Review Article

Effect of physical activity on prevention and treatment of atherosclerosis: focus on activity of ABCG5 and ABCG8 genes

***Mohsen Jafari (Ph.D)**, **Corresponding Author**, Assistant Professor in Exercise Physiology, Department of Sport Sciences, Shirvan Branch, Islamic Azad University, Shirvan, Iran. **sport87mohsen@gmail.com** ORCID ID: 0000-0002-3537-0883

Abstract

Atherosclerosis which is the result of cholesterol deposit in coronary arteries is the main cause of morbidity and mortality, worldwide. Reverse cholesterol transport (RCT) is a process that causes efflux of excess cholesterol in vessels layers and reduces the risk of atherosclerosis. Adenosine triphosphate (ATP) binding cassette transporters G5 and G8 (ABCG5 and ABCG8) are two membrane cholesterol transporters in hepatocytes and enterocytes that transport cholesterol into the bile and feces. Considering importance of ABCG5 and ABCG8 in RCT and prevention and treatment of coronary atherosclerosis, the aim of this review article was to study the ABCG5 and ABCG8 functions, the role of them in heart stroke prevention and the effects of exercise trainings on genes expression of these two substances. Atherosclerosis, exercise, physical activity, RCT, ABCG5 and ABCG8 were used keywords for searching of related articles between years 1990 to 2018 in google scholar, PubMed, Elsevier, Scopus, SID, science direct and ProQuest databases. 294 articles were found and after precise reading of them, 84 articles were selected for this review article. Overall, considering role of transcription factors LXR/RXR are responsible for regulation of genes involved in cholesterol efflux (ABCA1, ABCG1), cholesterol transport (lipoprotein lipase, CETP), cholesterol transformation to bile acids (CYP7A) and metabolism and excretion of cholesterol into bile or gut lumen, stimulation of them induces elevation of ABCG5 and ABCG8 genes expression. The effect of exercise on these factors is a novel subject that may increase our knowledge to prevention and treatment of atherosclerosis.

Keywords: Atherosclerosis, Reverse cholesterol transport, ABCG5, ABCG8, Physical activity

Received 23 May 2018 **Revised** 31 Jul 2018 **Accepted** 9 Sep 2018

Cite this article as: Mohsen Jafari. [Effect of physical activity on prevention and treatment of atherosclerosis: focus on activity of ABCG5 and ABCG8 genes]. J Gorgan Univ Med Sci. 2019 Autumn; 21(3): 13-23. [Article in Persian]

اثر فعالیت بدنی بر پیشگیری و درمان آتروسکلروز: تمرکز بر فعالیت ژن‌های ABCG5 و ABCG8

* **دکتر محسن جعفری**، استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، واحد شیروان، دانشگاه آزاد اسلامی، شیروان، ایران. ORCID ID: 0000-0002-3537-0883

چکیده

آتروسکلروز علت اصلی ناتوانی و مرگ و میر در سراسر جهان است. آتروسکلروز که نتیجه رسوب کلسترول در دیواره عروق کرونری است؛ علت اصلی ناتوانی و مرگ و میر در سراسر جهان محسوب می شود. انتقال معکوس کلسترول فرایندی است که طی آن کلسترول اضافی از دیواره عروق برداشت می‌شود و بدین ترتیب از خطر آتروسکلروز کاسته می‌شود. پروتئین‌های ناقل کاست متصل به ATP (ABC) مانند ناقل کاست A1 متصل به ATP (ABCA1)، ناقل کاست G1 متصل به ATP (ABCG1)، ناقل کاست G4 متصل به ATP (ABCG4)، ناقل کاست G5 متصل به ATP (ABCG5) و ناقل کاست G8 متصل به ATP (ABCG8) در فرایند انتقال معکوس کلسترول نقش مهمی ایفا می‌کنند. برای جستجوی مقالات بین سال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۸ مرتبط با موضوع مقاله، کلیدواژه‌های تمرین، فعالیت بدنی، انتقال معکوس کلسترول، ناقلان کاست متصل به آدنوزین تری فسفات، ناقل کاست G5 متصل به آدنوزین تری فسفات (ABCG5)، ناقل کاست G8 متصل به آدنوزین تری فسفات (ABCG8)، بیماری‌های قلبی - عروقی و آتروسکلروز در پایگاه‌های اطلاعاتی Google scholar، PubMed، Elsevier، Scopus، پایگاه جهاد دانشگاهی (SID)، science direct و ProQuest مورد استفاده قرار گرفتند. در ابتدا ۲۴۹ مقاله جستجو شدند که پس از مطالعه دقیق آنها، در نهایت از ۸۴ مقاله در این مقاله مروری استفاده شد. ABCG5 و ABCG8 دو ناقل غشایی کلسترول در هپاتوسایت‌ها و انتروسایت‌ها هستند که موجب دفع کلسترول به درون صفرا و مدفوع می‌شوند. جهش در ژن‌های این دو ماده می‌تواند منجر به افزایش ۲۰۰ برابری استرول‌های خون شود؛ عارضه‌ای که سیتواسترولمی نام دارد و پیامد آن آتروسکلروز عروق کرونری است. درباره اثر تمرینات ورزشی بر ABCG5 و ABCG8 پژوهش‌های محدود و یا متناقضی انجام شده است. با توجه به اهمیت ABCG5 و ABCG8 در انتقال معکوس کلسترول و پیشگیری و درمان آتروسکلروز عروق کرونری، هدف از این مقاله مروری بررسی اثر فعالیت بدنی بر پیشگیری و درمان آتروسکلروز با تمرکز بر فعالیت ژن های ABCG5 و ABCG8 بود. به‌طور کلی با توجه به این که عوامل رونویسی LXR/RXR مسؤول تنظیم ژن‌های مربوط به خروج کلسترول (ABCA1, ABCG1)، انتقال کلسترول (لیپوپروتئین لیپاز، CETP)، تبدیل کلسترول به اسیدهای صفراوی (CYP7A) و متابولیسم و دفع کلسترول کلسترول به صفرا یا مجرای روده‌ای (ABCG5 و ABCG8) هستند؛ لذا تحریک این عوامل و نیز دیگر عوامل رونویسی (PPAR، LRH1، FXR، HNF4α و GATA4) موجب افزایش بیان ژن‌های ABCG5 و ABCG8 می‌شود. اثر ورزش بر این عوامل موضوع جدیدی است که می‌تواند دانش ما را نسبت به راهکارهای پیشگیری و درمان آتروسکلروز افزایش دهد.

کلید واژه‌ها: *آتروسکلروز ، انتقال معکوس کلسترول ، پروتئین ABCG5 ، پروتئین ABCG8 ، فعالیت بدنی*

* نویسنده مسؤول : دکتر محسن جعفری ، پست الکترونیکی sport87mohsen@gmail.com
نشانی : شیروان، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیروان، گروه علوم ورزشی، تلفن ۳۶۲۴۳۹۰۰ -۰۵۸
وصول مقاله: ۱۳۹۷/۳/۲ ، اصلاح نهایی: ۱۳۹۷/۵/۹ ، پذیرش مقاله: ۱۳۹۷/۶/۱۸

مقدمه

سبک زندگی کم‌تحرک چالش جدید عصر حاضر است که یکی از پیامدهای آن چاقی و اضافه وزن و شیوع بیماری‌های قلبی عروقی است که علت اصلی ناتوانی و مرگ و میر در سراسر جهان محسوب می شوند. اختلال لیپید (دیس لیپیدمی) که منجر به افزایش کلسترول خون می‌شود؛ یکی از عوامل خطرزای اصلی این بیماری است (۷-۱). کلسترول یک مولکول استروئیدی غیرقابل انحلال در آب است که در کبد تولید می‌شود و توسط لیپوپروتئین‌ها در خون حمل می‌شود تا در دسترس سلول‌ها برای پایداری غشا و سنتز هورمون‌های استروئیدی، ویتامین‌های محلول در چربی و اسیدهای صفراوی قرار گیرد (۸).

