

载脂蛋白 CIII 研究进展

彭 腾 刘秉文

(华西医科大学生物化学教研室,成都)

提 要

本文介绍了载脂蛋白 CIII (Apo CIII) 的性质、氨基酸组成和结构、代谢和功能以及基因定位和基因结构,并综述了近年来关于 ApoCIII 基因变异与高脂血症等疾病的关系。

一、ApoCIII 的性质

血浆脂质主要以乳糜微粒 (CM)、极低密度脂蛋白 (VLDL)、中间密度脂蛋白 (IDL)、低密度脂蛋白 (LDL) 和高密度脂蛋白 (HDL) 五大类脂蛋白形式转运并进行代谢,而载脂蛋白在其中发挥着重要作用。它们可作为脂代谢中关键酶的辅助因子以及脂蛋白与细胞受体结合的配体,促进脂质的代谢。ApoCIII 存在于各脂蛋白之中,为 CM、VLDL 和 HDL 的主要蛋白质成分之一。其中,占 VLDL 蛋白成分的 50%,占 HDL 蛋白成分的 2%。IDL 和 LDL 中也有少量存在^[1,2]。ApoCIII 是一种水溶性糖蛋白质,分子中含有半乳糖和半乳糖酰胺。它是由 79 个氨基酸组成的单条多肽链和糖分子结合构成的糖蛋白,分子量 8750^[3]。在 ApoCI、ApoCII 和 ApoCIII 家族中,ApoCIII 含量最丰富。人血浆中,其含量约为 12 mg/dl^[4]。在血浆中,根据 ApoCIII 分子中不含、含一分子或二分子唾液酸,又将其分为 ApoCIII-0、ApoCIII-1 和 ApoCIII-2 三种亚型。其中唾液酸以 0-糖苷键与第 74 位苏氨酸残基相连^[3]。在 6 mol/L 尿素存在下,等电聚焦测得 ApoCIII-0、ApoCIII-1 和 ApoCIII-2 的等电点分别为 5.1、4.9 和 4.8。在血浆中,ApoCIII-0、ApoCIII-1 和 ApoCIII-2 在 ApoCIII 中

分别占 14%、59% 和 27%。在不同的代谢情况下,三者的比例将发生不同改变^[3,5,6]。

二、ApoCIII 的氨基酸组成和结构

许多实验室对人 ApoCIII cDNA 顺序分析^[7-9]说明 ApoCIII 是以 N-末端带有由 20 个氨基酸组成的前肽形式被合成。大鼠肝和小肠 ApoCIII mRNA 无细胞系合成的 ApoCIII 也说明其 N-端带有 20 个氨基酸的前肽^[10]。该前肽随后被前肽酶水解。ApoCIII 前体便转变成血浆中成熟的 ApoCIII。在这点上,ApoCIII 不同于 ApoAI、ApoAII 和 ApoCII 等,它们是以前肽和蛋白原的形式被合成,然后逐步水解转变成血浆中的成熟蛋白形式^[7]。所合成的成熟 ApoCIII 的氨基酸排列顺序为: 'SEAED-ASLLS¹⁰ FMQGYMKHAT²⁰ KTAKDALSSV³⁰ QES QVAQQAR⁴⁰ GWVTDGFSSL⁵⁰ KDYWST-VKDK⁶⁰ FSEFWDLDP⁷⁰ VRPTS AVAA⁷⁹。这种以 ApoCIII cDNA 核苷酸顺序推出的成熟 ApoCIII 氨基酸顺序在 32—39 位氨基酸残基与早先蛋白质氨基酸顺序分析法所测得的结果略有差异^[3]。前者分别为 ³²ESQVAQQA³⁹,而后者为 ³²SQQVAAQ³⁹。Breslow 等^[10]倾向于认为由 ApoCIII cDNA 顺序推出的氨基酸顺序更为准确。但这两种结果谁是谁非还需进一步证明。

用 Chou-Fasman 分析法分析 ApoCIII 氨基酸顺序,推测在 1—39 位和 54—69 位氨基酸残基处可能有二个 α -螺旋;而在 39—42 和 72—75 位氨基酸残基可能为两个 β -转折;40—67 位氨基处可能形成一个两性 α -螺旋结构,为结合脂质的主要功能域。这个功能域由 11 个氨基酸组成的多肽段重复排列构成^[11],它在 ApoCIII 参与脂蛋白代谢中起重要作用。

