

VLDL 与肝脂肪变性的关系及 LXR α 对 VLDL 代谢的调控

黄晓宇, 王继文*, 冷军 (四川农业大学动物科技学院, 四川雅安 625014)

摘要 综述了肝脏 X 受体亚基 LXR α 对极低密度脂蛋白(VLDL) 调控的机理及 VLDL 对肝脂肪变性的影响。

关键词 LXR α ; VLDL; 调控; 脂肪肝

中图分类号 Q954.62 文献标识码 A 文章编号 0517-6611(2006)14-3384-02

Research Progress in the Nuclear Receptor LXR α in Lipoprotein Metabolism and Hepatic Steatosis

HUANG Xiao-yu et al (Animal S & T College, Sichuan Agricultural University, Yaan, Sichuan 625014)

Abstract LXR α are key sensors of lipid and they can regulate lipoprotein in vivo through the target genes. The recent research demonstrated that LXR α can influence the expression of LPL in the extrahepatic and hepatocellular, while LPL regulated the synthesizing and decompositions of VLDL. Furthermore LXR α played a role in regulating the expression of Angptl3, SREBP, PLTP, CETP, Apoe and so on. So they can influence the metabolism of VLDL. All of these indicated a profound meaning about hepatic steatosis in poultry.

Key words Liver X Receptor(LXR α); Lipoprotein; Regulate; Fatty liver

近几年来,对核受体家族的研究发现肝脏 X 受体(LXR s)对脂蛋白的代谢有较强的调控作用。LXR s 亚家族有 2 个成员, LXR α 和 LXR β , 二者在 DNA 结合区和配体结合区大约有 77% 的氨基酸同源。LXR β 广泛表达, 而 LXR α 仅表达于脂质代谢旺盛的组织, 如肝、肠、肾、脾。笔者综述了 LXR α 作为脂质传感器, 对极低密度脂蛋白(VLDL) 代谢进行调控的机理以及 VLDL 与肝脂肪变性的关系。

1 VLDL 的代谢与肝脂肪变性的关系

VLDL 由肝脏合成, 其主要脂类为甘油三酯(TAG)。在肝内, 从血浆中吸收的外源性脂肪酸与通过从头合成方式生成的内源性脂肪酸, 或被氧化, 或被酯化生成甘油三酯。其中一部分 TAG 通过甘油三酯水解酶(TGH) 脂解生成甘油二酯(DAG) 和酯酰辅酶 A, 一部分新生的 DAG 进入内质网(ER) 中, 由 ER 膜上的 DGAT $_2$ 再酯化生成 TAG (为了与胞液脂滴中贮存的 TAG 区分, 在此称为“分泌性 TAG”)。其中一部分“分泌性 TAG” 与阿扑脂蛋白(ApoB) 组装生成 VLDL 颗粒前体 α 并分泌进血浆, 另一部分又返回到细胞液中^[1]。此时组装的 VLDL 颗粒前体 α 相对较小, 其中最大致密颗粒直径约为 25 nm, 而 VLDL 成熟颗粒的直径是 30~80 nm。颗粒前体 α 经 ApoB 翻译后需获取大量 TAG 才能变成成熟的 VLDL 颗粒, 当 ApoB 翻译后, 滑面 ER 中的 MTP 一方面与 ER 膜缔合, 另一方面与脂质结合形成无蛋白质的 TAG 脂滴, 随着脂滴中 TAG 的增加, 最终组装成无 ApoB 却富含 TAG 的颗粒前体 β ^[2]。颗粒前体 β 与 ApoB 具有较高的亲和力, 在不需 MTP 的情况下能与颗粒前体 α 融合生成成熟的 VLDL 颗粒^[3]。VLDL 的载脂蛋白主要是 ApoB-100。

学者们一致认为, VLDL 的主要作用是把肝中以从头合成方式生成的脂肪酸运输到脂肪组织并贮存起来^[4]。因为生物体内肝脏合成的 TAG 并不能随血液运输, 必须先在内质网中组装成脂蛋白并以 VLDL 的形式分泌到血液中后, 才能到达肝外组织从而被利用。所以 Ijaz 等认为, 肝脂肪变性是大量中性脂类(主要是 TAG) 异常沉积在肝实质细胞胞质内的结果^[5]。因此, 肝脏 VLDL 的生成和分泌受阻有可能是

导致 TAG 异常沉积于肝细胞从而造成肝脂肪变性的一个因素。肝外周组织脂蛋白脂酶(LPL) 活性也影响肝组织分泌 TAG 的速率。Fournier 和 Hermier 分别对波兰鹅和朗德鹅进行研究, 结果均发现, 不同程度的肥肝与肝中 TAG 导向 VLDL 分泌的效率存在差异有关^[5,6]。

