



饮食与胆固醇代谢

史熊杰, 宋保亮*

武汉大学生命科学院, 武汉 430072

* 联系人, E-mail: blsong@whu.edu.cn

收稿日期: 2022-03-18; 接受日期: 2022-06-02; 网络版发表日期: 2022-08-29

国家自然科学基金(批准号: 91957103, 32021003, 91954203)和腾讯基金会“科学探索奖”资助

摘要 胆固醇是哺乳动物细胞中不可缺少的脂类分子. 它不仅参与形成细胞膜, 而且是合成胆汁酸、维生素D以及甾体激素的原料, 还可以共价修饰蛋白质, 对胚胎发育和细胞增殖至关重要. 但血液中高水平胆固醇会导致心血管疾病. 在人体内, 胆固醇的代谢受严格调控. 人体获得胆固醇的两个主要途径是内源从头合成和从食物中吸收. 武汉大学宋保亮研究团队长期致力于胆固醇代谢研究, 在胆固醇合成调控机制和小肠胆固醇吸收的分子途径方面取得了一系列重要的原创发现. 该团队系统阐明胆固醇合成的负反馈调控通路——HMGCR降解途径, 揭示进食上调胆固醇合成的分子通路, 提出新的降脂策略. 鉴定了小肠胆固醇吸收途径中的一系列重要蛋白, 证明胆固醇由小肠细胞主动运输并阐明详细机制. 从新疆哈萨克低血脂家系中, 发现新的胆固醇代谢调控基因 *LIMA1*. 本文以饮食与胆固醇代谢为主题, 综述了胆固醇合成调控和小肠胆固醇吸收的相关机制和武汉大学胆固醇研究团队取得的重要成果.

关键词 胆固醇, 内源合成, 小肠吸收, 动脉粥样硬化

胆固醇(cholesterol)又称胆甾醇, 是一种真核细胞中重要的环戊烷多氢菲衍生物, 其溶解性具备典型脂质的特性, 即不溶于水, 易溶于有机溶剂. 胆固醇最早是从胆结石中发现并分离, 后于1815年由化学家Michel Eugène Chevreul命名. 胆固醇广泛存在于动物体内, 在脑和神经组织中胆固醇最为丰富, 另外在肝、肾、皮肤中的含量也很高.

胆固醇有重要的生理功能. 胆固醇的结构包含一个极性的“头部”(羟基)、四个偶合在一起的刚性环和一个柔性的“疏水尾巴”(饱和碳链). 此结构使胆固醇成为调节磷脂双分子层流动性和相变的最佳选择, 这也是胆固醇最主要的生物学功能^[1]. 此外, 胆固醇是胆汁

酸、甾醇类激素等生物功能分子的前体^[2]. 胆固醇还可以修饰蛋白, 参与到信号传导中. 自1996年以来, Hedgehog蛋白一直被认为是唯一的胆固醇修饰蛋白. 2017年, 宋保亮团队首先发现胆固醇还可以共价修饰 Smoothened(SMO)蛋白, 参与Hedgehog信号通路, 在胚胎发育和细胞增殖中起重要作用. 宋保亮团队^[3,4]还阐明SMO蛋白的胆固醇修饰是由钙离子加速的自发反应, 揭示了钙离子在Hedgehog信号转导途径中的重要作用.

胆固醇代谢异常会导致一系列非常严重的疾病, 如动脉粥样硬化. 高水平的低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)可显著增加动脉

引用格式: 史熊杰, 宋保亮. 饮食与胆固醇代谢. 中国科学: 生命科学, 2022, 52: 1391–1398

Shi X J, Song B L. Diets and cholesterol metabolism (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2022, 52: 1391–1398, doi: [10.1360/SSV-2022-0042](https://doi.org/10.1360/SSV-2022-0042)

粥样硬化疾病的发生。在17年的追踪实验中发现, LDL-C ≥ 100 mg/dL的人比低于这个数值的同龄人, 患冠心病的风险增加64%^[5]。因此, 有观点认为, “保持LDL-C越低越好, 持续时间越长越好”^[6,7]。但是也有数据表明LDL-C过低(< 70 mg/dL)或者过高(> 189 mg/dL)都与全因死亡率升高有关, 当LDL-C为140 mg/dL时, 全因死亡率的风险最低^[8]。多个流行病学研究的数据表明, 低密度脂蛋白颗粒数(LDL particle number, LDL-P)可能是一个比LDL-C更好的指标, LDL-P水平每增加100 nmol/L, 冠心病事件的风险增加4%^[9]。

人体获得胆固醇的两个主要途径是内源从头合成和从食物中吸收。人体一天大约需要1 g胆固醇, 其中有约600~900 mg来自自身合成, 约300~500 mg从食物中摄取^[10]。

