



细胞内胆固醇水平调节研究进展*

张强^{1)**} 许璨^{1,2)**} 唐朝克^{1)***}

¹⁾ 南华大学衡阳医学院心血管病研究所, 动脉硬化化学湖南省重点实验室, 动脉硬化性疾病湖南省国际科技合作创新基地, 衡阳医学院仪器设备技术实验室, 湖南省分子靶标新药研究协同创新中心, 衡阳 421001;

²⁾ 南华大学附属第一医院心血管内科, 衡阳 421001)

摘要 细胞内胆固醇水平动态平衡是细胞发挥生理功能的重要保障。破坏细胞内胆固醇水平动态平衡不仅增加心血管系统疾病患病风险, 而且与许多代谢性疾病相关。细胞内胆固醇水平主要受胆固醇生物合成、摄取、流出和酯化的调节。3-羟基-3-甲基-戊二酰基辅酶A还原酶、角鲨烯单加氧酶和固醇调节元件结合蛋白2是胆固醇合成关键因子。尼曼-匹克C1型类似蛋白1、低密度脂蛋白受体和B族清道夫受体1是细胞摄取胆固醇的重要受体。三磷酸腺苷结合盒转运体A1、G1、G5/8和载脂蛋白A-I结合蛋白介导细胞内胆固醇流出。酰基辅酶A:胆固醇酰基转移酶(ACAT)能酯化细胞内游离胆固醇。本文主要综述以上对细胞内胆固醇水平平衡有重要调节作用的关键因子研究新进展, 以期细胞内胆固醇水平调节提供新的靶点和研究方向。

关键词 胆固醇稳态, 胆固醇生物合成, 胆固醇摄取, 胆固醇流出, 胆固醇酯化

中图分类号 R363

DOI: 10.16476/j.pibb.2021.0078

体内胆固醇具有许多重要的生理功能。细胞是胆固醇发挥生理功能的重要场所。细胞膜上胆固醇一方面能与鞘脂类和糖基磷脂酰肌醇蛋白结合形成脂筏, 在膜转运、信号转导和宿主-病原体相互作用的调节中发挥重要作用; 另一方面可以与膜上蛋白质相互作用, 维持或改变其构象^[1]。细胞内胆固醇能通过促进 *Hedgehog* 基因转录和共价修饰 *Hedgehog* 蛋白、*Smoothed* 蛋白, 确保胚胎发育^[2]。固醇转移蛋白能通过直接结合胆固醇调节胆固醇细胞内分布, 是细胞内调节胆固醇稳态的重要因子^[3]。

细胞内胆固醇水平受胆固醇生物合成、摄取、流出和酯化调节。胆固醇生物合成由乙酰辅酶A在20多种酶作用下完成。3-羟基-3-甲基-戊二酰基辅酶A还原酶(HMGCR)和角鲨烯单加氧酶(squalene monooxygenase, SQLE)是胆固醇合成的关键限速酶。食物中胆固醇由小肠上皮细胞刷状缘侧尼曼-匹克C1型类似蛋白1(Niemann-Pick type C1(NPC1)-like 1, NPC1L1)摄取, 并以乳糜微粒形式转运至肝脏。肝脏内胆固醇以极低密度脂

蛋白(VLDL)形式进入血液, 并在血液中转化为低密度脂蛋白(LDL)。外周细胞通过细胞膜上的低密度脂蛋白受体(low-density lipoprotein receptor, LDLR)将血液中LDL摄取进入细胞内。高密度脂蛋白(HDL)中胆固醇经B族清道夫受体1(scavenger receptor class B1, SR-B1)摄取进入肝脏细胞。细胞内游离胆固醇可在ATP结合转运体(ATP binding cassette transporter, ABC)介导下流出细胞, 并与乏脂apo A-I(lipid-poor or lipid free apo A-I)结合形成HDL, 最终转运至肝脏, 在此过程中载脂蛋白A-I结合蛋白(apolipoprotein A-I binding protein, AIBP)也发挥重要作用。细胞内游离胆固醇亦可通过酰基辅酶A:胆固醇酰基转移酶(acid coenzyme A: cholesterol acyltransferase, ACAT)酯化生成胆固醇酯, 储存在细胞质脂滴中。本文综述胆固醇的生理作用以及其生物合成、

* 国家自然科学基金(81770461)资助项目。

** 并列第一作者。

*** 通讯联系人。

Tel: 0734-8281853, E-mail: tangchaoke@qq.com

收稿日期: 2021-03-26, 接受日期: 2021-06-07

摄取、流出和酯化中关键分子调控细胞内胆固醇水平的研究新进展, 以期为胆固醇相关研究提供新的思路。

1 胆固醇的生理作用

胆固醇是一种环戊烷多氢菲衍生物, 是在18世纪胆石中发现并命名的一种具有脂类性质的物质。胆固醇一经发现便受到科研工作者的广泛关注。研究表明, 胆固醇广泛存在于动物体内, 脑和神经组织中含量最为丰富。胆固醇在动物体内具有许多重要的生理功能, 它参与细胞膜形成, 对细胞膜的稳定有不可或缺的作用; 能合成胆汁酸和维生素D, 调节体内脂质和钙磷代谢; 还是类固醇激素合成的原料, 类固醇激素在体内对维持生命、调节性功能、免疫调节以及机体发展起着重要的作用。

2 胆固醇生物合成调节

胆固醇生物合成是胆固醇缺乏时的主要来源, 这一过程涉及多种酶以及调节胆固醇合成的因子。体内几乎所有细胞均能合成胆固醇, 其中肝脏合成胆固醇占总合成胆固醇的50%。固醇调节元件结合蛋白2 (sterol regulatory element-binding protein 2, SREBP2)、HMGCR和SQLE是调节胆固醇合成的关键因子。

2.1 SREBP2调节

哺乳动物体内存在三个SREBPs亚型: SREBP1a、SREBP1c和SREBP2, 其中SREBP2是哺乳动物体内一种可选择性上调胆固醇合成酶相关基因表达的转录因子。SREBP2首先在内质网合成N端“碱性螺旋-环-螺旋-亮氨酸拉链”结构域和C端两次跨膜结构域的蛋白质前体, 并锚定在内质网膜上。SREBP2必须转移至高尔基体中进一步修饰才能发挥功能。内质网膜上的SREBP2与SREBP分裂激活蛋白 (SREBP-cleavage activating protein, SCAP) 结合。当内质网内胆固醇水平高于细胞总脂质水平5%时, SCAP结构中的固醇感受域 (sterol-sensing domain, SSD) 与胰岛素诱导基因 (insulin-induced gene, INSIG) 1蛋白相互作用, 将SREBP2固定在内质网膜上^[4]。当内质网中胆固醇水平低于细胞内总脂质水平5%时, SCAP则与INSIG1蛋白分离, 使SCAP-SREBP2复合物随即从内质网膜上分解并脱落。脱落后的分解产物经COPII囊泡转运至高尔基体。高尔基体中SREBP2

