

ApoA- I 与 ABCA1 结合激活信号通路 并介导细胞内胆固醇流出

赵国军,唐朝克

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

专家简介:唐朝克,博士、教授,博士生导师,出国留学归国人员。现任南华大学生命科学研究中心主任、中国病理生理学会动脉粥样硬化专业委员会常务委员、国际动脉粥样硬化学会中国分会理事、湖南省生理学会理事、湖南省病理生理学心血管专业委员会委员、国际动脉粥样硬化学会会员、中国病理生理学会会员和中国生理学会会员。担任《中国动脉硬化杂志》和《中南医学科学杂志》编委,以及《Am J Physiol Heart Circ Physiol》、《Acta Pharmacol Sin》和《生物化学与生物物理进展》、《生理学报》杂志审稿专家。唐朝克教授领衔的研究团队近年来发表议论文 200 余篇,其中 SCI 收录 43 篇,单篇论文最高影响因子为 5.328,论文总计被引用 600 多次。先后主持国家自然科学基金资助项目 2 项、中国博士后科学基金资助项目 1 项、湖南省自然科学基金资助项目 1 项和湖南省自然科学衡阳联合基金资助项目 1 项。出版《胆固醇逆向转运基础与临床》专著一部。近年主要从事动脉粥样硬化病因学及发病机理的研究,尤其是对三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 在胆固醇逆向转运和动脉粥样硬化发生发展中的作用进行了较深入的研究。



唐朝克教授

关键词: 三磷酸腺苷结合盒转运 A1; 载脂蛋白-A1; 胆固醇逆向转运; 信号转导通路

中图分类号: R363

文献标识码: A

文章编号: 2095-1116(2011)04-0361-06

高密度脂蛋白 (high density lipoproteins, HDL) 与心血管疾病呈明显的负相关,而 HDL 功能的一个重要方面就是参与胆固醇逆向转运 (reverse cholesterol transport, RCT)^[1]。HDL 中的主要成分载脂蛋白-A I (apolipoprotein A- I, ApoA- I) 能与三磷酸腺苷结合盒转运 A1 (ATP-binding cassette A1, ABCA1) 结合,转运脂质,并形成新生代 HDL,这就是 RCT 的第一步^[2]。但 ApoA- I 和 ABCA1 是如何结合的,目前还没有统一的认识,对两者结合机制的深入认识将有助于进一步阐明胆固醇流出的分子机制,并有助于制定针对增加血液中 HDL 的新的策略。除了脂质代谢调节, ApoA- I 与 ABCA1 结合也与凋亡和炎症相关^[3],这对动脉粥样硬化的发生发展也会产生重要影响。本文主要讨论 ApoA- I 与 ABCA1 二者结合的机制以及结合过程中所产生的信号转导通

路对脂质流出的影响。

1 ApoA- I 与 ABCA1 的结合模型

ABCA1 能与多种 HDL 相关的载脂蛋白相结合,包括 ApoA- I、A- II、C- I、C- II 和 C- II,而且 ABCA1 也能辨认合成的 18 氨基酸两性 α 螺旋以及磷脂转运蛋白^[4]。研究发现人成纤维细胞和 THP-1 巨噬细胞表达 ABCA1 时,质膜上有 10~60 nm 的突起,Chambenoit 等^[5]认为这是被 ABCA1 翻转到膜外侧的磷脂酰丝氨酸 (phosphatidylserine, PS),且与 ApoA- I 结合。Smith 等认为,这种翻转的 PS 对 ApoA- I 的结合与酯化是不充分的,因为,用 annexin V 结合 PS 后不能抑制 ABCA1 所介导的 ApoA- I 结合,也不会影响 ApoA- I 酯化。而且,共价交联实验

收稿日期:2011-06-25

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81070220),湖南省自然科学衡阳联合基金资助项目(10JJ9019)

作者简介:赵国军,在读博士,电话:0734-8281388, E-mail:zzhesu@163.com.

通讯作者:唐朝克,电话:0734-8281853, E-mail:tchaoke@yahoo.com.cn.