2 LXR α 对 VLDL 代谢的调控

2.1 LXR α 通过调节 LPL 的表达影响 VLDL 的代谢
Davail 等认为脂肪肝产生是由于食物碳水化合物新合成的 TAG 的大量贮存^[7,8], 而肝脏的脂类蓄积量可能取决于由 VLDL 运输的血浆 TAG 浓度和 LPL 活性。LPL 是一种糖基化蛋白, 以非共价的同源二聚体形式存在, 每一个亚基存在 2 个 N-联寡糖。其 N-端结构域具有催化三联体的结构, 它由丝氨酸-132、天冬酰胺-156 和组氨酸-241 组成, 催化三联体的入口被一环状结构覆盖, 这是底物特异性的一个重要决定因素。C-端结构域包括受体结合位点和脂蛋白结合位点。LPL 锚定在毛细血管内皮细胞腔表面的硫酸乙酰肝素蛋白聚糖(HSPG) 上, 将血液中的乳糜微粒(CM) 和 VLDL 所携带的 TAG 催化脂解成甘油和游离脂肪酸, 以供各种组织储存和利用^[9]。LpL 水解血浆甘油三酸酯的过程包含了 VLDL 和乳糜微粒流通, 其水解产物被相应的组织所吸收^[10]。

VLDL 在肝细胞的内质网中合成后经静脉进入血液, 再由 VLDL 内的 ApoC II 激活 LPL, 由 LPL 水解其内的 TAG 为脂肪酸和甘油。然而, 没有被 LPL 水解的 VLDL-TAG 可以返回肝脏, 并由特异的脂蛋白吸收, 从而促进肝脏脂肪变性。这表明 LPL 可以间接决定从食物中摄入脂类的代谢途径: 以体脂形式贮存起来或作为能源底物消耗掉, 并最终对机体脂质蓄积状况产生决定性影响。Sidika 研究发现, 仓鼠中肝组织分泌 VLDL-TAG 颗粒的速率与肝外组织 LPL 活性有紧密的关系。当 LPL 活性增强时, 肝脂质分泌速率升高, 表现出高 TAG 血症及较弱的肝脂肪变性, 即肝组织分泌 VLDL-TAG 颗粒的速率与肝外组织中 LPL 活性呈正相关^[11]。Davail 等用波兰鹅和朗德鹅研究控制肝脏和外周组织中脂肪沉积的生化机制, 发现肥肝性能好的朗德鹅肝重与外周组织的 LPL 活性呈强烈的负相关。原因可能是外周组织较低的 LPL 活性抵制了 TAG 的分泌致使肝中 TAG 含量增加而引起肝脂肪变性。并指出, 因为低的 LPL 活性可能削

作者简介 黄晓宇(1982-), 女, 四川西昌人, 硕士研究生, 研究方向: 动物遗传育种与繁殖。* 通讯作者。

收稿日期 2006-04-24

弱肝 VLDL-TAG 的分泌能力,所以朗德鹅肝外周组织的 LPL 活性比波兰鹅低,具有较强的肝脂肪变性^[7]。Davail 以 3 个基因型鸭为材料,研究填饲对体内激素水平及脂代谢的影响。结果表明,北京鸭比番鸭、骡鸭肥肝易感性弱,但肝外肌肉组织与脂肪组织的生长强度较大。原因可能是填饲后高胰岛素水平使得北京鸭 LPL 活性维持在一定的水平,使得 TAG 在肝与肝外组织之间更好地分配,从而更能有效地分泌进血浆;而番鸭与骡鸭填饲后 LPL 活性显著降低。这说明了 LPL 与肝中 VLDL-TAG 分泌紧密相关,VLDL-TAG 的有效分泌需一定水平的 LPL 活性^[8]。但其具体机制尚不清楚。

已证实 LPL 具有 LXR 反应元件,是 LXRs 直接的靶基因,并受 LXR α 和 LXR β 的调节,其中 LXR α 是一个更具有选择性的调控因子。Zhang 等报道,LXR α 可增加 LPL 在肝脏和脂肪细胞中的表达。小鼠饲喂高胆固醇食物或者是 LXR α 选择性激活剂后,LPL 在肝脏和巨噬细胞内的表达有极明显的变化:在肝脏内 LPL 显著地增加,在巨噬细胞内明显减少,而在脂肪、肌肉、小肠、心脏内却没有变化。这说明了 LXR α 对 LPL 的调控具有组织特异性^[13]。Lily 等证实,LXR α 用于小鼠,使肝脏 LPL 的 mRNA 水平增加^[14]。

