



泛素连接酶IDOL在胆固醇代谢中的作用和机制研究进展

李伟辉^{1,2}, 宋保亮^{1,2*}, 罗婕^{2*}

1. 武汉大学高等研究院, 武汉 430072;

2. 武汉大学生命科学学院, 武汉 430072

* 联系人, E-mail: bsong@whu.edu.cn; jieluo@whu.edu.cn

收稿日期: 2021-04-12; 接受日期: 2021-05-13; 网络版发表日期: 2021-08-25

国家自然科学基金(批准号: 31690102, 32021003, 91954203)和国家重点研发计划(批准号: 2018YFA0800703)资助

摘要 胆固醇代谢平衡对细胞和机体的生命活动至关重要。细胞摄取胆固醇的方式之一是低密度脂蛋白受体(low-density lipoprotein receptor, LDLR)介导的低密度脂蛋白内吞; LDLR功能缺陷可导致高脂血症, 诱发动脉粥样硬化等心血管疾病。LDLR蛋白稳定性受前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶9和低密度脂蛋白受体诱导型降解子(inducible degrader of the LDLR, IDOL)调节。IDOL是一种泛素连接酶, 能被肝脏X受体转录激活, 泛素化LDLR, 使其在溶酶体降解。IDOL还能作用于LDLR家族蛋白——极低密度脂蛋白受体与载脂蛋白E(apolipoproteinE, APOE)受体2, 参与调控大脑APOE的水平。本文综述了IDOL的结构, 其调控LDLR的机制、在转录和转录后水平被调控的机制以及其在心血管疾病及阿尔茨海默病中发挥的作用。这些有关IDOL的最新研究进展可能为上述疾病的治疗提供潜在靶点。

关键词 胆固醇, 低密度脂蛋白受体, 低密度脂蛋白受体诱导型降解子, 泛素化, 肝脏X受体, 前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶9

胆固醇是真核细胞膜的基本组成部分, 参与调控膜的生物物理特性, 如刚性、流动性和渗透性。它还是合成胆汁酸、甾醇类激素、氧化甾醇等生物活性分子的前体。此外, 胆固醇能共价修饰Hedgehog及下游Smoothened蛋白, 从而调控胚胎发育。鉴于胆固醇如此重要的生理功能, 其代谢异常与多种人类疾病相关。例如, 血液过高的胆固醇水平与动脉粥样硬化等心血管疾病密切相关; 胆固醇代谢在阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)和部分癌症的发生与发展中也发挥

重要作用^[1]。

胆固醇代谢包括内源合成、外源摄取、细胞内转运、外排及酯化^[2]。其中, 低密度脂蛋白受体(low-density lipoprotein receptor, LDLR)介导的低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)内吞是细胞获取胆固醇的重要方式之一, 也是机体清除血浆胆固醇的主要途径。质膜LDLR功能缺陷可导致高胆固醇血症, 继而诱发动脉粥样硬化性心血管疾病。除LDLR本身外, LDLR通路相关因子也在胆固醇稳态调控中发挥重要

引用格式: 李伟辉, 宋保亮, 罗婕. 泛素连接酶IDOL在胆固醇代谢中的作用和机制研究进展. 中国科学: 生命科学, 2021, 51: 1485–1492
Li W H, Song B L, Luo J. The role and mechanism of ubiquitin ligase IDOL in cholesterol metabolism (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2021, 51: 1485–1492, doi: [10.1360/SSV-2021-0095](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0095)

作用。例如, 前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)功能增强突变能引起常染色体显性高胆固醇血症^[3]。后继机制研究表明, PCSK9能结合并促进LDLR转运至溶酶体降解, 从而减少质膜LDLR蛋白水平, 降低LDL摄取^[4,5]。目前, 靶向抑制PCSK9的单克隆抗体已获批用于治疗家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia, FH)以及需要进一步降低LDL水平的血脂异常患者。2009年, 美国Tontonoz实验室报道了又一调控LDLR蛋白稳定性的因子——泛素连接酶IDOL(inducible degrader of the LDLR)。本文将针对IDOL的研究现状, 包括其结构、功能、调控机制及在心血管疾病及AD治疗中可能的应用前景做一综述。

