

促酰基化蛋白的生理及病理生理意义

胡秀芬 综述 王宏伟 赵华月^④ 审校

(同济医科大学同济医院 儿科心血管研究室, ^④内科心血管研究室, 武汉 430030)

主题词 促酰基化蛋白; 脂肪; 代谢; 甘油三酯; 肥胖症; 冠心病

摘要 促酰基化蛋白是从人血浆中分离出的一种小分子蛋白质,它是一种与人类脂肪代谢密切相关的生物活性物质,促酰基化蛋白代谢通路可调控细胞内甘油三酯合成的关键酶——二酰基甘油转酰酶的活性,从而控制脂肪细胞及其他人体组织细胞内甘油三酯的合成,是连接脂肪细胞代谢微循环与脂质代谢循环的桥梁,是调节脂肪功能与脂肪储存的关键因素之一。促酰基化蛋白代谢途径功能失调,会引起一系列脂质代谢紊乱,最终导致肥胖症、糖尿病和心血管疾病。

90年代以来,发现促酰基化蛋白(acylation stimulation protein, ASP)是脂肪酸酯化和甘油三酯(triglyceride, TG)合成的强刺激因子。ASP代谢途径功能失调,可导致严重脂肪及糖代谢紊乱,与肥胖症、糖尿病和心血管疾病的发生密切相关。现将近年有关ASP的研究进展综述如下。

1 促酰基化蛋白的生物学特性

促酰基化蛋白是从人血浆中分离出的一种小分子蛋白质,由76个氨基酸组成,分子量为8932道尔顿^[1]。用N-端序列分析、质谱仪光谱学分析和氨基酸分析表明:ASP是补体C3的一个生物活性片段,即C3a desArg。C3a由补体激活途径产生。在脂解素(Adipsin, ADN)催化下,C3a的C-端精氨酸可很快被羧基肽酶移走而生成C3a desArg(ASP)。研究发现补体因子B、C3和ADN在体外适当条件下可产生人工ASP(C3a desArg),且人工ASP与血浆中的ASP具有同样效应,从而证实ASP与C3a desArg是同一物质^[2,3]。值得注意的是,C3a desArg在C3途径中并不具有特殊的生物学功能。ASP在脂肪细胞内生成,其生成依赖于脂肪细胞的分化和因子B、C3及ADN的表达^[4]。以体外培养脂肪细胞为研究对象,发现有多种因素影响ASP的生成^[5]:餐后乳糜微粒对ASP生成影响很大。在培养基中加入餐后乳糜微粒,可使ASP的生成增加10倍以上。胰岛素对ASP的生成亦有明显促进作用,可使其生成增加2~3倍。但脂蛋白成份极低密度脂蛋白、低密度脂蛋白及高密度脂蛋白对ASP生成的影响很小。其他血浆成份葡萄糖、游离脂肪酸、白蛋白以及脂蛋白脂酶对ASP生成则无明显影响,并且ASP生成增加亦不依赖于脂解作用。临床研究发现,餐后血浆ASP水平增加,且ASP水平与血浆TG的清除率呈正相关。显而易见餐后乳糜微粒刺激ASP生成增加,有利于餐后血浆TG的清除。目前认为ASP是由新的脂肪调节系统产生的生物活性分子,ASP的主要作用是调节脂肪细胞TG合成的速度。

2 促酰基化蛋白调节甘油三酯合成

虽然我们已认识了TG合成中独特的酶系统,但目前尚无一种酶被分离或克隆,亦未能在分子水平阐明TG合成的

调节。一些研究表明磷脂酸盐磷酸水解酶为TG合成的限速酶^[6],但另有人认为TG合成途径中最后的酶——二酰基甘油转酰酶为限速酶。研究发现,在人皮下脂肪细胞内ASP可刺激游离脂肪酸酯化并混合入TG中。ASP不影响Km(Km为酶的特征性常数,与底物和酶的性质有关,而与酶的浓度无关),却使Vmax(Vmax为最大反应速度,与酶的浓度呈正比)增加2倍,表明ASP的作用是增强与TG合成有关酶的活性^[7]。目前研究表明,ASP最大的作用是使二酰基甘油转酰酶活性增加1倍,并使磷酸甘油转酰酶活性增加23%,但对乙酰辅酶A合成酶和磷脂酸盐磷酸水解酶没有引起注意^[8]。ASP刺激TG合成的作用在脂肪细胞中比成纤维细胞中大得多,前者平均增加5倍,而后者则增加2~3倍^[9]。ASP刺激TG合成在分化脂肪细胞中比在未分化脂肪细胞中强。如在前脂肪细胞中和分化脂肪细胞中,基础的TG合成速率分别为 10 ± 2.4 和 52 ± 9.3 mmol TG/g 细胞蛋白/4h,而在基质中加入ASP后,TG合成速率相应地为 20.2 ± 3.0 和 181.5 ± 50.1 mmol TG/g 细胞蛋白/4h^[2]。由于ASP对细胞内TG合成的刺激作用,致使脂肪细胞内甘油三酯储存量增加。