发现 ApoA- I 可直接结合到 ABCA1, 且具有高度的亲和性和饱和性。这些发现提示 ApoA- I 可以直接与 ABCA1 结合, 形成复合体, 有利于磷脂和脂质的流出。新的研究发现, ApoA- I /ABCA1 直接结合的容量有限, 但却能引起 ApoA- I 与脂质的直接结合, 并形成新生的 HDL 颗粒, ApoA- I /ABCA1 的结合对 ApoA- I 与脂质的结合具有调节功能^[7]。这个模型认为 ABCA1 的活性提供了两个 ApoA- I 可结合的部位, 即 ABCA1 本身以及突出的脂质。

尽管细胞膜是胆固醇的主要存在部位, 不能忽视的是, 胞质内涵体中也存在有胆固醇。ABCA1 不仅仅存在于表面, 而且也定位在细胞内。研究认为 ApoA- I 能被细胞内吞并重新循环到细胞表面。ABCA1 与 ApoA- I 在细胞内的循环让人们猜测, HDL 在细胞内形成的可能性^[8]。然而, 随后通过对胆固醇从内涵体途径流出的研究发现, 细胞内途径对整个细胞流出的贡献只占到所有胆固醇流出的 5%, 因此认为质膜是 ABCA1 介导 ApoA- I 酯化的主要部位^[9]。

2 ApoA-I与 ABCA1 结合后的相互影响

研究发现, ApoA- I 不会改变 ABCA1 mRNA 的丰度, 但能明显增加 ABCA1 蛋白的表达, 提示 ApoA- I 可能作用于 ABCA1 的降解。ApoA- I 与 ABCA1 的结合下调 ABCA1 的 PEST 序列(富含脯氨酸、谷氨酸、丝氨酸和苏氨酸的序列, 与蛋白质的降解有关)磷酸化, 从而降低 calpain 介导的蛋白酶解^[10]。ApoA- I 虽然能与 W590S 型突变的 ABCA1 结合, 却不能增加其蛋白质水平, 提示与 ApoA- I 结合对 ABCA1 的稳定性并不是充分条件。很有可能是与 ApoA- I 结合后, 导致 ABCA1 本身磷酸化改变从而影响其与 calpain 亚单位的结合, 还有一种解释是, ApoA- I 与 ABCA1 W590S 突变体的结合方位与野生型比较发生了改变, 从而使得 ABCA1 的构象改变, 并因此影响其与 calpain 的结合。总之, ApoA- I 可以通过抑制 ABCA1 的降解来增加细胞 ABCA1 的水平。

ABCA1 反过来也能稳定 ApoA- I。家族性 HDL 缺乏症, 如丹吉尔病, 会导致 ApoA- I 的分解代谢增加, 并且 ABCA1 单核苷酸多态性能影响饥饿及进食后的 ApoA- I 的水平^[11,12]。ApoA- I 与 ABCA1 结合后, 也能改变 ApoA- I 的代谢率。当 ApoA- I 酯化成 pre- β_2 -、-3 或者 -4 HDLs, 这些颗粒会进行不依赖 ABCA1 的进一步酯化, 并最终形成成熟的

HDL 颗粒。反之, 如果 ABCA1 表达下降, ApoA- I 很少被酯化, 那么, 血浆中的 ApoA- I 就会很快被肾脏代谢掉。

3 ApoA- I 与 ABCA1 的结合影响细胞内信号通路

ApoA- I 与 ABCA1 结合能激活信号转导通路并调节 ABCA1 水平以及相应的脂质流出, 这些信号转导分子包括蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA)、蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)、JAK2、Cdc42 和 Ca^{2+} 。

3.1 PKA

ApoA- I 与 ABCA1 结合可以增加细胞内环腺苷(cAMP)的含量, 并导致 ABCA1 磷酸化。而抑制 PKA 的活性可完全阻止 ApoA- I 介导的 ABCA1 磷酸化^[13]。在这个过程中, ApoA- I 结合到 ABCA1 上后, 活化了与 ABCA1 偶联的 G_{α_s} , 从而导致腺苷酸环化酶的激活, cAMP 产生, 再激活 PKA, 最终导致 ABCA1 磷酸化, 并增加 ApoA- I 的酯化(图 1a)。本课题组以前的实验也发现, 用 ApoA- I 处理 THP-1 巨噬细胞, 添加腺苷酸环化酶的激动剂后, 导致 ABCA1 蛋白表达的增加, 反之, 使用腺苷酸环化酶的抑制剂处理, 明显下调 ABCA1, 降低胆固醇的流出^[14]。对 ABCA1 上 PKA 可能的两个磷酸化位点进行定点突变后, 降低胆固醇的流出。Loretta 等报道, PKA 锚定剂 st-H31, 能与 PKA 上特异的锚定区域结合, 延长 PKA 的持续时间, 从而明显增加细胞胆固醇的流出^[15]。