三、ApoCIII 的代谢

Apo CIII 作为 ApoCs 家族的成员之一,与其它两个成员 ApoCI 和 ApoCII 一起参与富含甘油三酯 (TG) 脂蛋白的代谢。一般以同位素示踪法来观察研究 ApoCs 的合成和分解代谢以及在各脂蛋白间的交换情况。用同位素标记氨基酸灌注大鼠肝脏时,从肝灌注液中所分离得到的 VLDL 和 HDL 中含有标记的 ApoCs,提示 ApoCs 是在肝细胞合成,并存在于 VLDL 和或 HDL 的形式被分泌入血^[12]。许多研究证明,人体内 ApoCIII 主要在肝中合成,其次可少量在小肠合成^[13]。以 VLDL 形式进入血液的 ApoCs 的合成率为 100—400 mg/天,以 HDL 形式进入血液的 ApoCs 的合成率为 150—660 mg/天。

给预先注射了 ¹²⁵I-标记的 VLDL 的人体注射肝素,会诱发脂质大量水解。随着脂解,血浆 VLDL 大量下降而且标记 ApoCII 和 ApoCIII 转移到 HDL。6 小时后,当循环血中又有新生 VLDL 分泌时,ApoCII 和 ApoCIII 又重新回到 VLDL^[14]。大鼠体外实验,当 ¹²⁵I-VLDL 与富含肝素激活后脂蛋白脂酶 (LPL) 的血浆孵育时,VLDL 中 ApoCs 转移至 HDL 的量与 TG 的水解量呈正比。化学法分析揭示了当有 80% VLDL-TG 水解时,VLDL 中 ApoCs 的含量只有最初的 7%^[15]。由此可见,随着富含 TG 脂蛋白中 TG 含量的增减变化,ApoCs 在 VLDL 或 CM 与 HDL 之间来回转移,参与 TG 的水解过程。而 HDL 作为其贮存器,能使之再循环。也说明 HDL 在 TG 的代谢中有重要作用。ApoCs 在血浆中半

衰期为 10—18 小时,分解代谢率为 1.5—2.5g/天。尽管 ApoCs 降解部位不清楚,但从动力学模型分析,可以推测 ApoCs 是从 HDL 中被清除。由于 HDL 中 ApoAI 和 ApoAII 的半衰期为 5 天左右,而 ApoCs 的半衰期还不到 24 小时,所以认为 ApoCs 是独立于 ApoAI 和 ApoAII 被降解的,最后从尿液排出^[16]。

四、ApoCIII 的生理功能

从上述 ApoCIII 的代谢可见,当有新生 VLDL 或 CM 进入血液时,ApoCIII 从 HDL 转移至 CM 和 VLDL 的过程与对 CM-TG 和 VLDL-TG 水解的调节功能有关。而当 CM-TG 和 VLDL-TG 被大量水解时,ApoCIII 又转移回到 HDL 的过程与其调节富含 TG 脂蛋白清除的功能以及激活卵磷脂:胆固醇脂酰转移酶 (LCAT) 以调节胆固醇酯化的功能呈有机的联系。早期大量工作说明 ApoCIII 可抑制 LPL 对富含 TG 脂蛋白的水解^[17]。近年,Wang Chisun^[18] 对肝素激活后具有正常 LPL 活性的高甘油三酯血症 (HTG) 患者 LPL 活性与各种 ApoCs 相关关系的分析以及有关体外实验说明,LPL 活性与血浆 ApoCIII 含量呈负相关关系,主要是与 ApoCIII-2 呈负相关。ApoCIII-2 对部分纯化的牛小乳汁 LPL 活性抑制的动力学分析,说明 ApoCIII-2 是 LPL 的一种非竞争性抑制剂。其对 LPL 的抑制作用不能被 ApoCII 解除,增加 LPL 底物浓度也仅能部分解除其抑制作用,说明 ApoCIII-2 在 LPL 分子上有自己的结合位点。Wang Chisun 等除发现 ApoCIII 对 LPL 有抑制作用外,还发现 HTG 患者血浆 ApoE 和无脂血清中非 Apos 成分也有抑制 LPL 的作用。但这些实验现象还需进一步证明,并需进一步研究以确定其对 LPL 的直接生理调节作用。最近,Ginsberg 等报道了向有严重早熟冠状动脉粥样硬化病 (CAD) 的两姐妹^[19]体内注射 ¹²⁵I-VLDL 和 ¹³¹I-LDL,观察它们在体内的代谢情况,间接地说明 ApoCIII 在人体内也能抑制 LPL 对 VLDL 的水解作用^[20]。在

