

ABC转运子 G亚族与人类疾病

吴转斌, 吴金美

(江苏科技大学生物与环境工程学院, 江苏 镇江 212018)

[关键词] ABC转运子 G亚族; 胆固醇运输; 脂类运输; 阿尔茨海默氏症; 心血管疾病

[中图分类号] R541.4 [文献标志码] A [文章编号] 1671-7783(2008)03-0267-06

众所周知, 胆固醇代谢与很多疾病有关, 如: 心血管疾病(包括动脉粥样硬化型心血管病), 家族性高胆固醇血症, 高脂血症, 肾病综合征, 糖尿病, 黄色瘤病, 牛皮癣, 冠心病, 高血压, 阿尔茨海默氏症等等。

细胞内胆固醇的流出过程是一个极为复杂的过程, 有多种基因参与, 形成一个十分复杂的调控网络。研究表明, ABC转运子 G亚族在胆固醇及磷脂转运中发挥重要作用, 并有可能参与阿尔茨海默氏症与动脉粥样硬化型心血管病的形成通路。本文针对 ABC转运子 G亚族成员目前的研究进展进行了综述, 并讨论了关于 ABC转运子 G亚族成员研究的未来发展趋势。

1 ABC转运子 G亚族概述

人类基因组共包含 48 个具有转录活性的 ABC

转运子基因。根据结构域构成和氨基酸同源性, ABC转运子可分为 7 个亚族: ABCA~ABCG。ABC转运子能结合 ATP 并利用它作为能源, 跨膜转运许多分子, 如离子、氨基酸、蛋白质、糖类、磷脂和药物等。真核生物 ABC转运子 G亚族以典型的半转运子的形式存在。半转运子由 1 个跨膜结构域(transmembrane domain, TMD)和 1 个核苷酸结合结构域(nucleotide binding domain, NBD)组成。每个 TMD 由 6 个 α 螺旋构成, NBD 位于细胞内, 包含 3 个保守结构域: Walker A, Walker B 和特征基序 C (图 1)。ABC转运子 G亚族共有 5 个成员: ABCG₁, ABCG₂, ABCG₄, ABCG₅ 和 ABCG₈, 其中 ABCG₁, ABCG₂ 和 ABCG₄ 这三个转运子的结构相似。

