

## ABSTRACT

# Molecular Role of Liver X Receptors in Cholesterol Metabolism

Fatemeh Kazeminasab, Mohammad Marandi, Kamran Ghaedi\*, Fahimeh Esfarjani,

Liver X Receptors (LXRs) belong to the transcription factors activated by ligands of nuclear hormonal of super receptors family (ligand-activated transcription factors of the nuclear receptor superfamily) which regulate the expression of involved genes in transferring of cholesterol between the cells through high-density lipoproteins. Isoforms of LXR  $\alpha$  and LXR  $\beta$  function by activating the heterodimers of the retinoid X receptors (RXR) and forming complex LXR/RXR to an element of response of LXR (LXR response element) connected to the promoter region of the target genes. Thus the main function of LXRs is to regulate the cholesterol metabolism. Natural products, including the oxidized cholesterol derivatives which are called Oxysterols could be considered as LXR agonists. In recent years, LXRs are known as important regulators for transcriptional metabolism of carbohydrate and lipid. LXRs act as sterol (or cholesterol) sensors through stimulation of the reverse cholesterol transport (RCT) and activation of the return of biliary (bile) acids into the liver. Furthermore, it prevents the overload of cellular cholesterol. These phenomena resulted in identifying the LXR agonists as anti-atherogenic agents in atherosclerosis mice.

In this article, the structure and mechanism of LXRs activity, their agonists and antagonists, and LXR expression regulation, will be discussed to clear the role of these receptors in cholesterol metabolism. The aim of this paper is to summarize the basic information about LXR physiological and pathophysiological roles in cholesterol metabolism and the related disorders.

**Key words:** Liver X Receptors (LXRs): Receptors, Cytoplasmic and Nuclear; Cholesterol Metabolism; Atherosclerosis

\* Kamran Ghaedi, PhD  
Cell and Molecular division, Biology Department, School of sciences,  
University of Isfahan.  
Email: kamranghaedi@yahoo.com,  
Submission Date: 27. Nov. 2012. Acceptance Date: 30. Des. 2012.

# نقش مولکولی گیرنده های کبدی ایکس "LXRs" در متابولیسم کلسترول

فاطمه کاظمی نسب<sup>۱</sup>، کامران قائدی<sup>۲\*</sup>، سید محمد مردی<sup>۱</sup>، فهیمه اسفرجانی<sup>۱</sup>

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان.

۲- بخش سلولی مولکولی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان.

**چکیده/** گیرنده های کبدی ایکس (LXRs)، از جمله فاکتورهای رونویسی فعال شونده توسط لیگاند متعلق به ابرخانواده گیرنده هورمونی هسته ای هستند، که بیان ژن های درگیر در هموستاز کلسترول را تنظیم می کند. ایزوفرم های  $LXR\alpha$  و  $LXR\beta$  با فعال سازی هتروداایمر گیرنده های رتینوئید ایکس (RXR) و تشکیل کمپلکس  $LXR/RXR$  به یک "عنصر پاسخ" در ناحیه پرموتور ژن های هدف متصل شده و عمل خود را انجام می دهند. عمل اصلی LXRs تنظیم متابولیسم کلسترول است.

آگونیست های طبیعی شامل مشتقات کلسترول اکسید شده هستند که اکسی استرول نامیده می شوند. در سال های اخیر، LXRs تنظیم کننده های مهم رونویسی متابولیسم کربوهیدرات ها و لیپید ها شناخته شده اند. گیرنده های کبدی ایکس به عنوان حس گرهای استروئیدی (کلسترولی) عمل می کنند به طوری که از طریق تحریک انتقال معکوس کلسترول و فعال شدن برگشت اسیدهای صفراوی در کبد از اضافه بار کلسترول سلولی جلوگیری می کنند. این نتایج منجر به شناخت آگونیست های  $LXR$  به عنوان یک عامل ضد بیماری تصلب شرایین در موش های آترواسکلروزیس شد. در این مقاله، ساختار و مکانیسم فعالیت LXRs، آگونیست های و آنتاگونیست های آن، تنظیم بیان  $LXR$  و نقش این گیرنده ها در متابولیسم کلسترول را بحث خواهیم کرد. هدف این مقاله خلاصه کردن اطلاعات پایه ای در مورد پاتولوژی و فیزیولوژی  $LXR$ ، همراه با نقش اختصاصی آن ها در متابولیسم کلسترول و بیماری های مربوط به آن می باشد.

