

DOI: 10.13376/j.cbbs/2019147

文章编号: 1004-0374(2019)11-1192-08

## CD36在炎症反应和脂质代谢中的作用

杨晓茹<sup>1</sup>, 陈宇浩<sup>1,2</sup>, 郝慧芳<sup>1\*</sup>

(1 内蒙古大学生命科学学院, 呼和浩特 010070; 2 集宁师范学院生命科学学院, 集宁 012000)

**摘要:** 白细胞分化抗原 36 (cluster of differentiation 36, CD36) 是一种高度糖基化的单链跨膜蛋白, 属 B 型清道夫受体。其功能较为广泛, 不仅可以识别“异己”成分, 诱发免疫应答, 还参与多种生理、病理过程。CD36 作为膜受体与其他膜蛋白和胞质蛋白组成不同的信号通路。CD36 是 TLR4 的辅助受体, 可识别病原体相关分子模式, 级联 NF- $\kappa$ B 信号通路, 在天然免疫过程发挥作用; 作为修饰脂蛋白受体, 级联 MAPK 通路, 诱发无菌性炎症及脂代谢紊乱, 并参与动脉粥样硬化病变; 作为外源长链脂肪酸受体, 通过 AMPK/mTOR 信号通路在能量代谢及脂质蓄积过程中发挥调控作用。该文综述了 CD36 的分子特征及其偶联相关信号通路在天然免疫和脂代谢等方面的作用与机制, 展示 CD36 的多功能特点, 为相关生物医学研究提供依据。

**关键词:** CD36; 信号通路; 炎症反应; 脂代谢

**中图分类号:** Q591.5; R364.5; R392.12

**文献标志码:** A

## The role of CD36 in inflammatory response and lipid metabolism

YANG Xiao-Ru<sup>1</sup>, CHEN Yu-Hao<sup>1,2</sup>, HAO Hui-Fang<sup>1\*</sup>

(1 School of Life Sciences, Inner Mongolia University, Hohhot 010070, China;

2 College of Life Sciences, Jining Normal University, Jining 012000, China)

**Abstract:** The cluster of differentiation 36 (CD36) is a highly glycosylated single-chain transmembrane protein belonging to the B type scavenger receptor. The CD36 not only identifies the “exotic” component to cause immune response, but also regulates a variety of physiological and pathological processes. As a TLR4 co-receptor, CD36 recognizes pathogen-associated molecular patterns to activate NF- $\kappa$ B signaling pathway, which regulates the natural immune process. As a modified lipoprotein receptor, CD36 induces aseptic inflammation and lipid metabolism disorders to promote the development of atherosclerotic lesions through MAPK pathway. As an exogenous long-chain fatty acid receptor, CD36 regulates the energy metabolism and lipid accumulation through the AMPK/mTOR signaling pathway. In this paper, we reviewed the molecular characteristics of CD36 and its role and mechanism in natural immunity and lipid metabolism, providing a basis for better application in biomedicine.

**Key words:** CD36; signaling pathway; inflammation; lipid metabolism

人类白细胞分化抗原 36 (cluster of differentiation 36, CD36) 属于 B 族清道夫受体家族 (scavenger receptor class B, SR-B), 是一种具有特殊颈环结构的单链跨膜蛋白, 其 N 端和 C 端直接朝向胞质, 中段则在胞外形成一个可以和多种配体结合的环<sup>[1-2]</sup>。清

道夫受体是 Brown 和 Goldstein 团队于 20 世纪 70 年代在研究巨噬细胞表面乙酰化低密度脂蛋白 (acetyl-LDL) 受体过程中发现的<sup>[3]</sup>, 形成一个跨膜受体超家族, 具有广泛的配体识别位点, 是一种多功能受体。之后, 多种清道夫受体被发现。1997 年,

收稿日期: 2019-04-08; 修回日期: 2019-06-15

基金项目: 国家自然科学基金项目(31860309, 31760675); 内蒙古自治区自然科学基金博士基金项目(2016BS0304); 内蒙古自治区留学归国人员启动项目(12000-12101014); 内蒙古大学高层次人才引进科研项目(135130)

\*通信作者: E-mail: haohf@life.imu.edu.cn

Krieger 等<sup>[4]</sup>根据其序列和结构建议将其分为不同的族,通常以 A~H 命名;后又根据其结构和生物学功能分为 A~J 共 10 个族<sup>[5-6]</sup>。2017 年 5 月,美国 NIAID 和 NIH 组织 5 个国家的 15 位专家将清道夫受体分为 SR-A~SR-L 11 个族,其中 SR-C 族为昆虫特有,其他为哺乳动物所有,其中 SR-B 族是唯一具有二次跨膜结构的类型,包括 SR-B1 (SR-BI 或 CD36L1)、SR-B2 (CD36) 和 SR-B3 (LIMP2)<sup>[1,5-7]</sup>。

