

# HMGCR表达及活性调控的研究进展

张硕杰 王辉 张彤彤 贾舒婷\* 旦菊花\*

(昆明理工大学医学院衰老与肿瘤分子遗传学实验室, 昆明 650500)

**摘要** 胆固醇稳态对机体正常的生命活动至关重要, 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶(3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A reductase, HMGCR)介导的甲羟戊酸途径是机体胆固醇从头合成的关键步骤, 因此, HMGCR的表达及调控对机体胆固醇稳态的维持十分重要。在机体内, HMGCR从转录到发挥其还原酶的功能这一过程受到了严格的调控, 包括转录、翻译、蛋白稳定性及酶活性、表观遗传调控等方面。该文较全面地梳理和综述了该关键酶表达和调控的研究进展, 为针对HMGCR调控胆固醇代谢的研究提供理论参考及思路。

**关键词** 胆固醇; HMGCR; miRNA; lncRNA

## Research Progress on Expression and Activity Regulation of HMGCR

ZHANG Shuojie, WANG Hui, ZHANG Tongtong, JIA Shuting\*, DAN Juhua\*

(Laboratory of Molecular Genetic of Aging & Tumor, Medical School, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China)

**Abstract** Cholesterol homeostasis is essential for normal life activities of the organism. HMGCR (3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A reductase)-mediated mevalonate pathway is a key step in the organism's *de novo* synthesis of cholesterol. Therefore, the expression and regulation of HMGCR are important for the maintenance of cholesterol homeostasis. In the organism, the process of HMGCR from transcription to its reductase function is strictly regulated, including transcription, translation, protein stability and enzyme activity, and epigenetic regulation. This article comprehensively reviews and summarizes the research progress on the expression and regulation of this key enzyme, providing theoretical reference and ideas for the study of HMGCR regulating cholesterol metabolism.

**Keywords** cholesterol; HMGCR; miRNA; lncRNA

胆固醇广泛存在于动物体内, 脑和神经组织中含量最为丰富, 而胆固醇也因其具有多种不可替代的生理功能而备受关注。

人体胆固醇主要包括两种来源, 第一是从食物中获取, 占体内胆固醇总量的1/5, 第二则是主要由肝脏细胞合成, 占总量的4/5。同时, 细胞内胆固醇水平也受到摄取、流出和酯化等过程的调节, 而细

胞中胆固醇异常增高主要是由合成增多和/或摄取增加导致<sup>[1]</sup>。甲羟戊酸途径正是胆固醇生物合成的主要步骤, HMG-CoA还原酶(3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A reductase, HMGCR)是该过程的限速酶, 对其表达量和活性的调控是调节胆固醇合成的关键。

HMGCR的序列比较揭示了两个不同的类别:

收稿日期: 2023-02-27

接受日期: 2023-04-17

昆明理工大学医学联合专项(批准号: KUST-KH2022009Y)和国家自然科学基金(批准号: 81960065)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 13577116928, E-mail: shutingjia@kust.edu.cn; Tel: 0871-65920753, E-mail: danjuhua@kust.edu.cn

Received: February 27, 2023

Accepted: April 17, 2023

This work was supported by the Kunming University of Science and Technology Medical Joint Project (Grant No.KUST-KH2022009Y) and National Natural Science Foundation of China (Grant No.81960065)

\*Corresponding authors. Tel: +86-13577116928, E-mail: shutingjia@kust.edu.cn; Tel: +86-871-65920753, E-mail: danjuhua@kust.edu.cn

真核HMGCR(I类)和原核HMGCR(II类)。大多数原始HMGCR被划分为I类。几乎所有I类HMGCR都含有N-端膜结构域,参与甾醇调节的HMGCR蛋白降解,而II类HMGCR缺乏膜结构域并且是可溶性的。I类HMGCR的膜结构域是多样的,包含2个(植物)、7个(酵母)或8个(哺乳动物)跨膜螺旋<sup>[2-3]</sup>。HMGCR的N-端膜结构域上存在一段固醇感应区域,以及磷酸化和泛素化位点,提示了我们HMGCR存在丰富的调控机制。

HMGCR催化HMG-CoA两步还原生成甲羟戊酸,是后续胆固醇合成的关键步骤,其酶活性直接影响了肝脏胆固醇的合成能力。HMGCR受到甲羟戊酸途径中固醇和非固醇终产物介导的多价反馈机制的严格调控,包括胆固醇中间体羊毛甾醇、24,25-二氢羊毛甾醇<sup>[4]</sup>、胆固醇及其氧甾醇衍生物(即25-羟胆固醇、24,25-环氧胆固醇),以及非固醇类异戊二烯香叶烷基焦磷酸(Geranylgeranyl pyrophosphate, GGPP),这些产物通过抑制HMGCR的转录、翻译,加速蛋白的降解以及磷酸化修饰来降低HMGCR活性<sup>[5]</sup>。