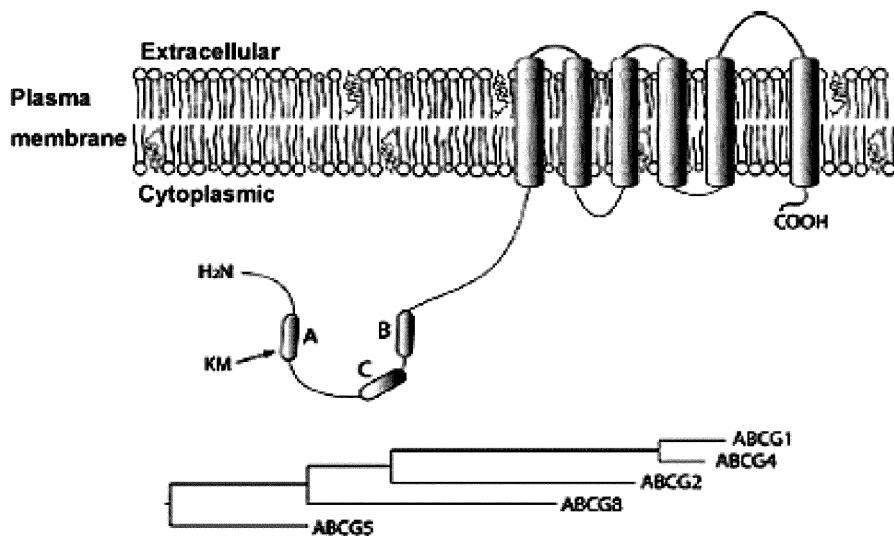


图 1 ABC转运子 G亚族成员的结构

Fig 1 Structure of ABC subfamily G transporters

2 ABC转运子 G亚族与脑脂质代谢

大脑是人体含脂最为丰富的器官。脑白质含脂比例大约为 40%，而灰质含脂比例则高达 65% (均为干重的百分比)；大部分参与反射的髓磷脂本身也富集高达 75% 的脂类。如果一些调节脂类运输的 ABC 转运子正好在大脑中表达，那么它们就很可能在脑脂质转运和脑脂质动态平衡方面发挥重要作用。以胆固醇为例，脑胆固醇动态平衡的正常调节对于维持神经系统的功能十分关键，但如果这种动态平衡的调节出现异常，其结果将会促进神经退行性病变的发生^[1]。因此，内源性 ABC 转运子功能的改变，将会显著影响细胞内与细胞间的脂类运输、脑功能，进而加快神经退行性疾病的形成过程。

研究表明，ABCG1、ABCG2 和 ABCG4 均在大脑表达，并且在某种意义上它们在脑脂质运输及脑脂质动态平衡方面发挥着重要作用。

2.1 ABCG1

ABCG1 是最先被鉴别出来的 ABC 转运子 G 亚族家族成员之一，它是果蝇 *White* 基因的一个人类同源基因。ABCG1 基因广泛地表达于人和鼠的各种组织以及巨噬细胞。几个研究组通过实验证实，ABCG1 mRNA 在大脑中显著表达。鼠脑原位杂交显示 ABCG1 mRNA 广泛表达于胚胎脑的室区和中间层，以及出生后小鼠大脑的灰质和白质区域。Tansley 等^[2] 通过同源重组的方法将 IRES-LacZ-Neo-PA 元件插入到 ABCG1 基因，结果显示：ABCG1 在神经元高表达，特别是在海马区的表达丰度很高，位于海马区的 CA1、CA2 和 CA3 神经元以及齿状回均发现了高丰度表达的 ABCG1，而且还发现 ABCG1 在大脑皮层、终脑皮层和丘脑中也有表达。近来相似的研究也证实了 ABCG1 在小鼠中枢神经系统的各种细胞中均有表达^[3]。实时定量 PCR 和免疫印迹分析显示，在人胚胎的各种细胞类型中，ABCG1 在微胶质细胞中表达量最高，随后依次为少突胶质细胞、神经元和星形胶质细胞^[4]。在小鼠原代小脑星形胶质细胞检测到了 ABCG1 的表达，与此同时，在大鼠原代星形胶质细胞和 CCF-STTG1 星形细胞瘤细胞株中也检测到了低水平表达的 ABCG1^[5,6]。和 ABCA1 相似，肝 X 受体 (liver X receptor, LXr) 的激动剂 [24(S)-氢化胆甾醇-24(S)-hydroxycholesterol GW683065A 和 TO901317] 均能刺激 ABCG1 的表达^[5,6]。ABCG1 mRNA 和蛋白也在大鼠的脉络丛和脉络丛上皮细胞表达，并受 24(S)-氢化胆甾醇调

节^[7]。

既然 ABCG1 是巨噬细胞胆固醇跨膜运输的一个关键转运子，那么它在神经元、星形神经胶质细胞和脉络丛细胞也发挥着类似的功能就不足为奇^[8]。ABCG1 和 ABCA1 介导胆固醇流出的一个显著区别就是它们各自细胞外胆固醇的受体具有本质的不同。几个研究组的实验表明，ABCA1 倾向于刺激胆固醇流向不含脂的受体，如 apoA-I 和不含脂的 apoE 而 ABCG1 更倾向于选择脂化的载脂蛋白复合物，如高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) (HDL 和外周胆固醇逆向转运有关) 和脂化的 apoE 盘 (apoE 盘和中枢神经系统有关)^[7,9,10]。在外周系统和中枢神经系统存在一个协同过程，即最初的 ABCA1 依赖的磷脂流向不含脂的受体 (也许伴随载脂蛋白的分泌一起发生) 以及随后的 ABCG1 依赖的脂蛋白-胆固醇复合物的富集^[6,11,12]。因此，最初来源于星形胶质细胞和微胶质细胞的 apoE 盘也许和大脑多种类型的细胞 (包括神经元) 发生相互作用：通过 ABCG1 介导的方式刺激胆固醇流出和通过低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLr) 家族成员诱导相应的细胞信号转导通路。