3.2 PKC

PKC 激活后也会增加 ApoA- I 介导的胆固醇流出。生物化学及形态学的证据提示 ApoA- I 激活 PKC 并磷酸化 ABCA1。ApoA- I 移除细胞游离胆固醇、磷脂以及鞘磷脂 (sphingomyelin, SPM) 后, 鞘磷脂的降低会触发磷脂酰胆碱磷脂酶 C (phosphatidylcholine phospholipase C, PC-PLC) 的活性, 然后催化磷脂酰胆碱的水解, 产生磷酸胆碱来弥补 SPM 的不足, 这个反应也会产生二酰甘油 (diacylglycerol, DAG), 进一步激活 PKC α 并磷酸化 ABCA1^[16](图 1b), 这个反应最终会减少 ABCA1 被 calpain 降解。此外, ApoA- I 也可通过 PKC 促进胆固醇从靠近酰基辅酶 A: 胆固醇酰基转移酶 (Acyl-Coenzyme A: Cholesterol Acyltransferase, ACAT) 的部位移向 ABCA1, 使得 ACAT 可作用的胆固醇池减少。在鼠成

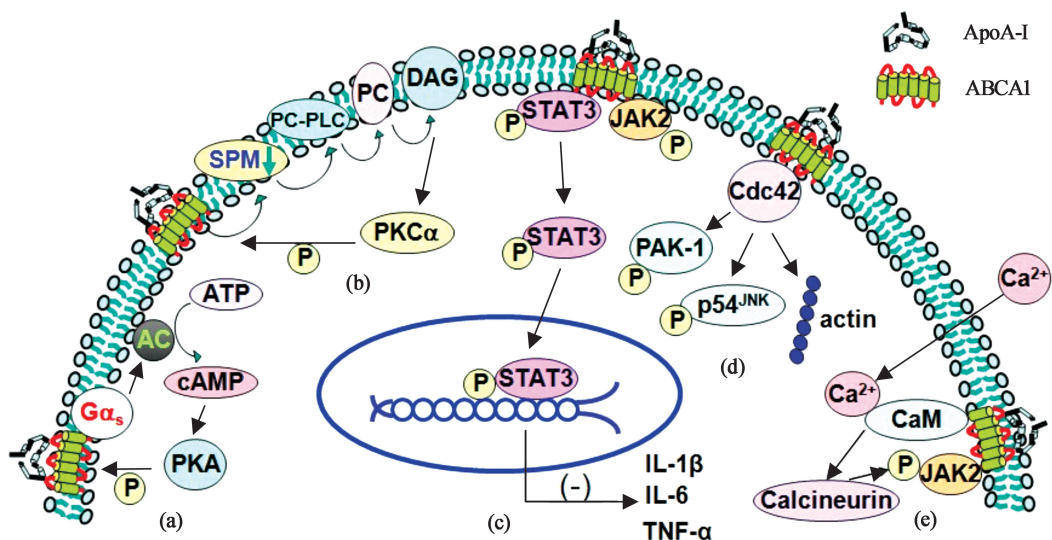


图1 ApoA-I 和 ABCA1 的结合影响细胞内信号通路

(a) ApoA-I 结合到 ABCA1 上后,活化了与 ABCA1 偶联的 G_{α_s} ,从而导致腺苷酸环化酶(AC)的激活,cAMP 产生,再激活 PKA,导致 ABCA1 磷酸化,并增加 ApoA-I 的酯化。(b) ApoA-I 移除细胞 SPM 后,会激活 PC-PLC,催化 PC 水解,产生 DAG,进一步激活 PKC_{α} 并磷酸化 ABCA1。(c) ApoA-I 结合 ABCA1 后,增加 JAK2 的磷酸化,并激活 STAT3。(d) ApoA-I 与 ABCA1 结合后,激活 Cdc42,并引起 PAK-1 和 $p54^{JNK}$ 的磷酸化,以及肌动蛋白的多聚化。(e) ApoA-I 作用促进 Ca^{2+} 内流,导致 CaM 及下游的钙神经素的活化, Ca^{2+} 内流也增加 JAK2 的磷酸化

