

DOI: 10.13376/j.cbls/218260

文章编号: 1004-0374(2018)05-0510-07

胆固醇前体分子链甾醇的生理病理研究进展

高天琦, 杨宝瑜, 芦秀丽*

(辽宁大学生命科学院, 沈阳 110036)

摘要: 高胆固醇血症是动脉粥样硬化症等心脑血管疾病发病和进展的重要发病因素, 因而降低胆固醇成为防治心脑血管疾病的重要治疗策略, 但降低胆固醇并不是越低越好。链甾醇(24-脱氢胆固醇)是胆固醇合成的主要前体分子, 在分子结构方面与胆固醇仅仅在支链上有一个 C=C 双键的差别, 因此在某些方面可以替代胆固醇, 但在某些方面有其独特的功能, 且不能替代胆固醇。现综述胆固醇与链甾醇的结构特点及生理功能, 以期降血脂的新药研发和临床治疗提供更多参考。

关键词: 胆固醇; 链甾醇; 胆固醇生理功能; 链甾醇生理功能; 链甾醇血症

中图分类号: Q54 **文献标志码:** A

Research and development on the physiological functions of cellular desmosterol, a cholesterol precursor molecule

GAO Tian-Qi, YANG Bao-Yu, LU Xiu-Li*

(School of Life Science, Liaoning University, Shenyang 110036, China)

Abstract: Hypercholesterolemia is an important risk factor in the pathogenesis and progression for cardiovascular disease such as atherosclerosis. Lowering cholesterol therefore has become an important therapeutic strategy for prevention and treatment of cardiovascular and cerebral vascular diseases. However, lowering cholesterol is not the lower the better. Desmosterol (24-dehydrocholesterol), a major precursor molecule for cholesterol synthesis, which can be reduced to cholesterol as a substrate catalyzed by 24-dehydrocholesterol reductase (DHCR24). Desmosterol has a C and C double bond difference in molecular structure with cholesterol only in the branch chain. Desmosterol can replace cholesterol in some physiological functions while can not do it in some other aspects. This review summarizes the structural features and physiological functions of cholesterol and desmosterol, aiming to provide more references for the development of new drugs and clinical treatment for lowering blood fat.

Key words: cholesterol; desmosterol; cholesterol physiological function; desmosterol physiological function; desmosterolosis

胆固醇(cholesterol)是哺乳动物组织和细胞中的主要甾醇。24-脱氢胆固醇还原酶(3 β -hydroxysterol Δ^{24} -reductase, DHCR24)能催化链甾醇(desmosterol, 也称 24-脱氢胆固醇)生成胆固醇。胆固醇生物合成的这一最终步骤与多种生物学功能和疾病发生紧密相关, 例如血管疾病、丙型肝炎病毒(HCV)感染、癌症和阿尔茨海默病(AD)等^[1]。简单来说, 胆固醇生物合成是从乙酰辅酶 A 开始, 首先生成甲羟戊酸(mevalonate), 然后经过环化反应转化为羊毛甾醇(lanosterol), 这是胆固醇生物合成途径中第一个

合成的固醇^[2-3]。由羊毛甾醇合成胆固醇则有两条可替换的途径, 由 Bloch 和 Kandutsch-Russell 分别提出^[3]。在 Bloch 途径中, 羊毛甾醇经过一些中间产物合成链甾醇, 之后由 DHCR24 催化链甾醇合成

收稿日期: 2017-11-06; 修回日期: 2017-12-07

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(31271494); 辽宁省高等学校创新团队项目(LT2015011); 辽宁省创新人才资助计划(LR2016063); 辽宁省教育厅服务地方项目(LFW201701)

*通信作者: E-mail: luxiulidr@gmail.com

胆固醇。在 Kandutsch-Russell 途径中, 第一步是由 DHCR24 催化羊毛甾醇转化成 24,25-羊毛甾烯醇, 进而通过一些中间产物合成胆固醇(图 1)。

目前已知胆固醇是动物细胞质膜的重要组成部分, 并且是维持膜完整性和组织性的必要条件^[4]。而链甾醇又名 24-脱氢胆固醇, 是胆固醇合成的主要前体, 并且在合成胆固醇中仅由一个额外的双键的变化来完成, 此变化发生在胆固醇尾部的碳原子 24 和 25 之间^[5]。正因为胆固醇与链甾醇在结构上只存在一个 C=C 双键的差别(图 1), 结构上的相似性使得它们在某些功能上也存在相似性, 可以相互替代; 但是结构的不同, 也使得胆固醇在某些方面的功能完全不能被链甾醇代替。本文将会在近年来有关胆固醇和链甾醇各自的结构与功能的研究以及链甾醇可否代替胆固醇方面进行总结。