طی دهه‌های اخیر، دانش بشر از سازوکارهای درگیر در آتروسکلروز، توسعه چشمگیری پیدا کرده است. نقش مهم التهاب و نیز کلسترول پلاسما در همه مراحل این بیماری به خوبی مشخص شده است. تنظیم کلسترول خون یک فرایند بسیار پیچیده است که شامل مصرف (Uptake)، بیوسنتز، انتقال، متابولیسم و ترشح (Secretion) آن است (۹) و اختلال در هر یک از این مراحل می‌تواند منجر به توسعه برخی بیماری‌های مزمن از جمله سرطان، سیتواسترولمی، آتروسکلروز و سندروم متابولیک گردد (۱۰). نخست در سال ۱۹۵۰ یک ارتباط معکوس بین لیپوپروتئین پرچگال (High Density Lipoprotein: HDL) و آتروسکلروز کشف شد؛ اما اهمیت این اکتشاف تا سال ۱۹۷۵ مشخص نبود. پس از آن بود

که مطالعات بسیاری نشان دادند که سطح پایین HDL ارتباط مستقیمی با خطر آتروسکلروز دارد. نقش حمایتی HDL برای سیستم قلبی عروقی مربوط به نقش HDL در انتقال معکوس کلسترول (Reverse Cholesterol Transport: RCT) است؛ فرایندی که در آن کلسترول از سلول‌های محیطی برداشته شده و برای متابولیسم و دفع در صفرا و در نهایت روده به کبد منتقل می‌شود (۱۱). RCT از طریق کاهش تجمع کلسترول در دیواره سرخرگ‌ها، از توسعه آتروسکلروز جلوگیری می‌نماید. خروج کلسترول بخش مهمی از فرایند RCT است که طی آن ماکروفاژهای درون دیواره عروق، کلسترول را به بیرون از سلول‌ها ترشح می‌کنند و به HDL تحویل می‌دهند (۹). مطالعات نشان داده‌اند که ارتباط معکوسی بین کارایی RCT و بیماری آتروسکلروز وجود دارد. بنابراین بهبود و توسعه این فرایند یک راهبرد جدید برای کاهش شیوع پلاک آتروسکلروزی و حملات قلبی پس از آن است. HDL نقش اصلی را در همه مراحل RCT ایفا می‌کند: ۱) خروج کلسترول از سلول جایی که این لیپوپروتئین کلسترول اضافی را از سلول برداشت می‌نماید؛ ۲) دگرگونی لیپوپروتئینی (Lipoprotein Remodeling) جایی که HDL تحت تغییراتی قرار می‌گیرد که روی عملکرد آن تأثیر می‌گذارد؛ ۳) مصرف کبدی چربی، جایی که HDL کلسترول را برای دفع نهایی به درون صفرا و مدفوع به کبد تحویل می‌دهد (۱۲).

در حال حاضر بیماری‌های قلبی و عروقی به‌خصوص آتروسکلروز علت اصلی ناتوانی و مرگ و میر در سطح جهان و همچنین ایران است که هزینه‌های بسیار زیاد بهداشتی و درمانی را نیز موجب می‌شود (۱۳). پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۲۵ مرگ و میر ناشی از سکته قلبی در سطح جهانی از هر بیماری دیگری مثل عفونت، سرطان و تروما فراتر رود (۱۴). این روند حتی در چین گزارش شده است که همراه با توسعه سریع اقتصادی سکته قلبی دلیل اصلی مرگ در آنجا محسوب می‌گردد (۱۵).

از طرفی ثابت شده است که عوارض وخیم آتروسکلروز عروق کرونری از طریق فعالیت بدنی منظم قابل پیشگیری و درمان است و افرادی دارای اختلال چربی خون می‌توانند از طریق اتخاذ یک سبک زندگی فعال از وقوع حمله قلبی در امان باشند. تمرینات ورزشی منظم از طریق کاهش LDL، کلسترول و تری‌گلیسرید و افزایش HDL می‌تواند موجب بهبود سلامت قلبی عروقی شوند. گذشته از این، ورزش موجب افزایش توانایی عضلات برای استفاده از چربی‌ها به منظور تولید انرژی می‌شود و از این طریق سطح چربی‌های خون کاهش می‌یابد (۱۶).

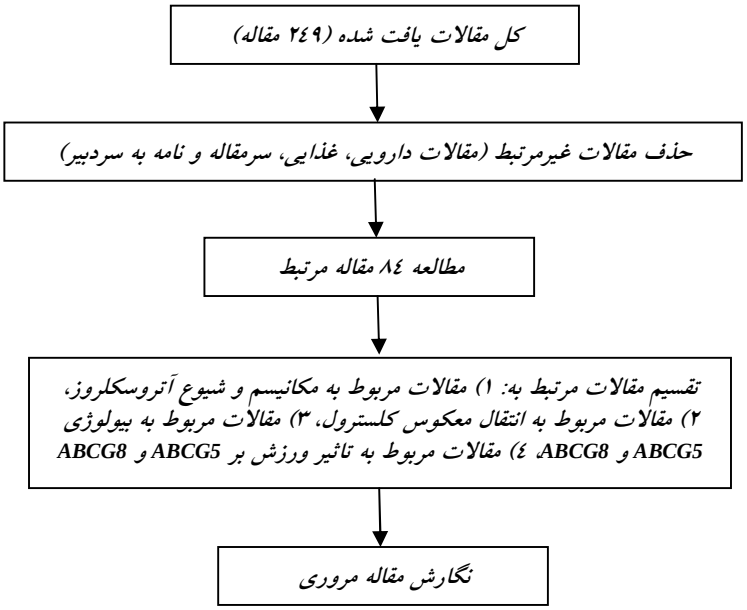
روش بررسی

برای جستجوی مقالات بین سال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۸ مرتبط با موضوع مقاله، کلیدواژه‌های تمرین (Exercise)، فعالیت بدنی (Physical Activity)، انتقال معکوس کلسترول (Reverse Cholesterol Transport)، ناقلان کاست متصل به آدنوزین تری فسفات(Adenosine Tri-Phosphate Binding Cassette Transporters)، ناقل کاست G5 متصل به آدنوزین تری فسفات (ABCG5) (Adenosine Tri-Phosphate Binding Cassette Transporter G5)، ناقل کاست G8 متصل به آدنوزین تری فسفات (ABCG8) (Adenosine Tri-Phosphate Binding Cassette Transporter G8)، بیماری‌های قلبی عروقی (Cardiovascular Diseases) و آتروسکلروز (Atherosclerosis) در پایگاه های اطلاعاتی Google Scholar، PubMed، Elsevier، Scopus، پایگاه اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی (SID)، Science Direct و ProQuest مورد استفاده قرار گرفتند. معیارهای ورود، شامل مقالاتی بود که در موضوعات مکانیسم‌های آتروسکلروز، مکانیسم‌های انتقال معکوس کلسترول، بیولوژی ابرخانواده ناقلان ABC، بیولوژی ABCG5 و ABCG8 و اثیر تمرین و فعالیت بدنی بر انتقال معکوس کلسترول یا بیان ژن‌های پروتئین‌های ابرخانواده ناقلان ABC نگارش شده بودند. معیارهای خروج شامل مقالات همایشی و مقالاتی بود که به زبانی غیر از زبان فارسی یا انگلیسی نوشته شده بودند. در ابتدا ۲۴۹ مقاله جستجو شدند که پس از مطالعه دقیق آنها، در نهایت از ۸۴ مقاله در این مقاله مروری استفاده شد (نمودار یک).

معیارهای ورود شامل مقالاتی بودند که در آنها اثرات حاد و مزمن انواع فعالیت‌های بدنی و تمرینات ورزشی بر بیان ژن‌های ABCG5 و ABCG8 مورد بررسی قرار گرفته بودند و نیز مقالاتی که در آنها مکانیسم‌های مولکولی مربوط به انتقال معکوس کلسترول توصیف شده بودند. معیارهای عدم ورود به مطالعه شامل مقالات غیرورزشی (مطالعات انجام شده روی اثر دارو، مکمل غذایی، پروتکل‌های تغذیه ای و سایر بر بیان ژن‌های ABCG5 و ABCG8)، سرمقاله و نامه به سردبیر بودند.

آتروسکلروز و عوامل ایجاد کننده آن

بدن انسان برای رشد سلولی، میلین‌دار شدن آکسون، تولید هورمون، بیوژنز سرفکتنت ریوی و تشکیل سد پوستی به کلسترول و دیگر چربی‌ها نیاز دارد. این چربی‌ها چه از طریق رژیم غذایی وارد بدن شده باشند و چه در داخل بدن ساخته شده باشند؛ درون لیپوپروتئین‌ها بسته‌بندی شده و از طریق جریان خون و لنف در بدن منتقل می‌شوند. لیپوپروتئین‌ها به همراه مجموعه ای از برخی آنزیم‌ها، ناقلان و فرایندهای سیگنالی، به بدن اجازه می‌دهند تا در پاسخ به تغییر نیازهای متابولیکی به ذخیره یا فراخوانی چربی‌ها بپردازد. جهش در ژن‌های درگیر در این مجموعه پیچیده، منجر به عارضه‌ای به نام اختلال چربی خون می‌شود که از عوامل اصلی



نمودار یک

درگیر در توسعه آتروسکلروز و سکته قلبی است (۱۷).