1 饮食中的胆固醇在小肠的吸收过程

在现代社会, 随着农业、畜牧业及食品加工业的快速发展, 食物生产和供给能力显著提高, 人类膳食结构也发生了显著变化, 主要表现为碳水类食品的摄入量逐年减少, 动物性食物摄入逐年增加。胆固醇只存在于动物性食品中, 如动物内脏、虾、奶制品、蛋黄等都是高胆固醇含量的食品。胆固醇在这些食物中大部分($> 85\%$)以非酯化形式存在, 其余以胆固醇酯的形式存在^[11]。胆固醇酯必须在消化道被酶水解为胆固醇后才能被小肠吸收。

进食后, 食物中的胆固醇进入肠道, 因为胆固醇极难溶于水, 所以其首先需要在胆汁酸的帮助下形成带负电荷的混合微团(mixed micelles), 扩散至小肠吸收细胞表面。曾经关于胆固醇吸收的分子机制的主流观点认为, 胆固醇分子到达肠细胞表面后, 通过简单的被动扩散进入细胞内部。宋保亮团队鉴定了小肠胆固醇吸收途径中的一系列重要蛋白, 证明胆固醇由小肠细胞主动运输并阐明详细机制。

宋保亮团队发现在小肠上皮吸收细胞高表达的NPC1L1是介导胆固醇通过囊泡内吞进入细胞的关键蛋白。NPC1L1是一个13次跨膜的蛋白, 在COOH端有一个保守的YVNxxF内吞信号序列, 在胆固醇水平低时该区段和质膜结合。当机体摄入含胆固醇的食物后, NPC1L1的N端结构域(N-terminal domain, NTD)可特异性地结合胆固醇, 进而导致蛋白构象变化, 使COOH

端的YVNxxF序列与质膜解离。细胞质内的NUMB蛋白识别并且结合该内吞信号序列, 同时招募AP2, Clathrin, 装配形成内吞复合体, 最终启动囊泡内吞^[12~15]。胆固醇进入细胞后被运输至内质网, 在ACAT2蛋白的作用下重新被酯化, 细胞中的胆固醇酯会进一步与甘油三酯、磷脂、少量游离胆固醇及载脂蛋白如Apo-B48装配形成乳糜微粒, 后者由基底膜分泌进入淋巴系统。

NPC1L1是影响饮食胆固醇吸收效率的重要分子。目前市场上唯一的降胆固醇吸收药物是“益适纯”(Ezetimibe), 宋保亮团队^[16,17]证明该药物就是通过结合NPC1L1的胞外区, 抑制其构象变化, 阻止YVNxxF序列从质膜解离及NUMB蛋白的招募, 从而抑制胆固醇的吸收。2018年, 该团队报道, 在以牛羊肉、奶制品为主要食物的一个哈萨克族家系发现LIMA1蛋白突变与低胆固醇血脂水平相关, 机制研究表明LIMA1蛋白介导NPC1L1蛋白和myosin Vb蛋白相互作用, 从而参与NPC1L1蛋白的细胞内转运。阻断LIMA1和NPC1L1的结合可有效抑制NPC1L1介导的胆固醇吸收^[18](图1)。

2 饮食对胆固醇合成的影响

2.1 饮食对HMGCR活性的调节

哺乳动物胆固醇的合成受到多方面的调控, 包括细胞中胆固醇的含量、能量水平(ATP的供应)以及激素水平等。最主要的受调控步骤是3-羟基-3-甲基戊二酸辅酶A被还原为甲羟戊酸的过程, 这一步也是胆固醇合成中的限速步骤。该反应由3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶(3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, HMGCR)催化。

对于HMGCR活性的快速调节可通过可逆的共价磷酸化修饰来实现, AMPK(AMP-activated protein kinase)是响应机体能量状态的关键蛋白, 当机体的能量水平变化时, 调节糖脂代谢的激素会通过AMPK调控HMGCR活性。例如, 在饥饿时, 胰高血糖素分泌增加, 会促进AMPK磷酸化HMGCR的Ser872位点, HMGCR被磷酸化后影响与NADPH的结合, 从而抑制HMGCR的活性^[19,20]; 而在进食后, 胰岛素分泌增加, 胰岛素信号通路会抑制AMPK, 激活HMGCR活性以促进胆固醇合成。但是, 这种共价调节机制针对的是酶的活性,

