

三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 研究的最新进展 *

胡炎伟 唐朝克 **

(南华大学心血管病研究所, 动脉硬化化学湖南省重点实验室, 生命科学研究中心, 衡阳 421001)

摘要 就三磷酸腺苷结合盒转运体 A1(ABCA1)的结构、功能及调控研究的最新进展作一综述. ABCA1 是一种膜整合蛋白, 它具有多种复杂的功能, 能介导细胞内磷脂和胆固醇流出到贫脂载脂蛋白 A-I, 并且在高密度脂蛋白代谢过程中起重要作用. 人类 ABCA1 变异将引起严重的高密度脂蛋白不足, 其特征为载脂蛋白 A-I 和高密度脂蛋白缺陷以及动脉粥样硬化. ABCA1 的表达受到多种物质高度调控. 细胞核受体主要通过作用于 ABCA1 启动子 DR4 元件参与调节 ABCA1 表达. 第二信使环磷酸腺苷通过作用于转录水平和翻译水平上调 ABCA1 表达. 细胞因子对 ABCA1 转录具有多效性和矛盾效应. 除此以外, 各种蛋白质和酶类如蛋白激酶 A, 蛋白激酶 CK2, 组织蛋白酶 D 也参与 ABCA1 表达调控.

关键词 三磷酸腺苷结合盒转运体 A1, 动脉粥样硬化, 胆固醇, 高密度脂蛋白

学科分类号 R363

三磷酸腺苷结合盒转运体(ATP binding cassette transporter, ABC)超家族目前已发现有 6 个家族分别为 A、B、C、D、E、F, 它们共 48 个成员, A 家族共 12 个成员. ABC 分布于不同的组织, 通过水解 ATP 转运多种底物. ABCA1 是 ABC 超家族中的一员. 尽管人 ABCA1 基因在 1994 年就已经克隆获得, 但对其功能的认识直到 1999 年才得到突破. 由于发现 ABCA1 基因变异与丹吉尔病(TD)、家族性 HDL 缺乏(FHD)的发生密切相关, 并且 ABCA1 在胆固醇逆向转运、固醇代谢以及高密度脂蛋白(HDL)代谢过程中起着极其重要的调节作用, 与心血管疾病的发生发展有着密切的关系, 所以 ABCA1 的结构、功能、表达调控目前受到人们极大的关注.

1 ABCA1 的结构

人类 ABCA1 基因定位于 9q31, 完整的人类 ABCA1 基因序列包含 1 453 bp 启动子, 146 581 bp 内含子和外显子. ABCA1 片段长度 149 kb, 包含 50 个外显子和 49 个内含子. 转录起始位点位于甲硫氨酸密码子上游 315 bp, 编码 6 783 bp 开放阅读框架, 因此, ABCA1 蛋白是由 2 261 个氨基酸组成, 分子质量为 254 ku 的膜转运蛋白. 转录起始位点上游 1 453 bp 是调节脂肪代谢转录因子的结合位点. ABCA1 是具有跨膜结构域(TMD)的对称结

构, 这个跨膜结构域是一个包括 6 个跨膜片段(TMS)和 1 个核苷酸结合结构域(NBD)的串连重复序列. NBD 是 ATP 结合位点, 提供物质跨膜转运所需的能量. ABCA1 具有一个导向进入胞质溶胶的 N 端和 2 个大的细胞外环(EL), N 端 40 个氨基酸序列高度保守, 细胞外环高度糖基化并且与一个或者多个半胱氨酸带连接(图 1)^[1,2]. TD 和 FHD 病人存在 ABCA1 各种突变, 这些突变主要发生在 ABCA1 结合区域和 N 端.

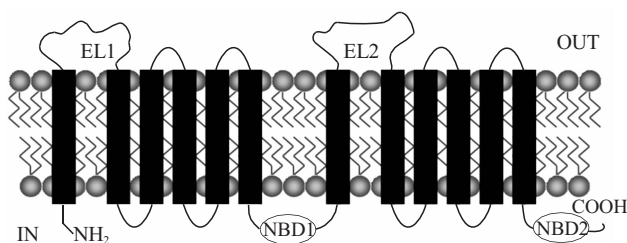


Fig. 1 Schematic view of the topological arrangement of ABCA1

图 1 ABCA1 基本结构模式图

* 国家自然科学基金资助项目(30470720)和湖南省自然科学基金资助项目(06jj5058).