TG 脂蛋白的分解代谢受阻,从而形成 HTG^[22]。另外,文献报道 ApoCIII 在体外可抑制肝酯酶的活性,也可激活 LCAT。

五、ApoCIII 基因的定位和结构

七十年代主要是进行 ApoCIII 的结构、功能和代谢等方面的研究。八十年代初,开始了 ApoCIII 基因水平的研究。大量的研究已确定了 ApoCIII 基因在染色体上的位置及其基因结构。目前的研究工作主要集中于寻找其基因变异与代谢紊乱的关系。用 ApoCIII cDNA 克隆和体细胞杂交技术将 ApoCIII 基因定位于人染色体 11q13 区域附近,用同样的技术也将 ApoAI 和 ApoAIV 基因定位于同一染色体的同一区域。三个基因成串地排列在染色体的该区域(见图 1)^[23]。这三个基因结构的高度相似性提示它们可能来自同一祖先基因^[24]。无疑,由于这三种基因紧密连锁和结构上的相似,其表达产物在功能上也一定具有密切的联系。进一步作分子杂交实验和 DNA 顺序分析揭示了 ApoCIII 基因位于 ApoAI 基因 3'-末端下游 2.6 kb 处^[8],而 ApoAIV 基因位于 ApoAI 基因 3'-末端下游 12 kb 处。ApoCIII 基因的 3'-末端紧靠 ApoAI 基因的 3'-末端,包括其启动子在内的 5'-末端则远离 ApoAI 基因,因此这两个基因在 DNA 的两条不同的链上以“汇聚”形式进行转录^[27]。

用分子克隆和分子杂交技术以及 DNA 顺序分析,可从人肝 cDNA 文库中钩出全长 Apo CIII cDNA,并测定其核苷酸顺序。较多的报道认为 Apo CIII cDNA 由 507—556bp (碱

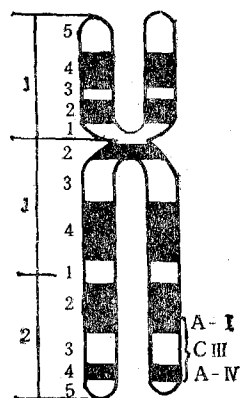


图1 ApoCIII 基因在11号染色体中的定位

和 ApoE 组成了其相应的残粒。这些残粒可与肝细胞表面 ApoE 受体结合并被摄取^[21]。体外实验证明人 VLDL-ApoE 可促进这种摄取作用,而 ApoCIII-1 则大大地抑制了肝的这种清除作用。这也可以解释为什么富含 ApoCIII 的 CM 和 VLDL 不易被肝 ApoE 受体清除,而当其被水解,大量 ApoCIII 转移至 HDL 后所形成的残粒则易被清除。由于 ApoCIII 的这两大功能使之在富含 TG 脂蛋白的代谢中起着重要作用。当血浆 ApoCIII 含量改变时,特别是 ApoCIII-2 比例增高时,便会引起富含

