

本文引用: 刘芳园, 张彩平, 龙石银. RING-E3 泛素连接酶调控低密度脂蛋白受体的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(5): 440-446. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.05.010.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2025)33-05-0440-07

## RING-E3 泛素连接酶调控低密度脂蛋白受体的研究进展

刘芳园, 张彩平, 龙石银

南华大学衡阳医学院生物化学与分子生物学教研室, 湖南省衡阳市 421001

[摘要] 动脉粥样硬化性心血管疾病的发生发展与血浆低密度脂蛋白胆固醇(LDLC)水平的异常升高密切相关。低密度脂蛋白受体(LDLR)通过介导LDLC的内吞清除,在维持胆固醇稳态中发挥核心作用,而细胞膜表面LDLR丰度与LDLR的表达水平和再循环密切相关。近年的研究发现,RING-E3泛素连接酶可通过双重机制调控LDLR水平:一方面直接泛素化修饰LDLR,促进其经内体-溶酶体途径降解;另一方面通过激活肝X受体(LXR)通路或抑制固醇调节元件结合蛋白(SREBP)核转位,减少LDLR的合成。这两种机制共同导致细胞膜LDLR丰度降低,削弱胆固醇代谢平衡并加剧LDLC蓄积。因此,靶向抑制RING-E3泛素连接酶活性可能成为调控LDLR表达、降低血浆LDLC水平及防治心血管疾病的新策略。该文综述了RING-E3泛素连接酶调控LDLR的作用机制及其相关研究进展。

[关键词] RING-E3泛素连接酶; 低密度脂蛋白受体; 低密度脂蛋白胆固醇; 泛素化; 动脉粥样硬化

[中图分类号] R5;Q5

[文献标识码] A

### Advances in the regulation of low density lipoprotein receptor by RING-E3 ubiquitin ligase

LIU Fangyuan, ZHANG Caiping, LONG Shiyin

Department of Biochemistry and Molecular Biology, Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China

[ABSTRACT] The occurrence and development of atherosclerotic cardiovascular diseases is closely related to abnormally elevated plasma low density lipoprotein cholesterol (LDLC) level. Low density lipoprotein receptor (LDLR) plays a central role in the maintenance of cholesterol homeostasis by mediating the endocytotic clearance of LDLC, and the abundance of LDLR on the surface of the cell membrane is closely related to the expression level and recirculation of LDLR. Recent studies have found that RING-E3 ubiquitin ligase can regulate LDLR levels through a dual mechanism; on the one hand, it directly ubiquitinates and modifies LDLR to promote its degradation via the endosome-lysosome pathway; on the other hand, it reduces LDLR synthesis through activation of the liver X receptor (LXR) pathway or inhibition of the nuclear translocation of sterol regulatory element-binding protein (SREBP). Together, these two mechanisms lead to a decrease in cell membrane LDLR abundance, impairing cholesterol metabolic homeostasis and exacerbating LDLC accumulation. Therefore, targeted inhibition of RING-E3 ubiquitin ligase activity may be a novel strategy to regulate LDLR expression, reduce plasma LDLC levels, and combat cardiovascular disease. This article reviews the mechanism of action of RING-E3 ubiquitin ligase in regulating LDLR and its related research progress.

[KEY WORDS] RING-E3 ubiquitin ligase; low density lipoprotein receptor; low density lipoprotein cholesterol; ubiquitylation; atherosclerosis

血浆低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol,LDLC)水平升高已被证实是动脉粥样硬

化性心血管疾病的重要危险因素。肝细胞膜表面的低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor,

[收稿日期] 2025-03-07

[修回日期] 2025-04-08

[基金项目] 湖南省自然科学基金面上项目(2022JJ30513)

[作者简介] 刘芳园,硕士研究生,研究方向为脂蛋白与动脉粥样硬化,E-mail:liufangyuan1126@163.com。通信作者龙石银,博士,硕士研究生导师,研究方向为脂蛋白与动脉粥样硬化,E-mail:longshiyin@126.com。

LDLR)介导 LDLC 的内吞清除,在维持胆固醇稳态中发挥关键作用。近年的研究揭示,RING-E3 泛素连接酶通过双重机制调控 LDLR:一是直接泛素化 LDLR 促使其溶酶体降解;二是通过调控固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element-binding protein, SREBP)活化和肝 X 受体(liver X receptor, LXR)通路抑制 LDLR 合成,从而破坏胆固醇稳态。因此,靶向抑制 RING-E3 泛素连接酶活性可能成为治疗高脂血症的新策略。

## 1 RING-E3 泛素连接酶参与调控 LDLR 和胆固醇水平

### 1.1 LDLR 是降低胆固醇的靶点

血浆高水平 LDLC 是动脉粥样硬化性心血管疾病的主要危险因素<sup>[1]</sup>。研究显示,血浆 LDLC 每降低 1.0 mmol/L,主要心血管事件的风险可减少 23%<sup>[2]</sup>。LDLR 广泛分布于肝细胞膜表面,是清除血浆 LDLC 的主要因子,LDLR 与血浆中的 LDLC 特异性结合,诱导 LDLC 进入溶酶体进行水解,同时 LDLR 通过再循环回到细胞膜表面,继续执行清除功能<sup>[3]</sup>。因此,提高膜表面 LDLR 丰度是调控胆固醇代谢的重要策略。