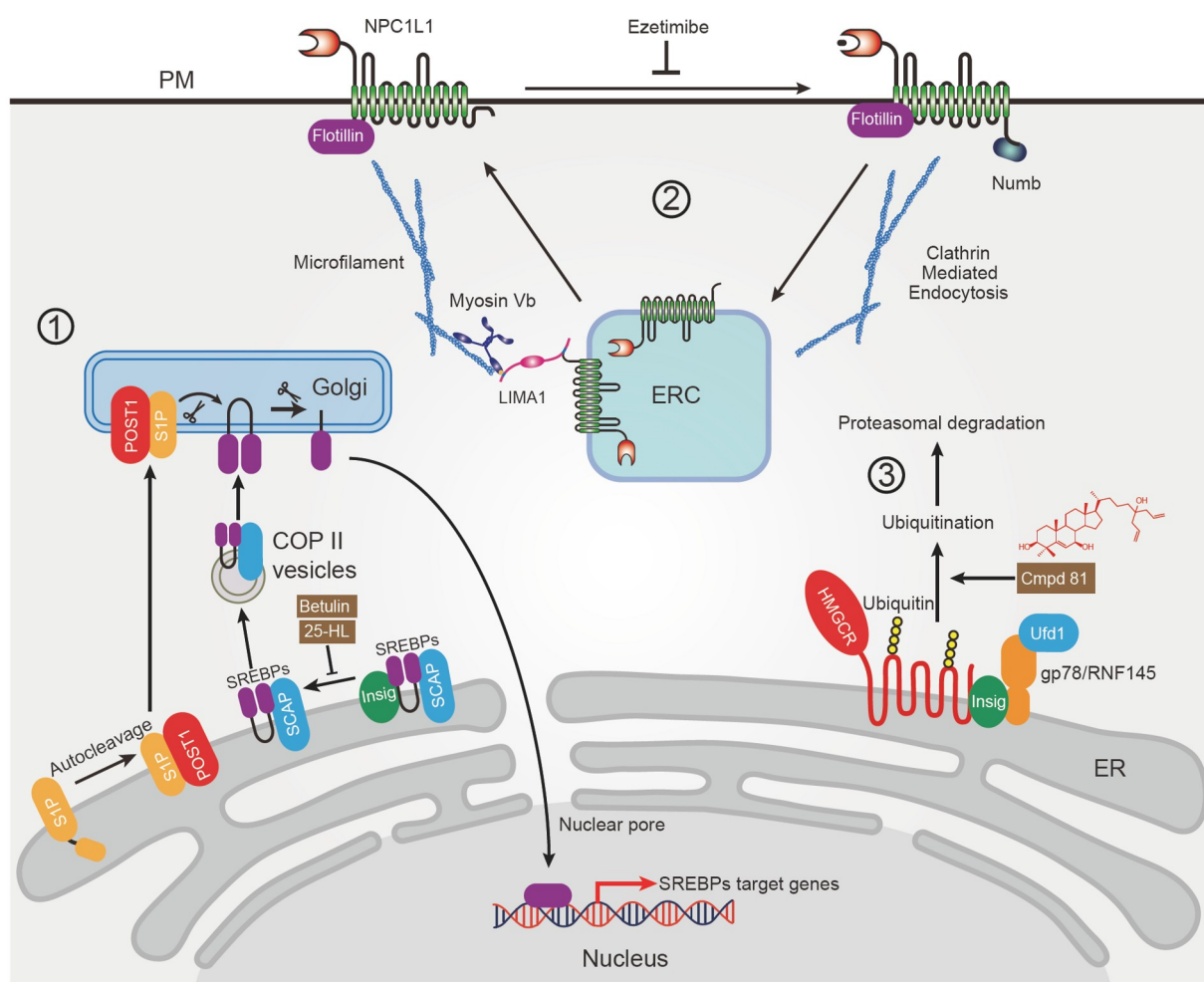


图 1 胆固醇代谢调控的分子机制。① SREBP 剪切途径；② NPC1L1 介导胆固醇吸收的分子机制；③ HMGCR 泛素化降解调控
Figure 1 Molecular mechanisms of cholesterol metabolic regulation. ① The SREBP pathway; ② a working model for NPC1L1-mediated cholesterol absorption; ③ sterol-accelerated ubiquitination and degradation of HMGCR

并不影响HMGCR蛋白水平。

2.2 饮食对HMGCR转录的调节

HMGCR的蛋白水平受细胞中甾醇浓度调控，高水平甾醇减少HMGCR蛋白，而低水平甾醇增加HMGCR蛋白，从而维持细胞内胆固醇稳态。甾醇对HMGCR的调控发生在基因转录水平及蛋白水平上，分别对应于固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element-binding protein, SREBP)剪切途径和HMGCR泛素化降解途径这两条反馈调控通路^[1]。

在哺乳动物的SREBP家族有三个成员：SREBP-1a负责脂质以及胆固醇的合成；SREBP-1c主要负责脂肪酸从头合成基因的表达；SREBP-2主要调控参与胆固醇

合成的基因表达，包括HMGCR，FPPS(farnesyl diphosphate synthase)和SQS(squalene synthase)等^[21]。

SREBP前体的分子量为120 kD，在内质网膜上形成2次跨膜的发卡结构，N端、C端都朝向胞质。一个名为SCAP(SREBP Cleavage Activating Protein)的蛋白与SREBP的C末端结合并形成复合体。当胞内胆固醇低于所需浓度时，SCAP会帮助SREBP从内质网膜上以膜泡的形式运输到高尔基体上。在内质网、高尔基体上分别有两个蛋白酶：S1P(site-1 protease)和S2P(site-2 protease)，它们能够切割SREBP。最终，使SREBP氨基端(N端)胞质部分被水解下来，这段就是成熟的SREBP或称nSREBP(nucleus SREBP)。nSREBP进入核内上调靶基因的转录^[22]。宋保亮团队^[23]最近的研究发现细胞

