

## ABCA1 表达的 microRNA 转录后水平调控

唐 蕙<sup>1</sup>, 刘益洲<sup>2</sup>, 肖文超<sup>2</sup>, 马小峰<sup>2</sup>, 王 佐<sup>1</sup>, 姜志胜<sup>1</sup>

(1. 南华大学心血管疾病研究所, 2. 南华大学附属南华医院, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] ATP 结合盒转运体 A1; MicroRNA; 胆固醇逆转运; 肝 X 受体  $\alpha$ ; 过氧化体增殖物激活型受体  $\gamma$

[摘要] 胆固醇逆转运(RCT)是体内清除胆固醇的重要机制,对维持体内胆固醇稳态,预防动脉粥样硬化有着重要意义。ATP 结合盒转运体 A1(ABCA1)是胆固醇逆转运过程中的关键因子,ABCA1 的表达受到转录水平和转录后水平的多种因素调控,其中 microRNA 介导 ABCA1 表达的转录后水平调控备受重视。近年来的研究发现,多种 microRNA 能直接以 ABCA1 为靶基因调控 ABCA1 的表达,同时也发现一些 microRNA 通过作用于调控 ABCA1 基因的转录因子间接发挥效应,如肝 X 受体  $\alpha$ (LXR $\alpha$ )、过氧化体增殖物激活型受体  $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )、视黄醇类核内受体  $\alpha$ (RXR $\alpha$ )等间接调控 ABCA1 的表达,从而达到影响胆固醇流出的目的。这些 microRNA 包括 miR-33a/b、miR-19b、miR-27a/b、miR-302、miR-758 及 miR-106b 等。本文主要综述已知 microRNA 对 ABCA1 表达的影响。

[中图分类号] Q81

[文献标识码] A

### The Regulation of ABCA1 Expression by MicroRNA on Post-transcription

TANG Hui<sup>1</sup>, LIU Yi-Zhou<sup>2</sup>, XIAO Wen-Chao<sup>2</sup>, MA Xiao-Feng<sup>2</sup>, WANG Zuo<sup>1</sup>, and JIANG Zhi-Sheng<sup>1</sup>

(1. Institute of Cardiovascular Disease, 2. Affiliated Nanhua Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] ATP-binding Cassette Transporter A1; MicroRNA; Reverse Cholesterol Transport; Liver X Receptor  $\alpha$ ; Peroxisome Proliferator Activated Receptor  $\gamma$

[ABSTRACT] Reverse cholesterol transport (RCT) is an important mechanism to remove cholesterol, and it has important significance to maintain cholesterol homeostasis and prevent atherosclerosis. ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) is the key factor of RCT, the expression of ABCA1 is controlled by many factors of transcriptional level and post-transcriptional level. The post-transcriptional level of the expression of ABCA1 mediated by microRNA, is attached importance. According to the recent researches, kinds of microRNAs have regulated the ABCA1 expression directly by treating the ABCA1 as target gene, at the same time, they also have found some microRNAs take effects indirectly by regulating the transcription factor of the ABCA1 gene. For example, liver X receptor  $\alpha$  (LXR $\alpha$ ), peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ), retinoid X receptor  $\alpha$  (RXR $\alpha$ ) are regulating ABCA1 expression, so as to affect cholesterol efflux, these microRNAs include miR-33a/b, miR-19b, miR-27a/b, miR-302, miR-758, miR-106b and so on. This article mainly reviews various known microRNAs influence on ABCA1 expression.

随着生活水平的提高,动脉粥样硬化性疾病患病率及致死率大大提高,严重危害人类身体健康及生活质量。动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)早期病变主要表现为血管内皮下大量巨噬细胞内脂质蓄积和泡沫细胞形成,泡沫细胞最终坏死释放出大量胆固醇形成粥样斑块的主要成分。胆固醇逆转

运(reverse cholesterol transport, RCT)可促进巨噬细胞内胆固醇清除,减少泡沫细胞形成而阻断 As 发生<sup>[1]</sup>。ATP 结合盒转运体 A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)是一种整合膜蛋白,在 RCT 过程中发挥至关重要的作用,被称为 RCT 的守门人<sup>[2]</sup>,ABCA1 与 As 之间的关系首先在 Tangier 病中

[收稿日期] 2016-04-11

[修回日期] 2016-05-03

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81070221)

[作者简介] 唐蕙,硕士研究生,研究方向为动脉粥样硬化发病机制,E-mail 为 490290172@qq.com。通讯作者王佐,博士,教授,硕士研究生导师,研究方向为动脉粥样硬化发病机制,E-mail 为 smt121101@163.com。通讯作者姜志胜,博士,教授,博士研究生导师,研究方向为动脉粥样硬化发病机制与防治,E-mail 为 zsjiang2005@163.com。