纤维细胞 L929 细胞中,PKC 激活导致 ApoA-I 介导的胆固醇流出,但不会影响磷脂的流出以及 ABCA1 的表达。另一种看法认为,PKC 激活后,减少 ABCA1 的降解是通过 PEST 基序内 1 286 和 1 305 位的苏氨酸去磷酸化实现的。

最近的研究发现,PKC- ζ 的磷酸化可诱导其与 Sp1 的结合,后者又可通过与 LXR 和 RXR 异源二聚体的作用激活 ABCA1 启动子。Sp1 结合位点的突变可以抑制其与 ABCA1 启动子的结合,并降低 ABCA1 的表达水平。这也说明 PKC- ζ 参与 ABCA1 表达的调节^[17]。

3.3 JAK2

有报道认为 JAK2 特异性的抑制剂明显抑制 ApoA-I 介导的胆固醇流出,缺乏 JAK2 的突变细胞能严重影响 ABCA1 通路。ApoA-I 与 ABCA1 结合后,在短短的几分钟内,就能刺激 JAK2 自身磷酸化,并促进脂质流出^[18] (图 1c)。另一方面,ApoA-I 在 JAK2 缺乏时,也能稳定 ABCA1 蛋白,因为抑制 JAK2 酪氨酸激酶活性降低 ApoA-I 介导的胆固醇流出,并不影响 ApoA-I 对 ABCA1 降解的抑制。这说明,JAK2 的活性与 ABCA1 的稳定性无关。

ABCA1 包含两个 STAT3 的候选结合位点,ApoA-I 介导 JAK2 激活的同时也激活 STAT3 (图 1c)。ApoA-I 与 ABCA1 结合后抑制脂多糖诱导的

白介素 1、白介素 6 和肿瘤坏死因子 α 的释放,这可以通过沉默 STAT3 或 ABCA1 来逆转。因此,ApoA-I 可以通过 ABCA1 激活 JAK2/STAT3 通路,起到抗炎作用^[19,20]。本课题组研究发现,IFN- γ 可以通过 JAK2/STAT3 通路下调 LXR α ,然后降低 ABCA1 的表达与胆固醇的流出^[21]。对 ABCA1 在炎症中的作用还要做进一步的研究。

3.4 Rho GTPases

Pho 家族小 GTP 酶,包括 Cdc42、Rho 以及 Rac,可以通过多种方式调节细胞骨架重组。Cdc42 与其它蛋白形成复合体可以控制囊泡的运输。最初发现,在缺乏 ABCA1 的丹吉尔病人成纤维细胞中,肌动蛋白细胞骨架异常,而这与 Cdc42 的表达下降有关。过表达 Cdc42 促进 ApoA-I 介导的胆固醇流出,而抑制其表达则降低胆固醇流出。ApoA-I 与 ABCA1 结合后,激活 Cdc42,并引起 PAK-1 和 $p54^{JNK}$ 的磷酸化,以及肌动蛋白的多聚化 (图 1d)。Cdc42 能与 ABCA1 免疫共沉淀,说明二者可以结合,而 ApoA-I 则能明显促进其结合^[22]。然而,在 ABCA1 的 C 末端截短突变体中,观察不到 Cdc42-ABCA1 的复合体,提示 C 末端在二者结合中的重要性。

研究发现在丹吉尔病成纤维细胞中,有 RhoA、RhoB、RhoG 和 Rac1 的堆积,提示 Pho 家族其它成员也可能参与到胆固醇的流出中。ApoA-I 作用细胞后,

RhoA 会激活,若抑制 RhoA 则会影响 ApoA-I 对 ABCA1 的稳定作用^[23]。内源性 Rho 鸟苷酸交换因子 PDZ-RhoGEF 表达后结合到 ABCA1 的 C 末端,可激活 RhoA,增加 ABCA1 的蛋白水平,并增加胆固醇的流出。