内的POST1(partner of site-1 protease)蛋白能够帮助S1P的成熟, 对调控SREBP的剪切有重要作用。

当胞内胆固醇浓度高于所需浓度时, SCAP的甾醇感知结构域(sterol sensing domain)感受到胆固醇, 从而改变SCAP的构象。Insig-1或-2(insulin induced gene 1或2)是内质网驻留蛋白, 与构象变化的SCAP结合, 形成Insig-SREBP-SCAP复合体, 将SREBP锚定在内质网上, 使SCAP/SREBP复合物不再进入内质网转运囊泡中。最终的结果是SREBPs失去了进入高尔基体并被S1P与S2P切割的过程。核内的nSREBP就会减少, 胆固醇合成所需基因的表达就会下调^[24]。靶向抑制SREBP通路是一种有效的降低脂质合成的手段。宋保亮团队^[25]发现白桦脂醇能通过促进SCAP和Insig的相互作用显著抑制SREBP剪切成熟, 减少胆固醇合成。最近, 该团队新发现并证明小分子化合物25-HL通过靶向Insig蛋白以阻止SREBP激活, 可以显著降低血清和肝脏中的胆固醇含量, 对非酒精性脂肪性肝炎有显著疗效^[26](图1)。

2.3 饮食对HMGCR蛋白稳定性的调节

胆固醇合成是一个高度耗能的过程, 一方面, 细胞需要经过约30步的酶促反应, 利用2个碳原子的乙酰辅酶A(acetyl Coenzyme A)作为原料, 首先合成3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA, C6), 再转化为甲戊二酸(C6)、法呢酰焦磷酸(C15)、角鲨烯(C30)、羊毛甾醇(C30), 最终合成27个碳原子的胆固醇, 在此过程中, 合成1分子胆固醇大约需要18分子的acetyl-CoA, 18分子的ATP, 23分子的NADPH, 6分子的NADH和12分子的O₂^[27]。另一方面, 不同于葡萄糖、糖原、脂肪酸等物质, 胆固醇很难被作为碳源氧化代谢, 合成胆固醇是单向耗能过程, 不具备储存能量的特性。早在1972年, 有研究报道饮食对胆固醇合成速率的影响, 他们监测大鼠在不同时间段的进食及胆固醇合成情况, 发现大鼠在5:00 pm~6:00 am时进食量最大, 达到1 g/hr/rat, 胆固醇合成速率及HMGCR的酶活也是在这个时间段达到峰值。固定时间单次喂食后发现, 食物能够显著诱导胆固醇合成增加^[28]。

进食提供了胆固醇合成所必需的原材料和能量, 促进胆固醇的内源合成, 但是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是什么? 宋保亮团队研究发现在进食高糖低脂食物时, 胆固醇合

成关键酶HMGCR蛋白表达显著增加, 通过体外泛素化和去泛素化实验, 确定进食后HMGCR被去泛素化。随后该团队从去泛素化酶库中筛选到Ubiquitin Specific Peptidase 20(USP20)是HMGCR特异的去泛素化酶。肝脏特异性敲除Usp20基因的小鼠, HMGCR蛋白水平不再受进食所诱导, 同时进食后胆固醇的合成也比对照小鼠显著下降, 表明USP20是进食诱导胆固醇合成增加的重要分子。进一步的机制研究表明, 进食高糖低脂食物后, 葡萄糖和胰岛素信号通路协同激活mTORC1(mammalian target of rapamycin complex 1)的活性, mTORC1磷酸化USP20第132位和134位丝氨酸, 磷酸化后的USP20可以结合到HMGCR-gp78复合体上, 发挥去泛素酶的活性, 从而增加HMGCR蛋白水平, 促进胆固醇合成。通过小分子化合物抑制USP20酶活会减少胆固醇和脂肪酸合成, 增加机体产热, 抑制饮食诱导的体重增长, 并改善胰岛素抵抗(图2)^[29]。