被发现,研究者们发现 ABCA1 基因突变可以引起以血浆高密度脂蛋白水平极低为表现的遗传性疾病,并具有非常大的 As 倾向<sup>[3]</sup>。microRNA 是一类内生性、长约 22 个碱基的小分子 RNA,在转录后水平调控基因表达<sup>[4]</sup>,近年来发现多种 microRNA 能通过调控 ABCA1 的表达影响 RCT。因此,阐明 microRNA 与 ABCA1 对应关系,采取有针对性的措施调控巨噬细胞内胆固醇流出,有望找到防治 As 的新途径。

## 1 RCT 与载脂蛋白 A1/ABCA1 通路

细胞内的胆固醇含量主要在胞浆内生物合成、胞膜外摄取及胆固醇流出作用下维持动态平衡。胆固醇流出主要通过 RCT 来完成,所以 RCT 对胆固醇内稳态的维持起着极其重要的作用。RCT 具体过程:首先,胆固醇从细胞内流出并与载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A1, ApoA1) 结合形成前  $\beta$ -HDL,经卵磷脂胆固醇酰基转移酶 (lecithin cholesterol acyl transferase, LCAT) 酯化,使新生的前  $\beta$ -HDL 中的胆固醇酯不断增多,体积不断增大,密度不断减轻,形成成熟的 HDL ( $\alpha$ -HDL)。其次, HDL 随血液循环到达肝脏,可以在肝细胞上的特异性受体结合下,携带胆固醇酯进入肝内,也能通过与胆固醇酯转运蛋白 (cholesterol ester transfer protein, CETP) 及 LDL 等含载脂蛋白 B 脂蛋白的甘油三酯交换,被交换的胆固醇酯借助后者进入肝脏<sup>[5]</sup>。最后,在肝脏内胆固醇大部分转变成胆盐,经肝胆管排入肠道,在肠道菌群作用下初级胆盐转变成了次级胆盐 (石胆酸或脱氧胆酸)。其中约 95% 胆盐进行肝肠循环,剩余 5% 以胆汁酸的形式随粪便排出体外,进入肝脏的一小部分胆固醇没有转变成胆盐,直接分泌入胆汁

中<sup>[6]</sup>。机体通过 ApoA1/ABCA1 通路实现 RCT 不断将细胞内多余的胆固醇运到细胞外,并通过肝肠循环排出体外,维持细胞内胆固醇稳态,从而阻断泡沫细胞形成,发挥抗 As 作用。

ABCA1 在 ApoA1/ABCA1 通路中发挥着重要作用 (图 1)。ABCA1 以 ATP 为能源将胞内游离胆固醇和磷脂转运到胞膜,最终与附在细胞表面的 ApoA1 结合,这一过程是生成 HDL 起始步骤,也是促进胆固醇流出的关键步骤。外周细胞膜上的 ABCA1 首先介导细胞内的磷脂流出,并与细胞外的 ApoA1 结合形成盘状的磷脂-ApoA1 复合物,然后细胞内的胆固醇通过扩散跨膜流出,与盘状的磷脂-ApoA1 复合物结合,形成前  $\beta$ -HDL,在 LCAT 的作用下,转变成富含胆固醇酯的球状的成熟 HDL<sup>[7]</sup>,由此启动胆固醇逆转运过程。研究者认为,ABCA1 可能在细胞膜形成 1 个通道,通过 ATP 依赖的过程促进胆固醇从细胞内流出到细胞外<sup>[8]</sup>。也有人提出这样的假说,ABCA1 位于细胞表面以及细胞内结构上,促进脂质结合到细胞表面。ABCA1 似乎作用于细胞膜的某些特殊区域,这些区域对胆固醇以及脂类代谢产物敏感。有两种模型解释 ABCA1 与细胞膜特殊区域的结合,一种是细胞排粒模型:细胞内过多的胆固醇运送到囊泡,也可能是高尔基体,后者再运送至含有 ABCA1 的细胞浆膜;另一种是细胞再吞粒模型:ABCA1 和含有载脂蛋白的囊泡通过摄粒作用吞噬细胞内含脂质的微粒,在 ABCA1 作用下脂质排出细胞<sup>[9-10]</sup>。即使在胆固醇耗尽的情况下,ABCA1 也能促进磷脂流出,说明磷脂是 ABCA1 首要的底物<sup>[11]</sup>。对载脂蛋白清除的脂质进行分析表明,磷脂酰丝氨酸是主要的磷脂底物。ABCA1 转移磷脂酰丝氨酸到细胞浆膜的外表面,这是解释细胞与 ApoA1 结合促进胆固醇流出的过程。