آنزیمی به نام لیپوپروتئین لیپاز در دیواره سرخرگ‌ها وجود دارد که لیپوپروتئین بسیار کم‌چگال(Very Low-Density Lipoprotein: VLDL) را به لیپوپروتئین کم‌چگال (Low-Density Lipoprotein: LDL) تبدیل می‌نماید. نقش اصلی LDL حمل کلسترول در خون و تأمین کلسترول برای سلول‌هاست. هنگامی که سطح کلسترول سلول‌ها به حد اشباع برسد؛ LDL نمی‌تواند کلسترول خود را به آنها تحویل دهد. بنابراین به فضای زیر اندوتلیوم(Subendothelial Space: SES) نفوذ کرده و در آنجا رسوب می‌کند. در واکنش به این اتفاق، ماکروفاژهای بافتی و نیز اندوتلیوم مواد واکنشگر و تجزیه کننده‌ای مانند گونه‌های واکنشی اکسیژن، لیپازها، میلوپراکسیداز و فسفولیپاز A2 ترشحی از خود ترشح می‌کنند که با LDL موجود در SES واکنش داده و آن را تبدیل به LDL اکسید شده (Oxidized LDL: oxLDL) می‌کنند که سرکوب کننده تولید نیتریک اکسید است. همچنین اندوتلیوم را برای ترشح پروتئین کموتاکسی مونوسایت۱ و عامل محرک کلونی ماکروفاژی به درون خون تحریک می‌کند. ترشح این دو ماده به درون خون موجب جذب مونوسایت‌های بیشتری به SES و تبدیل آنها به ماکروفاژ می‌شود. در این هنگام ماکروفاژهای موجود در SES شروع به فاگوسیتوز oxLDL می‌کنند و رفته رفته تبدیل به سلول‌های پفکی می‌شوند. سلول‌های پفکی با ترشح اینترلوکین ۱ بتا و عامل آلفای کشنده تومور (Tumor Necrosis Factor Alpha: TNFα) سلول‌های اندوتلیال را برای ترشح مولکول‌های چسبان تحریک می‌کنند که ترشح این دو ماده خود موجب چسبندگی مونوسایت‌های خون به اندوتلیوم و مهاجرت آنها به SES می‌شود (۱۸و۱۹). از طرفی سلول‌های پفکی سلول‌های عضلات صاف رگی را نیز برای مهاجرت به SES تحریک می‌کنند. با ادامه این فرایندها و تجمع سلول‌های پفکی، سلول‌های عضلات صاف و oxLDL به زیر SES رفته رفته دیواره رگ ضخیم‌تر شده و از قطر آن کاسته می‌شود که موجب تنگی رگ و کاهش میزان عبور خون از آن محل می‌گردد. در این هنگام فرد به بیماری آتروسکلروز یا بیماری سرخرگ کرونری مبتلا شده است که در صورت وخیم‌تر شدن منجر به سکته قلبی و حتی مرگ می‌شود. بنابراین به طور کلی روند بیماری آتروسکلروز سه مرحله دارد که شامل تشکیل رگه چربی، توسعه جراحت و در نهایت پارگی پلاک و تشکیل لخته خونی است (۱۸).

عملکرد ژن‌های ABCG5 و ABCG8 در کاهش کلسترول خون

انتقال معکوس کلسترول (RCT) فرایندی است که طی آن کلسترول اضافی از دیواره عروق به آپولیپوپروتئین A1 برای تشکیل HDL می‌پیوندد و بدین ترتیب از خطر آتروسکلروز پیشگیری می‌شود. RCT یک سازوکار مؤثر در حذف کلسترول اضافی درون سلول‌ها است و پروتئین‌های ناقل جعبه‌ای ABC متصل به ATP (ATP-Binding Cassette Transport Proteins) که یک ابرخانواده از پروتئین های غشایی هستند؛ نقش برجسته‌ای در سازوکار RCT دارند. پروتئین‌های ABC به ATP متصل می‌شوند و از انرژی آن برای انتقال مولکول‌های مختلف (کلسترول، پپتید، آهن، نمک صفراوی، آنیون، نوکلئوزید و اسید چرب) در طول غشای پلاسمایی و غشاهای درون سلولی مربوط به شبکه اندوپلاسمی، پروکسیزوم و میتوکندری استفاده می‌کنند (۱و۲).

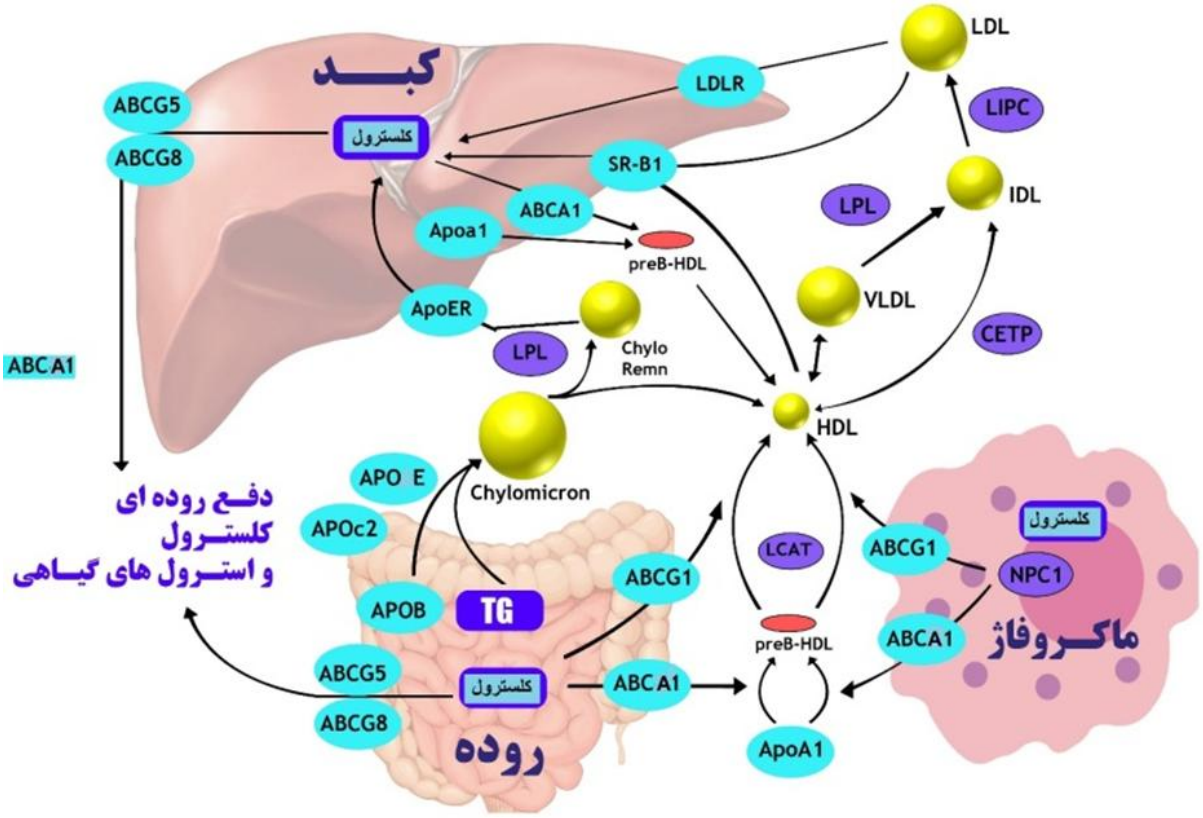
زیر مجموعه‌های این ابرخانواده شامل گروه‌های ABCA، ABCB، ABCC، ABCD، ABCE، ABCF و ABCG هستند که

در غشای اکثر سلول‌ها شامل سلول‌های موجود در مغز، ریه، عضله اسکلتی، قلب، بیضه ها، کبد، طحال، تیموس، تخمدان، معده، کلیه، فوق کلیه، میتوکندری، سیستم ایمنی، پانکراس، پروکسیزوم، جفت، کبد و روده یافت می‌شوند و وظیفه جابجایی انواع ماکرومولکول‌ها را در طول غشا بر عهده دارند (۴). گروه پروتئین‌های ABCG انسانی دارای پنج عضو (ABCG1، ABCG2، ABCG4، ABCG5، ABCG8) هستند. اعضای این خانواده از ناقلان مهم چربی در طول غشای سلولی هستند (۲۰). ترشح کلسترول از کبد به صفرا و دفع آن از بدن نیاز به ناقلانی به نام ABCG5 و ABCG8 دارد و جهش در ژن این پروتئین‌ها منجر به تجمع بیش از حد استرول‌ها در خون می‌شود؛ عارضه‌ای که سیتواسترولمی نام دارد. ژن‌های کدگذارنده ABCG5 و ABCG8 در مجاور یکدیگر روی کروموزوم 2p21 واقع شده‌اند. سیتواسترولمی شامل افزایش فیتواسترول‌ها و LDL در پلاسما می‌شود و بیماری آتروسکلروز را در پی دارد. بخشی از عملکردهای بیولوژیکی فیتواسترول‌ها شامل گسیختگی سیگنال‌های گیرنده‌های هسته‌ای، افزایش بیان ژن‌های التهابی و القای آپوپتوز هستند (۲۱). سیتواسترولمی جذب روده‌ای کلسترول و استرول گیاهی را افزایش و دفع صفراوی آنها را کاهش می‌دهد که باعث افزایش ۲۰۰ برابری غلظت استرول‌های گیاهی در پلاسما می‌شود (۲۲). پروتئین‌های ABCG5 و ABCG8 در غشاهای انتروسایت‌ها و هپاتوسایت‌ها یافت می‌شوند. آنها از طریق ترشح استرول‌های گیاهی و کلسترول از درون انتروسایت‌ها به درون مجرای روده و دفع آنها از هپاتوسایت‌ها به درون صفرا جذب این مواد را کاهش می‌دهند و از این طریق در دفع کلسترول اضافی از دیواره‌های عروق کرونر و کاهش سطح کلسترول خون سهیم بوده و موجب کاهش خطر آتروسکلروز و سکته قلبی می‌شوند. در واقع استرول‌ها سوبستراهای اصلی ABCG5 و ABCG8 هستند (۲۶-۲۳). ژن‌های ABCG5 و ABCG8 روی کروموزوم 2p15-p16 رودرروی هم قرار دارند (۳۱-۲۷).