3.5 Ca^{2+}

静止期的细胞,胞质 Ca^{2+} 的浓度维持在很低的水平,而细胞外的浓度则相对较高。当细胞钙通道开放,胞外 Ca^{2+} 顺浓度梯度快速进入胞内,并促进胞质内储存的 Ca^{2+} 释放。用 ApoA-I 作用巨噬细胞后,发现细胞 Ca^{2+} 的内流,导致钙调蛋白(calmodulin, CaM)及下游的钙神经素的活化^[24,25]。免疫共沉淀发现,ABCA1 可以直接结合 CaM,并可以保护 ABCA1 不受 calpain 的蛋白酶解。用小干扰 RNA 抑制 CaM 的作用后,ABCA1 的降解增加。移除细胞外的 Ca^{2+} 或者螯合胞质内的 Ca^{2+} ,都会抑制 ApoA-I 的酯化。抑制钙神经素的作用可完全抑制 ApoA-I 的酯化,而且,抑制钙神经素后也会影响 JAK2 的磷酸化。但是, Ca^{2+} 、CaM 以及钙神经素并不改变 ABCA1 的表达,也不会直接修饰 ABCA1,说明其对 ABCA1 的作用可能是通过 JAK2 来实现的^[26](图 1e)。但 Ca^{2+} 在动脉粥样硬化中的作用是非常复杂的,最近文献^[27]报道, Ca^{2+} /CaM 可刺激血管平滑肌细胞的增殖,从而增加动脉粥样硬化斑块形成的风险。因此,对 Ca^{2+} /CaM 的作用还有待进一步的深入研究。

4 ABCA1 介导 ApoA-I 的酯化

对 ABCA1 介导 ApoA-I 的酯化,有几种不同的模型。一种认为 ABCA1 直接移动胆固醇和磷脂使之从膜内翻到膜外,然后 ApoA-I 接收并形成 HDL^[28],这个过程并未得到直接的证实。电镜和 X 线晶体学分析提示,两个对称性的跨膜束可形成一个暗室,膜内的口打开,胆固醇和磷脂从胞浆进入,然后外口打开,脂质被释放到外膜,这包含一系列的细胞构象改变(图 2a)。另一个模型则强调 ApoA-I 的结构对 ABCA1 介导的脂质流出的影响^[29]。第一步, ApoA-I 结合到 ABCA1 上,疏水的 α 螺旋插入 ABCA1 所在脂质区域内,第二步才是 ApoA-I 的酯化及新生 HDL 的形成。第一个步骤所形成的复合体对脂质的流出是必须的,但不是充分的条件,因为在 ABCA1 突变体 Trp590Ser 中,虽然可以形成 ApoA-I /ABCA1 复合体,但并不能酯化 ApoA-I (图 2b)。第三种模型则认为 ApoA-I 与 ABCA1 的结合可以形成膜上胆固醇和磷脂丰富的区域,这些区域突出膜的表面,有利于 ApoA-I 的结合(图 2c)。此外, ApoA-I 可能在细胞内也有酯化,因为在胞质中有含 ABCA1 和 ApoA-I 的小泡,而 ABCA1 能将脂质泵入小泡并酯化 ApoA-I (图 2d)。