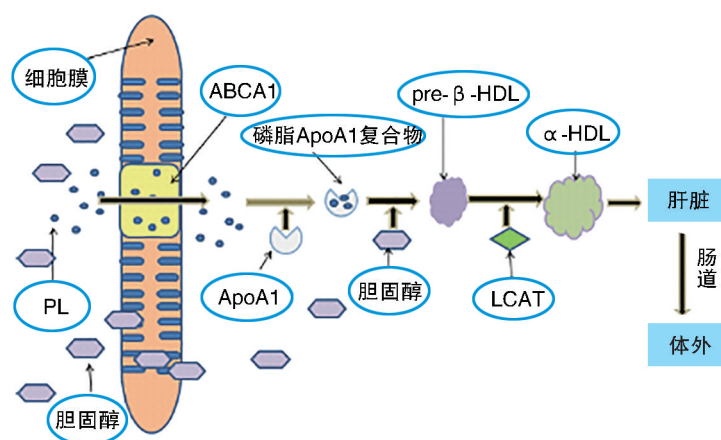


图 1. ApoA1/ABCA1 通路

Figure 1. The ApoA1/ABCA1 pathway

2 microRNA 对 ABCA1 表达的调控作用

microRNA 是非编码小分子 RNA 中的一种,其基因可以位于基因间隔区或者编码基因的内含子中,长度约为 22 个核苷酸。microRNA 通过与靶 mRNA 的互补配对在转录后水平对基因的表达进行调控。microRNA 参与了生物体内许多复杂的生理过程,microRNA 主要是通过其 5' 端被称为种子序列的 2~7 nt 序列与位于靶 mRNA 3' 端非编码区(untranslated region,UTR)的特殊位点互补配对,识别靶 mRNA;microRNA 与靶 mRNA 之间的配对程度决定了其抑制靶 mRNA 的方式:完全配对的 mi-croRNA 将通过类似于 siRNA 的作用机制导致靶 mRNA 裂解,但这种方式是相对少见的;在动物中大部分 microRNA 通过种子序列与靶 mRNA 不完全配对,从而导致翻译抑制,并最终引起 mRNA 降解<sup>[12]</sup>。这种通过种子序列进行的不完全配对的模式使得每一个 microRNA 可以有几百个目的基因,同样一个目的基因可受多个 microRNA 调节,从而使 mi-croRNA 在体内行使精细而复杂的调控功能。

2.1 直接作用

直接调控 ABCA1 的 microRNA 相继被发现,其主要通过靶向结合 ABCA1 mRNA 的 3' UTR 而从转录后水平调控 ABCA1 基因的表达,目前,文献报道和实验证实的主要有以下这些(表 1)。

表 1. microRNA 对 ABCA1 的直接调控  
Table 1. The direct regulation of microRNA to ABCA1

microRNA	对靶基因 ABCA1 的 作用形式	调控 ABCA1 基因水平	参考 文献
miR-33a	靶向结合 ABCA1 基因 3' UTR	抑制	[15-16]
miR-27a/b	靶向结合 ABCA 1 基因 3' UTR	下调	[18]
miR-106b	靶向结合 ABCA 1 基因 3' UTR	抑制	[20-21]
miR-302	靶向结合 ABCA 1 基因 3' UTR	抑制	[22-23]
miR-758	靶向结合 ABCA 1 基因 3' UTR	下调	[24-25]
miR-10b	靶向结合 ABCA 1 基因 3' UTR	抑制	[26]
miR-19b	靶向结合 ABCA 1 基因 3' UTR	抑制	[27]
miR-26	靶向结合 ABCA 1 基因 3' UTR	沉默	[28]
miR-93	靶向结合 ABCA 1 基因 3' UTR	沉默	[29]
miR-128-2	靶向结合 ABCA1 基因 3' UTR	抑制	[30]
miR-144	靶向结合 ABCA1 基因 3' UTR	抑制	[33]
miR-145	靶向结合 ABCA 1 基因 3' UTR	抑制	[31-32]

2.1.1 miR-33a/b miR-33 包括 miR-33a 和 miR-33b 两个亚基,均属于内含子 microRNA。miR-33a 定位于 SREBP-2 的 16 号内含子区域,其宿主基因控制着细胞内的胆固醇合成和摄取<sup>[13]</sup>;miR-33b 定位于 SREBP-1c 的 17 号内含子区域,其宿主基因可

选择性调控脂肪酸和甘油三酯合成<sup>[14]</sup>。miR-33a/b 在人类中有 3 个不同的结合位点,可以直接与 ABCA1 基因 3' UTR 结合,抑制 ABCA1 基因 mRNA 和蛋白的表达,调节胆固醇逆向转运。改变 miR-33a/b 水平可引起巨噬细胞和 HepG2 细胞中的胆固醇外流<sup>[15]</sup>,研究者们发现,当 miR-33a 与这些位点结合后,ABCA1 基因的表达就会受到抑制。而动物实验发现拮抗内源性的 miR-33a 表达后,小鼠血浆 HDL 水平明显上升<sup>[15-16]</sup>。Marquart 等<sup>[13]</sup>研究发现抑制 miR-33a 表达后,小鼠 ABCA1 表达水平上调 50%,血浆 HDL 水平上升 25%。然而,低等哺乳动物(如鼠类)的 miR-33b 缺乏保守性,造成了开展针对 miR-33b 的动物实验相对 miR-33a 更加困难,如何选择合适的实验动物模型是目前需要解决的问题。

