

富含甘油三酯脂蛋白受体及其在脂蛋白代谢中的作用

傅 强

刘秉文

(华西医科大学生物化学与分子生物学研究所, 成都 610041)

摘要 正常人血浆中富含甘油三酯脂蛋白为极低密度脂蛋白和乳糜微粒及它们的载脂蛋白残粒。已有几种该脂蛋白受体的报道,它们中的多数属于低密度脂蛋白受体家族。低密度脂蛋白受体或载脂蛋白 B/E 受体,主要负责载脂蛋白 B100 介导低密度脂蛋白的代谢,同时低密度脂蛋白自身能够通过载脂蛋白 E 识别残粒。但是,在肝脏中,低密度脂蛋白受体相关蛋白才是真正的乳糜微粒残粒受体,它主要通过载脂蛋白 E 及脂酶结合乳糜微粒残粒而发挥脂蛋白受体作用。极低密度脂蛋白受体在肌肉和脂肪组织中含量最多,可能是由极低密度脂蛋白和中密度脂蛋白携带的内源性甘油三酯从肝脏转运到脂肪酸代谢部位所必需的。三种受体在脂蛋白代谢中均有各自的作用并且可能优先识别其特异配体,但在必要时,它们亦可部分发挥受体家族中其它成员的作用。

关键词 富含甘油三酯脂蛋白; 受体; 低密度脂蛋白受体相关蛋白; 脂蛋白脂酶; 乳糜微粒

随着几种新的脂蛋白受体,尤其是富含甘油三酯脂蛋白(triglyceride-rich lipoprotein, TRL)受体的发

现,使得 Brown 和 Goldstein^[1]在对低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)受体研究后作出的脂蛋白受体概况显得更加复杂。而且,分离技术的进步使我们能够确定更多含不同蛋白组分的脂蛋白亚类,它们是某些受体潜在的新配体。属于 LDL 受体基因家族的脂蛋白受体均可识别载脂蛋白 E 配体分子,因而具有与含载脂蛋白 E 脂蛋白作用的潜在能力。LDL 受体相关蛋白(LDL-receptor-related protein, LRP)还可识别脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase, LPL)^[2]及肝脂酶(hepatic lipase)^[3,4]。LDL 受体家族中除这些成员外,在大鼠肝细胞中还发现了一种作为 TRL 受体的脂解激活受体(lipolysis-stimulated receptor, LSR)^[5], Gianturco 等^[6]还在单核细胞衍生的巨噬细胞中发现了两种膜结合蛋白(membrane-binding proteins, MBP)。最近,Bochkov 等^[7]还在心血管平滑肌细胞上的两种脂蛋白受体的配体特异性实验中,提示可能存在新的这类受体。

富含甘油三酯脂蛋白(TRL)的代谢可能决定于组织中功能受体的分布,LRP 可能主要在肝脏中发挥作用;而极低密度脂蛋白(very LDL, VLDL)受体则主要位于脂肪组织和肌肉组织^[8],配体可结合于这两类受

体。而 LDL 受体可能被受体结合蛋白(receptor-associated protein, RAP)抑制^[8],因而, RAP 可在 TRL 代谢中起重要的调节作用。

1 富含甘油三酯脂蛋白及其残粒

正常人血浆中 TRL 是乳糜微粒(chylomicrone, CM)和 VLDL, CM 转运外源性 TG, 而 VLDL 将内源性 TG 从肝脏转运到外周组织, 它们均被 LDL 所水解, 其残粒中 TG 被清除, 因而胆固醇含量相对增高。两种残粒, 即 CM 残粒和 IDL 具有不同的结构, 但它们均可在肝脏经受体途径被迅速清除, 而未水解的 CM 则不能通过受体途径清除。直到最近才提出 CM 残粒及 IDL 是通过同一受体代谢的。除 LRP 和 VLDL 受体外, 经典的 LDL 受体亦可通过载脂蛋白 E 识别 TRL。而且, 越来越多的证据显示 VLDL 衍生颗粒优先地结合 LDL 受体或 VLDL 受体, 而 CM 残粒则主要通过 LRP 代谢^[9]。

