

抑制胆固醇合成促进能量消耗并改善代谢综合征

王琰

武汉大学生命科学学院, 武汉 430072

生命活动是由一系列复杂有序的化学反应构成, 生命活动的维持需要抵抗系统性的熵增趋势, 可以说生命以“负熵”为生! 所有生命体都需要持续从外界获取能量与营养物质进行做功, 而能量与营养物质的供给具有时间与空间限制。在漫长的演化过程中, 生命体进化出精细的分子机制, 以感知机体能量与营养物质状态, 调节体内能量物质的储存与利用。动物体内, 糖原和甘油三酯是两大类主要的能量储存形式。进食等能量充足状态促进胰岛素的分泌, 抑制胰高血糖素的分泌, 从而促进糖原与脂质的合成。而饥饿等能量缺乏状态抑制胰岛素的分泌, 促进胰高血糖素的增加, 从而促进糖原与脂质的水解与氧化^[1]。

胆固醇是生命体重要的结构与信号分子, 是细胞增殖与维持其生命活动的基本元件, 几乎所有细胞都具有合成胆固醇的能力。人体所需胆固醇中, 约 1/3 从食物中摄取, 2/3 依靠内源合成, 其中肝脏是胆固醇合成最主要器官。3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(HMGCR)是胆固醇合成限速酶。当外源胆固醇摄取不足时, 一方面激活胆固醇调节元件结合蛋白 2 (SREBP2)的转录活性, 增加胆固醇合成通路相关基因的转录表达, 同时增强 HMGCR 蛋白质的稳定性, 进而增加机体内源胆固醇的合成; 而当外源胆固醇摄取过量时, 会抑制 SREBP2 通路的转录活性, 并促进泛素连接酶 gp78 介导的 HMGCR 泛素化降解, 降低内源胆固醇的合成^[2]。胆固醇的这一负反馈调节通路对维持机体胆固醇水平至关重要(图 1)。

胆固醇的合成涉及 30 余步化学反应, 是一个高耗能过程。因此饥饿等能量缺乏状态抑制内源胆固醇的合成, 而进食等能量充足状态激活其内源合成。机体感知营养与能量状态, 调节葡萄糖与甘油三酯储存与利用的分子机制已有深入研究, 而机体如何感知营养与能量状态, 进而调节胆固醇合成的分子机制尚不清楚。2020 年 11 月 11 日, 武汉大学宋保亮课题组的研究结果首次揭示了肝脏感知胰岛素和葡萄糖信号, 通过 mTORC1-USP20 信号通路, 促进 HMGCR 的去泛素化而提高其稳定性, 进而增加胆固醇合成的作用机制。抑制该通路导致机体能量损耗, 以产热形式释放, 抵抗食物诱导的体重增加, 改善血脂、胰岛素敏感性等代谢综合征表型, 为该类疾病的治疗提供了新的思路^[3]。

该项研究起始于一个日常现象, 即进食后胆固醇合成显著提高。他们发现进食主要增加胆固醇合成限速酶 HMGCR 的蛋白质水平, 随后研究发现进食后的肝脏裂解液能够降低 HMGCR 的泛素化水平, 表明肝脏中存在 HMGCR 的去泛素化酶。通过筛选所有已知去泛素化酶, 发现 USP20 是唯一能够作用于 HMGCR 的去泛素化酶。在肝脏特异性 USP20 的基因敲除小鼠中, 进食诱导的 HMGCR 蛋白水平的增加被完全抑制, 同时进食后胆固醇的合成也显著下降, 表明 USP20 是调节进食后胆固醇合成的重要分子。

该研究进一步通过精细的生化手段证明, 进食通过 Insulin-AKT, Glucose-AMPK 信号通路协同激活 mTORC1 的活性, 促进 USP20 第 132 位和 134