**واژگان کلیدی:** گیرنده های کبدی ایکس (LXRs)؛ گیرنده های هسته ای و سیتوپلاسمی؛ متابولیسم کلسترول؛ آترواسکلروزیس.

هسته ای با اتصال به لیگاندهای مربوطه امکان پاسخ به سیگنال های خارج سلولی را برای سلول ها فراهم می کنند، این ابر خانواده حاوی گیرنده هایی برای هورمون های استروئیدی، هورمون های تیروئیدی، ویتامین D و رتینوئید هاست (۲). این گیرنده ها در سال ۱۹۹۴ در cDNA کبد رات شناخته شد (۳). ایزوفرم های گیرنده کبدی ایکس  $LXR\alpha$  و  $LXR\beta$  هستند (۴).  $LXR\alpha$  در طحال، کبد، بافت چربی، روده، کلیه و ریه ها و  $LXR\beta$  در تمام بافت ها بیان می شوند (۳،۵،۶،۷). پس از جدا سازی  $PPR\alpha$  (NR1C1) در سال ۱۹۹۴ به عنوان گیرنده ای که منجر به تکثیر پر اکسی زومها در هپاتوسیت های جوندگان

## مقدمه

گیرنده های کبدی ایکس (LXRs)، از جمله فاکتورهای رونویسی فعال شونده توسط لیگاند متعلق به ابر خانواده گیرنده هورمونی هسته ای هستند، که در فرایند های متابولیسم سلولی، تکثیر سلولی، تمایز و پاسخ ایمنی درگیرند (۱). گیرنده های هورمونی

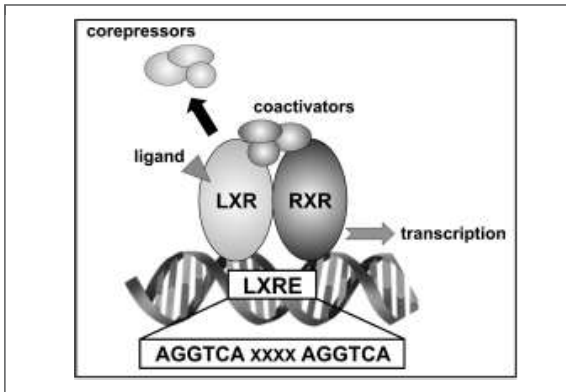
\* کامران قائدی، PhD

بخش سلولی مولکولی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان.

پست الکترونیک: kamranghaedi@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۱/۰۹/۰۷ • تاریخ پذیرش: ۹۱/۱۰/۱۰

1. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ .



شکل ۱: مکانیسم تنظیم رونویسی بامیانجی‌گری RXR. LXR (گیرنده رتینوئید X) و LXRE (عنصر پاسخ LXR) (۱۳).

LXRها عوامل کلیدی در تنظیم هموستازی کلسترول، متابولیسم گلوکز و لیپید و نیز پاسخ‌های ایمنی و التهابی هستند و توازن انرژی بدن را تحت تأثیر قرار می‌دهند.

عملکرد اصلی LXR ها تنظیم متابولیسم کلسترول است. این گیرنده‌ها اثرات حفاظتی زیادی را در برابر بار زیاد کلسترول اعمال می‌کنند که این اثرات شامل مهار باز جذب کلسترول روده‌ای، تحریک خروج کلسترول سلول به صورت لیپوپروتئین‌های با چگالی بالای پلازما از طریق ناقل‌های ABCA1 و ABCG1<sup>۵</sup>، انتقال آن به کبد، تبدیل شدن به اسیدهای صفراوی و دفع آن است (۱۶). در ماکروفاژها، جذب لیپوپروتئین‌های اکسید شده از طریق گیرنده‌های نظافتچی، منجر به فعال شدن رونویسی LXRها و القا ژن‌هایی مثل ABCA1 و apoE<sup>۶</sup> شده که حذف کلسترول را از سلول تسهیل می‌کنند (۱۷). علاوه بر این، "پروتئین ترانسفرفسفولپید" که تعدیل‌گر دیگری در متابولیسم لیپوپروتئین‌های با چگالی بالا بوده و در انتقال معکوس کلسترول نقش دارد، یک ژن هدف مستقیم برای LXR در ماکروفاژهاست (۱۸).

فعال شدن LXR التهاب را مهار می‌کند. LXR بیان ژن‌های متعدد درگیر در واکنش‌های التهابی، مثل بعضی از سیتوکین‌ها، iNOS، سیکلواکسیژناز<sup>۲</sup> و ماتریکس متالوپروتئینازها و کموکین‌های