** 通讯联系人.

Tel: 0734-8281279, E-mail: tchaoke@yahoo.com.cn

收稿日期: 2007-07-06, 接受日期: 2007-09-17

2 ABCA1 的功能

ABCA1 主要存在于进行脂质分泌并且很可能对胆固醇聚集比较敏感的膜区域. ABCA1 的表达能使质膜胆固醇和鞘磷脂从脂筏到非脂筏重新分配, 通过一个 ATP 酶相关的功能, 改变质膜上整个脂质的包装^[3]. ABCA1 仅仅使游离胆固醇流出, 细胞溶质中胆固醇酯在通过 ABCA1 途径排除之前被中性水解酶水解. 已提出两种模型解释 ABCA1 在脂质区域的作用. 第一个模型认为 ABCA1 在质膜产生脂质区域, 随后被与细胞表面 ABCA1 相结合的载脂蛋白移除. 第二个模型认为 ABCA1 和含小囊泡的载脂蛋白通过内吞作用摄取细胞内脂质, ABCA1 将脂质注入囊泡内腔并且通过胞吐作用释放. 有证据证明在同一个细胞内有两种机制存在^[4].

ABCA1 控制 HDL 形成的限速步骤, 并且不同器官和组织的 ABCA1 对血浆中 HDL 贡献不同. 肝细胞基底外侧膜 ABCA1 的表达维持着血液循环中 HDL 水平, 表明肝脏是体内负责 HDL 生成的主要场所. Brunham 等^[5]发现, 机体的 ABCA1 在保持血浆 HDL 池稳定中, 大约 30% 是由肠的 ABCA1 负责. 并且来自肠 ABCA1 的 HDL 直接分泌进入血液循环, 而淋巴中的 HDL 来自血浆. ABCA1 途径对高密度脂蛋白载脂蛋白具有特异性,

包括载脂蛋白 A-I, A-II, E, C-I, C-II, C-III 和 A-IV. 这些载脂蛋白包括 11~22 个两亲性 α 螺旋氨基酸重复. 在这种类型螺旋中, 带电荷氨基酸沿长轴表面排列, 疏水部分沿其他表面排列. 合成的类似于 A 类两亲性螺旋的 18 个氨基酸多肽及其二聚物, 能模拟 ABCA1 途径中 apoA-I 移除胆固醇和磷脂. 这种 18 个氨基酸 α 螺旋 D 型异构体具有与 L 型异构体相同活性^[6], 表明这种肽与 ABCA1 相互作用没有立体选择性要求.

动物实验和体外实验表明, ABCA1 具有参与调节细胞凋亡和炎症反应的作用. ABCA1 能促进巨噬细胞吞噬凋亡细胞并产生水疱状生长的细胞质膜微粒, 两个过程都需要磷脂酰丝氨酸向细胞表面异位. 最近 Cavalier 等^[7]证明, 是 ABCA1 而不是 SR-B I 调节了 apoA-I 通过内皮细胞. ABCA1 参与调节细胞凋亡和炎症反应以及参与调节 apoA-I 通过内皮细胞等功能的具体机制还有待进一步研究.

3 ABCA1 的表达与调控

ABCA1 蛋白质水平和活性受到转录和转录后过程的高度调节. 有效活化和抑制 ABCA1 功能的机制主要通过直接作用于 ABCA1 基因启动子. ABCA1 表达受高度的系统性调节并且涉及到很多分子作用物(图 2 和表 1)^[2].

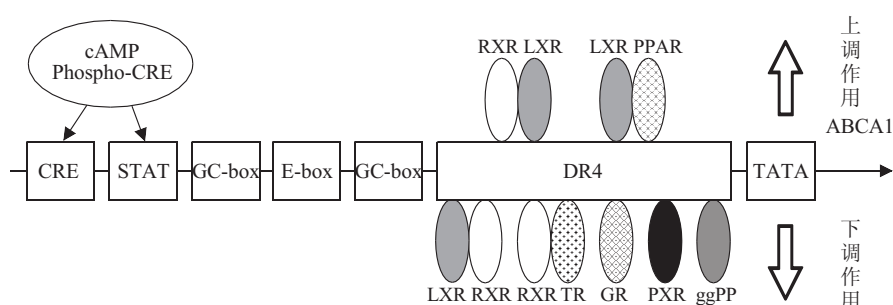


Fig. 2 Transcriptional regulation at the ABCA1 promoter

图 2 ABCA1 启动子区域转录调控

3.1 细胞核受体

细胞核受体家族包括肝 X 受体(LXR α 和 β), 维甲酸 X 受体(RXR), 过氧化物酶体增生物激活受体(PPAR α , β/δ , γ), 孕烷 X 受体(PXR), 糖皮质激素受体(GR)以及甲状腺激素受体(TR)等. 它们的结构特征是氨基端负责转录激活和 DNA 结合而羧

