مقـاله مروری

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

فاطمه کاظمی نسب[1]، کامران قائدی[2*]، سید محمد مرندی[1]، فهیمه اسفرجانی[1]

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 هسته‌ای هستند، که بیان ژن های درگیر در هموستاز کلسترول را تنظیم می کند. ایزوفرم های LXRα و LXRβ با فعال سازی هترودایمر گیرنده‌های رتینوئید ایکس (RXR) و تشـکیل کمپلکس LXR/RXR به یک "عنصرپاسخ LXR" در ناحیه پروموتور ژن‌های هدف متصل شـده و عمل خود را انجام می‌دهند. عمل اصلی LXRs تنظیم متابولیسم کلسترول است.

آگونیست‌های طبیعی شامل مشتقات کلسترول اکسید شده هستند که اکسی استرول نامیده می‌شوند. در سال‌های اخیر، LXRs تنظیم کننده‌های مهم رونویسی متابولیسم کربوهیدرات ها و لیپید ها شناخته شده اند. گیرنده‌های کبدی ایکس به عنوان حس‌گرهای استروئیدی (کلسترولی) عمل می‌کنند به طوری‌که از طریق تحریک انتقال معکوس کلسترول و فعال‌شدن برگشت اسیدهای صفراوی در کبد از اضافه بار کلسترول سلولی جلوگیری می کنند. این نتایج منجر به شـناخت آگونیسـت های LXR به عنوان یک عامل ضد بیماری تصلب شرائین در موش های آترواسـکروزیس شـد.

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 بحـث خواهیـم کـرد. هـدف ایـن مقاله خلاصـه کردن اطلاعات پایـه ای در مـورد پاتولـوژی و فیزیولـوژی LXR. همراه با نقش اختصاصـی آن ها در متابولیسم کلسترول و بیماری‌های مربوط به آن می‌باشد.

واژگان کلیـدی: گیرنده‌هـای کبـدی ایکـس (LXRs)؛ گیرنده‌هـای هسـته ای و سیتوپلاسمی۰؛ متابولیسم کلسترول؛ آترواسکلروزیس.

مقـدمـه

گیرنده‌هـای کبـدی ایکـس (LXRs)، از جملـه فاکتورهـای رونویسـی فعال شـونده توسـط لیگاند متعلـق به ابر خانـواده گیرنده هورمونی هسـته‌ای هسـتند، کـه در فراینـد هـای متابولیسـم سـلولی، تکثیـر سـلولی، تمایـز و پاسـخ ایمنـی درگیرنـد (۱). گیرنده‌هـای هورمونـی هسـته‌ای بـا اتصـال بـه لیگاندهـای مربوطـه امـکان پاسـخ بـه سـیگنال‌های خـارج سـلولی را بـرای سـلول‌ها فراهـم می‌کنند، این ابـر خانـواده حـاوی گیرنده‌هایـی بـرای هورمون‌های اسـتروئیدی، هورمون‌هـای تیروئیـدی، ویتامیـن D و رتینوئیـد هاسـت (۲). ایـن گیرنده‌هـا در سـال ۱۹۹۴ در cDNA کبـد رات شـناخته شـد (۳). ایزوفـرم هـای گیرنـده کبـدی ایکـس LXRα و LXRβ هسـتند(۴). LXRα در طحـال، کبـد، بافـت چربـی، روده، کلیـه و ریه‌هـا و LXRβ در تمـام بافت‌هـا بیـان مـی شـوند(۳،۵،۶،۷). پـس از جـدا سـازی (NR1C1) PPRα [1] در سـال ۱۹۹۴ بـه عنـوان گیرنـده‌ای کـه منجـر بـه تکثیـر پـر اکسـی زوم‌هـا در هپاتوسـیت‌های جونـدگان

*** کامران قائدی، PhD**
بخش سلولی مولکولی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان.
پست الکترونیک: kamranghaedi@yahoo. com
تاریخ دریافت: ۹۱/۰۹/۰۷ • تاریخ پـذیرش: ۹۱/۱۰/۱۰