به‌طور کلی پروتئین‌های ABC به دو دسته نیم ناقلان و تمام ناقلان (Half Transporters and Full Transporters) طبقه‌بندی می‌شوند. نیم ناقلان دارای یک دومین ATPase و یک دومین غشایی هستند. در حالی که تمام ناقلان یک جفت از هر کدام از این موارد را دارا هستند. ABCG5 و ABCG8 دو گلیکوپروتئین نیم‌ناقل هستند که به صورت هترودایمر (Heterodimer) با یکدیگر در انتقال غشایی کلسترول در سلول‌های کبدی و روده‌ای همکاری دارند (۳۵-۳۲). پروتئین‌های ABCA1، ABCG1، ABCG4، ABCG5 و ABCG8 موجب تسهیل در خروج کلسترول از سلول می‌شوند (شکل یک). ژن‌های ABCA1، ABCG5 و ABCG8 تحت تأثیر یک گیرنده هسته‌ای به نام LXR و احتمالاً هومولوگ گیرنده کبدی۱ (Liver Receptor Homolog-1: LRH1) هستند که در کنترل فرایندهای متابولیکی مربوط به کلسترول نقش دارند. اکسی استرول‌ها که از مشتقات طبیعی کلسترول هستند؛ به‌عنوان لیگاندهای گیرنده ایکس کبدی (Liver X Receptor: LXR) عمل می‌کنند و بنابراین LXR و LRH1 را به عنوان حسگرهای کلسترول (Cholesterol Sensors) می‌شناسند (۳۸-۳۶).

فرابیانی ABCG5 و ABCG8 به وسیله فعال‌سازی LXRα از طریق لیگاندهایش، منجر به افزایش دفع صفراوی کلسترول می‌شود. گیرنده‌های LXR (LXRα و LXRβ) از عوامل رونویسی فعال شونده با لیگاند هستند که متابولیسم چندین ژن مهم مربوط به چربی، کلسترول و اسیدهای صفراوی مانند آنزیم میلوپراکسیداز را تنظیم می‌کنند (۳۹). این گیرنده‌های هسته‌ای حسگرهای درون سلولی کلسترول هستند که توسط مشتقات اکسیژنی کلسترول مانند اکسی استرول‌ها فعال می‌شوند. هنگام افزایش کلسترول درون سلولی، غلظت درون سلولی اکسی استرول‌ها زیاد می‌شود و اتصال آنها به LXRα رونویسی از ژن‌هایی مانند ABCA1، ABCG1، ABCG5 و ABCG8 تحریک می‌شود (۴۰). دیگر گیرنده‌های درگیر در بیان ژن ABCG5 و ABCG8 گیرنده ایکس رتینوئید (Retinoid X Receptor) و گیرنده اسید صفراوی (Bile Acid Receptor: FXR) هستند. نقش پروتئین‌های ABCG5 و ABCG8 در کبد و روده به خوبی مشخص شده است. این پروتئین‌ها موجب خروج کلسترول از سلول‌های کبد (هپاتوسایت‌ها) به مجرای صفراوی می‌شوند و در روده موجب خروج کلسترول از سلول‌های روده (انتروسایت‌ها) به مجرای روده جهت دفع از طریق مدفوع می‌شوند که معمولاً بیان ژن آنها تحت تأثیر LXR است (۴۳-۴۱). فعال شدن مسیر LXR در پاسخ به رژیم پرکلسترول موجب کاهش جذب کلسترول و افزایش ترشح صفراوی آن می‌شود. اگرچه تنظیم بیان ژن ABCG5 و ABCG8 توسط LXR به خوبی مشخص شده است (۴۴)؛ ولی پژوهش‌ها نشان می‌دهند که تنظیم رونویسی این دو پروتئین دارای پیچیدگی‌های بیشتری است. به‌طوری که عامل هسته‌ای هپاتوسایت ۴ آلفا (Hepatocyte Nuclear Factor-4α: HNF4 α) به همراه پروتئین۴ متصل به گاتا (GATA-Binding Protein-4: GATA4) نیز در همکاری با یکدیگر بیان ژن ABCG5 و ABCG8 را افزایش می‌دهند (۴۵و۴۶).

تیروکسین، انسولین و لپتین از هورمون‌های مؤثر بر ABCG5 و ABCG8 هستند. هورمون تیروئید درمانی موجب افزایش بیان ژن ABCG5 و ABCG8 می‌شود و از این طریق دفع صفراوی کلسترول را افزایش می‌دهد. سازوکارهای مربوط به تأثیر هورمون تیروئیدی بر بیان ژن ABCG5 و ABCG8 مشخص نیست. از طرفی مقاومت



شکل ۱ : مروری کلی بر نقش ABCG5 و ABCG8 در انتقال معکوس کلسترول
کلسترول درون سلول‌های ماکروفاژی و روده‌ای از طریق ABCA1 و ABCG1 به ApoA1 برای تشکیل HDL تحویل داده می‌شوند. HDL حاصل یا کلسترول خود به LDL یا SRB1 تحویل می‌دهد که در نهایت به سلول کبدی منتقل می‌گردد. LDL نیز از طریق LDLR و SRB1 کلسترول خود را به سلول کبدی منتقل می‌نماید. کلسترول درون سلول‌های کبدی و نیز روده‌ای به‌وسیله ABCG5 و ABCG8 به مدفوع منتقل شده از بدن دفع می‌گردد (۱۷).

انسولین کبدی از طریق حذف گیرنده انسولین موجب افزایش بیان ژن ABCG5 و ABCG8 می‌گردد. انسولین عملکرد عامل رونویسی جعبه فورکهد O1A (Forkhead Box O1a: FOXO1) را سرکوب می‌کند. فقدان سیگنالینگ انسولین در مقاومت انسولین کبدی موجب افزایش عملکرد FOXO1 می‌شود که موجب افزایش mRNA برای ABCG5 و ABCG8 می‌شود که البته یکی از سازوکارهای مربوط به ارتباط بین مقاومت انسولین و بیماری سنگ صفراوی (Gallstone Disease) است (۵۰-۴۷). برخلاف انسولین، سیگنالینگ لپتین می‌تواند موجب افزایش بیان ژن ABCG5 و ABCG8 شود (۵۴-۵۱). بنابراین افزایش ABCG5 و ABCG5 در مقاومت انسولین یک عامل محافظتی برای پیشگیری از بیماری کبد چرب است؛ ولی می‌تواند خطر سنگ صفراوی کلسترولی را افزایش دهد (۵۵و۵۶). در این مقاله مروری به بررسی تأثیر انواع فعالیت‌های بدنی بر بیان ژن‌های ABCG5 و ABCG8 پرداخته شده است.

اثر فعالیت بدنی بر بیان ژن‌های ABCG5 و ABCG8 و مکانیسم‌های احتمالی

درباره تأثیر ورزش و فعالیت بدنی بر بیان ژن‌های ABCG5 و ABCG8 پژوهش‌های معدودی انجام شده است. در پژوهش Meissner و همکاران در سال ۲۰۱۰ اثر ۱۲ هفته تمرین دویدن بر برخی پارامترهای RCT در موش مورد بررسی قرار گرفت. پس از تمرینات تری‌گلیسرید خون کاهش یافت. در حالی که دیگر چربی‌های خون تغییری نکردند. از طرفی خروج کلسترول از ماکروفاژ و دفع کلسترول از راه اسید صفراوی و مدفوع نیز افزایش یافت؛ ولی بیان ژن ناقل اسید صفراوی (ABCB11)، ناقل فسفولیپید (ABCB4) و ناقلان استرول (ABCG5 و ABCG8) تغییر معنی‌داری پیدا نکردند. آنها نتیجه گرفتند که تمرینات دویدن موجب افزایش خروج کلسترول از بدن می‌شوند؛ ولی روی برخی اجزای RCT تأثیر چندانی ندارند (۵۷). قنبری نیاکی و همکاران در سال ۲۰۱۲ نشان دادند که هشت هفته (پنج جلسه در هفته و هر جلسه ۶۰ دقیقه) تمرین روی تردمیل با شدت ۲۵ متر در دقیقه (شیب صفر درصد) موجب افزایش بیان ژن ABCG8 در سلول‌های روده‌ای موش‌های ماده می‌شود (۵۸). Côté و همکاران در سال ۲۰۱۳ در تحقیقی اثر رژیم آتروژنیک و تمرین استقامتی را بر بیان برخی ژن‌های مرتبط با RCT مورد بررسی قرار دادند و افزایش بیان ژن‌های ABCG5 و

ABCG8 را در روده کوچک موش های صحرایی که به مدت هفت هفته یک رژیم استاندارد را دریافت کرده بودند؛ گزارش نمودند (۵۹). در تحقیق Ngo Sock و همکاران در سال ۲۰۱۴ تمرین روی تردمیل به مدت هشت هفته (پنج روز در هفته) موجب کاهش بیان ژن‌های LXR و مولکول‌های پایین دست آن (ABCG5 و ABCG8) شد. آنها نتیجه گرفتند که تمرینات استقامتی منجر به حفظ هوموستاز کلسترول و اسیدصفراوی در روده می‌شود. البته آنها اظهار نمودند که چنین کاهشی در بیان ژن‌های ABCG5 و ABCG8 متعاقب کاهش بیان ژن LXR پس از تمرینات استقامتی نتیجه کاهش نیاز به خروج کلسترول به درون روده است که احتمالاً به علت کاهش جذب کلسترول است (۶۰). رمضانی و همکاران در سال ۲۰۱۷ اثر هشت هفته تمرین هوازی را بر نسبت آتروژنیک و بیان ژن ABCG8 در سلول‌های تک‌هسته‌ای خون زنان دارای اضافه وزن مورد بررسی قرار دادند. آزمودنی‌ها به دو گروه کنترل و تجربی تقسیم شدند. گروه تجربی سه جلسه در هفته تمرین هوازی را انجام دادند. نتایج نشان داد که بیان ژن ABCG8 به‌طور معنی‌داری افزایش یافته است (۶۱). خواجه‌ای و همکاران در سال ۱۳۹۶ در تحقیقی اثر هشت هفته تمرین هوازی را بر بیان ژن ABCG5 در مونوسایت‌های مردان میانسال مبتلا به سکته قلبی پس از عمل بای پس عروق کرونری مورد بررسی قرار دادند و افزایش بیان ژن این ماده را پس از این تمرینات گزارش نمودند (۶۲).

