

载脂蛋白 C 的功能

朱 赓 伯

(苏州医学院生化教研室)

血浆脂蛋白用有机溶剂去脂后剩下的蛋白质部分称为载脂蛋白或脱脂蛋白 (apolipoprotein apoLP)。它们是由 60—250 个氨基酸残基组成的多肽。目前已经发现的有五类, 共计 8 种载脂蛋白, 主要的有载脂蛋白 A (apoA)、载脂蛋白 B (apoB)、载脂蛋白 C (apoC)、载脂蛋白 D (apoD) 以及含精氨酸和谷氨酸的载脂蛋白 (ARP 或 apoE)。其中 apoA 和 apoC 又可分为若干亚类 apoA-I、apoA-II; apoC-I、apoC-II 和 apoC-III。

各种载脂蛋白不均一地分布于四种脂蛋白中, 高密度脂蛋白 (HDL) 中主要的载脂蛋白是 apoA-I 和 apoA-II; 低密度脂蛋白 (LDL) 中只有 apoB; apoC 主要存在于极低密度脂蛋白 (VLDL) 和乳糜微粒 (CM) 中。

载脂蛋白 C 的生化特性 apoC 存在着三种亚型, 现把它们的生化特性分述于下。

apoC-I 是 VLDL 的蛋白质部分, 经二乙胺乙基 (DEAE) 纤维素层析后从柱上洗脱下来的第 1 个峰中所含的蛋白质。故又称 apoVLDL, D₁₀。其分子量约 7000, 是由 57 个氨基酸残基组成的小肽。它的氨基酸排列顺序已经测知, 羧基末端为丝氨酸, 故又名 ApoLP-Ser。多肽的氨基和羧基末端部分均具有结合脂类的能力。

apoC-II 是继 apoC-I 之后在 DEAE 纤维素柱上洗脱下来的第 2 个峰中所含的蛋白质。它是由 78 个氨基酸残基组成的小肽, 羧基末端为谷氨酸。其分子量约为 10,000。分子中含有极少量的糖。它又名 apoVLDL, D₂ 或 ApoLP-Glu。apoC-II 是脂蛋白脂酶 (LPL) 的激动

剂^[1,2]。其肽链的羧基末端区与激活作用密切相关^[3]。

apoC-III 是糖蛋白, 根据其糖链中含唾液酸分子数 (0、1 或 2) 又分为 apoC-III₀、apoC-III₁ 及 apoC-III₂ 3 种。它们的蛋白质部分均相同, 是由 79 个氨基酸残基组成的多肽。分子量约为 8,700, 氨基酸的排列顺序已经测知, 其羧基末端为丙氨酸, 故又名 ApoLP-Ala。在分子结构中, 糖基连接在肽链第 74 位苏氨酸残基上, 肽链的羧基末端区与磷脂结合有关。

H₂N-丝…谷-缬-精-脯-苏-丝…丙-COOH

1 70 | 75

半乳糖-半乳糖胺-
(N-乙酰神经氨酸)

0, 1, 2,

载脂蛋白 C 的功能 许多研究指出: apoC-II 对激活 LPL 和彻底水解由长链脂肪酸所组成的甘油三酯 (TG) 是很重要的^[4,5]。实验证明, 当纯的 apoC-II 加入合成的 TG 乳剂中, 发现通过 LPL 释放的非酯化的脂肪酸 (NEFA) 比率增高几倍。也可以用 VLDL、HDL 或作为 apoC-II 供体所用的血清, 同样能促使 LPL 的活性升高。此外, apoC-II 还能激活磷脂酶 A₁ 的活性^[6]。

关于 apoC-II 激活 LPL 的机理, 迄今尚未搞清。目前比较有说服力的解释是认为 apoC-II 能降低 LPL 对 TG 的 K_m 值。Schrecker 和 Greten^[7] 指出, apoC-II 使肝素处理后的人血浆的 LPL 的 K_m 值降低 6 倍。Fielding^[8] 同样地在实验中观察到鼠心的 LPL 的 K_m 值降低 3 倍, 但其反应的最大速度未见改变。

Matsuoka 等人^[9]用遗传性缺乏 apoC-II 的患者血浆中分离的 VLDL, 结合进 apoC-II 后, 发现 K_m 值也是降低的。 K_m 值之所以降低, 可能是结合于脂蛋白接触面的酶量增加或者酶对 TG 的亲合力增加所致^[10]。

apoC-II 对 LPL 的激活作用, 如上所述主要是和它的肽链羧基末端区具有密切的关系^[3]。

apoC-I 的实验研究指出, 它是 LPL 的抑制剂^[4,5]。此外, apoC-I 是卵磷脂——胆固醇酰基转移酶 (LCAT) 的激活剂。当卵磷脂作为底物时, 它可使 LCAT 的活性增高 10 倍^[11]。由于 LCAT 同样可以被 HDL 上的 apoA-I 激活, 因此 apoC-I 对 LCAT 的激活作用有何生理意义, 目前还不太清楚。

apoC-III 是 apoC 中含量最多的一种, 它有 3 种异构体, apoC-III₀, apoC-III₁ 和 apoC-III₂。它们均是 LPL 的抑制剂^[4,12]。apoC-III 的抑制作用可能是由于它的肽链对 LPL 的底物颗粒的吸附作用, 从而阻碍酶与底物的结合所致。