在1位点蛋白酶 (site 1 protease, S1P) 和2位点蛋白酶 (site 2 protease, S2P) 依次作用下, 转化为活化SREBP2, 即核SREBP2 (nSREBP2)。nSREBP2以同型二聚体形式进入核内, 并与靶基因HMGCR、SQLE等启动子中的固醇调节元件 (sterol regulatory element, SRE) 结合, 上调HMGCR和SQLE等基因的表达 (图1)。

在上述过程中, 25-羟基-固醇可通过直接结合INSIG1蛋白并促进INSIG1蛋白与SCAP结合, 抑制SREBP2激活, 其抑制作用较胆固醇更强。哺乳动物体内有两种INSIG蛋白, 即INSIG1蛋白和INSIG2蛋白。INSIG2蛋白不能与25-羟基-固醇结合, 不具有抑制SREBP2激活的功能。实验表明, 当SCAP蛋白发生Y298C、L315F或D433N突变时, SCAP与INSIG1蛋白结合作用减弱, 导致在细胞内胆固醇充足的情况下, SREBP2同样能激活。而在SACP-INSIG1蛋白解离受损的情况下, 即使内质网中胆固醇耗尽, 细胞内也仅有微量的活化SREBP2。以上证据表明SCAP和INSIG蛋白相互作用在胆固醇合成调节中有着十分重要的作用。INSIG1蛋白与SCAP结合不仅阻止SREBP2的激活, 同时防止其自身降解。当胆固醇水平降低时, INSIG1与SCAP分离并迅速降解, 促进SREBP2激活。活化后的SREBP2进入核内能促进INSIG1基因及胆固醇合成酶相关基因转录。随着内质网中胆固醇含量增加, SCAP与INSIG1结合作用逐渐增强, SREBP2激活随之减少。这一负反馈机制调节细胞内胆固醇合成的动态平衡。

三种E3泛素连接酶RNF139、RNF145和RNF5均能抑制SREBP2的激活。RNF145和RNF5可通过泛素化SCAP结构中COPII结合的环状结构域, 减少SREBP2向高尔基体转位^[5]。RNF139能够通过直接结合SREBP2-SCAP复合物, 抑制SREBP2从内质网膜上脱出。这些E3连接酶通过不同机制抑制SCAP-SREBP2从内质网向高尔基体转运, 最终抑制SREBP2激活。SREBP2从内质网脱离后, 能否转运至高尔基体对SREBP2激活同样至关重要。丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶AKT可促进COPII囊泡向高尔基体转运。高尔基体中存在的adipoQ受体3 (adipoQ receptor 3, PAQR3), 可同SCAP和SREBP2相互作用使SCAP-SREBP2复合物保留在高尔基体。研究表明, 一种高尔基体相关蛋白NBEAL1能通过促进PAQR3与SCAP相互作用促进SREBP2激活, 进而调节LDLR表达^[6]。热

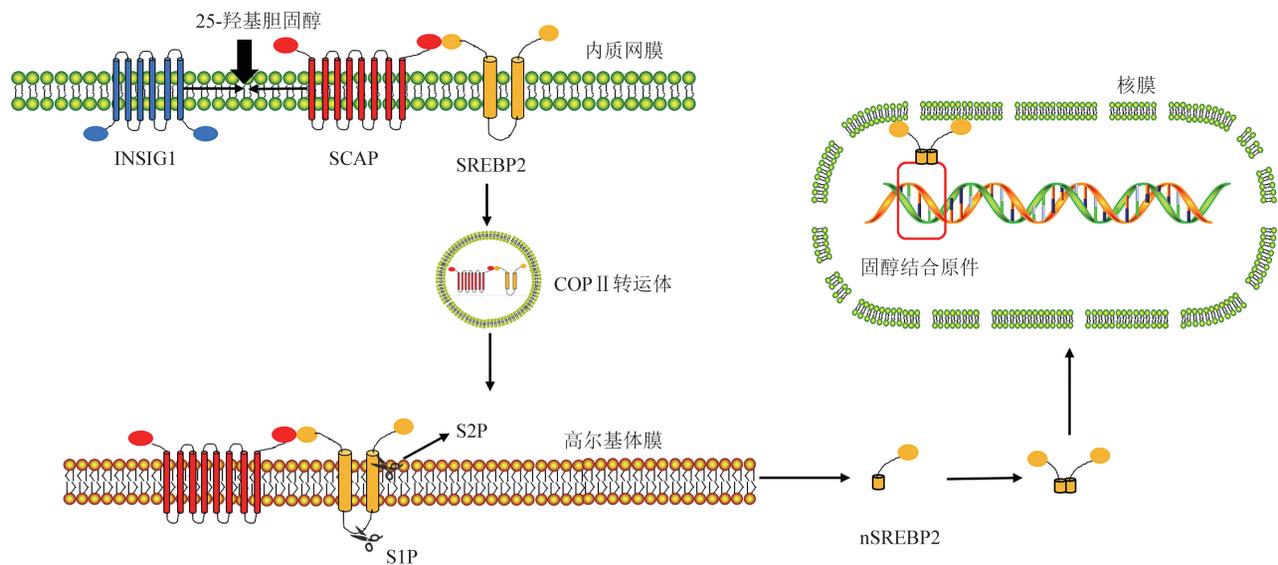


Fig. 1 SREBP2 activation pathway and its mechanism

图1 SREBP2活化途径及其作用机制

休克蛋白90 (HSP90) 能通过与SCAP-SREBP2复合物结合, 阻止其降解并促进复合物从内质网到高尔基体转运, 增加SREBP2的激活^[7]。

nSREBP2蛋白水平及其转录活性为SREBP2蛋白增加了另一层调节。mTOR复合物1 (mTOR complex1, mTORC1) 是nSREBP2蛋白形成的主要调节因子。mTORC1能通过磷酸化并阻止脂蛋白1 (lipin1) 进入细胞核和抑制胆固醇从溶酶体到内质网转运促进nSREBP2形成^[8]。相反, 碳水化合物反应元件结合蛋白 (carbohydrate response element-binding protein, ChREBP) 促进nSREBP2泛素化降解, 其机制尚未阐明。nSREBP2经糖原合成酶激酶3 (glycogen synthase kinase 3, GSK-3) 磷酸化后, 被Skp1-Cullin-F-box蛋白 (Skp1-Cullin-F-box protein, SCF) 泛素连接酶复合物中的FBW7蛋白靶向降解。nSREBP2转录活性受到翻译后修饰调节。组蛋白乙酰转移酶P300及环磷酸腺苷反应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CBP) 的结合蛋白可通过结合并乙酰化nSREBP2的N端, 增强nSREBP2转录活性, 因此抑制去乙酰酶1 (SIRT1) 的表达, 以增加nSREBP2的水平。在机体饥饿状态下, SIRT1被激活, 激活后的SIRT1可使nSREBP2去乙酰化并加速其降解, 使机体在饥饿状态下减少胆固醇生物合成^[9]。ERK可磷酸化nSREBP2使其活性增强, AMPK则可磷酸化nSREBP2使其活性下降,