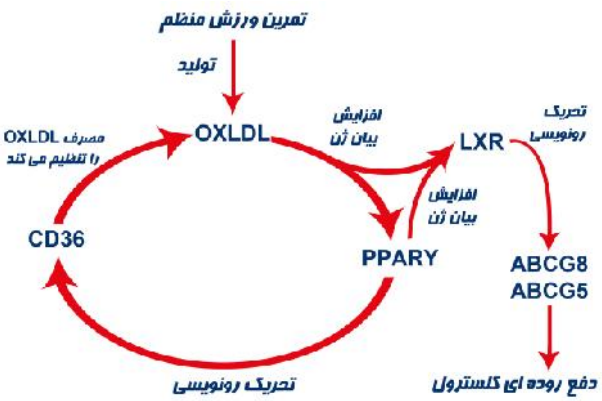
سازوکار اصلی افزایش بیان ژن‌های ABCG5 و ABCG8 فعال شدن گیرنده هسته‌ای LXR است (۷۱-۶۳). گیرنده‌های LXR تعدادی پروتئین از خانواده عوامل رونویسی هستند که متابولیسم کلسترول، تری‌گلیسرید و گلوکز را تنظیم می‌کنند. فعال کننده‌های داخلی آنها اکسی استرول‌ها و دیگر مشتقات متابولیسم کلسترول به‌خصوص مشتقات تک اکسید (Mono-Oxidized Derivates) هستند. این پروتئین‌ها دارای دو ایزوفرم به نام‌های LXRα و LXRβ هستند. بیان ژن LXRα محدود به روده، کبد، کلیه، بافت چربی، ریه، طحال و ماکروفاژ است. در حالی که ژن LXRβ در همه بافت‌ها فعال است. بنابراین هردو ایزوفرم در تنظیم بیان ژن ABCG5 و ABCG8 فعال هستند. مطالعات نشان می‌دهند که القای آگونیست LXR به موش صحرایی باعث افزایش بیان ژن ABCG5 و ABCG8 می‌شود و از این طریق دفع کلسترول از بدن زیاد می‌گردد (۷۲).

گیرنده‌های LXR با گیرنده‌های RXR هترودایمر می‌شوند و به عنصر پاسخ DNA خود متصل می‌گردند که از تکرار مستقیم دو هگزامر مرتبط با توالی AGTTCA تشکیل شده است و با چهار نوکلئوتید جدا شده است. چون LXR فقط توسط اکسی استرول‌ها فعال می‌شود و کلسترول به‌تنهایی نمی‌تواند این گیرنده را فعال نماید؛ القای بیان ژن‌های ABCG5 و ABCG8 نیاز به تبدیل کلسترول درون سلولی به اکسی استرول‌های خاص مانند کلسترول (22-Oh Cholesterol) 22-OH، کلسترول 27-OH یا اپوکسی کلسترول 24(S),25 دارد و CYP27 یک آنزیم میتوکندریایی است که کلسترول را به کلسترول 27-OH تبدیل می‌نماید. بنابراین یکی از سازوکارهای افزایش بیان ژن‌های ABCG5 و ABCG8 در اثر تمرینات ورزشی افزایش سطوح اکسی استرول‌ها و نیز افزایش فعالیت CYP27 است (۷۳و۷۴). علاوه بر مشتقات کلسترول، سازوکارهای دیگری نیز در تنظیم عملکرد LXR درگیر هستند. بهبود حساسیت انسولین ناشی از تمرینات ورزشی می‌تواند موجب تحریک LXR شود (۵۲). مشتقات ویتامین A از فعال کننده‌های گیرنده‌های RXR محسوب می‌شوند و نیز پروتئین‌های متصل به افزاینده CAT (CCAAT/Enhancer-Binding Proteins: CEBP) از عوامل تنظیم کننده بیان ژن LXR است (۷۳). از طرفی سازوکارهای مربوط به cAMP، TNFα و گیرنده هسته‌ای افزاینده زنجیره سبک کاپا در سلول‌های فعال B (Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B Cells: NF-κB) نیز در القای بیان ژن ABCG8 می‌توانند درگیر باشند (۷۴و۷۵). همچنین آبشارهای سیگنالی داخل سلولی مربوط به گیرنده‌های شبه‌گذرگاهی می‌توانند در سرکوب عملکرد LXR و متعاقباً سرکوب بیان ژن‌های ABCG5 و ABCG8 مؤثر باشند (۷۶). اثرات LXR توسط پروتئین متصل به عنصر پاسخ استرول (Sterol Response Element Binding Protein: SREBP) نیز تنظیم می‌شوند. در حقیقت فعالیت SREBP منجر به تولید لیگاندهای داخلی LXR می‌شود و فعالیت LXR را افزایش می‌دهد (۶۶).

یکی از تنظیم کننده‌های مثبت فعالیت LXR، پروتئینی به نام PPARγ است که در تنظیم تمایز سلولی و متابولیسم چربی نقش دارد. ژن این ماده در ماکروفاژها به‌خصوص در سلول‌های پفکی موجود در پلاک آتروسکلروتیک بسیار فعال است. یکی از ژن‌های ماکروفاژی که تحت تنظیم مستقیم PPARγ است؛ ژن مربوط به گیرنده روبنده CD36 کلاس B است که مسؤول مصرف oxLDL است. ژن دیگری که تحت تنظیم مستقیم PPARγ است ژن LXRα است که خود فعال کننده مستقیم ژن‌های ABCA1، ABCG1، ABCG5 و ABCG8 است (۷۷و۷۸).

تحریک پروتئین کیناز فعال شونده با استرس و پروتئین کیناز p38 فعال شونده با میتوژن نیز می‌تواند در تحریک گیرنده‌های PPARγ و متعاقب آن تحریک LXR و بیان ژن‌های ABCG5 و ABCG8 دخیل باشد (۷۹). تمرین هوازی کم شدت موجب افزایش oxLDL می‌شود که افزایش این ماده بیان ژن SRBCD36 و غلظت آن را در غشای سلول افزایش می‌دهد. البته خود تمرین ورزشی نیز

موجب افزایش SRBCD36 در غشای سلول می‌گردد. SRBCD36 موجب ورود oxLDL به سلول می‌شود که یک فعال کننده PPARγ است. PPARγ نیز فعالیت LXRα را افزایش می‌دهد که تحریک کننده مستقیم بیان ژن ABCA1، ABCG1، ABCG5 و ABCG8 است (۸۰) (شکل ۲).



شکل ۲ : یکی از مکانیسم‌های اصلی احتمالی افزایش بیان ژن‌های ABCG5 و ABCG8 در اثر فعالیت ورزشی
تمرین ورزشی موجب افزایش oxLDL می‌شود که می‌تواند فعالیت PPARγ و LXR را افزایش دهد که تحریک این دو ماده منجر به افزایش بیان ژن‌های ABCG5 و ABCG8 می‌گردد (۸۰).

تنظیم بیان ژن‌های ABCG5 و ABCG8 فقط بر عهده LXR نیست؛ بلکه HNF4α، GATA4 و LRH1 نیز در همکاری با یکدیگر بیان ژن ABCG5 و ABCG8 را افزایش می‌دهند. گیرنده هسته‌ای ارفان(Orphan Nuclear Receptor Liver Receptor Homolog-1: LRH1) که به نام‌های عامل پیشبر CYP7A1 (Cyp7a1 Promoter Factor: CPF) و عامل رونویسی آلفافتوپروتئین (A-Fetoprotein Transcription Factor: FTF) نیز شهرت دارد؛ یک عامل رونویسی است که به‌طور مستقیم هر دو ژن ABCG5 و ABCG8 را فعال می‌نماید. این ماده به موقعیت ۱۳۴ـ۱۴۲ در ناحیه اینترژنیک ABCG5/ABCG8 متصل می‌شود و جهش در این مکان فعالیت پیشبرهای ABCG5 و ABCG8 را به میزان قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌دهد. همچنین LRH1 به‌طور مستقیم فعالیت LXR را تحریک می‌نماید (۸۱).

