

第五章 脂蛋白

第一节 脂蛋白的分类与功能

第二节 载脂蛋白

第三节 脂蛋白代谢

动脉粥样硬化(**atherosclerosis, AS**)是危害人类健康的常见疾病之一，以血管平滑肌细胞增生和血脂（固醇和甘油三脂）粥样斑块沉积为特征。

虽然发病机制尚未完全阐明，但与血浆脂蛋白(**lipoprotein, LP**)代谢密切相关。

Brown和**Goldstein**首先提出低密度脂蛋白（**LDL**）受体和**LDL**代谢通路，证实受体缺陷是引起家族性高胆固醇血症的重要原因。

在代谢中的作用，可将载脂蛋白 (Apoprotein ,Apo) 比作“程序剂 (programmer)”，认为Apo“编码”调控Lp代谢。

脂肪酸结合蛋白（**FABP**）也是近来发现的一类脂蛋白，它是一类结合并运输长链脂肪酸及其衍生物的蛋白质。

它除了参与脂肪酸的结合、转运，
加速脂肪酸的扩散，脂类合成等外；还
影响细胞的生长、分化、保护细胞免受
脂肪酸和脂溶性物质的损伤等功能。

目前，小鼠肝、肠，牛心和人肌型

FABP的**cDNA**已在大肠杆菌中表达。

大鼠肝型**FABP**的**cDNA**已在小鼠的

成纤维细胞中表达。

第一节 脂蛋白的分类和功能

一、脂蛋白的结构和组成

二、脂蛋白分类

 血浆中所含脂类统称为**血脂**

 血脂包括


▶ 非极性：甘油三脂（**TG**）、胆固醇脂（**CE**）

▶ 极性：游离胆固醇（**FC**）、磷脂（**PL**）和脂肪酸（**FA**）

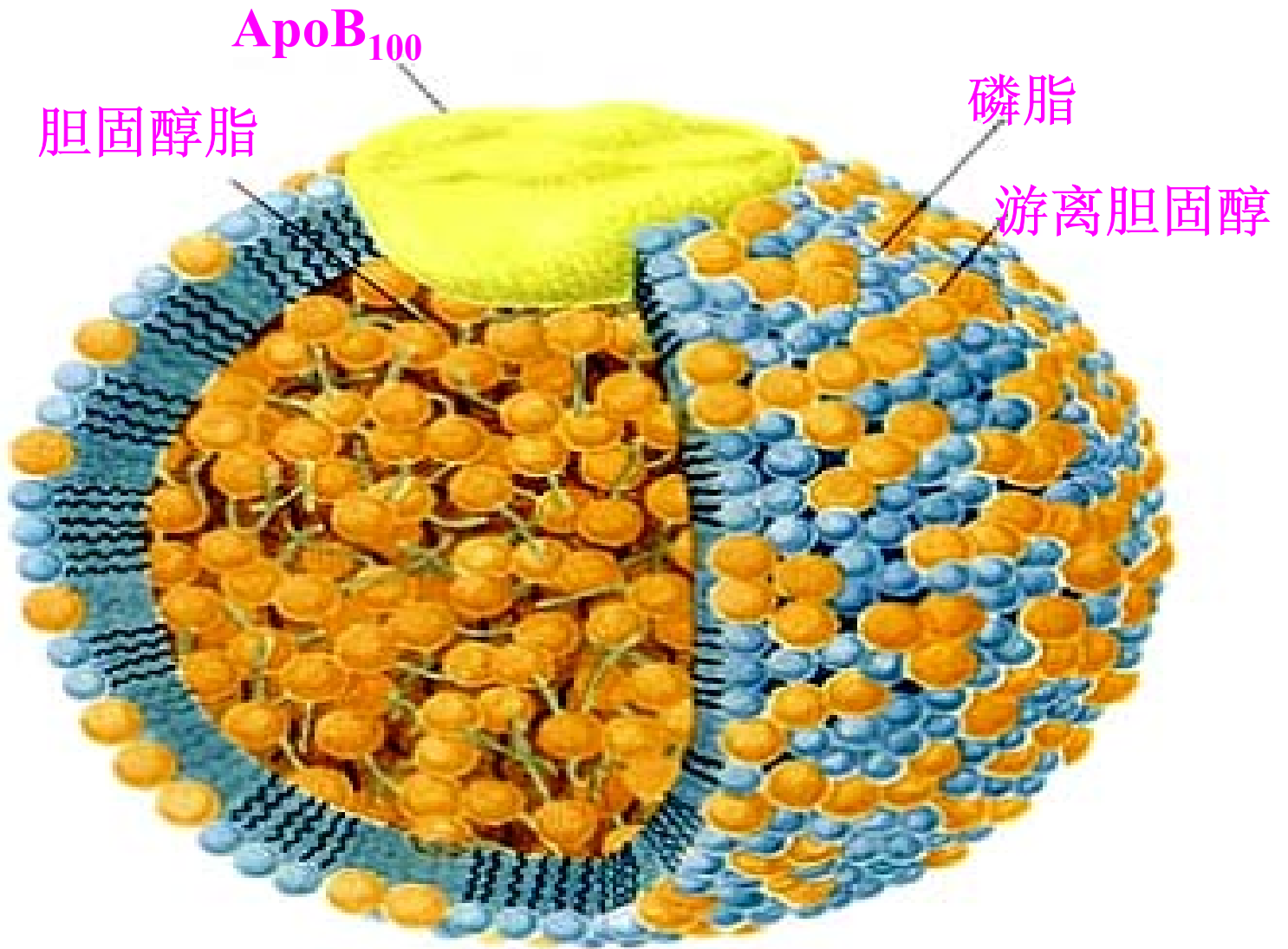