2 配体及相关分子

2.1 载脂蛋白 E 作为残粒受体的配体

载脂蛋白 E 作为 LDL 受体的配体很早就已提出, 它在残粒代谢中的作用也被阐明, 这些认识有助于 LRP 作为残粒受体的确立。而且, 还有报道显示 VLDL 受体介导含载脂蛋白 E 脂蛋白的摄取^[10]。载脂蛋白 E 的数量, 尤其在脂蛋白颗粒中的空间结构在受体作用时的重要性已被阐明。Shimano 等^[11]提出了 CM 摄取过程中载脂蛋白 E 的分泌重获过程, 即首先载脂蛋白 E 在胞浆内合成分泌至胞外, 然后协助 CM 残粒一起被肝细胞摄取内吞。而 LDL 及 VLDL 则没有。Ishibashi 等^[12]还阐明了在基因删除小鼠 CM 代谢中载脂蛋白 E 的决定性作用。在普通小鼠体内, 内源性载脂蛋白 E 有足够量促进脂蛋白的清除, 而当喂高脂膳食后, 即便在内源性载脂蛋白 E 数量增加的情况下, 残粒也会蓄积。载脂蛋白 E 与肝细胞的结合能力可能是脂蛋白摄取的另一重要因素。载脂蛋白 E 表型及变异体对细胞蛋白多糖的特异亲和力可能具有重要意义^[13]。因为脂蛋白可通过此作用而在细胞表面蓄积, 从而达到受体介导反应的最适浓度。

2.2 受体识别的相关脂酶

脂蛋白脂酶(LPL)主要负责富含 TG 颗粒的水解, 也有报道它能通过直接与 LRP 作用而介导 CM 与细胞结合^[14]。这是基于以下假说提出的: 在水解后, CM 残粒从内皮细胞释放时, LPL 仍结合于 CM 残粒。同 LPL

相似, 位于肝内皮细胞表面的肝脂酶也显示可与 LRP 直接作用, 该作用不仅依赖催化活性, 且与 C 端的结构排列有关^[15]。与载脂蛋白 E 相似, 两种脂酶均为肝结合蛋白, 与细胞表面多糖具有高亲和力, 因而可通过特异受体蛋白协助脂蛋白的内吞。

2.3 蛋白多糖在残粒识别中的作用

载脂蛋白 E 及载脂蛋白 B 的肝细胞结合活性早已清楚, 脂蛋白脂酶对肝细胞蛋白多糖的高亲和力也已确认。LPL 介导脂蛋白与 LRP 的结合被报道后, Eisenberg 等^[16]提出蛋白多糖可能在 LPL 介导受体摄取过程中发挥重要作用。利用肝脂酶处理细胞, 他们证实 LPL 与细胞表面硫酸酯的结合可以促进脂蛋白向受体的转运。这种肝细胞硫酸酯多糖在 LPL 及载脂蛋白 E 介导脂蛋白摄取中的作用已在几个实验室中得到证实。细胞表面的脂蛋白是通过与蛋白多糖的有效结合, 然后经特异受体内吞的, 它作为脂蛋白清除的一种模型目前已被广泛接受。

3 各类富含甘油三酯脂蛋白受体及其作用

3.1 作为残粒受体的低密度脂蛋白受体

低密度脂蛋白(LDL)受体因具有结合载脂蛋白 E 的能力, 长期以来被认为是一种残粒受体。但是, 在 LDL 受体缺陷病人中, 正常的 CM 代谢能够通过肝脏其它的 CM 残粒受体, 如 LRP 摄取。Willnow 等^[7]利用过度表达 LRP 抑制剂 RAP 的转基因小鼠, 发现在 LDL 受体基因删除前后出现显著的 CM 残粒堆积, 这不仅证实了 CM 在体内可以通过 LDL 受体进行代谢, 而且亦可通过 LRP 进行摄取。

3.2 作为残粒受体的低密度脂蛋白受体相关蛋白

低密度脂蛋白受体相关蛋白(LRP)为一种载脂蛋白 E 的结合蛋白, 它作为残粒受体的潜在作用已通过利用 β -VLDL 及人 CM 作为配体的受体结合实验得到证实, LRP 可与载脂蛋白 E、LPL 及肝脂酶直接作用, 这些蛋白均可以介导脂蛋白的结合^[2,6,17]。

在 LRP 的氨基酸顺序被确定后, 两个独立的研究小组分别证实了活化的 α_2 -巨球蛋白的受体即为 LRP^[18,19]。因此, 在许多刊物上均使用了“LRP/ α_2 -巨球蛋白”这一名词。其它蛋白水解酶及抑制剂复合物均可被 LRP 识别, 如最近发现的少数人鼻病毒和组织因子通路抑制剂。

关于 LRP 在人体组织中的分布, 研究发现它存在于不同类型细胞, 包括肝细胞、成纤维细胞、神经元及单核细胞源性巨噬细胞^[20]。Bu 等已证实 LRP 在哺乳

动物的中枢神经元中富集,基于早期研究已发现载脂蛋白 E 在大脑中存在,因而他们推测 LRP 在大脑中载脂蛋白 E 的代谢起着重要的作用。最近,Ikeda 等^[21]还研究了大脑神经细胞载脂蛋白 E 与 Alzheimer 病的关系。

在单核细胞及巨噬细胞分化过程中,LRP 减少,这引起了对该受体在动脉粥样硬化斑块形成中的作用的讨论。Luoma 等^[22]及 Lupu 等^[23]通过研究发现 LRP 不仅在早、晚期动脉粥样硬化损伤部位的巨噬细胞中表达,而且在平滑肌细胞中也有表达,这一结论支持了 LRP 参与动脉粥样硬化斑块形成的假说。