基端为配体结合结构域. 这些细胞核受体主要通过作用于 ABCA1 启动子 4 个核苷酸(DR4)参与调节 ABCA1 表达. 在这些核受体中, LXR 是脂质体内平衡稳定的主要调节器, LXR 与 RXR 形成特异二聚体. LXR 的靶基因与整个脂质代谢途径相关, 即从饮食中胆固醇吸收到细胞内胆固醇流出, 从胆

Table 1 Regulation of ABCA1 expression and activity
表 1 ABCA1 表达和活性的调节

分子作用物	英文缩写	特点	功能	参考文献
肿瘤坏死因子 α	TNF- α	通过 NF- κ B 诱导 ABCA1 表达; 减少 LXRE 驱动的转录, 从而使 ABCA1 基因表达减少.	上调 或者 下调	[8, 9]
干扰素 γ	IFN- γ	经 IFN- γ 处理的细胞, ABCA1 mRNA 和蛋白质水平都呈时间依赖性减少.	下调	[10]
转化生长因子 β	TGF- β	对 LXR 介导的 ABCA1 转录和蛋白质表达的增强作用具有上调作用.	上调	[11]
白细胞介素 1 β	IL-1 β	不是 LXR 而是 ROS 和 NF- κ B 介导 IL-1 β 诱导 ABCA1 时间和剂量性下调.	下调	[12]
白细胞介素 10	IL-10	通过 IL-10 受体 / 信号转换器 /STAT3 激活途径和 cAMP/ PKA 途径刺激 ABCA1 表达, 并能抑制 TNF- α 对 ABCA1 下调.	上调	[13, 14]
血小板源性生长因子 激活蛋白 2 α	PDGF AP2- α	通过 PI3-K-Akt 途径抑制 ABCA1 表达. AP2- α 磷酸化后与 ABCA1 启动子 AP2 结合位点特异性结合, 抑制 ABCA1 基因转录.	下调 下调	[15] [16]
蛋白激酶 A 载脂蛋白 A- I	PKA apoA- I	通过作用于 ABCA1 的 NBD2 结构域使其磷酸化. 通过 cAMP / PKA 依赖的途径使 ABCA1 磷酸化, 提高 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞 ABCA1 蛋白质水平.	上调 上调	[17, 18] [17, 18]
蛋白激酶 CK2	PKCK2	通过磷酸化 NBD1 下游的氨基酸残基下调 ABCA1 活性.	下调	[19]
磷脂酶 D2	PLD2	游离脂肪酸通过 PLD2 的一个信号途径直接使 ABCA1 不稳定.	下调	[20]
蛋白激酶 C δ	PKC δ	不饱和脂肪酸可以通过活化 PKC δ 途径使 ABCA1 丝氨酸磷酸化使 ABCA1 不稳定.	下调	[21]
组织蛋白酶 D	CTSD	在细胞内胆固醇运输和 ABCA1 介导的流出方面起重要作用.	上调	[22, 23]
C 型尼曼 - 匹克蛋白 1	NPC1	NPC1 活性能调节 CTSD 表达并且调节 ABCA1 蛋白翻译速率.	下调	[23]
环氧合酶 1, 2	COX-1, 2	环氧合酶抑制剂能明显减少 ABCA1 mRNA 和蛋白质表达.	上调	[24]
前列腺素 E2, D2	PGE2, D2	使用 PGE2 或 PGD2 孵育细胞, 能够使环氧合酶抑制剂诱导的 ABCA1 减少逆转.	上调	[24]
小窝蛋白 -1	CAV-1	通过转染小窝蛋白 -1cDNA 使内皮细胞过表达小窝蛋白 -1, 能使 ABCA1 表达上调; 通过 siRNA 抑制小窝蛋白 -1 表达, ABCA1 表达减少.	上调	[25]
血管紧张素 II	ANG II	诱导与 ABCA1 启动子 E 盒子区域相结合的相关抗原 2 蛋白表达, 负向调节 ABCA1 转录.	下调	[26]
甾醇调节因子结合蛋白 2	SREBP-2	通过促进 LXR 氧化固醇配基产生对 ABCA1 基因表达进行正性调节.	上调	[27]
转谷氨酰胺酶 2	TG2	促进凋亡细胞清除并促进 ABCA1 表达.	上调	[28]