目前,临床治疗中主要使用的降脂药物包括他汀类药物(用于抑制胆固醇合成)、依折麦布(用于阻断肠道对胆固醇的吸收)及前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)单克隆抗体(用于抑制 LDLR 降解)。然而,这些药物仍面临耐药性问题、疗效差异显著以及长期用药成本高昂等挑战<sup>[4-8]</sup>。因此,开发针对 LDLR 调控通路的新治疗手段具有显著的临床意义。

### 1.2 RING-E3 泛素连接酶概述

RING-E3 泛素连接酶是一类具有 RING 结构域的 E3 泛素连接酶,在泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)中负责底物特异性识别,催化泛素分子转移至底物等功能<sup>[9]</sup>。RING-E3 泛素连接酶通过其依赖的 RING 结构域促进泛素从 E2-泛素(ubiquitin, Ub)硫代酯酶直接转移到底物,并通过其 C 端的甘氨酸残基将泛素共价连接到底物的赖氨酸残基上<sup>[10]</sup>。UPS 参与细胞内 80% 蛋白质的降解。研究发现,RING-E3 泛素连接酶能诱导 LDLR 降解,从而影响胆固醇代谢。因此,阐明 RING-E3 泛素连接酶调控 LDLR 的分子机制,可为开发潜在的降脂治疗靶点提供新思路<sup>[11]</sup>。

## 2 RING-E3 泛素连接酶调控 LDLR 的分子机制

### 2.1 直接泛素化 LDLR

部分 RING-E3 泛素连接酶,如环指蛋白 130(ring finger protein 130, RNF130)和低密度脂蛋白受体诱导降解蛋白(inducible degrader of low density lipoprotein receptor, IDOL),可依赖于其 RING 结构域直接催化泛素分子转移至 LDLR 的胞质尾部结构域的特定赖氨酸残基上。这一过程被泛素化标记的 LDLR 引导进入溶酶体中进行降解,进而抑制 LDLR 再循环途径,降低膜表面 LDLR 丰度,抑制血浆胆固醇的摄取<sup>[12]</sup>。

**2.1.1 RNF130** RNF130 定位于核内体膜,由 N 端蛋白酶结构域(phosphotyrosine-associated domain, PA)、跨膜结构域和 C 端的 RING 结构域组成。RNF130 突变与血浆胆固醇水平有关,冠状动脉疾病患者肝脏 RNF130 的表达明显升高。在过表达 RNF130 的小鼠中,肝脏 LDLR 转录水平不变,但 LDLR 蛋白表达显著降低,血浆总胆固醇(total cholesterol, TC)和 LDLC 水平增加;相反,敲低 RNF130 会显著增加 LDLR 蛋白表达,降低血浆 TC 和 LDLC 水平<sup>[13]</sup>,提示 RNF130 可能是调节肝脏 LDLR 和血浆胆固醇水平的新靶点。进一步的研究发现,在 LDLR 与 RNF130 相互作用的过程中,RNF130 的胞外 PA 结构域负责招募底物,跨膜结构域限制 LDLR 的定位并特异性泛素化 LDLR,而 RING 结构域负责催化泛素从 E2 连接酶转移至 LDLR 的赖氨酸残基上,促进泛素化过程,最终膜表面的 LDLR 蛋白被重新分配到远离质膜的地方,加速其降解。该过程依赖于 RNF130 的 RING 结构域和 LDLR 胞质尾部结构域高度保守的 4 个泛素化位点(Lys811、Lys816、Lys830 和 Cys839)。将 RING 结构域的 Cys304 残基和 LDLR 胞质尾部 4 个泛素化位点突变后,LDLR 的泛素化被阻止<sup>[13-15]</sup>。

尽管 RNF130 调控 LDLR 降解的机制已被提出,但研究尚不充分,暂时没有以此为靶点的治疗方法提出。值得一提的是,RNF130 对 LDLR 的调控独立于 PCSK9,在 PCSK9 敲除的小鼠中,过表达 RNF130 能够降低 LDLR 蛋白表达,提示 RNF130 有作为 PCSK9 抑制剂辅助疗法的潜力。

**2.1.2 IDOL** IDOL 是 LXR 调控 LDLR 表达的靶基因<sup>[16]</sup>,同时拥有 4.1-埃兹蛋白-根蛋白-膜突蛋白(four-point-one-ezrin-radixin-moesin domain, FERM)结构域和 RING 结构域,两个结构域之间由一个短

连接区域分隔开来。FERM 结构域帮助 IDOL 定位 在细胞膜上,介导与 LDLR 胞质尾部结构域的识别 和结合,而 RING 结构域位于 C 端,介导与 E2 泛素 连接酶结构域的相互作用,将泛素转移至 LDLR 蛋 白,对连接酶的催化活性至关重要<sup>[16-18]</sup>。