1 IDOL的发现

IDOL又被称为肌球蛋白调节轻链结合蛋白(myosin regulatory light chain interacting protein, MIR or MYLIP), 最初是从人胚胎cDNA(complementary DNA)文库中克隆出来, 其mRNA在胚胎和成体的多种组织中表达^[6]。IDOL蛋白N端是FERM(Band 4.1, ezrin-radixin-moesin)结构域, C端是RING(really interesting new gene)结构域(图1A); 它是目前唯一具有FERM结构域的RING家族泛素连接酶E3。自发现以来, IDOL被认为与神经元突触生长相关^[6]; 且RING结构域介导了IDOL对突触生长的抑制作用^[7]。2009年, Tontonoz实验室^[8]在研究肝脏X受体(liver X receptor, LXR)激动剂下调LDLR蛋白水平的分子机制时, 发现IDOL被诱导表达; 他们还证明IDOL可直接泛素化LDLR, 导致后者在溶酶体进行降解。MYLIP也因此被重命名为IDOL——LDLR诱导型降解子。这项工作将IDOL引入脂代谢领域。

2 IDOL调控LDLR的机制

LDLR是一个Type I 单次跨膜蛋白, 在绝大部分细胞表面表达。它可通过胞外端APOB/APOE结合区域识别并结合血浆中的LDL, 并通过胞质端一个高度保守的NPxY内吞序列招募网格蛋白clathrin, 从而起始LDL内吞。进入细胞后, LDL与LDLR在内吞体的酸性环境中发生解离, LDL被继续递送至溶酶体, 并水解

释放出游离的胆固醇。在溶酶体蛋白NPC2和NPC1的协同作用下, 胆固醇被进一步插入到溶酶体膜上, 再通过囊泡途径和非囊泡途径运输到质膜和其他细胞器, 例如内质网、过氧化物酶体等^[9]。与LDL解离的LDLR则在内吞循环体的帮助下重新回到质膜, 继续介导LDL内吞。

IDOL对LDLR蛋白的调控是通过泛素化实现的。IDOL的FERM结构域含有三个亚结构域(F1, F2和F3), 其中F3亚结构域又可分为F3a, F3b, F3c(图1A)。每个FERM亚结构域对IDOL降解LDLR均至关重要^[10,11]。FERM结构域, 尤其是F3b, 负责介导IDOL结合膜磷脂以及LDLR^[11]。二级结构显示, F3b亚结构域包含磷酸化酪氨酸样多重折叠结构域(phosphotyrosine binding domain, PTB)。介导LDLR内吞的接头蛋白ARH和DAB2也具有PTB并通过它特异性结合LDLR的NPxY内吞序列^[12,13]。然而, IDOL识别的是位于NPxY序列之前的WxxKNxxSI/MxF序列, 两者仅相隔一个氨基酸^[11]。另外两个LDLR家族成员——极低密度脂蛋白受体(very low-density lipoprotein, VLDLR)和载脂蛋白E受体2(apolipoprotein E receptor 2, APOER2)——的C末端也含有WxxKNxxSI/MxF序列, 因而也是IDOL的靶蛋白^[14]。

IDOL的RING结构域对其泛素化LDLR同样必不可少。RING结构域介导IDOL形成同源二聚体^[15], 负责招募泛素结合酶E2D(ubiquitin-conjugating enzyme E2D, UBE2D)家族蛋白^[15], 并通过酶活位点C387对LDLR位于NPxY序列之后的K830和C839位点进行包括K48和K63连接在内的多泛素化修饰^[8,16]。值得注意的是, 除LDLR, VLDLR与APOER2外, IDOL还能泛素化自身(详见下文)。然而, IDOL介导的LDLR泛素化与其自泛素化是相互独立的两个过程。

细胞共定位实验表明, IDOL的FERM结构域将其招募至质膜LDLR^[10,17]。IDOL与LDLR胞质端的互作限制了LDLR在质膜的移动, 并诱导LDLR内吞^[17]。然而, 与LDLR介导的LDL内吞过程不同, IDOL诱导的LDLR内吞并不涉及网格蛋白clathrin, 也不通过小窝蛋白caveolin, 而是依赖内吞适配蛋白Epsin^[17,18](图1B)。Epsin具有泛素互作基序, 可与被IDOL泛素化的LDLR结合。被内吞的LDLR随后被内涵体分选复合物(endosomal sorting complex required for transport, ESCRT)识别, 经泛素特异性蛋白酶(ubiquitin specific