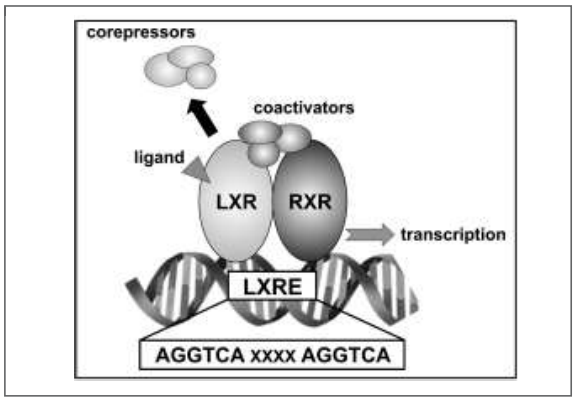
1. Peroxisome proliferator-activated receptor α.

Archive of SID
www.SID.ir

می‌شود، دو ایزوتیپ مرتبط PPRβ/δ (NR1C2) , (NR1C3) PPRγ نیز مشخص شدند(۸). اولین بار PPR از کبد موش کلون شد، به دنبال آن سایر هومولوگ های PPR در سایر گونه‌ها کلون شدند(۹). الگوی بیانی وسیع اما ویژه بافتی PPR ها نشان دهنده نقش تنظیمی آن‌ها بر روی عملکردهای متنوع سلولی است. PPRα 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. ایزوفرم های PPRγ 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. PPRβ/δدر تمام بافت‌های آزمایش شده شناسایی شده است و در تنظیم هوموستازی انرژی، ترموژنزیس و تکثیر و تمایز کراتینوسیت نقش دارد (۸,۱۰,۱۱).

LXR ها به صورت هترودیمرهایی با RXR عمل می‌کنند. RXR یک فاکتور مشترک برای چندین گیرنده هسته‌ای شامل گیرنده فعال کننده تکثیر پراکسیزومی، گیرنده فارنسوئید ایکس[۲] ، 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[۳]، فعال شود. استفاده هم‌زمان آگونیست‌های LXR[۴] و RXR منجر به پاسخی شدید تر نسبت به زمانی می‌شود که هر یک از آگونیست ها به تنهایی مصرف می‌شوند. کمپلکس LXR/RXR به یک "عنصر پاسخ LXR" در ناحیه پروموتر ژن های هدف متصل می شود (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 LXR ها 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).



شکل ۱: مکانیسم تنظیم رونویسی بامیانجی گری LXRs. RXR (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 پلاسما از طریق ناقل‌های ABCA1 و ABCG1[۵] ، 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 فعال‌شدن رونویسی LXRها و القا ژن‌هایی مثل ABCA1 و apoE شده که حذف کلسترول را از سلول تسهیل می‌کنند (۱۷). علاوه بر این، "پروتئین ترانسفرفسفولیپید"[۶] 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).

فعال‌شدن LXR التهاب را مهار می‌کند. LXR بیان ژن‌های متعدد درگیر در واکنش‌های التهابی، مثل بعضی از سیتوکین‌ها، iNOS، سیکلواکسیژناز۲ و ماتریکس متالوپروتئینازها و کموکین‌های

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.

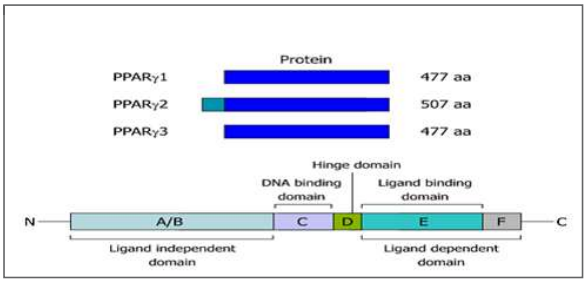
Archive of SID
www.SID.ir

گوناگون را در پاسخ به تحریکات TNF-α، IL-1β و LPS مهار می‌کند. LXR به طور مثبت بیان آرژیناز II[7] 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 جوندگان بهبود می‌بخشند. LXR ها ژن‌های درگیر در تولید گلوکز، مثل PEPCK را مهار کرده و ژن های درگیر در بکار گیری گلوکز، مثل گلوکوکیناز را در هپاتوسیت ها 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).