与 RNF130 类似, IDOL 同样依赖 LDLR 胞质尾 部结构域的 4 个保守位点为泛素化靶点, IDOL 的 FERM 结构域与质膜上的 LDLR 胞质尾部上的 NPxY 基序特异性结合后, RING 结构域促进泛素从 E2 泛素连接酶结构域转移到 LDLR 上。被泛素化 标记的 LDLR 随后被内体分选复合物识别,被泛素 特异性蛋白酶 8 去泛素化,并被引导进入多囊泡体 途径,进而进入溶酶体降解<sup>[19]</sup>,减少 LDLC 摄取。I- DOL 通过 LDLR 影响 LDLC 摄取,调控血浆胆固醇 水平,同时也受到血浆胆固醇水平的调节,胆固醇 代谢产物羟基固醇可作为内源性 LXR 激动剂激活 LXR,激活的 LXR 结合到 IDOL 基因启动子区的 LXR 反应元件,进一步促进 IDOL 转录,形成负反馈调节 通路<sup>[16]</sup>。

LXR-IDOL 轴对 LDLR 的调节作用具有物种特 异性,在小鼠和仓鼠模型中, LXR 激动剂处理能够 显著上调外周组织或小肠中的 IDOL 水平,但不影 响肝组织的 IDOL 与 LDLR 水平;将小鼠或仓鼠 IDOL 基因敲除后,外周组织或小肠中的 LDLR 水平 显著上调,而肝组织中几乎没有变化。相比之下, 灵长类动物如食蟹猴在接受 LXR 激动剂处理后,肝 组织中的 IDOL 表达增加, LDLR 的表达降低;同样 将食蟹猴 IDOL 基因敲除后,肝组织中的 LDLR 表达 显著增加<sup>[20-21]</sup>。IDOL 对 LDLR 和胆固醇水平的调 控依赖于 LDLR 本身的丰度,当 LDLR 缺失时, IDOL 功能无法有效发挥。

在临床用药中,洛伐他汀和阿托伐他汀能够以 剂量依赖的方式降低肝细胞中的 IDOL 转录水平, 同时上调 LDLR 的表达<sup>[22-23]</sup>。此外,正在开发的天然 化合物如姜黄素及其衍生物姜黄素烟酸酯、牛磺 酸和桔梗皂苷均指向以 IDOL 为靶点<sup>[24-27]</sup>,提示 IDOL 作为降脂靶点的可行性。

## 2.2 间接调控机制

部分 RING-E3 泛素连接酶,如 RNF139、RNF145、 膜相关 RING-CH 型指蛋白 6 (membrane-associated RING-CH-type finger 6, MARCH6)、RNF5、糖蛋白 78 (glycoprotein 78, GP78) 等,并不能直接泛素化 LDLR,而是通过泛素化 LXR 通路以及 SREBP 途径 的相关蛋白间接调控 LDLR 水平,进而影响 LDLC 内吞清除和血浆胆固醇水平。

2.2.1 LXR 与 SREBP 调控 LDLR 水平和胆固醇稳 态 LXR 和 SREBP 信号通路调控并共同维持胆 固醇稳态平衡<sup>[28-29]</sup>,两条通路都受到胆固醇和氧化 甾醇的调节,而且在 LXR-IDOL 和 SREBP2 通路中, LDLR 都作为下游的靶基因受到调控。

氧化甾醇作为 LXR 的内源性激活剂,能够激活 LXR 的转录活性,并影响其下游基因,例如 IDOL 和 LDLR,进而调控胆固醇的摄取<sup>[16]</sup>。在 SREBP2 信 号通路中,当内质网膜内胆固醇含量充足时,胆固醇 会与 SREBP 裂解激活蛋白(SREBP cleavage-acti- vating protein, SCAP)和胰岛素诱导基因(insulin-in- duced gene, INSIG)结合,同时将 SREBP2 以无活性 的前体形式锚定在内质网膜上,阻断 SREBP2 的激 活,抑制 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(3-hy- droxy-3-methylglutaryl-CoA reductase, HMGCR)和 LDLR 转录;当内质网中胆固醇含量不足时, SREBP2 会被 激活,上调其下游靶基因的转录,而氧化甾醇与 INSIG 蛋白相互作用并阻止其进入蛋白酶体降解, 因此 SCAP-SREBP2 复合物无法进入高尔基体中被 活化,进而抑制胆固醇的合成<sup>[30-32]</sup>。

2.2.2 MARCH6 MARCH6 是内质网相关 RING-E3 泛素连接酶,包括与 E2 泛素连接酶相互 作用的 RING-CH 结构域、负责底物识别和多泛素化 的跨膜结构域<sup>[33-34]</sup>。在胆固醇充足的环境下, MARCH6 保持稳定存在,并靶向角鲨烯单加氧酶 (squalene monooxygenase, SQLE)、HMGCR 和 IDOL 等多种蛋白,通过整合 SREBP 和 LXR 途径共同调 节 LDLR 的表达和胆固醇水平<sup>[35-36]</sup>。研究发现,沉 默肝细胞中的 MARCH6 能够增加 SREBP2 和 PCSK9 基因的表达以及 LDLR 转录水平,但 LDLR 蛋白表达却明显降低, LDLR 从细胞膜重新分布到 细胞内囊泡,其再循环途径被抑制。LDLR 再循环途 径受损的现象并非受到 PCSK9 蛋白水平上调的影 响<sup>[36-38]</sup>。事实上, MARCH6 被沉默后, SQLE 作为其靶 基因,能够影响另一条调控 LDLR 的通路 LXR-IDOL。 MARCH6 的类固醇感应域(sterol-sensing domain, SSD)接收到信号,自泛素化水平降低。MARCH6 的 水平升高可增加 SQLE 和 HMGCR 的泛素化水平, 导致胆固醇水平降低。由于 SQLE 参与 LXR 内源 性激动剂的合成,导致 LXR 水平受到抑制,进而降 低 IDOL 的表达。通过 SREBP2 和 LXR 途径的联合 作用,沉默 MARCH6 最终会降低肝细胞中 LDLR 蛋 白的表达。值得注意的是, MARCH6 对 SREBP2 通 路的抑制作用是肝源细胞特有的,在其他非肝细胞

