的水平。对照组及普罗布考负荷组细胞在0℃下与¹²⁵I标记的载脂蛋白AI各孵育2 h,γ细胞计数器测定放射性。**结果** WF38细胞负荷普罗布考时,载脂蛋白A1介导的HDL形成被普罗布考抑制,并呈剂量依存性。ATP结合盒转运体A1的mRNA水平未见明显变化,而ATP结合盒转运体A1蛋白量明显的增加。细胞中胆固醇及磷脂的合成未见明显变化。细胞内胆固醇从溶酶体到细胞膜的转运不被普罗布考抑制。细胞内合成的ATP结合盒转运体A1蛋白从高尔基器到细胞膜的运转不被普罗布考抑制。普罗布考抑制WF38细胞与I125-载脂蛋白AI特异性结合。**讨论** 曾见报道小鼠末梢巨噬细胞中,载脂蛋白AI介导的特异性脂质转运被普罗布考抑制,但机制不明。本文观察到普罗布考抑制WF38细胞中载脂蛋白A1介导的HDL形成,即抑制细胞脂质特异性转运,虽然普罗布考可明显上调细胞内ATP结合盒转运体A1蛋白的表达,但普罗布考直接或间接的抑制载脂蛋白AI与细胞膜的结合,进而抑制载脂蛋白A1介导的HDL形成,部分揭示服用普罗布考HDL浓度降低的机制。

[基金项目] 日本国家学术振兴会项目

[作者简介] 通讯作者横山信治(Yokoyama Shinji),日本名古屋大学市立大学医学部细胞生物化学科。

(此文编辑 胡必利)