## 1 CD36 基因及 CD36 蛋白的分子特征

人类 CD36 基因位于第七号染色体长臂 q11.2,由 15 个外显子组成,长 32 kb<sup>[8]</sup>,ORF 为 1 419 bp,编码 472 个氨基酸残基,预测蛋白相对分子质量为 53 kD<sup>[9]</sup>。CD36 是一种多功能膜蛋白,其相对分子质量取决于细胞类型及糖基化修饰,修饰后相对分子质量为 78~88 kD 不等<sup>[9-10]</sup>。另外,CD36 还会受到其他类型的翻译后修饰,且修饰会影响其功能,如 CD36 N-糖基化后,会增加多种细胞对脂肪酸的吸收及利用;在血小板中,CD36 被磷酸化后,会抑制其对脂肪酸的摄取功能等<sup>[9]</sup>。如图 1 所示,该蛋白结构主要分为五个区域:羧基末端细胞质域(COOH-末端)、氨基末端细胞质域(NH<sub>2</sub>-末端)、两个跨膜区以及一个胞外结构域。其中 COOH-末端包含 2 个棕榈酰化位点和 2 个泛素化位点,NH<sub>2</sub>-末端只包含 2 个棕榈酰化位点,而这些棕榈酰化的末端对 CD36 定位在膜脂质筏上有着关键的作

用<sup>[11-12]</sup>。胞外结构域是一个高度糖基化的大型疏水颈环结构,它含有 3 对二硫键,10 个糖基化位点,2 个磷酸化位点,这些修饰位点可以与多种胞外细胞及非细胞物质相互作用,如病原微生物或病原微生物感染的细胞、氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)、凋亡细胞(apoptotic cell)、血小板反应蛋白(thrombospondin)及长链脂肪酸(long chain fatty acid, LCFA)等<sup>[11,13-15]</sup>。CD36 蛋白具有的这种能与多种配体结合的特殊胞外结构域(图 1)预示了其可能具有多种功能。

## 2 CD36 蛋白的功能

CD36 蛋白在巨噬细胞、骨骼肌细胞、肾细胞、心肌细胞、血小板以及肝细胞中均有表达<sup>[9,12,15]</sup>,可以独立识别和结合多个内源或外源性配体。其主要包含三类:病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)、内源性衍生危险分子(如 ox-LDL)和 LCFA<sup>[11]</sup>。多种配体与 CD36 相互作用,通过胞内信号转导,引发多种生物学效应。

### 2.1 CD36 作为清道夫受体在先天免疫反应中发挥作用

单核/巨噬细胞对病原微生物的吞噬作用可以引发免疫反应及清除病原体,这种先天免疫反应需要细胞识别 PAMPs,如鞭毛蛋白(flagellin)、肽聚糖(peptidoglycan)、脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)等。同时,Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)、

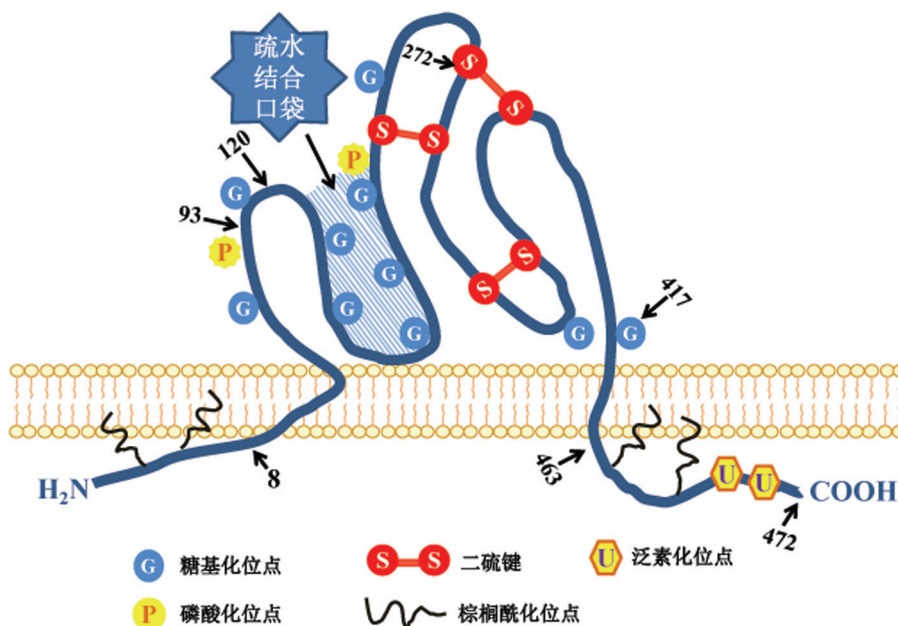


图1 CD36蛋白的结构示意图

清道夫受体等是识别这些 PAMPs 的典型模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs)。清道夫受体 CD36 能够识别多种病原微生物及其结构, 并介导细胞通过吞噬作用来调节机体稳态和免疫防御。在果蝇中, *croquemort*(*crq*) 属于 CD36 家族成员之一。突变的果蝇 (*crq*<sup>ko</sup>) 与野生型果蝇相比, 能够内化细菌但不能彻底杀灭细菌, 最终导致细菌积累, 机体病变。*crq* 在感知病原体上与 Toll 和 IMD (immune deficiency) 信号通路协同行使功能, 活化的 Toll 和 IMD 可进一步激活核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 类转录因子 Relish, 从而利于宿主防御感染和耐受病原菌<sup>[16-17]</sup>。在绵羊中, TLR4/PI3K 信号通路则是通过激活下游基因 *CD36* 的表达, 进而提高单核细胞/巨噬细胞的黏附能力, 促使其参与细菌的内化, 以加强免疫防御能力。除了加强细胞的黏附能力外, CD36 还参与肌动蛋白骨架的重排, 加强细胞的吞噬能力<sup>[18]</sup>, 从而在单核/巨噬细胞对病原微生物的黏附、内化以及清除中发挥重要作用。