系中并无明显差异<sup>[35-37]</sup>。

综上,LDLR 的表达在 MARCH6 基因稳定表达时增加,在 MARCH6 基因沉默时表达降低。MARCH6 通过 LXR 和 SREBP2 两条途径参与调控胆固醇稳态,这种双重调控机制强调了 MARCH6 作为调节 LDLR 水平治疗靶点的潜力。

**2.2.3 RNF145 和 RNF139** RNF145 与 RNF139 具有高度序列同源性,均包括 RING 结构域、SSD 和跨膜结构域<sup>[39-40]</sup>,通过 SREBP2 途径参与胆固醇代谢的调控<sup>[41-42]</sup>。研究发现,过表达 RNF139 能抑制 SREBP2 的活化,降低 SREBP2 靶基因的表达,相反,敲低 RNF139 能增强 SREBP2 的表达及其靶基因的转录<sup>[39]</sup>。过表达小鼠 RNF145,血浆胆固醇水平显著降低,但肝脏胆固醇水平没有显著变化。人群大数据研究发现 RNF145 基因的两个单核苷酸多态性位点与 TC 和 LDLC 浓度相关<sup>[43]</sup>。以上结果表明,RNF145 和 RNF139 均参与调控胆固醇代谢。

RNF145 与 RNF139 通过其 RING 结构域与定位于内质网的 SCAP 的赖氨酸残基结合,形成 RNF139/RNF145-SREBP2-SCAP 复合物,从而阻碍 SCAP 与囊泡 COPII 之间的相互作用。这一过程阻止了 SREBP2 被转运至高尔基体并被切割成活性形式,进而导致靶基因 LDLR 的转录活性受到抑制<sup>[42]</sup>。另一方面,它们在胆固醇诱导的 HMGCR 降解中起到关键作用,固醇诱导 HMGCR 和 INSIG 的结合,RNF139/RNF145 识别 HMGCR-INSIG 复合物,介导 HMGCR 降解,减少胆固醇合成<sup>[39-40,44]</sup>。与 RNF139 不同,RNF145 是在继 IDOL 后发现的第二个受到 LXR 调控的 RING-E3 泛素连接酶,LXR 的表达受到胆固醇合成中间产物的激活,RNF145 的表达也受到胆固醇水平的调节<sup>[40]</sup>。当胆固醇水平降低时,RNF145/RNF139 通过泛素化 INSIG 蛋白来激活 SREBP2,进而促进 HMGCR 蛋白的活化,从而提升胆固醇的合成。随着胆固醇合成增多,RNF145 与 RNF139 被 INSIG 招募,泛素化降解与 INSIG 结合的 HMGCR,降低胆固醇合成,同时结合 SCAP,阻止 SREBP2 活化,减少胆固醇合成,以维持胆固醇的稳态。实际上,由于有 N 端固醇感应结构域的存在,RNF145 和 RNF139 在高胆固醇环境中也会被泛素化修饰并转移至蛋白酶体中降解<sup>[45-46]</sup>。在当前的研究中,已经证实了 RNF145/RNF139 对 SREBP2 具有特异性的抑制作用,然而,是否下调 LDLR 蛋白表达尚不清楚。

**2.2.4 GP78** GP78 与 RNF139 类似,同样通过泛素化过程与 INSIG 和 HMGCR 结合。在胆固醇水

平充足时,GP78 依赖于 INSIG 蛋白与 HMGCR 结合,通过泛素化标记 HMGCR,促使其通过内质网相关降解途径被蛋白酶体降解,进而抑制胆固醇合成。同时,INSIG 与 SCAP 结合,使 SCAP-SREBP2 复合物锚定在内质网上,显著降低细胞内胆固醇水平。随着胆固醇消耗的减少,GP78 泛素化 INSIG,使得 SCAP-SREBP2 复合物能够转移至高尔基体,从而激活 SREBP2。活化的 SREBP2 进入细胞核后上调 LDLR 的转录,间接促进 LDLC 的摄取。GP78 的功能依赖于 INSIG 蛋白,在肝脏特异性敲除 GP78 的小鼠中,INSIG 水平升高,进而抑制 SREBP2 信号通路。下调下游靶标 LDLR、HMGCR 和 PCSK9 的转录,导致 LDLR 的 mRNA 水平降低,但 LDLR 蛋白表达保持稳定。与野生型小鼠相比,GP78 基因敲除鼠的肝脏胆固醇水平降低,同时血浆中的 LDLC 水平也有所降低。此外,INSIG 残基 K156R 和 K158R 的突变阻断了 GP78 对 INSIG 蛋白的泛素化作用<sup>[39,47-51]</sup>。