می‌شود، دو ایزوتیپ مرتبط  $\text{PPR}\beta/\delta$  (NR1C2),  $\text{PPR}\gamma$  (NR1C3) نیز مشخص شدند (۸). اولین بار PPR از کبد موش کلون شد، به دنبال آن سایر هومولوگ‌های PPR در سایر گونه‌ها کلون شدند (۹). الگوی بیانی وسیع اما ویژه بافتی PPRها نشان دهنده نقش تنظیمی آن‌ها بر روی عملکردهای متنوع سلولی است.  $\text{PPR}\alpha$  در بافت‌هایی که اسید چرب را به میزان زیادی تجزیه می‌کنند بیان می‌شود مثل کبد، قلب، بافت چربی قهوه‌ای، کلیه و روده. این گیرنده در تنظیم بیان ژن‌های کدکننده پروتئین‌های دخیل در جذب اسیدهای چرب آزاد، بتا اکسیداسیون و جابه‌جایی کلسترول سلولی نقش دارد. ایزوفرم‌های  $\text{PPR}\gamma$  در بافت‌های چربی سفید و قهوه‌ای باعث تمایز آدیپوسیت و ذخیره لیپید می‌شوند و در بافت‌هایی مثل بافت قلبی، ماهیچه اسکلتی، روده، ماهیچه صاف عروق، ریه، سینه، تخمدان، تیروئید، کلون و پروستات نیز یافت شده‌اند.  $\text{PPR}\beta/\delta$  در تمام بافت‌های آزمایش شده شناسایی شده است و در تنظیم هموستازی انرژی، ترموژنیزس و تکثیر و تمایز کراتینوسیت نقش دارد (۸، ۱۰، ۱۱).

LXRها به صورت هترودیمرهایی با RXR عمل می‌کنند. RXR یک فاکتور مشترک برای چندین گیرنده هسته‌ای شامل گیرنده فعال کننده تکثیر پراکسیزومی، گیرنده فارنسویید ایکس<sup>۲</sup>، گیرنده ویتامین D (VDR) و گیرنده هورمون تیروئید است (۱۲). LXR/RXR یک هترودیمر مجاز است که ممکن است از طریق آگونیست LXR یا آگونیست RXR (۹- سیس اسید رتینوئیک<sup>۲</sup>، فعال شود. استفاده هم‌زمان آگونیست‌های LXR<sup>۱</sup> و RXR منجر به پاسخی شدیدتر نسبت به زمانی می‌شود که هر یک از آگونیست‌ها به تنهایی مصرف می‌شوند. کمپلکس LXR/RXR به یک "عنصر پاسخ LXR" در ناحیه پرموتر ژن‌های هدف متصل می‌شود (۱۳).

توالی LXRE تکرار مستقیمی (DR-4) از توالی DNA است که حاوی دو توالی شش تایی GGTC که توسط یک فاصله انداز ۴ نوکلئوتیدی جدا شده‌اند، می‌باشد (۱۴). یک مدل سه مرحله‌ای برای توصیف فعالیت LXRها پیشنهاد شده است. بر طبق این مدل، در غیاب لیگاند، کمک مهار کننده‌ها مانع از القای رونویسی توسط هترودیمر LXR/RXR می‌شوند. اتصال لیگاند منجر به جدا شدن کمک مهار کننده‌ها و شروع رونویسی می‌شود و با اتصال کمک فعال کننده‌ها رونویسی به میزان زیادی تحریک می‌شود (۱۳، ۱۵) (شکل ۱).

2. Farnesoid X Receptor: FXR  
3. 9-cis retinoic acid  
4. LXRE: LXR response element  
5. TP-binding cassette (BC) transporter  
6. PLTP: phospholipid transfer protein.

آگونیست‌های LXR بیان این آنزیم‌ها را هم به صورت مستقیم و هم از طریق تحریک SREBP-51c. که به "عنصر پاسخ استرول" درون نواحی پروموتوری ژن‌های کد کننده این آنزیم‌های لیپوژنیک متصل می‌شود، افزایش می‌دهند. این اثر منجر به افزایش تری گلیسریدهای پلازما بعد از تجویز طولانی مدت لیگاندهای مصنوعی LXR می‌شود (۲۳).

آگونیست‌های این گیرنده حساسیت به انسولین را افزایش داده و ترشح انسولین را تحریک می‌کنند. این گیرنده‌ها در کنترل LXR ها در کنترل ترشح رنین، جلوگیری از تشکیل بتا آمیلوئید در دستگاه عصب مرکزی، تنظیم عملکرد غدد جنسی و استروئید سازی در گنادهای و غدد فوق کلیه، اثر بر تکثیر و تمایز کراتینوسیت‌ها و مهار تکثیر سلول‌های توموری، نقش دارند (۲۴).

آگونیست‌های درون زاد LXR. کلسترول اکسید شده هستند که مهم ترین آنها 22(R)-hydroxycholesterol, 20(S)-hydroxycholesterol (واسطه در سنتز هورمون استروئید)، 24(S)-hydroxycholesterol (تولید شده در مغز، اکسی استرول اصلی پلاسمای انسانی)، 24(S),25- epoxycholesterol (فراوان در کبد) که برای اتصال و تحریک فعالیت رونویسی LXR در غلظت در داخل محدوده فیزیولوژیک (۷,۱۰) عمل می‌کنند (۲۵).

D گلوکز و D گلوکز ۶ فسفات، آگونیست‌های درون زاد LXR هستند که با اکسی استرولها مقایسه می‌شوند. به هر حال این نتایج، سوالاتی پیرامون ناتوانی گلوکز، متابولیت‌ها و تعامل کوفاکتورهای LXR α و LXR β و فقدان درگیری LXR در تنظیم ژن‌های حساس به گلوکز در کبد بیان می‌کنند (۲۶،۲۷).