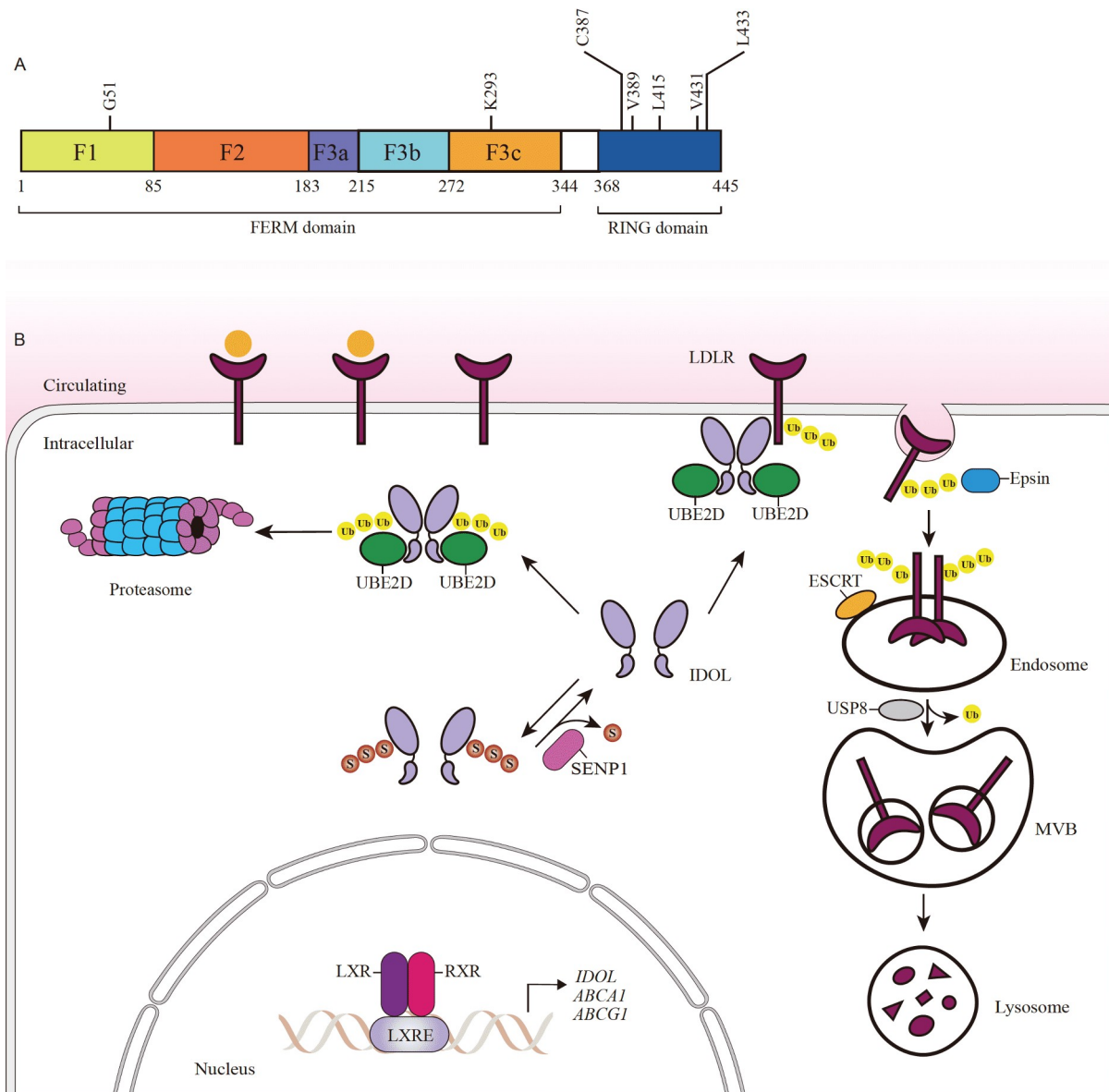


图 1 IDOL蛋白的结构与功能。A: 人源IDOL蛋白结构示意图。其中G51, V431和L433是介导IDOL形成二聚体的位点; K293是IDOL发生泛素化和苏素化修饰的主要位点; C387是IDOL的酶活位点; V389和L415是介导IDOL与泛素结合酶UBE2D结合的位点。B: IDOL发挥功能需要形成二聚体并招募泛素结合酶UBE2D。一方面, IDOL能结合并泛素化质膜LDLR; 泛素化的LDLR被内吞接头蛋白Epsin介导内吞, 随后被内体膜上的内涵体分选复合物识别, 经泛素特异性蛋白酶USP8去泛素化后, 转运进多囊泡体, 最终在溶酶体(lysosome)降解。另一方面, IDOL能泛素化自身, 在蛋白酶体(proteasome)降解。此外, IDOL还能发生苏素化修饰而变稳定; 该过程受苏素特异蛋白酶SENP1可逆调控。与LXR的其他转录底物(如*ABCA1*, *ABCG1*)类似, *IDOL*基因的启动子也包含LXR应答元件(LXRE), 受LXR和RXR异二聚体转录激活