GP78 与 RNF139 存在协同作用,确保 HMGCR 在胆固醇充足时被高效降解<sup>[46]</sup>,单一抑制 GP78 可能无法有效调控胆固醇代谢,开发双重抑制剂或通路调节策略能够为降脂治疗提供潜在靶点。

**2.2.5 RNF5** RNF5 蛋白结构包括跨膜结构域和 RING 结构域,跨膜结构域负责帮助 RNF5 锚定于内质网和线粒体膜,RING 结构域介导泛素连接酶活性。与前述的几种 RING-E3 泛素连接酶(例如 RNF145、RNF139)不同,RNF5 虽然通过 SREBP2 途径调控胆固醇的合成代谢,但其作用机制具有独特性。在 HuH-7 细胞中,敲低 RNF5 会导致核 SREBP2 (nucleus SREBP, nSREBP)水平显著降低,从而减少胆固醇的合成;相反,过表达 RNF5 则会增加 nSREBP 水平。该效应与 RNF145、RNF139 等 RING-E3 泛素连接酶的作用结果相反,表明 RNF5 在胆固醇代谢中具有独特的调控功能。

当细胞膜内的胆固醇含量充足时,胆固醇会与 SCAP 管腔环 1 结合,从而促进其与管腔环 7 的分离。这种解离过程改变了 SCAP 的构象,使其无法脱离内质网膜,从而阻断了 SREBP2 在高尔基体中的活化<sup>[52]</sup>。当细胞膜内胆固醇不足时,RNF5 能够通过泛素化 SCAP 细胞质环的 Lys29 和 Lys305 位点介导 SCAP 多泛素化,改变 SCAP 的构象。这一过程有助于 SCAP-SREBP2 复合物从内质网转位到高尔基体,激活 SREBP2,从而上调胆固醇合成水平。RNF5 与 SCAP 的相互作用不依赖于 INSIG,且其调控作用不受胆固醇水平的影响。即使 SCAP 在低胆

固醇条件下转位至高尔基体, RNF5 依然保留在内质网上, 表明其功能独立于经典胆固醇感应通路<sup>[53-55]</sup>。RNF5 作为 SREBP2 的关键正向调节因子, 揭示了它上调 LDLR 水平的潜力。由于 RNF5 的作用独立于 INSIG 和胆固醇水平, 因此, 针对 RNF5 可能为调控胆固醇代谢提供新的策略, 特别

是在 INSIG 通路失调的病理状态下。

综上, RING-E3 泛素连接酶调控 LDLR 的分子机制包括直接泛素化 LDLR, 诱导 LDLR 进入溶酶体进行降解, 也包括通过影响 SREBP2 和 LXR 通路途径相关蛋白间接调控 LDLR(图 1)。

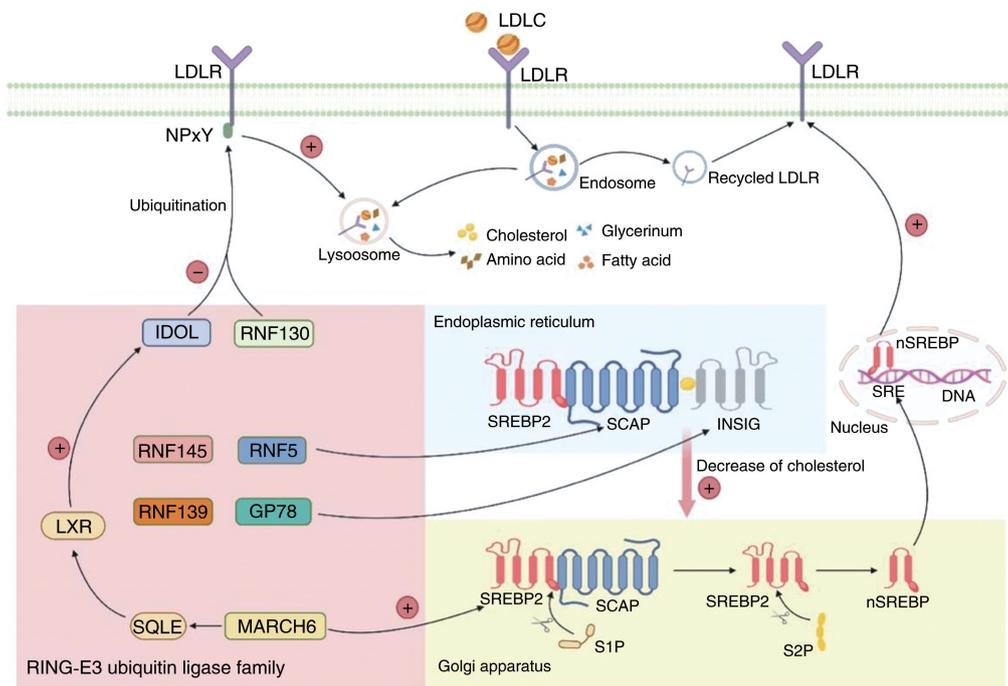


图 1. RING-E3 泛素连接酶对 LDLR 的调控机制

血浆 LDLC 与细胞膜上的 LDLR 结合后, 被细胞内吞至溶酶体中进行水解。IDOL 和 RNF130 通过其 RING 结构域直接泛素化 LDLR, 导致其进入溶酶体降解, 从而抑制 LDLR 的再循环途径。同时, SREBP 和 LXR 作为调控脂质代谢的两个关键因子, RNF139、RNF145、GP78、RNF5 在不同胆固醇水平下, 通过靶向 INSIG 和 SCAP 来调控 SREBP2 的活化, 进而影响靶基因 LDLR 的转录水平。MARCH6 则通过与 SREBP2 和 LXR 的协同作用调控 LDLR 的表达。