علاوه بر لیگاندهای طبیعی، تعدادی از آگونیست مصنوعی LXR توسعه یافته اند که عبارتند از: T0901317 و GW3965. این دو اغلب در مطالعات تجربی استفاده می‌شوند که ارزش‌های EC<sub>50</sub> برای LXR α و LXR β در محدوده نانو مولار بسیار کم نشان داده شده است (۲۷،۲۸). آگونیست T0901317, PXR (pregnane X receptor) را نیز فعال می‌کنند (۲۹).

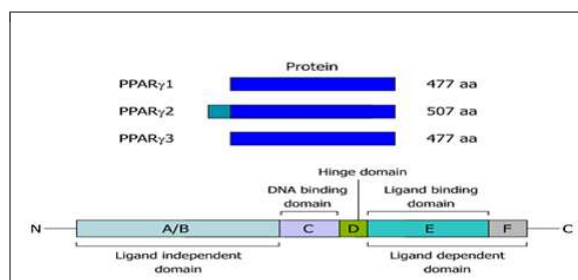
اسیدهای چرب غیر اشباع (PUF) در سلول‌های مختلف به عنوان آنتاگونیست LXR گزارش شد (۳۰،۳۱). با وجود این، اثر آنتاگونیست LXR در هپاتوسیت‌ها و کبد چونندگان تایید نشده است (۳۲،۳۳).

گوناگون را در پاسخ به تحریکات TNF-α, IL-1β و LPS مهار می‌کند. LXR به طور مثبت بیان آرژیناز II<sup>v</sup> را تنظیم می‌کند، آرژیناز II از طریق آنتاگونیزه کردن مسیر سیگنالی NO اثرات مهارکنندگی التهاب دارد (۱۷،۱۹).

LXR متابولیسم گلوکز را نیز تنظیم می‌کند. آگونیست‌های مصنوعی LXR تحمل گلوکز را در مدل‌های دیابتی چونندگان بهبود می‌بخشند. LXR ها ژن‌های درگیر در تولید گلوکز، مثل PEPCK را مهار کرده و ژن‌های درگیر در بکار گیری گلوکز، مثل گلوکوکیناز را در هپاتوسیت‌ها فعال می‌کنند. در آدیپوسیت‌ها، LXR بیان GLUT4 را القا می‌کند که منجر به افزایش باز جذب گلوکز می‌شود. بهم خوردن توازن انرژی و متابولیسم لیپید و گلوکز ممکن است منجر به شماری از بیماری‌ها شامل آترواسکلروزیس، چاقی و دیابت‌ها شود (۱۹).

### ساختار ژنتیکی LXR

پروتئین LXR حاوی ۴ دامنه است: ۱- یک دامنه با وظیفه ایجاد فعالیت به صورت مستقل از لیگاندهای انتهایی آمینی (F-1)، که ممکن است رونویسی را در غیاب لیگاندهای تحریک کند، ۲- یک دامنه اتصال به DNA که حاوی دو موتیف انگشت روی است، ۳- یک دامنه اتصال به لیگاندهای آب گریز که برای اتصال به لیگاندهای و دیمیریزاسیون گیرنده ضروری است و ۴- یک توالی فعال سازی وابسته به لیگاندهای انتهایی کربوکسیلی که رونویسی را در پاسخ به اتصال لیگاندهای تحریک می‌کند (۲۰،۲۱،۲۲).



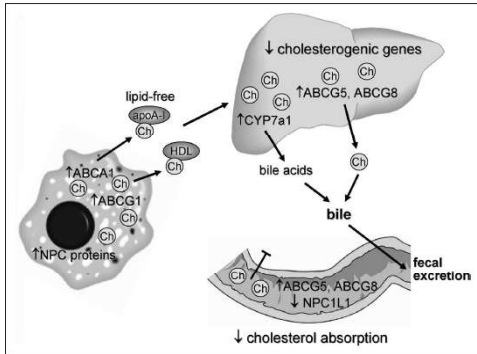
شکل ۲: (بالا) ساختار پروتئینی PPAR  $\gamma$  انسانی، پایین دامنه‌های آن (۲۰)

آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های طبیعی و مصنوعی LXR آگونیست‌های LXR سنتز اسید چرب (لیپوژن) را از طریق افزایش بیان چندین آنزیم شامل "استیل کو آنزیم A کربوکسیلاز"<sup>۷</sup>، fatty acid synthase و stearyl-Co desaturase-1 تحریک می‌کند.

7. rginase II

8. Acetyl-coenzyme A carboxylase

9. Sterol Response Element: SRE



شکل ۳: نقش LXR در انتقال و متابولیسم کلسترول (۱۲).