SUMO-1可结合nSREBP2使其转录活性下降。

SREBP2作为胆固醇合成关键转录因子, 其基因表达受到多种因素调控。SREBP2基因中含有固醇调节元件, 该元件能与nSREBP2蛋白结合上调SREBP2表达。转录因子NF-Y和SP1能与nSREBP2协同上调SREBP2基因的表达。雌激素能结合SREBP2启动子中雌激素元件上调其表达^[10]。神经递质神经肽Y能通过SREBP2转位激活促进HMGCR表达^[11]。在机体饥饿状态下, FOXO3和SIRT6的表达增加, FOXO3能通过SREBP2基因相应元件结合募集SIRT6形成复合物, 下调SREBP2表达。

2.2 HMGCR调节

HMGCR是内质网膜上的一种糖蛋白, 由8次跨膜的N端疏水结构域和胞质内C端催化结构域组成, 是胆固醇生物合成的两种关键限速酶之一。HMGCR蛋白降解调节是影响胆固醇从头合成途径的关键因素。细胞内固醇水平升高, 特别是羊毛固醇和氧化固醇水平升高, 是HMGCR降解的主要诱因^[12]。INSIG蛋白和泛素化酶是HMGCR降解的关键因子。当细胞内羊毛固醇或氧化固醇水平升高时, INSIG1蛋白能通过与HMGCR的固醇感受域结合, 促进HMGCR泛素化。泛素化HMGCR从内质网膜上脱落, 通过内质网相关降解途径 (ER-associated degradation, ERAD) 降解。异戊烯转移酶UBIAD1能与INSIG1竞争性结合HMGCR, 抑

制HMGCR从内质网膜上脱出^[13-14]。在施奈德结晶状角膜营养不良(Schnyder crystalline corneal dystrophy)中, UBIAD1特异突变使其稳定保留在内质网中, 阻止HMGCR泛素化降解, 使眼角膜胆固醇生物合成增多^[14](表1)。INSIG2蛋白可募集E3连接酶, 促进HMGCR泛素化降解。禁食能提高小鼠肝脏中INSIG2的表达, 抑制SREBP2激活, HMGCR表达随之降低, 这一效应阻断了禁食状况下胆固醇的生物合成。

细胞中HMGCR以磷酸化和去磷酸化两种形式存在。磷酸化后HMGCR活性降低, 但对降解无影响。AMPK是HMGCR磷酸化的关键酶。阻断AMPK可通过抑制HMGCR磷酸化, 促进胆固醇合成。非酒精性脂肪肝中的miR-34a可通过抑制SIRT1促进AMPK去磷酸化, 进而使细胞内HMGCR活性增强, 胆固醇在非酒精性脂肪肝患者肝细胞中蓄积, 正反馈促进脂肪肝发展。

2.3 SQLE调节

SQLE是胆固醇生物合成的另一种关键限速酶, 其拓扑结构尚未阐明, 目前认为其N端前100个氨基酸和C端两个螺旋结构域是SQLE能锚定在内质网膜上的关键结构。SQLE不仅是胆固醇合成的关键限速酶之一, 而且是异戊二烯生物合成的关键酶。内质网中胆固醇水平高于细胞内总脂质水平5%时, SQLE蛋白N端前100个氨基酸构象发生改变, 形成一个两亲螺旋结构, 使SQLE从内质网膜上脱离, 继而在E2泛素结合酶(UBE2J2)和E3泛素连接酶(MARCH6)作用下降解^[15]。MARCH6还可作为转录因子直接抑制SREBP2基因转录来抑制SQLE的表达^[16]。SQLE和HMGCR转录合成均受nSREBP2调节, 但两者的降解依赖不同的E2泛素结合酶^[17]。这种特殊机制, 保证了胆固醇充足情况下, 减少胆固醇生成, 同时维持异戊二烯的生物合成。

3 胆固醇摄取调节

胆固醇摄取对维持胆固醇动态平衡具有重要作用。其中肠道NPC1L1、LDLR和清道夫受体SR-B1是胆固醇摄取的关键受体。

3.1 NPC1L1调节

NPC1L1是一个高度糖基化的13次跨膜蛋白, 机体内NPC1L1主要定位于肠细胞和肝脏胆管上皮细胞。其N端结构域能选择性结合胆固醇和氧化甾醇, 胞外第二个大环是胆固醇吸收抑制剂依折麦布

(Ezetimibe)作用位点。NPC1L1在细胞内胆固醇充足状态下主要定位于内吞循环囊泡(endocytic recycling compartment, ERC)中。在体内胆固醇水平降低时, NPC1L1转运至质膜表面, 通过网格蛋白介导的内吞作用摄取胆固醇。在细胞内胆固醇水平降低时, 肠道细胞内NPC1L1转运至肠道细胞刷状缘, 并于肠道中胆固醇、Flotillins蛋白和神经节苷脂结合形成一个特殊微域。微域中NPC1L1暴露蛋白质结构中YVNxxF内化序列。YVNxxF序列能通过NUMB(一种网格蛋白衔接蛋白, 能特异性识别并结合内化序列启动内化)结合促进该微域内化, 形成内吞囊泡, 内吞囊泡沿着肌动蛋白丝迁移形成内吞循环囊泡。

肌动蛋白结合蛋白1(LIMA1)可识别NPC1L1结构中QKR序列并促进NPC1L1转运至刷状缘, 该转运过程还需要小GTP酶CDC42、肌球蛋白Vb和微丝参与^[18-19]。CDC42可通过与GTP结合而激活, 然后活化的CDC42与NPC1L1结合, 促进微丝聚集。NPC1L1通过LIMA1与肌球蛋白Vb作用, 沿微丝返回肠细胞刷状缘, 这一过程可被Ezetimibe阻断(图2)。

肠道特异性敲除NUMB和LIMA1的小鼠表现为NPC1L1循环受损, 胆固醇吸收显著下降。NUMB的G595D突变和LIMA1的K306移码突变, 使NPC1L1从ERC向质膜转移减少, 表现为胆固醇的吸收和血浆LDL-C的显著降低。同时, NPC1L1蛋白R1325X突变导致NPC1L1的内吞作用减弱, 其引起血浆LDL-C水平降低的作用同NUMB和LIMA1的突变类似。由于LDL-C水平与心血管系统疾病的风险呈正相关, 以上3种突变均可降低心血管系统患病风险。

细胞内NPC1L1合成主要受SREBP2调节。NPC1L1基因中含有多个固醇调节元件。nSREBP2可结合基因中固醇调节元件上调基因的表达。除了nSREBP2可调节NPC1L1表达外, 肝细胞核受体4 α (HNF4 α)能增强nSREBP2对NPC1L1基因的上调作用。在人肝源性HeG2细胞中, PPAR α -RXR α 核受体复合物能上调NPC1L1的转录。转录共抑制因子SHP可通过增强餐后FGF19信号通路, 抑制小鼠肠道细胞中SREBP2上调的NPC1L1转录^[20]。选择性Ah受体调节剂通过抑制SREBP2转录来减弱NPC1L1表达和肠道胆固醇的吸收^[21]。禁食可下调NPC1L1的mRNA及蛋白质表达。肝X受体(LXRs)激活和Sortilin蛋白降解均能抑制

