

C-激酶在跨膜信息传递中的作用

乐 志 培

(浙江嘉兴教育学院)

提 要

C-激酶 (PKC) 在跨膜信息传递中具有重要作用,其作用过程与 A-激酶、G-激酶、 $\text{Ca}^{2+} \cdot \text{CaM}$ 蛋白激酶相互区别而又紧密联系。C-激酶系通过催化多种蛋白特别是胰岛素受体、生长因子受体、钙调蛋白等生理活性蛋白的 Ser/Thr 残基磷酸化,以调节细胞代谢、分化、生长、增殖乃至癌变。

C-激酶(蛋白激酶 C) 是一种广布于真核细胞特别是哺乳类动物细胞中的一种丝氨酸蛋白激酶,催化底物蛋白 Ser/Thr 残基磷酸化。它能在膜磷脂(特别是磷脂酰丝氨酸)存在和生理 Ca^{2+} 浓度下被甘油二酯 (DG) 激活。其活化既不依赖于环核苷酸 (cAMP、cGMP) 也不依赖钙调蛋白 (CaM), 是一种不同于 A-激酶 (依赖 cAMP 的蛋白激酶) G-激酶 (依赖 cGMP 的蛋白激酶) 和 $\text{Ca}^{2+} \cdot \text{CaM}$ 蛋白激酶 (依赖 Ca^{2+} 和钙调蛋白的蛋白激酶) 的新蛋白激酶。

现已证实, α -受体及 M-受体激动剂、激素通过增强磷脂酰肌醇代谢周转率,加速磷脂酰肌醇-4、5-二磷酸 (PIP_2) 的分解,产生两个重要的第二信使甘油二酯 (DG) 和三磷酸肌醇 (IP_3), DG 是 C-激酶的激活剂,激活 C-激酶,催化多种底物蛋白磷酸化,特别是 C-激酶能催化细胞膜钙离子通道蛋白磷酸化,促使 Ca^{2+} 流入胞内,提高胞浆 Ca^{2+} 浓度而激活多种生理过程。另外 C-激酶还能催化胰岛素受体、生长因子 (EGF) 受体、钙调蛋白等多种重要生理活性蛋白 Ser/Thr 残基磷酸化,影响细胞内生物信息的传递,在调节细胞代谢、分化、生长、增殖乃至癌变具有十分重要的作用。

一、C-激酶在跨膜信息传递途径中的位置及与其他蛋白激酶的关系

1955 年 Hokin 发现: α -肾上腺素受体激动剂,乙酰胆碱受体激活剂,植物凝集素、生长因子等许多生理活性物质均能加速多种细胞膜磷脂周转率,其后人们进一步证实膜受体受到刺激后,磷脂酰肌醇的周转率大大提高^[1]。近年来有学者报道:增加细胞膜磷脂周转率的胞外信号还有胰酶分泌素,韩蛙皮素 (Bombesin), P-物质,舒缓激肽、葡萄糖、抗原、fMet-Leu-Phe, 酵母聚糖、TSH、ADP、凝血酶、胶原蛋白、PAF 等^[2]。现已证实:“磷脂酰肌醇效应”与 C-激酶和 G-激酶的激活有密切关系。能使 cGMP 升高的乙酰胆碱,儿茶酚胺、肽激素 (血管收缩剂) 等作用于乙酰胆碱 (M) 受体和儿茶酚胺 (α) 受体均能使膜上磷脂酰肌醇-4、5-二磷酸 (PIP_2) 水解产生第二信使甘油二酯 (DG) 和三磷酸肌醇 (IP_3)。DG 在磷脂酰丝氨酸 (PS) 及 Ca^{2+} 配合下活化 C-激酶^[3]。同时 DG 在 α -脂肪酸水解酶或 PIP_2 在磷脂酶 A_2 作用下产生花生四烯酸,后者经脂加氧酶形成二个重要的前列腺素过氧化物 PGG_2 、 PGH_2 (PGE_2)。它们均能激活鸟苷酸环化酶 (GC) 使 cGMP 升高^[4,5]。cGMP 通过激活多种酶及

