

[文章编号] 1007-3949(2002)10-06-0537-05

·文献综述·

# 高密度脂蛋白受体及结合蛋白

王东综述, 丁华审校

(山东大学医学院药理学研究所, 山东省济南市 250012)

[主题词] 脂蛋白, 高密度; 受体; 动脉粥样硬化; 胆固醇; 逆向转运

[摘要] 高密度脂蛋白受体在脂质代谢中发挥着重要的作用。最近十年, 有关高密度脂蛋白受体及结合蛋白的研究受到了广泛的重视, 其中被公认为高密度脂蛋白受体的清道夫受体 B iv 及很有可能被确定为受体的高密度脂蛋白结合蛋白 2 最引人注目。两者的分子结构、特异性配体及在胆固醇逆向转运中的作用具有较大的差异, 进一步探明两者之间的关联可为研究动脉粥样硬化的发病机理及其新的治疗途径提供有力的理论基础。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

迄今为止, 在不同细胞的表面及细胞内已分离出了多种可与高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 结合的蛋白质, 它们具有截然不同的分子结构, 分别参与多种生物化学过程的调控。其中某些蛋白质可特异性识别并以高亲和力与 HDL 结合, 引发下游的生物学效应, 称之为 HDL 的特异性受体。有些蛋白质也可与 HDL 结合, 但不产生或只产生较弱的效应, 则称之为 HDL 的结合蛋白。至今, 研究比较深入的 HDL 受体及结合蛋白包括清道夫受体 B iv (scavenger receptor class B type iv, SRB iv)、高密度脂蛋白结合蛋白 (HDL binding protein, HB)、CD36、vigilin 及 cubilin 等, 其中只有 SRB iv 被公认为 HDL 受体<sup>[1]</sup>, 并对其它几种的结构和功能进行深入的研究, 以探明其与 HDL 及相关效应的关系。

## 1 清道夫受体 B iv

### 1.1 结构

SRB iv 在结构上的同源性隶属于 CD36 膜蛋白家族成员, 在功能上与 CD36、SRB 同属于 B 类清道夫受体家族, 此类受体存在一免疫优势区域 (immunodominant domain), 类似于 A 类清道夫受体带正电荷的胶原样结构, 具有广泛的配体结合特性, 可与低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL)、修饰的 LDL、HDL 等结合, 却不能与 A 类受体某些其它的配体如岩藻多糖、多聚鸟苷酸、角叉聚糖等结合。Johnson 等<sup>[2]</sup>克隆了大鼠卵巢细胞上 mSRB iv 的基因——Srb1, 然后由结构基因推测 SRB iv 含有 509 个氨基酸残基, 分子量约为 57 kDa, 包括一个较长的胞外结构域, 胞外段上含有 8 个半胱氨酸和 11 个潜在的 N-糖基化位点, 另外还包括两个疏水区和两个胞内结构域 (图 1)。两个疏水区参与形成跨膜片段, 而胞内段含有潜在的蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 和蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 的丝氨酸磷酸化位点。在受体

蛋白的羧基端有一个亮氨酸拉链区, 决定蛋白质二聚体结构的形成; 另外还存在一个亲过氧化物酶的序列 (PTS1), 可与特异的 PTS1 受体 (PTS1 导入受体) 结合, 指导 HDL 与过氧化物酶结合, 使胆固醇发生  $\beta$ -氧化降解。

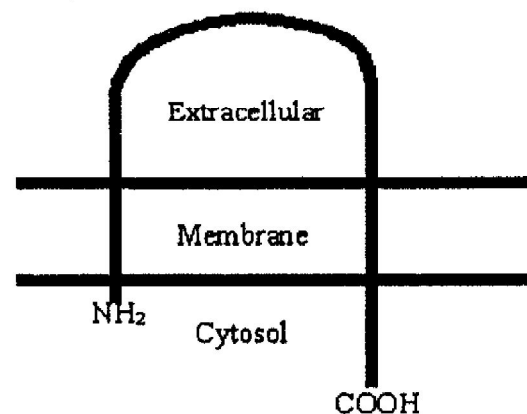


图 1. mSRB iv 示意图。小鼠 SRB iv 含有两个胞浆域、两个疏水的跨膜域和一个胞外域。

Babitt 等<sup>[3]</sup>用免疫化学法发现, mSRB iv 经 N-寡糖链糖基化后, 分子量变为 82 kDa, 并且可抵抗蛋白水解酶的消化。另外, 位于跨膜区与胞浆区交界处的半胱氨酸残基可发生脂酰化, 有利于 SRB iv 与胞浆侧的蛋白质 (如胞内的酪氨酸激酶和内皮细胞 NO 合酶) 相互作用, 触发信号的转导。另外还发现 SRB iv 存在于被称作 caveolae 的膜微凹陷区。caveolae 是细胞膜表面 50~100 nm 的瓶状凹陷, 此结构中主要成分为 21~24 kDa 的 caveolin, 是一种胆固醇结合蛋白<sup>[13]</sup>。caveolae 在 SRB iv 介导的脂质转运中发挥着重要的作用。