## 1 HMGCR的转录调控

HMGCR的转录调控是通过固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element binding proteins, SREBPs)介导的。成熟体nSREBP2通过结合甾醇调节元件(sterol regulatory element, SRE)<sup>[6]</sup>,促进下游胆固醇合成和摄取相关基因[包括HMGCR和LDL受体(LDL receptor, LDLR)等]的表达。

当细胞处于高胆固醇水平时,SREBP切割激活蛋白(SREBP cleavage-activating protein, SCAP)结构发生变化,SREBPs/SCAP复合体与INSIG结合被固定在内质网(endoplasmic reticulum, ER)上<sup>[7]</sup>,SREBP2无法进入高尔基体剪切加工形成成熟体nSREBP2。转录因子的缺失导致胆固醇合成酶基因无法正常转录,细胞内胆固醇合成受到抑制。当细胞内胆固醇低于5%时,SREBPs/SCAP复合体与INSIG分离,SREBPs/SCAP复合体在CopII的帮助下由ER转运至高尔基体<sup>[8]</sup>,SREBP2加工成熟后入核激活胆固醇合成相关基因的转录,促进胆固醇合成。

此外,HMGCR还存在一种转录后调控机制。AGBO等<sup>[9]</sup>在研究神经元的胆固醇稳态时发现,异质核核糖核蛋白(heterogeneous nuclear ribonucleopro-

teins, hnRNPs)是一种新型的HMGCR转录后调节因子。研究表明,hnRNPR可以通过利用其RNA识别基序(RNA recognition motifs, RRM)来识别HMGCR mRNA 3'-非翻译区(3'-untranslated region, 3'-UTR)并降低HMGCR转录本的稳定性。

综上所述,HMGCR的转录是由转录因子SREBP2结合SRE进行调控的,而SREBP2的成熟加工与胞内低胆固醇水平有关。同时,hnRNPs也可以通过调节HMGCR转录本的稳定性来抑制HMGCR的表达。

## 2 HMGCR的翻译后修饰

据报道,HMGCR的翻译调控是由非固醇甲丙酸衍生的类异戊二烯介导的,其作用机制尚不明确<sup>[10]</sup>。但是,当甲羟戊酸代谢的固醇和非固醇终产物在细胞中积累时,细胞内HMGCR蛋白可通过翻译后修饰调控蛋白活性。在翻译后水平上,HMGCR蛋白降解主要受到依赖甾醇水平的泛素-蛋白酶体途径的调节。

在酵母中,酿酒酵母编码三种ERAD E3泛素连接酶:Hrd1p、Hrd2p和Hrd3p。其中,Hrd1p和Hrd3p蛋白共同将HMGCR递送到26S蛋白酶体进行降解<sup>[11]</sup>;在哺乳动物中,参与调控HMGCR的E3连接酶的种类则更加丰富。2003年,SEVER等<sup>[5]</sup>通过使用RNA干扰来证明固醇加速HMGCR的泛素化需要两种ER膜结合蛋白INSIG-1和INSIG-2。同时,还发现了还原酶与INSIG的结合以及随后的泛素化需要与SCAP固醇感应区域中相同的一段四肽序列YIYF的存在。

第一个被发现的HMGCR泛素化E3连接酶是gp78<sup>[12]</sup>。在该泛素化过程中,ER膜结合蛋白INSIG-1和UBE2G2(gp78的E2)辅助gp78催化HMGCR在89位与248位赖氨酸残基上发生泛素化,其中Lys248是主要的泛素化位点。泛素化的HMGCR在AAA ATP酶VCP/p97及其募集因子UBXD8的帮助下,从ER膜转运到细胞质,并被细胞质中的26S蛋白酶体降解<sup>[13]</sup>。后续的研究也证实了HMGCR中Lys248附近保守的四谷氨酸残基在gp78介导的HMGCR泛素化降解过程中是至关重要的<sup>[14]</sup>。CAO等<sup>[15]</sup>进一步发现了gp78介导的HMGCR泛素化过程需要gp78结合蛋白Ufd1的辅助。Ufd1含有单泛素和多泛素结合位点,通过结合gp78调节其酶活性,加速HMGCR降解。另外,JO等<sup>[16]</sup>发现TMUB1在ER膜中将SPFH2和gp78进行连接,并参与调控HMGCR的泛素化降解。综上所述,