探讨不同类型的脑载脂蛋白与 ABCG1 的相互作用，对于深入了解中枢神经系统脂蛋白生物合成的早期步骤具有重要意义。为了从表达 ABCG1 的细胞中获得额外的胆固醇，apoE 盘必须经由卵磷脂胆固醇酰基转移酶 (lecithin cholesterol acyltransferase, LCAT) 转换成球状的脂蛋白颗粒，这个过程类似于细胞质高密度脂蛋白的成熟过程^[13]。通过 LCAT 的作用，apoE 盘 (潜在地携带着 50~200 个分子的游离胆固醇和磷脂) 就会以胆甾醇酯为中心开始聚集，最终形成球状颗粒。这个过程需要细胞提供丰富的胆固醇，而且这些细胞都能表达 LDLr 家族成员 (LDLr 有利于细胞以受体介导的细胞内吞的方式摄取胆固醇)。与那些已知的参与调控细胞质脂蛋白的成熟和重塑的基因相比，参与重塑脑脊液脂蛋白的基因却知之甚少。尽管 LCAT 存在于脑脊液液中，但是 LCAT 的关键激活因子 apoA-I 其运输却要穿过血脑屏障。目前还没有直接的实验数据证明，存在于大脑中的磷脂转移蛋白 (Phospholipid transfer protein, PLTP) 对于各种亚型的 apoE 脂蛋白重塑起着一定的作用，但很明显，apoE 的物理状态 (如：脂化状态和盘状) 却是中枢神经系统 apoE 功能发挥的主要影响因素；中枢神经系统 apoE 的主要功能是负责脂类运输，诱导相应的细胞信号以及在

阿尔茨海默氏症病理形成通路中作为 β 淀粉样蛋白 ($\text{amyloid}\beta$, $A\beta$) 的运输载体^[14]。

Kim等^[4]通过体外实验证明, ABCG1能够有力地调节神经胆固醇的流出。体外和体内实验表明, ABCA1即能调节神经系统 $A\beta$ 的生成, 又能调节淀粉样蛋白的沉淀^[15-17]。在这些实验的基础上, Kim等用稳定表达人野生型 APP695 ($\text{amyloid Precursor Protein 695}$) 的中国仓鼠卵巢细胞 (CHO cells) 检测了 ABCG1的表达对 $A\beta$ 生成的影响。和 ABCA1功能体外实验观察的结果相似, Kim课题组的实验数据显示: 体外转染 ABCG1能够显著下调 $A\beta$ 的生成^[4]。相比之下, Tansley课题组用稳定表达人 APP^{sw}的 HEK细胞转染 ABCG1, 发现转染 ABCG1能增加 $A\beta$ 的生成^[18] (APP^{sw}是淀粉样前体蛋白基因瑞典型突变, 突变位点设计为 K670M671 \rightarrow N670I671, 这种突变会使 β 分泌酶剪切增加, 增加 γ 分泌酶底物供应以及增加 $A\beta$ 的生成)。