固醇逆向转运到脂蛋白代谢、合成和脂肪酸的酯化作用. LXR 既参与上调 ABCA1 表达, 也参与下调 ABCA1 表达, 发挥上调作用还是下调作用取决于与 LXR 相结合的配体性质. 胆固醇衍生物和脂肪酸直接结合 LXR, 抑制 LXR 转录活性, 而 24 (S)-25- 环氧胆固醇、22(R)- 羟基胆固醇和 24 (S)- 羟基胆固醇是 LXR 激动剂, 增加 ABCA1 基因转录^[29~32]. GR 激动剂地塞米松能够剂量和时间依赖性降低 ABCA1 mRNA 水平, 但是 GR 对 ABCA1 表达的反式阻抑作用不是通过 LXR 介导^[33]. 细胞核激素受体 PPAR α 和 PPAR γ 也通过加强 LXR α

转录间接参与上调 ABCA1 表达. PPAR γ 配体替米沙坦能时间和剂量依赖性地增加 THP-1 巨噬细胞中 ABCA1 mRNA 水平. 沉默 PPAR γ 后, 替米沙坦不能诱导 ABCA1 表达. 沉默 LXR α 后, 替米沙坦诱导 ABCA1 表达的作用完全或者部分消失. ABCA1 启动子区域 LXR 结合元件突变时, 替米沙坦诱导作用消失^[34]. PPAR δ 激动剂 GW501516 能上调骨骼肌细胞 ABCA1 表达^[35]. 对前列腺癌的研究时发现, ABCA1 转录的下调可以通过 PXR 或者通过 TR/RXR 二聚体和二牻牛儿基焦磷酸酯 (geranylgeranyl pyrophosphate, ggPP)实现, 而 PXR

通过大量的复合物包括自然产生的和前列腺癌细胞中合成的雄激素活化^[36]。萤光素酶分析表明 TR 与其配基 T3 共同抑制 ABCA1 的转录活性。TR/RXR 异二聚体能够结合到 ABCA1 启动子 DR4 元件, 抑制 ABCA1 转录, TR/RXR 异二聚体通过与 LXR/RXR 异二聚体相互竞争来抑制或者活化 ABCA1 转录^[37]。

3.2 环磷酸腺苷

环磷酸腺苷(cAMP)通过作用于转录水平和翻译水平上调 ABCA1 表达。细胞内 cAMP 水平依赖于腺苷酸环化酶与磷酸二酯酶(PDEs)之间的平衡, 抑制 cAMP 水解酶 PDEs 可使 cAMP 水平提高。PDE4 抑制剂咯利普兰可以增加 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞的 ABCA1 mRNA 和蛋白质水平^[38]。使用 cAMP 类似物作用于小鼠巨噬细胞能明显提高 ABCA1 mRNA 和蛋白质水平。cAMP 应答元件是诱导 ABCA1 基因表达所必需, 它通过与临近的 STAT3/4 元件相结合参与调节 ABCA1 表达^[39]。Zanotti 等^[40]研究他汀类药物影响 ABCA1 介导脂质流出的机制时发现, 仅仅在通过 cpt-cAMP 诱导 ABCA1 表达的条件下, 他汀类药物才能抑制 ABCA1 介导的脂质流出。cAMP 可以通过至少两条不依赖增加细胞内固醇合成的途径活化 ABCA1, 一条不依赖 LXR, 另一条依赖 LXR。

3.3 细胞因子

体内具有众多的细胞因子, 细胞因子对 ABCA1 表达具有多效性和矛盾效应。其中肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和干扰素 γ (IFN- γ) 能减弱 LXR 介导的 ABCA1 转录和蛋白质表达。Gerbod-Giannone 等^[8]证明巨噬细胞内 TNF- α 信号可以通过核因子 κ B (NF- κ B) 诱导 ABCA1 mRNA 和蛋白质表达。而 Wang 等^[9]发现, TNF- α 可以明显地减少肝 X 受体反应元件(LXRE)驱动的转录, 减少 LXR 的表达, 从而使 ABCA1 基因表达减少。经 IFN- γ 100 μ g/L 处理的 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞, 其 ABCA1 mRNA 和蛋白质水平都呈时间依赖性减少^[10]。转化生长因子 β (TGF- β) 具有相反的效应, 能够诱导 ABCA1 表达^[11]。在 THP-1 和 A549 细胞内 IL-1 β 能够时间和剂量依赖性下调 ABCA1 mRNA 和蛋白质水平。最新研究证明不是 LXR 而是活性氧 (ROS) 和 NF- κ B 通过一个新的转录机制介导 IL-1 β 诱导 ABCA1 下调^[12]。白细胞介素 10 (IL-10) 能够刺激人单核细胞内 ABCA1 表达, IL-10 通过 IL-10 受体 / 信号转换器 / STAT3 激活途径和 cAMP / PKA