ساختارژنتیکی LXR

پروتئین LXR حاوی ۴ دامنه است: ۱- یک دامنه با وظیفه ایجاد فعالیت به صورت مستقل از لیگاند در انتهای‌آمینی (F-1)، که ممکن است رونویسی را در غیاب لیگاند تحریک کند، ۲- یک دامنه اتصال به DNA که حاوی دو موتیف انگشت روی است، ۳- یک دامنه اتصال به لیگاند آب گریز که برای اتصال به لیگاند و دیمریزاسیون گیرنده ضروری است و ۴- یک توالی فعال‌سازی وابسته به لیگاند در انتهای کربوکسیلی که رونویسی را در پاسخ به اتصال لیگاند تحریک می کند (۲۰,۲۱,۲۲).



شکل ۲: بالا)ساختارپروتئینی PPRγ انسانی، پایین) دامنه های آن (۲۰)

آگونیست ها و آنتاگونیست های طبیعی و مصنوعی LXR

آگونیست‌های LXR سنتز اسید چرب (لیپوژنز) را از طریق افزایش بیان چندین آنزیم شامل "استیل کو آنزیم A کربوکسیلاز[8]"، fatty acid synthase و stearoyl-Co desaturase-1 تحریک می‌کند.

آگونیست‌های LXR بیان این آنزیم‌ها را هم به صورت مستقیم و هم از طریق تحریک SREBP-51c، که به "عنصر پاسخ استرول"[9] درون نواحی پروموتری ژن‌های کد کننده این آنزیم‌های لیپوژنیک متصل می‌شود، افزایش می‌دهند. این اثر منجر به افزایش تری گلیسریدهای پلاسما بعد از تجویز طولانی مدت لیگاند های مصنوعی LXR می‌شود(۲۳).

آگونیست‌های این گیرنده حساسیت به انسولین را افزایش داده‌و 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 گنادها و غدد فوق کلیه، اثر بر تکثیر و تمایز کراتینوسیت ها و مهار تکثیر سلول های توموری، نقش دارند (۲۴).

آگونیست‌های درون زاد LXR، کلسترول اکسید شده هستد 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 LXRs درغلظت درداخل محدوده فیزیولوژیک (۷,۱۰) عمل می کنند (۲۵).

D گلوکز و D گلوکز۶فسفات، آگونیست‌های درون زاد LXR هستد که با اکسی استرولها مقایسه می‌شوند. به هرحال این نتایج، سوالاتی پیرامون ناتوانی گلوکز، متابولیت ها و تعامل کوفاکتورهای LXRα و LXRβ و فقدان درگیری LXRs در تنظیم ژن های حساس به گلوکز در کبد بیان می‌کنند (۲۶,۲۷).

علاوه برلیگاندهای طبیعی، تعدادی ازآگونیست مصنوعی LXR توسعه یافته اند که عبارتند از : T0901317 و GW3965. این دو اغلب در مطالعات تجربی استفاده می شوند که ارزش های EC۵۰ برای LXRα و LXRβ در محدوده نانو مولار بسیار کم نشان داده شده است (۲۷,۲۸). آگونیست T0901317, PXR (pregnane X receptor) را نیز فعال می‌کند (۲۹).

اسیدهای چرب غیراشباع (PUF) در سلول‌های مختلف به عنوان آنتاگونیست LXR گزارش شد (۳۰,۳۱). با وجود این، اثر آنتاگونیست LXR در هپاتوسیت ها و کبد جوندگان تایید نشده است (۳۲,۳۳).

7. rginase II
8. Acetyl-coenzyme A carboxylase
9. Sterol Response Element: SRE

Archive of SID
www.SID.ir

اسیدهای چرب غیراشباع (PUF) عنصر تنظیم کننده رونویسی اتصال پروتئین (SREBP)، ژن های هدف LXR. فعالیت LXRα را متوقف می کند (۳۳).