Figure 1. The regulating mechanism of RING-E3 ubiquitin ligase to LDLR

### 3 小结与展望

LDLR 是调控胆固醇代谢的核心蛋白, 其丰度受泛素-蛋白酶体系统严格调控。近年来, RING-E3 泛素连接酶在 LDLR 动态平衡中的作用逐渐被揭示, RING-E3 泛素连接酶通过直接和间接途径调控 LDLR 和胆固醇代谢的多重作用及关键机制。其中, RNF130 和 IDOL 依赖其 RING 结构域直接泛素化 LDLR 的胞质尾部结构域使其进入溶酶体降解, 而 RNF5、RNF145、RNF139 及 GP78 通过 SREBP2 途径间接调节细胞膜表面 LDLR 的可行性。MARCH6 则影响 LXR 和 SREBP2 来共同调控 LDLR。表明不同 RING-E3 泛素连接酶对 LDLR 的调控途径存在差异, 因此, 需进一步解析其底物识别及泛素链类型

特异性。

RING-E3 泛素连接酶普遍拥有的 SSD 元件使其对胆固醇水平敏感, 在胆固醇水平降低或升高时, 通过动态泛素化修饰 INSIG、SCAP 和 HMGCR 等关键蛋白, 形成负反馈调节通路而维持胆固醇的平衡。例如, RNF145 不仅通过 SSD 响应细胞内胆固醇水平变化, 还可作为 LXR 的靶基因, 受氧化固醇信号轴双向调控; 而 RNF139 与 GP78 则通过功能互补协同促进 HMGCR 的泛素化降解。这种多层次的调控模式揭示了胆固醇代谢中 E3 泛素连接酶介导的“感应-效应”耦合机制, 其动态调控网络为血脂异常治疗提供了双重突破方向: 既可利用 SSD 的分子传感器特性开发胆固醇稳态调节剂, 也可针对 SREBP2 和 LXR 等信号轴设计多靶点干预策略。

除此之外,RING-E3 泛素连接酶存在的自泛素化机制动态调控其自身的稳定性,也为血脂异常治疗提供了新思路。

RING-E3 泛素连接酶在胆固醇代谢调控中扮演重要角色,但作为治疗靶点目前仍存在靶向特异性低、临床转化局限等问题。RING-E3 泛素连接酶通常识别多种底物(如 HMGCR、SREBP 和 LDLR 等),靶向抑制可能导致广泛的脱靶效应,干扰其他生理过程。部分 RING-E3 泛素连接酶的调节作用具有物种特异性(可能是由于小鼠与人类胆固醇主要代谢途径存在差异)和器官特异性,RING-E3 泛素连接酶敲除模型可能不直接适用于人类,导致临床转化的局限性。因此,开发小分子抑制剂或采用基因编辑技术以精确调控特定 RING-E3 泛素连接酶活性,是未来治疗高胆固醇血症及动脉粥样硬化的方向。