2.1.2 miR-27a/b miR-27a 属于基因间区域 mi-croRNA,定位于 19 号染色体 p13·13,miR-27b 是内含子型 microRNA,定位于 9 号染色体 q22·32,两者都具有高度保守且只有一个碱基序列不同<sup>[17]</sup>。miR-27a/b 具有靶向结合 ABCA1 的基础,且高度保守,通过靶向沉默 ABCA1 的表达减少细胞内游离胆固醇流出。Zhang 等<sup>[18]</sup>发现 miR-27a/b mimics 能够显著降低 THP-1 和 RAW264.7 源性巨噬细胞及 HepG2 细胞 ABCA1 mRNA 和蛋白的表达,miR-27a/b inhibitor 则出现相反的结果;miR-27a/b mimics 能够显著降低 ApoA1 介导的胆固醇流出,显著降低细胞内胆固醇酯含量,增加细胞内游离胆固醇含量,降低胆固醇酯/游离胆固醇比值,miR-27a/b inhibitor 则出现相反的结果;但 miR-27a/b mimics/inhibitor 都不影响细胞内总胆固醇含量,提示 miR-27a/b 不仅影响细胞内胆固醇流出,还能影响细胞内胆固醇的摄取、合成、酯化和水解。

2.1.3 miR-106b Kim 等<sup>[19]</sup>通过对靶目标 ABCA1 3' UTR 的生物信息学分析寻找保守 microR-NA,发现 miR-106b 可以靶向结合 ABCA1,且在神经细胞实验中发现,不论是生理还是 LXR 刺激的条件 下 miR-106b 都可以减少胆固醇流向 ApoA1。miR-106b 可以抑制 ABCA1 表达也被证实<sup>[20]</sup>。研究者在神经病学研究中发现细胞内胆固醇水平与阿尔茨海默病的发病密切相关。目前认为淀粉样蛋白 β 是阿尔茨海默病发病的核心机制,淀粉样蛋白 β 可以由淀粉样前体蛋白降解产生,细胞内胆固醇可诱导淀粉样蛋白 β 生成,因此,降低神经元细胞内的胆固醇含量是治疗阿尔茨海默病的潜在研究方向。miR-106b 已被证实可抑制 ABCA1 表达,促



进淀粉样蛋白  $\beta$  的分泌和清除。另外,淀粉样前体蛋白也是 miR-106b 的靶点,miR-106b 可以通过调控淀粉样前体蛋白生成和 ABCA1 介导的胆固醇外流起到治疗或预防阿尔茨海默病的作用<sup>[21]</sup>。目前 miR-106b 靶向抑制 ABCA1 的作用在神经细胞特别是阿尔茨海默病方向得到大量研究,但其在心血管病方面少见研究报道。

**2.1.4 miR-302** miR-302 属于内生性 microRNA,定位于人 4 号染色体以及鼠 3 号染色体<sup>[22]</sup>,与人和鼠 ABCA1 基因 3' UTR 具有潜在结合位点,能在转录后水平抑制 ABCA1 mRNA 和蛋白表达,控制胆固醇流向 ApoA1<sup>[22-23]</sup>。Svenja 等<sup>[22]</sup>还在动物实验中发现 anti-miR-302a 能增加 LDLR<sup>-/-</sup> 小鼠体内 ABCA1 在肝脏和主动脉的表达,升高血浆 HDL 水平并延缓冠状动脉 As 的发展。这表明 miR-302 拮抗剂可能成为调控脂蛋白和控制 As 等疾病的新颖治疗方法。

**2.1.5 miR-758** miR-758 被发现在富含胆固醇的巨噬细胞中。研究发现,miR-758 可以直接与 ABCA1 的 3' UTR 结合调节胆固醇外流。miR-758 主要调节细胞内胆固醇流出到 ApoA1,不流向 HDL<sup>[24]</sup>。虽然 miR-758 的基因表达调控并不清楚,但高胆固醇血症和细胞内胆固醇水平增加可促进其表达。Mandolini 等<sup>[25]</sup>通过颈动脉内膜切除手术采集 31 个冠状动脉粥样硬化患者的颈动脉粥样斑块,其中 15 例血浆胆固醇正常,另外 16 例为高胆固醇血症患者,通过 RT-PCR 发现,相对于血浆胆固醇正常的患者,高胆固醇血症患者颈动脉斑块中 ABCA1 mRNA 表达明显增高。这些研究表明,miR-758 可能是引起血浆胆固醇增高的因素,其是否有利于心血管疾病的治疗尚需进一步研究证实。

**2.1.6 其他与 ABCA1 相关的 microRNA** Wang 等<sup>[26]</sup>发现 miR-10b 能靶向结合并抑制 ABCA1,降低其 mRNA 和蛋白的表达,从而对抗 RCT 减少胆固醇流出,而拮抗内生性 miR-10b 能增加胆固醇流出;Lv 等<sup>[27]</sup>发现 miR-19b 具有靶向抑制 THP-1 源性巨噬细胞 ABCA1 mRNA 和蛋白表达的作用,miR-19b 损害 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠体内 RCT,促使血管壁内脂质沉积和 As 的进展;Sun 等<sup>[28]</sup>通过基因转染技术证实 miR-26 可与 ABCA1 的 3' UTR 结合,靶向沉默 ABCA1 表达,抑制 RCT,而控制膳食中的胆固醇将影响 miR-26 在肝脏及巨噬细胞内的表达。这一结果在 HepG2 细胞中同样得到证实;He 等<sup>[29]</sup>通过 qRT-PCR 和 ELISA 检测冠状动脉粥样硬化患者血浆中 miR-33、miR-93、miR-17 水平,发现 miR-93 血浆水