 按来源分可分成外源性（食物消化吸收）和内源性（体内合成）两类

 血脂不溶于水，需与血浆中载脂蛋白（**apoprotein, Apo**）组成**脂蛋白**（**lipoprotein, Lp**）的形式转运。

 成熟血浆脂蛋白呈球状，其**核心**组分为**甘油三酯和胆固醇脂**，**表面**组分为**载脂蛋白、游离胆固醇和磷脂**

 **游离胆固醇和磷脂的极性基团暴露在颗粒表面，非极性碳链则指向核心**。因此血浆脂蛋白颗粒能顺利在血浆中运输

血浆脂蛋白颗粒的结构



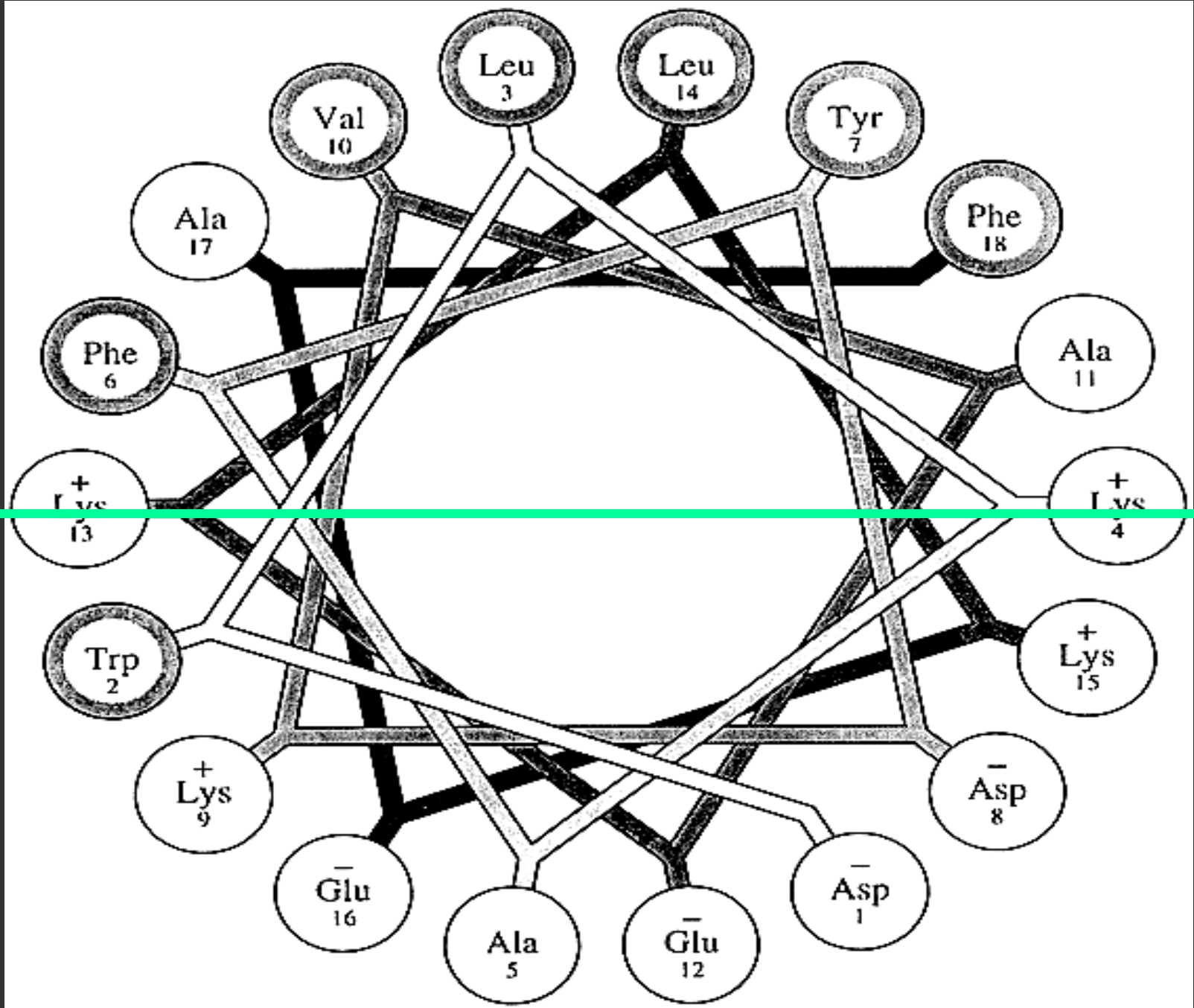
载脂蛋白表面具有特殊的两亲 α 螺旋结构

📖 带电、亲水性氨基酸残基组成螺旋极性面暴露在外，而疏水氨基酸残基组成非极性面与内部脂质相互作用，起着稳定血浆脂蛋白结构的作用

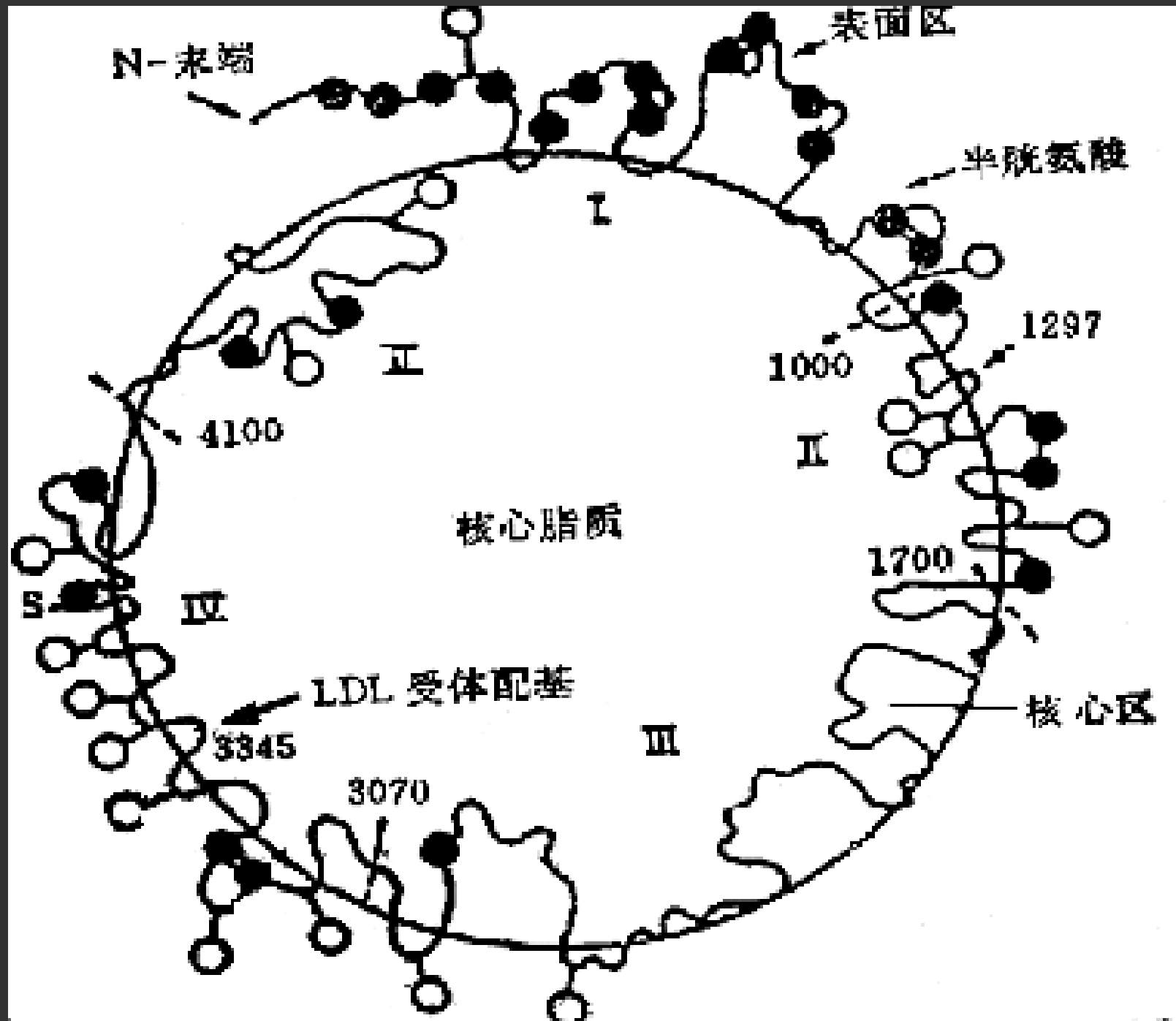
📖 带正电的碱性氨基酸残基主要分布于极亲面交界处，而带负电酸性氨基酸集中在极性面中间，从而在溶液中呈特殊的立体两性离子

载脂蛋白两亲 α 螺旋是血浆脂蛋白能结合转运脂质的结构基础

两性 α 螺旋



载脂蛋白分子表面的两性 α 螺旋



二、脂蛋白分类

1. 正常血浆脂蛋白

2. 异常血浆脂蛋白

3. 脂蛋白 (a)

4. 修饰脂蛋白

1、正常血浆脂蛋白

正常血浆脂蛋白分成**四**大类共**6**种。

按含脂类及载脂蛋白的不同，其颗粒大小、密度、表面电荷、电泳迁移率及免疫原性不同，用超速离心法分为四类：

乳糜微粒 (CM)

极低密度脂蛋白 (VLDL)