目前的研究表明gp78介导的HMGCR泛素化过程需要辅助因子Ufd1、SPFH2和TMUB1的参与。

第二个参与HMGCR泛素化降解的E3连接酶:TRC8是由JO等<sup>[17]</sup>发现的。他们通过RNAi在SV-589细胞中敲低gp78或Trc8,抑制了50%~60%的甾醇诱导的HMGCR泛素化降解,而gp78和Trc8的联合抑制产生了更完全的降解抑制效果(>90%),这证实了TRC8在HMGCR降解中的促进作用。与gp78不同的是,INSIG-1和INSIG-2同时参与了Trc8介导的HMGCR泛素化过程。

2018年,MENZIES等<sup>[18]</sup>和JIANG等<sup>[19]</sup>分别报道了第三个E3连接酶:RNF145。RNF145是一种固醇反应性ER常驻E3连接酶,不稳定,但在固醇消耗后积累。甾醇的过载触发RNF145被INSIG-1和INSIG-2蛋白招募到HMGCR,并促进HMGCR泛素化和蛋白酶体介导的降解。其中,甾醇敏感区域的YIYF四肽序列和RING finger区域的Cys-537残基分别是RNF145结合INSIGs和RNF145 E3活性的关键。研究表明,YIYF或Cys-537中的氨基酸取代完全消除了RNF145介导的HMGCR降解<sup>[18-19]</sup>。

除了以上三种E3连接酶外,还存在另外两种不同的E3连接酶。第一种是Hrd1,在RNF145和gp78缺失的情况下,UBEG2依赖的E3连接酶Hrd1部分调控HMGCR活性,但这种降解是不受胞内甾醇水平调控的<sup>[20]</sup>。第二种是MARCH6,ZELCER等<sup>[21]</sup>在研究角鲨烯单加氧酶(另外一种甲羟戊酸途径限速酶)时,发现E3泛素连接酶MARCH6除了参与对角鲨烯单加氧酶的泛素化降解之外,还可以影响HMGCR的稳定性。

gp78、TRC8和RNF145这三种E3连接酶均通过感应细胞内甾醇水平对HMGCR泛素化进行调控,当甾醇水平高时,ER驻留的INSIG蛋白被招募到HMGCR甾醇传感域。INSIG蛋白的招募为E3连接酶的结合和活性提供了一个支架,进而介导E3连接酶参与HMGCR的泛素化降解。

除了甾醇水平外,哺乳动物HMGCR的稳定性还可以由非固醇类GGPP调节。GGPP是泛素酮的前体,用于蛋白质戊烯化<sup>[22]</sup>。这种调节途径严重依赖于UbiA戊二烯转移酶含域蛋白1(UbiA prenyltransferase domain containing 1, UBIAD1)。在低GGPP浓度下,ER存在的UBIAD1结合HMGCR-INSIG复合物并抑制HMGCR泛素化,而在GGPP过量时,UBIAD1

转位到高尔基体,释放HMGCR,有利于蛋白酶体对其进行降解<sup>[23-25]</sup>。但是,UBIAD1在反应中抑制HMGCR泛素化降解的确切机制尚未阐明。GGPP解离HMGCR-UBIAD1复合物并刺激UBIAD1的ER到高尔基体转运的机制尚不清楚。

HMGCR的翻译后修饰除了泛素化外,还受磷酸化的调节,而磷酸化主要影响的是HMGCR的活性,AMPK磷酸化HMGCR(非活性形式),PP2A将磷酸化的HMGCR去磷酸化(活性形式)<sup>[26]</sup>。能量传感器AMPK参与了HMGCR催化结构域内S872位点的磷酸化<sup>[27]</sup>,S872位点的磷酸化,导致HMGCR对NADPH亲和力降低,从而降低了该酶的活性<sup>[2]</sup>,并通过甲羟戊酸途径减少胆固醇的合成。S872磷酸化不受甾醇诱导的HMGCR降解的影响<sup>[28]</sup>,这使HMGCR酶活性在ATP水平下降时迅速降低,而与细胞当前的甾醇状态无关。

综上所述,HMGCR的翻译后修饰主要包括泛素化降解以及通过磷酸化/去磷酸化对其活性的调节。HMGCR的泛素化取决于细胞内甲羟戊酸途径的中间代谢产物甾醇和非甾醇类异戊二烯的含量。而HMGCR的磷酸化/去磷酸化由AMPK/PP2A负责,与细胞ATP水平有关。