1 胆固醇结构及相关生理功能回顾

胆固醇是一种环戊烷多氢菲的衍生物。早在

18 世纪人们已从胆石中发现了胆固醇, 1816 年化学家本歇尔将这种具有脂类性质的物质命名为胆固醇。胆固醇广泛存在于动物体内, 尤以脑及神经组织中最为丰富, 在肾、脾、皮肤、肝和胆汁中含量也很高, 是动物组织细胞所不可缺少的重要物质^[6]。

胆固醇是高等生物体不可或缺的一种脂质小分子, 发挥着重要的生物学功能。生物体进化出一整套完美的机制来调控胆固醇的代谢平衡, 以保持细胞胆固醇水平的恒定, 这种相对恒定的细胞胆固醇水平被称为“细胞胆固醇稳态”。例如胆固醇是细胞膜的重要组成部分, 在调节细胞膜流动性、通透性, 维持膜完整性, 以及形成脂筏(lipid raft)和细胞窖(caveolae)等方面具有重要作用。此外, 胆固醇还可以合成胆汁酸及其盐类、甾醇类激素及其衍生物等生物活性物质^[7]。

胆固醇在生长发育中也发挥一定的作用。Hedgehog(Hh) 信号通路与胚胎发育和肿瘤发生关系十分密切, 胚胎时期 Hh 信号通路活性不足会引起如

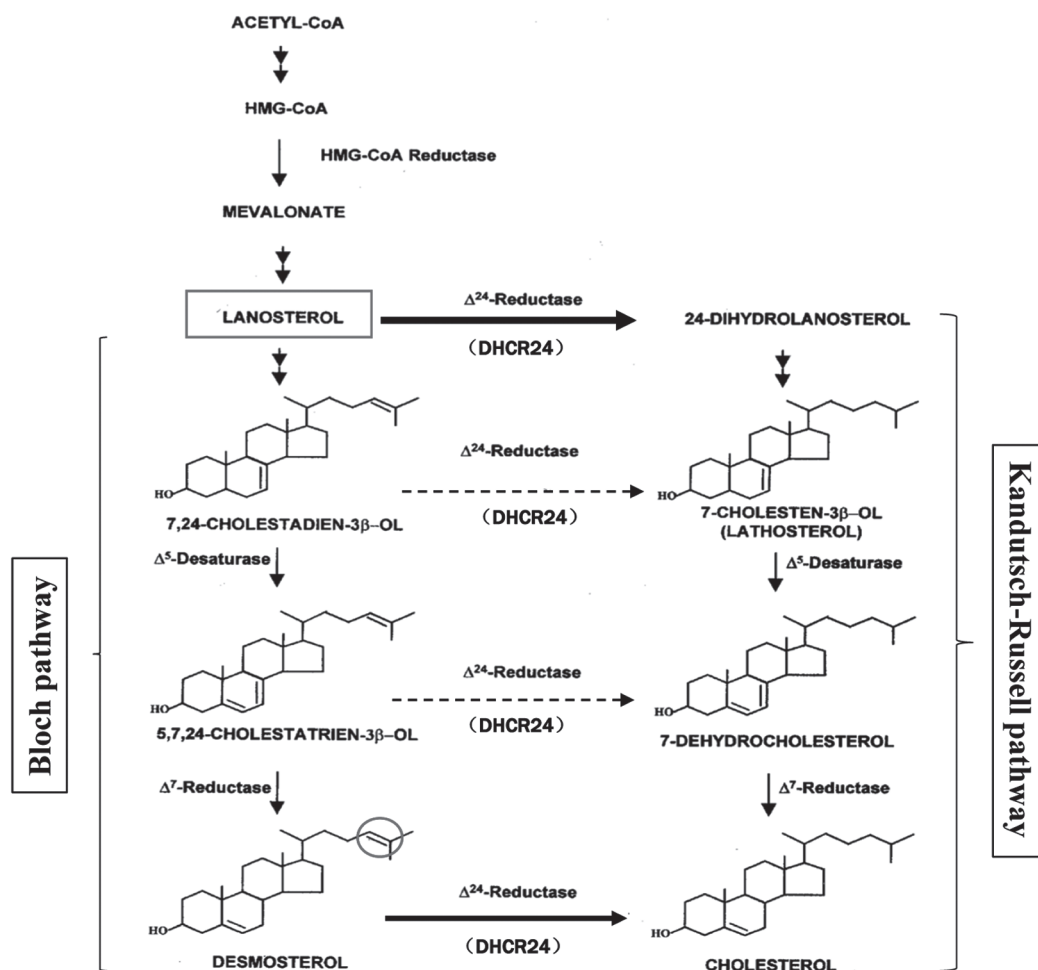


图1 胆固醇生物合成途径

全前脑畸形或短指畸形的先天缺陷；出生之后如果 Hh 信号通路过于活跃则会引发多种癌症，如基底细胞瘤及髓母细胞瘤等^[8-9]。在 Hh 信号通路中，Smoothered(Smo) 作为 Frizzled(Fz) 家族成员之一，是 Hh 信号跨膜传递的关键。在 Hh 信号通路开放的状态下，肿瘤抑制基因 Patched(Ptc) 释放 Smo，同时内源性胆固醇作为细胞内 Smo 激活剂激活 Hh 信号通路；而 Smo 通过一个酯键在 Asp59(D95) 残基位置可被胆固醇共价修饰，进而激活 Hh 信号通路，最终启动与生长发育有关的目的基因的表达^[10-11]。

胆固醇在神经系统方面也有很大作用。胆固醇参与了神经元膜系统及突触和髓鞘的形成，是维持神经元可塑性和传导性的重要成分，其通过与磷脂中不饱和脂肪酸的结合来减少突触膜之间的流动性，同时具有稳定突触后膜的功能^[12]。