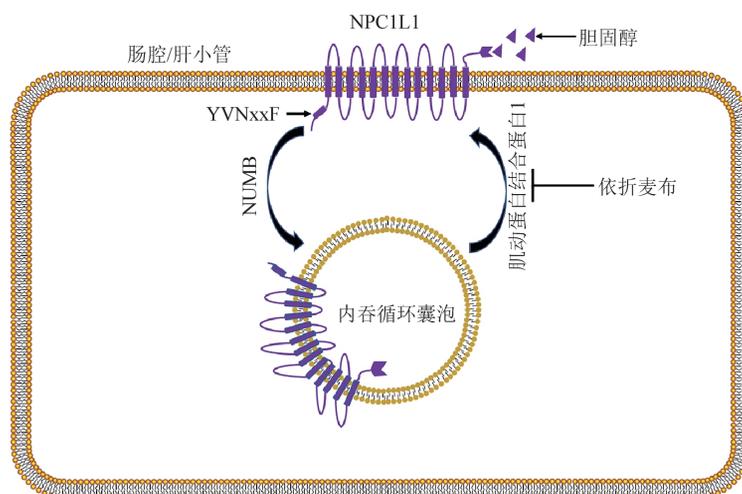


Fig. 2 NPC1L1 mediates cholesterol absorption pathway

图2 NPC1L1介导胆固醇吸收途径

NPC1L1表达,其机制尚未阐明^[22]。NPC1L1具体降解机制目前尚未阐明,但有研究指出溶酶体和泛素蛋白酶体是参与NPC1L1降解的重要因素^[23]。

3.2 LDLR调节

LDLR是外周细胞从循环中摄取胆固醇的主要受体,约75%的循环胆固醇由LDLR内吞除去^[24]。LDLR是一个多结构域单次跨膜蛋白,其胞外段有一个apo B/apo E结合区域,一个表皮生长因子(EGF)前体同源结构域,一个O-连接的富含低聚糖的结构域;胞内段有一个相对较短的C端尾部,包含高度保守的NPxY内吞序列。LDLR首先合成为一个120 ku前体,在分泌转运途径中糖基化,最终转变为160 ku的成熟蛋白并定位在质膜上。LDLR可通过细胞外配体结合域募集循环中的LDL。随着LDL在配体结合域增多,LDLR胞质内侧NPxY内化序列暴露并结合常染色体隐性高胆固醇血症(autosomal recessive hypercholesterolemia, ARH)衔接蛋白,募集DAB2、网格蛋白和网格蛋白受体AP2形成内吞囊泡进入细胞内。内吞囊泡在酸性核内体中,LDLR结构发生变化与LDL分离。脱落的LDLR可在COMMD-CCDC22-CCDC93核苷酸循环复合体作用下返回细胞膜^[25],或与PCSK9结合后转运至溶酶体降解^[26]。LDLR还可在E3连接酶LDLR诱导降解因子(IDOL)作用下泛素化,随即从细胞膜上脱落并转运至溶酶体降解。LDLR功能受损或低表达可使脂质在循环中蓄积,导致家族性高胆固醇血症^[27](表1)。LDL携

带胆固醇进入细胞后,在溶酶体酸性脂肪酶作用下形成游离胆固醇。溶酶体中的游离胆固醇可通过NPC1(Niemann-Pick type C1)、NPC2(Niemann-Pick type C2)和溶酶体相关糖蛋白LAMP2转运至细胞质。细胞质中的游离胆固醇通过溶酶体-过氧化物酶体-内质网膜接触方式转移至内质网中^[28-29]。NPC1和NPC2突变导致溶酶体内脂质蓄积称为尼曼-匹克病(Niemann-Pick disease, NPD)^[30](表1)。

LDLR基因转录及蛋白质合成主要受SREBP2调节。LDLR降解是影响外周细胞胆固醇摄取的主要因素。LDLR降解受PCSK9和IDOL调控。IDOL是一种E3泛素连接酶,它能识别LDLR上仅靠NPxY内吞序列上游的一个残基,并通过泛素化NPxY下游的两个残基促进LDLR降解。PCSK9则可通过中段催化结构域直接与细胞内LDLR的EGF-A重复片段结合,并通过ARH途径内化运输至核内体中。在核内体酸性条件下,LDLR结构发生变化进一步增强与PCSK9的结合,最终运输至溶酶体中降解。

SREBP2能同时上调LDLR和PCSK9转录。当内质网中胆固醇水平低于细胞内总脂质水平5%时,SREBP2激活增多,上调LDLR和PCSK9表达,总体效应将循环中胆固醇摄取进细胞。甲状腺激素可通过直接与LDLR基因启动子结合促进其表达。肝脏转录激活因子HNF1 α 可通过上调PCSK9表达促进LDLR降解,减少细胞对胆固醇的摄取。

LXRs通过上调IDOL表达降低LDLR水平, 限制肝脏对LDL的摄取。内质网中胆固醇水平高于5%, 可激活LXR/IDOL/LDLR轴, LDLR降解, 降低胆固醇摄取^[24]。LDLR表达与降解之间平衡机制目前尚未阐明。

3.3 SR-B1介导高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 摄取

SR-B1是一种膜蛋白受体, 包含N端膜内结构域和跨膜结构域、中间胞外结构域, 以及C端膜内结构域和跨膜结构域。SR-B1整个细胞外结构域具有多个同源性序列、多个半胱氨酸和糖基化位点。SR-B1是B类清道夫受体家族成员, 在全身细胞均有表达, 主要在肝脏、肾上腺和卵巢等类固醇激素合成细胞中表达。SR-B1是介导胆固醇逆向转运(RCT)中HDL-C摄取的主要受体。SR-B1介导HDL中胆固醇摄取分子机制目前尚未阐明, 但可将过程分为两个步骤: a. 血浆中HDL与细胞膜上SR-B1胞外结构域特异性结合; b. HDL中胆固醇经SR-B1选择性摄取进入细胞。进入类固醇激素合成细胞中的胆固醇可在细胞内生成类固醇激素, 参与体内多种生理过程。肝脏摄取的胆固醇可在肝细胞内合成胆汁排出体外或继续以VLDL形式进入循环。

SR-B1基因转录调节是调节SR-B1蛋白合成及HDL-C摄取的主要因素。SREBP1上调SR-B1表达, 是细胞内固醇水平变化调节SR-B1生成的主要调节方式。LXR α 及LXR β 同样能促进细胞内SR-B1 mRNA及蛋白质合成。核受体DAX-1可通过与SR-B1启动子结合, 抑制SR-B1基因转录和蛋白质合成。

4 胆固醇流出调节

尽管体内所有细胞均能合成胆固醇, 但大多数细胞无法分解胆固醇, 需要将多余游离胆固醇排出细胞, 或将其转化为胆固醇酯储存在细胞脂滴中。细胞膜上AIBP及4种ATP结合转运蛋白(ABCA1、ABCG1、ABCG5、ABCG8)能特异性介导细胞胆固醇流出。