### 3 miRNA对HMGCR的调控作用

miRNA是一类非编码RNA,在调节基因表达中发挥重要作用。在大多数情况下,miRNA与靶mRNA的3'-UTR相互作用,诱导mRNA降解和翻译抑制。另外,miRNA也会与基因的其他区域(包括5'-UTR、编码序列和基因启动子)发生相互作用。

研究表明,miR-3646在急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者中上调,与患者的血浆总胆固醇(total cholesterol, TC)含量呈正相关,这与ACS的发生和发展密切相关<sup>[29]</sup>。同时,一项关于阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的研究表明,miR-3646在AD中表达上调<sup>[30]</sup>,同时miRNA-TF-target网络调控图显示<sup>[31]</sup>,miR-3646影响许多已被证实影响AD的基因,比如HMGCR。这提示我们HMGCR可能是miR-3646的靶点,但是具体的分子机制目前还不清楚。

除此之外,miRNA主要通过与其HMGCR的3'-UTR区结合发挥抑制作用。在视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB)中,WU等<sup>[32]</sup>通过starBase3.0程

序预测了HMGCR的3'-UTR存在miR-204-5p的潜在靶点,通过荧光素酶报告实验证实了miR-204-5p的过表达会抑制HMGCR的转录,进而抑制视网膜母细胞瘤的进展。在非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)中,miR-29a/b/c通过种子区靶向HMGCR mRNA 3'-UTR显著抑制HMGCR的蛋白表达<sup>[33]</sup>,此外,另一项生信分析也证明了miR-29a/b/c对HMGCR的靶向作用<sup>[34]</sup>。在一篇探究高糖诱导的血管平滑肌细胞增殖和迁移的文章中,DAN等<sup>[35]</sup>通过TargetScan软件预测了HMGCR 3'-UTR具有miR-125a的潜在结合位点,并且通过荧光素酶报告系统验证了miR-125a对HMGCR的抑制作用。KHAN等<sup>[36]</sup>在研究高胆固醇血症时,证明了miR-27a与小鼠和人肝细胞中HMGCR的3'-UTR特异性相互作用,miR-27a通过翻译衰减和mRNA降解来调节HMGCR的翻译水平,证明了miR-27a成为胆固醇生物合成的关键调节剂以及治疗高胆固醇血症的潜力。SINGH等<sup>[37]</sup>证实了在乳腺癌中,hsa-miR-195直接靶向HMGCR的3'-UTR抑制其翻译,同时发现HMGCR的1 388—1 394 nt与hsa-miR-195的2—6 nt之间完全互补。

综上所述,目前的研究认为miRNA对HMGCR的调控主要通过与其3'-UTR区结合发挥作用。然而,miRNA对基因表达及蛋白质活性的调控机制极其复杂多变,因此,其对HMGCR的调控作用仍需要更多的研究去进行探索和发现。

#### 4 LncRNA对HMGCR的调控作用

LncRNA是一类长度大于200 nt的转录本<sup>[38]</sup>,它们可以通过与核酸、蛋白质的相互作用发挥其对生物的生理及病理过程的调控作用。研究表明,LncRNA在维持胆固醇稳态的过程中,同样可以通过多种调控方式发挥重要作用。

在胆固醇代谢中,LncRNA的第一种调控方式是通过调控HMGCR mRNA的成熟来调控HMGCR的mRNA和蛋白水平。在胰腺癌(pancreatic cancer, PC)中,LncRNA ZFAS1通过与U2AF2结合促进其与HMGCR mRNA的相互作用,调控HMGCR mRNA的成熟加工,从而促进胆固醇合成并最终促进PC细胞生长<sup>[39]</sup>。

LncRNA还可作为分子海绵通过间接作用的方式对HMGCR mRNA发挥调控作用。研究报道,

在骨关节炎中,LncRNA BLACAT1可作为海绵吸附miR-149-5p,从而解除miR-149-5p对HMGCR的抑制作用<sup>[40]</sup>,促进IL-1 $\beta$ 诱导的人关节软骨细胞凋亡和细胞外基质降解。在视网膜母细胞瘤中,LINC00202也是作为一种竞争性内源性RNA通过竞争性结合miR-204-5p,降低miR-204-5p对HMGCR的转录抑制,使HMGCR的转录水平升高<sup>[32]</sup>,促进视网膜母细胞瘤的发展。

综上所述,LncRNA主要通过促进mRNA的成熟及发挥海绵体作用促进HMGCR的表达。对HMGCR的作用方式,无论作为ceRNA还是招募复合物,与miRNA不同之处在于LncRNA更多的是通过间接的方式去调控HMGCR的表达。然而,目前的研究表明,LncRNA的调控方式有八种之多,这些作用方式是否在HMGCR的调控中发挥作用仍需进一步探索和研究。