胆固醇是组成细胞膜上脂质筏 / 细胞窖结构的重要成分，可通过脂质筏 / 细胞窖为激素及生长因子受体提供信号通路间相互交流的媒介，因此胆固醇在信号转导过程中也发挥重要作用^[13]。

胆固醇自身也可作为信号分子来调节与它自身结合的蛋白的结构和功能，维持细胞内胆固醇代谢平衡的主要方式是胆固醇合成负反馈调控，包括转录水平及蛋白质水平^[14-15]。

2 链甾醇及相关生理功能和病理作用

1956 年链甾醇首次被发现^[1]，并且 Stokes 等^[16]第一次从鸡胚中将链甾醇分离出来；然后，在大鼠中用放射性同位素标记链甾醇，发现其能转变为胆固醇^[17]。研究发现，胆固醇合成最后一步由 24-脱氢胆固醇还原酶 (DHCR24) 催化，通过还原反应将链甾醇转化为胆固醇^[18]。

在大多数成人组织细胞中存在完备的胆固醇合成系统，因此，其前体物质链甾醇含量极低。然而，在一些特殊的细胞类型或者不同的发育阶段，胆固醇和链甾醇的含量之比有所不同。例如，男性精子细胞中 DHCR24 基因表达丰度极低，因此主要以链甾醇为主，胆固醇的含量反而极低^[19]，暗示链甾醇在细胞生命活动中有其独特的生理功能。另外，在人脑胚胎发育早期，胆固醇的合成也因 DHCR24 活性不足而被抑制，从而引起出生时脑内链甾醇在总脂质中含量的大幅增加。胚胎期脑中 DHCR24 基因不能被充分上调表达的原因在于，其转录因子 (RE1-silencing transcription factor, REST) 在脑中的表达量比肝脏中低。而转录因子 REST 能结合到 DHCR24

基因启动子相关序列，造成该基因表达沉默。胚胎期大脑中对 DHCR24 基因表达的抑制，可能是胚胎神经发育期对链甾醇而不是胆固醇具有更大需求造成的。这一结果也暗示，在神经细胞发育过程中，链甾醇可能发挥了不同于胆固醇的特殊作用。不仅在胚胎发育早期脑中链甾醇的含量与其他组织细胞不同，而且随着年龄的增长，人脑中链甾醇的含量也由成人期间极低的水平而呈现逐渐升高的趋势。但这种 DHCR24 基因表达水平下降所造成的链甾醇含量增加，是对衰老的一种保护性反应还是衰老的正常生理变化，目前尚不清楚^[20]。