### 1.2 功能及分布

1996 年, Acton 等<sup>[1]</sup>克隆了 SRB iv cDNA, 并将其转染到中华仓鼠卵巢 (chinese hamster ovary, CHO) 细胞上表达, 利用核素标记 HDL 中的载脂蛋白和胆固醇, 测定受体相关指标及胆固醇酯 (cholesterol ester, CE) 的摄取, 结果显示 HDL 可与 SRB iv 以高亲和力结合。当细胞与标记配体结合达到平衡后, 18% 的 CE 被细胞摄取, 只有 0.5% 的载脂蛋白与细胞结合。为了区分 CE 进入细胞是净转运还是细胞与 HDL 脂质

[收稿日期] 2002-05-20 [修回日期] 2002-09-17

[作者简介] 王东, 男, 1977 年 3 月出生, 河南卫辉人, 硕士研究生, 研究方向为心血管药理学。丁华, 女, 1952 年 3 月出生, 山东济南人, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事心血管药理学, 特别是抗动脉粥样硬化药研究。

的交换,又测定了胆固醇含量,发现反应达平衡后转染细胞内胆固醇含量大约增加了20%,与上述结果基本吻合,说明CE选择性摄取是一种净转运过程。同时证实了SRB iv是HDL的特异性受体,介导CE的选择性摄取。

用抗体阻断鼠肾上腺皮质及卵巢细胞上SRB iv的胞外段,CE的选择性摄取被抑制<sup>[4]</sup>。用基因打靶技术使小鼠SRB iv基因突变,则血浆中HDL浓度升高,肾上腺皮质细胞中中性脂质含量随之下降;而肝脏中SRB iv表达降低二分之一后,CE的摄取也随之减少<sup>[5]</sup>。可见SRB iv是介导肝及类固醇激素生成细胞中选择性摄取CE的受体。

另有证据表明,SRB iv可介导胆固醇外流,从而在胆固醇逆向转运过程的前期发挥作用。Ji等<sup>[8]</sup>发现在用鼠SRB iv转染后的CHO细胞中胆固醇的外流明显增强。外流率与受体的表达呈正相关性( $r = 0.859$ )。此结果在腹腔巨噬细胞、成纤维细胞、肝肿瘤细胞及肾上腺细胞中均得到证实。

SRB iv在鼠肝、卵巢、肾上腺细胞上高度表达,在睾丸和乳腺细胞上表达相对较低,在心脏上几乎无表达<sup>[1]</sup>,其分布与生理意义基本吻合。但是,啮齿类动物中HDL携带着循环中大部分的胆固醇,在人体中主要的胆固醇转运体是LDL,而不是HDL,如培养的肾上腺细胞在ACTH作用下,LDL的摄取及代谢增加了5~6倍,而HDL中的胆固醇并未参与激素的合成<sup>[6]</sup>。这表明在人体中,HDL胆固醇很少被类固醇激素生成细胞所利用,而且在LDL缺陷及垂体激素持续刺激下,仍未发现受体上调以补充LDL的不足<sup>[7]</sup>。因此SRB iv介导的胆固醇转运在人体中发挥怎样的作用需进一步研究。

### 1.3 作用机制

SRB iv既参与了CE的选择性摄取,又介导胆固醇的外流,提示此受体可能在胆固醇逆向转运的起始及终末阶段均发挥作用。Steinberg等<sup>[9]</sup>1996年提出SRB iv作用的一个停靠模式(docking action model),认为HDL通过SRB iv停靠在细胞膜上,或提供或接纳胆固醇,运动方向取决于HDL及细胞表面胆固醇的密度梯度,但其具体机制仍未阐明。

Gu等<sup>[10]</sup>发现,尽管SRB iv和CD36均可与HDL结合,但只有表达SRB iv的COS细胞才能有效介导脂质转运。而且两者转运效率的差异是由于胞外段的不同产生的,因此认为在CE的摄取中,不仅需要SRB iv与HDL的结合,而且需要胞外段特异性介导CE转运。Margery等<sup>[11]</sup>也发现用基因突变法阻断HDL与受体的结合可抑制CE摄取,所以受体与配体结合将HDL固定在细胞表面是摄取中必须的一步。

研究发现,CE是通过疏水通道沿浓度梯度转运的,因此SRB iv的胞外段除可与配体结合外,还可能形成疏水通道供CE通过<sup>[12]</sup>。Margery等<sup>[11]</sup>观察到SRB iv可形成二聚体或多聚体,从而利于形成疏水通道,供脂质转运,可见SRB iv胞外段在CE摄取中作用至关重要。caveolae被认为是SRB iv介导的CE摄取的起始接受部位,超过80%的CE在经由SRB iv摄取后首先累积于caveolae,以与caveolin蛋白结合的形式存在<sup>[14]</sup>。然后,caveolae顶端融合,复合物被胞饮入细胞内。