CD36 不仅作为巨噬细胞模式识别受体, 介导吞噬和消除外来病原体, 还可以识别内源性配体, 如凋亡和坏死细胞、ox-LDL 等。用细胞毒性坏死因子 1 (cytotoxic necrotizing factor 1, CNF1) 处理小鼠巨噬细胞发现, CNF1 首先通过激活 Rho GTP 酶 Cdc42, 降低 CD36 上游转录因子 LXR $\beta$  和 C/EBP $\alpha$  的表达来减弱对其启动子的募集, 以下调 CD36 表达, 最终致使细菌滴度和中性粒细胞增加, 导致急性尿路感染期间的严重炎症反应<sup>[13]</sup>。心肌梗塞后, *CD36* 还介导核受体 (Nr4a1) 依赖性诱导吞噬受体 (Mertk) 的表达, 最终通过吞噬作用清除坏死的心肌细胞来控制早期梗塞面积及炎症反应, 并进行心脏修复<sup>[19]</sup>。此外, 在动脉粥样硬化中, ox-LDL 与 CD36 相互作用会激活巨噬细胞 NLRP3 炎性小体及多种促炎性细胞因子表达, 诱发无菌性炎症<sup>[15]</sup>, 而炎症则被认为是形成动脉粥样硬化斑块的主要原因之一。因此, 综上所述, CD36 与不同配体的相互作用可能触发不同类型的炎症反应, 这显示了 CD36 在维持免疫稳态中的重要性。

## 2.2 CD36作为脂蛋白受体参与动脉粥样硬化的形成

20 世纪 70 年代, Goldstein 团队在实验中发现, 清道夫受体会摄取 ox-LDL 并介导巨噬细胞形成泡沫细胞, 进而引起机体病变, 如动脉粥样硬化<sup>[3]</sup>。自此, CD36 与脂蛋白之间作用关系受到关注。2018 年, Yazgan 等<sup>[14]</sup> 证明外周血单核细胞向动脉壁浸润并摄取 ox-LDL 后, CD36 的表达量升高,

而且 CD36 不受负反馈调节, 会继续内吞 ox-LDL, 加速细胞泡沫化, 同时, 过氧化物酶增殖活化受体  $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ , PPAR  $\gamma$ ) 或核红血球相关因子 2 (nuclear erythroid-related factor 2, Nrf2) 被激活, 会进一步促进 CD36 的表达, 最终导致动脉粥样硬化的形成<sup>[20-21]</sup>。

长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 也是参与 CD36 摄取脂蛋白过程中的一类重要调节因子。在人巨噬细胞中敲减 lncRNA NEAT1 和 HOTAIR 的表达, 使得它们分别通过靶向调节 miR-128、miR-330-5p 抑制 CD36 表达和泡沫细胞形成, 而过表达则显示了相反的结果<sup>[22-23]</sup>。完全沉默 CD36 表达也会引起血管病变<sup>[24]</sup>。因此, 可以推测 CD36 在机体中应该存在一个还未被发现到的最佳表达值。众所周知, 揭示 CD36 与脂蛋白之间密切的相互作用关系有利于弄清楚 CD36 与血管病变过程的联系。因此, 在转录水平控制 *CD36* 基因表达和转录后水平控制 CD36 蛋白累积与降解会是两条防治动脉粥样硬化的有效操控途径<sup>[25-26]</sup>。

## 2.3 CD36作为外源长链脂肪酸受体和转运蛋白在脂代谢中发挥作用

CD36 除了行使其“清道夫”功能外, 还作为 LCFA 的受体和转运器在脂代谢中起重要作用。20 世纪 90 年代, 科学家们发现并克隆了与脂肪细胞摄取脂肪酸有关的蛋白质, 将其鉴定为多功能膜蛋白 CD36<sup>[27]</sup>。随后, 在 2005 年时, Laugerette 等<sup>[28]</sup> 再次证明了 CD36 与脂味觉感受相关联。肥胖大鼠 CD36 敲除后不再偏爱富含 LCFA 的溶液, 同时其消化液的性质和分泌量也产生了变化<sup>[29]</sup>。在患有高脂血症的糖尿病肾病患者的肾组织中可检测出 CD36 的表达量增加。用棕榈酸处理足细胞后发现 CD36 上调表达并促进其在足细胞中从细胞质转运至质膜, 进而诱导脂质积累、ROS 产生和细胞凋亡, 诱发肾病<sup>[30]</sup>。高水平葡萄糖通过上调 AKT-PPAR $\gamma$  的水平, 促进 CD36 表达, 以增加肾小管细胞对游离脂肪酸的摄取, 从而加剧细胞中的脂质沉积及促进糖尿病肾病的发展<sup>[20]</sup>, 这些研究成果都有力地说明了 CD36 对脂肪酸摄取及脂代谢过程的重要性。CD36 胞外结合域的 127~279 氨基酸序列被认为是 LCFA 的结合位点。如 CD36 的不可逆抑制剂 N-油酰基硫代琥珀酰亚胺 (sulfo-N-succinimidyl oleate, SSO), 通过结合 Lys<sup>164</sup> 位点改变 CD36 蛋白构象从而显著降低胰腺细胞对脂肪酸的摄取及脂质积累<sup>[31]</sup>。LCFA 是能量产生的重要底物, CD36 还可