### جذب کلسترول از روده :

ژن‌های BCG5, BCG8 نقش کلیدی در جذب کلسترول رژیم غذایی از روده دارد. این انتقال دهنده‌ها روی غشای بالایی اینتروسیت‌ها جای دارند و عمل اصلی آن‌ها انتقال کلسترول جذب شده به لومن روده‌ها است (۳۶). اساساً بیان هر دو ژن BCG5 و BCG8 پس از فعال‌سازی LXR در روده موش و اینتروسیت انسان رخ می‌دهد (۳۷, ۳۸, ۳۹). در نتیجه آگونیست LXR باعث کاهش جذب کلسترول روده‌ای در موش‌ها می‌شود (۵, ۳۹). این اثر مرتبط با افزایش بیان ژن ABCA1 در اینتروسیت‌ها است (۵). به هر حال، آزمایش‌های بعدی روی موش‌های فاقد هر دو ژن ABCA1 یا BCG5 و BCG8 نشان داد که تنها فعالیت این انتقال دهنده‌ها که ناشی از فعال شدن LXR هستند، می‌توانند در تحریک جذب کلسترول روده‌ای نقش داشته باشند (۴۰).

### انتقال معکوس کلسترول :

بر اساس مطالعات اخیر مراحل انتقال معکوس کلسترول عبارتند از: (۱) خروج کلسترول از سلول روی آپولیپوپروتئین I (apo-I) یا لیپید<sup>۱۰</sup> یا دارای حداقل لیپید<sup>۱۱</sup> که این فرایند توسط ناقل<sup>۱۲</sup> ABCA1 میانجری‌گری شده و به تشکیل ذرات Pre Beta HDL منجر می‌شود (۴۱). (۲) خروج بیشتر کلسترول به Pre Beta HDL و تشکیل ذرات صفحه‌ای بزرگ‌تر HDL، (۳) استریفه شدن کلسترول از طریق آنزیم لسیتین کلسترول اسیل ترانسفراز<sup>۱۳</sup> که منجر به ساخت HDL کروی می‌گردد.

اسیدهای چرب غیراشباع (PUF) عنصر تنظیم‌کننده رونویسی اتصال پروتئین (SREBP). ژن‌های هدف LXR. فعالیت LXR $\alpha$  را متوقف می‌کند (۳۳).

فعالیت LXR نه تنها توسط آگونیست و آنتاگونیست‌ها، بلکه با تغییرات بیان گیرنده، تنظیم می‌شود.

مطالعات متعدد نشان داده‌اند که بیان LXR $\alpha$  (ولی نه LXR $\beta$ ) توسط یک مکانیسم خودتنظیمی کنترل شده است. فعالیت LXRE توسط ایزوفرم LXR فعال می‌شود (۳۴). آگونیست‌های طبیعی LXR باعث افزایش بیان ژن LXR $\alpha$  در ماکروفاژ انسان، سلول‌های چربی، سلول‌های کبدی، فیبروبلاست‌های پوست و میوسیت‌ها می‌شود (۳۴). فعالیت LXRE در ژن LXR $\alpha$  موش شناخته شد و وجود مکانیسم خودتنظیمی، LXR $\alpha$  در بافت چربی سفید اما نه در عضله اسکلتی تیمار شده با T0901317 بیان شده است (۳۵).

### انتقال و متابولیسم کلسترول :

شناسایی اکسی استرول به عنوان لیگاندهای درون‌زای LXR به این مورد اشاره می‌کند که این گیرنده‌ها در تنظیم بیان ژن‌های درگیر در هموستاز کلسترول نقش دارد. ژنی که توسط LXR‌ها تنظیم می‌شود شامل CYP7a1 است که از عوامل محدودکننده سرعت آنزیم‌ها در سنتز اسید صفراوی کبد می‌باشد. بنابراین اکثر مطالعات نشان می‌دهند که LXR‌ها، بیان مجموعه‌ای از ژن‌های درگیر در حمل و نقل کلسترول و متابولیسم را تنظیم می‌کند. در سال‌های اخیر LXR‌ها به عنوان حس‌گرهای کلیدی سطوح استروئیدی داخل سلولی شناخته شده است که باعث سازوکارهای مختلف تطبیقی در پاسخ به مقدار بیش از حد کلسترول می‌شود. این مکانیسم‌ها شامل تحریک فرایند انتقال معکوس کلسترول، مهار باز جذب کلسترول روده‌ای و جلوگیری از سنتز کلسترول است (۲۵). ژن‌هایی که توسط LXR تنظیم می‌شوند و در انتقال و متابولیسم کلسترول نقش دارند شامل :

TP-Binding cassette transporters, apo-I - apolipoprotein -I,  
Ch - cholesterol, CYP7a1 -cholesterol 7-a-hydroxylase, HDL  
- high density lipoprotein, NPC proteins - Niemann-Pick  
Cproteins, NPC1L1 - Niemann-Pick C1 like 1 protein