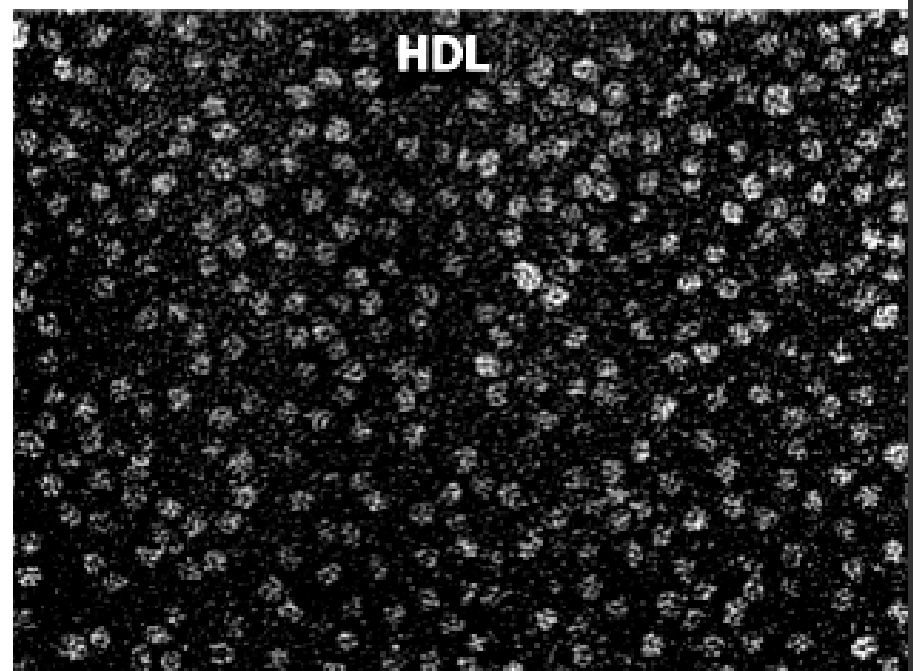
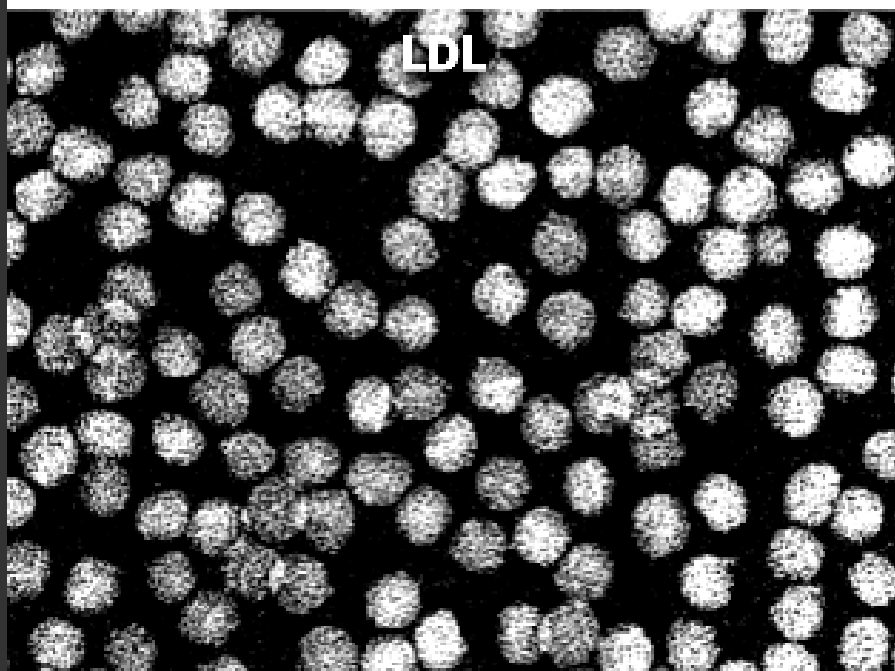
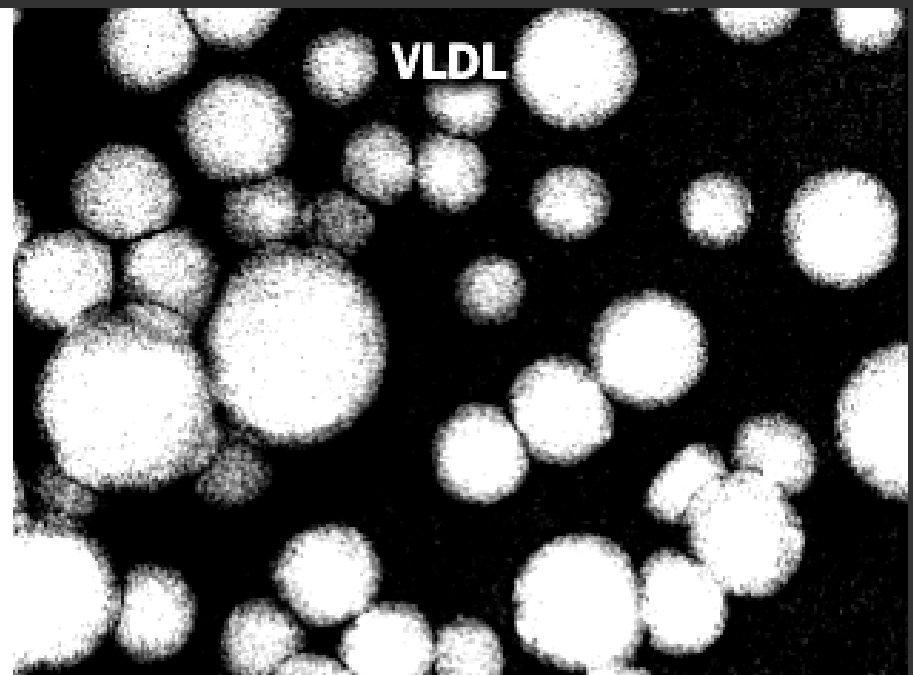
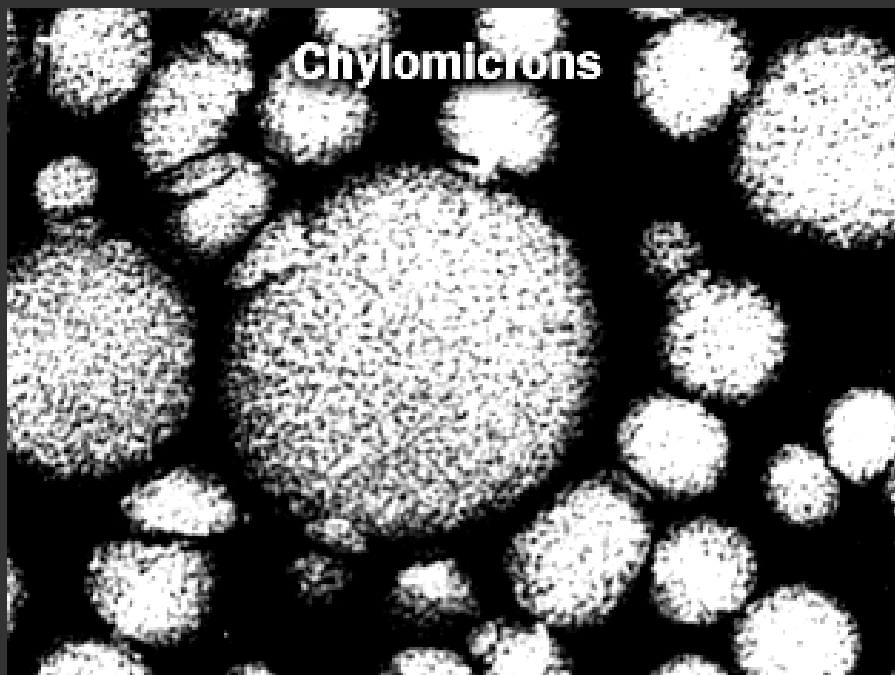
低密度脂蛋白 (LDL)

高密度脂蛋白 (HDL)