以促进 LCFA 在脂肪细胞、肝细胞、心脏和骨骼肌细胞中的易位<sup>[11]</sup>。因此, CD36 被认为是脂类和脂肪酸的受体, 并在新陈代谢综合征中起重要作用。早期认为 CD36 是转运脂肪酸所必需的, 因为在多种细胞中并不能确定 CD36 对 LCFA 的易位功能, 这一结论还有待进一步确认<sup>[32]</sup>, 但 CD36 作为外源 LCFA 受体, 进而促进脂质合成的功能正在引起研究者的注意。

## 2.4 CD36的其他功能

另有研究表明, CD36 还可以影响自噬、氧化应激等过程。在 *Atg5* (一种关键的自噬基因) 缺陷的树突状细胞中, CD36 表达升高, 并显示出过多的脂质积累<sup>[33]</sup>。在 HepG2 和 Huh7 细胞中过表达 CD36 可以抑制自噬; 而敲除 CD36 会磷酸化 unc-51 样自噬激活酶 1 (unc-51 like autophagy activating kinase 1, ULK1) 和自噬相关蛋白 Beclin1, 从而提高脂滴自噬降解、脂质过氧化及  $\beta$ -氧化的效率, 有效改善脂质积累<sup>[34]</sup>。另外, 脂肪酸还可以通过 CD36 诱导 ROS 产生, 如 LCFA 通过 CD36 上调氧化应激促进肝细胞活化<sup>[35]</sup>; 棕榈酸通过 CD36 诱导足细胞脂质摄取、ROS 产生和细胞凋亡等<sup>[30]</sup>。但是, CD36 参与脂肪酸诱导 ROS 产生的确切作用机制和调节过程现在尚不清楚, 是当下正在进行的研究主题。

## 3 CD36及其偶联的信号通路

### 3.1 CD36与TLRs信号通路

Toll 样受体 (TLRs) 是 PRRs 家族成员, 在生物中高度保守。TLR4 是在人类中发现的第一个 TLRs 相关蛋白, 表达在细胞膜表面<sup>[36]</sup>, 是 LPS 的关键受体。目前研究发现, CD36 可以辅助 TLR4 协同介导 LPS 刺激信号, 调节髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 和肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TNF receptor-associated factor 6, TRAF6), 激活 NF- $\kappa$ B 和激活蛋白 1 (activator protein-1, AP-1) 等转录因子, 从而诱导细胞产生 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  等炎症因子<sup>[12]</sup>。此外, TLR4 还可以激活 PI3K (phosphoinositide 3-kinase), 形成 TLR4-PI3K 信号通路, 上调 CD36 基因表达, 反过来活化 CD36-TLR4 复合物<sup>[18]</sup>, 最终, 细胞会启动一系列免疫炎症反应, 清除入侵的病原微生物。

### 3.2 CD36与MAPK信号通路

丝裂原活化蛋白激酶通路 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 参与细胞中多种生理病理过

程并发挥重要作用。MAPK 家族中包含多种不同的蛋白, 其中胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinase, ERK)、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 和 p38 是研究最广泛和最重要的蛋白激酶, 其磷酸化水平决定了其活性程度。血脂异常情况下, CD36 可以通过激活氧化还原敏感的信号分子, 如 ERK5, 促进血栓形成, 其机制是 ox-LDL-CD36 通过信号分子 Src 激酶、ERK5 活化促进促凝剂磷脂酰丝氨酸 (phosphatidylserine, PSer) 在血小板表面暴露, 随后凝血酶原复合物被募集, 产生纤维蛋白, 最终促进动脉血栓形成<sup>[37-38]</sup>。2016年, Wang 等<sup>[39]</sup>在血液中发现 ox-LDL/CRP/ $\beta$ 2GP1 复合物, 其比 ox-LDL 更具稳定性。该复合物通过提高 CD36、ATP 结合盒蛋白 ABCA1 等转录水平及 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  的表达, 激活 p38 MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路, 诱导巨噬细胞的脂质积聚和炎症反应。另有研究表明, 功能失调/促炎的高密度脂蛋白 (dysfunctional/proinflammatory HDL, piHDL) 可以诱导 PPAR $\gamma$  和 Nrf2 表达, 使暴露于 piHDL 的巨噬细胞大量表达 CD36 蛋白并同时激活 MAPK ERK 和 NF- $\kappa$ B 信号通路<sup>[40]</sup>, 以致形成泡沫细胞。此外, 酶修饰低密度脂蛋白 (enzymatically modified LDL, e-LDL) 诱导 CD36 及 ABCA1 表达, 并显著提高 IL-8 和巨噬细胞炎性蛋白-1 $\beta$ /趋化因子 (MIP-1 $\beta$ /CCL4) 的分泌, 同时激活 p38 MAPK 信号通路引发严重的炎症反应<sup>[41]</sup>。CD36 可以和多种修饰脂蛋白作用, 导致脂代谢紊乱和炎症反应并诱发心血管疾病<sup>[37-40]</sup>。

