

内质网脂质稳态在细胞色素P450酶调控中的作用

武 静, 阿基业, 谢 媛*

中国药科大学 药物科学研究院, 江苏 南京 210009

摘 要: 脂质是机体内重要的营养物质之一, 参与机体的能量供应、生物膜形成以及代谢调节等, 内质网是其合成的主要场所。近年来越来越多研究表明, 细胞色素P450酶的表达和活性影响机体对有害物质的敏感性以及药物的疗效, 影响疾病的发生及发展, 而细胞色素P450酶作为膜蛋白受到膜组成的影响。就细胞色素P450酶调控过程中内质网脂质稳态的作用进行综述。

关键词: 脂质稳态; 内质网; 细胞色素P450酶; 疾病

中图分类号: R969.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2021) 01-0008-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.01.002

Role of endoplasmic reticulum lipid homeostasis in regulation of cytochrome P450

WU Jing, A Jiye, XIE Yuan

Key Lab of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract: Lipid is one of the important nutrients in the body. It is involved in energy supply, formation of biomembrane and metabolic regulation. Endoplasmic reticulum is the main site for enzyme synthesis. In recent years, more and more reports have shown that the expression and activity of P450s affect the body's sensitivity to harmful substances and the efficacy of drugs, which affects the occurrence and development of diseases. Metabolic enzymes are membrane proteins so that they can be affected by the composition of membrane. In this review, we summarized the function of endoplasmic lipid homeostasis in P450s regulation.

Key words: lipid homeostasis; endoplasmic reticulum; cytochrome P450; disease

酶是生命活动中重要的催化活性物质, 参与一系列生理生化反应, 决定了机体的正常生理病理状态。肝脏作为体内最大的代谢器官, 含有大量的酶参与糖、脂、蛋白、维生素等的代谢, 具有防御、解毒功能, 其中代谢酶参与外源性异物的代谢并促进其排出体外。细胞色素P450(CYP450)酶系作为肝脏中主要的代谢酶家族, 是机体内最重要的I相代谢酶, 广泛参与外源性药物、环境毒物、致癌物以及内源性激素等的代谢过程。研究显示, CYP450的表达及活性的差异将影响物质在体内的代谢, 关系到药物的疗效以及疾病的进展^[1-2]。

内质网是细胞内蛋白、脂质、寡糖的合成和修饰以及钙离子贮存的位点, 同时也负责内源性及外源性产物的脱毒处理^[3]。当机体受到如氧化还原稳态的失衡、病毒感染、钙离子浓度失调等刺激时, 内

质网蛋白合成功能受到干扰, 导致大量未折叠及错误折叠蛋白蓄积在网腔内引发内质网应激, 细胞进而通过激活未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)恢复内质网蛋白质稳态的平衡^[4], 而持续的内质网应激可引发炎症、细胞凋亡, 影响相关疾病病程的进展。磷脂是膜的主要组成部分, 通过内质网合成和修饰以及高尔基体的运输参与构成各种生物膜^[5]。线粒体是体内重要的产能细胞器, 其功能和结构依赖于外膜和内膜特定的脂质组成, 即高含量的非双层磷脂, 当线粒体膜组成改变时将影响细胞的自噬和凋亡^[6]。因此, 内质网是整个细胞脂质水平的中枢调节器, 影响细胞内各种生物膜的构成, 可能影响细胞功能甚至增加患病的风险^[7]。

CYP450酶是真核生物中主要分布在内质网内

收稿日期: 2020-04-16

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81872932)

第一作者: 武 静(1995—), 女, 硕士研究生, 研究方向为药物代谢动力学。E-mail: wujing_cpu@163.com

*通信作者: 谢 媛, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为药物代谢动力学。E-mail: yuanxie58@yahoo.com

膜上的膜蛋白,研究显示膜蛋白受到环境的影响,可以与脂质、膜骨架以及其他膜蛋白发生复杂的相互作用,导致在不同的环境中表现出不同的扩散形式^[8]。本文主要探讨了内质网内脂质稳态在CYP450调控过程中的作用。