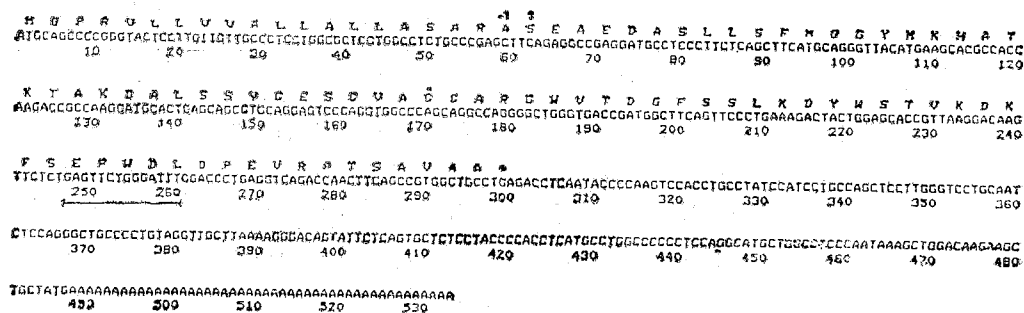


图2 人 ApoCIII cDNA 核苷酸顺序

```

10      20      30      40      50      60      70
CTGGCGGGAC AGCAGCGTGG ACTCAGTCTC CTAGGGATTI CCCAACTCTC CCGCCCGCTT GCTGCATCTG

80      90      100     110     120     130     140
GACACCTTGC CTCAGGCTCT CATCTCCACT GGTACGAGG TGACCTTTGC CCAGGCGCCT GGGTCTCTAG

150     160     170     180     190     200     210
TGCTGTCTGC CTTGGAGATG ATATAAAACA GGTGAGAACC CTCTGCTCTG TCTGCTCAGT TCAATCTCTG

220     230     240     250     260     270     280
AGGCAGCTGC TCCAGGTAAT GCCCTCTGGG GAGGGGAAAG AGGAGGGGAG GAGGATGAAG AGGGGCAAGA

290     300     310     320     330     340     350
GGAGCTCCCT GCCCAGGCCA GCCAGCAAGC CTGGAGAAGC ACTTGCTAGA GCTAAGGAAG CCTCGAGACT

360     370     380     390     400     410     420
GGACGGGTGC CCCCACACCC TCATCATAAC CTGAAGAACA TGGAGGCCCG GGAGGTGTCA CTYGCCCAAA

430     440     450     460     470     480     490
GCTACATAGG GGGTGGGGCT GGAAGTGGCT CCAAGTGAGC GTTCCCTCTT CATTTCTCAG GCTTAGGGCT

500     510     520     530     540     550     560
GGAGGAAGCC TTAGACAGCC CAGTCTTACC CCAGACAGGG AACTGAGGCT CTGGAAGAGG GCCAGAAATC

570     580     590     600     610     620     630
ACCCAAGAGC ACACAGAGAC TTGGCTGGAC TGGACGAGAG TCAGTCCAGA CCGCAGTGCT TTGATCTTCA

640     650     660     670     680     690     700
GTCTGGTGGG TTTTCTGCTC CATCCACACC ACCTCCTTTG GGCCTGGATC CCTGCGCGCT CACCAGTCCC

710     720     730     740     750     760     770
CCTTCTGAGA GCCCGTATGA GCAGGAGCCG GCCCTTACTC CTCTGGCAGC ACCCAGTCAA GGTTCATCTT

780     790     800     810     820     830     840
TAGGGGCGAC GCCACCTCCC CAGGGAGGGG TCCAGAGGCA TGGGGACCTG GGGTCCCTCT CACAGGACAC

850     860     878     885
TTCCTTGACG GAACAGAGGT GCC ATG CAG CCC CGG GTA CTC CTT GTT GTT GCT GCC CTC
MET Gln Pro Arg Val Leu Leu Val Val Ala Leu

908     920     940     950     960
CTG GCG CTC CTG GCG TCT GCG CGT AAGCACTTGG TGGGACTGGG GTGGGGGCGAG GGTGGAGGCA
Leu Ala Leu Leu Ala Ser Ala A

970     980     990     1000    1010    1020    1030
ACTTGGGGAT CCCAGTCCAA TGGGTGGTCA AGCAGGAGCC CCAGGGCTCG TCCAGAGGCC GATCCACCCG

1040    1050    1070    1085
ACTCAGCCCT GCTCTTCTCT CAG GA GCT TCA GAG GCG GAG GAT GCG TCC CTT CTC AGC
Arg Ala Ser Glu Ala Glu Asp Ala Ser Leu Leu Ser

1100    1115    1130
TTC ATG CAG GGC TAC ATG AAG CAC GCC ACC AAG ACC GGC AAG GAT GCA CTG AGC
Phe MET Gln Gly Tyr MET Lys His Ala Thr Lys Thr Ala Lys Asp Ala Leu Ser

1145    1160    1175    1185    1195    1205
AGC GTG CAG GAG TCC CAG GTG GCC CAG CAG GCC AG GTACACCC GCTGGGCTCC CTCCCATCC
Ser Val Gln Glu Ser Gln Val Ala Gln Gln Ala Ar

1215    1225    1235    1245    1255    1265    1275
CCCTGCGCAG CTGCTCTCAT TCCACACCCG CCGTGGCTTG GTGAGATCCC AACATGGAA TGGAGGTGCT

1285    1295    1305    1315    1325    1335    1345
CCAGCTTCCC CTGGGCTGTG GCTCTTCAGC CTCTCTTTTC CTCACAGGGC CTTTGTGAGG CTGCTGCGGC

1355    1365    1375    1385    1395    1405    1415
AGAGATGACA GAGTTGAGAC TGCAATTCCTC CCAGGTCCCT CCTTCTCCCG GGAGCAGTCC TAGGGCCCGC

1425    1435    1445    1455    1465    1475    1485
CCGTTTACG CCTCATTTCC ATTTTCCTTT CATTTCCTTT TCTTTCTCTT TCTATTCTTT TTCTTTCTTT

1495    1505    1515    1525    1535    1545    1555
TCTTTCTTTT TTCTTTCTTT TCTTTCTTTT TTCTTTCTTT TTCTTTCTTT TCTTTCTTTT TTCTTTCTTT

1565    1575    1585    1595    1605    1615    1625
TTCTTTCTTT TTCTTTCTTT TTCTTTCTTT TTCTTTCTTT TTCTTTCTTT TTCTTTCTTT TTCTTTCTTT