#### 5 HMGCR的表观遗传修饰

HMGCR除了研究较为成熟的翻译后调控机制外,近年来,HMGCR的表观遗传调控研究也陆续被报道。

首先,HMGCR DNA存在组蛋白乙酰化修饰。LI等<sup>[41]</sup>发现,在怀孕期间接触咖啡因、尼古丁和乙醇等会导致糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)激活,一方面,GR直接与Hmgcr启动子区域结合,增加其表达;另一方面,GR促进miR-133a-3p的表达,进而靶向Sirt1,导致Hmgcr组蛋白乙酰化(H3K9ac和H3K27ac)及其表达增加。这种异常组蛋白修饰介导的女性后代肝脏HMGCR高表达可以从子宫内持续到其出生后,导致肝脏胆固醇合成功能的持续增强,最终导致女性后代成人高胆固醇血症的发生。需要注意的是,在男性高胆固醇患者中,发病机制在于LDLR表达水平的降低<sup>[42]</sup>,这点与女性不同。

除了乙酰化修饰外,HMGCR的表观调控可能还在DNA的甲基化修饰上得到体现。LIU等<sup>[43]</sup>在研究绿茶对胆固醇代谢的作用机制时发现了LncRNA AT102202可以降低HMGCR的表达水平。通过靶点预测,发现了LncRNA AT102202与HMGCR基因外显子4~6高度重叠(来自UCSC基因组数据库)。但是LncRNA AT102202调控HMGCR的具体的机制还需要进一步研究,推测LncRNA AT102202可能是通过招募复合物,导致HMGCR DNA的甲基化<sup>[44]</sup>,从而抑

制HMGCR的表达。

综上所述, HMGCR的表观遗传修饰主要是通过组蛋白的乙酰化促进转录的发生, 同时可能存在甲基化的修饰发生, 而HMGCR是否存在RNA修饰方面的调控, 仍需我们的探索。

## 6 HMGCR表达及活性异常相关的疾病

胆固醇生物合成和脂肪合成失调是肝细胞癌中经常观察到的一种代谢事件<sup>[45]</sup>。GARCIA-RUIZ等<sup>[46]</sup>报道了在人HCC样本中HMGCR表达上调以及线粒体胆固醇水平升高。这提示我们, 在治疗HCC时, 除了使用他汀类药物之外, 针对线粒体胆固醇的治疗也是一种重要手段。除了HCC外, 在三阴性乳腺癌、胰腺癌等中也存在HMGCR高表达的情况。

HMGCR泛素化降解的异常降低, 会导致施奈德结晶状角膜营养不良(Schnyder crystalline corneal dystrophy, SCD)的发生。JIANG等<sup>[47]</sup>发现, 与野生型UBIAD1的高尔基体定位相反, 与SCD相关的突变体主要位于ER中, 并与INSIG-1竞争HMGCR结合, 从而防止HMGCR降解并促进胆固醇的生物合成。UBIAD1对HMGCR的稳定作用促进了胆固醇的生物合成, 并最终导致了角膜中胆固醇的积累。

HMGCR活性的异常, 也会导致非酒精性脂肪肝。AMPK是HMGCR磷酸化的关键酶<sup>[48]</sup>。阻断AMPK可通过抑制HMGCR磷酸化, 促进胆固醇合成<sup>[49-50]</sup>。非酒精性脂肪肝中的miR-34a可通过抑制SIRT1促进AMPK去磷酸化<sup>[51-52]</sup>, 进而使细胞内的HMGCR活性增强, 胆固醇在非酒精性脂肪肝患者肝细胞中蓄积, 正反馈促进脂肪肝发展。

总之, 胆固醇代谢的调控, 不仅仅是HMGCR, 任何一个环节都十分重要, 对各个环节主要承担者的调控机制研究, 都有不可忽略的价值。

## 7 总结与展望

胆固醇是哺乳动物细胞膜不可缺少的一部分, 在机体的生命活动中承担重要的作用。HMGCR在胆固醇合成中的作用不容置疑, 其调控方式十分复杂, 目前仅对HMGCR的转录调控和泛素化降解较为清楚。而HMGCR在同一种疾病上存在不同的调控方式, 众多的研究成果并没有形成一个较为系统的结论, 甚至HMGCR在癌症中的作用依旧存在争议<sup>[53]</sup>。在HMGCR调控机制的研究上, 依旧存在