Figure 1 The structure and function of IDOL. A: Domain structure of human IDOL protein. The G51, V431 and L433 residues mediate the formation of IDOL homodimer. The K293 residue is the main site of ubiquitination and SUMOylation. The C387 residue is the catalytic active site. The V389 and L415 residues mediate the interaction between IDOL and the E2 conjugating enzyme UBE2D. B: Functional IDOL requires the formation of homodimer and the recruitment of UBE2D. On one hand, IDOL can bind and ubiquitylate LDLR; ubiquitinated LDLR is then internalized by endocytic adaptor protein Epsin, followed by the sorting by the ESCRT complexes. Upon deubiquitylation by USP8, LDLR is delivered to MVB and eventually to lysosomes for degradation. On the other hand, IDOL can ubiquitylate itself for proteasomal degradation. In addition, IDOL can be stabilized by SUMOylation, a process reversibly regulated by SENP1 (SUMO-specific peptidase 1). Like other transcriptional targets of LXR, such as *ABCA1* (ATP-binding cassette subfamily A member 1) and *ABCG1* (ATP-binding cassette subfamily G member 1), the promoter of *IDOL* gene contains LXRE and is subjected to transcriptional activation by the LXR/RXR heterodimer

protease, USP)8去泛素化后,再转运进多囊泡体(multi-vesicular body, MVB),最终在溶酶体降解^[17,18]。

3 调控IDOL的机制

IDOL是LXR的直接转录底物^[8]。LXR作为核受体超家族配体激活的转录因子,能与类视黄醇X受体(retinoid X receptor, RXR)形成异二聚体,被内源性配体(氧化甾醇、9-顺式视黄酸等)或外源性配体(LXR或RXR激动剂等)激活后,结合靶基因的LXR应答元件(LXR responsive element, LXRE),从而调控其转录。当细胞胆固醇水平升高时,激活的LXR通路能上调三磷酸腺苷结合盒(ATP-binding cassette, ABC)转运体家族蛋白的表达,促进胆固醇外排增多。与ABC家族蛋白A1和G1类似, *IDOL*基因的启动子包含一段LXRE^[8](图1B)。根据对小鼠肝脏和巨噬细胞以及人巨噬细胞已有的LXR CHIP-seq数据分析,该序列位于*IDOL*基因2号外显子下游且物种间高度保守^[19]。*IDOL*基因的表达也受不依赖于LXR的某种未知机制调控^[19]。

在蛋白水平上, IDOL可催化自身FERM 3c亚结构域中的多个赖氨酸发生泛素化修饰,导致其最终被蛋白酶体降解^[8,11](图1B)。与IDOL泛素化降解LDLR类似,该过程也依赖IDOL的二聚化、UBE2D的招募以及其E3酶活性^[8,15,20]。突变介导IDOL二聚体形成的V431及L433位点、或是介导RING结构域与UBE2D结合的V389及L415位点、亦或是酶活位点C387均能稳定IDOL;与此同时, LDLR蛋白表达量也明显上调^[8,15]。USP2能通过结合并去泛素化IDOL使之稳定,并使LDLR蛋白水平升高^[21]。这些结果说明,具有泛素连接酶功能的IDOL是其降解自身和LDLR的必备前提条件,与IDOL蛋白水平高低无绝对联系。然而,最近研究发现,突变F1亚结构域中的G51位点一方面阻遏了IDOL二聚化及其自泛素化;另一方面却增加了LDLR泛素化,导致LDLR蛋白减少,最终引起血液LDL水平升高^[20]。IDOL自泛素化和LDLR泛素化的交互调控有待进一步研究。

苏素化(SUMOylation)是另一种调控IDOL稳定性的修饰方式^[22]。苏素(small ubiquitin-like modifier, SUMO)是类似泛素的小蛋白,也是通过E1活化酶、E2结合酶和E3连接酶以单链或多链的形式共价结合到底物赖氨酸残基上。IDOL的苏素化主要发生在FERM