平远高于正常人,并发现 miR-93 能直接与 ABCA1 3' UTR 结合,靶向沉默 ABCA1 的表达;Adlakha 等<sup>[30]</sup>发现 miR-128-2 不仅能诱导凋亡,而且还能通过靶向结合 3' UTR 抑制 ABCA1、ABCG1 及 RXR $\alpha$ ,控制胆固醇流出,并且发现 miR-128-2 通过 SIRT1-dependent 方式抑制 ABCA1/ABCG1 以及 SIRT1-independent 方式抑制 RXR $\alpha$ ;Sala 等<sup>[31]</sup>研究发现 miR-145 能靶向结合 ABCA1 3' UTR 并抑制其表达;Kang 等<sup>[32]</sup>用荧光素酶标记法同样得出这一结论;de Aguiar Vallim 等<sup>[33]</sup>发现 miR-144 具有靶向结合人 ABCA1 3' UTR 并在转录后水平抑制表达,从而调节血浆脂蛋白含量。

## 2.2 间接作用

microRNA 除了可以直接靶向调控 ABCA1,还能通过调控 ABCA1 的上游基因达到间接调控 ABCA1 表达的目的。主要以过氧化物增殖物激活型受体  $\gamma$  (peroxisome proliferator activated receptor PPAR $\gamma$ )-肝 X 受体  $\alpha$  (liver X receptor  $\alpha$ , LXR $\alpha$ )-ABCA1 通路的形式来实行调节。PPAR $\gamma$ 、LXR $\alpha$  以及视黄醇类核内受体  $\alpha$  (retinoid X receptor  $\alpha$ , RXR $\alpha$ ) 是 PPAR $\gamma$ -LXR $\alpha$ -ABCA1 通路中关键作用元件,它们都是配体激活的核转录因子超家族成员,在脂质代谢过程中起关键的调节作用。PPAR $\gamma$  是 LXR $\alpha$  的上游基因,而 ABCA1 又是 LXR $\alpha$  的下游靶基因。PPAR $\gamma$  可通过上调 LXR $\alpha$  的转录,继而诱导 ABCA1 的表达来调节细胞内胆固醇外流。PPAR 与 RXR 形成二聚体,结合 ABCA1 启动子区域 DR4,启动 ABCA1 转录,同样 LXR 与氧化甾醇配体结合活化后需与 RXR 结合形成异源二聚体,再结合至靶基因 ABCA1 启动子上的识别序列 DR4,从而激活 ABCA1 基因。

目前发现一些 microRNA 能够靶向结合 PPAR $\gamma$ 、LXR $\alpha$ 、RXR $\alpha$  间接调控 ABCA1 的表达(表 2、图 2 和 3)。最近研究显示 miR-27a/b 可靶向沉默 PPAR $\gamma$  和 RXR $\alpha$ ,而 PPAR $\gamma$  和 RXR $\alpha$  可以相互作用形成异二聚体促进 ABCA1 表达,也可分别单独促进 ABCA1 表达,通过以上研究发现可以推测 miR-27a/b 除直接作用外,也可通过靶向沉默 PPAR $\gamma$  和 RXR $\alpha$  间接下调 ABCA1 的表达<sup>[34]</sup>;Chen 等<sup>[35]</sup>发现 miR-540 直接靶向结合 PPAR $\gamma$  3' 末端并下调 PPAR $\gamma$  蛋白表达水平;Zhao 等<sup>[36]</sup>发现 miR-613 与 LXR 的 3'-UTR 结合,和 SREBP-1c 一起负调控 LXR $\alpha$  的表达,两者与 LXR 反应元件形成自动的负反馈调节回路;Adlakha 等<sup>[30]</sup>发现 miR-128-2 能与 ABCA1、ABCG1、RXR $\alpha$  3'UTR 结合,可以直接调

控 ABCA1 的表达,同时也能间接通过调控 RXR $\alpha$  的表达来影响 ABCA1 的表达;Zhong 等<sup>[37]</sup> 研究发现 miR-1/miR-206 也能与 LXR $\alpha$  3'UTR 结合抑制其 mRNA 的表达,Vinod 等<sup>[38]</sup> 同样证实 miR-206 具有下调 LXR $\alpha$  的作用;此外,miR-125a-5p 明显下调氧化固醇结合蛋白(oxysterol binding protein,OSBP)家族成员之一 ORP9,提示 miR-125a-5p 负调控脂质摄