2.2 LXR α 对 VLDL 代谢的间接调控途径 最近的研究表明,促血管生成素类似物 Angptl3 和 Angptl4 可以通过抑制 LPL 的活性来调节 VLDL 甘油三酸酯的水平^[15]。Hongfei Ge 等已证实了 Angptl3 是 LXR α 的靶基因,受 LXR α 的调控;而 Angptl4 的表达受维酸 X 受体 (RXR) 配合基的影响^[16]。Grefhors 等证实 LXR α 的活化作用可使 VLDL 分泌增加^[17]。

LPL 活性也受到固醇调节元件结合蛋白 1 (SREBP1) 的影响,而 SREBP1 的表达受 LXR α 的调节,是 LXR 的一个靶基因^[18]。LXR α 调节 SREBP1 后,再由其影响 LPL 的表达,从而实现 VLDL 的间接调控。大量研究表明,SREBP1-C 是 LXR α 的靶基因,LXR α 可能是控制脂肪生成的一个重要因子。Repa 等证实,缺乏 LXR α 的小鼠表达的 SREBP1-C 相当贫乏,这表明激活 LXR α 诱导 SREBP1-C 的表达会使 VLDL-TGS 增加^[19]。

2.3 LXR α 通过调节磷脂转移蛋白 (PLTP)、胆固醇脂转移蛋白 (CETP)、ApoE 的表达而影响 VLDL 的代谢 有研究表明,PLTP 对 VLDL 从肝脏分泌有着重要的作用^[20]。所以,LXR 激活剂提高血浆 VLDL 的水平可能与 PLTP 有着密切的关系。PLTP 还可能影响 VLDL 的大小,造成较大体积的 VLDL 的产生,但是,其具体的调节模式目前仍不清楚^[21]。PLTP 还可以调节 VLDL 的分泌,促使 VLDL、LDL 转化成 HDL,参与 HDL 代谢的激动剂可以诱导 HepG2 细胞大量表达 PLTP 和 CETP,细胞质中 PLTP 的活力与激动剂有剂量依赖关系。

当胆固醇酯富集时,CETP 可制造 VLDL 微粒^[22]。Tall 等证实,CETP 可促进 HDL 和 VLDL 间的相互转化^[23]。因为 LXR α 对 HDL 介导的胆固醇逆转运途径有着重要的调控作用,所以 LXR α 可以通过对 HDL 的调节而间接地影响 VLDL 的代谢。

ApoE 是乳糜微粒、VLDL、LDL 的重要组成蛋白。因为 ApoE 具有重要的清除脂蛋白的作用,所以当小鼠缺乏此蛋白时,血浆 VLDL 和 HDL 胆固醇的水平出现明显的提高^[24]。

3 结论

目前,LXR α 对 VLDL 代谢具有直接或间接的作用,直接作用主要体现在与相应的核受体 (PPAR 和 RXR) 形成二聚体后,再对其靶基因进行调控,从而影响 VLDL 的代谢;其间接作用则是指 LXR α 调节其靶基因后,再由靶基因去影响另一个靶基因而实现对 VLDL 的调控。另外,LXR α 还间接地影响了胆固醇的代谢,作为脂蛋白家族其中一员的 HDL 是参与胆固醇逆转运主要因子,这说明 LXR α 对脂质的影响有着重要的作用。尽管 LXR α 对 VLDL 代谢的调控途径比较复杂,但是人们已经从分子水平上认识了脂蛋白代谢的机制,特别是 LXR α 在肝脏脂蛋白代谢中的显著作用,进一步加深了人们对肝脏脂肪变性的认识。LXR α 是调节肝脏脂肪沉积的一个重要因子,影响家禽的肥肝生产。