在细胞中的胆固醇水平较低时, HMGCR相对稳定, 促进胆固醇和类异戊二烯中间体的生物合成。宋保亮团队^[30-32]发现当胆固醇持续积累后, 相关甾醇代谢物如氧化性甾醇、羊毛甾醇和24,25-二氢羊毛甾醇可促进HMGCR在赖氨酸残基(K248为主要泛素化位点)上迅速多泛素化。这导致HMGCR通过AAA ATPase VCP/p97及其募集因子UBXD8从ER膜转移到细胞胞质, 并被胞质26S蛋白酶体降解。宋保亮团队的工作阐明了HMGCR泛素化修饰与降解的核心机制, 鉴定了羊毛甾醇为内源调控信号, 纠正了长期认为胆固醇是调控分子的错误概念。目前已经鉴定出介导HMGCR泛素降解的E3泛素连接酶有Hrd1, gp78和RNF145, 不同的是Hrd1对HMGCR的降解不受甾醇调控。宋保亮团队^[33,34]的工作发现gp78和RNF145与HMGCR的结合需要Insig介导, 而Insig与HMGCR的结合受到细胞内甾醇水平的调控。gp78敲除的小鼠肝脏中, HMGCR的泛素化减少, 蛋白水平显著增加^[35]。Ufd1可以直接和gp78结合, 激活gp78的泛素连接酶活性^[36]。通过调控HMGCR的泛素化降解也可成为降胆固醇的新策略。目前临床上应用最主要的降胆固醇药物他汀(statins)是HMGCR竞争性抑制剂, 他汀类药物治疗后会导致HMGCR蛋白代偿性的增加, 这个效应会降低他汀药物的疗效及增加副作用。宋保亮团队^[37]设计合成了一个新的小分子化合物Cmpd 81, 该化合物可以增加HMGCR的泛素化修饰并降解, 有效降低胆固醇水平(图1)。此外,

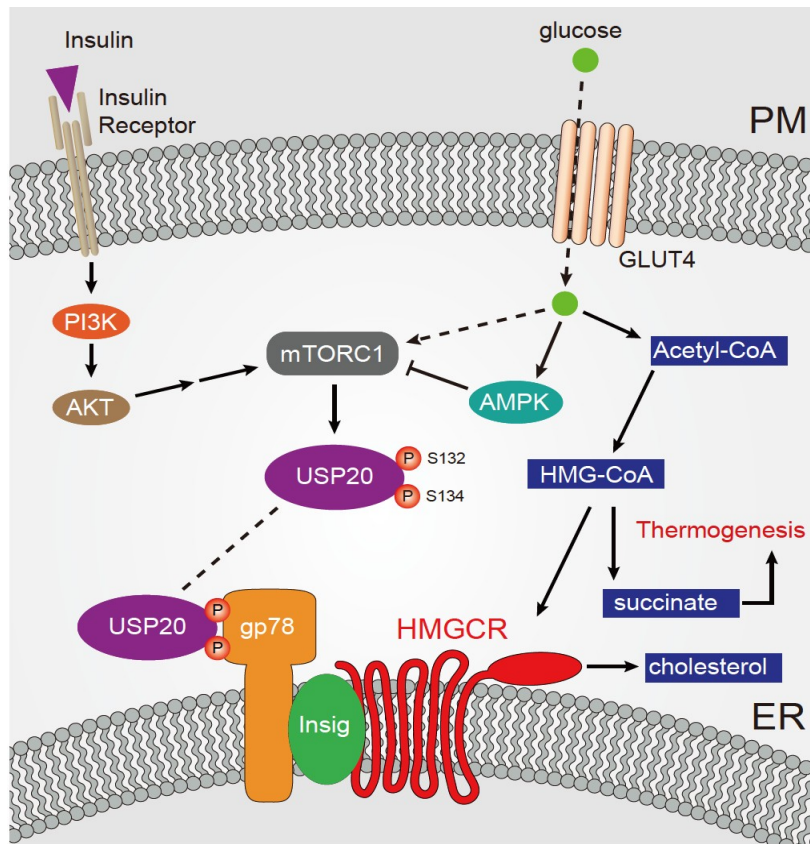


图 2 USP20调控饮食诱导胆固醇合成的分子机制. 胰岛素和葡萄糖信号激活mTORC1, mTORC1磷酸化USP20的S132和S134位点, 进一步促进USP20结合gp78-HMGCR复合体, 从而稳定HMGCR蛋白

Figure 2 Molecular mechanism of diet-induced cholesterol synthesis mediated by USP20. Feeding-induced insulin- and glucose-signalling pathways activate mTORC1, which phosphorylates USP20 at S132 and S134. The phosphorylated USP20 then binds gp78 and stabilizes HMGCR by deubiquitination, thereby increasing cholesterol biosynthesis in the liver

角鲨烯单加氧酶(squalene monooxygenase, SM)是胆固醇生物合成途径中的另一个限速酶, 胆固醇通过其N端调节域(SM-N100)对SM的稳定性进行负调节^[38].

3 饮食结构对胆固醇水平的影响

当进食高糖食物时, 会刺激胰岛素分泌, 宋保亮团队的结果表明葡萄糖和胰岛素信号能分别或者协同通过mTORC1磷酸化USP20, 进而增加HMGCR的蛋白水平, 促进胆固醇的合成. 动物实验也证明相对于喂食常规饲料的小鼠, 长期喂食高糖高脂食物小鼠肝脏中的HMGCR蛋白明显增加, 血液和肝脏中的总胆固醇水平显著上升^[29].