G-激酶以及自身分解效应而发挥生理效应^[4]。关于“磷脂酰肌醇效应”与C-激酶激活的关系, L. Marx 曾作详细评述指出: 激素、神经递质与受体(α 、M)作用的原发过程是“磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(PIP_2)的水解”而这一过程与腺苷酸环化酶系统密切相关^[6]。近年研究表明: 所有含氮激素、神经递质与膜激素受体(α 、 β 、M)作用时均与腺苷酸环化酶系统相偶联。已证明: 腺苷酸环化酶系统(AC)是由调节亚基(R, 即激素受体), GTP 调节蛋白(G 蛋白)和催化亚基(C)组成。R 又分为激活性激素受体(R_s)即 β 受体和抑制性激素受体(R_i)即 α 、M受体。G 蛋白分为激活性 G-蛋白(G_s)和抑制性 G-蛋白(G_i), G_s 和 G_i 均含有三个亚基(α 、 β 、 γ), 其中两个亚基(β 、 γ)相同, 但 α -亚基则不同($G_s\alpha$ 、 $G_i\alpha$), 当肾上腺素能 β 受体激动剂(H)与 R_s (β -受体)结合, 激素受体复合物($H \cdot R_s$)与 G_s 作用, 后者释放 $G_s\alpha$ 激活 AC 的催化亚基(C^*)催化 $\text{ATP} \rightarrow \text{cAMP}$, 使 cAMP 升高, 激活依赖 cAMP 的蛋白激酶(A-激酶)。而乙

酰胆碱受体激动剂与 R_i (α 、M)受体结合则导致 $H \cdot R_i$ 与 G_i 作用释放出 $G_i\alpha$, $G_i\alpha$ 在抑制 AC 的催化亚基(C)的同时还能激活磷脂酶 C, 后者催化 PIP_2 分解产生 DG 和 IP_3 。DG 直接激活细胞膜上的 C-激酶, 活化的 C-激酶能催化多种蛋白如核蛋白, 受体蛋白、酶和其他种类蛋白磷酸化^[2]。

有人指出: 人血小板中一种与 5-羟色胺释放有关的 40K 蛋白可能是 C-激酶的内源性底物^[7]。重要的是 C-激酶能催化膜蛋白钙离子通道磷酸化, 改变膜通透性, 开放 Ca^{2+} 通道, 使 Ca^{2+} 进入细胞内^[5]。据 Kimus 报道, C-激酶还能催化肌浆网蛋白磷酸化, 引起 Ca^{2+} -ATP 激活性增加, 加速 Ca^{2+} 的转运。与 A-激酶不同, C-激酶提高 Ca^{2+} -ATP 酶活性不是通过磷酸受纳蛋白, 而是通过激活磷酸化酶 b 激酶而发挥作用^[8]。另一信使 IP_3 是细胞内肌浆网 Ca^{2+} 释放的信号, 促使肌浆网释放 Ca^{2+} , 由于细胞外 Ca^{2+} 的输入和肌浆网内 Ca^{2+} 的释放使胞浆 Ca^{2+} 浓度增加, 当胞浆 $[\text{Ca}^{2+}]$ 升高到 10^{-5}mol/L 时, Ca^{2+} 与 CaM 结