```

图3 人 ApoCIII 基因部分核苷酸顺序

基对)组成,其中包括编码 99 个氨基酸的 297 bp,一个终止密码 TGA 以及 3'-末端非编码区的 187 bp 和紧接着的一个 PolyA 尾^[7-9]。见图 2^[7]。

Protter 等^[25]用同样的技术从人肝基因文库中钓出全长 ApoCIII 基因并测定其核苷酸顺序。将 ApoCIII 基因核苷酸顺序和全长 ApoCIII cDNA 核苷酸顺序比较揭示 ApoCIII 基因由三个内含子和四个外显子组成。见图 3^[25]。

该基因有以下特征: ApoCIII cDNA 和基因核苷酸顺序从 193 位碱基开始重叠吻合。从 5'→3', 基因-103 和-89 位核苷酸处有两个潜在的“CAT”盒(CCCTCATCT 和 GGTC-

AGCAG);-28 位核苷酸处有一“TATA”盒; 5'-末端非翻译区被 620 bp 组成的第一个内含子分为两段,紧接着为编码信号肽的外显子,而该外显子又被 125 bp 组成的第二个内含子分隔开;随后为编码成熟 Apo CIII N-端 40 个氨基酸的外显子;间隔第三个内含子(由 1800 bp 组成)后,紧跟着第四个外显子,包括编码成熟 Apo CIII C-端 41—79 位的 39 个氨基酸的核苷酸顺序、终止密码 TGA 以及 3'-端非编码区和附随的 PolyA 尾。全长共 3325 bp。在其第三个内含子内和 Apo CIII 基因与 Apo AI 基因之间的区域内有“Alu”重复片段存在,其意义现还不清楚。