### 3.3 CD36与FAK信号通路

黏附斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK) 是一种胞质非受体酪氨酸激酶, N 端 FERM (F for 4.1 protein, E for ezrin, R for radixin and M for moesin) 区域是核心功能域, 同时, 它也是整合素信号通路里一个重要的调节因子, 与细胞迁移、黏附和侵袭有关。1992年, 首次发现 FAK 相关蛋白 Src 家族激酶 (如 Lyn、Fyn)<sup>[42]</sup>, 其是 CD36 与 FAK 连接的中间分子, 构成 CD36/Lyn/FAK 或 CD36/Fyn/FAK 信号通路。当巨噬细胞受到外界刺激时 (如 ox-LDL), CD36 会诱导信号级联, 导致特异性 Src 激酶 (例如 Lyn 或 Fyn) 的活化, 并激活 FAK<sup>[43]</sup>。CD36/FAK 信号通路的激活进一步促进了泡沫细胞的形成与扩增, 同时活化后的 FAK 还会进一步激活肌动蛋白相关蛋白 2/3 (Arp2/3) 复合物, 影响肌动蛋白聚合, 抑制巨噬细胞迁移至区域淋巴结, 内膜中的泡沫细

胞被捕获, 导致炎症及血管损伤的形成<sup>[44-45]</sup>。

### 3.4 CD36与mTOR信号通路

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 是非典型性 Ser/Thr 激酶蛋白, 属 PIKK (phosphatidylinositol kinase-related kinase) 超家族, 在调控细胞增殖过程中发挥核心作用。mTOR 形成两种不同的功能复合物, mTORC1 和 mTORC2。其中 mTORC1 对特异性抑制剂 rapamycin 敏感, 而 mTORC2 不敏感。一旦受到营养或炎症因子信号刺激, mTORC1 就会活化下游核糖体蛋白 S6 激酶 (ribosomal protein S6 kinase, S6Ks)、真核翻译起始因子 4E 结合蛋白 (eukaryotic initiation factor 4E-binding proteins, 4E-BPs)、真核起始因子 4E (eukaryotic initiation factor 4E, eIF4E), 引发信号级联反应, 发挥功能。液体果糖补充剂 (LFS) 喂食小鼠后, 可以观察到肝脏中 CD36、PPAR $\gamma$  表达及肝脏胆固醇生物合成增加, 且伴随着 LFS 诱导的肝脏 mTOR 磷酸化, 最终导致肝脏胰岛素信号转导缺陷和全身胰岛素敏感性降低<sup>[46]</sup>。软脂酸 (palmitic acid, PA) 处理人肝癌细胞及小鼠肝脏组织可以激活 mTOR 信号通路及提高 CD36 翻译效率, 最终引起脂质蓄积<sup>[47]</sup>。炎症应激可以通过激活 mTOR 信号通路提高肝脏 CD36 的翻译效率<sup>[48]</sup>; 相反, mTORC1 特异性抑制剂雷帕霉素可以抑制肝脏 CD36 的翻译效率, 减轻脂肪肝<sup>[49]</sup>。这些结果揭示了 CD36 和 mTOR 信号通路在脂质代谢中的作用。

### 3.5 CD36与AMPK通路

AMP-活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 是一种高度保守的细胞内能量状态的主要传感器。脂肪酸 (fatty acid, FA) 能通过 CD36 激活肝激酶 B1 (liver kinase B1, LKB1) 介导 AMPK 磷酸化。继而, 使 CD36 参与 Fyn/LKB1/AMPK 通路, 并

与这些蛋白形成复合物来行使功能。如图 2 所示, 在低量外源 FA 作用下, 该复合物通过 Fyn 阻止 LKB1 与 AMPK 接触, 抑制 AMPK 活化, 从而使 AMPK 保持静息状态。随着外源性 FA 增加, 与 CD36 结合的 FA 解离 Fyn, 空间上削弱其对 LKB1 的接近从而解除这种抑制并使 LKB1 磷酸化, 随后 LKB1 被从细胞核募集到细胞质并富集活化 AMPK<sup>[50]</sup>, 从而影响 FA 的摄取与氧化。随后, 活化的 AMPK 会募集更多的 CD36 在膜上定位<sup>[51-52]</sup>, 最终导致脂质积累。