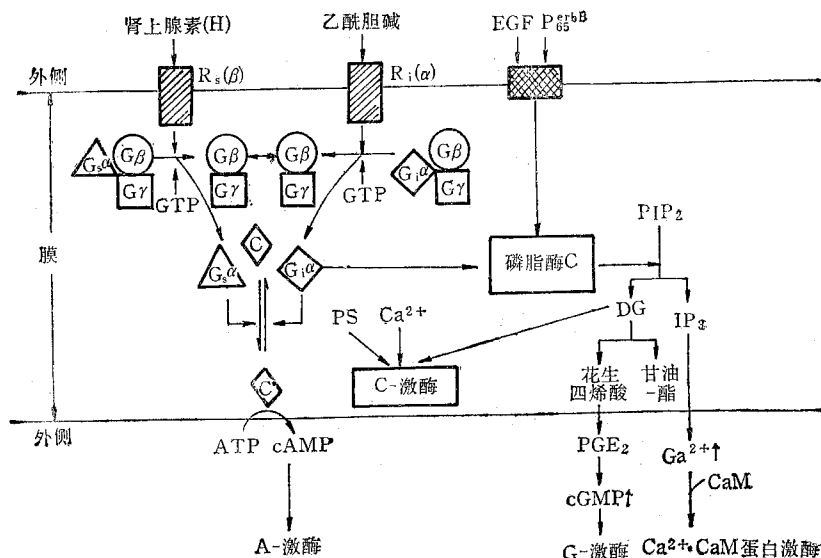


图1 几种蛋白激酶激活途径及相互关系图解

$R_s(\beta)$: 肾上腺素能受体(β); $R_i(\alpha)$: 乙酰胆碱能受体(α); G_s : 激活性 GTP 蛋白, 含三个亚基($G_s\alpha$ 、 $G_s\beta$ 、 $G_s\gamma$); G_i : 抑制性 GTP 蛋白, 含三个亚基($G_i\alpha$ 、 $G_i\beta$ 、 $G_i\gamma$); C: 腺苷酸环化酶催化亚基(C^* : 激活的催化亚基); PIP_2 : 磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸; IP_3 : 三磷酸肌醇; DG: 甘油二酯; PGE_2 : 前列腺素过氧化物; cAMP: 环腺苷-磷酸; cGMP: 环鸟苷-磷酸; CaM: 钙调蛋白; PS: 磷脂酰丝氨酸; EGF: 生长因子; P65^{cB} : 癌蛋白

合激活 $\text{Ca}^{2+} \cdot \text{CaM}$ 蛋白激酶 (发现至少有四种)。值得指出的是不仅激素与 α 、M 受体结合原发作用是膜磷脂代谢(磷脂酰肌醇分解)效应,而且 β 肾上腺素受体激动剂与 β 受体结合激活腺苷酸环化酶 (AC) 的原发过程也与膜磷脂代谢有关^[4,9]。

有资料证实不仅 C-激酶与 G-激酶的激活有一段共同途径,而且 A-激酶, $\text{Ca}^{2+} \cdot \text{CaM}$ 蛋白激酶以及某些生长因子 (EGF、PDGF), 癌蛋白 (P65^{erb-B}、P28^{v-sis}、P21^{ras}) 等在细胞内生物信息传递过程中彼此有密切的联系,且都与膜磷脂代谢有关。激素、生长因子、癌蛋白等分别与膜上相应受体作用,通过膜磷脂代谢影响第二、第三信使如: DG、IP₃、cAMP、cGMP、 Ca^{2+} 以及胰岛素化学介体等而发挥其生物学效应。现据资料将 C-激酶和其他几种蛋白激酶激活途径及相互关系总结于图 1^[1,3-6,9]。

二、C-激酶活化的机制

1981 年 Minauchi 等从鼠脑分离出 C-激酶,此激酶遍布于哺乳类动物各组织、器官,没有组织、器官特异性。各组织来源的 C-激酶性质相同,其分子量为 77000 (蔗糖密度梯度离心法)。C-激酶通常以钝化形式存在。在 Ca^{2+} 存在下(10 m mol/L 浓度), C-激酶与膜结合显

示出酶活性,膜磷脂与酶结合能提高酶活性。最有效的是磷脂酰丝氨酸 (PS)。DG 对 C-激酶的激活是必需的。甘油二酯 DG 具有第二信使作用,首先被 Nishizuka 及其同事发现。他们曾看到 DG 能大大增加 C-激酶对 Ca^{2+} 和 PS 的亲合力。使用可渗入细胞内的 DG 类似物如佛波醇酯 (TPA) 及其衍生物,引起各种细胞 C-激酶激活的研究获得 DG 具有第二信使功能的证据^[10]。DG 类似物研究证明: DG 的两个氧酯和 3-羟基对 C-激酶的激活是必需的。在静息的细胞膜上存在的 DG 不足以活化 C-激酶,只有在生物信息刺激下,胞外信使作用于膜相应受体通过 G-蛋白激活磷脂酶 C,分解 PIP₂ 产生大量的 DG 并迅速移至膜内侧才能引起 C-激酶活化。来自鼠脑胞浆 C-激酶在 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳中表明,分子量为 82 kD,不含亚基,在体外能自身磷酸化,等电点为 5.6。C-激酶分子有两个结构域,一为亲水区,含有催化位点。通常位于胞浆侧,表现出酶活性,另一个为疏水区,结合在膜上^[7]。在中性醇溶蛋白酶有限水解下, C-激酶分解为两个片断; A51K 片断在 PS, Ca^{2+} , DG 缺乏情况下具有催化活性,而剩余的片断含有完整的调节部分(即与佛波醇酯, DG 和磷脂结合部分)。在细胞培养和体外条件下研究表明: C-激酶能从胞浆转移到细胞膜上而活化。因