尽管胚胎期间脑内因 DHCR24 基因表达水平低从而维持高水平的脑链甾醇，但如果在胚胎发育期 DHCR24 基因突变造成全身组织细胞胆固醇的缺少及链甾醇的蓄积，则有可能是致命的，这种遗传性疾病被称为“链甾醇血症” (desmosterolosis)。链甾醇血症是 DHCR24 错义突变导致的一种人类中极为罕见的常染色体隐性遗传疾病，迄今为止，有 4 个实例 (7 名患者) 已被记录在案，分别呈现出不同程度的先天性异常^[21-23]。首次案例由 FitzPatrick 等^[18]报道。此患病婴儿显示多致命性先天畸形 (只存活了几个小时)，在肾、肝脏、脑部都发现了链甾醇含量的升高。序列分析显示其 DHCR24 基因发生三个位点的错义突变，这三个位点分别是 Y471S、N294T 和 K306N^[24]。目前已报道的病例不多，可能是由于 DHCR24 基因突变会导致胎儿过早流产死亡而被忽略。链甾醇血症患者普遍存在多种先天性发育异常和严重的发育延迟症状^[21]。如前所述，因胆固醇能共价修饰 Hh 发育相关信号通路中的 Smo 蛋白，因而链甾醇血症患者生长发育期间胆固醇含量不足导致的 Hh 信号通路异常是造成发育异常和迟缓的主要原因。

丙型肝炎病毒能够通过增加链甾醇在细胞内的丰度和改变其定位而特定地影响链甾醇的动态平衡。这些影响对于病毒的复制很重要，因为证据表明抑制链甾醇的合成具有抗病毒作用。其机制可能是在 HCV 感染过程中内质网发生了广泛的膜重构，而链甾醇可以促进脂质在脂双层上的流动性^[25]。

血清和肝中链甾醇的水平与非酒精性脂肪性肝有关，而且血清中链甾醇的水平是评估肝脏中胆固醇代谢是否被干扰的一个标志物。但在非酒精性脂肪肝中，链甾醇与其他胆固醇前体相比是否有新的病理生理学作用，需要进一步研究^[26]。

在鸟类和哺乳类野生有害物种的非致命性控制

方面, 20,25- 二氮杂胆固醇已被评估可作为一种避孕药物。20,25- 二氮杂胆固醇可以阻断胆固醇合成反应中链甾醇转换为胆固醇, 从而导致链甾醇水平的升高, 因而血液链甾醇水平升高可以作为 20,25- 二氮杂胆固醇吸收的指示剂, 促进有害野生物种基于 20,25- 二氮杂胆固醇的避孕技术的发展^[27]。

以前的文献通过实验数据证实了青春期伴随着灵长目动物睾丸中脂质成分的实质性改变。这些改变说明链甾醇在性成熟方面扮演重要角色^[28]。链甾醇也是兔精液中的主要甾醇, 在精液中参与体外精子顶体反应和精子的运动^[29]。

最近的临床病例对照研究发现, 与对照组相比, 阿尔茨海默病患者脑脊液中链甾醇的含量有显著性下降, 暗示链甾醇可以作为一个新的非侵入性的阿尔茨海默病的候选生物标志物^[30]。

有实验表明, 巨噬泡沫细胞中链甾醇的聚集是许多稳态反应的基础, 链甾醇可以活化 *LXR* 的靶基因, 抑制 *SREBP* 的靶基因, 同时还可以对脂肪酸的代谢选择性重编程, 并且具有抑制炎症反应的功能^[31]。

以上研究表明, 链甾醇在生物体内具有独特的生理功能和可能的病理作用, 外界环境的变化或者人为药物的干扰, 可导致其在各个组织细胞中的正常含量发生变化, 最终导致疾病的发生。

3 链甾醇可替代胆固醇方面的研究

胆固醇的代谢是细胞存活和增殖的关键。但不是所有的细胞均需要胆固醇才能维持正常的生长和增殖。例如, 小鼠单核/巨噬细胞(J774 细胞) 由于 *DHCR24* 基因缺陷, 该细胞内的固醇代谢过程中的链甾醇不能转变成胆固醇, 因而细胞内的固醇以链甾醇蓄积和胆固醇缺乏为特征。而这种情况下, 当胆固醇几乎完全被链甾醇取代时, J774 细胞可以保持无限增长, 其生长和增殖并不受胆固醇缺乏的影响^[32]。