## 4 小结与展望

综上所述, CD36 的胞外结构域含有多个结合位点, 可以与多种配体相结合, 这也决定了其功能的多样性。CD36 偶联的信号通路参与炎症反应和脂质代谢的机制归纳于图 3。CD36 辅助 TLR4 以 MyD88 依赖性途径激活 NF- $\kappa$ B, 使机体产生炎症反应; 当细胞受到外界刺激时 (如各类修饰脂蛋白), CD36 会诱导信号级联, 造成 CD36/p38 MAPK、CD36/ERK MAPK 等信号通路被激活, 最终引起脂代谢紊乱、炎症反应并诱发心血管疾病; CD36 还可以激活 mTOR、AMPK 信号通路, 证实了其在能量代谢及脂质累积中发挥重要作用。

CD36 的功能研究主要集中在哺乳动物病原体识别和防御、外源脂肪酸的摄取和脂代谢等。近年的研究表明, 除了“清道夫”和膜转运器功能外, CD36 作为受体介导长链脂肪酸信号促进细胞内酯化作用可能更为重要, 它可以通过提高细胞内酯化效率, 而不是通过强化转运作用来加强细胞外脂肪酸的摄取。CD36 可能通过诱发偶联的细胞信号转导过程, 促进脂肪酸的酯化, 但具体分子机制还不清楚。此外, CD36 参与调控的代谢紊乱相关疾病

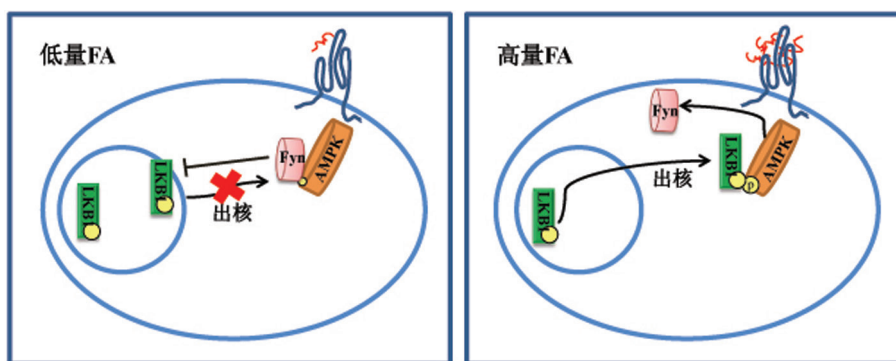


图2 脂肪酸对CD36-Fyn-LKB1-AMPK复合物的作用

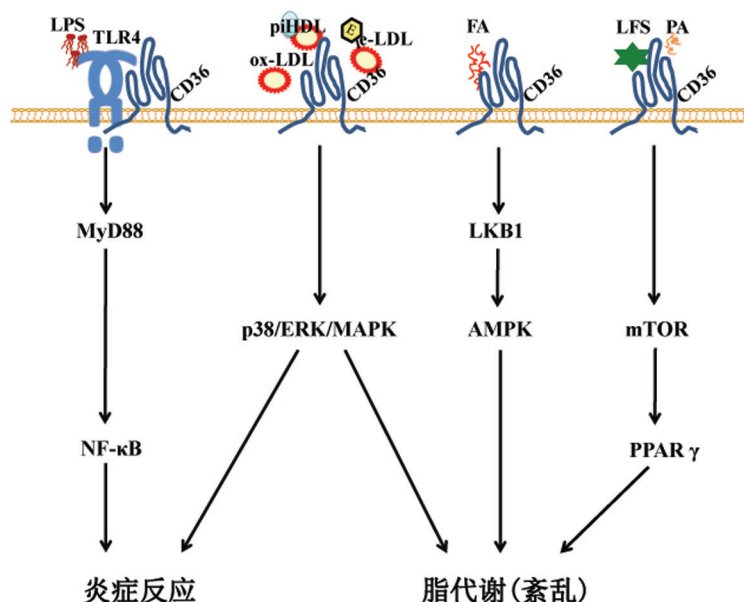


图3 CD36在炎症反应和脂质代谢中发挥作用

常伴随着严重的炎症反应,二者之间相互作用分子机制还未被完全揭示。是否可以通过抗炎治疗改善机体代谢状态,或控制异常的脂质内化反过来减轻慢性炎症反应,从而防治代谢综合征,尚需进一步研究。当然,CD36表达阈值的问题也是值得重点探索的方向。