4.1 ABCA1介导胆固醇流出机制

ABCA1是全身细胞广泛表达的细胞膜转运体蛋白, 包含2个跨膜结构域、2个核苷酸结合结构域、1个调节结构域和2个胞外结构域。ABCA1是介导细胞内胆固醇流出的关键膜转运蛋白, 其主要功能是将细胞内多余游离胆固醇转运至循环乏脂的

apo A-I中, 形成新生HDL。新生HDL在卵磷脂-胆固醇酰基转移酶(LCAT)作用下形成成熟HDL, 并继续接收ABCG1介导流出的游离胆固醇。HDL能将外周细胞中多余的胆固醇运输至肝脏, 经SR-B1摄取进入肝细胞, 完成胆固醇逆向转运。ABCA1表达减少或突变导致细胞内游离胆固醇流出障碍, 引起丹吉尔病^[31](表1)。

ABCA1转运胆固醇的机制目前还存在争议。过去研究认为, ABCA1介导胆固醇流出主要有3种模型, 即通道转运、蘑菇状突起和胞吞-胞吐模型^[32]。在新近研究中提出了几种新的假说。一种假说认为, ABCA1首先将细胞内游离胆固醇转运至胞外, ABCA1胞膜外侧结构可通过直接结合apo A-I, 将转运至胞外的游离胆固醇直接传递到apo A-I上形成新生HDL。另一种假说认为, 胞外ABCA1结构可形成一个突出于细胞表面的活性微域, apo A-I可与微型结构域结合而固定在细胞膜上, 并启动脂质双分子层的微溶解, 导致细胞内的胆固醇和磷脂排出并与apo A-I结合。除了这两种外, 还有假说认为, ABCA1和apo A-I可通过网格蛋白内吞进细胞内, apo A-I可直接通过ABCA1接收NPC2中胆固醇, 并以酯化颗粒形式分泌出细胞, ABCA1则可返回细胞膜。最新研究表明, ABCA1 C端的特殊结构使ABCA1不仅介导胆固醇流出至apo A-I生成HDL, 还能直接将胆固醇从质膜胞质侧翻转至胞外侧, 造成胆固醇在细胞膜表面的不对称分布, 但其机制尚未阐明^[33]。

ABCA1表达受多种因素影响。LXRs和维甲酸X受体(retinoid X receptor, RXR)能上调ABCA1转录。巨噬细胞中, AMPK能促进LXR α -ABCA1途径胆固醇流出。一种长链非编码RNA(lnc RNA) MeXis能与LXR作用来促进小鼠ABCA1的转录^[34]。最近研究表明, ABCA1是肝癌和结肠癌细胞中主要肿瘤抑制因子P53的靶点。P53能通过激活ABCA1, 促进胆固醇从细胞质转移到内质网来抑制SREBP2激活途径, 从而抑制甲羟戊酸途径和肝肿瘤的发生^[35]。miR-33和miR-34a能抑制ABCA1的表达^[36]。我们小组研究发现, miR-19b和miR-33能通过靶向沉默ABCA1, 降低ABCA1表达; IL-8可通过上调miR-183抑制ABCA1表达^[37], IL-5则通过抑制miR-211表达上调ABCA1表达^[38]。热休克蛋白27(HSP27)可通过P13K/PKC ζ /SP1途径上调ABCA1表达。热休克蛋白70(HSP70)可激活JNK/ELK-1抑制ABCA1表达。

lncRNA PAC3 可通过 miR-140-5p/RFX7/ABCA1 通路上调 ABCA1 表达, 抑制动脉粥样硬化 (AS) 发生发展^[39]。

ABCA1 必须在细胞膜上才能发挥功能。新合成的 ABCA1 在内质网修饰、经 COPII 囊泡转运至高尔基体加工, 并经 TGN (trans Golgi network) 分泌囊泡转运至质膜发挥功能。SNAREs (soluble NSF attachment protein receptors) 和 RABs (targeting GTPase) 是修饰过程中两种特异性调控蛋白, SNAREs 保证囊泡特异性识别, RABs 可调节囊泡运输^[40]。

ABCA1 主要通过溶酶体、泛素化和钙蛋白酶降解。钙蛋白酶能通过直接结合 ABCA1 引起 ABCA1 的水解。但 ABCA1 通过溶酶体和泛素化降解的机制尚未阐明。氧化低密度脂蛋白 (ox-LDL) 诱导巨噬细胞高表达的 Sortilin 蛋白, 能够通过直接结合 ABCA1 引起 ABCA1 经溶酶体降解, 减少巨噬细胞中胆固醇流出, 加速 AS 斑块的形成^[41-42]。这为 ABCA1 溶酶体降解提供了一种可能机制。

4.2 ABCG1介导胆固醇流出机制

ABCG1 是许多细胞 (除了肝脏细胞和肠上皮细胞) 中高表达的半转运体蛋白。ABCG1 必须与另一个 ABCG1 或 ABCG4 形成二聚体才能发挥功能。其主要功能是将细胞内游离胆固醇转运至 HDL、LDL、白蛋白甲基- β -环糊精和脂质体中, 但不能转运至乏脂的 apo A-I 中。除了胆固醇, 氧化固醇、25-羟基胆固醇和胆碱磷脂也是 ABCG1 的

转运底物。目前 ABCG1 介导胆固醇转移的机制尚未阐明。ABCG1 在细胞膜、分泌途径和内吞途径中均有分布。早期核内体和循环核内体中 ABCG1 可将内质网中游离胆固醇转移到核内体中, 核内体携带游离胆固醇转移至细胞膜并与细胞膜融合, 释放游离胆固醇。细胞膜上 ABCG1 定位于富含胆固醇和鞘磷脂的微域, 与 Flotilin1 蛋白和肌动蛋白相互作用, 促进膜上游离胆固醇与细胞外接受体结合。

ABCG1 基因对 LXR 和 RXR 异二聚体具有多个反应元件。ABCG1 表达受 miR-10b 和 miR34a 抑制^[36]。AMPK 可通过激活 ERK 通路提高 ABCG1 mRNA 稳定性, 促进 ABCG1 表达。最近发现, 卵巢癌细胞来源的透明质酸可以上调 ABCG1 的表达, 促进肿瘤相关巨噬细胞胞质胆固醇的流出, 抑制巨噬细胞的抗肿瘤功能^[43]。这一发现证明胆固醇流出在癌症发展过程中的新功能。

4.3 ABCG5/8介导胆固醇流出机制

ABCG5 和 ABCG8 是仅在肝细胞和肠道上皮细胞中表达的半转运体蛋白, 它们以异二聚体形式介导细胞内胆固醇和植物固醇流出至胆管和肠腔中。ABCG5 和 ABCG8 的单突变或双突变导致谷固醇血症^[44] (表 1)。ABCG5 和 ABCG8 转运胆固醇的机制目前尚未阐明。已有研究表明, ABCG5 和 ABCG8 可通过增加胆固醇水溶性, 使胆固醇易于与胆盐-磷脂-胆碱胶团结合, 促进胆管细胞游离胆固醇流出。