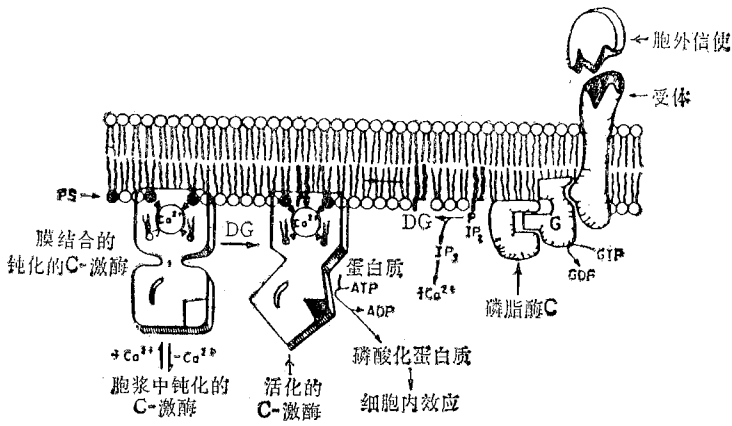


图2 C-激酶的激活机制图解

PS: 磷脂酰丝氨酸; G: GTP 调节蛋白;
DG: 甘油二酯; PIP₂: 磷脂酰肌醇 4、5 二磷酸;
IP₃: 三磷酸肌醇

此 C-激酶从胞浆转移到细胞膜上是生物信息传递的最重要事件。Farrar 曾发现白细胞介素-2 (IL-2) 与 IL-2 受体相互作用导致迅速而短暂地 C-激酶从胞质向细胞膜重新分布, 调节此过程的是 Ca^{2+} 。 Ca^{2+} 能促进 C-激酶结合到细胞膜而激活。实验证明: C-激酶与 PS、DG、 Ca^{2+} 作用形成复合物而活化, 其分子数目比为: C-激酶: PS: DG: Ca^{2+} = 1: 4: 1: 1 (C-激酶-4PS-DG- Ca^{2+})。C-激酶和 Ca^{2+} 与膜磷脂的亲水基(头部)作用, 四个 PS 分子形成一个膜表面结构并通过其羧基与 Ca^{2+} 结合。C-激酶结合到 PS 和 Ca^{2+} 的复合物是“原始的”钝化形式。DG 与 Ca^{2+} 可直接形成化学键, 增加 C-激酶-4PS- Ca^{2+} 复合物对 Ca^{2+} 的亲合力。可能 DG 通过三个化学键; 一个与 Ca^{2+} , 两个与 C-激酶作用导致 C-激酶变构而活化。佛波醇酯 (TPA) 能通过与 C-激酶形成类似的化学键而激活 C-激酶, 可能佛波醇酯能与 C-激酶形成较 DG 更多的化学键, 故对 C-激酶有更高亲和力。且由于佛波醇酯在体内难以分解代谢而能持久地激活 C-激酶。当跨膜信息减弱, DG 减少并从 C-激酶-4PS-DG- Ca^{2+} 复合物中解离出来, C-激酶或以“原始的”钝化状态继续结合在膜上, 或释放进入胞浆而失活。关于 C-激酶激活的机制 R. M. Bell 曾作模式图解^[10], 见图 2。

三、C-激酶催化胰岛素受体、钙调蛋白磷酸化及其生理意义

研究表明: C-激酶除能催化钙离子通道, 血小板 40kD 蛋白等多种膜蛋白或胞浆蛋白磷酸化发挥生理效应外, 特别是 C-激酶还能催化胰岛素受体、钙调蛋白磷酸化, 在细胞内生物信息传递中起重要调节作用。

众所周知, 胰岛素的生理效应是通过其与受体结合而实现的。胰岛素与受体 α -亚基结合, 通过变构, 激活受体 β -亚基蛋白激酶, 导致 β -亚基自身酪氨酸残基 (Tyr) 磷酸化。已磷酸化的受体 β -亚基具有酪氨酸蛋白激酶 (Tyr-PK) 活性, 能催化多种底物如组蛋白 H₂b、血