对于无固醇培养的小鼠成纤维细胞株 L 细胞, 链甾醇是主要的固醇类型。研究者在研究 L 细胞在无固醇培养基中的生长情况时, 同时分析了 6 种其他组织培养细胞系的固醇培养情况。固醇分析结果显示, 其他组织培养细胞系中有胆固醇合成; 其他 6 种细胞分别是人二倍体胚肺细胞(WI-38)、WI-38VA13 (猿猴病毒转染 WI-38 细胞系得到)、人喉癌上皮细胞(Hep-2)、人表皮样癌细胞(KB)、仓鼠细胞系(Nil-2)、小鼠细胞系(ST-3)^[33]。这一结果表明, 在小鼠成纤维

L 细胞的生长中, 链甾醇也可以代替胆固醇。

固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element-binding protein, SREBP) 通路在维持胆固醇体内平衡方面至关重要。链甾醇抑制 SREBP 进程和靶基因的表达, 并能有效激活肝 X 受体(liver X receptor, LXR) 的靶基因。所以在维持细胞增殖方面, 与正常表达 *DHCR24* 蛋白的细胞相比, 在 *DHCR24* 缺乏的细胞中链甾醇可以取代胆固醇调节 SREBP 通路^[34]。

胆固醇是重要的、必不可少的哺乳动物细胞膜组成部分, 采用核磁共振、免疫荧光和电子顺磁共振光谱等技术发现, 在磷脂膜的特性上(如脂质包装一样)胆固醇或链甾醇是非常相似的。所以从膜生物物理学的角度来看, 胆固醇和链甾醇的作用相同, 在此方面链甾醇取代胆固醇可能不影响机体的稳态^[35]。然而, 虽然两者的作用相似, 但是作用强度方面是否存在区别还需要进一步调查。

在丙型肝炎病毒感染过程中, 链甾醇可增加脂质双层的流动性。丙型肝炎病毒可通过提高链甾醇在细胞内的丰富度并影响其定位, 特定地影响其动态平衡, 这对病毒复制影响很大, 因为抑制链甾醇合成可起到抗病毒作用, 而补充外源性链甾醇可消除抗病毒作用。

通过亚基因组复制子实验证明, 在 HCV JFH1 RNA(丙型肝炎病毒株 RNA) 的病毒复制方面链甾醇发挥主要作用。荧光漂白恢复(fluorescence recovery after photobleaching, FRAP) 实验结果表明, 链甾醇替代胆固醇可以明显增加脂质双层流动性, 特别是在饱和磷脂和神经酰胺存在的情况下。液质联用实验结果进一步证明, 细胞膜上存在的大量链甾醇影响了脂双层的流动性^[25]。

4 胆固醇特有的不能被链甾醇代替的功能研究

胆固醇是哺乳动物膜的一个重要组成部分, 可促进膜的稳定性。如精子膜胆固醇的再分布和消耗是精子受精的关键^[36]。

当 *DHCR24* 独立于胆固醇生物合成中的酶活性时, 可作为 caspase-3 抑制剂介导氧化和致癌应激, 从而通过清除活性氧发挥抗凋亡作用。*DHCR24* 抗细胞凋亡方面的活性间接受到膜胆固醇水平的调节, 说明膜胆固醇在调节 *DHCR24* 功能方面不能被链甾醇替代^[37]。

细胞窖是细胞膜上的一个向内凹陷的微功能域, 其膜脂质的主要成分是胆固醇。很多细胞生长因子受体如胰岛素受体等定位于细胞窖中, 其功能

的发挥都要依赖细胞窖结构的完整性。对 *DHCR24* 基因敲除鼠的胚胎纤维细胞的研究表明, *DHCR24* 基因的敲除导致胆固醇缺乏和链甾醇蓄积, 破坏了胰岛素受体在细胞窖的定位, 进而抑制了胰岛素生存信号通路 (insulin survival signaling), 同时也证明链甾醇在维持细胞窖结构方面不能代替胆固醇^[38]。