Table 1 Diseases caused by mutations in genes related to cholesterol metabolism pathway

表 1 胆固醇代谢相关基因突变引起的疾病

疾病	机制	症状	突变基因	参考文献
施奈德结晶状角膜营养不良	HMGCR 降解受阻	角膜胆固醇蓄积	UBIAD1	[14]
家族性高胆固醇血症	LDLR 摄取 LDL 障碍	低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 在循环中蓄积, 早发冠心病	LDLR	[27]
尼曼-匹克病	溶酶体内胆固醇蓄积	神经变性, 肝脾肿大	NPC1/ NPC2	[30]
丹吉尔病	ABCA1 介导胆固醇流出障碍	细胞内胆固醇蓄积	ABCA1	[31]
谷固醇血症	ABCG5/ABCG8 介导固醇流出障碍	血液和组织中谷固醇增多	ABCG5/ ABCG8	[44]

ABCG5 和 ABCG8 基因头对头的位于 DNA 链上, 共享一个基因间区域, 其间的启动子可同时启动两个基因复制。基因间区域有 LRH1、HFN4 α 、GATA 结合蛋白、FOXO1 和 NF- κ B 的结合位点。

LXRs 是 ABCG5 和 ABCG8 的正性调节因子。法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 激动剂和胆汁酸可通过结合 FXR 反应元件引起肝细胞 ABCG5 和 ABCG8 的表达。

4.4 AIBP介导的胆固醇流出

AIBP是一种分泌蛋白,最初于筛选apo A-I相关蛋白质时发现。apo A-I是接收细胞内流出胆固醇的关键载脂蛋白。研究表明,AIBP能通过促进胆固醇流出减少泡沫细胞形成及炎症反应。脂筏是一种质膜上动态游离的有序结构域,为炎性受体的组装和信号传递提供一个平台。AIBP通过结构中第115~123位氨基酸稳定ABCA1与apo A-I的结合,使ABCA1蛋白免于Csn2诱导的泛素化和蛋白酶体降解,而不影响ABCA1 mRNA水平^[45]。AIBP通过结合HDL和apo A-I,增强HDL和apo A-I与ABCA1结合,促进细胞内及脂筏上胆固醇流出至HDL和apo A-I,减少泡沫细胞形成及炎症反应^[45-46]。

5 胆固醇酯化调节

胆固醇酯化是防止细胞内游离胆固醇在细胞内聚集的另一种方式。ACATs可通过胆固醇酯化调节胆固醇的储存或分泌,维持游离胆固醇和胆固醇酯之间的平衡。哺乳动物体内存在两种ACAT同工酶,均为膜蛋白,ACAT1有9个跨膜片段,ACAT2有2~5个跨膜片段。ACAT1结构中第1~140个氨基酸位于内质网胞质侧,介导两个ACAT1同源二聚体形成四聚体活化形态。ACAT1第460位置保守的组氨酸残基是其活性位点。ACAT2 C端第434位置的组氨酸残基是其关键的活性位点。ACAT2活化结构目前尚未阐明。

5.1 ACAT1的作用机制

ACAT1在全身细胞中广泛表达,但在巨噬细胞、上皮细胞和类固醇激素产生细胞表达量明显高于其他细胞。ACAT1与许多疾病相关。实验表明,ACAT1在AS斑块内的巨噬细胞中高表达,但目前ACAT1在AS中作用机制尚未阐明。抑制ACAT1表达可改善阿尔茨海默病小鼠的淀粉样变性,并阻止胰腺癌和前列腺癌的发展^[47]。抑制CD8⁺T细胞ACAT1表达可增强细胞膜胆固醇水平,增强T细胞抗肿瘤活性^[48]。

胆固醇是ACAT1的变构激活剂,胆固醇可通过直接结合ACAT1使其活化,激活的ACAT1可酯化细胞内游离胆固醇并储存在脂滴之中。这种正反馈作用可快速调节细胞内游离胆固醇含量。ACAT1基因有两个启动子P1和P7,由P1和P7驱动的两个转录本通过反式剪接形成成熟的ACAT1 mRNA。在两个启动子中均未发现SREBP2和

LXRs的结合位点。有研究发现,P1启动子能被干扰素、全反式维甲酸、地塞米松、肿瘤坏死因子和胰岛素激活。

5.2 ACAT2的作用机制

ACAT2主要在肠上皮细胞中表达,在肝脏中也有微量表达。ACAT2介导胆固醇酯化可增强肠道上皮细胞对胆固醇的吸收。全身性敲除ACAT2可显著降低胆固醇吸收,并延缓高脂血症小鼠的AS。ACAT2缺失可特异性提高ABCA1表达,且该作用不受细胞内胆固醇水平影响。ABCA1促进细胞内胆固醇流出,这一机制能部分平衡ACAT2缺失后的血液胆固醇水平,为AS提供了一个潜在靶点。

ACAT2可被胆固醇激活,继而催化含有3 β -羟基的固醇或固醇类似物酯化。与ACAT1相比,ACAT2对25-羟基胆固醇和胆汁酸衍生物的酯化作用更强。ACAT2这一特性,连同NPC1L1对胆固醇的高选择性,以及ABCG5和ABCG8对谷固醇等的选择性外排,有效保证肠道上皮细胞对胆固醇的高效吸收。

HNF1 α 、HNF4 α 、CDX2能促进肝脏和肠道细胞中ACAT2转录。在细胞游离胆固醇水平较低时,ACAT2蛋白质结构中高度保守的Cys277残基上可发生泛素化,促进蛋白质降解^[49]。细胞内游离胆固醇增高可诱导活性氧(ROS)氧化Cys277,增强ACAT2的稳定性和胆固醇酯形成。

6 小结与展望

细胞内胆固醇水平受到胆固醇生物合成、摄取、流出和酯化的动态调节。内质网是胆固醇生物合成和酯化的主要场所。在正常情况下,内质网中胆固醇含量仅占内质网总脂质的3%。内质网可在合成和接收外来游离胆固醇的同时,通过囊泡转运或非囊泡转运方式将游离胆固醇转运至核内体、高尔基体、线粒体和细胞膜。这一动态过程持续存在,并通过SCAP结构中的固醇感受域调节内质网胆固醇水平,维持细胞中胆固醇稳态。在全身水平,多余游离胆固醇从外周细胞流出至血液,血液中胆固醇经LDLR、SR-B1等进入肝细胞,维持全身胆固醇稳态。胆固醇稳态不仅与心血管系统疾病密切相关,而且与阿尔茨海默病和癌症也有关联。目前对体内胆固醇水平调节相关的许多调节因子,如SCAP-SREBP2复合体、INSIG蛋白、SQLE等的研究均取得了显著成果。在此基础上研究调节体

内胆固醇水平的药物, 如他汀类药物、Ezetimibe 以及一些中药提取药物等。这些药物虽然能有效降低患者体内脂质, 但并未降低心血管疾病发生风险。胆固醇代谢相关的一些问题目前仍未阐明。胆固醇在脑组织中的代谢方式有待研究。ABCA1 作为胆固醇逆转运的重要转运蛋白, 在基础研究方面已有突破, 但在临床方面进展缓慢。进一步探索体内胆固醇平衡的调节因素是今后研究的重要方向。