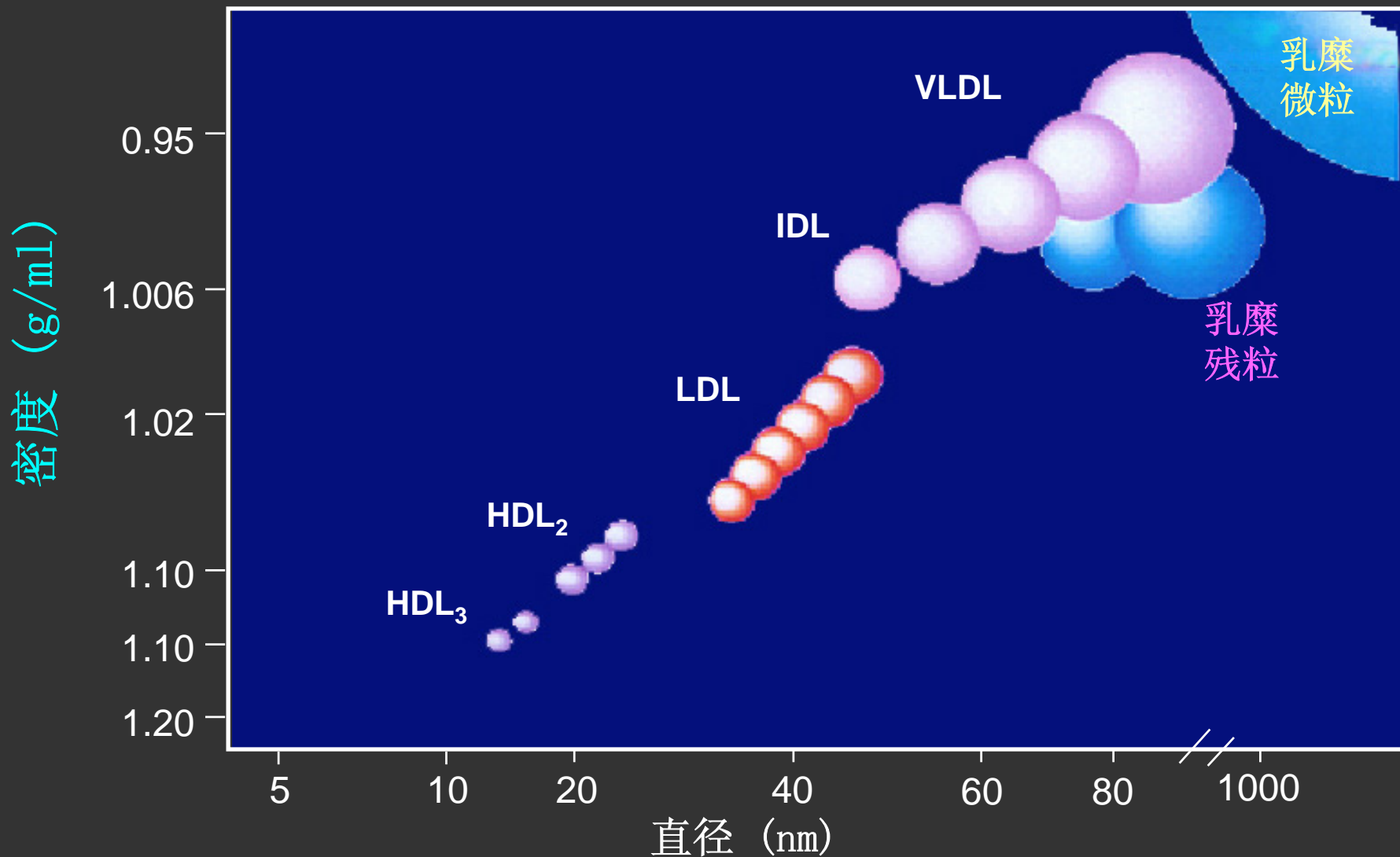
另外

中间密度脂蛋白 (IDL)：是 **VLDL** 代谢中间产物，其密度及组成均介于 **VLDL** 和 **LDL** 之间

HDL：按组成和密度不同可划分成 **HDL₂** 和 **HDL₃**



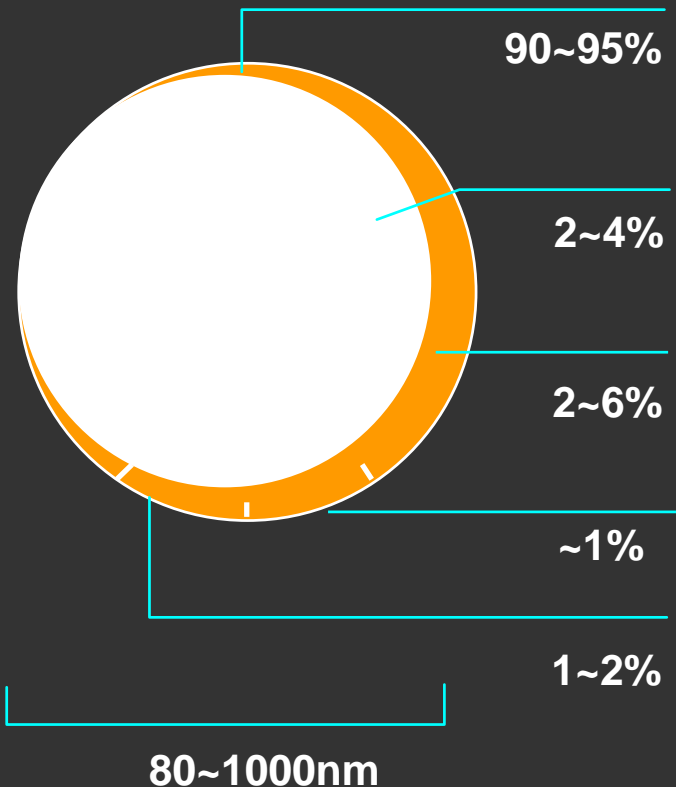
各类脂蛋白



富含甘油三酯的脂蛋白(乳糜微粒, VLDL)

CHYLOMICRON

乳糜微粒



甘油三酯

TRIGLYCERIDE

胆固醇酯

CHOLESTERYL
ESTERS

磷脂

PHOSPHOLIPIDS

游离胆固醇

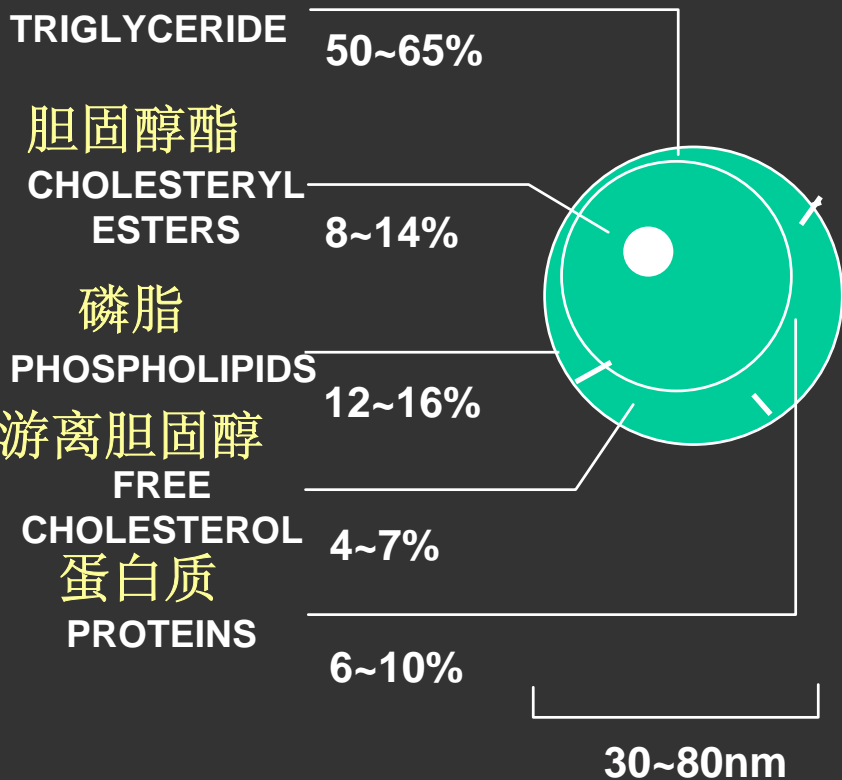
FREE
CHOLESTEROL

蛋白质

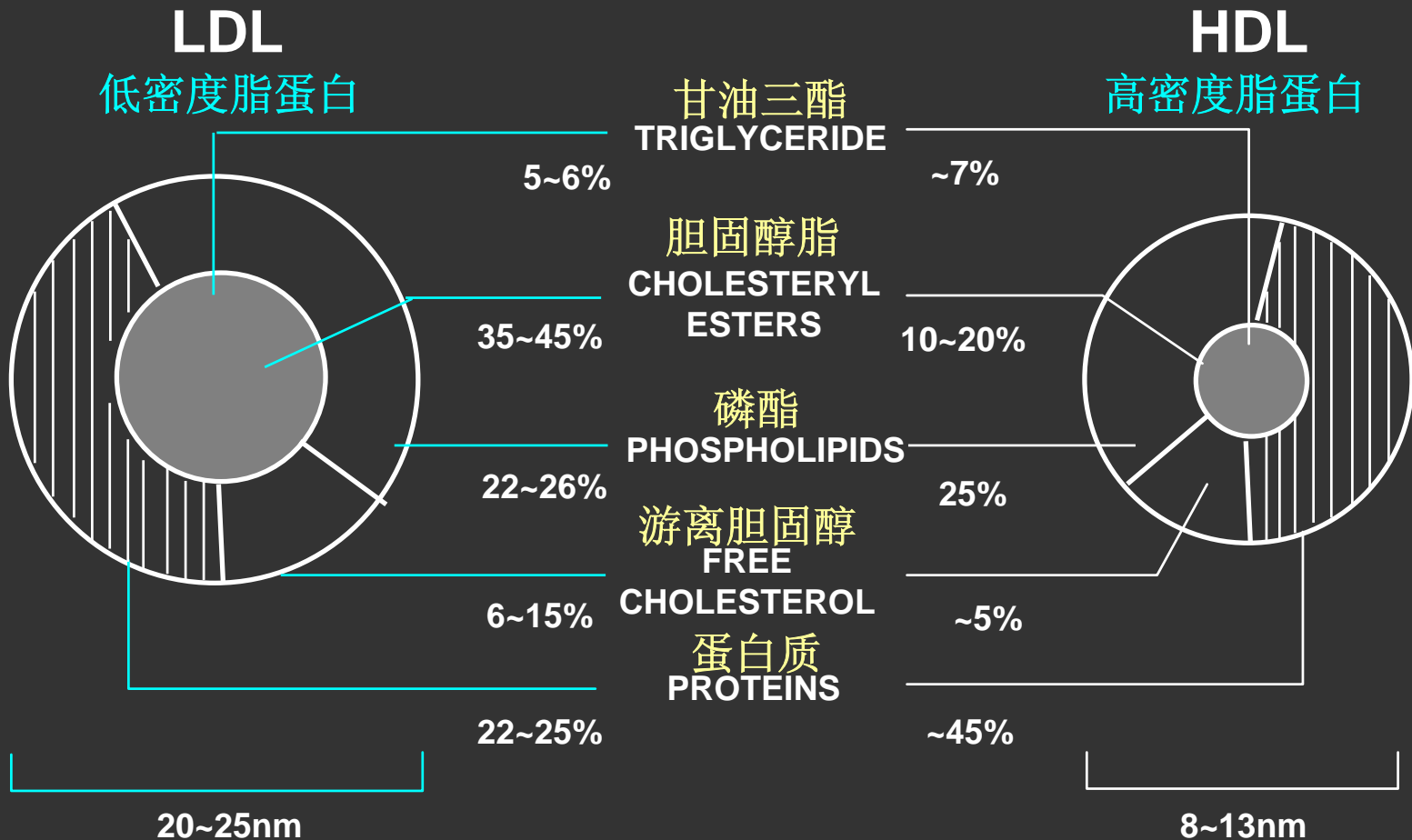
PROTEINS

VLDL

极低密度脂蛋白



富含胆固醇的脂蛋白 (LDL/HDL)