胆固醇在神经生理方面的作用也是必不可少的。胆固醇作为细胞膜的主要组成部分和类固醇激素的前体, 无论是在发育过程还是成年生活中, 都发挥重要作用。胆固醇还有助于调节离子通透性、细胞形状、细胞-细胞相互作用以及跨膜信号之间的交流。此外, 脑胆固醇代谢的缺陷可能会导致神经系统综合征, 如阿尔茨海默病 (AD)、亨廷顿病 (HD) 和帕金森病 (PD), 甚至是典型的老年认知功能障碍^[39]。人的大脑含有 23% 的胆固醇。在脑内, 髓鞘中存在的大量胆固醇由包绕轴突的少突胶质细胞合成, 而星形胶质细胞也含有大量的胆固醇, 以维持其复杂的形态和突触传递^[40-41]。

一些研究证明神经细胞中存在胆固醇, 而且神经细胞膜上的胆固醇比血浆中要多。胆固醇是人体中枢神经系统的重要组成部分, 不仅在神经系统中发挥保护作用, 而且在调节生理和病理过程中起着至关重要的作用。其中胆固醇最重要的一个功能是维护能量代谢以及参与组成细胞膜和髓鞘。胆固醇代谢紊乱会促进阿尔茨海默病的发展, 导致脱髓鞘甚至脑缺血^[42-43]。

有实验表明 *DHCR24* 缺乏会降低胆固醇含量, 而胆固醇适量的减少可提高 β -淀粉样蛋白的含量, 进而加重阿尔茨海默病的淀粉样化。因此, 胆固醇含量直接影响淀粉样化, 胆固醇含量的适度是维持稳态的关键^[44]。

胆固醇是溶酶体膜的基本组成部分。通过测定自由 β 氨基己糖苷酶的活性、溶酶体膜电位变化、膜流动性、溶酶体膜内部 pH 值变化以及溶酶体质子漏发现, 经过 β -甲基环状糊精 (胆固醇螯合剂) 处理减少溶酶体膜胆固醇含量后, 钾离子和质子通透性增强, 同时膜流动性也增大。进一步的研究发现, 钾离子通过钾氢交换的方式进入溶酶体。胆固醇的缺失可能造成了溶酶体膜的渗透不稳定性, 影响了溶酶体的完整性。所以膜胆固醇在控制溶酶体的钾离子和质子通透稳定性方面发挥了重要作用。溶酶体膜胆固醇的缺失会造成细胞内部酸化, 并影响细胞的稳定性^[45]。

胆固醇特有的生理功能以及作用对于维持人体

活动必不可少, 并且在各个方面发挥特定功能。

5 小结

胆固醇虽然在结构上与链甾醇仅在 24 位碳和 25 位碳之间有一个 C=C 双键的差别, 但在某些功能上, 胆固醇本身固有的生物学特性是不能被取代的。尽管有些研究显示链甾醇可以替代胆固醇, 但也仅限于其维持细胞的生长和增殖方面。但是, 如果比较和考察胆固醇和链甾醇在维持和促进细胞生长和增殖方面的功能, 本课题组的研究显示, 在无血清培养条件下, *DHCR24* 基因缺失的小鼠胚胎纤维母细胞的生长速度明显低于野生型, 而且对血清饥饿诱导的细胞凋亡也更敏感^[46]。尽管在维持细胞膜的流动性方面胆固醇和链甾醇发挥相似的作用, 但是证据显示富含链甾醇的细胞膜具有更好的流动性^[46]。综上, 胆固醇以其特有的结构和功能对细胞进行调控, 并且维持细胞间的运动和交换, 其生理功能绝大多数是不能被其前体物质链甾醇所取代的, 也因而使得链甾醇可能成为一些胆固醇代谢相关疾病的非侵入性的生物分子标记物^[30]。当然, 胆固醇与链甾醇可能还有其各自的生物学功能尚未阐明, 相信随着生命科学和医学理论以及技术的不断发展, 胆固醇和链甾醇及其相互关系的研究会更加深入。

[参 考 文 献]