Gu等<sup>[15]</sup>提出SRB iv可能与HDL颗粒呈半融合的方式结合而介导脂质转运。球状脂蛋白颗粒的单层脂质外壳与

浆膜脂质双分子层的外层融合,在融合状态下,位于脂蛋白核心的CE可直接接触并转移到膜的疏水中心,再从膜上转运到胞内其它胆固醇池。同时未酯化的游离胆固醇则通过融合的磷脂膜在细胞及脂蛋白之间交换。因此半融合机制可解释SRB iv介导的脂质摄取及胆固醇外流之间的相关性。

综上所述,SRB iv介导CE选择性摄取的机制可能为:HDL识别SRB iv后,SRB iv通过亮氨酸拉链区形成二聚体,建立疏水通道,HDL球形颗粒外面的磷脂膜与胞膜外层形成半融合状态,由于SRB iv存在于caveolae上,因此CE通过疏水通道沿浓度梯度转运至caveolae,并与caveolin蛋白结合,caveolae形成含有SRB iv、caveolin及CE的囊泡内陷至细胞内,将CE运输到胞内其它的胆固醇池后,caveolin及SRB iv重新回到细胞表面进行下一个转运过程,从而完成CE的选择性摄取。

Margarita等<sup>[16]</sup>认为HDL与SRB iv的结合在一定程度上有利于外流,但将HDL结合到细胞表面上并不足以解释胆固醇的外流,因为用中性的不含载脂蛋白的磷脂双层脂质体,虽然无法与SRB iv结合,但一样可刺激胆固醇的外流。但如果用抗体阻断结合,同时也阻断了胆固醇外流到脂蛋白<sup>[15]</sup>,可见单纯SRB iv与HDL的结合在胆固醇的外流中是不充分的,同时也说明磷脂在SRB iv介导的胆固醇外流中至关重要。Gregory等<sup>[14]</sup>发现caveolin、HSP 56、cyclophilin 40、cyclophilin A可组成chaperone蛋白复合物,将胆固醇转运到caveolae,参与胆固醇的外流。因此HDL与SRB iv结合后,通过某种未知的途径可使胆固醇经chaperone复合物转运到细胞膜上,并分布于caveolae中,然后HDL颗粒膜上的磷脂发挥接受媒介的作用,将胆固醇转运到HDL颗粒上。

Fluiter等<sup>[18]</sup>研究发现,在乙炔雌二醇的作用下,肝实质细胞中SRB iv表达下调,而枯否氏细胞的表达量显著增加。实质细胞中表达降低是对胆固醇累积的反应,而枯否氏细胞(巨噬细胞)增加受体的数量可能与它调节胆固醇的外流有关。因此他们认为胆固醇的外流和CE的摄取两种作用是通过一种相互协调的方式进行的,这种观点被Gu等<sup>[15]</sup>所证实,他们发现降低SRB iv摄取的功能后,胆固醇的外流也受到一定程度上的抑制,因此认为SRB iv介导的CE的摄取与胆固醇的外流机制十分相关。另外SRB iv所介导的胆固醇外流不以载脂蛋白A iv(apolipoprotein A iv, apo A iv)为接受体,载脂蛋白A iv作为接受体的外流是单向的净转运,而SRB iv介导的外流是双向的转运。

Mendez等观察到胆固醇累积的人皮肤纤维母细胞上HDL受体与HDL<sub>3</sub>结合后,引起细胞内胆固醇由细胞内池转运到膜上,此时胞浆中PKC活性一过性升高;如果阻断与受体的结合,PKC的活性就不会升高,也不发生胆固醇的胞内转运;如果使用PKC激活剂二辛酰基甘油、乙酰十四烷酸佛波酯可诱发胆固醇外流;而PKC抑制剂神经鞘胺醇则可抑制胞内胆固醇向胞膜转运,但对膜上的胆固醇外流则无抑制作用。提示细胞内胆固醇外流的分子机制涉及PKC的激活,但如何激活PKC及PKC的下游途径尚在研究中。

### 1.4 受体活性的调节

Landschulz 等<sup>[19]</sup>应用绒毛膜促性腺激素(hCG)可致睾丸 Leydig 细胞上 SRB iv 的表达量剧增。Rigotti 等<sup>[20]</sup>也发现应用 ACTH 后肾上腺皮质细胞上 SRB iv 表达量增加。以上研究提示促激素可上调 SRB iv 的表达以增加胆固醇的供给,有利于合成甾体激素。