六、ApoCIII 基因变异与疾病的关系

业已证明的 ApoCIII 基因变异包括其限制性内切酶片段长度多态性 (RFLP) 改变和基因重排两种。Norum (1982 年)^[29]发现具有皮肤和肌腱黄素瘤、巩膜云翳和严重早熟 CAD 的两姐妹血浆 HDL 和 ApoAI 含量极低, ApoCIII 检测不出, LCAT 活力为正常的 40%, 而总胆固醇正常, TG 却降低。Karathanasis^[26]等对这两姐妹及其直系亲属的 ApoAI 基因 EcoRI、Hind-III、EcoR-I + Hind-III 和 BamH-I 等的 RFLP 进行分析, 发现均有改变。所以认为其 ApoAI 基因的改变不只是一个位点的改变而是多个位点或一个片段的变异。进一步用 ApoAI 探针作 Southern 杂交实验证明 ApoAI 基因第四个外显子中有 ApoCIII 基因插入。不难看出, 这两相邻基因的重排导致了血浆 ApoAI 和 ApoCIII 的缺乏。ApoAI 在逆转运细胞和组织中过多的胆固醇中起重要作用, 同时 ApoCIII 可抑制 LPL 活性, 并能抑制肝细胞对富含 TG 脂蛋白残粒的清除。所以, ApoCIII 的缺乏可导致富含 TG 脂蛋白加速分解, 从而增加 LDL 的生成率。并且, ApoCIII 的缺乏有利于富含 TG 脂蛋白残粒被肝脏和外周细胞摄取。这两种异常促进血管内皮细胞胆固醇和 TG 的堆积。正常情况下组织中过多的胆固醇可被 HDL 除去, 但该病人的 HDL 严重下降, 所以胆固醇在组织和动脉壁过多堆积诱发了早熟 CAD。由此可见, ApoCIII 的异常在动脉粥样硬化形成中起着不可忽略的作用。

Karathanasis 等^[8]证明了先前在 ApoAI 基因 3'-侧翼区域发现的 Sst-I 切点多态型改变, 实际上是 ApoCIII 基因 3'-端非编码区, 由 C-G → G-C 单个碱基倒位, 增加了一个 Sst-I 切点引起。对不同人种血脂正常人群 ApoCIII 基因 Sst-I RFLP 分布频率的分析, 发现不同种族的分布频率差异很大^[27,28], 这可能是选择压力所致。人们还对 ApoCIII 基因 Sst-I RFLP 改变与有关疾病的关系作了大量研究, 观察了

此 RFLP 改变与 III-、IV-和 V-高脂血症^[27,28]以及冠心病和心肌梗死^[29]等疾病的关系。尽管结论不完全一致, 但在某些种族如高加索人^[27]和南非人^[28]中, ApoCIII 基因 Sst-I RFLP 在上述病人中的发生频率比相应的正常组明显增高。进一步研究说明 ApoCIII 基因 Sst-I RFLP 改变既不影响其表达产物的组成和结构^[9], 也不影响其表达速率^[27]。因此, 这种改变最大的可能是自身基因异常或其它与之连锁的基因异常的遗传标志。Ferns^[30]等的研究发现同时具有 ApoAII 基因 RFLP 和 ApoCIII 基因 RFLP 的 HTG 患者血浆 TG 明显比只有一种基因型改变的 HTG 患者的 TG 增高。说明了两者的改变有协同作用, 加剧了 HTG 的形成。综上所述, ApoCIII 基因 Sst-I RFLP 不仅与 HTG 有关还与其它脂代谢紊乱有关, 而且, 多种基因的改变是相互影响的。由于 ApoCIII 基因 Sst-I 的 RFLP 并未引起其表达产物的质和量的改变, 所以 Henderson^[28]认为这种基因改变不可能与参与脂蛋白代谢的某一共同单基因的重大改变直接连锁。很可能是与表型有较小改变的基因变异直接连锁, 而后者再与引起各种脂蛋白代谢紊乱的某单基因重大改变有关, 促进其异常表达。因此, 对带有 RFLP 的病人的 ApoCIII 基因和无此改变的血脂正常者的 ApoCIII 基因的核苷酸顺序进行分析, 以找到直接引起脂蛋白代谢紊乱的某单基因及其与 ApoCIII 基因 Sst-I RFLP 之间的关系; 并观察高脂高糖膳食等环境因素对 ApoCIII 的两种基因型表达的影响以及血浆各种 Apo 的定性定量分析, 对了解 Apo 基因变异与脂蛋白代谢紊乱间的关系, 环境因素对遗传变异的影响以及各脂蛋白代谢异常引起 CAD 的机理都有启示作用。而且研究不同种族人群中 ApoAI/ApoCIII 基因 RFLP 与各型高脂血症和 CAD 的关系, 有利于早熟 CAD 诊断。

参 考 文 献

- [1] Nader, R. et al.: *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1986,

(下转第 97 页)

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】