尽管出现以上截然相反的实验结果, 其原因目前还不十分清楚, 但至少两个课题组的实验环境有显著差别, 除此之外, 还有其他一些影响因素。在 Tansley课题组的实验中, 转染 ABCG1能增加 HEK细胞淀粉样前体蛋白 ($\text{amyloid Precursor Protein APP}$) 的总量, 但 APP mRNA的表达水平却没有改变, 这就与 sAPP α 和 $A\beta$ 分泌的增加有关系^[18]。在 Tansley的实验中, 淀粉样蛋白的生成通路是被激活的。而在 Kim课题组的实验中, 转染 ABCG1之后, 总体 APP蛋白水平没有改变, 但 APP mRNA, sAPP α 以及淀粉样蛋白的生成通路均被显著抑制, 结果导致 $A\beta$ 的分泌下调 64%^[4]。尽管两个课题组所建立的实验模型没有直接的可比性, 但不同的细胞类型, 表达野生型的 APP基因与表达 APP^{sw}突变基因的对比, 以及检测 $A\beta$ 所使用的不同方法 (Tansley等使用 ELISA 而 Kim则使用蛋白质印迹) 都对最终的实验结果产生影响。APP^{sw}与野生型的人类 APP在 HEK293细胞中的转运方式不同, 而且来源于 APP^{sw} (而不是野生型的 APP) 细胞内的酸性小泡对于 $A\beta$ 的分泌和生成起着关键作用。ABCG1仅仅抑制野生型 APP的生成, 这也许对于晚期阿尔茨海默氏症的形成具有特殊意义^[4]。分析 ABCG1在体内环境所发挥的功能将有助于解释这些体外实验所得到的发现。

到目前为止, 还没有用任何生成淀粉样蛋白的老鼠模型就 ABCG1在 APP加工过程中的作用加以特别的研究。因此, 也就不清楚是否增加 ABCG1就

能部分说明肝 X受体 (LXR) 激动剂在上述提到的生成淀粉样蛋白转基因老鼠模型中的保护作用 (激活 LXR能够潜在地诱导 ABCG1和 ABCA1的转录)^[19-22]。基于 LXR与淀粉样蛋白之间可能的关系, 最近的一项研究表明: 用生成淀粉样蛋白的 APP/PS1小鼠与 LXR α/β 裸鼠杂交, 其子代鼠脑部淀粉样蛋白斑状沉淀发生显著上调; 而脑部 ABCG1和 ABCA1的表达水平却发生显著下调^[23]。这些数据表明, ABCG1和 ABCA1在阿尔茨海默氏症形成通路中起着一种保护作用, 将来进一步通过体内实验利用 ABCG1基因敲除鼠与生成淀粉样蛋白的转基因鼠进行杂交也许能更有助于证实上述结论。最近一项关于瑞士人和波兰人的胆固醇相关基因的研究, 使 ABCG1基因单核苷酸多态性与阿尔茨海默氏症之间建立了重要的联系^[24]。有趣的是, 这些联系却没有在其他已研究的欧洲人中得到证实, 如: 德国人, 比利时人, 瑞典人和希腊人^[24]。将来大规模人口的研究也许能有助于阐明 ABCG1遗传多样性与阿尔茨海默氏症之间潜在的联系。

2.2 ABCG2

ABCG2最初是从多耐药乳腺癌细胞株中被鉴别出来, 称之为乳腺癌耐药蛋白。除了在肿瘤细胞表达外, ABCG2还广泛表达于人脑、肝脏、小肠、乳腺和胎盘。用发育期的鼠脑进行原位杂交, 结果显示: 从胚胎期到出生后发育, ABCG2在脑中低水平表达, 而且以弥散的形式分布。此外, ABCG2蛋白还特别地定位于血脑屏障上皮细胞的顶端。细胞定位分析和用 ABCG2基因敲除鼠进行体内实验表明, ABCG2转运子的主要功能是限制药物和饮食中的毒素渗透到大脑中。此外, ABCG2可能作为一种翻转酶, 加速磷脂酰丝氨酸和标记有核苷酸结合结构域的磷脂酰丝氨酸的外向运输; 而且 ABCG2还作为雌二醇的输出者。和 ABCG亚族其他成员相比, ABCG2似乎不转运胆固醇和植物固醇^[9, 25]。但有趣的是, 细胞胆固醇水平却能够影响 ABCG2 ATPase 的活性, 进而调节 ABCG2的功能^[26]。虽然没有证据表明 ABCG2直接参与神经系统疾病的形成通路, 但作为一个异生转运子, 它可能通过阻止或者限制治疗药物进入大脑的方式来影响一些神经系统疾病的治疗。