取,可能与 miR-125a-5p 沉默 ORP9,抑制 ORP9 介导的脂质代谢和固醇转运有关,其具体机制有待进一步探讨<sup>[39]</sup>。Bowden 等<sup>[40]</sup> 发现,OSBP 负调控 ABCA1 蛋白水平,抑制胆固醇流出和 HDL 生成,提示 miR-125a-5p 可能通过 OSBP 间接影响 ABCA1 等表达,进而调控胆固醇流出和 HDL 生成。

表 2. microRNA 间接调控 ABCA1

Table 2. The indirect regulation of microRNA to ABCA1				
microRNA	靶基因	对靶基因的作用	间接调控 ABCA1	参考文献
miR-27a/b	PPAR $\gamma$ /RXR $\alpha$	沉默	下调	[31]
miR-540	PPAR $\gamma$	下调	下调	[35]
miR-613	LXR	负调控	下调	[36]
miR-128-2	RXR $\alpha$	下调	下调	[30]
miR-1	LXR $\alpha$	抑制	下调	[37]
miR-206	LXR $\alpha$	下调	下调	[37-38]
miR-125a-5p	ORP9/OSBP	沉默	下调	[39-40]

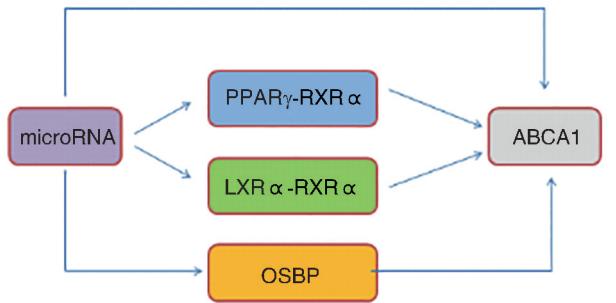


图 2. microRNA 对 ABCA1 的调节途径  
Figure 2. Different regulation way of microRNA to ABCA1

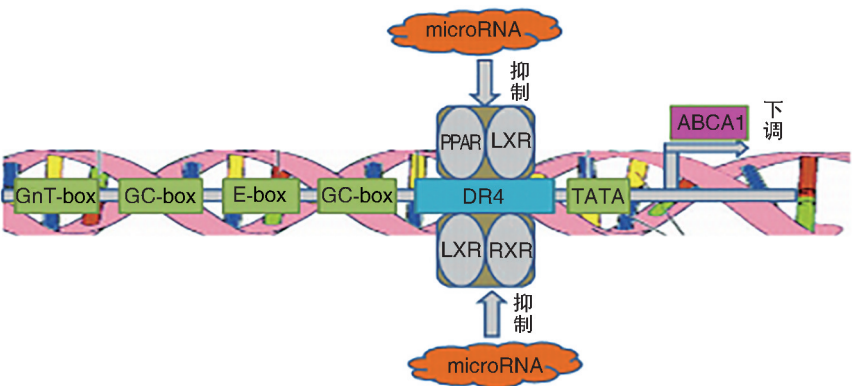


图 3. microRNA 抑制 PPAR-LXR 及 LXR-RXR 下调 ABCA1 表达  
Figure 3. MicroRNA reduce the expression of ABCA1 by inhibition PPAR-LXR and LXR-RXR

2.3 microRNA 调控 ABCA1 的其他发现

我们在阅读文献时发现一个与众不同的 microRNA——miR-28-5p,miR-28-5p 属于内生性 RNA,定位于人类 3 号染色体上,研究发现在不稳定型心绞痛患者血浆中 miR-28-5p 明显增高,而与其他 microRNA 在转录后水平沉默 ABCA1 的表达不同的是,通过 PCR 发现 miR-28-5p 具有通过 LXR $\alpha$ -ABCA1 通路上调 HepG2 细胞和 THP-1 源性巨噬细胞 ABCA1 表达的生物功能,其调节 ABCA1 是在转录水平<sup>[41]</sup>。目前研究发现的 microRNA 基本都是在转录后水平沉默 ABCA1 的表达,而能在转录水平并

上调 ABCA1 表达的只发现 miR-28-5p,这表明 miR-28-5p 在脂蛋白代谢过程中发挥着与其他 microRNA 不同的作用,我们推测也许会有更多同类 microRNA 未被发现,当然,这一成果还未被其他研究者证实,还需要更多相关研究加以证实,但是这也为 microRNA 的研究和心血管疾病的治疗提供了新的方向。