参 考 文 献

- [1] Sezgin E, Levental I, Mayor S, *et al.* The mystery of membrane organization: composition, regulation and roles of lipid rafts. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, **18**(6): 361-374
- [2] Johnson K A, Radhakrishnan A. The use of anthrolysin O and ostreolysin A to study cholesterol in cell membranes. *Methods Enzymol*, 2021, **649**:543-566
- [3] Luo J, Jiang L Y, Yang H, *et al.* Intracellular cholesterol transport by sterol transfer proteins at membrane contact sites. *Trends Biochem Sci*, 2019, **44**(3): 273-292
- [4] 唐尚书, 张敏, 唐朝克. Scap-Insig-2-25HC 复合物与细胞内胆固醇水平的调控. *生物化学与生物物理进展*. 2021, **48**(3): 344-346
Tang S S, Zhang M, Tang C K. *Prog Biochem Biophys*, 2021, **48**(3): 344-346
- [5] 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 Biol Chem*, 2020, **295**(12): 3918-3928
- [6] Bindesboll C, Aas A, Ogmundsdottir M H, *et al.* NBEAL1 controls SREBP2 processing and cholesterol metabolism and is a susceptibility locus for coronary artery disease. *Sci Rep*, 2020, **10**(1): 4528
- [7] Kuan Y C, Hashidume T, Shibata T, *et al.* Heat shock protein 90 modulates lipid homeostasis by regulating the stability and function of sterol regulatory element-binding protein (SREBP) and SREBP cleavage-activating protein. *J Biol Chem*, 2017, **292**(7): 3016-3028
- [8] 肖丽霞, 柯瑞琼, 王瑒, 等. 基于 SREBP-2/Lipin1 轴调控的线粒体途径探讨糖尿病周围神经病变的发生机制. *安徽医科大学学报*, 2021, **56**(1): 87-91
Xiao L X, Ke R Q, Wang Y, *et al.* *Acta Universitatis Medicinalis Anhui*, 2021, **56**(1): 87-91
- [9] Giandomenico V, Simonsson M, Grönroos E, *et al.* Coactivator-dependent acetylation stabilizes members of the SREBP family of transcription factors. *Mol Cell Biol*, 2003, **23**(7): 2587-2599
- [10] Meng Y, Zong L. Estrogen stimulates SREBP2 expression in hepatic cell lines *via* an estrogen response element in the SREBP2 promoter. *Cell Mol Biol Lett*, 2019, **24**:65
- [11] Chen F, Zhou Y, Yang K, *et al.* NPY stimulates cholesterol synthesis acutely by activating the SREBP2-HMGCR pathway through the Y1 and Y5 receptors in murine hepatocytes. *Life Sci*, 2020, **262**:118478
- [12] Chen L, Ma M Y, Sun M, *et al.* Endogenous sterol intermediates of the mevalonate pathway regulate HMGCR degradation and SREBP-2 processing. *J Lipid Res*, 2019, **60**(10): 1765-1775
- [13] Jiang S Y, Tang J J, Xiao X, *et al.* Schnyder corneal dystrophy-associated UBIAD1 mutations cause corneal cholesterol accumulation by stabilizing HMG-CoA reductase. *PLoS Genetics*, 2019, **15**(7): e1008289
- [14] Jo Y, Kim S S, Garland K, *et al.* Enhanced ER-associated degradation of HMG CoA reductase causes embryonic lethality associated with Ubiad1 deficiency. *Elife*, 2020, **9**:e54841
- [15] Chua N K, Howe V, Jatana N, *et al.* A conserved degron containing an amphipathic helix regulates the cholesterol-mediated turnover of human squalene monooxygenase, a rate-limiting enzyme in cholesterol synthesis. *J Biol Chem*, 2017, **292**(49): 19959-19973
- [16] 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. *Cell Rep*, 2020, **32**(5): 107944
- [17] Tan J M E, Cook E C L, Van Den Berg M, *et al.* Differential use of E2 ubiquitin conjugating enzymes for regulated degradation of the rate-limiting enzymes HMGCR and SQLE in cholesterol biosynthesis. *Atherosclerosis*, 2019, **281**:137-142
- [18] Zhang Y Y, Fu Z Y, Wei J, *et al.* A LIMA1 variant promotes low plasma LDL cholesterol and decreases intestinal cholesterol absorption. *Science*, 2018, **360**(6393): 1087-1092
- [19] 宋保亮, 马依彤. LIMA1 基因变异引起小肠胆固醇吸收下降和血液中低 LDL-C. *中国科学基金*. 2018, **32**(6): 583-588
Song B L, Ma Y T. *Bulletin of National Natural Science Foundation of China*, 2018, **32**(6): 583-588
- [20] Kim Y C, Byun S, Seok S, *et al.* Small heterodimer partner and fibroblast growth factor 19 inhibit expression of NPC1L1 in mouse intestine and cholesterol absorption. *Gastroenterology*, 2019, **156**(4): 1052-1065
- [21] Muku G E, Kusnadi A, Kuzu G, *et al.* Selective Ah receptor modulators attenuate NPC1L1-mediated cholesterol uptake through repression of SREBP-2 transcriptional activity. *Lab Invest*, 2020, **100**(2): 250-264
- [22] Pang J, Xu H, Wang X, *et al.* Resveratrol enhances trans-intestinal cholesterol excretion through selective activation of intestinal liver X receptor alpha. *Biochem Pharmacol*, 2021, **186**:114481
- [23] Malhotra P, Soni V, Yamanashi Y, *et al.* Mechanisms of Niemann-Pick type C1 Like 1 protein degradation in intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, **316**(4): C559-C566
- [24] Yang H X, Zhang M, Long S Y, *et al.* Cholesterol in LDL receptor recycling and degradation. *Clin Chim Acta*, 2020, **500**:81-86
- [25] Fedoseienko A, Wijers M, Wolters J C, *et al.* The COMMD family regulates plasma LDL levels and attenuates atherosclerosis through stabilizing the CCC complex in endosomal LDLR trafficking. *Circ Res*, 2018, **122**(12): 1648-1660

