

脂蛋白脂酶 C 末端结构域的一个新错义突变导致酶失活和家族性乳糜微粒血症(摘要)

Previato L, Guardamagna O, Dugi KA, et al

脂蛋白脂酶是一种由多种功能结构域组成的酶复合体。这些结构域对血浆脂蛋白颗粒中的甘油三酯的水解是必需的。以前的研究证实,脂蛋白脂酶的催化结构域,即担负着酶水解功能的是在 N 末端,而 C 末端仅起着与脂质和肝素结合的作用。到目前为止,发现大多数错义突变位置都在酶的 N 末端区域,导致酶的功能丧失。本文报道我们对一位患者的脂蛋白脂酶基因缺陷进行研究的情况。该患者的血浆甘油三酯水平在正常到 $120 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 范围内波动,脂蛋白脂酶含量低,肝素抗凝血浆中无脂蛋白脂酶活性,用多聚酶联反应扩增的 DNA 序列测定发现,在其脂蛋白脂酶 C 末端区域有 2 个各自独立的突变:一是 1484 位核苷酸 A 和 T 易位,导致 410 位的谷氨酸(glutargin, Glu)由缬氨酸(valine, Val)取代;二是 1595 位核苷酸 C 突变为 G,使 447 位上插入一个过早终止码(termination, Ter)。用 Mae I 和 Mn I 消化确定,该患者的这两个突变属于纯合子。为了研究这些缺陷的功能意义,我们在体外扩增了三种突变的脂蛋白脂酶:单有 Val410 突变、单有 Ter 447 突变或既有 Val410 突变又有 Ter447 突变的脂蛋白脂酶。与完全自然的脂蛋白脂酶相比较, Ter447 突变的脂蛋白脂酶对油酸甘油酯和丁酸甘油酯的水解活性中度下降(前者为正常的 70%,后者为正常的 74%);而 Val410 突变的脂蛋白脂酶的水解活性明显下降(分别为正常的 11%和 23%)。两个缺陷都存

在的脂蛋白脂酶无论是对油酸甘油酯还是对丁酸甘油酯均无水解活性。这表明两种缺陷都存在的功能意义。用肝素一琼脂糖亲和色谱法分析发现,含 Val410 的脂蛋白脂酶的小片断与天然的脂蛋白脂酶一样,可用 $1.3 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ NaCl 溶液洗脱,且比活性正常;然而,含 Val410 的脂蛋白脂酶的大部分检测时存在于无活性的洗脱峰处,这与正常的脂蛋白脂酶单体相似,可由 $0.8 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ NaCl 溶液洗脱,说明 Glu410 由 Val 取代可以改变脂蛋白脂酶二聚体的稳定性。总之,我们鉴定了脂蛋白脂酶 C 末端区域的一个独特的突变,这个突变对酶功能的影响十分明显。尽管这个突变位于 C 末端区域,但它并不直接破坏酶的肝素结合特性,也不破坏酶与脂质或水溶性底物相互作用或水解的能力。的确,酶的活性丧失似乎与突变酶中单体一二聚体这一平衡改变有关。我们的研究提示,脂蛋白脂酶 C 末端区域除了已知道的有与脂质结合的功能外,在活性脂蛋白脂酶二聚体的形成中也起重要作用。

(赵建滨译自 "Previato L, Guardamagna O, Dugi KA, et al.

A novel missense mutation in the C-terminal domain of lipoprotein lipase (Glu⁴¹⁰→Val) leads to enzyme inactivation and familial chylomicronemia. *J Lipid Res*, 1994, **35**: 1552."陈红杰校,山西医学院生物化学教研室,太原 030001)(本文 1995-08-31 收到)