2. 异常血浆脂蛋白

在特殊情况下，血浆也可出现异常脂蛋白，如 β -VLDL、HDL_c、HDL₁ 和 HDL_{3B} 等。

β -VLDL：高胆固醇饮食引起的一种异常脂蛋白。与正常VLDL相比，其密度相似，但琼脂糖电泳较慢

HDL_C 和 HDL₁: 富含 ApoE 和 CE 的特大颗粒

HDL。由于缺乏血浆脂质转运蛋白，导致 CE 在 HDL 中大量堆积而形成 HDL₁。

高 CE 饮食可诱导 HDL_C 生成。

HDL_{3B}: 高 TG 血症时出现的小颗粒异常血浆 LP。

在高 TG 时，HDL-CE 与 VLDL-TG 过度交换，而 HDL-TG 大量被肝性脂酶 (HL)

水解,使 HDL 的大量核心脂质丢失。

3. 脂蛋白 (a)

Lp(a) 与 AS 密切相关，其结构又与纤溶酶原极其相似，从而受到高度重视。

Lp(a) 的脂质组分与 LDL 极其相似，除了 ApoB₁₀₀ 外，还含有独特的 Apo (a)。

Lp(a) 分子中 Apo(a) 与 Apo₁₀₀ 通过二硫键共价结合，用还原剂巯基乙醇可还原得到 LDL 和 Apo(a)。

代谢及浓度影响了解甚少。

4. 修饰脂蛋白

LDL 可以被 Cu^{2+} 或 Fe^{3+} 、巨噬细胞、血管内皮细胞、平滑肌细胞及血小板修饰，生成**酰化 LDL** 和**氧化 LDL (ox-LDL)**。

氧化修饰由氧自由基介导，**修饰后脂蛋白结构、组成和生物学特性发生明显变化。**

修饰 LDL 可通过**清道夫受体**被巨噬细胞吞噬，促进巨噬细胞转变为**泡沫细胞**，因而具有强烈致 AS 作用。**HDL** 被氧化修饰后其抗 AS 能力显著下降。

第二节 载脂蛋白

一、分类

二、载脂蛋白的结构

三、载脂蛋白的功能

一、载脂蛋白的分类

至今已从人血浆中分离出的载脂蛋白有 18 种之多。

主要有 **Apo A、B、C、E** 四大类

常见载脂蛋白的重要生物学特性

Apo	分子量	血浆浓度	合成部位	血浆分布	主要功能	基因定位	其他
A-I	28,331	1.0~1.2	小肠、肝	HDL、CM	激活 LCAT, 识别 HDL 受体	11号染色体	
A-II	8,707×2	0.3~0.5	小肠、肝	HDL、CM	抑制 LCAT, 激活 HL	1号	
A-IV	46,000	~0.6	小肠	HDL、CM	激活 LCAT	11号	糖蛋白

常见载脂蛋白的重要生物学特性(续)

Apo	分子量	血浆浓度	合成部位	血浆分布	主要功能	基因定位	其他
B ₁₀₀	549,000	0.7~1.0	肝	VLDL、IDL、LDL	识别LDL受体	2号	糖蛋白 磷蛋白
B ₄₈	264,000		小肠	CM	转运CM		
C-I	6,550	0.04~0.06	肝	CM、VLDL HDL	激活LCAT, 抑制HL	19号	
C-II	8,837	0.03~0.05	肝	CM、VLDL HDL	激活LPL, 抑制HL	19号	
C-III	8,240	0.12~0.14	肝	CM、VLDL HDL	抑制LPL,抑制Apo 与E受体结合	11号	糖蛋白

常见载脂蛋白的重要生物学特性（续）

Apo	分子量	血浆浓度	合成部位	血浆分布	主要功能	基因定位	其他
D	32,500	~0.1	?	d>1.21部分	转运胆固醇	3号	糖蛋白
E	34,145	0.025~0.05	肝、巨噬细胞	CM、VLDL HDL	识别受体	19号	糖蛋白
H	50,000	~0.2	肝	VLDL、LDL	激活 LPL, 抑制凝血	17号	糖蛋白
J	75,000	~0.1	肝及肝外组织	HDL	脂质转运 补体调节	8号	糖蛋白
(a)	500,000	不定	肝	Lp(a)	抑制纤溶	6号	糖蛋白