- [26] Hwang J T, Choi E, Choi H K, *et al.* The cholesterol-lowering effect of capsella bursa-pastoris is mediated via SREBP2 and HNF-1 α -regulated PCSK9 inhibition in obese mice and HepG2 cells. *Foods*, 2021, **10**(2):408
- [27] Chemello K, García-Nafria J, Gallo A, *et al.* Lipoprotein metabolism in familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res*, 2021, **62**:100062
- [28] Xiao J, Luo J, Hu A, *et al.* Cholesterol transport through the peroxisome-ER membrane contacts tethered by PI(4,5)P(2) and extended synaptotagmins. *Sci China Life Sci*, 2019, **62**(9): 1117-1135
- [29] Yang H. Extended synaptotagmins, peroxisome-endoplasmic reticulum contact and cholesterol transport. *Sci China Life Sci*, 2019, **62**(9): 1266-1269
- [30] Tseng W C, Johnson Escaruriza A J, Tsai-Morris C H, *et al.* The role of Niemann-Pick type C2 in zebrafish embryonic development. *Development*, 2021, **148**(7):dev194258
- [31] Subramaniam K, Babu L A, Shah N. A case of premature and recurrent myocardial infarction associated with ABCA1 gene mutation. *J Postgrad Med*, 2021, **67**(1): 29-32
- [32] 王斯琦, 张敏, 陈凌燕, 等. ABCA1 结构对胆固醇流出的影响. *生物化学与生物物理进展*, 2017, **44**(9):806-808
Wang S Q, Zhang M, Chen L Y, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2017, **44**(9): 806-808
- [33] Okamoto Y, Tomioka M, Ogasawara F, *et al.* C-terminal of ABCA1 separately regulates cholesterol floppase activity and cholesterol efflux activity. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2020, **84**(4): 764-773
- [34] Sallam T, Jones M, Thomas B J, *et al.* Transcriptional regulation of macrophage cholesterol efflux and atherogenesis by a long noncoding RNA. *Nat Med*, 2018, **24**(3): 304-312
- [35] Moon S H, Huang C H, Houlihan S L, *et al.* p53 represses the mevalonate pathway to mediate tumor suppression. *Cell*, 2019, **176**(3): 564-580.e519
- [36] Xu Y, Xu Y, Zhu Y, *et al.* Macrophage miR-34a is a key regulator of cholesterol efflux and atherosclerosis. *Mol Therapy*, 2020, **28**(1): 202-216
- [37] Tang X E, Li H, Chen L Y, *et al.* IL-8 negatively regulates ABCA1 expression and cholesterol efflux via upregulating miR-183 in THP-1 macrophage-derived foam cells. *Cytokine*, 2019, **122**:154385
- [38] Chen K, Zhao Z, Wang G, *et al.* Interleukin-5 promotes ATP-binding cassette transporter A1 expression through miR-211/JAK2/STAT3 pathways in THP-1-derived macrophages. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2020, **52**(8): 832-841
- [39] Zhao Z W, Zhang M, Liao L X, *et al.* Long non-coding RNA PCA3 inhibits lipid accumulation and atherosclerosis through the miR-140-5p/RFX7/ABCA1 axis. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2021, **1866**(5): 158904
- [40] 唐艳艳, 陈五军, 路倩, 等. ABCA1 的胞内运输及功能研究新进展. *生物化学与生物物理进展*, 2013, **40**(6): 510-519
Tang Y Y, Chen W J, Lu Q, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2013, **40**(6): 510-519
- [41] Lü Y, Yang J, Gao A, *et al.* Sortilin promotes macrophage cholesterol accumulation and aortic atherosclerosis through lysosomal degradation of ATP-binding cassette transporter A1 protein. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2019, **51**(5): 471-483
- [42] 钟丽园, 张明鑫, 吕运成, 等. Sortilin 调控 ABCA1 蛋白水平影响荷脂巨噬细胞内脂质流出. *中国临床解剖学杂志*. 2020, **38**(5): 568-573
Zhong L Y, Zhang M X, Lü Y C, *et al.* *Chinese Journal of Clinical Anatomy*, 2020, **38**(5): 568-573
- [43] Goossens P, Rodriguez-Vita J, Etzerodt A, *et al.* Membrane cholesterol efflux drives tumor-associated macrophage reprogramming and tumor progression. *Cell Metab*, 2019, **29**(6): 1376-1389.e4
- [44] Fong V, Patel S B. Recent advances in ABCG5 and ABCG8 variants. *Curr Opin Lipidol*, 2021, **32**(2): 117-122
- [45] Zhang M, Li L, Xie W, *et al.* Apolipoprotein A-1 binding protein promotes macrophage cholesterol efflux by facilitating apolipoprotein A-1 binding to ABCA1 and preventing ABCA1 degradation. *Atherosclerosis*, 2016, **248**:149-159
- [46] Choi S H, Wallace A M, Schneider D A, *et al.* AIBP augments cholesterol efflux from alveolar macrophages to surfactant and reduces acute lung inflammation. *JCI Insight*, 2018, **3**(16): e120519
- [47] Qian H, Zhao X, Yan R, *et al.* Structural basis for catalysis and substrate specificity of human ACAT1. *Nature*, 2020, **581**(7808): 333-338
- [48] Zhao L, Li J, Liu Y, *et al.* Cholesterol esterification enzyme inhibition enhances antitumor effects of human chimeric antigen receptors modified T cells. *J Immunother*, 2018, **41**(2): 45-52
- [49] Wang Y J, Bian Y, Luo J, *et al.* Cholesterol and fatty acids regulate cysteine ubiquitylation of ACAT2 through competitive oxidation. *Nat Cell Biol*, 2017, **19**(7): 808-819

Regulation Mechanism of Intracellular Cholesterol Level*

ZHANG Qiang^{1)**}, XU Can^{1,2)**}, TANG Chao-Ke^{1)***}

¹⁾*Institute of Cardiovascular Disease, Key Laboratory for Arteriosclerosis of Hunan Province, Hunan International Scientific and Technological Cooperation Base of Arteriosclerotic Disease, Medical Instrument and Equipment Technology Laboratory of Hengyang Medical College, Hunan Province Cooperative Innovation Center for Molecular Target New Drug Study, Hengyang Medical College, University of South China, Hengyang 421001, China;*

²⁾*Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang 421001, China)*

Abstract The balance of intracellular cholesterol level is important for the physiological function of cells. Disrupted the dynamic balance of intracellular cholesterol level not only significantly increases the risk of cardiovascular diseases, but also is associated with many metabolic diseases. Intracellular cholesterol level is mainly regulated by cholesterol biosynthesis, uptake, efflux and esterification. 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase (HMGCR), squalene monooxygenase (SQLE) and sterol regulatory element binding protein 2 (SREBP2) are key factors in cholesterol synthesis. Niemann-Pick type C1-like 1 (NPC1L1), low density lipoprotein receptor (LDLR) and scavenger receptor class B1 (SR-B1) are important receptors for cholesterol uptake. ATP binding cassette transporter (ABC) ABCA1, ABCG1, ABCG5/8 and apolipoprotein A-1 binding protein (AIBP) mediate intracellular cholesterol efflux. Acyl coenzyme A:cholesterol acyltransferase (ACAT) can esterify intracellular free cholesterol. This article mainly reviews the latest research progress of the key factors that play an important role in the regulation of intracellular cholesterol level, in order to provide new targets and research directions for the regulation of intracellular cholesterol level.

Key words cholesterol homeostasis, cholesterol biosynthesis, cholesterol intake, cholesterol efflux, cholesterol esterification

DOI: 10.16476/j.pibb.2021.0078

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (81770461).

** These authors contributed equally to this work.

*** Corresponding author.

Tel: 86-734-8281853, E-mail: tangchaoke@qq.com

Received: March 26, 2021 Accepted: June 7, 2021