#### [参 考 文 献]

- [1] Neculai D, Schwake M, Ravichandran M, et al. Structure of LIMP-2 provides functional insights with implications for SR-BI and CD36. *Nature*, 2013, 504: 172-6
- [2] Płociennikowska A, Hromada-Judycka A, Borzęcka K, et al. Co-operation of TLR4 and raft proteins in LPS-induced pro-inflammatory signaling. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72: 557-81
- [3] Goldstein JL, Ho YK, Basu SK, et al. Binding site on macrophages that mediates uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1979, 76: 333-7
- [4] Krieger M. The other side of scavenger receptors: pattern recognition for host defense. *Curr Opin Lipidol*, 1997, 8: 275-80
- [5] Zani IA, Stephen SL, Mughal NA, et al. Scavenger receptor structure and function in health and disease. *Cells*, 2015, 4: 178-201
- [6] Prabhudas M, Bowdish D, Drickamer K, et al. Standardizing scavenger receptor nomenclature. *J Immunol*, 2014, 192: 1997-2006
- [7] PrabhuDas MR, Baldwin CL, Bollyky PL, et al. A consensus definitive classification of scavenger receptors and their roles in health and disease. *J Immunol*, 2017, 198: 3775-89
- [8] Hoosdally SJ, Andress EJ, Wooding C, et al. The human scavenger receptor CD36: glycosylation status and its role in trafficking and function. *J Biol Chem*, 2009, 284: 16277-88
- [9] Luiken JJ, Chanda D, Nabben M, et al. Post-translational modifications of CD36 (SR-B2): implications for regulation of myocellular fatty acid uptake. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862: 2253-8
- [10] Armesilla AL, Vega MA. Structural organization of the gene for human CD36 glycoprotein. *J Biol Chem*, 1994, 269: 18985-91
- [11] Yang X, Okamura DM, Lu X, et al. CD36 in chronic kidney disease: novel insights and therapeutic opportunities. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13: 769-81
- [12] Cao D, Luo J, Chen D, et al. CD36 regulates lipopolysaccharide-induced signaling pathways and mediates the internalization of *Escherichia coli* in cooperation with TLR4 in goat mammary gland epithelial cells. *Sci Rep*, 2016, 6: 23132
- [13] Yang H, Li Q, Wang C, et al. Cytotoxic necrotizing factor 1 downregulates CD36 transcription in macrophages to induce inflammation during acute urinary tract infections. *Front Immunol*, 2018, 9: 1987
- [14] Yazgan B, Sozen E, Karademir B, et al. CD36 expression in peripheral blood mononuclear cells reflects the onset of atherosclerosis. *Biofactors*, 2018, 44: 588-96
- [15] Du X, Jiang S, Zeng X, et al. Air pollution is associated with the development of atherosclerosis via the cooperation of CD36 and NLRP3 inflammasome in ApoE<sup>-/-</sup> mice. *Toxicol Lett*, 2018, 290: 123-32
- [16] Guillou A, Troha K, Wang H, et al. The *Drosophila* CD36 homologue croquemort is required to maintain immune and gut homeostasis during development and aging. *PLoS*