1 脂质的合成与功能

体内脂质主要包括三酰甘油、胆固醇和磷脂3大类,其来源主要有2个方面:一是通过肝脏摄取循环中来自食物或脂肪组织的游离脂肪酸;二是利用乙酰辅酶A进行脂质的从头合成(de novo lipogenesis, DNL)。首先,线粒体中三羧酸循环(TCA)产生的柠檬酸盐转运至细胞质,并在光面内质网上通过一系列裂解、转化、羧化以及合成反应生成含16个碳单位的棕榈酰酯,再经过去饱和酶作用产生单不饱和脂肪酸或多不饱和脂肪酸。生成的脂肪酸一部分以三酰甘油的形式存储,一部分经过修饰最终作为信号分子或成为构建生物膜体系的鞘脂和甘油磷脂,最终通过分泌途径或内质网接触位点运输到细胞内其他部位^[9]。三酰甘油是体内重要的能量储备,并作为脂肪组织分布于皮下、内脏周围,起着隔热和保护机体的作用。胆固醇是组成细胞膜的重要成分,它不但确保细胞内部可以正常运作,还确保了细胞膜内外物质的流动性,以完成不间断的物质交换和新陈代谢^[10]。胆固醇还是合成各类激素、维生素D以及胆汁酸的原料,以维持体内的信号传递和代谢^[11-12]。磷脂作为各类生物膜的基本骨架,控制着细胞的新陈代谢、信号传导并发挥抵抗外部侵害、修复细胞的作用^[13]。细胞的各类生命活动也离不开酶的催化,而生物膜上的许多酶与磷脂密切相关。

2 内质网脂质稳态对CYP450酶活性的调控研究

2.1 内质网与脂质稳态

脂质是细胞内重要的营养物质之一,饮食、运动以及外界刺激等都会引起机体内脂质的变化^[14-16],内质网是细胞内脂质合成和调节的重要场所,内质网为适应外界环境变化对体内脂质合成和降解平衡的动态调节称为内质网脂质稳态。

2.1.1 内质网相关降解对脂质的调控 内质网是脂质的重要合成位点^[17],并且作为脂质代谢的中心枢纽,感应并维持脂质稳态,包括脂质合成相关基因表达的调控、酶活性的变构调节以及翻译后修饰等。细胞内胆固醇的水平主要是通过固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element binding protein, SREBP)进行调控^[18],但SREBP对胆固醇的

调控属于转录前调控,需要消耗较长时间。3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶(HMGCR)是胆固醇合成过程中的限速酶,可催化羟甲戊二酰辅酶A(HMG-CoA)转化为甲羟戊酸。当体内胆固醇水平过高时,内质网通过对胆固醇合成过程中的限速酶HMGCR和角鲨烯单加氧酶进行泛素化标记直接快速降解,对脂质合成相关的酶进行转录后水平的调控,实现了机体内胆固醇水平的快速调控^[19],这种过程称为内质网相关降解(ER-associated degradation, ERAD)。

2.1.2 内质网内分子伴侣蛋白对脂质的调控 脂质合成的前体来源于细胞外以及细胞质内脂滴,其转运依赖微粒体三酰甘油转移蛋白(microsomal triglyceride transfer protein, MTTP)。MTTP是内质网内的一种分子伴侣蛋白,可将磷脂和三酰基甘油转移到新生的载脂蛋白B上组装脂蛋白。在缺乏MTTP的情况下,膜相关的载脂蛋白B发生降解,影响脂质的转移和运输,引起血浆中三酰甘油、胆固醇、鞘磷脂和神经酰胺水平的降低^[20]。

2.1.3 内质网应激对脂质的调控 内质网应激是机体在应激状态下的一种重要的信号反应通路,属于细胞的自我保护机制。研究发现内质网应激激活了cAMP/PKA途径以及ERK1/2途径,进而引起下游激素敏感性脂肪酶Ser563和Ser660两个位点磷酸化以及脂滴表面Perilipin磷酸化,最终导致脂肪分解^[21]。此外,Yao等^[22]发现内质网应激通过上调CD36的表达促进脂质在巨噬细胞中的积累。内质网应激还通过过表达miR-33促进胆固醇的摄取、抑制胆固醇的流出以及调节相关转运蛋白的表达,调节脂质分解代谢过程^[23]。