#### [参考文献]

- [1] GUO S, WANG C, HU T, et al. Association of LDL-C with stroke and all-cause mortality in hypertensive patients with high risk of ASCVD[J]. *Clin Hypertens*, 2025, 31: e7.
- [2] BAIGENT C, KEECH A, KEARNEY P M, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment; prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins[J]. *Lancet*, 2005, 366(9493): 1267-1278.
- [3] MINEO C. Lipoprotein receptor signalling in atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(7): 1254-1274.
- [4] WARD N C, WATTS G F, ECKEL R H. Statin toxicity[J]. *Circ Res*, 2019, 124(2): 328-350.
- [5] Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials[J]. *Lancet*, 2019, 393(10170): 407-415.
- [6] 杨帆, 刘楚轩, 彭飞, 等. PCSK9 抑制剂在治疗动脉粥样硬化中的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(3): 185-189.  
YANG F, LIU C X, PENG F, et al. Research progress of PCSK9 inhibitors in the treatment of atherosclerosis[J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(3): 185-189.
- [7] LAMB Y N. Rosuvastatin/ezetimibe: a review in hypercholesterolemia[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2020, 20(4): 381-392.
- [8] FERRI N, RUSCICA M, FAZIO S, et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering drugs: a narrative review[J]. *J Clin Med*, 2024, 13(4): 943.
- [9] ZOU Y, ZHANG Y, LI M, et al. Regulation of lipid metabolism by E3 ubiquitin ligases in lipid-associated metabolic diseases[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 265(Pt 2): 130961.
- [10] DESHAIES R J, JOAZEIRO C A. RING domain E3 ubiquitin ligases[J]. *Annu Rev Biochem*, 2009, 78: 399-434.
- [11] CAI C, TANG Y D, ZHAI J, et al. The RING finger protein family in health and disease[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 300.
- [12] ALDWORTH H, HOOPER N M. Post-translational regulation of the low-density lipoprotein receptor provides new targets for cholesterol regulation[J]. *Biochem Soc Trans*, 2024, 52(1): 431-440.
- [13] CLIFFORD B L, JARRETT K E, CHENG J, et al. RNF130 regulates LDLR availability and plasma LDL cholesterol levels[J]. *Circ Res*, 2023, 132(7): 849-863.
- [14] ROBERT J, PANTELOGLOU G, VON ECKARDSTEIN A. RNF130 adds further complexity to the regulation of LDL receptor activity[J]. *Circ Res*, 2023, 132(7): 864-866.
- [15] ZHANG J, CHEN W, DU J, et al. RNF130 protects against pulmonary fibrosis through suppressing aerobic glycolysis by mediating c-myc ubiquitination[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 117: 109985.
- [16] ZELCER N, HONG C, BOYADJIAN R, et al. LXR regulates cholesterol uptake through IDOL-dependent ubiquitination of the LDL receptor[J]. *Science*, 2009, 325(5936): 100-104.
- [17] CALKIN A C, GOULT B T, ZHANG L, et al. FERM-dependent E3 ligase recognition is a conserved mechanism for targeted degradation of lipoprotein receptors[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(50): 20107-20112.
- [18] MARTINELLI L, ADAMOPOULOS A, JOHANSSON P, et al. Structural analysis of the LDL receptor-interacting FERM domain in the E3 ubiquitin ligase IDOL reveals an obscured substrate-binding site[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(39): 13570-13583.
- [19] NELSON J K, SORRENTINO V, AVAGLIANO TREZZA R, et al. The deubiquitylase USP2 regulates the LDLR pathway by counteracting the E3-ubiquitin ligase IDOL[J]. *Circ Res*, 2016, 118(3): 410-419.
- [20] LIANG C, WANG X, PENG K, et al. IDOL depletion protects against spontaneous atherosclerosis in a hamster model of familial hypercholesterolemia[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 1889632.
- [21] HONG C, MARSHALL S M, MCDANIEL A L, et al. The LXR-IDOL axis differentially regulates plasma LDL levels in primates and mice[J]. *Cell Metab*, 2014, 20(5): 910-918.
- [22] GUO B C, KUO K L, HUANG J W, et al. Di-(2-ethylhexyl) phthalate limits the lipid-lowering effects of simvastatin by promoting protein degradation of low-density lipoprotein receptor: role of PPARgamma-PCSK9 and LXRalpha-IDOL signaling pathways[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(2): 477.
- [23] CHAN M L, SHIU S W, CHEUNG C L, et al. Effects of statins on the inducible degrader of low-density lipoprotein receptor in familial hypercholesterolemia[J]. *Endocr Connect*, 2022, 11(6): e220019.
- [24] HUANG Y, LIU F Y, YANG J T, et al. Curcumin nicotinate increases LDL cholesterol uptake in hepatocytes through IDOL/LDLR pathway regulation[J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 966: 176352.
- [25] 蒋素素, 曾娅玲, 宁洁, 等. 姜黄素下调 IDOL 水平促进肝细胞摄取血浆 LDLC[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(9): 751-760.  
JIANG S S, ZENG Y L, NING J, et al. Curcumin promotes the hepatocytes-uptake of plasma LDLC by down-regulating IDOL level[J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29(9): 751-760.
- [26] WAN Z, LAN R, ZHOU Y, et al. Taurine-mediated IDOL contributes to resolution of *Streptococcus uberis* infection[J]. *Infect*