管紧张肽、糖酵解酶和糖异生酶^[11]以及 Fujita-Yamaguchi 指出的细胞微管蛋白酪氨酸残基磷酸化。除促进转录, 诱导蛋白质合成外, 还具有蛋白水解酶作用, 水解膜糖蛋白, 释放胰岛素化学介体(二个寡糖肽), 进入细胞内而发挥生理效应。所以, 胰岛素-受体-蛋白激酶是胰岛素信息跨膜传递体系。而胰岛素受体自身磷酸化 (Tyr) 则是胰岛素信息传递的扳机。现已证明: C-激酶能够催化胰岛素受体 β -亚基 Ser/Thr 残基磷酸化^[12-14], 降低胰岛素受体 β -亚基自身 (Tyr) 磷酸化, 反馈地抑制胰岛素受体酪氨酸蛋白激酶 (Tyr-PK) 活性并降低受体 α -亚基对胰岛素的亲和力, 缓冲外界生物信息过度刺激, 这可能是正常细胞生长调节的一种重要机制。

有趣的是: C-激酶还能催化钙调蛋白丝氨酸残基磷酸化^[13]。CaM 是细胞内一种重要的调节蛋白, 与 Ca^{2+} 结合后活化, 调节多种酶活性。特别是激活多种 Ca^{2+} ·CaM 蛋白激酶(至少有四种), 后者催化多种底物蛋白磷酸化而调节细胞代谢, CaM 还与 A-激酶的激活和抑制有密切关系。虽然 C-激酶催化 CaM 磷酸化的细节尚不清楚, 然而可以推测, 由于 CaM 丝氨酸残基磷酸化, 改变了 CaM 的结构和活性而影响 Ca^{2+} ·CaM 介导的细胞内多种生理过程包括 CaM 对胰岛素受体磷酸化的影响。值得注意的是; CaM 的一种抑制剂三氟甲苯吩噻嗪也是 C-激酶的强抑制剂^[7]。

特别有趣的是, C-激酶不仅能催化胰岛素受体和 CaM 的 Ser/Thr 磷酸化, 而且胰岛素受体和 CaM 之间还能相互磷酸化 (Tyr)。胰岛素受体能催化 CaM 的 Tyr 磷酸化, 而 CaM 也能诱导胰岛素受体 Tyr 磷酸化^[13]。实验证明: CaM 是胰岛素受体酪氨酸蛋白激酶的内源性底物。关于胰岛素受体催化 CaM 磷酸化的意义, 最近发现脊椎动物 CaM 的四个 Ca^{2+} 结合位点其中两个含有两个酪氨酸残基。可能由于胰岛素受体激酶催化磷酸拼入 CaM 的 Ca^{2+} 结合位点中的两个酪氨酸残基, 改变了 CaM 结合 Ca^{2+} 的性质和 CaM 所介导的细胞

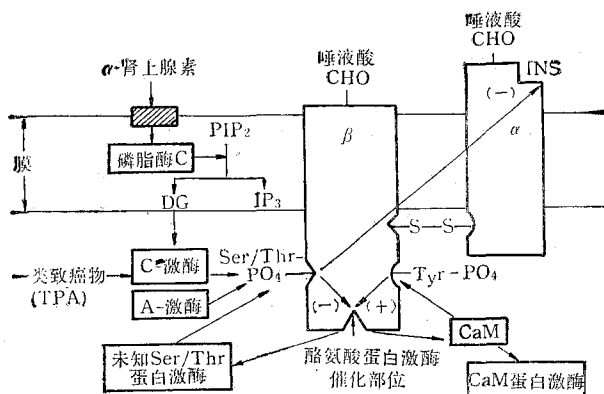


图3 C-激酶、CaM、胰岛素受体相互磷酸化作用图解
TPA: 佛波醇酯; IP₃: 三磷酸肌醇; INS: 胰岛素; DG: 甘油二酯;
CaM: 钙调蛋白; PIP₂: 磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸

内反应。因此胰岛素诱导的 CaM(Tyr) 磷酸化以及 C-激酶催化的 CaM (Ser) 磷酸化可能是调节细胞内 Ca²⁺ 的性质, 改变胞内酶对 CaM 和 Ca²⁺ 敏感的一种重要机制。重要的是尽管细胞质 Ca²⁺ 的总浓度未变但由于磷酸化的 CaM 性质改变, 影响细胞质内微区 Ca²⁺ 浓度改变, 将对细胞内多种生理过程发生影响^[13]。至于 CaM 促进胰岛素受体 (Tyr) 磷酸化的意义, 有证据表明: CaM 促进胰岛素受体 β-亚基 (Tyr) 磷酸化, 激活胰岛素受体酪氨酸蛋白激酶 (Tyr-PK)^[13]。