2.1.4 内质网内Ca²⁺水平对脂质的影响 Ca²⁺是细胞内重要的信号分子,调控细胞增殖、分泌、骨骼肌收缩^[24]以及死亡^[25]等一系列生命活动。细胞内Ca²⁺主要储存在内质网腔内,其余以游离形式存在于胞浆中。内质网腔内的Ca²⁺调节内质网许多功能,包括蛋白的合成、修饰、转运以及脂质稳态等^[26]。SREBPs超家族在内质网胆固醇合成过程中发挥重要作用,研究显示在钙调蛋白缺乏导致内质网内Ca²⁺耗竭的细胞中,SREBP活性增强且不受细胞内未酯化胆固醇含量、内质网应激以及高尔基体上S1P和S2P蛋白酶活性的影响,导致细胞内胆固醇水平失调以及未酯化胆固醇的迁移^[27]。此外,Ca²⁺还能通过静电作用导致囊泡内磷脂的横向分布和相变发生改变^[28]。

2.1.5 内质网和其他细胞器间相互作用参与脂质调节 内质网是细胞内膜结构较大的细胞器,内连核膜,外连细胞膜,是细胞内物质运输的重要通道。研究显示,内质网和细胞膜接触位点不仅作为脂质传递的通道,还是整合脂质合成途径的调节点,当接触位点缺乏时将影响磷脂的生物合成进而导致质膜脂质组成的改变,使得质膜中甾醇发生紊乱^[29]。高尔基复合体是分泌系统的中心枢纽,接收从内质网新合成的蛋白质和脂质并进行脱羧等修饰,积极参与蛋白质和脂质的生物合成并将其运输到目的位置,当内质网和高尔基体之间接触位点受阻时将影响脂质的交换和修饰导致脂质稳态失衡^[30]。此外,线粒体和内质网之间也通过线粒体-内质网相互作用膜结构(mitochondrial-associated ER membrane, MAM)进行物质的传递及信息的交流。由于内质网和线粒体具有不同的脂质加工酶,故内质网上合成的脂质需要线粒体膜上酶的协同作用, MAM缺陷也将影响磷脂以及三酰甘油的合成和转运^[31-32]。

2.2 内质网脂质稳态对CYP450酶的调控

CYP450酶的催化结构域与膜存在相互作用^[33],因此膜环境会影响CYP450酶的催化活性。磷脂作为形成脂质双层的关键组分,对于真核细胞膜的结构、功能和稳定是非常重要的,也是CYP450酶发挥正常功能的关键。CYP450氧化还原酶(Cytochrome P450 Reductase, CPR)作为真核细胞CYP450酶催化系统中的主要电子供体锚定在内质网上,而磷脂酰胆碱(phosphatidylcholine, PC)是内质网膜磷脂层的主要成分,也是CYP450单加氧酶系统的重要脂质成分,帮助实现从CPR到CYP450的最佳电子转移。因此,PC水平与CYP450和CPR的活性呈正相关^[34]。

对哺乳动物微粒体酶活性的研究显示,阴离子膜磷脂如磷脂酸(phosphatidic acid, PA)、磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)和磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol, PI)能产生负电荷接口促进P450嵌入膜中从而增强CYP450酶的活性^[35-36],体外构建的重组膜模型也显示增加膜中阴离子膜磷脂的含量可以增强P450酶的活性^[37]。

有研究显示,膜脂质双层中的磷脂组成还会影响CYP450酶和底物的结合从而影响酶的活性^[34,38],且其组成和含量也决定了膜的通透性和流动性。膜的流动性会影响膜蛋白的构象和功能,膜上的长链多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid,

PUFA)的增加会导致膜流动性的增加,使得膜蛋白分子活性增强,进而增强了细胞以及组织的代谢活性^[39]。

此外,内质网还包含不同的脂质微区(lipid microdomains),包括富含不饱和脂肪酸的ld区域(liquid disorder membrane)和富含高浓度饱和脂肪酸、胆固醇以及鞘磷脂的lo区域(liquid order membrane),其中胆固醇是质膜有序结构形成的关键,一旦胆固醇耗竭,将导致膜上结合蛋白的释放。CPR和CYP450有序地分布在膜上,其中CPR主要存在于lo区域,而不同的CYP450酶亚型差异性分布在lo或ld区域,或在两区域均匀分布^[40-41]。由于CYP450需要和CPR发生相互作用才能发挥催化功能,因此定位于lo区域有利于CYP450活性的发挥。而CPR和CYP2E1由于分布于不同区域导致相互作用减弱,但也限制了CYP2E1产生H₂O₂这种损伤性活性氧簇^[42]。此外,膜上胆固醇的含量也会直接影响P450酶的活性,在正常情况下胆固醇的存在帮助实现膜的增厚和有序化,使得CYP3A4更大程度的浸入膜中,但过多的胆固醇会降低CYP3A4膜浸入部分的柔韧性,影响底物进入酶的活性位点^[43]。