التهاب می‌تواند یک منبع بالقوه برای سرکوب عملکرد HDL و RCT باشد. هنگام التهاب HDL تحت چندین تغییر ساختاری قرار می‌گیرد که آن را تبدیل به HDL فاز حاد می‌نماید که نسبتاً غنی از اسیدهای چرب، تری گلیسرید، امیلوئید A سرم و آپولیپوپروتئین AIV است. در حالی که استرهای کلسترول و آنزیم‌های ضدالتهابی مانند پارا اکساناز ۱ (Paraoxanase-1) کاهش می‌یابند. علاوه بر این التهاب موجب القای ترشح میلوپراکسیداز می‌شود که موجب تغییر آپولیپوپروتئین A1 و اختلال در توانایی آن در پذیرش کلسترول می‌شود. سرانجام التهاب در بیان ژن عوامل مربوط به مصرف و ترشح و دفع کلسترول در کبد (مانند ABCG5 و ABCG8) تأثیر منفی می‌گذارد (۸۲و۸۳).

از طرفی بهبود نیمرخ چربی به‌خصوص افزایش HDL ناشی از تمرینات ورزشی خود سرکوب کننده التهاب است که در نهایت موجب افزایش بیان ژن‌های ABCG5 و ABCG8 خواهد شد. سازوکار دقیق آن بدین صورت است که افزایش HDL و نیز افزایش خروج کلسترول از سلول روی عمل گیرنده‌های شبه‌گذرگاهی و CD14 و نیز آبشارهای سیگنالی که منجر به تحریک NFkB و MAPK برای تولید سایتوکاین‌های التهابی می‌شوند تأثیر منفی می‌گذارد و بدین ترتیب میزان التهاب کاهش می‌یابد که می‌تواند در نهایت تأثیر مثبتی بر افزایش بیان ژن‌های ABCG5 و ABCG8 داشته باشد (۱۷).

تعدیل سیگنال‌های لپتین و انسولین نیز می‌تواند یکی دیگر از سازوکارهای افزایش بیان ژن‌های ABCG5 و ABCG8 باشد. چرا که این دو هورمون می‌توانند عملکرد ژن‌های ABCG5 و ABCG8 را تحت تأثیر قرار دهند (۴۷). همچنین اینترفرون گاما که یک ماده التهابی پیش آتروژنیک است؛ می‌تواند بیان ژن‌های ABCG5 و ABCG8 را سرکوب نماید که احتمالاً کاهش این ماده که ناشی از کاهش التهاب متعاقب تمرینات ورزشی است؛ در افزایش بیان ژن ABCG8 مؤثر است (۸۴).

نتیجه‌گیری

به طور کلی با توجه به این که عوامل رونویسی LXR/RXR مسؤول تنظیم ژن‌های مربوط به خروج کلسترول (ABCA1, ABCG1)، انتقال کلسترول (لیپوپروتئین لیپاز، CETP)، تبدیل کلسترول به اسیدهای صفراوی (CYP7A) و متابولیسم و دفع کلسترول کلسترول به صفرا یا مجرای روده‌ای (ABCG5 و ABCG8) هستند؛ بنابراین تحریک این عوامل و نیز دیگر عوامل رونویسی (PPAR، LRH1، FXR، HNF4α و GATA4) موجب افزایش بیان ژن‌های ABCG5 و ABCG8 می‌شود. تأثیر ورزش و فعالیت بدنی بر اجزای RCT موضوعی جدید است که توجه پژوهشگران فیزیولوژی ورزشی را به خود جلب نموده است. تغییرات بیان ژن پروتئین‌هایی چون ABCA1 و ABCG1 در اثر انواع تمرینات ورزشی تا حدی مورد بررسی قرار گرفته است؛ ولی درباره تأثیر فعالیت بدنی و ورزش بر بیان ژن ABCG5 و ABCG8 پژوهش زیادی انجام نشده است. بنابراین تمرکز پژوهش‌های آینده بایستی بر روی این مواد و نیز اجزای سازوکار RCT و عوامل خطرزای جدید قلبی عروقی باشد.

References

1. Jaafari M, Akhgar R, Mohammadhasanzadeh N. [Comparison of effectiveness of Karate, Taekwondo and Judo training on physical fitness and cardiovascular risk factors in students of Imam-Hossein University]. J Mil Med. 2014; 16(2): 83-91. [Article in Persian]

2. Jafari M, Pouryamehr E, Fathi M. The effect of eight weeks high intensity interval training (HIIT) on E-selectin and P-selectin in young obese females. Int J Sport Stud Hlth. 2018; 1(1): e64336. doi: 10.5812/intjssh.64336

3. Bizheh N, Ebrahimi Atri A, Jaafari M. [The effect of three months aerobic exercise on levels of hsCRP, homocysteine, serum lipids and aerobic power in healthy and inactive middle aged men]. Daneshvar Medicine. 2012; 19(98): 43-50. [Article in Persian]

4. Bizheh N, Jaafari M. The Effect of a Single Bout Circuit Resistance Exercise on Homocysteine, hs-CRP and Fibrinogen in Sedentary Middle Aged Men. Iran J Basic Med Sci. 2011 Nov; 14(6): 568-73.

5. Bizheh N, Jaafari M. [Effects of regular aerobic exercise on cardiorespiratory fitness and levels of fibrinogen, fibrin D-dimer and uric acid in healthy and inactive middle aged men]. J Shahrekord Univ Med Sci. 2012; 14(3): 20-29. [Article in Persian]

6. Pouriamehr E, Jafari M. [The effect of eight weeks high intensity interval training (HIT) on some adhesive molecules young female non-athletes]. Nafas. 2017, 3(4): 36-44. [Article in Persian]

7. Chomistek AK, Chiuve SE, Eliassen AH, Mukamal KJ, Willett WC, Rimm EB. Healthy lifestyle in the primordial prevention of cardiovascular disease among young women. J Am Coll Cardiol. 2015 Jan; 65(1): 43-51. doi: 10.1016/j.jacc.2014.10.024

8. Hanukoglu I. Steroidogenic enzymes: structure, function, and role in regulation of steroid hormone biosynthesis. J Steroid Biochem Mol Biol. 1992 Dec; 43(8): 779-804. doi: 10.1016/0960-0760(92)90307-5

9. Ohashi R, Mu H, Wang X, Yao Q, Chen C. Reverse cholesterol transport and cholesterol efflux in atherosclerosis. QJM. 2005 Dec; 98(12): 845-56. doi: 10.1093/qjmed/hci136

10. Ory DS. Nuclear receptor signaling in the control of cholesterol homeostasis: have the orphans found a home? Circ Res. 2004 Oct; 95(7): 660-70. doi: 10.1161/01.RES.0000143422.83209.be

11. Borggreve SE, De Vries R, Dullaart RP. Alterations in high-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus: role of lipolytic enzymes, lecithin:cholesterol acyltransferase and lipid transfer proteins. Eur J Clin Invest. 2003 Dec; 33(12): 1051-69.

12. Fisher EA, Feig JE, Hewing B, Hazen SL, Smith JD. High-density lipoprotein function, dysfunction, and reverse cholesterol transport. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012 Dec; 32(12): 2813-20. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300133

13. Joseph P, Leong D, McKee M, Anand SS, Schwalm JD, Teo K, et al. Reducing the Global Burden of Cardiovascular Disease, Part 1: The Epidemiology and Risk Factors. Circ Res. 2017 Sep; 121(6): 677-94. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.308903

14. Bäck M, Cider A, Gillström J, Herlitz J. Physical activity in relation to cardiac risk markers in secondary prevention of coronary artery disease. Int J Cardiol. 2013 Sep; 168(1): 478-83. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.117

15. Kubilius R, Jasiukevičienė L, Grižas V, Kubilienė L, Jakubsevičienė E, Vasiliauskas D. The impact of complex cardiac rehabilitation on manifestation of risk factors in patients with coronary heart disease. Medicina (Kaunas). 2012; 48(3): 166-73.

16. Mann S, Beedie C, Jimenez A. Differential effects of aerobic exercise, resistance training and combined exercise modalities on cholesterol and the lipid profile: review, synthesis and recommendations. Sports Med. 2014 Feb; 44(2): 211-21. doi: 10.1007/s40279-013-0110-5

17. Fitzgerald ML, Mujawar Z, Tamehiro N. ABC transporters, atherosclerosis and inflammation. Atherosclerosis. 2010 Aug; 211(2): 361-70. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.01.011

18. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. the road ahead. Cell. 2001 Feb; 104(4): 503-16.

19. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med. 2005 Apr; 352(16): 1685-95. doi: 10.1056/NEJMra043430

20. Woodward OM, Köttgen A, Köttgen M. ABCG transporters and disease. FEBS J. 2011 Sep; 278(18): 3215-25. doi: 10.1111/j.1742-4658.2011.08171.x

21. Tarr PT, Tarling EJ, Bojanic DD, Edwards PA, Baldán A. Emerging new paradigms for ABCG transporters. Biochim Biophys Acta. 2009 Jul; 1791(7): 584-93. doi: 10.1016/j.bbalip.2009.01.007

22. Su K, Sabeva NS, Liu J, Wang Y, Bhatnagar S, van der Westhuyzen DR, et al. The ABCG5 ABCG8 sterol transporter opposes the development of fatty liver disease and loss of glycemic control independently of phytosterol accumulation. J Biol Chem. 2012 Aug; 287(34): 28564-75. doi: 10.1074/jbc.M112.360081

23. Horenstein RB, Mitchell BD, Post WS, Lütjohann D, von Bergmann K, Ryan KA, et al. The ABCG8 G574R variant, serum plant sterol levels, and cardiovascular disease risk in the Old Order Amish. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013 Feb; 33(2): 413-19. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.245480

24. Wang J, Grishin N, Kinch L, Cohen JC, Hobbs HH, Xie XS. Sequences in the nonconsensus nucleotide-binding domain of ABCG5/ABCG8 required for sterol transport. J Biol Chem. 2011 Mar; 286(9): 7308-14. doi: 10.1074/jbc.M110.210880

25. Brown JM, Yu L. Opposing Gatekeepers of Apical Sterol Transport: Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) and ATP-Binding Cassette Transporters G5 and G8 (ABCG5/ABCG8). Immunol Endocr Metab Agents Med Chem. 2009 Mar; 9(1): 18-29. doi: 10.2174/187152209788009797

26. Lefebvre P, Cariou B, Lien F, Kuipers F, Staels B. Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. Physiol Rev. 2009 Jan; 89(1): 147-91. doi: 10.1152/physrev.00010.2008

27. Wei KK, Zhang LR, Zhang Y, Hu XJ. Interactions between CYP7A1 A-204C and ABCG8 C1199A polymorphisms on lipid lowering with atorvastatin. J Clin Pharm Ther. 2011 Dec; 36(6): 725-33. doi: 10.1111/j.1365-2710.2010.01227.x

28. Li Q, Yin RX, Wei XL, Yan TT, Aung LH, Wu DF, et al. ATP-binding cassette transporter G5 and G8 polymorphisms and several environmental factors with serum lipid levels. PLoS One. 2012; 7(5): e37972. doi: 10.1371/journal.pone.0037972

29. de Vogel-van den Bosch HM, de Wit NJ, Hooiveld GJ, Vermeulen H, van der Veen JN, Houten SM, et al. A cholesterol-free, high-fat diet suppresses gene expression of cholesterol transporters in murine small intestine. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2008 May; 294(5): G1171-80. doi: 10.1152/ajpgi.00360.2007

30. Baldán A, Bojanic DD, Edwards PA. The ABCs of sterol transport. J Lipid Res. 2009 Apr; 50 Suppl: S80-5. doi: 10.1194/jlr.R800044-JLR200

31. Tang W, Ma Y, Jia L, Ioannou YA, Davies JP, Yu L. Genetic inactivation of NPC1L1 protects against sitosterolemia in mice lacking ABCG5/ABCG8. J Lipid Res. 2009 Feb; 50(2): 293-300. doi: 10.1194/jlr.M800439-JLR200

32. Kerr ID, Haider AJ, Gelissen IC. The ABCG family of membrane-associated transporters: you don't have to be big to be

mighty. Br J Pharmacol. 2011 Dec; 164(7): 1767-79. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01177.x

33. Tarling EJ, Edwards PA. ATP binding cassette transporter G1 (ABCG1) is an intracellular sterol transporter. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Dec; 108(49): 19719-24. doi: 10.1073/pnas.1113021108

34. Poirier J, Cockell KA, Scoggan KA, Ratnayake WM, Rocheleau H, Gruber H, et al. High-dose supplemental selenite to male Syrian hamsters fed hypercholesterolaemic diets alters Ldlr, Abcg8 and Npc1l1 mRNA expression and lowers plasma cholesterol concentrations. Br J Nutr. 2012 Jul; 108(2): 257-66. doi: 10.1017/S0007114511005587

35. Li Q, Wei XL, Yin RX. Association of ATP binding cassette transporter G8 rs4148217 SNP and serum lipid levels in Mulao and Han nationalities. Lipids Health Dis. 2012 May; 11: 46. doi: 10.1186/1476-511X-11-46.

36. Wang N, Yvan-Charvet L, Lütjohann D, Mulder M, Vanmierlo T, Kim TW, et al. ATP-binding cassette transporters G1 and G4 mediate cholesterol and desmosterol efflux to HDL and regulate sterol accumulation in the brain. FASEB J. 2008 Apr; 22(4): 1073-82. doi: 10.1096/fj.07-9944com

37. Yoon JH, Kuver R, Choi HS. ABCG8 D19H polymorphism: a basis for the genetic prediction of cholesterol gallstone disease. J Gastroenterol Hepatol. 2010 Nov; 25(11): 1713-14. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06484.x

38. Méndez-González J, Julve J, Rotllan N, Llaverias G, Blanco-Vaca F, Escolà-Gil JC. ATP-binding cassette G5/G8 deficiency causes hypertriglyceridemia by affecting multiple metabolic pathways. Biochim Biophys Acta. 2011 Dec; 1811(12): 1186-93. doi: 10.1016/j.bbalip.2011.07.019

39. Feldmann R. Genome-wide analysis of LXR-alpha regulated transcriptional networks in human atherosclerotic foam cell development. Freie Universitat Berlin. Thesis. 2013.

40. Voloshyna I, Reiss AB. The ABC transporters in lipid flux and atherosclerosis. Prog Lipid Res. 2011 Jul; 50(3): 213-24. doi: 10.1016/j.plipres.2011.02.001

41. Silbernagel G, Chapman MJ, Genser B, Kleber ME, Fauler G, Scharnagl H, et al. High intestinal cholesterol absorption is associated with cardiovascular disease and risk alleles in ABCG8 and ABO: evidence from the LURIC and YFS cohorts and from a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2013 Jul; 62(4): 291-99. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.100

42. Szanto A, Roszer T. Nuclear receptors in macrophages: a link between metabolism and inflammation. FEBS Lett. 2008 Jan; 582(1): 106-16. doi: 10.1016/j.febslet.2007.11.020

43. Abumrad NA, Davidson NO. Role of the gut in lipid homeostasis. Physiol Rev. 2012 Jul; 92(3): 1061-85. doi: 10.1152/physrev.00019.2011

44. Kellner-Weibel G, de la Llera-Moya M. Update on HDL receptors and cellular cholesterol transport. Curr Atheroscler Rep. 2011 Jun; 13(3): 233-41. doi: 10.1007/s11883-011-0169-0

45. van Straten EM, Huijkman NC, Baller JF, Kuipers F, Plösch T. Pharmacological activation of LXR in utero directly influences ABC transporter expression and function in mice but does not affect adult cholesterol metabolism. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2008 Dec; 295(6): E1341-48. doi: 10.1152/ajpendo.90597.2008

46. Back SS, Kim J, Choi D, Lee ES, Choi SY, Han K. Cooperative transcriptional activation of ATP-binding cassette sterol transporters ABCG5 and ABCG8 genes by nuclear receptors including Liver-X-Receptor. BMB Rep. 2013 Jun; 46(6): 322-27. doi: 10.5483/bmbrep.2013.46.6.246

47. Sabeva NS, Liu J, Graf GA. The ABCG5 ABCG8 sterol transporter and phytosterols: implications for cardiometabolic disease. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2009 Apr; 16(2): 172-77.

48. Srivastava A, Srivastava A, Srivastava K, Choudhuri G, Mittal B. Role of ABCG8 D19H (rs11887534) variant in gallstone susceptibility in northern India. J Gastroenterol Hepatol. 2010 Nov; 25(11): 1758-62. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06349.x

49. Stender S, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Sterol transporter adenosine triphosphate-binding cassette transporter G8, gallstones, and biliary cancer in 62,000 individuals from the general population. Hepatology. 2011 Feb; 53(2): 640-48. doi: 10.1002/hep.24046

50. Renner O, Lütjohann D, Richter D, Strohmeyer A, Schimmel S, Müller O, et al. Role of the ABCG8 19H risk allele in cholesterol absorption and gallstone disease. BMC Gastroenterol. 2013 Feb; 13: 30. doi: 10.1186/1471-230X-13-30

51. Chen ZC, Shin SJ, Kuo KK, Lin KD, Yu ML, Hsiao PJ. Significant association of ABCG8:D19H gene polymorphism with hypercholesterolemia and insulin resistance. J Hum Genet. 2008; 53(8): 757-63. doi: 10.1007/s10038-008-0310-2

52. Li GS, Liu XH, Zhu H, Huang L, Liu YL, Ma CM. Skeletal muscle insulin resistance in hamsters with diabetes developed from obesity is involved in abnormal skeletal muscle LXR, PPAR and SREBP expression. Exp Ther Med. 2016; 11(6): 2259-69. doi: 10.3892/etm.2016.3209

53. Sabeva NS, Rouse EJ, Graf GA. Defects in the leptin axis reduce abundance of the ABCG5-ABCG8 sterol transporter in liver. J Biol Chem. 2007 Aug; 282(31): 22397-405. doi: 10.1074/jbc.M702236200

54. Katsika D, Magnusson P, Krawczyk M, Grunhage F, Lichtenstein P, Einarsson C, et al. Gallstone disease in Swedish twins: risk is associated with ABCG8D19H genotype. Journal ofInternal Medicine. 2010; 268: 279-85. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02249.x