Reaven 等<sup>[21]</sup>用过量的 hCG 导致小鼠卵巢细胞 hCG 受体脱敏,从而使细胞对 hCG 的敏感性降低,继之细胞内胆固醇耗竭。虽然此时细胞对 hCG 的敏感性下降,但 SRB iv 的表达及 CE 的摄取却明显增加,同时伴有胆固醇合成酶及 LDL 受体表达增加,反映了由于胆固醇含量降低导致的负反馈调节。因此,除促激素外,细胞内胆固醇含量的高低可能也参与了 SRB iv 表达的调节。Sun 等<sup>[22]</sup>也发现用环状糊精诱发胆固醇外流,使细胞内胆固醇含量减少后,Y1-BS1 肾上腺细胞 SRB iv 的表达增加。虽然抑制 ACTH 的释放可致 SRB iv 水平下降,但胆固醇含量低的细胞内 SRB iv 表达量仍明显高于胆固醇含量正常的细胞。以上结果说明,促激素及胞内胆固醇含量均可促进 SRB iv 介导的 CE 摄取,细胞内胆固醇含量降低时可导致 SRB iv 的表达增加,但在体内高 ACTH 条件下这种效应就被掩盖了。

细胞内胆固醇含量降低可反馈性升高 SRB iv 的表达水平,但 Hirano 等<sup>[23]</sup>发现人主动脉粥样斑块中泡沫细胞表面 SRB iv 表达水平相对较高。在细胞培养中,人原单核白血病细胞 THP-1 用 PMA 刺激分化为巨噬细胞后,SRB iv 表达水平降低,但用修饰的 LDL 累积于巨噬细胞后,则 SRB iv 表达水平明显升高,这与在泡沫细胞上高 SRB iv 表达是一致的。提示异常脂质可能通过不同于正常脂质的作用途径调节 SRB iv 表达。另有实验证实,氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)可呈时间与剂量依赖性降低 SRB iv 的表达,提出在巨噬细胞,ox-LDL 除可通过增加氧化脂质的摄取诱导泡沫细胞形成外,还可通过改变 SRB iv 调节的脂质跨膜双向流动促进泡沫细胞形成<sup>[36]</sup>。看来,SRB iv 在动脉斑块病变的发生中可能发挥一定作用,但在泡沫细胞上的表达是促进斑块的进展还是具有保护作用尚不清楚。曾有报道,将 SRB iv 基因导入 LDL 受体基因敲除的鼠肝细胞中,可明显减轻粥样病变造成的损伤<sup>[24]</sup>。

最近 Lopez 等<sup>[25]</sup>研究发现,用 cAMP 孵育大鼠黄体细胞后,SRB iv mRNA 水平提高 118 倍,认为 SRB iv 基因启动子上存在类固醇生成因子-1(SF-1)的结合位点(SFBD),SFBD 能与 SF-1 结合激活转录。若使 PKA 的调节亚单位基因突变,则 cAMP 的激活作用消失。当除去 SF-1 上的 PKA 的丝氨酸磷酸化位点,则可减少 SF-1 对启动子的激活。因此,cAMP 可激活 PKA,磷酸化 SF-1,生成 SF-1-P,从而促进启动子 SFBD 与 SF-1-P 结合,激活启动子,使转录水平提高。

## 2 高密度脂蛋白结合蛋白 2

### 2.1 结构及分布

大鼠肝细胞膜上存在另外两个 HDL 结合蛋白,被称为 HB<sub>1</sub> 和 HB<sub>2</sub>,分子量分别为 120 kDa 和 100 kDa<sup>[17,26]</sup>,可特异识别 HDL 及载脂蛋白 A iv。HB<sub>1</sub> 存在的数量很少,对进一步

的纯化不稳定,HB<sub>2</sub> 含量较为丰富,已被克隆并测序<sup>[27]</sup>。HB<sub>2</sub> 含有 583 个氨基酸残基,由一个 32 个氨基酸残基的胞浆区(位于羧基端),一个 24 个氨基酸残基的疏水跨膜区和大约 500 个氨基酸残基的胞外区组成,氨基端存在于胞外侧(图 2)。胞外段包括 N-寡糖链修饰的 8 个糖基化位点,其具体功能仍未查清,因为脱糖基化后并不影响 HDL 与 HB<sub>2</sub> 的结合<sup>[26]</sup>。另外还发现 HB<sub>2</sub> 上存在着 PKC 磷酸化位点。但由于位于细胞外,在信号转导中的作用仍不清楚,也许是在 HB<sub>2</sub> 或其片段进入细胞内后被激活。HB<sub>2</sub> 与 SRB iv 在结构上有很大的差异,属于免疫超家族类,与活化白细胞粘附分子(activated leukocyte cell adhesion molecule, ALCAM)、BEN(一种神经元粘附分子)具有很高的同源性。