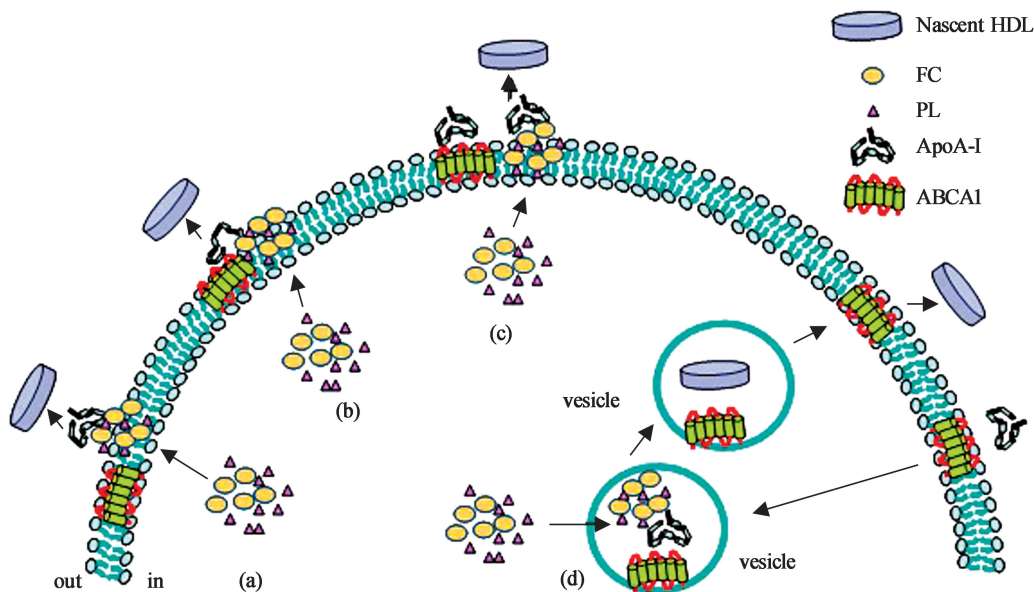


图2 ABCA1 介导 ApoA-I 的酯化模型

(a) ABCA1 直接移动细胞内的 FC 和 PL 使之从膜内翻到膜外,由 ApoA-I 接收并形成 HDL. (b) ApoA-I 结合 ABCA1 后, ApoA-I 的 C 末端插入脂质区域内,促使 ApoA-I 的酯化及新生 HDL 的形成. (c) ApoA-I 与 ABCA1 的结合,形成膜上 FC 和 PL 丰富的区域,这些区域突出膜的表面,有利于 ApoA-I 的结合. (d) 细胞内存 ABCA1 和 ApoA-I 形成胞质内小泡, ABCA1 将脂质泵入小泡并酯化 ApoA-I

很多实验中发现,新形成的 HDLs 大小不等,颗粒大小约 9 ~ 12 nm,包含的 PL/ FC (mol/mol) 比例可以从 3:1 到 1:1^[30]。对于这种现象需要进一步的研究,一种解释是 ABCA1 酯化 ApoA- I 先形成富含磷脂的 HDL 颗粒,然后再通过易化扩散从细胞内移除胆固醇,也就是说 ABCA1 介导磷脂和胆固醇的流出不是同步的,而且不同的细胞对磷脂和胆固醇的流出又不相同。

5 影响 ApoA-I 与 ABCA1 结合的因素

ABCA1 在转录和转录后都易受到影响。研究证明,抑制 ABCA1 降解导致 ABCA1 的水平以及 HDL 合成的增加。银杏黄酮和钙调蛋白等都可以增加 ABCA1 的蛋白水平而不影响其 mRNA,主要是抑制 ABCA1 的蛋白酶解^[31]。另一方面,普罗布考则通过增加 calpain 的活性降低 ABCA1 的水平。环孢素 A 除了增加 calpain 的活性外,还可以抑制 ABCA1 向膜外的翻转,从而导致 ABCA1 在膜上的含量减少^[32]。此外,游离胆固醇也可以通过泛素蛋白酶途径增加 ABCA1 的降解,而晚期糖基化终末产物如己二醛和羟乙醛下降 ABCA1 的水平,可能是破坏了 ABCA1 蛋白的结构并影响其与 ApoA- I 的结合^[33]。

ApoA- I 和 ABCA1 的突变能影响二者的结合并降低细胞脂质流出。ABCA1 的突变多影响其自身的两个大的胞外环,并导致丹吉尔病。ABCA1 C 末端的 VFVNFA 基序对脂质的流出非常重要,改变这个序列不会影响其向膜的移动,但会阻止 ApoA- I 的结合^[34]。W590S 突变,能明显降低 ApoA- I 的酯化,却适当的提高了 ABCA1 与 ApoA- I 的结合,这说明,ApoA- I 与细胞表面 ABCA1 的结合并不是 ApoA- I 酯化的充分条件。ApoA- I 酯化有利于其与 ABCA1 的分离,这也和已知的 ABCA1 受体是 ApoA- I 而不是 HDL3 相一致。

对 ApoA- I 的突变观察,为认识 ApoA- I 与 ABCA1 的结合提供了新的视角。ApoA- I 氨基末端的缺失能增加 ABCA1 介导的胆固醇和磷脂的流出,而羧基末端的缺失则降低脂质的流出。在细胞胞质内的磷脂小泡中包含一种天然的 ApoA- I 突变体 R173C——ApoA- I (Milano),可以降低动物的动脉粥样硬化。但后来又发现 ApoA- I (Milano) 和野生型的 ApoA- I 对动物的胆固醇逆向转运的作用没有区别,提示 ApoA- I (Milano) 的作用增强可能与 RCT 无关^[35],其降低动脉粥样硬化的作用机制还有待进一步研究。