一些尚未解决的问题, 例如甾醇诱导HMGCR泛素化时跨膜螺旋构象发生变化的分子机制、高GGPP时UBIAD1抑制HMGCR泛素化的分子机制以及是否还存在其他的表观遗传调控和非编码RNA修饰, 对于已经研究清楚的泛素化降解是否还存在另外的分子机制等。据报道, 去泛素化酶泛素特异性肽酶20(USP20)<sup>[54]</sup>、热休克蛋白90(HSP90)<sup>[55]</sup>以及乙醛脱氢酶ALDH2<sup>[56]</sup>参与了HMGCR泛素化的过程, 因此, 对于泛素化的上游影响因素的研究也是不可忽视的一部分。另外, 虽然他汀类药物可以抑制HMGCR, 对于部分癌症的发展有抑制作用, 但是一些癌细胞类型已经显示出对他汀类药物的耐药性和抗性<sup>[57]</sup>, 因此, 对于HMGCR的研究依旧任重道远, 除了继续寻找HMGCR的靶向药外, 利用HMGCR丰富的调控机制抑制胆固醇代谢也是很好的研究思路, 而以上未解之谜或许可以成为以后的研究方向。总之, 本文通过综述前人的研究成果和观点, 分别在HMGCR的转录、翻译、翻译后修饰, miRNA、lncRNA以及表观遗传修饰等方面详细介绍了HMGCR的调控机制, 并总结了HMGCR表达及活性异常相关的疾病, 为胆固醇合成的机制研究提供新的思路和参考。

## 参考文献 (References)

- [1] 王露林, 张硕杰, 马萍, 等. SREBP2表达及活性调控的研究进展[J]. 中国细胞生物学学报(WANG L L, ZHANG S J, MA P, et al. Processing and modification of SREBP2 protein and its research progress in metabolic diseases [J]. Chinese Journal of Cell Biology), 2021, 43(12): 2441-8.
- [2] ISTVAN E S, PALNITKAR M, BUCHANAN S K, et al. Crystal structure of the catalytic portion of human HMG-CoA reductase: insights into regulation of activity and catalysis [J]. EMBO J, 2000, 19(5): 819-30.
- [3] CHEN H, QI X, FAULKNER R A, et al. Regulated degradation of HMG CoA reductase requires conformational changes in sterol-sensing domain [J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 4273.
- [4] CHEN L, MA M Y, SUN M, et al. Endogenous sterol intermediates of the mevalonate pathway regulate HMGCR degradation and SREBP-2 processing [J]. J Lipid Res, 2019, 60(10): 1765-75.
- [5] 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]. J Biol Chem, 2003, 278(52): 52479-90.
- [6] DEBOSE-BOYD R A, YE J. SREBPs in lipid metabolism, insulin signaling, and beyond [J]. Trends Biochem Sci, 2018, 43(5): 358-68.
- [7] LEE J P, BRAUWEILER A, RUDOLPH M, et al. The TRC8 ubiquitin ligase is sterol regulated and interacts with lipid and