3 问题与展望

综上所述,由于大量 microRNA 具有直接或者间接调控 ABCA1 的转录后水平,从而参与脂质转运

和代谢过程,这对于与脂质代谢相关的疾病研究及新药开发提供了诸多可选择靶点。但是,关于 microRNA 与脂质代谢之间的研究目前尚还处于起步阶段,microRNA 与 ABCA1 及 RCT 之间的作用机制还有待进一步明确,microRNA 作为一个脂质代谢潜在的研究热点,存在着极大的开发价值,预测表明有 100 种以上 microRNA 具有潜在调节 ABCA1 的功能,故揭示这些未知的 microRNA 调控 ABCA1 还需要大量研究。虽然抑制胆固醇生物合成的药物(他汀类)或抑制其吸收的药物(依折麦布,树脂)已广泛使用,大大降低了 冠状动脉疾病发生率,但心脑血管疾病仍然是全球发病率和死亡率的首要原因。这就使得促进胆固醇流出的药物研究成为极为重要的治疗方向。临床试验前期研究表明,靶向作用于 microRNA 调控胆固醇外流的 anti-miR 技术是一种值得开发的临床治疗方法,如抑制 miR-33 可以显著促进胆固醇外流、RCT 和 HDL 水平。而间接调控 ABCA1 的核受体 LXR、RXR、PPAR 激动剂等一直被认为是在治疗学上控制 ABCA1 途径的希望所在。贝特类降脂药如苯氧芳酸、噻唑烷二酮是最先发现的 PPAR $\alpha$  和 PPAR $\gamma$  的人工合成配体激动剂,它们的一些衍生物或异构体也是 PPAR 的激动剂。人工合成的 PPAR $\alpha$  配体,如吉非贝齐、非诺贝特、氯贝丁酯,作为降脂药已在临床上应用了几十年。但是,核受体激动剂与 microRNA 之间的相互作用还未被用到脂质代谢相关疾病的治疗当中,这为药物研究提供了新思路。

#### [参考文献]

- [1] Yuan Y, Li P, Ye J. Lipid homeostasis and the formation of macrophage-derived foam cells in atherosclerosis [J]. *Protein Cell*, 2012, 3 (3): 173-181.
- [2] Yin K, Liao DF, Tang CK. ATP-binding membrane cassette transporter A1 (ABCA1): A possible link between inflammation and reverse cholesterol transport [J]. *Mol Med*, 2010, 16 (9-10): 438-449.
- [3] Brousseau ME, Bodzioch M, Schaefer EJ, et al. Common variants in the gene encoding ATP-binding cassette transporter 1 in men with low HDL cholesterol levels and coronary heart disease [J]. *Atherosclerosis*, 2001, 154 (3): 607-611.
- [4] Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions [J]. *Cell*, 2009, 136 (2): 215-233.
- [5] Settassan N, Duong M, Curtiss LK, et al. The mechanism of the remodeling of high density lipoproteins by phospholipid transfer protein [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276 (29): 26 898-905.
- [6] van der Velde AE. Reverse cholesterol transport: From classical view to new insights [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16 (47): 5 908-915.
- [7] Smith JD, Le GW, Settle M, et al. ABCA1 mediates concurrent cholesterol and phospholipid efflux to apolipoprotein A1 [J]. *J Lipid Res*, 2004, 45 (4): 635-644.
- [8] Oram JF. HDL apolipoproteins and ABCA1: partners in the removal of excess cellular cholesterol [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23 (5): 720-727.
- [9] Oram JF, Lawn RM. ABCA1: the gate keeper for eliminating excess tissue cholesterol [J]. *J Lipid Res*, 2001, 42 (8): 1 173-179.
- [10] Gillotte-Taylor K, Nickel M, Johnson WJ. Effects of enrichment of fibroblasts with unesterified cholesterol on the efflux of cellular lipids to apolipoprotein A1 [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277 (14): 11 811-820.
- [11] Wang N, Silver DL, Thiele C, et al. ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) functions as a cholesterol efflux regulatory protein [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276 (26): 23 742-747.
- [12] Selbach M, Schwanhaussner B, Thierfelder N, et al. Widespread changes in protein synthesis induced by microRNAs [J]. *Nature*, 2008, 455 (7209): 58-63.
- [13] Marquart TJ, Allen RM, Ory DS, et al. MiR-33 links SREBP-2 induction to repression of sterol transporters [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107 (27): 12 228-232.
- [14] Brown MS, Ye J, Goldstein JL. Medicine. HDL miR-ed down by SREBP introns [J]. *Science*, 2010, 328 (5985): 1 495-496.
- [15] Rayner KJ, Suarez Y, Davalos A, et al. MiR-33 contributes to the regulation of cholesterol homeostasis [J]. *Science*, 2010, 328 (5985): 1 570-573.
- [16] Najafi-Shoushtari SH, Kristo F, Li Y, et al. MicroRNA-33 and the SREBP host genes cooperate to control cholesterol homeostasis [J]. *Science*, 2010, 328 (5985): 1 566-569.
- [17] Chen WJ, Yin K, Zhao GJ, et al. The magic and mystery of microRNA-27 in atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 222 (2): 314-323.
- [18] Zhang M, Wu JC, Tang CK, et al. MicroRNA-27a/b regulates cellular cholesterol efflux, influx and esterification/hydrolysis in THP-1 macrophages [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 234 (1): 54-64.
- [19] Kim J, Yoon H, Ramirez CM, et al. MiR-106b impairs cholesterol efflux and increases  $\alpha$  levels by repressing ABCA1 expression [J]. *Exp Neurol*, 2012, 235 (2): 476-483.
- [20] Fonseca AC, Resende R, Oliveira CR, et al. Cholesterol