3c亚结构域中的K293位点^[22];而K293正好也是IDOL主要的泛素化位点^[11]。苏素化修饰竞争性抑制泛素化修饰,使得IDOL蛋白变稳定;而苏素特异蛋白酶(SUMO-specific peptidase, SENP, 又称ULP)1通过去除IDOL的苏素化修饰,下调IDOL蛋白水平并拮抗其介导的LDLR降解,导致LDLR蛋白表达和LDL内吞增多(图1B)。

尽管苏素化-去苏素化能够调控LDLR及其介导的LDL内吞,这一动态可逆过程如何被调控及相关的生理意义却并不清楚。有报道指出,影响苏素化/去苏素化修饰体系各组分的表达、活性以及对E3连接酶的招募等因素均能调节底物蛋白的苏素化水平^[23];而发生在底物的其他翻译后修饰形式(如泛素化、磷酸化、乙酰化等)也具有重要调控作用^[24]。例如,线虫的3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A合成酶就同时受泛素化和ULP4介导的去苏素化调控:前者决定其蛋白水平,而后者决定其活性且与年龄相关^[25]。调节IDOL苏素化-去苏素化的因子以及苏素化-泛素化交互作用的因素值得进一步研究。

4 IDOL的生理功能

如前所述, IDOL受LXR调节并能调控LDLR蛋白稳定性,因此其在脂代谢平衡中发挥重要作用。在模拟FH的人源化小鼠的肝脏中过表达IDOL可显著降低肝脏LDLR蛋白并升高血浆胆固醇^[26]; IDOL诱导的肝脏LDLR和LDL内吞减少也使得PCSK9清除减慢,甾醇调节元件结合蛋白2通路激活,导致血液PCSK9水平增加,进一步加剧LDLR降解^[27]。肝脏特异性过表达自降解缺陷型的IDOL更是容易诱发小鼠动脉粥样硬化^[28]。值得注意的是, IDOL在小鼠肝脏中表达量很低^[8],在人和灵长类动物肝脏中表达较高^[29]。因此,在小鼠中敲除*Idol*并不影响其肝脏LDLR和血液胆固醇水平^[29],但能减少肝脏和脂肪组织脂质堆积,抵御饮食诱导的肥胖^[30,31],这种IDOL缺失带来的保护作用与其对神经元的VLDLR调控相关^[31]。在高脂喂养的食蟹猴中, LXR激动剂依然能通过IDOL下调肝脏LDLR蛋白,上调血液胆固醇水平^[29]。

全基因组关联研究表明, *IDOL*基因单碱基多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与人血脂水平密切相关^[32,33]。目前已报道的*IDOL*变异导致的氨基酸改

变均发生在FERM结构域。2011年一项针对墨西哥人群的研究发现, *IDOL*基因rs9370867多态位点与血液胆固醇水平相关^[34]。rs9370867位点处于*IDOL*基因的第6号外显子区域, 由于错义突变导致第342位的天冬酰胺变为丝氨酸(N342S), 从而降低了IDOL降解LDLR的能力。因此, N342纯合携带者血液总胆固醇含量要显著高于S342纯合携带者。在荷兰人中, IDOL的R266X变异体(rs763592472)因不能编码RING结构域而无法泛素化降解LDLR, 导致血液极低的LDL胆固醇水平^[35]。除上述两个功能缺失突变外, 本团队^[20]最近在一个罹患高胆固醇血症的新疆维吾尔家系中发现了首个IDOL功能增强突变G51S(rs149696224), 该突变稳定了IDOL蛋白并增强了其泛素化降解LDLR的能力。值得指出的是, *IDOL*基因的多态性存在地域和人种差异性。比如, 与墨西哥人低LDL胆固醇水平相关的N342S常见变异在荷兰人LDL胆固醇极高组和极低组中出现的频率相当, 且不与巴西和意大利人群的血脂异常存在关联^[35-37]; 与新疆维吾尔人高LDL胆固醇水平相关的G51S罕见变异却与荷兰人低LDL胆固醇水平相关^[20,35]。造成这种多态性差异的原因并不清楚, 推测可能是环境因素或其他遗传因素共同作用的结果。*IDOL*基因是否还存在其他与血脂相关的SNP有待进一步研究。