途径刺激 ABCA1 的表达, 并且能抑制 TNF- α 对 ABCA1 的下调作用^[13, 14]。血小板源性生长因子 (PDGF) 能使 PI3-K 下游的激酶 Akt 迅速磷酸化而活化, 从而抑制 ABCA1 启动子活性^[15]。

3.4 酶类和蛋白质

多种酶类和蛋白质能影响 ABCA1 表达。激活蛋白 2 α (AP2- α) 能负向调节 ABCA1 基因转录。人类 ABCA1 启动子基因-368 位点与-147 位点之间的区域含有 AP2 结合位点, 多沙唑嗪通过抑制 AP2- α 磷酸化减少 AP2- α 与 ABCA1 启动子区域特异性结合, 从而增加 ABCA1 表达。过度表达的 AP2- α 能抑制 ABCA1 转录^[16]。蛋白激酶 A (PKA) 是对细胞内 cAMP 反应的效应系统, PKA 通过作用于 ABCA1 的 NBD2 结构域使 ABCA1 磷酸化, 磷酸化直接调节 ABCA1 的活性使细胞内磷脂及胆固醇流出至接受体 apo A- I。与细胞表面对接的 apo A- I 通过 cAMP / PKA 依赖的途径使 ABCA1 磷酸化, 提高 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞 ABCA1 蛋白质水平, 增加细胞内胆固醇流出^[17, 18]。蛋白激酶 CK2 (PKCK2) 通过磷酸化 ABCA1 的 NBD1 下游氨基酸残基下调 ABCA1 活性^[19]。各种不饱和游离脂肪酸升高, 可通过活化磷脂酶 D2 (PLD2) 和 ABCA1 丝氨酸磷酸化的一个信号途径使 ABCA1 不稳定^[20]。蛋白激酶 C δ (PKC δ) 特异性抑制剂和 PKC δ siRNA 能够完全阻止不饱和脂肪酸抑制脂质转运, 还能够完全阻止不饱和脂肪酸减少 ABCA1 蛋白质水平并减少 ABCA1 丝氨酸磷酸化。表明不饱和脂肪酸还通过活化 PKC δ 途径使 ABCA1 丝氨酸磷酸化从而使 ABCA1 不稳定^[21]。Haidar 等^[22]发现, 组织蛋白酶 D (CTSD) 的表达能够增加 ABCA1 mRNA 和蛋白质水平, 证明了 CTSD 在细胞内胆固醇转运和 ABCA1 介导胆固醇流出方面起重要作用。Wang 等^[23]发现 C 型尼曼-匹克蛋白 1 (NPC1) 活性能调节肝细胞 CTSD 的表达并且调节 ABCA1 蛋白翻译速率。NPC1 失活的肝细胞与野生型肝细胞相比较, ABCA1 蛋白翻译速度增加。环氧合酶 -1 (COX-1) 和环氧合酶 -2 (COX-2) 抑制剂能减少 ABCA1 mRNA 和蛋白质表达, 选择性的 COX-2 抑制剂 NS398 能明显减少 ABCA1 mRNA 表达。使用前列腺素 E2 (PGE2) 或前列腺素 D2 (PGD2) 孵育细胞, 能够使 NS398 诱导的 ABCA1 减少逆转^[24]。小窝蛋白 -1 通常与 ABCA1 共同聚集在细胞膜穴样内陷和细胞质囊泡。通过转染小窝蛋白 -1 cDNA 使主动脉内皮细胞过表达小

窝蛋白 -1, 能使 ABCA1 表达上调. 通过 siRNA 抑制小窝蛋白 -1 表达, 则 ABCA1 表达减少^[25]. 血管紧张素 II (ANG II) 能够减少 ABCA1 启动子的活性下调 ABCA1 的表达. 因为 ANG II 能够诱导与 ABCA1 启动子 E 盒子基序相结合的相关抗原 2 蛋白表达, 而 ABCA1 启动子 E 盒子区域能负向调节 ABCA1 转录^[26]. Wong 等^[27]发现, 甾醇调节因子结合蛋白 2 (SREBP-2) 过度表达的细胞内 ABCA1 mRNA 水平增加, 而在 SREBP-2 功能缺损的细胞内 ABCA1 mRNA 水平下降, 并且当 SREBP-2 功能恢复时 ABCA1 mRNA 水平也恢复. SREBP-2 通过促进 LXR 氧化固醇配基产生, 从而对 ABCA1 基因表达进行正性调节. 转谷氨酰胺酶 2 (TG2) 表达非常广泛, 巨噬细胞内 TG2 的表达能够促进体内凋亡细胞清除并促进 ABCA1 的表达, 从而可以发挥抗动脉粥样硬化作用^[28].