- and statins in Alzheimer's disease: current controversies [J]. *Exp Neurol*, 2010, 223: 282-293.
- [21] Hebert SS, Horre K, Nicolai L, et al. MicroRNA regulation of Alzheimer's amyloid precursor protein expression [J]. *Neurobiol Dis*, 2009, 33 (3): 422-428.
- [22] Svenja M, Yvonne B, Emma T. MicroRNA 302a is a novel modulator of cholesterol homeostasis and atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35 (2): 323-331.
- [23] Tall AR, Yvan-Charvet L, Terasaka N, et al. HDL, ABC transporters, and cholesterol efflux: implications for the treatment of atherosclerosis [J]. *Cell Metab*, 2008, 7 (5): 365-375.
- [24] Cristina M, Ramirez, Dávalos A, et al. MicroRNA-758 regulates cholesterol efflux through post transcriptional repression of ATP-binding cassette transporter A1 [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31 (11): 2 707-714.
- [25] Mandolini C, Santovito D, Marcantonio P, et al. Identification of microRNAs 758 and 33b as potential modulators of ABCA1 expression in human atherosclerotic plaques [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2015, 25 (2): 202-209.
- [26] Wang D, Xia M, Yan X, et al. Gut microbiota metabolism of anthocyanin promotes reverse cholesterol transport in mice via repressing miRNA-10b [J]. *Circ Res*, 2012, 111 (8): 967-981.
- [27] Lv YC, Tang YY, Tang CK, et al. MicroRNA-19b promotes macrophage cholesterol accumulation and aortic atherosclerosis by targeting ATP-binding cassette transporter A1 [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 236 (1): 215-226.
- [28] Sun D, Zhang J, Xie J, et al. MiR-26 controls LXR-dependent cholesterol efflux by targeting ABCA1 and ARL7 [J]. *FEBS Letters*, 2012, 586 (10): 1 472-479.
- [29] He Y, Lin L, Cao JQ, et al. Up-regulated miR-93 contributes to coronary atherosclerosis pathogenesis through targeting ABCA1 [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8 (1): 674-681.
- [30] Adlakha YK, Khanna S, Singh R, et al. Pro-apoptotic miRNA-128-2 modulates ABCA1, ABCG1 and RXR $\alpha$  expression and cholesterol homeostasis [J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4: e780.
- [31] Sala F, Aranda JF, Rotllan N, et al. MiR-143/145 deficiency protects against progression of atherosclerosis in LDLR<sup>-/-</sup> mice [J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 112 (4): 796-802.
- [32] Kang MH, Zhang LH, Wijesekara N, et al. Regulation of ABCA1 protein expression and function in hepatic and pancreatic islet cells by miR-145 [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33 (12): 2 724-732.
- [33] de Aguiar Vallim TQ, Tarling EJ, Kim T, et al. MicroRNA-144 regulates hepatic ATP binding cassette transporter A1 and plasma high-density lipoprotein after activation of the nuclear receptor farnesoid X receptor [J]. *Circ Res*, 2013, 112 (12): 1 602-612.
- [34] Li S, Li J, Fei BY, et al. MiR-27a promotes hepatocellular carcinoma cell proliferation through suppression of its target gene peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$  [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128 (7): 941-947.
- [35] Chen L, Chen Y, Zhang S, et al. MiR-540 as a novel adipogenic inhibitor impairs adipogenesis via suppression of PPAR $\gamma$  [J]. *J Cell Biochem*, 2015, 116 (6): 969-976.
- [36] Zhao R, Feng J, He G. MiR-613 regulates cholesterol efflux by targeting LXR  $\alpha$  and ABCA1 in PPAR $\gamma$  activated THP-1 macrophages [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 448 (3): 329-334.
- [37] Zhong D, Huang G, Zhang Y, et al. MicroRNA-1 and microRNA-206 suppress LXR $\alpha$ -induced lipogenesis in hepatocytes [J]. *Cell Signal*, 2013, 25 (6): 1 429-437.
- [38] Vinod M, Chennamsetty I, Colin S, et al. miR-206 controls LXR $\alpha$  expression and promotes LXR-mediated cholesterol efflux in macrophages [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1841 (6): 827-835.
- [39] Chen T, Huang Z, Wang L, et al. MicroRNA-125a-5p partly regulates the inflammatory response, lipid uptake, and ORP9 expression in oxLDL-stimulated monocyte/macrophages [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 83 (1): 131-139.
- [40] Bowden K, Ridgway ND. OSBP negatively regulates ABCA1 protein stability [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283 (26): 18 210-217.
- [41] Liu J, Liu Y, Sun YN, et al. MiR-28-5p involved in LXR-ABCA1 pathway is increased in the plasma of unstable angina patients [J]. *Heart Lung Circ*, 2015, 24 (7): 724-730.

(此文编辑 文玉珊)