2.3 ABCG4

和 ABCG1相似, ABCG4是果蝇 White基因的一个人类同源基因。然而, 不像 ABCG1能在很多组织表达, 用 Northern blot 技术分析表明, 人类 ABCG4

mRNA仅仅在脑和眼睛的神经视网膜高表达。其他的一些实验数据也表明, ABCG4 mRNA在人和鼠的整个大脑均有表达, 而且还在大鼠的脉络丛表达。用原位杂交技术研究发育中的鼠脑, 结果显示: ABCG4在胚胎脑的中间层和出生后的鼠脑灰质区域均有很强的表达。ABCG4与 ABCG1在氨基酸序列上的同源性高达 74%, 因此, ABCG4也能促进胆固醇流向高密度脂蛋白就不足为奇^[9 12 27]。除了 ABCG4与 ABCG1重叠的功能之外, 有证据表明 ABCG4与 ABCG1能在细胞表面形成异源二聚体以刺激胆固醇流出^[28]。直接比较 ABCG4与 ABCG1 mRNA在发育期和成年期小鼠脑区域的表达情况, 并通过实验证明, ABCG4-ABCG1异源二聚体对于 ABCG4的功能发挥没有什么影响。用小鼠原代神经元和星形胶质细胞瞬时转染 ABCG4和 ABCG1, 结果这两个转运子最终均存在于细胞内的小泡中^[3]。研究还表明, 与 ABCG1相反, 小鼠的神经元, 星形胶质细胞和微胶质细胞中的 ABCG4并不受 LXR调节, 此外, 用小鼠原代神经元和原代星形胶质细胞转染表达这两者任何一种转运子都能上调 SREBP2 mRNA的表达, 并同时诱导 SREBP2 几个靶基因的表达(这些靶基因主要参与胆固醇合成)^[3]。总之, 人类 ABCG4转运子在脑细胞的特殊定位和功能分析, 特别是关于 ABCG4转运子在脑脂动态平衡与神经系统疾病方面的功能分析将是未来值得重点探索的领域。

3 ABC转运子 G亚族与心血管疾病

心血管疾病, 特别是动脉粥样硬化型心血管病的一个显著特征就是动脉巨噬细胞内的胆固醇发生聚集。已有的证据表明, 参与这一过程的 ABCG亚族转运子主要有: ABCG1, ABCG5和 ABCG8。

ABCG1能够促进巨噬细胞胆固醇外流, 减少胆固醇在巨噬细胞中聚集^[29]。ABCG5和 ABCG8通过形成异型二聚体发挥功能。这两个转运子能够限制小肠吸收饮食中的植物固醇, 并通过肝胆分泌的方式促使多余的胆固醇排除体外^[30-32]。ABCG5和 ABCG8基因突变会导致一种罕见的脂质代谢异常的常染色体缺陷性疾病 β 植物固醇血症, 这种患者体内的胆固醇和植物固醇会在循环过程中发生聚集, 因此, 这种患者对于饮食中的胆固醇十分敏感。而体内高胆固醇水平又是动脉粥样硬化的危险因素, 因此, 植物固醇血症患者更容易提前患上动脉粥样硬化型心血管病。相反, 如果在动脉粥样硬化小