最近越来越多的证据还将IDOL与AD联系在一起。AD是一种常见的神经退行性疾病, 其主要病理表征之一是 β 淀粉样蛋白(amyloid β protein, A β)在大脑大量沉积。AD最大遗传风险因素是*APOE*基因的*APOE4*变体; 携带一个和两个*APOE4*拷贝的人罹患迟发性AD的可能性分别为普通人群的3~4倍和9~15倍^[38]。*APOE*是大脑内主要的载脂蛋白, 主要由星形胶质细胞和小胶质细胞等分泌, 通过与*APOER2*结合, 参与调控神经元脂质代谢以及A β 的清除。IDOL的三个作用底物——LDLR, VLDLR和*APOER2*——均可结合*APOE*^[14]。在AD模型小鼠中敲除或敲低*Idol*能增加大

脑小胶质细胞LDLR蛋白含量, 加快*APOE*和A β 的清除, 减少A β 斑块沉积和炎症发生^[39,40]。*Idol*敲降还可引起大脑*APOER2*和VLDLR蛋白上调, 增强小胶质细胞对A β 的吞噬能力, 提高AD小鼠的认知水平^[40]。此外, 神经细胞中*APOER2*高表达对斑块附近营养不良突触的改善作用也可能是IDOL缺失导致AD小鼠神经病理学特征减轻的原因之一^[41]。这些结果提示, 抑制大脑IDOL的表达和活性可能是治疗AD的新策略。

5 展望

脂代谢异常引起的心脑血管疾病已成为威胁人类健康乃至生命的重大疾病。LDLR是人体LDL胆固醇水平的重要决定因素; 提高LDLR蛋白水平一直是降脂药物的热点研究方向。临床主流降胆固醇药物他汀的作用原理之一就是提高肝脏LDLR的表达及其摄取LDL的能力; 而目前新兴的PCSK9抑制剂更是直接阻遏了PCSK9对LDLR的降解。IDOL是与PCSK9并列的、能独立调控LDLR蛋白稳定性的因子。然而, 与PCSK9抑制剂的蓬勃发展相比, 抑制IDOL能否作为有效降脂策略一直存疑, 原因包括: (i) IDOL对小鼠肝脏LDLR的调控作用有限; (ii) IDOL与促进胆固醇外排的基因共同受LXR转录调控, 不能简单抑制其表达; (iii) IDOL可同时泛素化LDLR和自身, 直接抑制其酶活性会增加IDOL蛋白水平, 可能影响其对LDLR的泛素化降解。尽管之后发现IDOL可调节非人灵长类动物的血脂, 但证明IDOL对人血脂调控的直接证据依然缺乏。近几年对IDOL的研究进展, 包括FERM结构域晶体结构的解析^[42]、新的调控其稳定性的因子的发现^[22]、IDOL变异与人血脂相关性的遗传学研究^[20]等, 不断加深人们对该蛋白功能的认识; 而IDOL在除脂代谢以外的生理功能也不断扩宽其研究意义。进一步深入研究IDOL将为治疗高脂血症、代谢性疾病及胆固醇相关的神经系统疾病提供新的思路和潜在药物靶点。

参考文献

- 1 Chen L, Chen X W, Huang X, et al. Regulation of glucose and lipid metabolism in health and disease. *Sci China Life Sci*, 2019, 62: 1420–1458
- 2 Luo J, Yang H, Song B L. Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21: 225–245
- 3 Abifadel M, Varret M, Rabès J P, et al. Mutations in *PCSK9* cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*, 2003, 34: 154–156
- 4 Horton J D, Cohen J C, Hobbs H H. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res*, 2009, 50: S172–S177