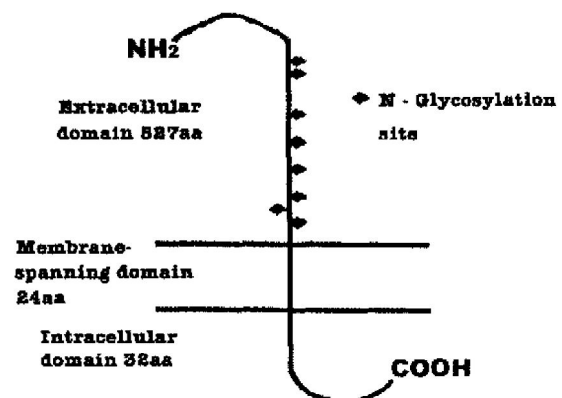


图 2. HB<sub>2</sub> 模式图。蛋白一次跨膜,疏水跨膜区含 24 个氨基酸残基,羧基端的 32 个氨基酸残基位于细胞内。位于细胞外侧的 527 个氨基酸残基,包括氨基端是 HDL 或载脂蛋白 A iv 的结合区。8 个潜在的糖基化位点始于氨基端第 95、167、265、306、361、457、480 和 499 位残基。

HB<sub>2</sub> 类似于 ALCAM,在体内分布很广,可在肝脏、肺、小肠细胞表面检测到,在肾脏、卵巢及睾丸上也有少量的分布。HB<sub>1</sub> 在组织分布上与 HB<sub>2</sub> 略有差异,脾脏上分布较多,肝、小肠、肺上分布较少。HB<sub>1</sub> 与 HB<sub>2</sub> 之间不存在免疫交叉反应,提示两种蛋白具有不同的功能<sup>[17]</sup>。Hidaka 等<sup>[30]</sup>最近利用荧光显微像及流式细胞术技术从人血单核细胞中分离出两种 HDL 结合蛋白,与 HB 极为相似。其与 HDL<sub>3</sub> 的结合不受 VLDL、LDL 的竞争性抑制,HDL<sub>2</sub> 可被部分抑制。另外还发现载脂蛋白 A iv 与 HDL<sub>3</sub> 一样可结合于此位点,若用胰蛋白酶消化后则结合被抑制。

### 2.2 功能及调节

为测定 HB<sub>2</sub> 是否为另一个 HDL 受体,Matsumoto 等<sup>[27]</sup>用 HB<sub>2</sub> 转染 COS、CHO 及 HepG<sub>2</sub> 细胞,转染后 HB<sub>2</sub> 表达的细胞与 HDL 的结合增加了 80%~90%。在未分化的 THP-1 细胞中几乎测不到 HB<sub>2</sub> mRNA,但如果用 PMA 诱导 THP-1 分化为巨噬细胞后,细胞中 HB<sub>2</sub> mRNA 浓度则明显增高,配体印迹试验也表明,转化后的细胞上 HDL 与 HB<sub>2</sub> 的结合明显高于未经处理的细胞。而用乙酰化的 LDL 孵育巨噬细胞,使细胞中胆固醇含量增加,此时 HB<sub>2</sub> mRNA 浓度呈剂量依赖性降低。此结果与在 SRB iv 上的发现正好相反,提示了 HB<sub>2</sub> 在功能上

可能与 SRB iv 有所不同。Mathai 等<sup>[28]</sup>发现, 辛伐他汀可导致大鼠细胞 HB<sub>2</sub> 的表达降低 50% ~ 60%。家兔实验也证实了辛伐他汀具有相同的作用<sup>[29]</sup>, 这可能与他汀类药物抑制细胞内胆固醇的合成有关, 当由于合成减少导致细胞内胆固醇含量降低时, HB<sub>2</sub> 的表达也降低, 胆固醇外流随之减少, 最终保证细胞内胆固醇含量的稳态, 维持细胞的正常功能。因此有学者提出, HB<sub>2</sub> 在 HDL 的抗动脉粥样硬化作用中可能担当着重要的角色<sup>[27]</sup>, 其机制一方面可能介导胆固醇的外流, 参与胆固醇的逆向转运; 另一方面, 由于其与粘附分子同源性很高, HB<sub>2</sub> 可能与其他粘附分子形成寡聚体<sup>[31]</sup>, 促进同型和异型细胞之间的粘附, 如参与巨噬细胞的粘附, 诱发动脉斑块的发生。当 HDL 及载脂蛋白 A iv 颗粒与 HB<sub>2</sub> 结合后, 破坏寡聚体的形成, 阻碍细胞间的相互作用, 从而抑制巨噬细胞迁入内膜形成泡沫细胞。

Morrison 等<sup>[32]</sup>报道大鼠细胞表面存在两个 HDL 结合位点, 一个 Kd 值是 0.94 mg/L, 另一个 Kd 值是 33 mg/L, 后者的数值接近公认的 HDL 受体 SRB iv 的 Kd 值。如果用胰蛋白酶消化 HDL, 则与高亲和力位点的结合消失, 但低亲和力位点的结合仍在, 提示需要完整的肽链存在才能与高亲和力位点结合。Barbaras 等<sup>[33]</sup>证实了这一点, 而且这个高亲和力位点只识别载脂蛋白 A iv。HB<sub>2</sub> 结合特异性配体的特征与此高亲和力位点类似, 但没有直接证据表明两者的关系, 而且也没有报道说在同一细胞上同时分离出 SRB iv 和 HB<sub>2</sub>。