鼠模型体内过表达 ABCG5和 ABCG8则会降低患病小鼠肝脏和血液中的胆固醇水平^[33]。

4 ABC转运子 G亚族与人类疾病治疗

几个研究组的实验表明, 在阿尔茨海默氏症老鼠模型中, LXR的激动剂 - TO901317能够显著减少淀粉样蛋白沉淀^[19-22]。LXR另外的激动剂, 如 GW3965也能有力地调控大脑中 LXR的靶基因^[23], 这种化合物通过 LXR依赖的通路似乎也能减少体内的淀粉样蛋白沉淀。尽管最初都认为抗淀粉样蛋白作用的基因主要是 ABCA1(LXR的靶基因), 但是最新的研究表明, ABCG1基因以及其他非 ABC转运子基因(APOE, SREBP1 α)的诱导和炎症反应调节基因的衰减也在抗淀粉样蛋白过程中发挥一定作用^[4 23 24]。因此, 可以看出 LXR的激活能诱导多条信号通路共同调节体内淀粉样蛋白的生成、沉淀和清除^[21 34]。

ABCG1和 ABCA1受 LXR成员调控, 并且这两个转运子是细胞胆固醇动态平衡的主要调节因子^[35]。LXR α 和 LXR β 均在脑部表达, 实验表明它们通过调节 ABCA1进而加速神经胆固醇流出, 减少 β 淀粉样蛋白生成。这些研究说明, LXR在调节脑淀粉样蛋白沉淀方面是一个很有吸引力的药物靶点, 也同时为将来预防和治疗阿尔茨海默氏症提供了一个新的思路。

ABCG1和 ABCG4能够促进巨噬细胞胆固醇流出, 在巨噬细胞中 ABCG1和 ABCG4能够特殊地受到 LXR的调控^[9]。而动脉粥样硬化型心血管病的一个显著特征就是动脉巨噬细胞胆固醇发生聚集。目前一些制药公司开始寻找 LXR激动剂作为防治动脉粥样硬化的药物。寻找能激活 ABCG1和 ABCG4又不能促进脂肪合成和动脉粥样硬化形成的药物, 是 ABCG4和 ABCG1在临床治疗上的发展趋势。

5 小结与展望

ABCG亚族转运子: ABCG1, ABCG2和 ABCG4均在脑部表达, 已有的研究表明, 它们在脑脂转运方面发挥重要作用。目前许多关于 ABC转运子 G亚族的功能分析大多是基于体外实验研究, 因此, 下一步利用转基因和基因敲除鼠模型研究 ABC转运子 G亚族在体内的正常生理功能, 以及利用一些神经系统疾病小鼠模型研究其在多种病理条件下的功能将显得格外重要。因为, 探索它们在神经退行性

疾病(如阿尔茨海默氏症)形成通路中发挥的功能, 将有望为治疗这一类重大疾病提供新的思路。

心血管疾病作为人类的第一大疾病, 其高发病率及死亡率一直颇受世界的关注。仅 2006年, 世界上因诊断治疗心血管疾病的经济开支就超过 6000 亿美元。科学家预测 21 世纪动脉粥样硬化引起的心脑血管疾病将会成为世界大部分国家的致残乃至死亡最主要的因素^[36]。虽然有证据表明 ABCG1、ABCG5 和 ABCG8 可能参与调节动脉粥样硬化型心血管病的发病过程, 但这些转运子之间存在着相当复杂的细胞信号通路网络, 因此, 关于这些转运子之间互相作用的详细机制仍有待于进一步阐明。

[参考文献]