- 5 Lagace T A. PCSK9 and LDLR degradation: regulatory mechanisms in circulation and in cells. *Curr Opin Lipidol*, 2014, 25: 387–393
- 6 Olsson P A, Korhonen L, Mercer E A, et al. MIR is a novel ERM-like protein that interacts with myosin regulatory light chain and inhibits neurite outgrowth. *J Biol Chem*, 1999, 274: 36288–36292
- 7 Bornhauser B C, Johansson C, Lindholm D. Functional activities and cellular localization of the ezrin, radixin, moesin (ERM) and RING zinc finger domains in MIR. *FEBS Lett*, 2003, 553: 195–199
- 8 Zelcer N, Hong C, Boyadjian R, et al. LXR regulates cholesterol uptake through Idol-dependent ubiquitination of the LDL receptor. *Science*, 2009, 325: 100–104
- 9 Luo J, Jiang L, Yang H, et al. Routes and mechanisms of post-endosomal cholesterol trafficking: A story that never ends. *Traffic*, 2017, 18: 209–217
- 10 Sorrentino V, Scheer L, Santos A, et al. Distinct functional domains contribute to degradation of the low density lipoprotein receptor (LDLR) by the E3 ubiquitin ligase inducible degrader of the LDLR (IDOL). *J Biol Chem*, 2011, 286: 30190–30199
- 11 Calkin A C, Goult B T, Zhang L, et al. FERM-dependent E3 ligase recognition is a conserved mechanism for targeted degradation of lipoprotein receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 20107–20112
- 12 Garcia C K, Wilund K, Arca M, et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science*, 2001, 292: 1394–1398
- 13 Morris S M, Cooper J A. Disabled-2 colocalizes with the LDLR in clathrin-coated pits and interacts with AP-2. *Traffic*, 2001, 2: 111–123
- 14 Hong C, Duit S, Jalonon P, et al. The E3 ubiquitin ligase IDOL induces the degradation of the low density lipoprotein receptor family members VLDLR and ApoER2. *J Biol Chem*, 2010, 285: 19720–19726
- 15 Zhang L, Fairall L, Goult B T, et al. The IDOL-UBE2D complex mediates sterol-dependent degradation of the LDL receptor. *Genes Dev*, 2011, 25: 1262–1274
- 16 Zhang L, Xu M, Scotti E, et al. Both K63 and K48 ubiquitin linkages signal lysosomal degradation of the LDL receptor. *J Lipid Res*, 2013, 54: 1410–1420
- 17 Scotti E, Calamai M, Goulbourne C N, et al. IDOL stimulates clathrin-independent endocytosis and multivesicular body-mediated lysosomal degradation of the low-density lipoprotein receptor. *Mol Cell Biol*, 2013, 33: 1503–1514
- 18 Sorrentino V, Nelson J K, Maspero E, et al. The LXR-IDOL axis defines a clathrin-, caveolae-, and dynamin-independent endocytic route for LDLR internalization and lysosomal degradation. *J Lipid Res*, 2013, 54: 2174–2184
- 19 Nelson J K, Cook E C L, Loregger A, et al. Deubiquitylase inhibition reveals liver X receptor-independent transcriptional regulation of the E3 ubiquitin ligase IDOL and lipoprotein uptake. *J Biol Chem*, 2016, 291: 4813–4825
- 20 Adi D, Lu X Y, Fu Z Y, et al. IDOL G51S variant is associated with high blood cholesterol and increases low-density lipoprotein receptor degradation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39: 2468–2479
- 21 Nelson J K, Sorrentino V, Avagliano Trezza R, et al. The deubiquitylase USP2 regulates the LDLR pathway by counteracting the E3-ubiquitin ligase IDOL. *Circ Res*, 2016, 118: 410–419
- 22 Wang J Q, Lin Z C, Li L L, et al. SUMOylation of the ubiquitin ligase IDOL decreases LDL receptor levels and is reversed by SENP1. *J Biol Chem*, 2021, 296: 100032
- 23 Liu B, Shuai K. Regulation of the sumoylation system in gene expression. *Curr Opin Cell Biol*, 2008, 20: 288–293
- 24 Wilkinson K A, Henley J M. Mechanisms, regulation and consequences of protein SUMOylation. *Biochem J*, 2010, 428: 133–145
- 25 Sapir A, Tsur A, Koorman T, et al. Controlled sumoylation of the mevalonate pathway enzyme HMGs-1 regulates metabolism during aging. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: E3880–E3889
- 26 Ibrahim S, Somanathan S, Billheimer J, et al. Stable liver-specific expression of human IDOL in humanized mice raises plasma cholesterol. *Cardiovasc Res*, 2016, 110: 23–29
- 27 Sasaki M, Terao Y, Ayaori M, et al. Hepatic overexpression of idol increases circulating protein convertase subtilisin/kexin type 9 in mice and hamsters via dual mechanisms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34: 1171–1178
- 28 Calkin A C, Lee S D, Kim J, et al. Transgenic expression of dominant-active IDOL in liver causes diet-induced hypercholesterolemia and atherosclerosis in mice. *Circ Res*, 2014, 115: 442–449
- 29 Hong C, Marshall S M, McDaniel A L, et al. The LXR-Idol axis differentially regulates plasma LDL levels in primates and mice. *Cell Metab*, 2014, 20: 910–918