不含脂质或脂质含量很少的载脂蛋白作为接受体可能通过其他机制介导胆固醇的外流。Yukihiro 等<sup>[36]</sup>认为循环中存在着数量很少的不含脂质或携带脂质很少的载脂蛋白 A iv, 之所以含量很少是因为它从 HDL 颗粒上解离下来后被迅速内吞到细胞内, 此过程是通过特异的胞膜上的受体完成的, 进入细胞后, 可与胞内的磷脂及游离胆固醇结合, 然后再以胞吐的形式释放到胞外, 又迅速与 HDL 颗粒结合, 将脂质转运到 HDL 颗粒上, 如此循环使得胞内胆固醇外流到胞外。至今此特异性受体尚未被纯化和鉴定, 是否与 HB<sub>2</sub> 为相同的物质仍未阐明。支持 HB<sub>2</sub> 介导载脂蛋白 A iv 参与的胆固醇外流的证据是: HB<sub>2</sub> 识别载脂蛋白 A iv 为高度特异的; PKC 的激活可导致胆固醇的外向流动, 而 HB<sub>2</sub> 的肽链中存在 PKC 的结合位点, 且在细胞外, 提示需要进入细胞内发挥作用; 药物使细胞中胆固醇含量减少, 可反馈性降低 HB<sub>2</sub> 含量; PMA 可诱发胆固醇外流是通过激活了 PKC, 而 PMA 也可使 THP-1 细胞内编码 HB<sub>2</sub> 的核酸含量增加, 提示两者存在一定相关关系。但此种外流方式特异性高, 效率也高, 它的阐明对胆固醇外流的研究意义重大。

### 3 清道夫受体 B iv 与高密度脂蛋白结合蛋白 2 之间的异同点

SRB iv 与 HB<sub>2</sub> 都可特异性的结合 HDL, 并参与到脂质代谢中, 异同点见表 1。

表 1. SRB iv 与 HB<sub>2</sub> 的特点.

	SRB iv	HB <sub>2</sub>
分子量	82 kDa	100 kDa
结构	两端均在胞浆内, 两个跨膜区	羧基端位于胞内, 一个跨膜区
同源性	CD36	粘附分子
分布	肝脏、类固醇、卵巢、睾丸、RAW、J774	肝脏、由 PMA 刺激后单核源性的巨噬细胞
配体	LDL、modified-LDL、HDL、阴离子磷脂囊泡及含 apo A、E、C 的脂质体	HDL、apo A iv
调节因素	cAMP 促激素 (hCG、ACTH) 雌激素对肾上腺、黄体、桔否氏细胞	
升高	多不饱和脂肪酸 细胞内胆固醇含量下降 人单核细胞源性巨噬细胞用修饰的 LDL 孵育分化后 动脉粥样病变泡沫细胞中	THP-1 细胞用 PMA 刺激后
降低	细胞内胆固醇含量上升 维生素 E 雌激素对肝实质细胞 THP-1 细胞用 PMA 刺激后	人巨噬细胞用 LDL 孵育分化后 辛伐他汀
效应	促进 CE 摄取和胆固醇外流	促进胆固醇外流

SRB iv 和 HB<sub>2</sub> 作为两种 HDL 的结合蛋白在相同条件下发挥相反的效应, 提示同一细胞上可能同时存在两种结合蛋白, 在调节脂质转运中的作用也各有不同。但至今仍未在同一细胞上同时分离出两种结合蛋白, 因此对其在动脉粥样硬化的发生、发展及消退中发挥什么样的作用也未阐述清楚。对于他汀类药物降低肝细胞 HB<sub>2</sub> 蛋白含量, 由于肝细胞和外周细胞在胆固醇代谢中的不同意义以及修饰后的 LDL 造成的异常脂质沉积, 无法判断其对泡沫细胞 HB<sub>2</sub> 的影响以及对 SRB iv 和胆固醇外流效应的影响, 有关问题尚在研究中。

### 4 其它的高密度脂蛋白结合蛋白

鼠 SRB iv 的同源蛋白质 CLA-1, 在人的肾上腺、肝脏和睾丸细胞表面大量存在, 也可介导 CE 的摄取。CLA-1 也存在于单核细胞上, 可识别凋亡的胸腺细胞, 提示在处理损伤细胞中也具有一定作用<sup>[34]</sup>。CD36 与 SRB iv 同属 CD36 家族成员, 由于分别在胞外段及羧基端与 SRB iv 不同, 因此无法介导有效的 CE 的摄取。Vigilin 是一种 120 kDa 的胞内蛋白质, 多肽链上含有核酸定位序列, 可与 RNA 结合, 可能介导 HDL 结合后的信号转导及影响 RNA 的代谢。在斑块中胆固醇累积后的巨噬细胞中水平较高, 有关其在胆固醇外流中的意义仍不清楚<sup>[35]</sup>。Cubilin 是存在于肾小管近曲小管上皮细胞表面的分子量为 460 kDa 的蛋白质, 载脂蛋白 A

iv可特异性识别并以高亲和力结合,以内吞的形式重吸收入肾小管上皮细胞中,经溶酶体降解。另外在卵黄囊上皮细胞及小肠上皮细胞中同样发现了 Cubilin。由于 Cubilin 分子量过大,还可与维生素 B<sub>12</sub> 结合,且载脂蛋白进入溶酶体降解,因此不被认作是 HDL 特异性受体。