10. Free-Lipidated  
11. Poorly-Lipidated  
12. ATP-Binding cassette transporter protein  
13. LCAT

افزایش جریان کلاسترول از سلول‌های مختلف از جمله ماکروفاژها، فیروبلست‌های اولیه، سلول‌های Caco-2، هپاتویست‌های اولیه، آدیپوسیت‌های 3T3-L1 و سلول‌های HepG2 می‌شود (۴۳). ژن دیگری که در هموستاز کلاسترول نقش مهمی ایفا می‌کند و به طور مستقیم توسط  $LXR\alpha$  و  $LXR\beta$  تنظیم می‌شود، ژن  $poE$  است. آپولیپوپروتئین E روی سطح پلاسمای لیپوپروتئین‌ها و لیگاندهای گیرنده LDL قرار دارد. آپولیپوپروتئین E برای جذب بقایای شیلومیکرون کبدی، VLDL و بخشی از زیرگروه‌های HDLs لازم است. همچنین از طریق ABCA1 به عنوان پذیرنده خارج سلولی برای کلاسترول عمل می‌کند (۴۴). بنابراین،  $LXR$  ها از دو طریق انتقال معکوس کلاسترول را تحریک می‌کنند که عبارتند از: (۱) افزایش بیان ژن ABCA1 (۲) افزایش پذیرنده‌های کلاسترول خارج سلولی در دسترس مانند آپولیپوپروتئین E (۴۵).

#### نتیجه گیری :

از آنجائیکه فعال شدن  $LXR$  ها توسط لیگاندهای مصنوعی می‌تواند منجر به تغییرات متعددی در پروفایل بیان ژن سلول‌ها باشد، این ویژگی می‌تواند یک قدرت دارویی محسوب شود. فعال شدن  $LXR$  باعث خروج کلاسترول از ماکروفاژها و انتقال معکوس کلاسترول می‌شود که این امر منجر به اثرات ضد آترواسکلروزیس می‌شود. T0901317 و GW3965 نقش دارویی در درمان بیماری تصلب شرائین در موش‌های آترواسکلروزیس دارد.

(۴) بالغ شدن HDL یعنی تشکیل ذرات بزرگتر HDL توسط کسب و استریفه شدن بیشتر کلاسترول از لیپوپروتئین‌های دیگر یا توسط ترکیب با ذرات کوچکتر HDL (۵) تغییر شکل HDL بالغ توسط عمل کلاسترول استرانسفرپروتئین (CETP)، فسفولیپید ترانسفرپروتئین (PLTP)، لیپاز کبدی و گیرنده‌های رفتگر<sup>۱۴</sup> نوع BI (SR-BI) با تشکیل ذرات HDL و آپولیپوپروتئین‌های -ادارای حداقل لیپید (۴۲).

حذف کلاسترول از ارگانسیم تقریباً به طور انحصاری در کبد رخ می‌دهد. بنابراین، کلاسترول اضافی از سایر بافت‌ها باید از طریق ذرات HDL یا آپولیپوپروتئین‌های فاقد چربی به سمت کبد حمل شود تا به صورت صفرا دفع شود. این فرایند "انتقال معکوس کلاسترول"<sup>۱۵</sup> امیده می‌شود.  $LXR\alpha$  نقش حیاتی در حفظ هموستاز کلاسترول کبدی ایفا می‌کند.

پیشنهاد شده است که  $LXR$  ها، انتقال معکوس کلاسترول را تنظیم می‌کند. این مرحله از این فرایند، جریان کلاسترول از سلول‌هاست که عمدتاً به واسطه انتقال دهنده ای ABCA1 و ABCG1 انجام می‌پذیرد. ABCA1، کلاسترول و فسفولیپیدها را از غشای پلاسمای به آپولیپوپروتئین‌های فاقد چربی<sup>۱۶</sup> (apo1) انتقال می‌دهد. این انتقال دهنده‌ها نقش مهمی در تشکیل ذرات HDL نابالغ کبدی ایفا می‌کند. از طرف دیگر، عمل ABCG1 انتقال کلاسترول به HDLs است (۳۷). مطالعات متعدد نشان داده اند که آگونیست‌های طبیعی و مصنوعی باعث افزایش بیان ژن‌های ABCA1 و ABCG1 و همچنین