脂质也通过影响CYP450酶的基因表达进行转录调控。CYP4Fs催化包括不饱和长链和支链脂肪酸、含有长链烷基侧链的维生素、白三烯、前列腺素和羟基二十碳四烯酸的n-羟基化反应,Massaro等^[44]发现n-3多不饱和脂肪酸通过上调CYP4Fs基因,导致CYP4Fs的蛋白表达水平增加。

上述研究表明,脂质稳态在CYP450酶的表达及活性的调控中发挥着重要作用。

3 脂质调控CYP450酶对疾病进展的影响

CYP450酶广泛参与内、外源性物质的代谢,其活性的变化与多种肝脏疾病、肿瘤以及帕金森病等密切相关。CYP2E1是肝脏中丰富的代谢酶之一,可以将乙醇、四氯化碳以及亚硝胺等活化具有生理功能以外肝毒性或致癌性的物质。丙烯酰胺是人类生活中普遍存在的有毒物质,CYP2E1是唯一负责将丙烯酰胺转化为高反应性代谢产物缩水甘油酰胺的酶,后者与DNA形成加合物。Katen等^[45]研究表明精母细胞中的CYP2E1代谢活化丙烯酰胺引发精子DNA损伤导致胚胎致死率的升高,Guo等^[46]还发现高催化活性的CYP2E1通过限制巨噬细胞向M2表型的极化加剧了肝纤维化进程。非酯化脂肪酸(nonesterified fatty acid, NEFA)是脂质的一

种,通常在血中浓度很低,其含量水平极易受脂代谢、糖代谢和内分泌机能等因素影响。研究显示体内高水平的NEFA会引起细胞脂毒性,导致肝中CYP2E1的表达和活性被过度诱导。CYP2E1的过表达导致ROS过量产生并引起氧化损伤,过量的ROS又会引起脂质过氧化,蛋白质结构变化以及核酸的链断裂,引起细胞膜完整性和功能的改变来破坏细胞和细胞器,从而引发“二次打击”并导致细胞凋亡以及疾病^[47]。

环氧二十碳三烯酸(epoxyeicosatrienoic acid, EET)作为内皮源性超极化因子(endothelial-derived hyperpolarizing factor, EDHF),在包括冠状动脉在内的所有脉管系统中起血管扩张剂的作用,其主要是花生四烯酸通过CYP450或花生四烯酸环氧酶代谢产生。在培养的人内皮细胞和天然猪冠状动脉内皮细胞中显示通过CYP2C9代谢产生的花生四烯酸代谢物EDHF是内皮松弛的最重要原因,参与预防或减轻动脉粥样化。但CYP2C9在催化反应中也会产生ROS,过多的ROS会抑制由NO介导的血管松弛并导致氧化还原敏感性转录因子(NF- κ B)活性的升高。因此,维持体内CYP2C9等酶表达及活性的稳定显得尤为重要^[48]。CYP2C9酶活性受到细胞色素b5(cyt b5)的影响,其结构中的某一位点可被cyt b5识别进而导致该酶的激活^[49]。

此外,CYP1A2作为CYP1家族的主要酶,优先氧化平面多环芳烃和胺类化合物,包括重要的药物和其他外源性异物,研究显示CYP1A2参与了诱导帕金森病的神经毒素AIMS MPTP的代谢,当活性受到抑制时将影响帕金森病的进展^[50]。CYP1A2的活性也受到cyt b5的影响,cyt b5通过与CYP1A2形成暂时性的复合物参与其催化过程中的变构调节影响其催化活性。CYP450和cyt b5作为膜蛋白,膜磷脂组成的不同会引起膜曲率的变化,导致CYP450在脂质双层中嵌入深度及暴露面积的差异,使得P450和cyt b5结合表位发生改变,影响二者之间形成有效的生产复合体及电子转移^[51],最终影响CYP450酶参与的各种催化反应甚至诱发机体出现各种病理状况。