6 小 结

ApoA- I 结合到 ABCA1 上促进细胞胆固醇和磷脂的流出,促使 ApoA- I 酯化形成 HDL。ApoA- I 与 ABCA1 的结合存在几种可能的方式,干扰二者的结合,能明显降低 ApoA- I 酯化。ApoA- I 和 ABCA1 可以相互作用,并提高各自的稳定性。ApoA- I 与 ABCA1 的结合能激活信号转导通路并调节 ABCA1 水平,这些信号转导分子包括蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA)、蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)、JAK2、Cdc42 和 Ca^{2+} 。从目前的研究来看,这些信号转导分子的作用主要体现在改变细胞内的胆固醇流出上。对 ApoA- I 与 ABCA1 结合所导致的抗炎反应仍需要做进一步的探讨。许多因素包括突变都可以影响 ApoA- I 与 ABCA1 的结合。总之,深入研究揭示 ApoA- I 与 ABCA1 结合的机制及其所诱导的信号转导通路,将有助于理解 HDL 的形成及 ApoA- I 酯化的机制,并有利于找到提高 HDL 的新方法。

参考文献:

- [1] Vergeer M, Holleboom AG, Kastelein JJ, et al. The HDL hypothesis: does high-density lipoprotein protect from atherosclerosis [J]. *J Lipid Res*, 2010, 51(8): 2058-2073.
- [2] 胡炎伟,唐朝克. 三磷酸腺苷结合盒转运 A1 研究的最新进展 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2008, 35(4): 373-379.
- [3] 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.
- [4] Oram JF, Wolfbauer G, Vaughan AM, et al. Phospholipid transfer protein interacts with and stabilizes ATP-binding cassette transporter A1 and enhances cholesterol efflux from cells [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(52): 52379-52385.
- [5] Chambenoit O, Hamon Y, Marguet D, et al. Specific docking of apolipoprotein A-I at the cell surface requires a functional ABCA1 transporter [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276: 9955-9960.
- [6] Smith JD, Waelde C, Horwitz A, et al. Evaluation of the role of phosphatidylserine translocase activity in ABCA1-mediated lipid efflux [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(20): 17797-17803.
- [7] Fitzgerald ML, Mujawar Z, Tamehiro N. ABC transporters, atherosclerosis and inflammation [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 211(2): 361-370.