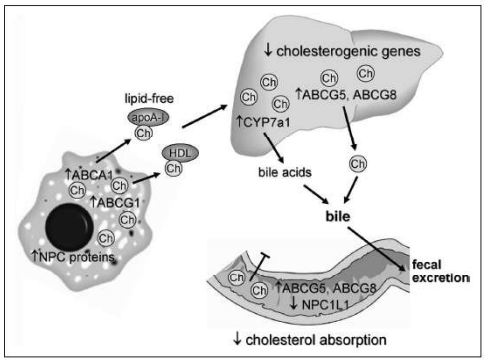
فعالیت LXR نه تنها توسط آگونیست و آنتاگونیست‌ها، بلکه با تغییرات بیان گیرنده، تنظیم می شود.

مطالعات متعدد نشان داده اند که بیان LXRα (ولی نه LXRβ) توسط یک مکانیسم خود تنظیمی کنترل شده است. فعالیت LXRE توسط ایزوفرم LXR فعال می شود (۳۴). آگونیست‌های طبیعی LXR باعث افزایش بیان ژن LXRα در ماکروفاژ انسان، سلول‌های چربی، سلول‌های کبدی، فیبروبلاست های پوست و میوسیت ها می-شود (۳۴). فعالیت LXRE در ژن LXRα موش شناخته شد و وجود مکانیسم خودتنظیمی، LXRα در بافت چربی سفید اما نه در عضله اسکلتی تیمارشده با T0901317 بیان شده است (۳۵).

انتقال و متابولیسم کلسترول :

شناسایی اکسی استرول به عنوان لیگاندهای درون زای LXR به این مورد اشاره می کند که این گیرنده ها در تنظیم بیان ژن های درگیر در هموستاز کلسترول نقش دارد. ژنی که توسط LXR ها تنظیم می شود شامل CYP7a1 است که از عوامل محدود کننده سرعت آنزیم ها درسنتزاسید صفراوی کبد می باشد. بنابراین اکثر مطالعات نشان می دهند که LXR ها، بیان مجموعه ای از ژن‌های درگیر در حمل و نقل کلسترول و متابولیسم را تنظیم می کند. درسال های اخیر LXR ها به عنوان حس گرهای کلیدی سطوح استروئیدی داخل سلولی شناخته شده است که باعث سازوکارهای مختلف تطبیقی در پاسخ به مقدار بیش از حد کلسترول می شود. این مکانیسم ها شامل تحریک فرایند انتقال معکوس کلسترول، مهار باز جذب کلسترول روده ای و جلوگیری از سنتز کلسترول است (۲۵). ژن هایی که توسط LXRs تنظیم می شوند و درانتقال 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



شکل ۳: نقش LXRs در انتقال ومتابولیسم کلسترول (۱۳).

جذب کلسترول از روده :

ژن‌های BCG5و BCG8 نقش کلیدی در جذب کلسترول رژیم غذایی از روده دارد. این انتقال دهنده‌ها روی غشای بالایی اینتروسیت‌ها جای دارند و عمل اصلی آن ها انتقال کلسترول جذب شده به لومن روده ها است (۳۶). اساسا بیان هر دو ژن BCG5 و BCG8 پس از فعال سازی LXR در روده موش و اینتروسیت انسان رخ می دهد (۳۷،۳۸،۳۹). در نتیجه آگونیست LXR باعث کاهش جذب کلسترول روده ای در موش ها می شود (۵،۳۹). این اثر مرتبط با افزایش بیان ژن ABCA1 در اینتروسیت ها است (۵). به هرحال، آزمایش‌های بعدی روی موش‌های فاقد هردو 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 روده ای نقش داشته باشند(۴۰).

انتقال معکوس کلسترول :

براساس مطالعات اخیر مراحل انتقال معکوس کلسترول عبارتند از: ۱) خروج کلسترول از سلول روی آپولیپوپروتئین I- (I-poعاری از لیپید[10] یا دارای حداقل لیپید[11] که این فرایند توسط ناقل[12] ABCA۱ میانجری گری‌شده و به تشکیل ذرات Pre Beta HDL منجر می‌شود (۴۱).