3.3 极低密度脂蛋白受体一家族中的新成员

极低密度脂蛋白受体首先发现于兔子中,它作为一种 LDL 受体蛋白可以结合并内吞含载脂蛋白 E 的脂蛋白。在人体中,VLDL 受体基因已被确定,它与兔 VLDL 受体有 96% 的同源性。VLDL 受体基因在人体定位于 9 号染色体,在小鼠定位于 19 号染色体。VLDL 受体识别的配体主要是载脂蛋白 E,不同的表型结合特异性有所不同^[24]。VLDL 受体的 mRNA 在骨骼肌、心脏、肾及脑中富含,并可在小鼠脂肪样细胞分化为脂肪细胞的过程中诱导表达^[25]。在肝脏中仅有低水平的 VLDL 受体 mRNA 存在。Jokinen 等^[26]研究了大鼠在食物和激素作用下对 VLDL 受体的影响,他们发现禁食或过食均不产生影响,但在甲状腺机能减退的大鼠体内,骨骼肌的 VLDL 受体数量减少 60%。

3.4 其它残粒受体

Yen 等^[27]提出一种特殊的脂解激活受体(lipolysis stimulated receptor, LSR),它可以结合含载脂蛋白 E 且富含 TG 的脂蛋白,该受体存在于 LDL 受体缺陷的成纤维细胞及大鼠肝细胞中,它们可被油酸酯所激活。作者认为 LSR 负责肠中 TRL 的传递,而水解生成的游离脂肪酸可作为一个信号激活该受体。LSR 的结构目前尚不清楚。

在巨噬细胞和 THP-1 单核细胞中,Gianturco 等^[6]发现了两种 MBP,分子量分别为 200 kDa 和 235 kDa,它们可以结合 TRL,其载脂蛋白 E 结合位及 LPL 独立结合位均不同于 LDL 受体家族及乙酰化 LDL 受体,它们在富含 TG 脂蛋白代谢中的作用尚待进一步讨论。

现在,已经确认 LDL 受体、LRP 及 VLDL 受体都可以结合并内吞脂蛋白,但是,它们在脂蛋白代谢中各自的作用尚待进一步研究,因为这些受体具有高度的保守性,所以动物研究将有助于解决该问题。Nimpf 等^[28]提出的鸟类 LDL 受体家族作为一种新颖的系统为脂蛋白受体的研究增添了新的认识。

参考文献

- 1 Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*, 1986, **232**: 34~37.
- 2 Beisiegel U, Weber W, Bengtsson-Olivercrona G, et al. Lipoprotein lipase enhances the binding of chylomicrons to low density lipoprotein receptor-related protein. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, **88** (19): 8 342~346.
- 3 Beisiegel U, Krapp A, Weber W, et al. The role of alpha-2M receptor/LRP in chylomicron remnant metabolism. In *Biology of alpha2-macroglobulin, its receptor and related proteins*. *Ann NY Acad Sci*, 1994, **737**(1): 53~59.
- 4 Ji Z-S, Lauer Sj, Fazio S, et al. Enhanced binding and uptake of remnant lipoproteins by hepatoma cells in culture. *J Biol Chem*, 1994, **269** (18): 13 429~436.
- 5 Sakai J, Hishino A, Takahashi S, et al. Structure, chromosome location, and expression of the human very low density lipoprotein receptor gene. *J Biol Chem*, 1994, **269** (3): 2 173~181.
- 6 Gianturco SH, Ramprasad MP, Lin AH-Y, et al. Cellular binding site and membrane binding proteins for triglyceride-rich lipoprotein receptors in human monocyte-macrophages and THP-1 monocytic cells. *J Lipid Res*, 1994, **35** (9): 1 674~687.
- 7 Bochkow VN, Tkachuk VA, et al. Ligand selective of 105 kDa and 130 kDa lipoprotein-binding protein in vascular smooth-muscle-cell membranes is unique. *Biochem J*, 1996, **317** (1): 297~304.
- 8 Mukuno H, Brady S, Kotite L, et al. Effect of the 39-kDa receptor-associated protein on the hepatic uptake and endocytosis of chylomicron remnants and low density lipoproteins in the rat. *J Biol Chem*, 1994, **269** (18): 13 238~243.
- 9 Alaupovic P, Wendy JM, et al. The role of triglyceride-rich lipoprotein families in the progression of atherosclerosis lesions as determined by sequential coronary angiography from a controlled clinical trial. *Arterioscler Thromb*, 1997, **17** (4): 715~722.
- 10 Takahashi H, Kawarabayashi Y, Nakai T, et al. Rabbit very low density lipoprotein receptor a low density lipoprotein receptor-like protein with distinct ligand specificity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, **89**(19): 9 252~256.
- 11 Shimano H, Namba Y, Ohsuga J, et al. Secretion-capture process of apolipoprotein E in hepatic uptake of