- [8] Singaraja RR, Kang MH, Vaid K, et al. Palmitoylation of ATP-binding cassette transporter A1 is essential for its trafficking and function [J]. *Circ Res*, 2009, 105 (2): 138-147.
- [9] Faulkner LE, Panagotopoulos SE, Johnson JD, et al. An analysis of the role of a retroendocytosis pathway in ABCA1-mediated cholesterol efflux from macrophages [J]. *J Lipid Res*, 2008, 49 (6): 1322-1332.
- [10] Kasza I, Hegyi Z, Szabo K, et al. Model system for the analysis of cell surface expression of human ABCA1 [J]. *BMC Cell Biol*, 2009, 10:93.
- [11] Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, Perez-Jimenez F, et al. ABCA1 gene variants regulate postprandial lipid metabolism in healthy men [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30 (5): 1051-1057.
- [12] 黄健, 黄文新, 李红艳, 等. ABCA1 基因 1883M 多态性与心血管疾病的关系 [J]. *山东医药*, 2009, 49 (9): 3-5.
- [13] Liu XH, Xiao J, Mo ZC, et al. Contribution of D4-F to ABCA1 expression and cholesterol efflux in THP-1 macrophage-derived foam cells [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2010, 56 (3): 309-319.
- [14] 杨峻浩, 代小艳, 欧翔, 等. 载脂蛋白 A-I 通过 PKA 信号途径影响 ABCA1 的表达与功能 [J]. *生物化学与生物物理学进展*, 2007, 34 (6): 611-619.
- [15] Ma L, Dong F, Denis M, et al. Ht31, a protein kinase A anchoring inhibitor, induces robust cholesterol efflux and reverses macrophage foam cell formation through ATP-binding cassette transporter A1 [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286 (5): 3370-3378.
- [16] Yamauchi Y, Hayashi M, Abe-Dohmae S, et al. Apolipoprotein A-I activates protein kinase C alpha signaling to phosphorylate and stabilize ATP binding cassette transporter A1 for the high density lipoprotein assembly [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278 (48): 47890-47897.
- [17] Chen X, Zhao Y, Guo Z, et al. Transcriptional regulation of ATP-binding cassette transporter A1 expression by a novel signaling pathway [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286 (11): 8917-8923.
- [18] Tang C, Vaughan AM, Oram JF. Janus kinase 2 modulates the apolipoprotein interactions with ABCA1 required for removing cellular cholesterol [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279 (9): 7622-7628.
- [19] Tang C, Liu Y, Kessler PS, et al. The macrophage cholesterol exporter ABCA1 functions as an anti-Inflammatory receptor [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284 (47): 32336-32343.
- [20] Yin K, Deng X, Mo ZC, et al. Tristetraprolin-dependent posttranscriptional regulation of inflammatory cytokines mRNA expression by apolipoprotein A-I: role of ATP-binding membrane cassette transporter A1 and signal transducer and activator of transcription 3 [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286 (16): 13834-13845.
- [21] 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 [J]. *生物化学与生物物理学进展*, 2004, 31 (2): 127-133.
- [22] Nofer JR, Remaley AT, Feuerborn R, et al. Apolipoprotein A-I activates Cdc42 signaling through the ABCA1 transporter [J]. *J Lipid Res*, 2006, 47 (4): 794-803.
- [23] Okuhira K, Fitzgerald ML, Tamehiro N, et al. Binding of PDZ-RhoGEF to ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) induces cholesterol efflux through RhoA activation and prevention of transporter degradation [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285 (21): 16369-16377.
- [24] Iwamoto N, Lu R, Tanaka N, et al. Calmodulin interacts with ATP binding cassette transporter A1 to protect from calpain-mediated degradation and upregulates high-density lipoprotein generation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30 (7): 1446-1452.
- [25] Li J, Murao K, Imachi H, et al. Exendin-4 regulates pancreatic ABCA1 transcription via CaMKK/CaMKIV pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2010, 14 (5): 1083-1087.
- [26] Mulay V, Wood P, Rentero C, et al. Signal Transduction Pathways Provide Opportunities to Enhance HDL and ApoA1-Dependent Reverse Cholesterol Transport [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2011.
- [27] Jeon KI, Jono H, Miller CL, et al. Ca^{2+} /calmodulin-stimulated PDE1 regulates the beta-catenin/TCF signaling through PP2A B56 gamma subunit in proliferating vascular smooth muscle cells [J]. *FEBS J*, 2011, 277 (24): 5026-5039.
- [28] Nagao K, Takahashi K, Hanada K, et al. Enhanced ApoA-I-dependent cholesterol efflux by ABCA1 from sphingomyelin-deficient Chinese hamster ovary cells [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282 (20): 14868-14874.
- [29] Vedhachalam C, Duong PT, Nickel M, et al. Mechanism of ATP-binding cassette transporter A1-mediated cellular lipid efflux to apolipoprotein A-I and formation of high density lipoprotein particles [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282 (34): 25123-25130.
- [30] Liu L, Bortnick AE, Nickel M, et al. Effects of apolipoprotein A-I on ATP-binding cassette transporter A1-mediated efflux of macrophage phospholipid and cholesterol: formation of nascent high density lipoprotein particles [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278 (44): 42976-42984.
- [31] Tsai JY, Su KH, Shyue SK, et al. EGb761 ameliorates the formation of foam cells by regulating the expression of SR-A and ABCA1: role of haem oxygenase-1 [J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 88 (3): 415-423.

(下转第 371 页)

(上接第 366 页)

- [32] Le Goff W, Peng DQ, Settle M, et al. Cyclosporin A traps ABCA1 at the plasma membrane and inhibits ABCA1-mediated lipid efflux to apolipoprotein A- I [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(11):2155-2161.
- [33] 莫中成, 肖 继, 刘协红, 等. 晚期氧化蛋白产物对 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞 ABCA1 表达的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009, 19(7):527.
- [34] Fitzgerald ML, Okuhira K, Short GF, et al. ATP-binding

cassette transporter A1 contains a novel C-terminal VFVNFA motif that is required for its cholesterol efflux and ApoA- I binding activities[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(46):48477-48485.

- [35] Alexander ET, Weibel GL, Joshi MR, et al. Macrophage reverse cholesterol transport in mice expressing ApoA- I Milano [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(10):1496-1501.

(此文编辑 朱雯霞)