富含胆固醇的饮食对血液胆固醇水平的影响是多

方面的, 直接作用主要有以下3点: (i) 高胆固醇饮食会促进肠道对胆固醇的吸收; (ii) 高水平的胆固醇会通过负反馈系统作用, 抑制SREBP2的剪切, 同时促进HMGCR的泛素化降解, 从而抑制胆固醇的合成; (iii) 因为SREBPs还调节肝脏的低密度脂蛋白受体(low-density lipoprotein receptor, LDLR), 高胆固醇饮食抑制SREBPs的活性也会导致LDLR水平下降, 导致肝脏对胆固醇的吸收减少, 进一步导致血液中的LDL-C水平上升^[39]. 此外, 高胆固醇饮食也能刺激胆汁酸的产生和胆汁胆固醇的排泄. 在这些综合调控下, 正常机体尽可能减缓高胆固醇饮食引起的血液胆固醇水平增高. 膳食中100 mg/day的胆固醇可能导致血清胆固醇2.2~2.5 mg/dL的变化, 相当于1个鸡蛋能导致2%~3%的血清胆固醇改变^[40]. 当然, 不同个体对高胆固醇饮

食的响应有比较大的差异, 这和不同的遗传背景有关, 从而造成个体间肠道胆固醇的吸收不同或所诱导的代偿机制的不同. 比较极端的例子是, 一位八旬老人每天吃25个鸡蛋依然健康, 原因是他远低于常人的胆固醇吸收效率和两倍于正常人的胆汁酸合成率来抵抗额外的胆固醇负荷, 从而最终维持了正常的血液胆固醇水平^[41]. 另外, 有证据显示食物中植物性甾醇如beta-sitosterol和campesterol等能够降低总胆固醇和LDL-C水平^[42]. 目前认为可能的机制是植物性甾醇在小肠细胞吸收胆固醇和重新酯化胆固醇时有竞争作用, 从而有效降低小肠胆固醇的吸收^[43].

膳食中的脂肪酸对血浆LDL-C水平有较大的影响, 也因此成为冠心病致病的重要风险之一. 饱和脂肪酸和反式脂肪与低胆固醇水平呈显著负相关, 与动脉粥样硬化呈显著正相关. 其中月桂酸(12:0)、肉豆蔻酸(14:0)和棕榈酸(16:0)被认为与高胆固醇血症有很强的相关性^[44]. 多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFA)则被认为可以降低胆固醇水平. 同位素追踪实验结果显示, 饱和脂肪酸和不饱和脂肪酸都能够增加胆固醇的合成^[45], 但是两者对LDLR的影响不一样: 饱和脂肪酸显著降低LDLR的基因及蛋白水平, 而不饱和脂肪酸则与之相反, 可以诱导LDLR水平增加. 这是两者对LDL-C影响差异的主要原因^[46].

4 总结与展望

综上, 本文总结了胆固醇合成调控和胆固醇小肠吸收的机制, 分析了饮食对胆固醇水平的影响. 美国、中国的新版膳食指南陆续取消每天300 mg胆固醇摄入的限制, 但是目前关于膳食胆固醇摄入过高是否与高胆固醇血症患病风险相关, 以及是否与心血管疾病的发病和死亡有关仍存在极大争议. 高碳水、高脂肪膳食对胆固醇代谢的长期效应及分子调控机制仍未完全阐明. 对于高风险人群, 如高血压、糖尿病患者, 如何通过科学健康饮食来控制胆固醇水平也是一个值得研究的问题.

宋保亮团队在十多年的研究中, 在胆固醇合成调控和胆固醇小肠吸收这两方面都取得了一系列重要原创发现, 开创了多个胆固醇代谢研究的新领域. 该团队关于胆固醇代谢的研究成果已被选入生物化学经典教材*Lehninger Principles of Biochemistry*、分子细胞生物学经典教材*Molecular Cell Biology*、内分泌学经典教材*Williams Textbook of Endocrinology*等20余部英文教材与专著; 于2015年和2020年两度入选“中国生命科学十大进展”; 于2018年入选“国内十大医学研究”及“中国心血管领域十大影响力事件”. 深入理解胆固醇代谢调控过程有助于平衡膳食结构, 并从机制研究中开发新的降胆固醇药物靶点.

参考文献

- 1 Luo J, Yang H, Song B L. Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21: 225–245
- 2 Payne A H, Hales D B. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. *Endocrine Rev*, 2004, 25: 947–970
- 3 Xiao X, Tang J J, Peng C, et al. Cholesterol modification of smoothened is required for Hedgehog signaling. *Mol Cell*, 2017, 66: 154–162.e10
- 4 Hu A, Zhang J Z, Wang J, et al. Cholesterylation of Smoothened is a calcium-accelerated autoreaction involving an intramolecular ester intermediate. *Cell Res*, 2022, 32: 288–301
- 5 Zhang Y, Vittinghoff E, Pletcher M J, et al. Associations of blood pressure and cholesterol levels during young adulthood with later cardiovascular events. *J Am College Cardiol*, 2019, 74: 330–341
- 6 Penson P E, Pirro M, Banach M. LDL-C: lower is better for longer-even at low risk. *BMC Med*, 2020, 18: 320
- 7 Ray K K, Ginsberg H N, Davidson M H, et al. Reductions in atherogenic lipids and major cardiovascular events. *Circulation*, 2016, 134: 1931–1943
- 8 Johannesen C D L, Langsted A, Mortensen M B, et al. Association between low density lipoprotein and all cause and cause specific mortality in Denmark: prospective cohort study. *BMJ*, 2020, 371: m4266
- 9 Toth P P, Grabner M, Punekar R S, et al. Cardiovascular risk in patients achieving low-density lipoprotein cholesterol and particle targets. *Atherosclerosis*, 2014, 235: 585–591
- 10 Repa J J, Mangelsdorf D J. The role of orphan nuclear receptors in the regulation of cholesterol homeostasis. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2000, 16:

459–481

- 11 Wang D Q H. Regulation of intestinal cholesterol absorption. *Annu Rev Physiol*, 2007, 69: 221–248
- 12 Ge L, Wang J, Qi W, et al. The cholesterol absorption inhibitor ezetimibe acts by blocking the sterol-induced internalization of NPC1L1. *Cell Metab*, 2008, 7: 508–519
- 13 Wang J, Chu B B, Ge L, et al. Membrane topology of human NPC1L1, a key protein in enterohepatic cholesterol absorption. *J Lipid Res*, 2009, 50: 1653–1662
- 14 Ge L, Qi W, Wang L J, et al. Flotillins play an essential role in Niemann-Pick C1-like 1-mediated cholesterol uptake. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 551–556
- 15 Li P S, Fu Z Y, Zhang Y Y, et al. The clathrin adaptor Numb regulates intestinal cholesterol absorption through dynamic interaction with NPC1L1. *Nat Med*, 2014, 20: 80–86
- 16 Wang L J, Song B L. Niemann-Pick C1-Like 1 and cholesterol uptake. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Mol Cell Biol Lipids*, 2012, 1821: 964–972
- 17 Xie C, Zhou Z S, Li N, et al. Ezetimibe blocks the internalization of NPC1L1 and cholesterol in mouse small intestine. *J Lipid Res*, 2012, 53: 2092–2101
- 18 Zhang Y Y, Fu Z Y, Wei J, et al. A *LIM1* variant promotes low plasma LDL cholesterol and decreases intestinal cholesterol absorption. *Science*, 2018, 360: 1087–1092
- 19 Clarke P R, Hardie D G. Regulation of HMG-CoA reductase: identification of the site phosphorylated by the AMP-activated protein kinase *in vitro* and in intact rat liver. *EMBO J*, 1990, 9: 2439–2446
- 20 Istvan E, Deisenhofer J. The structure of the catalytic portion of human HMG-CoA reductase. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Mol Cell Biol Lipids*, 2000, 1529: 9–18
- 21 Espenshade P J, Hughes A L. Regulation of sterol synthesis in eukaryotes. *Annu Rev Genet*, 2007, 41: 401–427
- 22 Brown M S, Goldstein J L. A proteolytic pathway that controls the cholesterol content of membranes, cells, and blood. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96: 11041–11048
- 23 Xiao J, Xiong Y, Yang L T, et al. POST1/C12ORF49 regulates the SREBP pathway by promoting site-1 protease maturation. *Protein Cell*, 2021, 12: 279–296
- 24 Brown M S, Radhakrishnan A, Goldstein J L. Retrospective on cholesterol homeostasis: the central role of scap. *Annu Rev Biochem*, 2018, 87: 783–807
- 25 Tang J J, Li J G, Qi W, et al. Inhibition of SREBP by a small molecule, betulin, improves hyperlipidemia and insulin resistance and reduces atherosclerotic plaques. *Cell Metab*, 2011, 13: 44–56
- 26 Jiang S Y, Yang X, Yang Z, et al. Discovery of an insulin-induced gene binding compound that ameliorates nonalcoholic steatohepatitis by inhibiting sterol regulatory element-binding protein-mediated lipogenesis. *Hepatology*, 2022, doi: 10.1002/HEP.32381
- 27 Chen L, Ma M Y, Sun M, et al. Endogenous sterol intermediates of the mevalonate pathway regulate HMGCR degradation and SREBP-2 processing. *J Lipid Res*, 2019, 60: 1765–1775
- 28 Edwards P A, Muroya H, Gould R G. *In vivo* demonstration of the circadian rhythm of cholesterol biosynthesis in the liver and intestine of the rat. *J Lipid Res*, 1972, 13: 396–401
- 29 Lu X Y, Shi X J, Hu A, et al. Feeding induces cholesterol biosynthesis via the mTORC1-USP20-HMGCR axis. *Nature*, 2020, 588: 479–484
- 30 Sever N, Song B L, Yabe D, et al. Insig-dependent ubiquitination and degradation of mammalian 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase stimulated by sterols and geranylgeraniol. *J Biol Chem*, 2003, 278: 52479–52490
- 31 Song B L, DeBose-Boyd R A. Ubiquitination of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase in permeabilized cells mediated by cytosolic E1 and a putative membrane-bound ubiquitin ligase. *J Biol Chem*, 2004, 279: 28798–28806
- 32 Song B L, Javitt N B, DeBose-Boyd R A. Insig-mediated degradation of HMG CoA reductase stimulated by lanosterol, an intermediate in the synthesis of cholesterol. *Cell Metab*, 2005, 1: 179–189
- 33 Song B L, Sever N, DeBose-Boyd R A. 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: 829–840
- 34 Song B L, DeBose-Boyd R A. Insig-dependent ubiquitination and degradation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase stimulated by δ - and γ -tocotrienols. *J Biol Chem*, 2006, 281: 25054–25061
- 35 Liu T F, Tang J J, Li P S, et al. Ablation of gp78 in liver improves hyperlipidemia and insulin resistance by inhibiting SREBP to decrease lipid