- chylomicron remnants in transgenic mice. *J Clin Invest*, 1994, **93** (10): 2 215~223.
- 12 Ishibashi S, Herz J, Maeda N, et al. The two-receptor model of lipoprotein clearance; tests of the hypothesis in knockout mice lacking the low density lipoprotein receptor, apolipoprotein E, or both proteins. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, **91** (10): 4 431~435.
 - 13 Mann WA, Meyer N, Werber W, et al. Apolipoprotein E isoforms and rate mutations; parallel reduction in binding to cells and to heparin reflects severity of associated type III hyperlipoproteinemia. *J Lipid Res*, 1995, **36** (3): 517~525.
 - 14 Nykjaer A, Bengtsson-Olivercrona G, Lookene A, et al. The alpha-2-macroglobulin receptor/low density lipoprotein receptor-related protein binds lipoprotein lipase and beta-migrating very low density lipoprotein associated with the lipase. *J Biol Chem*, 1993, **268** (20): 15 048~055.
 - 15 Nykjaer A, Nielsen M, Lookene A, et al. A carboxy-terminal fragment of lipoprotein lipase binds to the low density lipoprotein receptor-related protein and inhibits lipase mediated uptake of lipoprotein to cells. *J Biol Chem*, 1994, **269** (50): 31 747~755.
 - 16 Esenberg S, Schayek E, Olivercrona T, et al. Lipoprotein lipase enhances binding of lipoproteins to heparin sulfate on cell surfaces and extracellular matrix. *J Clin Invest*, 1992, **90** (5): 2 013~021.
 - 17 Beisiegel U, Wber W, Ihrke G, et al. The LDL-receptor-related protein, LRP, is an apolipoprotein E binding protein. *Nature*, 1989, **341** (6238): 162~164.
 - 18 Stickland DK, Ashcon JD, Williams S, et al. Sequence identity between the alpha-2-macroglobulin receptor and low density lipoprotein receptor-related protein suggests that this molecule is a multifunctional receptor. *J Biol Chem*, 1990, **265** (29): 17 401~404.
 - 19 Kristensen T, Moestrup SK, Gliemann S, et al. Evidence that the newly cloned low-density-lipoprotein receptor related protein(LRP) is the alpha-2-macroglobulin receptor. *FEBS Lett*, 1990, **276** (1): 151~155.
 - 20 Gamber, Brett, Anna B, et al. Regulation of serum-induced lipid accumulation in human monocyte-derived macrophages by interferon- γ . Correlations with apolipoprotein E production, lipoprotein lipase activity and LDL-receptor-related protein expression. *Atherosclerosis*, 1997, **128** (1): 47~58.
 - 21 Ikeda, Kazuhiko. Apolipoprotein E receptors and Alzheimer's disease. *Dementia (Osaka)*, 1996, **10** (2): 190~196.
 - 22 Luoma J, Hiltunen T, Sarkioja T, et al. Expression of alpha-2-macroglobulin receptor/low density lipoprotein receptor-related protein and scavenger receptor in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*, 1994, **93** (5): 2 014~021.
 - 23 Lupu F, Heim D, Bachman F, et al. Expression of LDL receptor-related protein/alpha-2-macroglobulin receptor in human normal and atherosclerotic arteries. *Arterioscler Thromb*, 1994, **14** (9): 1 438~444.
 - 24 Takahashi S, Oida K, Ookubo M, et al. Very low density lipoprotein receptor binds apo E2/2 as well as apo E3/3. *FEBS Lett*, 1996, **386** (2): 197~220.
 - 25 Oka K, Tzung KW, Sullivan M, et al. Human very-low-density-lipoprotein receptor complementary DNA and deduced amino acid sequence and localization of its gene (VLDLR) to chromosome band 9p24 by fluorescence in situ hybridization. *Genomics*, 1994, **20** (1): 198~300.
 - 26 Jokinen EV, Landschulz KT, Wyne KL, et al. Regulation of the low density lipoprotein receptor by thyroid hormone in rat skeletal muscle. *J Biol Chem*, 1994, **269** (42): 26 411~418.
 - 27 Yen FT, Mann CJ, Guermani LM, et al. Identification of a lipolysis-stimulated receptor that is distinct from the LDL receptor and the LDL-receptor-related protein. *Biochemistry*, 1994, **33** (5): 1 172~180.
 - 28 Nimpf J, Stifani S, Bilous PT, et al. The somatic cell-specific low density lipoprotein receptor-related protein of the chicken. *J Biol Chem*, 1994, **269** (1): 212~219.

(1996-06-29 收到, 1998-01-20 修回)