۲) خروج بیشتر کلسترول بهPre Beta HDL و تشکیل‌ذرات صفحه ای بزرگ‌تر HDL، ۳) استریفه شدن کلسترول از طریق آنزیم لسیتین کلسترول اسیل ترانسفراز[13] که منجر به ساخت HDL کروی می‌گردد.

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

Archive of SID
www.SID.ir

۴) بالغ شدن HDL یعنی تشکیل ذرات بزرگتر HDL توسط کسب و استریفه شدن بیشترکلسترول از لیپوپروتئین‌های دیگر یا توسط ترکیب با ذرات کوچکتر HDL و۵) تغییر شکل HDL بالغ توسط عمل کلسترول استرترانسفرپروتئین (CETP)، فسفولیپید ترانسفرپروتئین (PLTP)، لیپاز کبدی وگیرنده‌های رفتگر [۱۴] نوع BI (SR-BI)با تشکیل ذرات HDL و آپولیپوپروتئین‌های -ادارای حداقل لیپید (۴۲).

حذف کلسترول از ارگانیسم تقریبا به طور انحصاری در کبد رخ می دهد. بنابراین، کلسترول اضافی از سایر بافت ها باید از طریق ذرات HDL یا آپولیپوپروتئین‌های فاقد چربی به سمت کبد حمل شود تا به صورت صفرا دفع شود. این فرایند"انتقال معکوس کلسترول" [۱۵] امیده می شود. LXRα نقش حیاتی در حفظ هموستاز کلسترول کبدی ایفا می کند.

پیشنهاد شده است که LXR ها، انتقال معکوس کلسترول را تنظیم می کند. این مرحله از این فرایند، جریان کلسترول از سلول هاست که عمدتا به واسطه انتقال دهنده ای ABCA1 و ABCG1 انجام می پذیرد. ABCA1، کلسترول و فسفولیپیدها را از غشای پلاسما به آپولیپوپروتئین های فاقد چربی[۱۶] (apo1) انتقال می دهد. این انتقال دهنده ها نقش مهمی در تشکیل ذرات HDL نابالغ کبدی ایفا می کند. ازطرف دیگر، عمل ABCG1 انتقال کلسترول به HDLs است(۳۷). مطالعات متعدد نشان داده اند که آگونیست های طبیعی و مصنوعی باعث افزایش بیان ژن های ABCA1 و ABCG1 و همچنین افزایش جریان کلسترول از سلول‌های مختلف از جمله ماکروفاژها، فیبروبلاست های اولیه، سلول های Caco-۲، هپاتویست های اولیه، آدیپوسیت های 3T3-L1 و سلول هایHepG2 می شود (۴۳).

ژن دیگری که در هموستاز کلسترول نقش مهمی ایفا می‌کند و به طور مستقیم توسط LXRα و LXRβ تنظیم می شود، ژن poE است. آپولیپوپروتئین E روی سطح پلاسمای لیپوپروتئین‌ها و لیگاند گیرنده LDL قراردارد. 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 کلسترول عمل می کند (۴۴). بنابراین، LXR ها از دو طریق انتقال معکوس کلسترول را تحریک می‌کنند که عبارتند از : ۱) افزایش بیان ژن ABCA1 ۲) افزایش پذیرنده‌های کلسترول خارج سلولی در دسترس مانند آپولیپوپروتئین E (۴۵).

نتیجه گیری :

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

14 . Tangier
15. Reverse Cholesterol Transport
16 . Lipid-free apolipoprotein

www.SID.ir

Archive of SID

منابع/ References

1. Shabani Kh, Ghaedi K, Tanhaie S, et al. Increased Expression of PPAR γ 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- γ 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 PPARgamma1 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 γ 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. Intranuclear Localization of EGFP-mouse PPAR γ 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 PPARalpha 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-

Archive of SID

www.SID.ir

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 cassettetransporters 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-regulatedby 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 ATPbinding 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 Llera-Moya 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.

Archive of SID

www.SID.ir