- biosynthesis. *Cell Metab*, 2012, 16: 213–225
- 36 Cao J, Wang J, Qi W, et al. Ufd1 is a cofactor of gp78 and plays a key role in cholesterol metabolism by regulating the stability of HMG-CoA reductase. *Cell Metab*, 2007, 6: 115–128
- 37 Jiang S Y, Li H, Tang J J, et al. Discovery of a potent HMG-CoA reductase degrader that eliminates statin-induced reductase accumulation and lowers cholesterol. *Nat Commun*, 2018, 9: 5138
- 38 Yoshioka H, Coates H W, Chua N K, et al. A key mammalian cholesterol synthesis enzyme, squalene monooxygenase, is allosterically stabilized by its substrate. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117: 7150–7158
- 39 Spady D K, Woollett L A, Dietschy J M. Regulation of plasma LDL-cholesterol levels by dietary cholesterol and fatty acids. *Annu Rev Nutr*, 1993, 13: 355–381
- 40 McNamara D J. The impact of egg limitations on coronary heart disease risk: do the numbers add up? *J Am College Nutr*, 2000, 19: 540S–548S
- 41 Kern F Jr.. Normal plasma cholesterol in an 88-year-old man who eats 25 eggs a day. *N Engl J Med*, 1991, 324: 896–899
- 42 Ras R T, Hiemstra H, Lin Y, et al. Consumption of plant sterol-enriched foods and effects on plasma plant sterol concentrations—a meta-analysis of randomized controlled studies. *Atherosclerosis*, 2013, 230: 336–346
- 43 Nissinen M, Gylling H, Vuoristo M, et al. Micellar distribution of cholesterol and phytosterols after duodenal plant stanol ester infusion. *Am J Physiol-Gastrointestinal Liver Physiol*, 2002, 282: G1009–G1015
- 44 Mattson F H, Grundy S M. Comparison of effects of dietary saturated, monounsaturated, and polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in man.. *J Lipid Res*, 1985, 26: 194–202
- 45 Sundram K, French M A, Clandinin M T. Exchanging partially hydrogenated fat for palmitic acid in the diet increases LDL-cholesterol and endogenous cholesterol synthesis in normocholesterolemic women. *Eur J Nutr*, 2003, 42: 188–194
- 46 Mustad V A, Ellsworth J L, Cooper A D, et al. Dietary linoleic acid increases and palmitic acid decreases hepatic LDL receptor protein and mRNA abundance in young pigs. *J Lipid Res*, 1996, 37: 2310–2323

Diets and cholesterol metabolism

SHI Xiong-Jie & SONG Bao-Liang

College of Life Sciences, Wuhan University, Wuhan 430072, China

Cholesterol is an essential component of most biological membranes and is the precursor for synthesis of steroid hormones and bile acids. In addition, numerous proteins can be modified by cholesterol, which are essential for embryonic development and cell proliferation. However, high level of blood cholesterol is a major risk factor of atherosclerosis. Therefore, cholesterol metabolism is tightly regulated by mammalian cells. Humans acquire cholesterol through de novo biosynthesis and intestinal absorption from foods. Bao-Liang Song's research team at Wuhan University has long been devoted to the research of cholesterol metabolism, and has made a series of important original discoveries. The team systematically elucidated the negative feedback regulatory pathway of cholesterol synthesis – HMGCR degradation pathway, revealed the molecular pathway of dietary induction of cholesterol synthesis, and proposed a new lipid-lowering strategy. They also identified a series of important proteins in the intestinal cholesterol absorption pathway. They found a rare frameshift variant in the LIMA1 gene from a Chinese family of Kazakh ethnicity with inherited low LDL-C and reduced cholesterol absorption. They demonstrated LIMA1 as a key protein regulating intestinal cholesterol absorption. This article focuses on diets and cholesterol metabolism, and reviews the relevant mechanisms of cholesterol synthesis regulation and intestinal cholesterol absorption, as well as the important achievements made by the cholesterol research team of Wuhan University.

cholesterol, de novo biosynthesis, intestinal absorption, atherosclerosis

doi: [10.1360/SSV-2022-0042](https://doi.org/10.1360/SSV-2022-0042)