4 内质网脂质稳态的维持

维持内质网脂质稳态对保持CYP450酶活性和防治相关疾病都有重要意义。HMG-CoA还原酶是内质网内胆固醇合成的限速酶,山楂及他汀类药物对其具有抑制作用从而实现对内质网胆固醇合成过程的调节^[52-53];核受体CAR和LXR α 之间相互作

用所致的内质网上SREBP-1c等的表达变化,以及CAR和LXR α 的激动剂如TCPOBOP和T0901317、抑制剂如GSK2033均可调节内质网脂质代谢过程^[54-56];长期的慢性内质网应激也会导致内质网内脂质代谢异常,丹参素、水飞蓟宾等能有效缓解内外源性刺激诱发的内质网应激^[57-58],进而影响内质网脂质稳态的调控。

此外,不同的生活习惯对内质网脂质稳态调节也存在影响。高脂高糖的饮食习惯导致机体的能量摄入过多,久坐不起也会使得大量脂肪堆积在细胞内造成胞内脂质紊乱,增加谷物膳食纤维^[59]以及鱼油^[60]的摄取有利于降低脂质蓄积造成的脂代谢异常。内质网等细胞器内参与脂质生物合成和脂肪酸氧化的基因受到昼夜节律相关蛋白质有节律地激活和抑制,时钟基因功能的破坏会导致异常的脂质吸收和代谢^[61]。视黄酸受体相关的孤儿受体- α (receptor-related orphan receptor α , ROR α)作为昼夜节律维持的调节因子,通过负调节过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (peroxisome proliferators-activated receptors γ , PPAR γ)的转录活性来调节体内脂质平衡^[62],当ROR α 缺乏或下调时还会促进外界刺激诱导的内质网应激^[63],进而影响细胞内脂质的调控。因此,生物钟的正常运作以及良好的饮食习惯对脂质稳态的维持也显得尤为重要。

5 结语

内质网脂质稳态对CYP450酶的调控至关重要,其通过影响P450的表达及活性引起机体对体内物质以及药物代谢的改变,表现在临床上可导致机体稳态的失衡以及药物疗效的改变,诱导机体疾病的产生或妨碍疾病的恢复等。因此,研究疾病过程中膜脂质的变化与膜上P450酶的关系,可为疾病的预防和治疗提供新思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Fatunde O A, Brown S A. The role of CYP450 drug metabolism in precision cardio-oncology [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(2): 604.
- [2] Afshinnia F, Zeng L, Byun J, et al. Elevated lipoxigenase and cytochrome P450 products predict progression of chronic kidney disease [J]. Nephrol Dial Transplant, 2020, 35(2): 303-312.
- [3] Schwarz D S, Blower M D. The endoplasmic reticulum: structure, function and response to cellular signaling [J]. Cell Mol Life Sci, 2016, 73(1): 79-94.