二、载脂蛋白的结构


1. ApoA 族
2. ApoB 族
3. ApoC 族
4. ApoE
5. Apo(a)
6. ApoH
7. ApoJ

1. Apo A 族

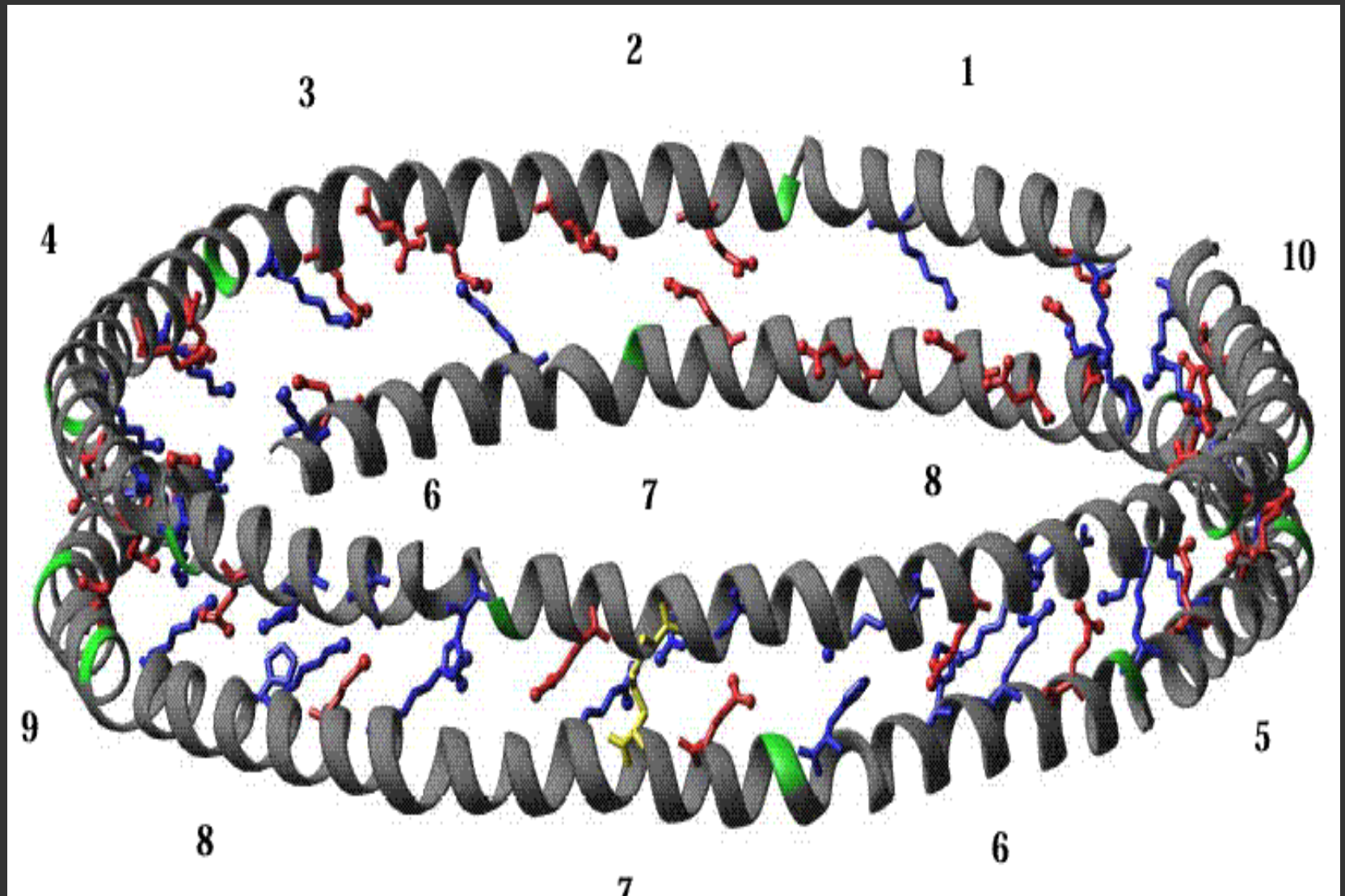
① ApoA-I

 HDL 的主要载脂蛋白

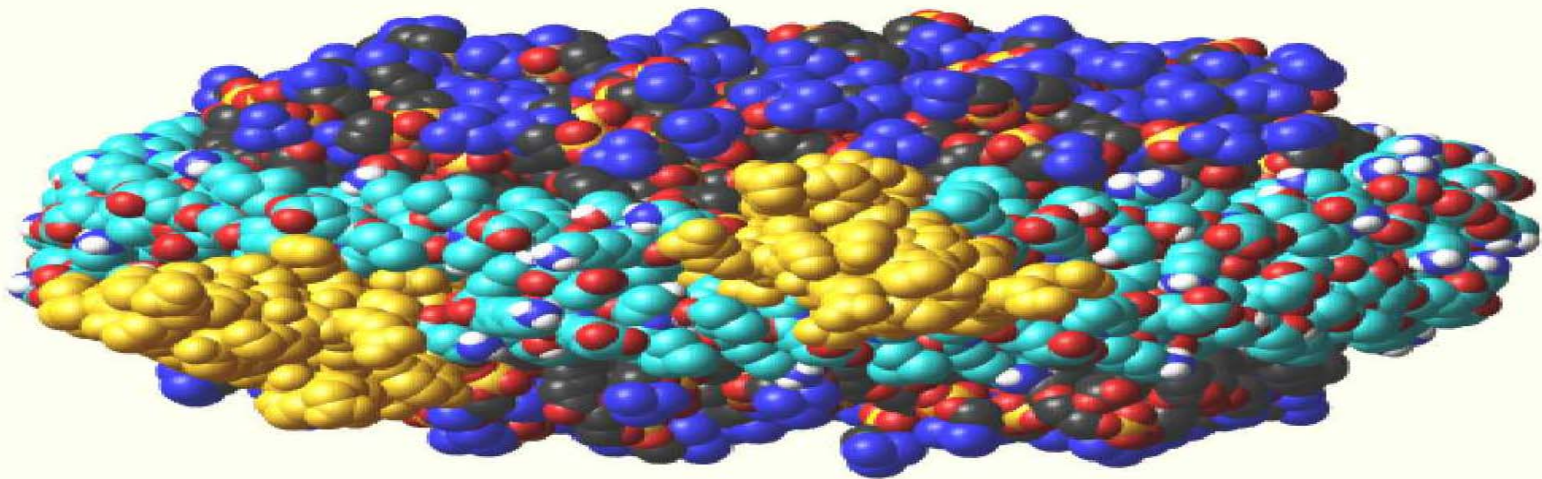
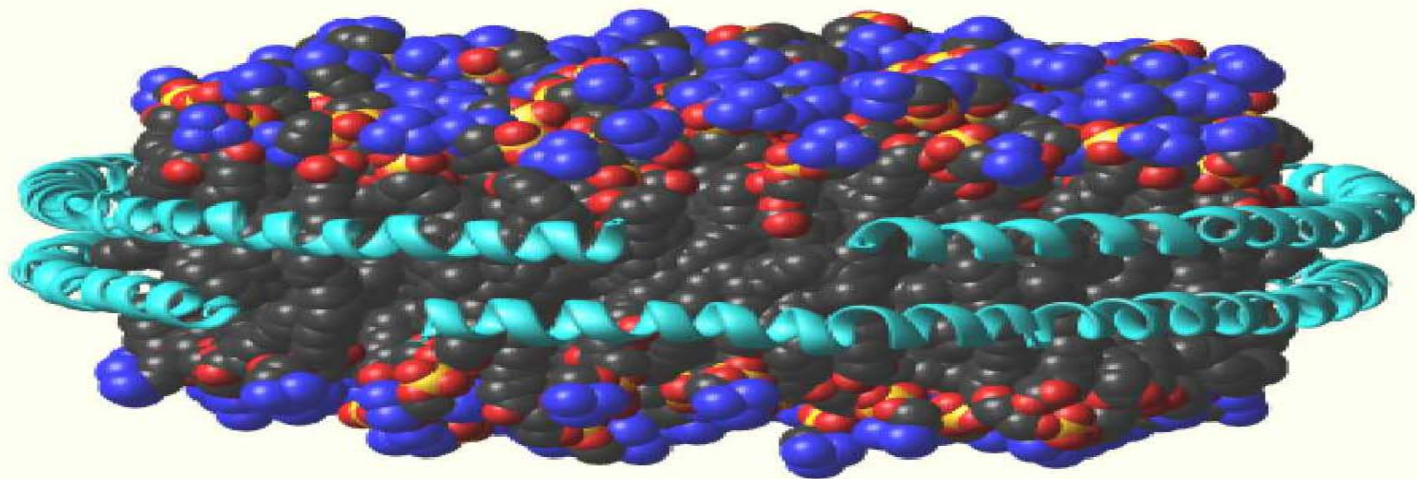
 成熟的人 ApoA-I $M_r=28.3$ kDa, 单一肽链。双向电泳分子量大致相等, 而等电点各异的异构体, 分别命名为 ApoAI₁ 至 Apo AI₆, 其等电点依次为 6.50、5.85、5.74、5.64、5.52 及 5.40

 人类 Apo-AI 基因位于第 11 号染色体长臂末端区域内 (11q-13q ter)。人 Apo-AI 基因有 3 个内含子和 4 个外显子。基因长 1863bp, 含 3 个插入序列。

ApoA-I 帶子模型



ApoA-I 与 HDL 颗粒结合



② ApoA-II

📖 ApoA-II 是 **HDL** 的第二种主要载脂蛋白

📖 人 ApoA-II 由 77 AA 组成。血浆中为二聚体，单体通过 **Cys6** 形成二硫键。有 5 种 **pI** 多态型，分别为 4.20、4.42、4.68、4.9 和 5.7，以 4.9 型最为常见。

📖 人 Apo-AII mRNA 长 473 bp, 其中 58bp 的 5' 不译区。人类和小鼠 Apo AII 基因定位于 1 号染色体上 (1p21-q ter)。有 4 个外显子和 3 个内含子。

③ ApoA-IV


 Apo-AIV 是一种酸性糖蛋白，分子量 46kDa。多态型为 ApoA-IV₀ 和 ApoA-IV₁₋₇ 共 8 种，以 A-IV₁ 和 A-IV₂ 为常见。

 AIV 至少以 3 种方式存在：

- (1) 与 ApoAI 和少量的 ApoE 一起组成 HDL；
- (2) 作为单一的载脂蛋白构成 HDL；
- (3) 与少量的胆固醇和磷脂结合，以游离状态存在于脂蛋白缺乏的血浆中。

 人 ApoAIV 基因与 ApoAI 及 ApoCIII 基因连锁，位于第 11 号染色体上。ApoAIV 基因长 2603bp，包括 2 个内含子和 3 个外显子。

2. ApoB 族

 ApoB 是一类分子量、免疫性和代谢上具有多态性的蛋白质，依其分子量及所占百分比可分为 B_{100} 、 B_{48} 、 B_{74} 、 B_{26} 及少量 B_{50} 。在正常情况下，以 $ApoB_{100}$ 和 $ApoB_{48}$ 较为重要。

 ApoB₁₀₀ 是基因的全序列产物。

成熟 B₁₀₀ 含糖 4-9%，分子量约 550kDa，是已知的最大哺乳类蛋白分子。为4, 536AA组成的单一多肽链。

位于 2 号染色体(2p23)，基因总长43kb，由 29 个外显子和 28 个内含子构成。特点：不与各脂蛋白颗粒间发生交换。

 ApoB₄₈ 是 CM 中的主要载脂蛋白，因其分子量是 B100 的 48% 而得名。

3. ApoC 族


是载脂蛋白中分子量最小的一类，按其C末端氨基酸不同分成3个亚类：


① ApoC-I

② ApoC-II

③ ApoC-III


① ApoC-I

 分子最小、碱性最强的载脂蛋白。C-I 的 cDNA 含 430bp，推测为 83AA 多肽（包括 N 端信号肽），成熟 ApoC-I 为 57 肽。


 位于第 19 号染色体，由 4 个外显子和 3 个内含子组成，全长 4,374 bp


② ApoC-II

 人 Apo-CII 为79AA的单链多肽，分子量为9.1kDa。

 Apo CII 基因与 Apo-CI、ApoE 基因成簇排列，位于19 号染色体长臂 q13 区。Apo CII 基因长3,320 bp，含 4 个外显子和 3 个内含子。