载脂蛋白 C 在冠心病中的作用 LPL 在富含甘油三酯脂蛋白 (CM, VLDL) 代谢中的缺陷。可以引起血清中 TG 廓清率降低, 从而导致高甘油三酯血症。近年来, 有一些严重的高甘油三酯血症的病例报告, 这些患者具有正常水平的 LPL, 但是在他们的富含甘油三酯的脂蛋白上带有异常组分的 apoC。这种脂蛋白对 LPL 是一个拙劣的底物, 从而影响它的分解代谢。Breckenridge^[14] 发现, 富含甘油三酯脂蛋白中缺乏 apoC-II 的患者, 禁食后, 出现的高乳糜微粒血症, 可以通过输血或者血浆供给 apoC-II 肽段后, 得到纠正。遗传学研究指出, 这种 apoC-II 的缺乏, 可以被遗传。

用非家族性的, 严重 apoC-II 缺乏的高甘油三酯血症患者的富含甘油三酯脂蛋白进行体外的酶结合研究提示了, 高甘油三酯血症可能是与阻碍酶和底物的结合或者酶活性作用的降低有关^[15]。Jackson^[16] 进一步指出了 apoC 在富含甘油三酯脂蛋白上的比率改变, 可以损伤

酶和底物的交互作用。从而导致脂蛋白的三维结构的改变, 使它成为 LPL 的拙劣底物, 最终引起高甘油三酯血症。

另外, VLDL 中含有的 apoC-III 的改变是引起 LPL 廓清缺陷的又一个重要因素。已经发现在某些严重的高甘油三酯血症患者的富含甘油三酯脂蛋白中 apoC-III₂ 的含量增高^[17], 因此, 促使廓清率降低, 这是 apoC 导致高甘油三酯血症的另一个重要原因。

近年来, 关于高甘油三酯血症与冠心病发病有关的报道较多, 尤其是与 40—49 岁男性患者的发病密切相关^[18,19]。这说明高甘油三酯血症可能是促成动脉粥样硬化发生的危险因子之一。由此可见, apoC 在冠心病的发生中虽然不是直接的作用, 但是也具有一定的关系。

参 考 文 献

- [1] Blum, C. B. et al.: *Ann. Rev. Med.*, 26, 365, 1975.
- [2] Jackson, R. L. et al.: *Physiol. Rev.*, 56, 259, 1976.
- [3] Shirai, K. et al.: *Biochim. Biophys. Acta*, 665, (3), 504, 1981.
- [4] Havel, R. J. et al.: *Biochemistry*, 12, 1828, 1973.
- [5] Ekman, R. et al.: *Clin. Chim. Acta*, 63, 29, 1975.
- [6] Groot, P. H. E.: *Biochim. Biophys. Acta*, 530, 91, 1978.
- [7] Schrecker, O. et al.: *Biochim. Biophys. Acta*, 572, 244, 1978.
- [8] Fielding, C. J.: *Biochim. Biophys. Acta*, 316, 66, 1973.
- [9] Matsuoka, N. et al.: *Metabolism*, 30, 818, 1981.
- [10] Reckless, J. P. D. et al.: *Clin. Sci.*, 62, 125, 1982.
- [11] Soutar, A. K. et al.: *Biochemistry*, 14, 3057, 1975.
- [12] Luken, T. W. et al.: *Biochem. J.*, 175, 1143, 1978.
- [13] Bensadoun, A. et al.: *J. Biol. Chem.*, 249, 2220, 1974.
- [14] Breckenridge, W. C.: *New Engl. J. Med.*, 298, 1265, 1978.
- [15] Reckless, J. P. D. et al.: *Clin. Sci.*, 62, 93, 1982.
- [16] Jackson, R. L. et al.: *Biochemistry*, 19, 373, 1980.
- [17] Stocks, J. et al.: *Clin. Sci.*, 58, 17, 1980.
- [18] 四川医学院生化教研组: 《中华医学杂志》56(2), 88, 1976.
- [19] Albrink, M. J. et al.: *Am. J. Med.*, 31, 4, 1961.

(本文于1982年11月26日收到)