- Pathog, 2016, 12: e1005961
- [17] Zhai Z, Huang X, Yin Y. Beyond immunity: the Imd pathway as a coordinator of host defense, organismal physiology and behavior. *Dev Comp Immunol*, 2018, 83: 51-9
- [18] Wang S, Deng S, Cao Y, et al. Overexpression of Toll-like receptor 4 contributes to phagocytosis of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium via phosphoinositide 3-kinase signaling in sheep. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49: 662-77
- [19] Dehn S, Thorp EB. Myeloid receptor CD36 is required for early phagocytosis of myocardial infarcts and induction of Nr4a1-dependent mechanisms of cardiac repair. *FASEB J*, 2018, 32: 254-64
- [20] Feng L, Gu C, Li Y, et al. High glucose promotes CD36 expression by upregulating peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  levels to exacerbate lipid deposition in renal tubular cells. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 1414070
- [21] Chistiakov DA, Bobryshev YV, Orekhov AN. Macrophage-mediated cholesterol handling in atherosclerosis. *J Cell Mol Med*, 2016, 20: 17-28
- [22] Chen DD, Hui LL, Zhang XC, et al. NEAT1 contributes to ox-LDL-induced inflammation and oxidative stress in macrophages through inhibiting miR-128. *J Cell Biochem*, 2019, 120: 2493-501
- [23] Liu J, Huang GQ, Ke ZP. Silence of long intergenic noncoding RNA HOTAIR ameliorates oxidative stress and inflammation response in ox-LDL-treated human macrophages by upregulating miR-330-5p. *J Cell Physiol*, 2019, 234: 5134-42
- [24] Choromańska B, Myśliwiec P, Choromańska K, et al. The role of CD36 receptor in the pathogenesis of atherosclerosis. *Adv Clin Exp Med*, 2017, 26: 717-22
- [25] Wang C, Xu W, Liang M, et al. CTRP13 inhibits atherosclerosis via autophagy-dependent degradation of CD36. *FASEB J*, 2019, 33: 2290-300
- [26] Tang Y, Wu H, Shao B, et al. Celastrols inhibit atherosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup> mice and promote autophagy flow. *J Ethnopharmacol*, 2018, 215: 74-82
- [27] Grimaldi PA, Knobel SM, Whitesell RR. Induction of aP2 gene expression by nonmetabolized long-chain fatty acids. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89: 10930-4
- [28] Laugerette F, Passillydegrace P, Patris B, et al. CD36 involvement in orosensory detection of dietary lipids, spontaneous fat preference, and digestive secretions. *J Clin Invest*, 2005, 115: 3177-84
- [29] Douglas Braymer H, Zachary H, Schreiber AL, et al. Lingual CD36 and nutritional status differentially regulate fat preference in obesity-prone and obesity-resistant rats. *Physiol Behav*, 2017, 174: 120-7
- [30] Hua W, Huang HZ, Tan LT, et al. CD36 mediated fatty acid-induced podocyte apoptosis via oxidative stress. *PLoS One*, 2015, 10: e0127507
- [31] Glatz JF, Luiken JJ. From fat to FAT (CD36/SR-B2): understanding the regulation of cellular fatty acid uptake. *Biochimie*, 2017, 136: 21-6
- [32] Jay AG, Hamilton JA. The enigmatic membrane fatty acid transporter CD36: new insights into fatty acid binding and their effects on uptake of oxidized LDL. *PLEFA*, 2018, 138: 64-70
- [33] Oh DS, Lee HK. Autophagy protein ATG5 regulates CD36 expression and anti-tumor MHC class II antigen presentation in dendritic cells. *Autophagy*, 2019, 22: 1-16
- [34] Li Y, Yang P, Zhao L, et al. CD36 plays a negative role in the regulation of lipophagy in hepatocytes through an AMPK-dependent pathway. *J Lipid Res*, 2019, 60: 844-55
- [35] Liu J, Yang P, Zuo G, et al. Long-chain fatty acid activates hepatocytes through CD36 mediated oxidative stress. *Lipids Health Dis*, 2018, 17: 153
- [36] Medzhitov R, Preston-Hurlburt PP, Janeway CA JR. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature*, 1997, 388: 394-7
- [37] Yang M, Kholmukhamedov A, Schulte ML, et al. Platelet CD36 signaling through ERK5 promotes caspase-dependent procoagulant activity and fibrin deposition *in vivo*. *Blood Adv*, 2018, 2: 2848-61
- [38] Yang M, Cooley BC, Li W, et al. Platelet CD36 promotes thrombosis by activating redox sensor ERK5 in hyperlipidemic conditions. *Blood*, 2017, 129: 2917-27
- [39] Wang J, Feng MJ, Zhang R, et al. C-reactive protein/oxidized low density lipoprotein/ $\beta$ 2-glycoprotein I complexes induce lipid accumulation and inflammatory reaction in macrophages via p38/mitogen-activated protein kinase and nuclear factor- $\kappa$ B signaling pathways. *Mol Med Rep*, 2016, 14: 3490-8
- [40] Sini S, Deepa D, Harikrishnan S, et al. High-density lipoprotein from subjects with coronary artery disease promotes macrophage foam cell formation: role of scavenger receptor CD36 and ERK/MAPK signaling. *Mol Cell Biochem*, 2017, 427: 23-34
- [41] Cheng F, Twardowski L, Fehr S, et al. Selective p38 $\alpha$  MAP kinase/MAPK14 inhibition in enzymatically modified LDL-stimulated human monocytes: implications for atherosclerosis. *FASEB J*, 2017, 31: 674-86
- [42] Schaller MD, Borgman CA, Cobb BS, et al. pp125FAK a structurally distinctive protein-tyrosine kinase associated with focal adhesions. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89: 5192-6
- [43] Kong DB, Chen F, Sima N. Focal adhesion kinases crucially regulate TGF  $\beta$ -induced migration and invasion of bladder cancer cells via Src kinase and E-cadherin. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 1783-92
- [44] Xu S, Li L, Yan J, et al. CML/CD36 accelerates atherosclerotic progression via inhibiting foam cell migration. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97: 1020-31
- [45] Nimgulkar C, Ghosh S, Sankar AB, et al. Combination of spices and herbal extract restores macrophage foam cell migration and abrogates the athero-inflammatory signalling cascade of atherogenesis. *Vascul Pharmacol*, 2015, 72: 53-63
- [46] Zhao L, Zhang C, Luo X, et al. CD36 palmitoylation disrupts free fatty acid metabolism and promotes tissue inflammation in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*, 2018, 69: 705-17

- [47] 王川. 高脂及炎症状态激活mTOR信号通路导致肝脏CD36翻译效率升高[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2014
- [48] Wang C, Hu L, Zhao L, et al. Inflammatory stress increases hepatic CD36 translational efficiency via activation of the mTOR signalling pathway. *PLoS One*, 2014, 9: e103071
- [49] Wang C, Yan Y, Hu L, et al. Rapamycin-mediated CD36 translational suppression contributes to alleviation of hepatic steatosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 447: 57-63
- [50] Samovski D, Sun J, Pietka T, et al. Regulation of AMPK activation by CD36 links fatty acid uptake to  $\beta$ -oxidation. *Diabetes*, 2015, 64: 353-9
- [51] Zhao L, Zhang C, Luo X, et al. CD36 palmitoylation disrupts free fatty acid metabolism and promotes tissue inflammation in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*, 2018, 69: 705-17
- [52] Choi YJ, Lee KY, Jung SH, et al. Activation of AMPK by berberine induces hepatic lipid accumulation by upregulation of fatty acid translocase CD36 in mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2017, 316: 74-82