③ ApoC-III

 Apo CIII 是一种水溶性低分子量蛋白质，由 79 个氨基酸残基组成，分子量为 8.7 kDa 。

 Apo CIII 基因位于第 11 号染色体的q23 区，它与 Apo AI、Apo AIV 基因紧密连锁，共同组成一个基因家族。Apo CIII 基因长 3,133 bp，含有 3 个插入序列，并有 4 个外显子和 3 个内含子。


4. ApoE

📖 ApoE 是含 299AA, 结合磷脂的糖蛋白。单一多肽链含10-12% 的精氨酸。各组织中均有合成, 但以肝脏为主。

📖 ApoE 具有多态性。受一个基因位点上 3 个等位基因控制, ApoE 有 3 种异构体 (E_2 、 E_3 和 E_4) 和 6 种表型: 3 种纯合子 ($E_{2/2}$ 、 $E_{3/3}$ 、和 $E_{4/4}$) 和 3 种杂合子 ($E_{2/3}$ 、 $E_{2/4}$ 、和 $E_{3/4}$)。 $E_{2/2}$ 的受体结合活性为正常的 1% 以下。

 Apo E 的二级结构中含有较多的 α -螺旋。


ApoE 除具有LDL受体结合能力外,还可与ApoE受体结合。ApoE 受体只能与 ApoE 结合,只存在于肝脏。

 ApoE 基因定位于 19 号染色体上。ApoE 基因为 3,597bp, 含4个外显子和 3 个内含子。

5. Apo (a)

 Apo(a) 是 Lp(a) 中特有的载脂蛋白。Lp(a)


脂质成份和LDL极为相似, 蛋白质部分由ApoB₁₀₀和富含神经氨酸的 Apo(a)组成, 二者二硫键共价相连, 其比例因人而异, 可为2: 1, 1: 2或1: 1。糖的含量较高, 约为 Apo B 的 6 倍。

 Apo(a) 的分子量为 503kDa, 含有27个Kringle
(内部二硫键交联, 含三个祥的结构域) 结构, 约
4, 529 个氨基酸。Apo (a) 分子由三个结构域组成:


疏水性信号肽


Kringle IV (可以 15-37 次重复)

kringle V

 Apo (a) 分子的多态性受一组位于第 6 号染色体上的等位基因 (LPf、LPb、LPs1、LPs2、LPs3、LPs4、LPs0) 控制。

6. ApoH

 Mr 为 43,000~5,0000, 326AA. **Pro and Cys-rich**, 有 5 个 N 连接的寡聚糖侧链, 含糖量达 19%.

 ApoH 在结构上具有**独特性**。其二级结构以 β 折叠为主, α 螺旋很少。在水溶液中不能自身 缔合.

 ApoH 多态性取决于 ApoH 的 4 个等位基因

($ApoH_1$ 、 $ApoH_2$ 、 $ApoH_3$ 和 $ApoH_4$)。常染

色体显性遗传编码 3 种纯合子 ($ApoH_{1/1}$ 、

$ApoH_{2/2}$ 和 $ApoH_{3/3}$) 和 4 种杂合子 ($ApoH$

$_{1/2}$ 、 $ApoH_{1/3}$ 、 $ApoH_{2/3}$ 和 $ApoH_{4/2}$)。

人 ApoH 位于 17 号染色体。

7. ApoJ

📖 ApoJ 是与 **HDL** 和 **VHDL** 相结合的糖蛋白，
Mr 为 70,000，二聚体。

📖 ApoJ 与大鼠硫酸化糖蛋白-2(SGP-2) 及牛糖蛋白III结构有高度同源性，与人血清蛋白质 SP4040（人补体细胞溶解抑制物，CLI）为同一物质。

 ApoJ 由 α 、 β 两条链通过 5 对二硫键连接

而成。有 7 个糖基化位点，含糖量分别为

32% (α 链) 和 26% (β 链)。 α 和 β 链

中各含两个富含碱性氨基酸可结合肝素的片

段。基因定位在第 8 号染色体。

三、载脂蛋白的功能

1. 维持脂蛋白的结构
2. 调节酶活性
3. 作为识别和结合脂蛋白受体的配体
4. 作为“程序剂”调控脂蛋白代谢

1、维持脂蛋白的结构

载脂蛋白作为一种结构蛋白，在组建脂蛋白中起决定作用。载脂蛋白分子中特有的两性 α 螺旋结构是与脂质相互作用、稳定脂蛋白结构的基础。

2. 调节酶活性


 脂蛋白酶（LPL）、肝性脂酶（HL）和卵磷脂：胆固醇酰基转移酶（LCAT）是血浆脂蛋白代谢的三个关键酶，它们的活性受载脂蛋白的调节。

ApoA-II \longrightarrow LPL ; ApoA-I \longrightarrow LCAT

ApoC-III $\xrightarrow{\text{抑制}}$ LPL ; A-II $\xrightarrow{\text{抑制}}$ LCAT

 体内 **ApoC-II/ApoC-III** 比值可调节 **LPL** 活性，是控制 **VLDL** 和 **CM** 脂解的关键因素。

ApoC-IV 和 **ApoC-I** 也有一定的激活 **LCAT** 的能力。

 **HL** 虽不需要载脂蛋白激活，但 **ApoA-II** 呈现一定的激活 **HL** 能力，而 **ApoC-I**、**ApoC-II** 则可抑制 **HL**。

3. 作为识别和结合脂蛋白受体的配体

 ApoB100 是 LDL 受体的配体

 ApoE 是 LDL 和 LDL 受体相关蛋白 (LRP) 的配体

 ApoA-I 是 HDL 受体的配体

 ApoC-III 抑制 ApoE 与受体的结合

4. 作为“程序剂”调控脂蛋白代谢

脂质在血浆中转运和代谢受载脂蛋白调控。

脂质和载脂蛋白结合组成脂蛋白，恰如给脂质编上了程序。载脂蛋白犹如一种程序剂 (programmer)，通过调节酶活性和受体活性而调控脂蛋白代谢。

第三节 脂蛋白代谢

一、脂蛋白代谢的关键酶

二、脂蛋白受体

三、脂蛋白代谢的过程

一、脂蛋白代谢的关键酶

1. 脂蛋白脂酶 (LPL)

2. 肝性脂酶 (HL)

3. 卵磷脂：胆固醇酰基转移酶 (LCAT)

4. 脂质转运蛋白 (LTP)

1. 脂蛋白脂酶 (LPL)

 Mr 为 50,000-70,000。广泛分布于肝

外组织：主要有脂肪组织、心肌、乳腺；其次为肾上腺、肌肉和肺等。

LPL在实质细胞内合成，定位于毛细血管内皮细胞表面。

 **LPL 基因位于 8 对染色体， 30kb，**

有 10 个外显子， 9 个内含子。

人 LPL 含 475 AA。

哺乳动物有 87%~94% 的 cDNA 序列相

同，说明 LPL 基因在进化上较为保守。

LPL 活性调节

- ① ApoC-II 激活 LPL， ApoC-III 抑制 LPL。
ApoC-II / ApoC-III 比值是调节 LPL 活性、控制 CM 和 VLDL 脂解速率的最重要因素。
- ② 凝血酶对 LPL 可产生迅速持久的激活作用。
- ③ 胰岛素刺激 LPL 合成、释放并激活 LPL。

④ **TG** 中脂肪酸种类也是调节 **LPL** 活性的重要因素之一。

最适顺序是：18: 1 > 18: 2 > 16: 0。

⑤ **Gly142**、**Ala176**、**Gly188**、**Ile194**、**Leu207** 和 **Arg243** 是维持 **LPL** 结构完整和催化活性所必需的。

2. 肝性脂酶 (HL)

📖 肝实质细胞合成，Mr 53,000，476AA，糖蛋白。

具有脂酶和磷脂酶活性。基因位于15染色体
定位于肝窦周间隙 (Disse space) 内皮细胞表面
和窦周间腔肝细胞微绒毛表面，在肾上腺及卵
巢中也能检测到肝源性HL存在。

📖 HL有两个结构域：N端的催化区和C端结合
细胞表面多糖的区域。

HL 和 LPL 的相同点和不同点

相同点	不同点		
① 都具有水解 TG 活性, Ser 参与它们的活性中心 ② 都带正电, 通过静电作用与细胞表面带负电的硫酸肝素蛋白聚糖 (HSPG) 相结合 ③ 都具有两条 N 连接的糖链		HL	LPL
	定位	肝脏	肝外细胞毛细血管壁
	ApoC-II 激活	不依赖	依赖
	高盐 (1mol/L) 及鱼精蛋白	激活	抑制
	作用底物	CM 残粒、IDL 和 HDL	CM、VLDL
	二者免疫原性不同		