总之,由于 HDL 受体及结合蛋白可影响动脉粥样硬化的发生、发展及消退等生物化学过程,必将促使人们进一步研究受体上的活性位点以揭示具体的作用机制。一方面应该对现有受体蛋白中的位点进一步查明,另一方面应该不断查找新的膜蛋白发现新的生理意义。

#### [参考文献]

- [1] Acton S, Rigotti A, Landschulz K, et al. Identification of scavenger receptor SRB iv as a high density lipoprotein receptor. *Science*, 1996, **271**: 518-520
- [2] Johnson MS, Svensson PA, Helou K, et al. Characterization and chromosomal localization of rat scavenger receptor class B type iv, a high density lipoprotein receptor with a putative leucine zipper domain and peroximal targeting sequence. *Endocrinology*, 1998, **139** (1): 72-80
- [3] Babbitt J, Trigatti B, Rigotti A, et al. Murine SRB I, a high density lipoprotein receptor that mediates selective lipid uptake is N-glycosylated and fatty acylated and colocalizes with plasma membrane caveolae. *J Biol Chem*, 1997, **272** (20): 13 242-249
- [4] Reaven E, Lua Y, Nomoto A, et al. The selective pathway and a high density lipoprotein receptor (SRB iv) in ovarian granulosa cells of the mouse. *BBA*, 1999, **1436**: 565-576
- [5] Varban M, Rinninger F, Wang N, et al. Targeted mutation reveals a central role for SRB iv in hepatic selective uptake of high density lipoprotein cholesterol. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95**: 4 619-624
- [6] Carr BR, Parker CRJ, Milewich L, et al. The role of low density, high density, and very low density lipoproteins in steroidogenesis by the human fetal adrenal gland. *Endocrinology*, 1980, **106**: 1 854-861
- [7] Illingworth DR, Kenny TA, Orwoll ES. Adrenal function in heterozygous and homozygous hypobetalipoproteinemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 1982, **54**: 27-33
- [8] Ji Y, Jian B, Wang N, et al. Scavenger receptor B iv promotes high density lipoprotein-mediated cellular cholesterol efflux. *J Biol Chem*, 1997, **272**: 20 982-985
- [9] Steinberg D. A docking receptor for HDL cholesterol esters. *Science*, 1996, **271**: 460-461
- [10] Gu X, Trigatti B, Xu S, et al. The efficient cellular uptake of high density lipoprotein lipids via scavenger receptor class B type iv requires not only receptor-mediated surface binding but also receptor-specific lipid transfer mediated by its extracellular domain. *J Biol Chem*, 1998, **273**: 26 338-348
- [11] Margery A, Connelly, Seth M, et al. Comparison of class B scavenger receptor, CD36 and scavenger receptor B iv (SRB iv), shows that both receptors mediate high density lipoprotein cholesteryl ester selective uptake but SRB iv exhibits a unique enhancement of cholesteryl ester uptake. *J Biol Chem*, 1999, **274** (1): 41-47
- [12] Rodriguez W, Thuahnai S, Temel R, et al. Mechanism of scavenger receptor class B type iv mediated selective uptake of cholesteryl esters from high density lipoprotein to adrenal cells. *J Biol Chem*, 1999, **274**: 20 344-350
- [13] Rothberg K, Heuser J, Donzell W, et al. Caveolin, a protein component of caveolae membrane coats. *Cell*, 1992, **68**: 673-682
- [14] Gregory A, Patrice M, Deney R, et al. The class B, type iv scavenger receptor promotes the selective uptake of high density lipoprotein cholesterol esters into caveolae. *J Biol Chem*, 1999, **274**: 12 043-048
- [15] Gu X, Karen K, Krieger M, et al. Scavenger receptor class B, type iv-mediated [<sup>3</sup>H] cholesterol efflux to high and low density lipoproteins is dependent of lipoprotein binding to the receptor. *J Biol Chem*, 1999, **274**: 29 993-30 001
- [16] Margarita de la, George H, Margery A, et al. Scavenger receptor B iv (SRB iv) mediates free cholesterol flux independently of HDL tethering to the cell surface. *J Lipid Res*, 1999, **40**: 575-580
- [17] Tozuka M, Fidge N H. Purification and characterization of two high density lipoprotein binding proteins from rat and human liver. *J Biochem*, 1989, **261**: 239-244
- [18] Fluiter K, Van der Westhuijzen DR, et al. In vivo regulation of scavenger receptor B iv and the selective uptake of high density lipoprotein cholesteryl esters in rat liver parenchymal and Kupffer cells. *J Biol Chem*, 1998, **273**: 8 434-438
- [19] Landschulz KT, Pathak RK, Rigotti A, et al. Regulation of scavenger receptor, class B, type iv, a high density lipoprotein receptor, in liver and steroidogenic tissues of the rat. *J Clin Invest*, 1996, **98**: 984-995