- protein biosynthetic pathways [J]. *Mol Cancer Res*, 2010, 8(1): 93-106.
- [8] XU D, WANG Z, ZHANG Y, et al. PAQR3 modulates cholesterol homeostasis by anchoring Scap/SREBP complex to the Golgi apparatus [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 8100.
- [9] AGBO J, AKINYEMI A R, LI D, et al. RNA-binding protein hnRNPR reduces neuronal cholesterol levels by binding to and suppressing HMGCR [J]. *J Integr Neurosci*, 2021, 20(2): 265-76.
- [10] NAKANISHI M, GOLDSTEIN J L, BROWN M S. Multivalent control of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. Mevalonate-derived product inhibits translation of mRNA and accelerates degradation of enzyme [J]. *J Biol Chem*, 1988, 263(18): 8929-37.
- [11] HAMPTON R Y, GARDNER R G, RINE J. Role of 26S proteasome and HRD genes in the degradation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase, an integral endoplasmic reticulum membrane protein [J]. *Mol Biol Cell*, 1996, 7(12): 2029-44.
- [12] 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 [J]. *Mol Cell*, 2005, 19(6): 829-40.
- [13] LOREGGER A, RAABEN M, TAN J, et al. Haploid mammalian genetic screen identifies UBXD8 as a key determinant of HMGCR degradation and cholesterol biosynthesis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(11): 2064-74.
- [14] MIAO H, JIANG W, GE L, et al. Tetra-glutamic acid residues adjacent to Lys248 in HMG-CoA reductase are critical for the ubiquitination mediated by gp78 and UBE2G2 [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2010, 42(5): 303-10.
- [15] 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 [J]. *Cell Metab*, 2007, 6(2): 115-28.
- [16] JO Y, SGUIGNA P V, DEBOSE-BOYD R A. Membrane-associated ubiquitin ligase complex containing gp78 mediates sterol-accelerated degradation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(17): 15022-31.
- [17] JO Y, LEE P C, SGUIGNA P V, et al. Sterol-induced degradation of HMG CoA reductase depends on interplay of two Insigs and two ubiquitin ligases, gp78 and Trc8 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(51): 20503-8.
- [18] MENZIES S A, VOLKMAR N, VAN DEN BOOMEN D J, et al. The sterol-responsive RNF145 E3 ubiquitin ligase mediates the degradation of HMG-CoA reductase together with gp78 and Hrd1 [J]. *eLife*, 2018, 7: e40009.
- [19] JIANG L Y, JIANG W, TIAN N, et al. Ring finger protein 145 (RNF145) is a ubiquitin ligase for sterol-induced degradation of HMG-CoA reductase [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(11): 4047-55.
- [20] 魏健, 江路易, 宋保亮. 胆固醇的内源合成与小肠吸收[J]. *生命科学* (WEI J, JIANG L Y, SONG B L, Cholesterol *de novo* synthesis and intestinal absorption [J]. *Chinese Bulletin of Life Sciences*), 2015, 27(7): 847-58.
- [21] ZELCER N, SHARPE L J, LOREGGER A, et al. The E3 ubiquitin ligase MARCH6 degrades squalene monooxygenase and affects 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase and the cholesterol synthesis pathway [J]. *Mol Cell Biol*, 2014, 34(7): 1262-70.
- [22] KURASHIGE T. Anti-HMGCR myopathy: clinical and histopathological features, and prognosis [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2021, 33(6): 554-62.
- [23] SCHUMACHER M M, ELSABROUTY R, SEEMANN J, et al. The prenyltransferase UBIAD1 is the target of geranylgeraniol in degradation of HMG CoA reductase [J]. *eLife*, 2015, 4: e05560.
- [24] SCHUMACHER M M, JUN D J, JO Y, et al. Geranylgeranyl-regulated transport of the prenyltransferase UBIAD1 between membranes of the ER and Golgi [J]. *J Lipid Res*, 2016, 57(7): 1286-99.
- [25] FAULKNER R, JO Y. Synthesis, function, and regulation of sterol and nonsterol isoprenoids [J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 1006822.
- [26] KE W, ZHOU Y, LAI Y, et al. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus nsp4 positively regulates cellular cholesterol to inhibit type I interferon production [J]. *Redox Biol*, 2022, 49: 102207.
- [27] 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 [J]. *EMBO J*, 1990, 9(8): 2439-46.
- [28] SATO R, GOLDSTEIN J L, BROWN M S. Replacement of serine-871 of hamster 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase prevents phosphorylation by AMP-activated kinase and blocks inhibition of sterol synthesis induced by ATP depletion [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90(20): 9261-5.
- [29] YU J, LI Y, LENG D, et al. microRNA-3646 serves as a diagnostic marker and mediates the inflammatory response induced by acute coronary syndrome [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 5632-40.
- [30] LU L, DAI W Z, ZHU X C, et al. Analysis of serum miRNAs in Alzheimer's disease [J]. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 2021, doi: 10.1177/15333175211021712.
- [31] CHANG X L, TAN L, TAN M S, et al. Association of HMGCR polymorphism with late-onset Alzheimer's disease in Han Chinese [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(16): 22746-51.
- [32] WU A, ZHOU X, MI L, et al. LINC00202 promotes retinoblastoma progression by regulating cell proliferation, apoptosis, and aerobic glycolysis through miR-204-5p/HMGCR axis [J]. *Open Life Sci*, 2020, 15(1): 437-48.
- [33] LIU M X, GAO M, LI C Z, et al. Dicer1/miR-29/HMGCR axis contributes to hepatic free cholesterol accumulation in mouse non-alcoholic steatohepatitis [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38(5): 660-71.
- [34] CERDA A, BORTOLIN R H, MANRIQUEZ V, et al. Effect of statins on lipid metabolism-related microRNA expression in HepG2 cells [J]. *Pharmacol Rep*, 2021, 73(3): 868-80.
- [35] YE D, LOU G H, LI A C, et al. MicroRNA-125a-mediated regulation of the mevalonate signaling pathway contributes to high glucose-induced proliferation and migration of vascular smooth muscle cells [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(1): 165-74.
- [36] KHAN A A, AGARWAL H, REDDY S S, et al. MicroRNA 27a is a key modulator of cholesterol biosynthesis [J]. *Mol Cell Biol*, 2020, 40(9): e00470-19.
- [37] SINGH R, YADAV V, KUMAR S, et al. MicroRNA-195 inhibits proliferation, invasion and metastasis in breast cancer cells by targeting FASN, HMGCR, ACACA and CYP27B1 [J]. *Sci Rep*