总之, C-激酶催化胰岛素受体, CaM(Ser/Thr) 磷酸化以及胰岛素受体和 CaM 之间相互磷酸化 (Tyr) 分别通过影响胰岛素受体 Tyr-PK 活性和 Ca²⁺ 调节的两个主要途径(即 CaM 和 C-激酶途径)来调节细胞代谢。C-激酶, 胰岛素受体和 CaM 三者关系如图3所示。深入研究三者间的蛋白磷酸化及其生理意义对于阐明整个含氮激素作用机理(包括第二信使作用机制), 生物信息在细胞内传递的相互关系, 揭示细胞代谢调节具有重要意义。

四、C-激酶催化表皮生长因子(EGF)受体磷酸化及其生物学意义

表皮生长因子(EGF)是多肽激素, 与膜上 EGF 受体结合激活受体 Tyr-PK 活性, 启

动, 维持与细胞生长, 增殖有关的一系列生化过程。

EGF 受体是 Mw 为170000—180000 的糖蛋白, 共有 1186 氨基酸 (AA), N-端 619 个 AA 位于质膜外侧为 EGF 结合区, C-端 542 个 AA 位于质膜内侧, 含有蛋白激酶活性区, 其间由 25 个疏水 AA 分隔, 位于质膜内为跨膜区。EGF 受体与 EGF 结合具有 Tyr-PK 作用, 能催化受体自身及外源底物蛋白如人工合成的鸡胚纤维母细胞中 Mw 为40000 或 43000 蛋白、A431 细胞中 80 kD、22 kD、34 kD 和 81 kD 蛋白以及许多肽类激素类似物 Tyr 磷酸化^[15-17]。Mroczowski 用高度纯化的 EGF 受体在 ATP 存在下, 使螺旋的 DNA 产生缺口或松弛形式^[18]。EGF 受体具有刺激细胞生长的作用, 因此 EGF 受体异常或过多, 失去细胞内正常生长调控机制而导致细胞过度增殖或癌变。实验证明, EGF 受体刺激细胞增殖的原发机制是由 EGF 介导的受体酪氨酸蛋白激酶 (Tyr-PK) 的激活。在细胞中 EGF 受体 Tyr-PK 活性受多种细胞生长调节机制调控。1986 年 C. S. King 等证明在 A 431 细胞中佛波醇酯及 DG 类似物通过激活 C-激酶, 催化 EGF 受体 654-苏氨酸 (654-Thr) 磷酸化, 已磷酸化的 EGF 受体降低对 EGF 亲和力和 EGF 受体的 Tyr-PK 活性^[19]。实验结果表

明; EGF 受体 (654-Thr) 磷酸化不仅能促进 EGF 受体酪氨酸残基磷酸解离, 而且能刺激 EGF 的释放。由于 EGF 与 EGF 受体结合使受体变构通过 G-蛋白而激活磷脂酶 C, 促进 PIP₂ 分解, 使 DG 增加, Ca²⁺ 内流激活 C-激酶^{[10][15]}, 活化的 C-激酶通过使 EGF 受体 654-Thr 磷酸化, 降低 EGF 受体自身磷酸化, 抑制其酪氨酸蛋白激酶活性, 从而反馈地抑制了 EGF 受体的促进细胞增殖的能力。可能正是由于 C-激酶这种反馈抑制作用才使得正常细胞中 EGF 受体不会导致细胞异常增生。