14 . Tangier

15. Reverse Cholesterol Transport

16 . Lipid-free apolipoprotein

References / منابع

1. Shabani Kh, Ghaedi K, Tanhaie S, et al. Increased Expression of PPAR  $\gamma$  1 in the Differentiation of Mouse Embryonic Stem Cells into Definitive Endoderm. *Genetics In The 3rd Millennium*. 2011. 9:p.2529-2533.
2. . Friedmann PS, Cooper HL, Healy E. Peroxisome proliferator-activated receptors and their relevance to dermatology. *Acta Derm Venereol*. 2005. 85:p. 194-202.
3. Apfel R, Benbrook D, Lernhardt E, Ortiz MA, Salbert G, Pfahl M. A novel orphan receptor specific for a subset of thyroid hormone-responsive elements and its interaction with the retinoid/thyroid hormone receptor subfamily. *Mol Cell Biol*. 1994. 14:p.7025-7035.
4. Ulven SM, Dalen KT, Gustafsson JA and Nebb HI. LXR is crucial in lipid metabolism. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2005. 73:p.59-63.
5. Repa JJ, Mangelsdorf DJ. The role of orphan nuclear receptors in the regulation of cholesterol homeostasis. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2000. 16:p. 459-481.
6. Song C, Kokontis JM, Hiipakka RA, Liao S. Ubiquitous receptor: a receptor that modulates gene activation by retinoic acid and thyroid hormone receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994. 91:p.10809-10813.
7. Willy PJ, Umesono K, Ong ES, Evans RM, Heyman RA, Mangelsdorf DJ. LXR, a nuclear receptor that defines a distinct retinoid response pathway. *Genes Dev*. 1995. 9:p.1033-1045.
8. Feige JN, Gelman L, Michalik L, Desvergne B, Wahli W. From molecular action to physiological outputs: peroxisome proliferator-activated receptors are nuclear receptors at the crossroads of key cellular functions. *Prog Lipid Res*. 2006. 45:p.0-59.
9. Qi L, Jacob A, Wang P, Wu R. Peroxisome proliferator activated receptor-  $\gamma$  and traumatic brain injury. *Int J Clin Exp Med*. 2010. 3:p.283–292.
10. Straus DS, Glass CK. Anti-inflammatory actions of PPAR ligands: new insights on cellular and molecular mechanisms. *Trends Immunol*. 2007. 28:p.551-8.
11. Zaytseva YY, Wang X, Southard R Ch, Wallis NK, Kilgore MW. Down-regulation of PPAR $\gamma$ 1 suppresses cell growth and induces apoptosis in MCF-7 breast cancer cells. *Mol Cancer*. 2008. 7:p. 1-13.
12. Lachinani L, Ghaedi K, Tanhaei S, et al. Characterization and Functional Assessment of Mouse PPAR  $\gamma$  1 Promoter. *Journal of Medical Biotechnology*. 2012. 4:p.160-169.
13. Baranowski M. Biological role of liver receptors. *Journal of physiology and pharmacology*. 2008. 59:p.31–55.
14. Ghasemi S, Ghaedi K, Nasr Esfahani M, et al. Intracellular Localization of EGFP-mouse PPAR  $\gamma$  1 in Bovine Fibroblast Cells. *Yakhteh Medical Journal*. 2010. 12:p.97-104.
15. Wójcicka G, Jamroz-Wiśniewska A, Horoszewicz K, Bełtowski J. Liver X receptors (LXRs). Part I: structure, function, regulation of activity, and role in lipid metabolism. *Postepy Hig Med Dosw*. 2007. 61:p.736-59.
16. Ricote M, Glass CK. New roles for PPARs in cholesterol homeostasis. *Trends Pharmacol Sci*. 2001. 22:p.441-3.
17. Joseph SB, Bradley MN, Castrillo A, et al. LXR-dependent gene expression is important for macrophage survival and the innate immune response. *Cell*. 2004. 119:p.299-309.
18. Chinetti G, Fruchart JC, Staels B. Transcriptional regulation of macrophage cholesterol trafficking by PPAR $\alpha$  and LXR. *Biochem Soc Trans*. 2006. 34:p.18-31.
19. Jakobsson T, Osman W, Gustafsson, JA, Zilliacus J, Wärnmark A. Molecular basis for repression of liver X receptor-mediated gene transcription by receptor-interacting protein 140. *Biochem J*. 2007. 405:p.9-31.
20. Kumar A, Hasamnis A. A clinical update on peroxisome proliferator-activated receptors. *Syst Rev Pharm*. 2010. 1:p.175-181.
21. Heneka MT, Landreth GE. PPARs in the brain. *PPARs*. 2007. 1771:p.1031-1045.
22. Töröcsik D, Szanto A, Nagy L. Oxysterol signaling links cholesterol metabolism and inflammation via the liver X receptor in macrophages. *Molecular aspects of medicine*. 2009. 30:p. 134-152.
23. Bełtowski J, Semczuk A. Liver X receptor (LXR) and the reproductive system-a potential novel target for therapeutic intervention. *Pharmacol Rep*. 2010. 62:p.15-27.
24. Jamroz-Wiśniewska A, Wójcicka G, Horoszewicz K, Bełtowski J. Liver X receptors (LXRs). Part II: non-lipid ef-