- 2015, 5: 17454.
- [38] HARRIES L W. Long non-coding RNAs and human disease [J]. *Biochem Soc Trans*, 2012, 40(4): 902-6.
- [39] WANG L, RUAN Y, WU X, et al. lncRNA ZFAS1 promotes HMGCR mRNA stabilization via binding U2AF2 to modulate pancreatic carcinoma lipometabolism [J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 4163198.
- [40] LI Z, WANG Y, WU Y, et al. Role of BLACAT1 in IL-1 $\beta$ -induced human articular chondrocyte apoptosis and extracellular matrix degradation via the miR-149-5p/ HMGCR axis [J]. *Protein Pept Lett*, 2022, 29(7): 584-94.
- [41] LI X, HU W, LI L, et al. MiR-133a-3p/Sirt1 epigenetic programming mediates hypercholesterolemia susceptibility in female offspring induced by prenatal dexamethasone exposure [J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 206: 115306.
- [42] CHEMELLO K, GARCÍA-NAFRÍA J, GALLO A, et al. Lipoprotein metabolism in familial hypercholesterolemia [J]. *J Lipid Res*, 2021, 62: 100062.
- [43] LIU G, ZHENG X, XU Y, et al. Long non-coding RNAs expression profile in HepG2 cells reveals the potential role of long non-coding RNAs in the cholesterol metabolism [J]. *Chin Med J* 2015, 128(1): 91-7.
- [44] GUPTA R A, SHAH N, WANG K C, et al. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis [J]. *Nature*, 2010, 464(7291): 1071-6.
- [45] DU D, LIU C, QIN M, et al. Metabolic dysregulation and emerging therapeutic targets for hepatocellular carcinoma [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(2): 558-80.
- [46] GARCIA-RUIZ C, CONDE DE LA ROSA L, RIBAS V, et al. Mitochondrial cholesterol and cancer [J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 73: 76-85.
- [47] JIANG S Y, TANG J J, XIAO X, et al. Schnyder corneal dystrophy-associated UBIAD1 mutations cause corneal cholesterol accumulation by stabilizing HMG-CoA reductase [J]. *PLoS Genet*, 2019, 15(7): e1008289.
- [48] LEE M K S, COONEY O D, LIN X, et al. Defective AMPK regulation of cholesterol metabolism accelerates atherosclerosis by promoting HSPC mobilization and myelopoiesis [J]. *Mol Metab*, 2022, 61: 101514.
- [49] POKHREL R H, ACHARYA S, AHN J H, et al. AMPK promotes antitumor immunity by downregulating PD-1 in regulatory T cells via the HMGCR/p38 signaling pathway [J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 133.
- [50] FANG C, PAN J, QU N, et al. The AMPK pathway in fatty liver disease [J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 970292.
- [51] XU Y, ZHU Y, HU S, et al. Hepatocyte miR-34a is a key regulator in the development and progression of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Mol Metab*, 2021, 51: 101244.
- [52] WANG Y, ZHOU F, LI M, et al. MiR-34a-5p promotes hepatic gluconeogenesis by suppressing SIRT1 expression [J]. *Exp Cell Res*, 2022, 420(1): 113336.
- [53] FELTRIN S, RAVERA F, TRAVERSONE N, et al. Sterol synthesis pathway inhibition as a target for cancer treatment [J]. *Cancer Lett*, 2020, 493: 19-30.
- [54] LU X Y, SHI X J, HU A, et al. Feeding induces cholesterol biosynthesis via the mTORC1-USP20-HMGCR axis [J]. *Nature*, 2020, 588(7838): 479-84.
- [55] DONG L, XUE L, ZHANG C, et al. HSP90 interacts with HMGCR and promotes the progression of hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(1): 524-32.
- [56] ZHONG S, LI L, LIANG N, et al. Acetaldehyde dehydrogenase 2 regulates HMG-CoA reductase stability and cholesterol synthesis in the liver [J]. *Redox Biol*, 2021, 41: 101919.
- [57] EDIRIWEERA M K. Use of cholesterol metabolism for anti-cancer strategies [J]. *Drug Discov Today*, 2022, 27(11): 103347.