综上所述, 激素、生长因子、癌蛋白通过与相应受体结合, 激活 C-激酶, 调节代谢, 促进细胞增殖。同时 C-激酶也通过催化受体蛋白(如 EGF 受体, 胰岛素受体)磷酸化降低受体蛋白激酶 (Tyr-PK) 活性, 反馈地抑制胞外信息的过度刺激, 在细胞内生物信息传递, 细胞代谢的调节, 生长调控, 增殖以及癌变起重要作用。深入研究 C-激酶作用的分子机制, 对于揭开跨膜生物信息在细胞内传递的奥秘具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Minakuchi, R.: *Biochem. J.*, 1981, 89, 1651.
- [2] Takai, Y. et al.: *J. Cell Biochem.*, 1985, 29, 143.
- [3] 于秉治: 《生命的化学》, 1982, 2(6), 14.
- [4] 乐志培: 《生命的化学》, 1987, 7(2), 45.
- [5] Pfeilschifter, J. et al.: *Biochem. J.*, 1986, 234, 125.
- [6] Marx, J.: 《生命的化学》, 1985, 5(4), 8.
- [7] Corbin, J. D. et al.: *Hormone Action Part F, Protein Kinases*, Academic Press Inc, New York, 1983, 288.
- [8] Kimas, J.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1982, 96, 1378.
- [9] Martinn Jr, D. W. et al.: *Harper's Review of Biochemistry*, 18th edition Lange Medical Publication, 1981, 424.
- [10] Bell, R. M.: *Cell*, 1986, 45(5), 631.
- [11] Sale, E. M. et al.: *J. Cell Biochem.*, 1987, 33, 15.
- [12] Joost, H. G. et al.: *Biochem. J.*, 1986, 233, 677.
- [13] Graver, C. B. et al.: *J. Biol. Chem.*, 1986, 261(22), 10429.
- [14] 冯佑民等: 《生物化学与生物物理进展》, 1986, (6), 2.
- [15] Stoscheck, C. M. et al.: *J Cell Biochem*, 1986, 31, 135.
- [16] 陈主初: 《国外医学病理科学与临床分册》, 1986, (2), 69.
- [17] 王晓宁等: 《国外医学分子生物学分册》, 1985, 7(1), 1.
- [18] June: 《细胞生物学杂志》, 1985, 7(2), 62.
- [19] King, C. S. et al.: *J Biol Chem*, 1986, 261(22), 10073.

[本文于 1987 年 11 月 17 日收到]

(上接第 91 页)

- 110, 694.
- [2] Diana, M. L. et al.: *Biochem. Biophys. Acta.*, 1986, 879, 126.
- [3] Brewer, H. B. et al.: *J. Biol. Chem.*, 1974, 249, 4975.
- [4] Nestle, P. J. et al.: *Adv. Lipid Res.*, 1982, 19, 55.
- [5] Marcel, Y. L. et al.: *Biochem. Biophys. Acta*, 1979, 573, 175.
- [6] Kashyap, M. L. et al.: *J. Lipid Res.*, 1981, 22, 800.
- [7] Sharpe, C. R. et al.: *Nucleic Acid Res.*, 1984, 12, 3917.
- [8] Karathanasis, S. K. et al.: *Nature*, 1983, 304, 371.
- [9] Karathanasis, S. K. et al.: *J. Lipid Res.*, 1985, 26, 451.
- [10] Breslow, J. L. et al.: *Ann. Rev. Biochem.*, 1985, 54, 699.
- [11] Lou, C-C. et al.: *J. Mol. Biol.*, 1986, 187, 325.
- [12] Windmueller, H. G. et al.: *J. Lipid Res.*, 1973, 14, 215.
- [13] Herbet, P. N.: *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, McGraw-Hill, New York, 1982, 589.
- [14] Eisenberg, S. D. et al.: *Biochim. Biophys. Acta*, 1973, 326, 361.
- [15] Eisenberg, S. D. et al.: *J. Lipid Res.*, 1975, 16, 341.
- [16] Berman, M. et al.: *J. Lipid Res.*, 1978, 29, 38.
- [17] Jackson, R. L. et al.: *Biochemistry*, 1980, 19, 373.
- [18] Wang, Chisun et al.: *J. Clin. Invest.*, 1985, 75, 384.
- [19] Norum, R. A. et al.: *N. Engl. Med.*, 1982, 306, 1513.
- [20] Ginsberg, H. N. et al.: *J. Clin. Invest.*, 1986, 78, 1287.
- [21] Shelburne, F. et al.: *J. Clin. Invest.*, 1980, 65, 652.
- [22] Stocks, J. et al.: *The Lancet*, 1979, 667.
- [23] Breslow, J. L. et al.: *American Heart J.*, 1987, 113, 422.
- [24] Karathanasis, S. K. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1985, 82, 6374.
- [25] Protter, A. A. et al.: *DNA*, 1984, 3, 449.
- [26] Karathanasis, S. K. et al.: *Nature*, 1983, 301, 718.
- [27] Rees, A. et al.: *J. Clin. Invest.*, 1985, 76, 1090.
- [28] Henderson, H. E. et al.: *Hum. Genet.*, 1987, 75, 68.
- [29] Ferns, G. A. A. et al.: *The Lancet*, 1985, 11, 300.
- [30] Ferns, G. A. A. et al.: *Hum. Genet.*, 1986, 74, 302.

[本文于 1987 年 10 月 31 日收到]