- [4] Tabas I, Ron D. Integrating the mechanisms of apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress [J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(3): 184-190.
- [5] Glick B S, Nakano A. Membrane traffic within the Golgi apparatus [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2009, 25(1): 113-132.
- [6] Tatsuta T, Langer T. Intramitochondrial phospholipid trafficking [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2017, 1862(1): 81-89.
- [7] 张贵兰. 糖尿病并发肺结核血清矿物元素及红细胞膜脂肪酸水平与患病风险关系的研究 [D]. 青岛: 青岛大学, 2019.
Zhang G L. Study on the relationship between levels of serum mineral elements and erythrocyte membrane fatty acid and the risk of diabetes mellitus complicated with pulmonary tuberculosis [D]. Qingdao: Qingdao University, 2019.
- [8] Gheber L A. The life of a membrane protein [J]. *Biophys J*, 2018, 114(12): 2762-2763.
- [9] Guri Y, Colombi M, Dazert E, et al. mTORC2 promotes tumorigenesis via lipid synthesis [J]. *Cancer Cell*, 2017, 32(6): 807-823, e12.
- [10] Krause M R, Regen S L. The structural role of cholesterol in cell membranes: from condensed bilayers to lipid rafts [J]. *Acc Chem Res*, 2014, 47(12): 3512-3521.
- [11] Vettivel S, Selvaraj K G, Chandi S M, et al. Intertubercular sulcus of the humerus as an indicator of handedness and humeral length [J]. *Clin Anat*, 1995, 8(1): 44-50.
- [12] Russell D W. The enzymes, regulation, and genetics of bile acid synthesis [J]. *Annu Rev Biochem*, 2003, 72(1): 137-174.
- [13] Vance J E. Phospholipid synthesis and transport in mammalian cells [J]. *Traffic*, 2015, 16(1): 1-18.
- [14] Santos H O, Macedo R C O. Impact of intermittent fasting on the lipid profile: Assessment associated with diet and weight loss [J]. *Clin Nutr ESPEN*, 2018, 24: 14-21.
- [15] Bosma M. Lipid homeostasis in exercise [J]. *Drug Discov Today*, 2014, 19(7): 1019-1023.
- [16] Sayanova O, Mimouni V, Ulmann L, et al. Modulation of lipid biosynthesis by stress in diatoms [J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2017, 372(1728): 20160407.
- [17] Lev S. Nonvesicular lipid transfer from the endoplasmic reticulum [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2012, 4(10): a013300.
- [18] Goldstein J L, DeBose-Boyd R A, Brown M S. Protein sensors for membrane sterols [J]. *Cell*, 2006, 124(1): 35-46.
- [19] Stevenson J, Huang E Y, Olzmann J A. Endoplasmic Reticulum-associated degradation and lipid homeostasis [J]. *Annu Rev Nutr*, 2016, 36: 511-542.
- [20] Sirwi A, Hussain M M. Lipid transfer proteins in the assembly of apoB-containing lipoproteins [J]. *J Lipid Res*, 2018, 59(7): 1094-1102.
- [21] 王威仪. 内质网应激调控脂肪分解 [J]. *生理科学进展*, 2012, 43(2): 100.
Wang W Y. Endoplasmic reticulum stress regulates lipolysis [J]. *Prog Physiol Sci*, 2012, 43(2): 100.
- [22] Yao S T, Miao C, Tian H, et al. Endoplasmic reticulum stress promotes macrophage-derived foam cell formation by up-regulating cluster of differentiation 36 (CD36) expression [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(7): 4032-4042.
- [23] Sun Y, Zhang D, Liu X L, et al. Endoplasmic reticulum stress affects lipid metabolism in atherosclerosis via CHOP activation and over-expression of miR-33 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(5): 1995-2010.
- [24] Allen D G, Lamb G D, Westerblad H. Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms [J]. *Physiol Rev*, 2008, 88(1): 287-332.
- [25] Douglas D L, Baines C P. PARP1-mediated necrosis is dependent on parallel JNK and Ca²⁺/calpain pathways [J]. *J Cell Sci*, 2014, 127(Pt 19): 4134-4145.
- [26] Martín J F. Calcium-containing phosphopeptides pave the secretory pathway for efficient protein traffic and secretion in fungi [J]. *Microb Cell Fact*, 2014, 13: 117.
- [27] Wang W A, Liu W X, Durnaoglu S, et al. Loss of calreticulin uncovers a critical role for calcium in regulating cellular lipid homeostasis [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 5941.
- [28] Gaestel M, Herrmann A, Hillebrecht B. The influence of Ca²⁺ on the lateral lipid distribution and phase transition in phosphatidylethanolamine/phosphatidylserine vesicles [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1984, 769(2): 511-513.
- [29] Quon E, Sere Y Y, Chauhan N, et al. Endoplasmic reticulum-plasma membrane contact sites integrate sterol and phospholipid regulation [J]. *PLoS Biol*, 2018, 16(5): e2003864.
- [30] de Matteis M A, Rega L R. Endoplasmic reticulum-Golgi complex membrane contact sites [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2015, 35: 43-50.
- [31] Lee S, Min K T. The interface between ER and mitochondria: molecular compositions and functions [J]. *Mol Cells*, 2018, 41(12): 1000-1007.
- [32] Hernández-Alvarez M I, Sebastián D, Vives S, et al. Deficient endoplasmic reticulum-mitochondrial phosphatidylserine transfer causes liver disease [J]. *Cell*, 2019, 177(4): 881-895, e17.