此外,ASP同样刺激脂肪细胞中与TG合成有协同作用的葡萄糖转运。分化脂肪细胞对ASP更敏感,ASP可使其葡萄糖转运的Vmax增加2倍,而Km无改变,因此其作用机制亦在增加转运酶的活性上。葡萄糖代谢涉及的组织主要是脂肪组织和肌肉组织,在分化的鼠L6肌小管基础葡萄糖摄入为100%,而且ASP激发2-脱氧葡萄糖后可使其达197%,ASP的这种作用可与胰岛素相比(胰岛素可达225%)。ASP的激发作用也依赖细胞状况,仅肌小管(分化细胞)对ASP和胰岛素有反应,未分化细胞则无反应。结果表明,ASP和胰岛素一样,在肌肉和脂肪组织的糖代谢中起重要作用^[10]。

已证实ASP粘附于脂肪细胞表面特异性的高亲和力受体部位,通过细胞内信号传导途径发挥效应。ASP作用同蛋白激酶C介导途径一致,它在TG合成的作用可由蛋白激酶C的强活化剂——PMA(phorbol 12-myristate 13-acetate)模仿,PMA的抑制剂可抑制ASP和PMA介导的对TG合成的刺激作用,ASP可增加细胞内蛋白激酶C的活性^[11]。

总之, ASP 是脂肪储备的调节剂, 它通过调节细胞表面受体间相互作用, 激活细胞内第二信号系统来协调糖转移和脂肪酸酯化, 脂肪组织是 ASP 发挥作用的重要组织。

3 促酰基化蛋白与肥胖症

一般肥胖可分为二类——周围性肥胖(皮下性肥胖)和向心性肥胖(网膜性肥胖), 前者多见于女性, 脂肪在皮下组织呈均匀性堆积; 而后者多见于男性, 脂肪主要堆积于网膜组织, 体形俗称“啤酒肚”形。研究发现, 向心性肥胖常存在明显的脂质代谢紊乱, 并发糖尿病和冠心病的危险远大于周围性肥胖。在周围性肥胖, 皮下脂肪细胞数量和体积都增加, 皮下脂肪细胞的 TG 合成比网膜脂肪细胞更有效, 其主要原因是 ASP 发挥的作用。最近研究报道^[12], 周围性肥胖者的 ASP 血浆水平是向心性肥胖者的 2 倍(116 ± 26 vs 53 ± 30 nmol, $P < 0.001$), 禁食 4 周期间 ASP 水平逐渐下降至正常范围。此外, 禁食前 ASP 基础水平与 4 周 ASP 下降显著相关, 当血浆 ASP 下降时血浆游离脂肪酸和酮体水平增高, 血浆 ASP 与血浆游离脂肪酸呈负相关。另有研究表明, 尽管周围性肥胖症的血浆 ASP 水平明显增高, 但其脂肪细胞对 ASP 的反应却与正常体重一样。体外研究表明, 大的脂肪细胞能产生较多的 ASP, 因而比小的脂肪细胞合成更多的 TG, 高水平的 ASP 使 TG 储存量增加。

向心性肥胖与脂质代谢异常密切相连。如向心性肥胖常伴有高脂血症、极低密度脂蛋白产物增加、低密度脂蛋白载脂蛋白 B 增加、糖代谢异常和高胰岛素血症等, 而这些代谢异常增加了发生 Ⅱ型糖尿极病和冠心病的危险性。脂肪功能障碍可发生在下列途径的任一方面: ①脂蛋白脂解; ②细胞内脂肪酶对脂解激素的敏感性; ③脂肪酸酯化与脂肪生成。研究表明, 向心性肥胖症的网膜脂肪脂解速度比皮下脂肪慢, 且对脂解激素的敏感性降低, 因此, 这类肥胖症的脂质代谢紊乱, 主要由脂肪酸酯化障碍所致。ASP 和胰岛素是脂肪储存的强刺激因子, 对胰岛素效应的反应降低是向心性肥胖症脂肪组织功能障碍的机制之一, 而 ASP 途径功能失调则是另一重要机制。向心性肥胖症患者的血浆 ASP 水平可升高亦可正常, 但网膜脂肪组织和皮下脂肪组织对 ASP 的反应却不同。目前认为这是由于网膜脂肪组织和皮下脂肪细胞表面的 ASP 受体密度不同造成的。ASP 途径功能失调(如脂肪细胞表面受体功能缺陷)可引起脂肪储存和分布的差异, 更大的危险在于其导致的一系列脂质代谢紊乱^[13]。

4 促酰基化蛋白与冠心病

高载脂蛋白 B 血症是与冠心病有关的异常脂蛋白血症。高载脂蛋白 B 病人皮肤成纤维母细胞粘附较少 ASP, 表明其细胞表面受体量减少^[14]。研究发现, 高载脂蛋白 B 血症患者对 ASP 反应性和粘附率平均降低 50%, 但有细胞个体差异。一部分高载脂蛋白 B 血症的成纤维母细胞对 ASP 反应正常, 而另一部分仅为正常的 50%, 还有一部分对 ASP 无反应。重要的是 ASP 的粘附与细胞 TG 合成相平衡。研究发现, 高载脂蛋白 B 病人脂肪组织中 TG 合成速率降低, 餐后