- [1] Pugliese T, Tanzi RE, Kovacs DM. Alzheimer's disease: the cholesterol connection. *J. Nat Neurosci* 2003; 6(4): 345—351.
- [2] Tansley GH, Burgess BL, Bryan MT, et al. The cholesterol transporter ABCG1 modulates the subcellular distribution and proteolytic processing of beta amyloid precursor protein. *J. J Lipid Res* 2007; 48(5): 1022—1034.
- [3] Tan PT, Edwards PA. ABCG1 and ABCG4 are coexpressed in neurons and astrocytes of the CNS and regulate cholesterol homeostasis through SREBP-2. *J. J Lipid Res* 2007; 49(1): 169—182.
- [4] Kim WS, Rajman A, Kamili A, et al. Role of ABCG1 and ABCA1 in regulation of neuronal cholesterol efflux to apoB lipoproteins and suppression of amyloid-beta peptide generation. *J. J Biol Chem* 2007; 282(5): 2851—2861.
- [5] Abildaveva K, Jansen PJ, Hirsch-Reinshagen V, et al. 24(S)-hydroxycholesterol participates in a liver X receptor controlled pathway in astrocytes that regulates apoB lipoprotein E-mediated cholesterol efflux. *J. J Biol Chem* 2006; 281(18): 12799—12808.
- [6] Karten B, Campenot RB, Vance DE, et al. Expression of ABCG1, but not ABCA1, correlates with cholesterol release by cerebellar astroglia. *J. J Biol Chem* 2006; 281(7): 4049—4057.
- [7] Fujiyoshi M, Ohtsuki S, Hori S, et al. 24S-hydroxycholesterol induces cholesterol release from choroid plexus epithelial cells in an apical and apoE isoform-dependent manner concomitantly with the induction of ABCA1 and ABCG1 expression. *J. J Neurochem* 2007; 100(4): 968—978.
- [8] Jessup W, Gelissen IC, Gaus K, et al. Roles of ATP binding cassette transporters A1 and G1, scavenger receptor BI and membrane lipid domains in cholesterol export from macrophages. *J. Curr Opin Lipidol* 2006; 17(3): 247—257.
- [9] Wang N, Lan D, Chen W, et al. ATP binding cassette transporters G1 and G4 mediate cellular cholesterol efflux to high-density lipoproteins. *J. Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(26): 9774—9779.
- [10] Kennedy MA, Barrera GC, Nakamura K, et al. ABCG1 has a critical role in mediating cholesterol efflux to HDL and preventing cellular lipid accumulation. *J. Cell Metab* 2005; 1(2): 121—131.
- [11] Gelissen IC, Harris M, Rye KA, et al. ABCA1 and ABCG1 synergize to mediate cholesterol export to apoA-I. *J. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26(3): 534—540.
- [12] Vaughan AM, Oram JF. ABCA1 and ABCG1 or ABCG4 act sequentially to remove cellular cholesterol and generate cholesterol-rich HDL. *J. J Lipid Res* 2006; 47(11): 2433—2443.
- [13] Zannis-VJ, Chroni A, Krieger M. Role of apoA-I, ABCA1, LCAT, and SR-BI in the biogenesis of HDL. *J. Mol Med* 2006; 84(4): 276—294.
- [14] Bell RD, Sagare AP, Friedman AE, et al. Transport pathways for clearance of human Alzheimer's amyloid beta peptide and apo lipoproteins E and J in the mouse central nervous system. *J. J Cereb Blood Flow Metab* 2007; 27(5): 909—918.
- [15] Koldanova R, Staufenhel M, Lefterov J. Lack of ABCA1 considerably decreases brain ApoE level and increases amyloid deposition in APP23 mice. *J. J Biol Chem* 2005; 280(52): 43224—43235.
- [16] Hirsch-Reinshagen V, Wellington CL. Cholesterol metabolism, apo lipoprotein E, adenosine triphosphate binding cassette transporters, and Alzheimer's disease. *J. Curr Opin Lipidol* 2007; 18(3): 325—332.
- [17] Wahrle SE, Jiang H, Parsadanian M, et al. Deletion of Abca1 increases Abeta deposition in the PDAPP transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J. J Biol Chem* 2005; 280(52): 43236—43242.
- [18] Tansley GH, Burgess BL, Bryan MT, et al. The cholesterol transporter ABCG1 modulates the subcellular distribution and proteolytic processing of beta amyloid precursor protein. *J. J Lipid Res* 2007; 48(5): 1022—1034.
- [19] Koldanova RP, Lefterov M, Staufenhel M, et al. The liver X receptor ligand T0901317 decreases amyloid beta production in vitro and in a mouse model of Alzheimer's