- [33] Johnson E F, Stout C D. Structural diversity of eukaryotic membrane cytochrome p450s [J]. J Biol Chem, 2013, 288 (24): 17082-17090.
- [34] Strobel H W, Lu A Y, Heidema J, et al. Phosphatidylcholine requirement in the enzymatic reduction of hemoprotein P-450 and in fatty acid, hydrocarbon, and drug hydroxylation [J]. J Biol Chem, 1970, 245(18): 4851-4854.
- [35] Ahn T, Guengerich F P, Yun C H. Membrane insertion of cytochrome P450 1A2 promoted by anionic phospholipids [J]. Biochemistry, 1998, 37(37): 12860-12866.
- [36] de Kruijff B. Biomembranes. Lipids beyond the bilayer [J]. Nature, 1997, 386(6621): 129-130.
- [37] Ingelman-Sundberg M, Hagbjörk A L, Ueng Y F, et al. High rates of substrate hydroxylation by human cytochrome P450 3A4 in reconstituted membranous vesicles: influence of membrane charge [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1996, 221(2): 318-322.
- [38] Murtazina D A, Andersson U, Hahn I S, et al. Phospholipids modify substrate binding and enzyme activity of human cytochrome P450 27A1 [J]. J Lipid Res, 2004, 45(12): 2345-2353.
- [39] Almada-Pagan P F, Ortega-Sabater C, Lucas-Sanchez A, et al. Age-related changes in mitochondrial membrane composition of *Nothobranchius furzeri*: comparison with a longer-living *Nothobranchius* species [J]. Biogerontology, 2019, 20(1): 83-92.
- [40] Park J W, Reed J R, Backes W L. The localization of cytochrome P450s CYP1A1 and CYP1A2 into different lipid microdomains is governed by their N-terminal and internal protein regions [J]. J Biol Chem, 2015, 290(49): 29449-29460.
- [41] Park J W, Reed J R, Brignac-Huber L M, et al. Cytochrome P450 system proteins reside in different regions of the endoplasmic reticulum [J]. Biochem J, 2014, 464(2): 241-249.
- [42] Hartman J H, Miller G P, Caro A A, et al. 1, 3-Butadiene-induced mitochondrial dysfunction is correlated with mitochondrial CYP2E1 activity in Collaborative Cross mice [J]. Toxicology, 2017, 378: 114-124.
- [43] Navrátilová V, Paloncýová M, Kajšová M, et al. Effect of cholesterol on the structure of membrane-attached cytochrome P450 3A4 [J]. J Chem Inf Model, 2015, 55 (3): 628-635.
- [44] Massaro M, Martinelli R, Gatta V, et al. Transcriptome-based identification of new anti-anti-inflammatory and vasodilating properties of the n-3 fatty acid docosahexaenoic acid in vascular endothelial cell under proinflammatory conditions [J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0129652.
- [45] Katen A L, Sipilä P, Mitchell L A, et al. Epididymal CYP2E1 plays a critical role in acrylamide-induced DNA damage in spermatozoa and paternally mediated embryonic resorptions [J]. Biol Reprod, 2017, 96(4): 921-935.
- [46] Guo Y Y, Xu C, Fang Y, et al. High CYP2E1 activity aggravates hepatofibrosis by limiting macrophage polarization towards the M2 phenotype [J]. Mol Carcinog, 2019, 58(8): 1481-1491.
- [47] Peng Z C, Li X B, Wang Z, et al. The effects of non-esterified fatty acids and β -hydroxybutyrate on the hepatic CYP2E1 in cows with clinical ketosis [J]. J Dairy Res, 2019, 86(1): 68-72.
- [48] Elfaki I, Mir R, Almutairi F M, et al. Cytochrome P450: polymorphisms and roles in cancer, diabetes and atherosclerosis [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2018, 19(8): 2057-2070.
- [49] 卢爱华, 舒焱, 周宏灏. 细胞色素氧化酶 CYP2C9 的研究进展 [J]. 中国临床药理学杂志, 2000, 16(5): 381-385.
- [49] Lu A H, Shu Y, Zhou H H. Recent Advance of Cytochrome P450 2C9 [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2000, 16(5): 381-385.
- [50] Forsyth J T, Grünwald R A, Rostami-Hodjegan A, et al. Parkinson's disease and CYP1A2 activity [J]. Br J Clin Pharmacol, 2000, 50(4): 303-309.
- [51] Zhang M, Huang R, Im S C, et al. Effects of membrane mimetics on cytochrome P450-cytochrome b5 interactions characterized by NMR spectroscopy [J]. J Biol Chem, 2015, 290(20): 12705-12718.
- [52] 于蓓蓓, 闫雪生, 孙丹丹. 山楂药理作用及其机制研究进展 [J]. 中南药学, 2015, 13(7): 745-748.
- [52] Yu B B, Yan X S, Sun D D. Research progress in pharmacological activities and mechanism of hawthorn [J]. Central South Pharm, 2015, 13(7): 745-748.
- [53] 李琦文. HMG-CoA 还原酶抑制剂-他汀类药物的作用及机制 [J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(17): 228-229.
- [53] LI Q W. Effect and mechanism of HMG CoA reductase inhibitor statins [J]. Chin J Mod Drug App, 2014, 8(17): 228-229.
- [54] 翟永功. 功能性核受体 LXR α 与 CAR 之间的 Crosstalk 对机体脂质代谢稳态的调控 [A]//第 11 届全国脂质与脂蛋白学术会议论文汇编 [C]. 武昌: 中国生物化学与分子生物学会脂质与脂蛋白专业委员会: 中国生物化学与分子生物学会, 2012: 38-39.
- [54] Zhai Y G. Cross talk between functional nuclear receptor LXR α and car regulates the homeostasis of lipid metabolism [A]//Proceedings of the 11th National