收稿日期: 2020-11-11; 修回日期: 2020-11-12

作者简介: 王琰, 博士, 教授, 研究方向: 人类遗传与脂质代谢。E-mail: Wang.y@whu.edu.cn

DOI: 10.16288/j.ycz.20-378

网络出版时间: 2020/11/17 15:33:46

URI: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20201117.1405.001.html>

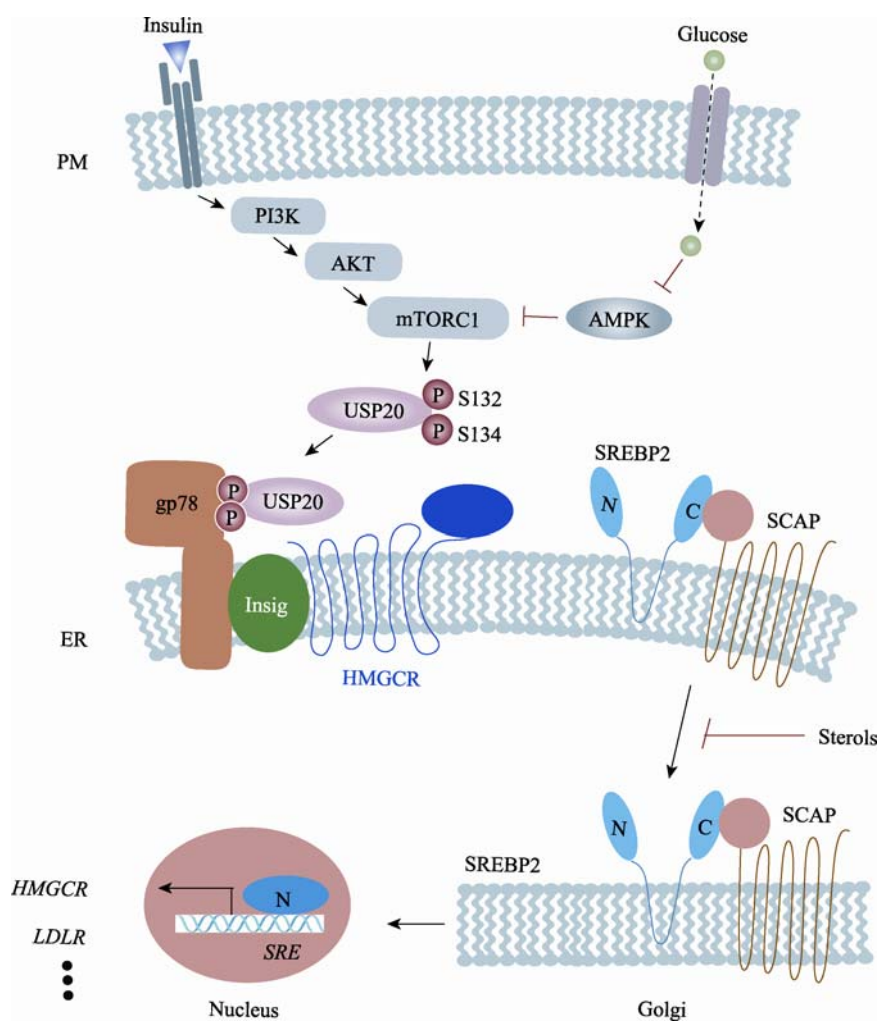


图 1 SCAP-SREBP2 通路介导的胆固醇负反馈调节与 mTORC1-USP20 通路介导的胰岛素与葡萄糖感知共同调节机体胆固醇合成

Fig. 1 Cholesterol synthesis is regulated by both SCAP-SREBP2 pathway-mediated sterols sensing and mTORC1-USP20 pathway-mediated insulin and glucose sensing

甾醇类物质通过抑制 SREBP 切割活化蛋白(SCAP)与 SREBP2 复合体向高尔基的转运抑制 SREBP2 的转录活性,同时促进 gp78 依赖的 HMGCR 的泛素化降解,从而抑制胆固醇的合成。细胞通过 mTORC1 复合体感知机体胰岛素与葡萄糖状态,通过 USP20 增加 HMGCR 蛋白质稳定性,进而促进胆固醇的合成。SRE: 甾醇响应原件; LDLR: 低密度脂蛋白受体。

位丝氨酸的磷酸化,从而促进 USP20 与 HMGCR 复合体的形成,降低 HMGCR 的泛素化水平,从而增加 HMGCR 蛋白水平,促进胆固醇合成。去泛素化酶 USP20 与 HMGCR 的相互作用需要泛素化酶 gp78 的参与,而后者在胆固醇负反馈调节 HMGCR 泛素化降解过程中发挥关键作用^[4]。这一结果表明 gp78 与 USP20 这一对泛素化酶和去泛素化酶是机体感知不同能量与营养物质状态,调控胆固醇合成的核心元件(图 1)。有趣的是,该研究还发现抑制 USP20 的活性在导致胆固醇合成下降的同时,促进胆固醇

合成中间物 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A (HMG-CoA)向琥珀酸的转化,进而增加机体能量消耗与产热,抵抗食物诱导的体重增加,改善机体的糖耐受与胰岛素敏感性、降低血脂,为高血脂、糖尿病的治疗提供了新的新思路。利用 HMGCR(K248R)基因定点突变(Knock-in)小鼠,他们证明这些代谢表型的改善完全依赖于对 HMGCR 的调节,表明 USP20 主要通过 HMGCR 调节胆固醇合成与能量代谢平衡。