参考文献

- [1] GIBBONS G F,WIGGINS D,BROWN A M et al.Synthesis and function of hepatic ery low-density lipoprotein [J].Biochemical Society Transactions,2004,32(1):59-64.
- [2] GREGORY S.Very-low-density lipoprotein assembly and secretion[J]. Current Pinion in Lipidology,2001(12):151-157.
- [3] CARDOZO C,WU X,PAN M,et al.The inhibition of microsomal triglyceride transfer protein activity in rat hepatoma cells promotes proteasomal and nonproteasomal degradation of apoprotein b100[J]. Biochemistry,2002,41(31):10105-10114.
- [4] IJAZ S,YANG W,WINSLET M C,et al. Impairment of hepatic microcirculation in Fatty liver [J]. Microcirculation,2003,10(6):447-456.
- [5] FOURNIER E,PERSSON R,GUY G,et al. Relationships Between Storage and Secretion of Hepatic Lipids in Two Breeds of Geese with Different Susceptibility to Liver Steatosis [J]. Poultry Science. 1997(76):599-607.
- [6] HERMIER D,SALICHON M R,GUY G,et al. Differential Channelling of Liver Lipids in Relation to Susceptibility to Hepatic Steatosis in the Goose[J]. Poultry Science,1999(78):1398-1406.
- [7] DAVAIL S,GUY G,ANDRE J M,et al.Metabolism in two breed of geese with moderate or large overfeeding induced liver-steatosis[J]. Comp Biochem Physiol,2000(126):91-99.
- [8] DAVAIL S,GUY G,ANDRE J M,et al.Hormonal and metabolic responses to overfeeding in three genotypes of ducks [J].Comp Biochem and Physiol,2003(134):707-715.
- [9] HOCQUETTE J F,GRAULET B,OLIVECRONA T. Lipoprotein lipase activity and mRNA levels in bovine tissues [J]. Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol,1998,121(2):201-212.
- [10] ZECHNER R,STRAUSS J,FRANK S,et al.The role of lipoprotein lipase in adipose tissue development and metabolism [J]. Int J Obes Relat Metab Disord,2000,24(4):53-56.
- [11] SIDIKA E,AHNARIO R.Hepatic Microsomal Triglyceride Transfer Protein Gene Exprssion In Carbohydrate-Induced Hyper Yceridemia[J].Nuhition Research,1999,19(2):267-284.
- [12] DAVAIL S,RIDUAU S,GUY G,et al.Hormonal and metabolic responses to overfeeding in three genotypes of ducks [J]. Com Biochem and Physiol Part A,2003(134):707-715.
- [13] ZHANG Y,REPA J J,GAUTHIER K,et al. Regulation of lipoprotein lipase by the oxysterol receptors,LXR alpha and LXR beta[J]. J Biol Chem,2001(276):43018-43024.
- [14] LILLY E.Coadministration of a Liver X Receptor Agonist and a Peroxisome Proliferator Activator Receptor-Agonist in Mice:Effects of Nuclear Receptor Interplay on High-Density Lipoprotein and Triglyceride Metabolism in Vivo[J]. The Journal OF Pharmacology And Experimental Therapeutics,2004,309(3):861-868.
- [15] KOSTER A,CHAO Y B,MOSIOR M,et al.Patricia A. Transgenic Angiopietin-Like(Angptl)4 Overexpression and Targeted Disruption of Angptl4 and Angptl3:Regulation of Triglyceride Metabolism[J]. Endocrinology,2005(146):4943-4950.
- [16] HONG F G,CHA J Y,GOPAL H,et al. Differential regulation (下转第 3433 页)

(上接第 3385 页)

- and properties of angiopoietin-like proteins 3 and -4 J [J]. Lipid Res, 2005, 46 (7) : 1484-1490.
- [17] GREFFHORST A, ELZINGA B M, VOSHOL P J, et al. Stimulation of lipogenesis by pharmacological activation of the liver X receptor leads to production of large, triglyceride-rich very low density lipoprotein particles[J]. J Biol Chem, 2002, 277 (34) : 182-190.
- [18] DEBOSE-BOYD R A, OU J, GOLDSTEIN J L, et al. Expression of sterol regulatory element-binding protein 1c (SREBP-1c) mRNA in rat hepatoma cells requires endogenous LXR ligands [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98 (14) : 1477-1482.
- [19] REPA J J, LIANG G, OU J, et al. Regulation of mouse sterol regulatory element-binding protein-1c gene (SREBP-1c) by oxysterol receptors, LXRalpha and LXRBeta[J]. Genes Dev, 2000, 14 (14) : 2819-2830.
- [20] JIANG X C, BRUCE C, MAR J, et al. Targeted mutation of plasma phospholipid transfer protein gene markedly reduces high-density lipoprotein levels[J]. J Clin Invest, 1999, 103 (9) : 907-914.
- [21] JOYCE J R. The liver X receptor gene team: potential new players in atherosclerosis[J]. Nature Med, 2002, 8 (11) : 1243-1248.
- [22] CHEEMA S K, AGARWAL M, MURRAY C M, et al. Lack of Stimulation of Cholesterol Ester Transfer Protein by Cholesterol in the Presence of a Diet High in Monounsaturated Fatty Acids[J]. J Lipid Res, 2005, 46 (11) : 2356-2366.
- [23] TALL A. Plasma lipid transfer proteins [J]. Annu Rev Biochem., 1995, 64 (4) : 235-257.
- [24] CURTISS L K, BOISVERT W A. Apolipoprotein E and atherosclerosis[J]. Curr Opin Lipidol, 2000, 11 (1) : 243-251.