- Conference on lipids and lipoproteins [C]. Wuchang: Lipid and lipoprotein Professional Committee of Chinese society of Biochemistry and molecular biology: Chinese society of Biochemistry and molecular biology, 2012: 38-39.
- [55] Xu P F, Hong F, Wang J, et al. The CAR agonist TCPOBOP inhibits lipogenesis and promotes fibrosis in the mammary gland of adolescent female mice [J]. Toxicol Lett, 2018, 290: 29-35.
- [56] Helder R W J, Boiten W A, van Dijk R, et al. The effects of LXR agonist T0901317 and LXR antagonist GSK2033 on morphogenesis and lipid properties in full thickness skin models [J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids, 2020, 1865(2): 158546.
- [57] 丁玉红, 郭秀颖. 丹参素对缺氧/复氧诱导H9C2心肌细胞损伤和内质网应激的改善作用 [J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(4): 652-655.
- Ding Y H, Guo X Y. Ameliorating effects of Danshensu on hypoxia/reoxygenation-induced H9C2 cardiomyocytes injury and endoplasmic reticulum [J]. Chin J Lab Diagn, 2020, 24(4): 652-655.
- [58] Zhang B L, Xu D, She L L, et al. Silybin inhibits NLRP3 inflammasome assembly through the NAD⁺/SIRT2 pathway in mice with nonalcoholic fatty liver disease [J]. FASEB J, 2018, 32(2): 757-767.
- [59] 张薇. 谷物膳食纤维对高脂高胆固醇饮食小鼠肠道胆固醇代谢的影响 [D]. 苏州: 苏州大学, 2016.
- Zhang W. Effects of cereal dietary fiber on cholesterol metabolism of intestine in C57BL/6J mice fed by a high-fat/cholesterol diet [D]. Suzhou: Suzhou University, 2016.
- [60] Chiu C Y, Wang L P, Liu S H, et al. Fish oil supplementation alleviates the altered lipid homeostasis in blood, liver, and adipose tissues in high-fat diet-fed rats [J]. J Agric Food Chem, 2018, 66(16): 4118-4128.
- [61] Gooley J J. Circadian regulation of lipid metabolism [J]. Proc Nutr Soc, 2016, 75(4): 440-450.
- [62] Kim K, Boo K, Yu Y S, et al. ROR α controls hepatic lipid homeostasis via negative regulation of PPAR γ transcriptional network [J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 162.
- [63] He B, Zhao Y, Xu L, et al. The nuclear melatonin receptor ROR α is a novel endogenous defender against myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. J Pineal Res, 2016, 60(3): 313-326.

[责任编辑 兰新新]