TG 清除延迟, 而高载脂蛋白 B 病人皮肤成纤维母细胞对胰岛素和 PMA 介导的 TG 合成正常, 这表明高载脂蛋白 B 血症的脂肪代谢障碍特异性地与 ASP 脂肪代谢途径异常相关。

检测了 200 例冠心病患者血浆 ASP, 约有 20% 患者血浆 ASP 水平升高, 进一步研究表明: 这些病人脂蛋白表型具有多样性, FH 型脂质表型的血浆 ASP 正常, 具有正常血浆载脂蛋白 B 的原发性 Ⅳ型高甘油三酯血症患者血浆 ASP 也正常, 而具有高载脂蛋白 B/FCHL 脂质表型的血浆 ASP 升高。虽然总的血浆 ASP 水平升高, 但并不是所有的高载脂蛋白 B 患者血浆 ASP 都升高。这些冠心病患者血浆 ASP 升高, 可能是对无能脂肪组织 TG 合成降低和对 ASP 反应降低的代偿。因此可以推测对 ASP 反应降低的高载脂蛋白 B 患者血浆 ASP 升高, 而反应正常者血浆 ASP 正常。ASP 途径失调和脂肪无能的后果, 是血浆乳糜微粒脂解时产生过量脂肪酸、脂蛋白脂酶从内皮细胞上脱逸, 游离脂肪酸、脂蛋白脂酶及部分水解的乳糜微粒流向肝脏, 这些将刺激肝脏产生载脂蛋白 B 脂蛋白产物(极低密度脂蛋白和低密度脂蛋白), 最终增加冠心病和糖尿病发生的危险性^[15]。

总之, 越来越多的研究证明, ASP 是连接脂肪细胞代谢微循环与脂质代谢循环的桥梁, 是调节脂肪功能与脂肪储存的关键因素之一。ASP 途径功能失调可产生严重的脂质代谢障碍, 与肥胖症、心血管疾病的发生密切相关。目前, 有关 ASP 的生理、病理生理及临床意义的研究正在深入进行, 其作用机理的许多环节有待进一步阐明。

参考文献

- Baldo A, Sniderman AD, ST Luce S, et al. The adipin- acylation stimulating protein system and regulation of intracellular triglyceride synthesis. *J Clin Invest*, 1993, **92** (3): 1 543- 557
- Cianflone K, Roncari DAK, Maslowska M, et al. Adipin/ acylation stimulating protein system in human adipocytes: regulation of triacylglycerol synthesis. *Biochemistry*, 1994, **33**: 9 489- 495
- Cianflone K, Murry I, Kalant D, et al. Structure- function analysis of human and recombinant acylation stimulating protein. *Circulation*, 1996, **94** (8): 347- 350
- Cianflone K, Maslowska M. Differentiation induced production of ASP in human adipocytes. *Eur J Clin Invest*, 1995, **25**: 817- 825
- Maslowska M, Scantlebury T, Geminario R, et al. Acute in Vitro production of ASP in differentiated adipocytes. *J Lipid Res*, 1997, **38**: 21- 30
- Mayorek N, Grinstein I, Bar Tana J. Triacylglycerol synthesis in cultured rat hepatocytes: The rate limiting role of diacylglycerol acyltransferase. *Eur J Biochem*, 1989, **182**: 395- 400
- Geminario R, Sniderman AD, Manuel S, et al. Coordinate response of triacylglycerol synthesis and glucose transport by acylation stimulating protein. *Metabolism*, 1993, **42** (5): 574- 580
- Yasruel Z, Cianflon K, Sniderman AD, Manuel S, et al. Effect of acylation stimulating protein on the triacylglycerol synthetic pathway of human adipose tissue. *Lipids*, 1991, **26** (7): 495- 499
- Walsh MJ, Sniderman AD, Cianflone K, et al. The effect of ASP on the adipocyte of the morbidly obese. *J Surg Res*, 1989, **46**: 470- 473

- 10 Maslowska M, Sniderman AD, Geminario R, et al. ASP stimulates glucose transport in cultured human adipocytes. *Intl J Obesity*, 1997, **21**: 261- 266
 - 11 Baldo A, Sniderman AD, St- luce S, et al. The signal transduction pathway of acylation stimulating protein: involvement of protein kinase C. *J Lipid Res*, 1995, **36**: 1 415- 426
 - 12 Cianflone K, Kalant D, Marliss EB, et al. Response of plasma ASP to a prolonged fast. *Intl J Obesity*, 1995, **19**: 604- 609
 - 13 Bjorntrop P. Portal adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetics. *Arteriosclerosis*, 1990, **10**: 483
 - 14 Cianflone K, Maslowska M, Sniderman AD. Impaired response of fibroblasts in patients with hyperapobetalipoproteinemia to acylation stimulating protein. *J Clin Invest*, 1990, **85**: 72 230
 - 15 Cianflone K, Zhang XJ, Genest J Jr, et al. Plasma acylation stimulating protein in coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, **17** (7): 1 239- 244
- (此文 1999- 04- 18 收到, 1999- 08- 05 修回)
(此文编辑 朱雯霞)