- fects, role in pathology, and therapeutic implications. *Postepy Hig Med Dosw.* 2007. 61:p.760-85.
25. Lehmann JM, Kliewer SA, Moore LB. Activation of the nuclear receptor LXR by oxysterols defines a new hormone response pathway. *J Biol Chem.* 1997. 272:p.3137-3140.
  26. Denechaud PD, Bossard P, Lobaccaro JM. ChREBP, but not LXRs, is required for the induction of glucose-regulated genes in mouse liver. *J Clin Invest.* 2008. 118:p.956-964.
  27. Mitro N, Mak PA, Vargas L. The nuclear receptor LXR is a glucose sensor. *Nature.* 2007. 445:p.219-223.
  28. Collins JL, Fivush AM, Watson MA. Identification of a nonsteroidal liver X receptor agonist through parallel array synthesis of tertiary amines. *J Med Chem.* 2002. 45:p.1963-1966.
  29. Lund EG, Peterson LB, Adams AD. Different roles of liver X receptor alpha and beta in lipid metabolism: Effects of an alpha-selective and a dual agonist in mice deficient in each subtype. *Biochem Pharmacol.* 2006. 71:p.453-463.
  30. Shan B, Ou J and Tu H. Unsaturated fatty acids inhibit transcription of the sterol regulatory element-binding protein-1c (SREBP-1c) gene by antagonizing ligand-dependent activation of the LXR. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001. 98:p.6027-6032.
  31. Yoshikawa T, Shimano H, Yahagi N. Polyunsaturated fatty acids suppress sterol regulatory element-binding protein 1c promoter activity by inhibition of liver X receptor (LXR) binding to LXR response elements. *J Biol Chem.* 2002. 277:p.1705-1711.
  32. Nakatani T, Katsumata A, Miura S, Kamei Y, Ezaki O. Effects of fish oil feeding and fasting on LXRalpha/RXRalpha binding to LXRE in the SREBP-1c promoter in mouse liver. *Biochim Biophys Acta.* 2005. 1736:p.77-86.
  33. Pawar A, Botolin D, Mangelsdorf DJ, Jump DB. The role of liver X receptor-alpha in the fatty acid regulation of hepatic gene expression. *J Biol Chem.* 2003. 278:p.40736-40743.
  34. Li Y, Bolten C, Bhat BG. Induction of human liver X receptor alpha gene expression via an autoregulatory loop mechanism. *Mol Endocrinol.* 2006. 16:p.506-514.
  35. Ulven SM, Dalen KT, Gustafsson JA, Nebb HI. Tissue-specific autoregulation of the LXRalpha gene facilitates induction of apoE in mouse adipose tissue. *J Lipid Res.* 2004. 45:p.2052-2062.
  36. Wang DQ. Regulation of intestinal cholesterol absorption. *Annu Rev Physiol.* 2007. 69:p.221-248.
  37. Cavelier C, Lorenzi I, Rohrer L, Von Eckardstein A. Lipid efflux by the ATP-binding cassette transporters ABCA1 and ABCG1. *Biochim Biophys Acta.* 2006. 1761:p. 655-666.
  38. Duval C, Touche V, Tailleux A. Niemann-Pick C1 like 1 gene expression is down-regulated by LXR activators in the intestine. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006. 340:p.59-63.
  39. Repa JJ, Berge KE, Pomajzl C, Richardson JA, Hobbs H, Mangelsdorf DJ. Regulation of ATP-binding cassette sterol transporters ABCG5 and ABCG8 by the liver X receptors alpha and beta. *J Biol Chem.* 2002. 277:p.18793-18800.
  40. Plosch T, Kok T, Bloks VW. Increased hepatobiliary and fecal cholesterol excretion upon activation of the liver X receptor is independent of ABCA1. *J Biol Chem.* 2002. 277:p.33870-33877.
  41. Yancey PG, Bortnick AE, Kellner-Weibel G, de la Ller-Maya M, Phillips MC, Rothblat GH. Importance of different pathways of cellular cholesterol Efflux". *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003. 23:p.7-719.
  42. Olchawa B, Kingwell BA, Hoang A, et al. Physical fitness and reverse cholesterol transport. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol.* 2004. 24:p.1087-1091.
  43. Zhao SP, Yu BL, Xie XZ, Dong SZ, Dong J. Dual effects of oxidized low-density lipoprotein on LXR-ABCA1-apoA-I pathway in 3T3-L1 cells. *Int J Cardiol.* 2008. 8:p.42-47.
  44. Wouters K, Shiri-Sverdlov R, van Gorp PJ, van Bilsen M, Hofker MH. Understanding hyperlipidemia and atherosclerosis: lessons from genetically modified apoE and Ldlr mice. *Clin Chem Lab Med.* 2005. 43:p.470-479.
  45. Sato M, Kawata Y, Erami K, Ikeda I, Imaizumi K. LXR agonist increases the lymph HDL transport in rats by promoting reciprocally intestinal ABCA1 and apo A-I mRNA levels. *Lipids.* 2008. 43:p.5-131.