- [1] Zerenturk EJ, Sharpe LJ, Ikonen E, et al. Desmosterol and *DHCR24*: unexpected new directions for a terminal step in cholesterol synthesis. *Prog Lipid Res*, 2013, 52: 666-80
- [2] Vainio S, Jansen M, Koivusalo M, et al. Significance of sterol structural specificity. Desmosterol cannot replace cholesterol in lipid rafts. *J Biol Chem*, 2006, 281: 348-55
- [3] Rog T, Vattulainen I, Jansen M, et al. Comparison of cholesterol and its direct precursors along the biosynthetic pathway: effects of cholesterol, desmosterol and 7-dehydrocholesterol on saturated and unsaturated lipid bilayers. *J Chem Phys*, 2008, 129: 154508
- [4] Bloch K. Sterol molecule: structure, biosynthesis, and function. *Steroids*, 1992, 57: 378-83
- [5] Altunayar C, Sahin I, Kazanci N. A comparative study of the effects of cholesterol and desmosterol on zwitterionic DPPC model membranes. *Chem Phys Lipids*, 2015, 188: 37-45
- [6] Zerbinati C, Iuliano L. Cholesterol and related sterols autoxidation. *Free Radic Biol Med*, 2017, 111: 151-5
- [7] 柳童斐, 宋保亮. 胆固醇合成途径的负反馈调控机制. *中国细胞生物学学报*, 2013, 35: 401-9
- [8] Lum L, Beachy PA. The Hedgehog response network: sensors, switches, and routers. *Science*, 2004, 304: 1755-9

- [9] Ingham PW, McMahon AP. Hedgehog signaling in animal development: paradigms and principles. *Genes Dev*, 2001, 15: 3059-87
- [10] Huang P, Nedelcu D, Watanabe M, et al. Cellular cholesterol directly activates smoothened in Hedgehog signaling. *Cell*, 2016, 166: 1176-87
- [11] Xiao X, Tang JJ, Peng C, et al. Cholesterol modification of smoothened is required for Hedgehog signaling. *Mol Cell*, 2017, 66: 154-162
- [12] Paila YD, Chattopadhyay A. Membrane cholesterol in the function and organization of G-protein coupled receptors. *Subcell Biochem*, 2010, 51: 439-66
- [13] 芦秀丽, 曹向宇, 刘剑利, 等. 神经细胞中胰岛素样生长因子I受体在胞膜窖的定位. *细胞生物学杂志*, 2009, 31: 236-42
- [14] Orr G, Hu D, Ozcelik S, et al. Cholesterol dictates the freedom of EGF receptors and HER2 in the plane of the membrane. *Biophys J*, 2005, 89: 1362-73
- [15] Lin CY, Huang JY, Lo LW. Exploring *in vivo* cholesterol-mediated interactions between activated EGF receptors in plasma membrane with single-molecule optical tracking. *BMC Biophys*, 2016, 9: 1-11
- [16] Stokes WM, Fish WA, Hickey FC. Metabolism of cholesterol in the chick embryo. II. Isolation and chemical nature of two companion sterols. *J Biol Chem*, 1956, 220: 415-30
- [17] Stokes WM, Hickey FC, Fish WA. Sterol metabolism. I. The occurrence of desmosterol (24-dehydrocholesterol) in rat skin and its conversion *in vivo* to cholesterol. *J Biol Chem*, 1958, 232: 347-59
- [18] FitzPatrick DR, Keeling JW, Evans MJ, et al. Clinical phenotype of desmosterolosis. *Am J Med Genet*, 1998, 75: 145-52
- [19] Connor WE, Lin DS, Neuringer M. Biochemical markers for puberty in the monkey testis: desmosterol and docosahexaenoic acid. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82: 1911-16
- [20] Tint GS, Pan L, Shang Q, et al. Desmosterol in brain is elevated because DHCR24 needs REST for robust expression but REST is poorly expressed. *Dev Neurosci*, 2014, 36: 132-42
- [21] Andersson HC, Kratz L, Kelley R. Desmosterolosis presenting with multiple congenital anomalies and profound developmental delay. *Am J Med Genet*, 2002, 113: 315-9
- [22] Schaaf CP, Koster J, Katsonis P, et al. Desmosterolosis-phenotypic and molecular characterization of a third case and review of the literature. *Am J Med Genet A*, 2011, 155a: 1597-604
- [23] Zolotushko J, Flusser H, Markus B, et al. The desmosterolosis phenotype: spasticity, microcephaly and micrognathia with agenesis of corpus callosum and loss of white matter. *Eur J Hum Genet*, 2011, 19: 942-6