- 30 van Loon N M, Ottenhoff R, Kooijman S, et al. Inactivation of the E3 ubiquitin ligase IDOL attenuates diet-induced obesity and metabolic dysfunction in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38: 1785–1795
- 31 Lee S D, Priest C, Bjursell M, et al. IDOL regulates systemic energy balance through control of neuronal VLDLR expression. *Nat Metab*, 2019, 1: 1089–1100
- 32 Teslovich T M, Musunuru K, Smith A V, et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature*, 2010, 466: 707–713
- 33 Chasman D I, Paré G, Mora S, et al. Forty-three loci associated with plasma lipoprotein size, concentration, and cholesterol content in genome-wide analysis. *PLoS Genet*, 2009, 5: e1000730
- 34 Weissglas-Volkov D, Calkin A C, Tusie-Luna T, et al. The N342S MYLIP polymorphism is associated with high total cholesterol and increased LDL receptor degradation in humans. *J Clin Invest*, 2011, 121: 3062–3071
- 35 Sorrentino V, Fouchier S W, Motazacker M M, et al. Identification of a loss-of-function inducible degrader of the low-density lipoprotein receptor variant in individuals with low circulating low-density lipoprotein. *Eur Heart J*, 2013, 34: 1292–1297
- 36 Santos P C J L, Oliveira T G M, Lemos P A, et al. MYLIP p.N342S polymorphism is not associated with lipid profile in the Brazilian population. *Lipids Health Dis*, 2012, 11: 83
- 37 Dhyani A, Tibolla G, Baragetti A, et al. IDOL N342S variant, atherosclerosis progression and cardiovascular disorders in the Italian general population. *PLoS ONE*, 2015, 10: e0122414
- 38 Yamazaki Y, Zhao N, Caulfield T R, et al. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: pathobiology and targeting strategies. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15: 501–518
- 39 Choi J, Gao J, Kim J, et al. The E3 ubiquitin ligase Idol controls brain LDL receptor expression, ApoE clearance, and A β amyloidosis. *Sci Transl Med*, 2015, 7: 314ra184
- 40 Gao J, Littman R, Diamante G, et al. Therapeutic IDOL reduction ameliorates amyloidosis and improves cognitive function in APP/PS1 mice. *Mol Cell Biol*, 2020, 40: e00518–e00519
- 41 Gao J, Marosi M, Choi J, et al. The E3 ubiquitin ligase IDOL regulates synaptic ApoER2 levels and is important for plasticity and learning. *eLife*, 2017, 6: e29178
- 42 Martinelli L, Adamopoulos A, Johansson P, et al. Structural analysis of the LDL receptor-interacting FERM domain in the E3 ubiquitin ligase IDOL reveals an obscured substrate-binding site. *J Biol Chem*, 2020, 295: 13570–13583

The role and mechanism of ubiquitin ligase IDOL in cholesterol metabolism

LI WeiHui^{1,2}, SONG BaoLiang^{1,2} & LUO Jie²

1 Institute for Advanced Studies, Wuhan University, Wuhan 430072, China;

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

Cholesterol homeostasis plays an important role in maintaining proper cellular and systemic functions. A means for the cell to acquire cholesterol is low-density lipoprotein receptor (LDLR)-mediated uptake of low-density lipoprotein. Dysfunction of LDLR leads to hypercholesterolemia that ultimately contributes to cardiovascular disease such as atherosclerosis. The stability of LDLR protein is regulated by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and inducible degrader of the LDLR (IDOL). As an E3 ubiquitin ligase, IDOL is subjected to transcriptional regulation by liver X receptor. It can ubiquitylate LDLR and leads to its degradation in the lysosome. IDOL also mediates the degradation of other LDLR family members including very low-density lipoprotein receptor and apolipoprotein E receptor 2, thus regulating apolipoprotein E levels in the brain. This review summarizes the most recent knowledge about IDOL, from the structure, the mechanism on regulating LDLR, to the transcriptional and post-transcriptional regulation of IDOL, as well as its roles in cardiovascular disease and Alzheimer's disease. These research advances may provide potential therapeutic targets for treating the aforementioned diseases.

cholesterol, low-density lipoprotein receptor (LDLR), inducible degrader of the LDLR, ubiquitination, liver X receptor, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9

doi: [10.1360/SSV-2021-0095](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0095)