55. Jiang ZY, Parini P, Eggertsen G, Davis MA, Hu H, Suo GJ, et al. Increased expression of LXR alpha, ABCG5, ABCG8, and SR-BI in the liver from normolipidemic, nonobese Chinese gallstone patients. J Lipid Res. 2008 Feb; 49(2): 464-72. doi: 10.1194/jlr.M700295-JLR200

56. Jiang ZY, Cai Q, Chen EZ. Association of three common single nucleotide polymorphisms of ATP binding cassette G8 gene with gallstone disease: a meta-analysis. PLoS One. 2014 Jan; 9(1): e87200. doi: 10.1371/journal.pone.0087200

57. Meissner M, Nijstad N, Kuipers F, Tietge UJ. Voluntary exercise increases cholesterol efflux but not macrophage reverse cholesterol transport in vivo in mice. Nutr Metab (Lond). 2010 Jul; 7: 54. doi: 10.1186/1743-7075-7-54

58. Ghanbari-Niaki A, Rahmati-Ahmadabad S, Zare-Kookandeh N. ABCG8 Gene Responses to 8 Weeks Treadmill Running With or Without Pistachia atlantica (Baneh) Extraction in Female Rats. Int J Endocrinol Metab. 2012; 10(4): 604-10. doi: 10.5812/ijem.5305

59. Côté I, Ngo Sock ET, Lévy É, Lavoie JM. An atherogenic diet decreases liver FXR gene expression and causes severe hepatic steatosis and hepatic cholesterol accumulation: effect of endurance training. Eur J Nutr. 2013 Aug; 52(5): 1523-32. doi: 10.1007/s00394-012-0459-5

60. Ngo Sock ET, Farahnak Z, Lavoie JM. Exercise training decreases gene expression of endo- and xeno-sensors in rat small intestine. Appl Physiol Nutr Metab. 2014 Oct; 39(10): 1098-103. doi: 10.1139/apnm-2013-0573

61. Ramezani Z, Hejazi S M, Rashidlamir A. The Effect of Eight Weeks Aerobic Exercise on the Atherogenic Ratio and ABCG8 Gene Expression in PBMC Globules of Overweight Women. Iran J Diabetes Obes. 2017; 9(3): 95-100.

62. Khajei R, Haghighi AH, Hamedinia MR, Rashid Lamir A. [Effects of Eight Week Aerobic Training on Monocytes ABCG5 Gene Expression in Middle-Aged Men after Heart Bypass Surgery]. J Sabzevar Univ Med Sci. 2017; 24(1): 79-88. [Article in Persian]

63. Nishimaki-Mogami T, Tamehiro N, Sato Y, Okuhira K, Sai K, Kagechika H, et al. The RXR agonists PA024 and HX630 have different abilities to activate LXR/RXR and to induce ABCA1 expression in macrophage cell lines. Biochem Pharmacol. 2008 Oct; 76(8): 1006-13. doi: 10.1016/j.bcp.2008.08.005

64. Coy DJ, Wooton-Kee CR, Yan B, Sabeva N, Su K, Graf G, et al. ABCG5/ABCG8-independent biliary cholesterol excretion in lactating rats. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2010 Jul; 299(1): G228-35. doi: 10.1152/ajpgi.00502.2009

65. Koeijvoets KC, van der Net JB, Dallinga-Thie GM, Steyerberg EW, Mensink RP, Kastelein JJ, et al. ABCG8 gene polymorphisms, plasma cholesterol concentrations, and risk of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 2009 Jun; 204(2): 453-58. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.09.018

66. Desvergne B, Michalik L, Wahli W. Transcriptional regulation of metabolism. Physiol Rev. 2006 Apr; 86(2): 465-514. doi: 10.1152/physrev.00025.2005

67. Ito K, Brouwer KL. LXR/FXR agonist alters transporter expression in sandwich-cultured human hepatocytes; proteomics-driven PBPK modeling implicates a drug–drug interaction with metformin. Drug Metabolism and Pharmacokinetics. 2018 Jan; 33(1): S88. https://doi.org/10.1016/j.dmpk.2017.11.287

68. DiBlasio-Smith EA, Arai M, Quinet EM, Evans MJ, Kornaga T, Basso MD, et al. Discovery and implementation of transcriptional biomarkers of synthetic LXR agonists in peripheral blood cells. J Transl Med. 2008 Oct; 6: 59. doi: 10.1186/1479-5876-6-59

69. Lee J, Scheri RC, Curtis LR. Chlordecone altered hepatic disposition of [14C]cholesterol and plasma cholesterol distribution but not SR-BI or ABCG8 proteins in livers of C57BL/6 mice. Toxicol Appl Pharmacol. 2008 Jun; 229(3): 265-72. doi: 10.1016/j.taap.2008.01.023

70. Sabeva NS. Regulation of abcg5 and abcg8 sterol transporters in biliary cholesterol elimination, reverse cholesterol trasport and dyslipidemia. University of Kentucky. Dissertation. 2011.

71. Yamazaki Y, Hashizume T, Morioka H, Sadamitsu S, Ikari A, Miwa M, et al. Diet-induced lipid accumulation in liver enhances ATP-binding cassette transporter g5/g8 expression in bile canaliculi. Drug Metab Pharmacokinet. 2011; 26(5): 442-50.

72. Mohammadi A, Mirzaei F, Moradi MN, Jamshidi M, Yari R, Ghiasvand T, et al. Effect of flaxseed on Serum Lipid Profile and expression of NPC1L1, ABCG5 and ABCG8 genes in the intestine of diabetic rat. Avi J Med Biochem. 2013; 1(1): 1-6.

73. Nagy L, Szanto A, Szatmari I, Széles L. Nuclear hormone receptors enable macrophages and dendritic cells to sense their lipid environment and shape their immune response. Physiol Rev. 2012 Apr; 92(2): 739-89. doi: 10.1152/physrev.00004.2011

74. Dushkin MI, Khoshchenko OM, Chasovsky MA, Pivovarova EN. The content of PPAR, LXR, and RXR and the PPAR DNA-binding activity in macrophages over the course of inflammation in mice. Bull Exp Biol Med. 2009 Mar; 147(3): 345-48.

75. Liang B, Wang X, Yan F, Bian YF, Liu M, Bai R, et al. Angiotensin-(1-7) upregulates (ATP-binding cassette transporter A1) ABCA1 expression through cyclic AMP signaling pathway in RAW 264.7 macrophages. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014; 18(7): 985-91.

76. Khovidhunkit W, Kim MS, Memon RA, Shigenaga JK, Moser AH, Feingold KR, et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. J Lipid Res. 2004 Jul; 45(7): 1169-96. doi: 10.1194/jlr.R300019-JLR200

77. Chawla A, Boisvert WA, Lee CH, Laffitte BA, Barak Y, Joseph SB, et al. A PPAR gamma-LXR-ABCA1 pathway in macrophages is involved in cholesterol efflux and atherogenesis. Mol Cell. 2001 Jan; 7(1): 161-71.

78. Shchelkunova TA, Morozov IA, Rubtsov PM, Bobryshev YV, Sobenin IA, Orekhov AN, et al. Lipid regulators during atherogenesis: expression of LXR, PPAR, and SREBP mRNA in the human aorta. PloS One. 2013; 8(5): e63374. doi: 10.1371/journal.pone.0063374

79. Wei-guo Z, Hui Y, Shan L, Yun Z, Wen-cheng N, Fu-lin Y, et al. PPAR-gamma agonist inhibits Ang II-induced activation of dendritic cells via the MAPK and NF-kappaB pathways. Immunol Cell Biol. 2010 Mar-Apr; 88(3):305-12. doi: 10.1038/icb.2009.100

80. Butcher LR, Thomas A, Backx K, Roberts A, Webb R, Morris K. Low-intensity exercise exerts beneficial effects on plasma lipids via PPARgamma. Med Sci Sports Exerc. 2008 Jul; 40(7): 1263-70. doi: 10.1249/MSS.0b013e31816c091d

81. Freeman LA, Kennedy A, Wu J, Bark S, Remaley AT, Santamarina-Fojo S, et al. The orphan nuclear receptor LRH-1 activates the ABCG5/ABCG8 intergenic promoter. J Lipid Res. 2004 Jul; 45(7): 1197-206. doi: 10.1194/jlr.C400002-JLR200

82. Feingold KR, Grunfeld C. The acute phase response inhibits reverse cholesterol transport. J Lipid Res. 2010 Apr; 51(4): 682-84. doi: 10.1194/jlr.E005454

83. Malik P, Berisha SZ, Santore J, Agatisa-Boyle C, Brubaker G, Smith JD. Zymosan-mediated inflammation impairs in vivo reverse cholesterol transport. J Lipid Res. 2011 May; 52(5): 951-57. doi: 10.1194/jlr.M011122

84. Hao XR, Cao DL, Hu YW, Li XX, Liu XH, Xiao J, et al. IFN-gamma down-regulates ABCA1 expression by inhibiting LXRalpha in a JAK/STAT signaling pathway-dependent manner. Atherosclerosis. 2009 Apr; 203(2): 417-28. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.07.029