- [20] Rigotti A, Edelman ER, Seifert P, et al. Regulations by adrenocorticotrophic hormone of the in vivo expression of scavenger receptor class B type iv (SRB iv), a high density lipoprotein receptor, in steroidogenic cells of the murine adrenal gland. *J Biol Chem*, 1996, **271**: 33 545-549
- [21] Reaven E, Nomoto A, Temel R, et al. Expression and microvillar localization of scavenger receptor, class B, type iv (a high density lipoprotein receptor) in luteinized and hormone-lesensitized rat ovarian models. *Endocrinology*, 1998, **139**: 2 847-856
- [22] Sun YU, Wang N, Alan R. Regulation of adrenal scavenger receptor-B iv expression by ACTH and cellular cholesterol pools. *J Lipid Res*, 1999, **40**: 1 799-805
- [23] Hirano K, Yamashita S, Nakagawa Y, et al. Expression of human scavenger receptor class B type iv in cultured human monocyte-derived macrophages and atherosclerotic lesions. *Circ Res*, 1999, **85**: 108-116
- [24] Arai T, Wang N, Bezouevski M, et al. Decreased atherosclerosis in heterozygous low density lipoprotein receptor-deficient mice expressing scavenger receptor-BI the transgene. *J Biol Chem*, 1999, **274**: 2 366-371
- [25] Lopez D, Sandhoff TW, Mclean MP, et al. Steroidogenic factor-1 mediates cyclic adenosine monophosphate regulation of HDL receptor. *Endocrinology*, 1999, **140** (7): 3 034-044
- [26] Hidaka H, Fidge NH. Affinity purification of the hepatic high density lipoprotein receptor identifies two acidic glycoproteins and enables further characterization of their binding properties. *J Biochem*, 1992, **284**: 161-167
- [27] Matsumoto A, Mitchell A, Kurata H, et al. Cloning and characterization of HB2 a candidate high density lipoprotein receptor: sequence homology with membranes of the immunoglobulin superfamily of membrane proteins. *J Biol Chem*, 1997, **272**: 16 778-782
- [28] Mathai D, Fidge NH, Tozuka M, et al. Simvastatin and cholestyramine treatment reduces the level of expression of high density lipoprotein binding proteins in rat liver. *Arteriosclerosis*, 1990, **10**: 1 045-050
- [29] Kurata H, Matsumoto A, Fujiwara Y, et al. Effect of simvastatin on the expression of HB2 (HDL binding protein) in rabbit. Proceedings of the XIII International Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism. 1998; 26
- [30] Hidaka H, Hidaka E, Tozuka M, et al. The identification of specific high density lipoprotein 3 binding sites on human blood monocytes using fluorescence labeled ligand. *J Lipid Res*, 1999, **40**: 1 131-139
- [31] Bowen M, Bajorath AJ, Siadak AW, et al. The amino-terminal immunoglobulin-like domain of activated leukocyte cell adhesion molecule binds specifically to the membrane proximal scavenger receptor cysteine-rich domain of CD6 with a 1:1 stoichiometry. *J Biol Chem*, 1996, **271**: 17 390-396
- [32] Morrison JR, McPherson GA, Fidge NH. Evidence for two sites on rat liver plasma membranes which interact with high density lipoprotein. *J Biol Chem*, 1992, **267**: 13 205-209
- [33] Barbaras R, Collet X, Chap H, et al. Specific binding of free apolipoprotein A-iv to a high affinity binding site on HepG2 cells: characterization of two high density lipoprotein sites. *Biochemistry*, 1994, **33**: 2 335-340
- [34] Murao K, Terpstra V, Green SR, et al. Characterization of CLA-1, a human homologue of rodent scavenger receptor BI, as a receptor for high density lipoprotein and apoptotic thymocytes. *J Biol Chem*, 1997, **272**: 17 551-557
- [35] Chiu DS, Oram JF, LeBoeuf RC, et al. High density lipoprotein binding protein (HBP) vigilin is expressed in human atherosclerotic lesions and colocalizes with apolipoprotein E. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, **17**: 2 350-358
- [36] Yukihiro Takahashi, Jonathan DS. Cholesterol efflux to apolipoprotein A iv involved endocytosis and resecretion a calcium dependent pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, **96** (20): 11 358-363
- [37] Han J, Nicholson AC, Zhou XF. Oxidized low density lipoprotein decreases macrophage expression of scavenger receptor B iv. *J Biol Chem*, 2001, **276** (19): 16 567-572

(此文编辑 文玉珊)