4 小 结

对人类疾病、小鼠模型及培养细胞的研究证明 ABCA1 对整个机体的胆固醇体内稳定和心血管疾病起重要作用. 由于其对胆固醇体内稳定的有益影响, 使得 ABCA1 成为新的治疗动脉粥样硬化性心血管疾病的重要靶子. ABCA1 受到复杂的转录和转录后的调控, 特别是受 LXR/RXR 细胞核受体系统调节, 这种受体系统受细胞内固醇和非固醇激动剂的诱导. 治疗心血管疾病第一代药物主要集中在发展 LXR 激动剂, 它刺激有关胆固醇转运的 ABCA1 基因和其他基因. 总之, 我们对 ABCA1 有了一定的认识, 然而到目前为止还没有完全弄清楚其复杂的调节途径. 还需要进一步研究去鉴定这些途径中起作用的分子, 去阐明这些分子的作用机制. 这些研究将不仅能够提供更多的有关 ABCA1 的知识, 还能够发现新的治疗 ABCA1 相关疾病的方法.

参 考 文 献

- Hamon Y, Chambenoit O, Chimini G. ABCA1 and the engulfment of apoptotic cells. *Biochim Biophys Acta*, 2002, **1585** (2-3): 64~71
- Zarubica A, Trompier D, Chimini G. ABCA1, from pathology to membrane function. *Pflügers Arch*, 2007, **453** (5): 569~579
- Landry Y D, Denis M, Nandi S, *et al.* ATP-binding cassette transporter A1 expression disrupts raft membrane microdomains through its ATPase-related functions. *J Biol Chem*, 2006, **281** (47): 36091~36101
- Chen W, Wang N, Tall A R. A PEST deletion mutant of ABCA1 shows impaired internalization and defective cholesterol efflux from late endosomes. *J Biol Chem*, 2005, **280** (32): 29277~29281
- Brunham L R, Kruit J K, Iqbal J, *et al.* Intestinal ABCA1 directly contributes to HDL biogenesis *in vivo*. *J Clin Invest*, 2006, **116** (4): 1052~1062
- Tang C, Vaughan A M, Anantharamaiah G M, *et al.* Janus kinase 2 modulates the lipid-removing but not protein-stabilizing interactions of amphipathic helices with ABCA1. *J Lipid Res*, 2006, **47** (1): 107~114
- Cavelier C, Rohrer L, von Eckardstein A. ATP-binding cassette transporter A1 modulates apolipoprotein A-I transcytosis through aortic endothelial cells. *Circ Res*, 2006, **99** (10): 1060~1066
- Gerbod-Giannone M C, Li Y, Holleboom A, *et al.* TNF α induces ABCA1 through NF- κ B in macrophages and in phagocytes ingesting apoptotic cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, **103** (9): 3112~3117
- Wang Y, Moser A H, Shigenaga J K, *et al.* Downregulation of liver X receptor- α in mouse kidney and HK-2 proximal tubular cells by LPS and cytokines. *J Lipid Res*, 2005, **46** (11): 2377~2387
- 唐朝克, 易光辉, 王佐, 等. 干扰素- γ 对 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞胆固醇流出和 ABCA1 表达的影响. *生物化学与生物物理进展*, 2004, **31** (2): 127~133
- Tang C K, Yi G H, Wang Z, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2004, **31** (2): 127~133
- Panousis C G, Evans G, Zuckerman S H. TGF- β increases cholesterol efflux and ABC-1 expression in macrophage-derived foam cells: opposing the effects of IFN- γ . *J Lipid Res*, 2001, **42** (5): 856~863
- Chen M, Li W, Wang N, *et al.* ROS and NF- κ B but not LXR mediate IL-1 β signaling for the downregulation of ATP-binding cassette transporter A1. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, **292** (4): C1493~C1501
- Rubic T, Lorenz R L. Downregulated CD36 and oxLDL uptake and stimulated ABCA1/G1 and cholesterol efflux as anti-atherosclerotic mechanisms of interleukin-10. *Cardiovasc Res*, 2006, **69** (2): 527~535
- Mei C L, Chen Z J, Liao Y H, *et al.* Interleukin-10 inhibits the down-regulation of ATP binding cassette transporter A1 by tumour necrosis factor- α in THP-1 macrophage-derived foam cells. *Cell Biol Int*, 2007, **31** (12): 1456~1461
- Nagao S, Murao K, Imachi H, *et al.* Platelet derived growth factor regulates ABCA1 expression in vascular smooth muscle cells. *FEBS Lett*, 2006, **580** (18): 4371~4376
- Iwamoto N, Abe-Dohmae S, Ayaori M, *et al.* ATP-binding cassette transporter A1 gene transcription is downregulated by activator protein 2 α . doxazosin inhibits activator protein 2 α and increases high-density lipoprotein biogenesis independent of α 1-adrenoceptor blockade. *Circ Res*, 2007, **101** (2): 156~165
- 唐朝克, 代小艳, 杨峻浩, 等. 载脂蛋白 A - I 对三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 的影响. *中国病理生理杂志*, 2006, **22** (7): 1282~1288
- Tang C K, Dai X Y, Yang J H, *et al.* *Chinese Journal of Pathophysiology*, 2006, **22** (7): 1282~1288
- 杨峻浩, 代小艳, 欧翔, 等. apo A - I 通过 PKA 信号途径影响