- Immun, 2021, 89(5): e00788-20.
- [27] CHOI Y J, LEE S J, KIM H I, et al. Platycodin D enhances LDLR expression and LDL uptake via down-regulation of IDOL mRNA in hepatic cells[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 19834.
- [28] SAITO H, TACHIURA W, NISHIMURA M, et al. Hydroxylation site-specific and production-dependent effects of endogenous oxysterols on cholesterol homeostasis; implications for SREBP-2 and LXR[J]. *J Biol Chem*, 2023, 299(1): 102733.
- [29] WANG N Q, SUN P X, SHEN Q Q, et al. Cholesterol metabolism in CNS diseases: the potential of SREBP2 and LXR as therapeutic targets[J]. *Mol Neurobiol*, 2025, 62(5): 6283-6307.
- [30] HORTON J D, GOLDSTEIN J L, BROWN M S. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver[J]. *J Clin Invest*, 2002, 109(9): 1125-1131.
- [31] YANG T, ESPENSHADE P J, WRIGHT M E, et al. Crucial step in cholesterol homeostasis: sterols promote binding of SCAP to INSIG-1, a membrane protein that facilitates retention of SREBPs in ER[J]. *Cell*, 2002, 110(4): 489-500.
- [32] RADHAKRISHNAN A, IKEDA Y, KWON H J, et al. Sterol-regulated transport of SREBPs from endoplasmic reticulum to Golgi; oxysterols block transport by binding to insig[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(16): 6511-6518.
- [33] OHMURA-HOSHINO M, GOTO E, MATSUKI Y, et al. A novel family of membrane-bound E3 ubiquitin ligases[J]. *J Biochem*, 2006, 140(2): 147-154.
- [34] WU K, ITSKANOV S, LYNCH D L, et al. Substrate recognition mechanism of the endoplasmic reticulum-associated ubiquitin ligase Doa10[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 2182.
- [35] LOREGGER A, COOK E C, NELSON J K, et al. A MARCH6 and IDOL E3 ubiquitin ligase circuit uncouples cholesterol synthesis from lipoprotein uptake in hepatocytes[J]. *Mol Cell Biol*, 2016, 36(2): 285-294.
- [36] SHARPE L J, HOWE V, SCOTT N A, et al. Cholesterol increases protein levels of the E3 ligase MARCH6 and thereby stimulates protein degradation[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(7): 2436-2448.
- [37] TAN J M E, VAN DER STOEL M M, VAN DEN BERG M, et al. The MARCH6-SQLE axis controls endothelial cholesterol homeostasis and angiogenic sprouting[J]. *Cell Rep*, 2020, 32(5): 107944.
- [38] SCHMIDT C C, VASIC V, STEIN A. Doa10 is a membrane protein retrotranslocase in ER-associated protein degradation[J]. *Elife*, 2020, 9: e56945.
- [39] SONG B L, SEVER N, DEBOSE-BOYD R A. Gp78, a membrane-anchored ubiquitin ligase, associates with Insig-1 and couples sterol-regulated ubiquitination to degradation of HMG-CoA reductase[J]. *Mol Cell*, 2005, 19(6): 829-840.
- [40] COOK E C, NELSON J K, SORRENTINO V, et al. Identification of the ER-resident E3 ubiquitin ligase RNF145 as a novel LXR-regulated gene[J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0172721.
- [41] IRISAWA M, INOUE J, OZAWA N, et al. The sterol-sensing endoplasmic reticulum (ER) membrane protein TRC8 hampers ER to Golgi transport of sterol regulatory element-binding protein-2 (SREBP-2)/SREBP cleavage-activated protein and reduces SREBP-2 cleavage[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(42): 28995-29004.
- [42] ZHANG L, RAJBHANDARI P, PRIEST C, et al. Inhibition of cholesterol biosynthesis through RNF145-dependent ubiquitination of SCAP[J]. *Elife*, 2017, 6: e28766.
- [43] MING J, WEI X, HAN M, et al. Genetic variation of RNF145 gene and blood lipid levels in Xinjiang population, China[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 5969.
- [44] JIANG L Y, JIANG W, TIAN N, et al. Ring finger protein 145 (RNF145) is a ubiquitin ligase for sterol-induced degradation of HMG-CoA reductase [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(11): 4047-4055.
- [45] LEE J P, BRAUWEILER A, RUDOLPH M, et al. The TRC8 ubiquitin ligase is sterol regulated and interacts with lipid and protein biosynthetic pathways[J]. *Mol Cancer Res*, 2010, 8(1): 93-106.
- [46] JO Y, LEE P C, SGUIGNA P V, et al. Sterol-induced degradation of HMG-CoA reductase depends on interplay of two insigs and two ubiquitin ligases, gp78 and Trc8[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(51): 20503-20508.
- [47] HU M, HAN T, PAN Q, et al. The GR-gp78 pathway is involved in hepatic lipid accumulation induced by overexpression of 11 $\beta$ -HSD1[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(8): 3107-3121.
- [48] XU T, YU W, FANG H, et al. Ubiquitination of NLRP3 by gp78/insig-1 restrains NLRP3 inflammasome activation[J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(8): 1582-1595.
- [49] 马家树, 郑云哨, 孙丰霞, 等. SREBP/PCSK9 通路及抗精神病药物所致脂代谢紊乱相关性的研究进展[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2023, 48(10): 1529-1538.
- MA J S, ZHENG Y S, SUN F X, et al. Research progress in the correlation between SREBP/PCSK9 pathway and lipid metabolism disorders induced by antipsychotics[J]. *J Cent South Univ (Med Sci)*, 2023, 48(10): 1529-1538.
- [50] LI C, WU Y, CHEN K, et al. Gp78 deficiency in hepatocytes alleviates hepatic ischemia-reperfusion injury via suppressing ACSL4-mediated ferroptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(12): 810.
- [51] LEE J N, SONG B, DEBOSE-BOYD R A, et al. Sterol-regulated degradation of insig-1 mediated by the membrane-bound ubiquitin ligase gp78[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(51): 39308-39315.
- [52] ZHANG Y, LEE K M, KINCH L N, et al. Direct demonstration that loop1 of scap binds to loop7: a crucial event in cholesterol homeostasis[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(24): 12888-12896.
- [53] KYUSHIKI H, KUGA Y, SUZUKI M, et al. Cloning, expression and mapping of a novel RING-finger gene (RNF5), a human homologue of a putative zinc-finger gene from *Caenorhabditis elegans* [J]. *Cytogenet Cell Genet*, 1997, 79(1/2): 114-117.
- [54] YANG L L, XIAO W C, LI H, et al. E3 ubiquitin ligase RNF5 attenuates pathological cardiac hypertrophy through sting[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(10): 889.
- [55] KUAN Y C, TAKAHASHI Y, MARUYAMA T, et al. Ring finger protein 5 activates sterol regulatory element-binding protein 2 (SREBP2) to promote cholesterol biosynthesis via inducing polyubiquitination of SREBP chaperone SCAP[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(12): 3918-3928.