胆固醇吸收(NPC1L1, LIMA1)^[5,6]、运输(ApoB,

LDLR, ARH, PCSK9)^[1,7-9]、合成(HMGCR, GPR146)^[1,10,11]与外排(ABCG5/ABCG8)^[12]相关基因或基因组位点的遗传突变均能导致胆固醇代谢异常。针对 NPC1L1 的抑制剂 Ezetimibe^[13], PCSK9 的抑制性抗体^[14,15], HMGCR 的抑制剂他汀类药物^[16]已成为治疗各类高胆固醇血症和心脑血管疾病的一线临床用药。该项研究首次将胆固醇合成调节与能量代谢平衡联系起来, 不仅揭示了机体感知能量与营养状态, 调节胆固醇合成的分子机制, 也为肥胖、高血脂、糖尿病等疾病的治疗提供了新的视角。尤为重要的是, 针对 USP20 的抑制剂(GSK2643943A)在小鼠中显著降低进食后胆固醇合成与高脂食物诱导的体重增加, 同时具有提高机体胰岛素敏感性、改善代谢综合征等治疗效果, 为后续药物研发提供重要理论依据。

参考文献(References):

- [1] Chen LG, Chen XW, Huang X, Song BL, Wang Y, Wang YG. Regulation of glucose and lipid metabolism in health and disease. *Sci China Life Sci*, 2019, 62(11): 1420–1458.
- [2] Luo J, Yang HY, Song BL. Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(4): 225–245.
- [3] Lu XY, Shi XJ, Hu A, Wang JQ, Ding Y, Jiang W, Sun M, Zhao XL, Luo J, Qi W, Song BL. Feeding induces cholesterol biosynthesis via the mTORC1-USP20-HMGCR axis. *Nature*, 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2928-y.
- [4] Song BL, Sever N, DeBose-Boyd RA. Gp78, a membrane-anchored ubiquitin ligase, associates with Insig-1 and couples sterol-regulated ubiquitination to degradation of HMG CoA reductase. *Mol Cell*, 2005, 19(6): 829–840.
- [5] Altmann SW, Davis Jr HR, Zhu LL, Yao XR, Hoos LM, Tetzloff G, Iyer SPN, Maguire M, Golovko A, Zeng M, Wang LQ, Murgolo N, Graziano MP. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science*, 2004, 303(5661): 1201–1204.
- [6] Zhang YY, Fu ZY, Wei J, Qi W, Baituola G, Luo J, Meng YJ, Guo SY, Yin HY, Jiang SY, Li YF, Miao HH, Liu Y, Wang Y, Li BL, Ma YT, Song BL. A LIMA1 variant promotes low plasma LDL cholesterol and decreases intestinal cholesterol absorption. *Science*, 2018, 360(6393): 1087–1092.
- [7] Garcia CK, Wilund K, Arca M, Zuliani G, Fellin R, Maioli M, Calandra S, Bertolini S, Cossu F, Grishin N, Barnes R, Cohen JC, Hobbs HH. Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science*, 2001, 292(5520): 1394–1398.
- [8] Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, Cruaud C, Benjannet S, Wickham L, Erlich D, Derré A, Villéger L, Farnier M, Beucler I, Bruckert E, Chambaz J, Chanu B, Lecerf JM, Luc G, Moulin P, Weissenbach J, Prat A, Krempf M, Junien C, Seidah NG, Boileau C. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*, 2003, 34(2): 154–156.
- [9] Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*, 1986, 232(4746): 34–47.
- [10] Yu HJ, Rimbert A, Palmer AE, Toyohara T, Xia YL, Xia F, Ferreira LMR, Chen ZF, Chen T, Loaiza N, Horwitz NB, Kacergis MC, Zhao LP, Consortium B, Soukas AA, Kuivenhoven JA, Kathiresan S, Cowan CA. GPR146 deficiency protects against hypercholesterolemia and atherosclerosis. *Cell*, 2019, 179(6): 1276–1288.e1214.
- [11] Han FF, Liu X, Chen CF, Liu YN, Du MK, Zhou Y, Liu Y, Song BL, He HH, Wang Y. Hypercholesterolemia risk-associated GPR146 is an orphan G-protein coupled receptor that regulates blood cholesterol levels in humans and mice. *Cell Res*, 2020, 30(4): 363–365.
- [12] Berge KE, Tian H, Graf GA, Yu L, Grishin NV, Schultz J, Kwiterovich P, Shan B, Barnes R, Hobbs HH. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science*, 2000, 290(5497): 1771–1775.
- [13] Ge L, Wang J, Qi W, Miao HH, Cao J, Qu YX, Li BL, Song BL. The cholesterol absorption inhibitor ezetimibe acts by blocking the sterol-induced internalization of NPC1L1. *Cell Metab*, 2008, 7(6): 508–519.
- [14] Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, Shahawy ME, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJP. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2015, 372(16): 1489–1499.
- [15] Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, Ballantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM, Scott R, Koren MJ, Stein EA. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2015, 372(16): 1500–1509.
- [16] Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the scandinavian simvastatin survival study (4S). *Lancet*, 1994, 344(8934): 1383–1389.

(责任编辑: 黄勋)