- ABCA1 的表达与功能. 生物化学与生物物理进展, 2007, **34** (6): 611~619
- Yang J H, Dai X Y, Ou X, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2007, **34** (6): 611~619
- 19 Roosbeek S, Peelman F, Verhee A, *et al.* Phosphorylation by protein kinase CK2 modulates the activity of the ATP binding cassette A1 transporter. J Biol Chem, 2004, **279** (36): 37779~37788
 - 20 Wang Y, Oram J F. Unsaturated fatty acid sphosphorylate and destabilize ABCA1 through a phospholipase D2 pathway. J Biol Chem, 2005, **280** (43): 35896~35903
 - 21 Wang Y, Oram J F. Unsaturated fatty acids phosphorylate and destabilize ABCA1 through a protein kinase Cdelta pathway. J Lipid Res, 2007, **48** (5): 1062~1068
 - 22 Haidar B, Kiss R S, Sarov-Blat L, *et al.* Cathepsin D, a lysosomal protease, regulates ABCA1-mediated lipid efflux. J Biol Chem, 2006, **281** (52): 39971~39981
 - 23 Wang M D, Franklin V, Sundaram M, *et al.* Differential regulation of ABCA1 expression and apoA-I lipidation by NPC1 in murine hepatocytes and macrophages. J Biol Chem, 2007, **282** (31): 22525~22533
 - 24 Chan E S, Zhang H, Fernandez P, *et al.* Effect of cyclooxygenase inhibition on cholesterol efflux proteins and atheromatous foam cell transformation in THP-1 human macrophages: a possible mechanism for increased cardiovascular risk. Arthritis Res Ther, 2007, **9** (1): R4
 - 25 Lin Y C, Ma C, Hsu W C, *et al.* Molecular interaction between caveolin-1 and ABCA1 on high-density lipoprotein-mediated cholesterol efflux in aortic endothelial cells. Cardiovasc Res, 2007, **75** (3): 575~583
 - 26 Takata Y, Chu V, Collins A R, *et al.* Transcriptional repression of ATP-binding cassette transporter A1 gene in macrophages: a novel atherosclerotic effect of angiotensin II. Circ Res, 2005, **97** (9): e88~e96
 - 27 Wong J, Quinn C M, Brown A J. SREBP-2 positively regulates transcription of the cholesterol efflux gene, ABCA1, by generating oxysterol ligands for LXR. Biochem J, 2006, **400** (3): 485~491
 - 28 Boisvert W A, Rose D M, Boullier A, *et al.* Leukocyte transglutaminase 2 expression limits atherosclerotic lesion size. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, **26** (3): 563~569
 - 29 唐朝克, 席守民, 尹卫东, 等. 糖尿病小型猪三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 表达的变化. 生物化学与生物物理进展, 2004, **31** (6): 543~549
 - Tang C K, Xi S M, Yin W D, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2004, **31** (6): 543~549
 - 30 Tang C K, Yi G H, Yang J H, *et al.* Oxidized LDL upregulated ATP binding cassette transporter-1 in THP-1 macrophages. Acta Pharmacol Sin, 2004, **25** (5): 581~586
 - 31 唐朝克, 贺修胜, 易光辉, 等. 肝 X 受体 α 在泡沫细胞胆固醇流出中的调控作用. 生物化学与生物物理进展, 2003, **30** (6): 940~944
 - Tang C K, He X S, Yi G H, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2003, **30** (6): 940~944
 - 32 Tang C K, Yang J H, Yi G H, *et al.* Effects of oleate on ATP binding cassette transporter A1 expression and cholesterol efflux in THP-1 macrophage-derived foam cells. Acta Biochim Biophys Sin, 2003, **35** (12): 1077~1082
 - 33 Ayaori M, Sawada S, Yonemura A, *et al.* Glucocorticoid receptor regulates ATP-binding cassette transporter-A1 expression and apolipoprotein-mediated cholesterol efflux from macrophages. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, **26** (1): 163~168
 - 34 Nakaya K, Ayaori M, Hisada T, *et al.* Telmisartan enhances cholesterol efflux from THP-1 macrophages by activating PPARGgamma. J Atheroscler Thromb, 2007, **14** (3): 133~141
 - 35 Dennis L S, Christine M, Greg P, *et al.* Triglyceride: high-density lipoprotein cholesterol effects in healthy subjects administered a peroxisome proliferator activated receptor δ agonist. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2007, **27** (2): 359~365
 - 36 Sporstol M, Tapia G, Malerod L, *et al.* Pregnane X receptor-agonists down-regulate hepatic ATP-binding cassette transporter A1 and scavenger receptor class B type I. Biochem Biophys Res Commun, 2005, **331** (4): 1533~1541
 - 37 Huuskonen J, Vishnu M, Pullinger C R, *et al.* Regulation of ATP-binding cassette transporter A1 transcription by thyroid hormone receptor. Biochemistry, 2004, **43** (6): 1626~1632
 - 38 唐朝克, 王佐, 易光辉, 等. Rolipram 对 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞胆固醇流出和 ABCA1 表达的影响. 中国药理学通报, 2003, **19** (10): 1177~1182
 - Tang C K, Wang Z, Yi G H, *et al.* Chinese Pharmacological Bulletin, 2003, **19** (10): 1177~1182
 - 39 Le Goff W, Zheng P, Brubaker G, *et al.* Identification of the cAMP-responsive enhancer of the murine ABCA1 gene requirement for CREB1 and STAT3/4 elements. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, **26** (3): 527~533
 - 40 Zanotti I, Poti F, Favari E, *et al.* Pitavastatin effect on ATP binding cassette A1-mediated lipid efflux from macrophages: evidence for liver X receptor (LXR)-dependent and LXR independent mechanisms of activation by cAMP. J Pharmacol Exp Ther, 2006, **317** (1): 395~401