- [24] Waterham HR, Koster J, Romeijn GJ, et al. Mutations in the 3β -hydroxysteroid $\Delta 24$ -reductase gene cause desmosterolosis, an autosomal recessive disorder of cholesterol biosynthesis. *Am J Hum Genet*, 2001, 69: 685-94
- [25] Costello DA, Villareal VA, Yang PL. Desmosterol increases lipid bilayer fluidity during hepatitis C virus infection. *ACS Infect Dis*, 2016, 2: 852-62
- [26] Simonen M, Mannisto V, Leppanen J, et al. Desmosterol in human nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 2013, 58: 976-82
- [27] Johnston JJ, Goodall MJ, Yoder CA, et al. Desmosterol: a biomarker for the efficient development of 20,25-diazacholesterol as a contraceptive for pest wildlife. *J Agric Food Chem*, 2003, 51: 140-5
- [28] Connor WE, Lin DS, Neuringer M. Biochemical markers for puberty in the monkey testis: desmosterol and docosahexaenoic acid. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82: 1911-6
- [29] Mourvaki E, Cardinali R, Roberti R, et al. Desmosterol, the main sterol in rabbit semen: distribution among semen subfractions and its role in the *in vitro* spermatozoa acrosome reaction and motility. *Asian J Androl*, 2010, 12: 862-70
- [30] Sato Y, Yamanaka Y, Suzuki I, et al. Desmosterol: A new plasma biomarker for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2013, 9: P236-P7
- [31] Spann NJ, Garmire LX, McDonald JG, et al. Regulated accumulation of desmosterol integrates macrophage lipid metabolism and inflammatory responses. *Cell*, 2012, 151: 138-52
- [32] Stevenson J, Brown AJ. How essential is cholesterol? *Biochem J*, 2009, 420: 1-4
- [33] Rothblat GH, Burns CH, Conner RL, et al. Desmosterol as the major sterol in L-cell mouse fibroblasts grown in sterol-free culture medium. *Science*, 1970, 169: 880-2
- [34] Rodriguez-Acebes S, de la Cueva P, Fernandez-Hernando C, et al. Desmosterol can replace cholesterol in sustaining cell proliferation and regulating the SREBP pathway in a sterol- $\Delta 24$ -reductase-deficient cell line. *Biochem J*, 2009, 420: 305-15
- [35] Huster D, Scheidt HA, Arnold K, et al. Desmosterol may replace cholesterol in lipid membranes. *Biophys J*, 2005, 88: 1838-44
- [36] Leahy T, Gadella BM. New insights into the regulation of cholesterol efflux from the sperm membrane. *Asian J Androl*, 2015, 17: 561-7
- [37] Lu X, Li Y, Liu J, et al. The membrane topological analysis of 3β -hydroxysteroid- $\Delta 24$ reductase (DHCR24) on endoplasmic reticulum. *J Mol Endocrinol*, 2012, 48: 1-9
- [38] Drzewinska J, Pulaski L, Soszynski M, et al. Seladin-1/DHCR24: a key protein of cell homeostasis and cholesterol biosynthesis. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2009, 63: 318-30
- [39] Martin MG, Pfrieger F, Dotti CG. Cholesterol in brain disease: sometimes determinant and frequently implicated. *EMBO Rep*, 2014, 15: 1036-52
- [40] Dietschy JM, Turley SD. Thematic review series: brain lipids. Cholesterol metabolism in the central nervous system during early development and in the mature animal. *J Lipid Res*, 2004, 45: 1375-97

- [41] Pfrieger FW. Cholesterol homeostasis and function in neurons of the central nervous system. *Cell Mol Life Sci*, 2003, 60: 1158-71
- [42] Czuba E, Steliga A, Lietzau G, et al. Cholesterol as a modifying agent of the neurovascular unit structure and function under physiological and pathological conditions. *Metab Brain Dis*, 2017, 32: 935-48
- [43] Yanagisawa K. Cholesterol and pathological processes in Alzheimer's disease. *J Neurosci Res*, 2002, 70: 361-6
- [44] 侯芳芳, 刘振青, 刘剑利, 等. 24-脱氢胆固醇还原酶 DHCR24的研究进展. *中国细胞生物学学报*, 2010, 32: 942-50
- [45] 邓东. 溶酶体膜胆固醇丢失影响溶酶体的钾离子和质子通透性[D]. 长春: 东北师范大学, 2008
- [46] Lu X, Kambe F, Cao X, et al. DHCR24-knockout embryonic fibroblasts are susceptible to serum withdrawal-induced apoptosis because of dysfunction of caveolae and insulin-Akt-Bad signaling. *Endocrinology*, 2006, 147: 3123-32