- disease J. *J Biol Chem* 2005; 280(6): 4079—4088
- [20] Bums MP, Vardanian L, Pajohesh-Ganji A, et al The effects of ABCA1 on cholesterol efflux and A beta levels in vitro and in vivo J. *J Neurochem* 2006; 98(3): 792—800
- [21] Koldanova R, Lefterov J Role of LXR and ABCA1 in the pathogenesis of Alzheimer's disease: implications for a new therapeutic approach J. *Curr Alzheimer Res* 2007; 4(2): 171—178
- [22] Riddell DR, Zhou H, Comery TA, et al The LXR agonist TO901317 selectively lowers hippocampal Aβ42 and improves memory in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease J. *Mol Cell Neurosci* 2007; 34(4): 621—628
- [23] Zelcer N, Khanlou N, Clare R, et al Attenuation of neuroinflammation and Alzheimer's disease pathology by liver x receptors J. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(25): 10601—10606
- [24] Wolfiner MA, Slegers K, Ingelsson M, et al Association study of cholesterol-related genes in Alzheimer's disease J. *Neurogenetics* 2007; 8(3): 179—188
- [25] Janvilisri T, Shahi S, Venier H, et al Arginine482 is not essential for transport of antibiotics, primary bile acids and unconjugated sterols by the human breast cancer resistance protein (ABCG2) J. *Biochem J* 2005; 385(Pt2): 419—426
- [26] Pal A, Mehn D, Molitor E, et al Cholesterol potentiates ABCG2 activity in a heterologous expression system: improved in vitro model to study function of human ABCG2 J. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 321(3): 1085—1094
- [27] Vaughan AM, Oram JF ABCG1 redistributes cell cholesterol to domains removable by high density lipoprotein but not by lipid-depleted apolipoproteins J. *J Biol Chem* 2005; 280(34): 30150—30157
- [28] Cserepes J, Szentei Z, Seres L, et al Functional expression and characterization of the human ABCG1 and ABCG4 proteins: indications for heterodimerization J. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 320(3): 860—867
- [29] Graf GA, Cohen JC, Hobbs HH Missense mutations in ABCG5 and ABCG8 disrupt heterodimerization and trafficking J. *J Biol Chem* 2004; 279(23): 24881—24888
- [30] Wilund KR, Yu L, Xu F, et al High level expression of ABCG5 and ABCG8 attenuates diet-induced hypercholesterolemia and atherosclerosis in LDL^{-/-} mice J. *J Lipid Res* 2004; 45(8): 1429—1436
- [31] Yu L, von Bergmann K, Lutjohann D, et al Selective sterol accumulation in ABCG5/ABCG8-deficient mice J. *J Lipid Res* 2004; 45(2): 301—307
- [32] Yu L, Gupta S, Xu F, et al Expression of ABCG5 and ABCG8 is required for regulation of biliary cholesterol secretion J. *J Biol Chem* 2005; 280(10): 8742—8747
- [33] Liang Y, Lin S, Bever TP, et al A liver X receptor and retinoid X receptor heterodimer mediates apolipoprotein E expression, secretion and cholesterol homeostasis in astrocytes J. *J Neurochem* 2004; 88(3): 623—634
- [34] Cao G, Bales KR, DeMattos RB, et al Liver X receptor-mediated gene regulation and cholesterol homeostasis in brain: relevance to Alzheimer's disease therapeutics J. *Curr Alzheimer Res* 2007; 4(2): 179—184
- [35] Zelcer N, Tonoz P Liver X receptors as integrators of metabolic and inflammatory signaling J. *J Clin Invest* 2006; 116(3): 607—614
- [36] Davidson MH Overview of prevention and treatment of atherosclerosis with lipid-altering therapy for pharmacy directors J. *Am J Manag Care* 2007; 13(Suppl) 1Q S260—S269

[收稿日期] 2008-06-04 [本文编辑] 郭欣