Current Progress in ATP-binding Cassette Transporter A1*

HU Yan-Wei, TANG Chao-Ke**

(*Institute of Cardiovascular Research, Key Laboratory for Atherosclerosis of Hunan Province, Life Science Research Center,
University of South China, Hengyang 421001, China*)

Abstract ATP-binding cassette transporter A1(ABCA1) is a kind of membrane intergrate protein and may have multiple and diverse functions. It mediates the cellular efflux of phospholipids and cholesterol to lipid-poor apolipoproteinA- I (apoA- I) and plays a significant role in high density lipoprotein (HDL) metabolism. Mutations in human ABCA1 cause severe HDL deficiencies characterized by the virtual absence of apoA- I and HDL and prevalent atherosclerosis. ABCA1 expression is highly regulated and implies a variety of molecular actors. All of the nuclear receptors which involve in regulation of ABCA1 expression act via the DR4 element in the ABCA1 promoter. cAMP up-regulates ABCA1 expression by acting both at the transcriptional and translational level. Cytokines have been shown to exert pleiotropic and antinomic effects on ABCA1 transcription. In addition to these, some of enzymes and proteins such as protein kinase A, protein kinase CK2, cathepsin D are involved in the regulation of ABCA1 expression. The recent progress in the structure, function and regulation of ABCA1 transporter is reviewed.

Key words ATP-binding cassette transporter A1, atherosclerosis, cholesterol, high density lipoprotein

*This work was supported by the grants from The National Natural Science Foundation of China (30470720) and The Natural Science Foundation of Hunan Province(06jj5058).

**Corresponding author . Tel: 86-734-8281279, E-mail: tchaoke@yahoo.com.cn

Received: July 6, 2007 Accepted: September 17, 2007