此外, 性激素是 HL 活性最重要的的生理调节因素

HL 在脂蛋白代谢中的功能

 促进肝脏摄取 **CM** 和 **VLDL** 残粒。HL 作为残粒结合部位提高残粒与肝细胞受体亲和力，促进残粒的受体内吞

 参与肝脏选择性摄取 **HDL-CE** 过程，促进 **HDL₂** 转化成 **HDL₃**

 参与 **IDL** 向 **LDL** 代谢转化过程

3. 卵磷脂：胆固醇酰基转移酶（LCAT）

LCAT 在肝脏合成, 分泌于血浆中, 浓度 4~8 mg/l, 催化活性为每小时 70~100 $\mu\text{mol/ml}$ 。Mr 6,000, 416 AA。

功能区

- ① **活性中心**：由 Ser 181 羟基和 2 个游离巯基（Cys31 和 Cys184）组成。LCAT 在还原状态下具有最大活性, 其活性至少需要一个游离巯基。

② 糖基化部位：4 个（Asn20、84、272 和384），

含糖量 25%

③ 二硫键区：由 Cys50、Cys74 和 Cys313、

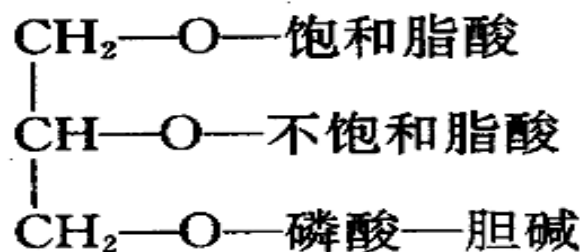
Cys356 分别形成 2 个二硫键。

二硫键在维持 **LCAT** 活性中心结构、使

Cys31 趋近 **Ser 181** 并参与活性中心中是

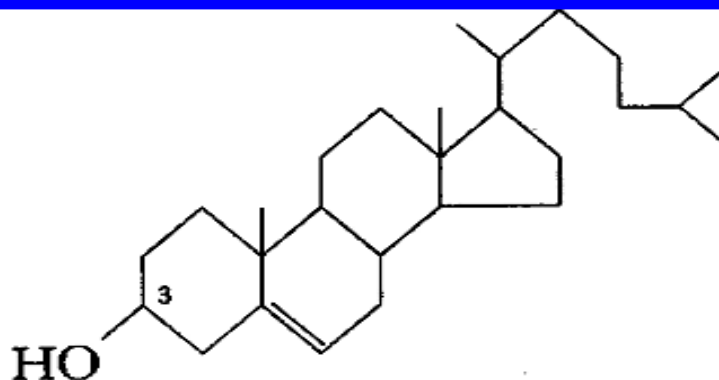
必需的

LCAT 催化的反应

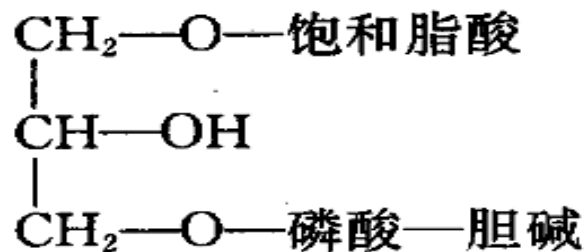


卵磷脂

+

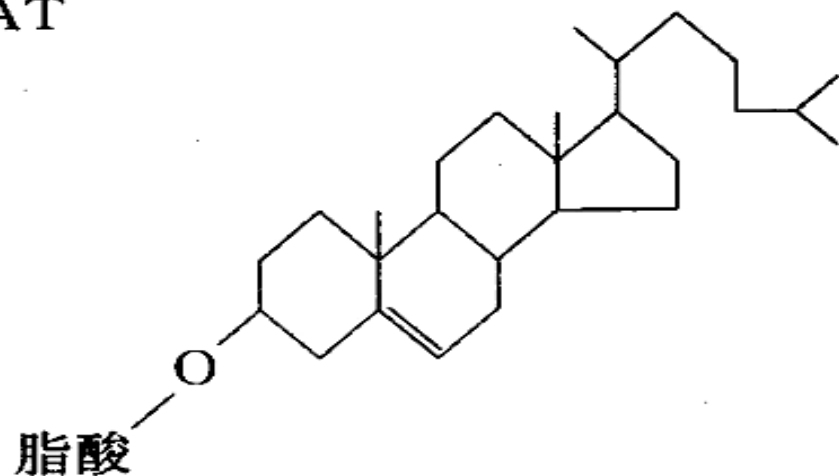


胆固醇



溶血卵磷脂


+



胆固醇酯

LCAT 的活性调节

 **ApoC-I** 是 LCAT 最重要的激活剂。ApoA-IV、A-II、C 和 E，甚至能形成两亲螺旋的某些人工合成肽也能激活 LCAT。

 HDL 脂质尤其是表面**脂质组成**对 LCAT 活性有很大影响。LCAT 活性随 **PL/FC** 比值升高而增大，随**TG/CE** 比值升高而降低。

LCAT 功能

LCAT 是体内**胆固醇逆向转运**（RCT）的关键部分。研究表明，胆固醇的循环清除率与 LCAT 酯化率相同。这意味着 LCAT 可能是**血浆胆固醇代谢的限速酶**。

胆固醇逆向转运：指外周细胞多余胆固醇通过血浆转运到肝脏进行代谢（合成胆汁酸等）的过程。

4. 脂质转运蛋白 (LTP)

多种组织细胞，包括肝、小肠、肾上腺、脾、脂肪组织和巨噬细胞能合成分泌 LTP。

人 LTP 定位在 16 号染色体，全长 25 kb，含 16 个外显子和 15 个内含子。484AA, 酸性糖蛋白，4 个 N-糖基化位点，Mr 74,000。存在 LTP-I 和 -II。

LTP-I: 有 CE 和 50% PL 转运活性，较好的热稳定性（58℃ 稳定 1h），不能结合肝素。

LTP-II: 具有 50% PL 转运活性，无 CE 转运活性，热不稳定，能与肝素结合。

LTP 活性调节

- ① 血浆中存在的 **LTP 抑制因子 (LTIP)** ；
- ② **LPL 和 HL 通过脂解**改变 VLDL 和 HDL 组成而影响 LTP 活性；LCAT 与 LTP 在 HDL 表面相互作用，促进LTP 转运活性；
- ③ **其他因素**：如 LTP-II 能提高 LTP- I 的活性；ApoA- I 、 ApoE 和白蛋白抑制 LTP 活性。

二、脂蛋白受体

1. LDL 受体

2. ApoE 受体和 LDL 受体
相关蛋白 (LRP)

3. HDL 受体

4. 清道夫受体

1. LDL 受体

📖 几乎所有细胞都能合成 LDL 受体，以肝脏中的绝对数量最多。

📖 成熟 LDL 受体含 839 个氨基酸残基，表观 Mr 120,000~160,000。含 18 个 O-连接糖链和 2 个 N-连接糖链。

📖 LDL 受体分子从结构上可分为 5 个区域

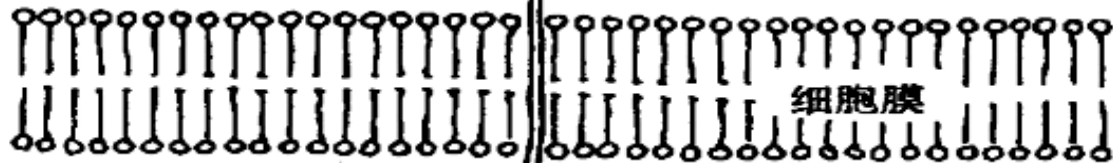
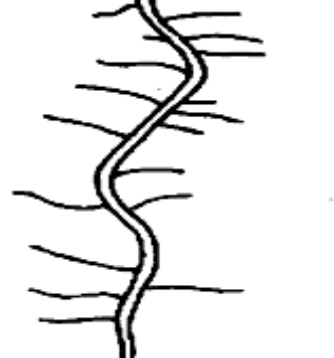
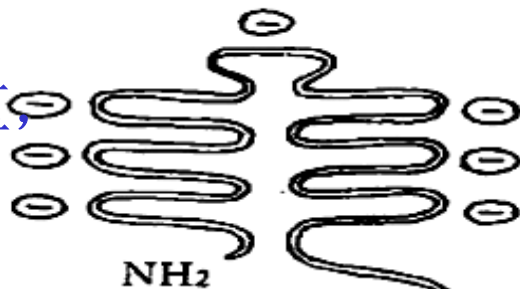
LDL 受体分子的 5 个区域

7 个富 Cys 区,
每个 40 AA,
带负电

35% 与 EGF
前体同源

18 个
Ser/Thr

保守, 与 Clathrin 作用,
便于小窝受体聚集



COOH

配体结合域

292 氨基酸

EGF 前体同源

~400 氨基酸

O-连接糖链

58 氨基酸

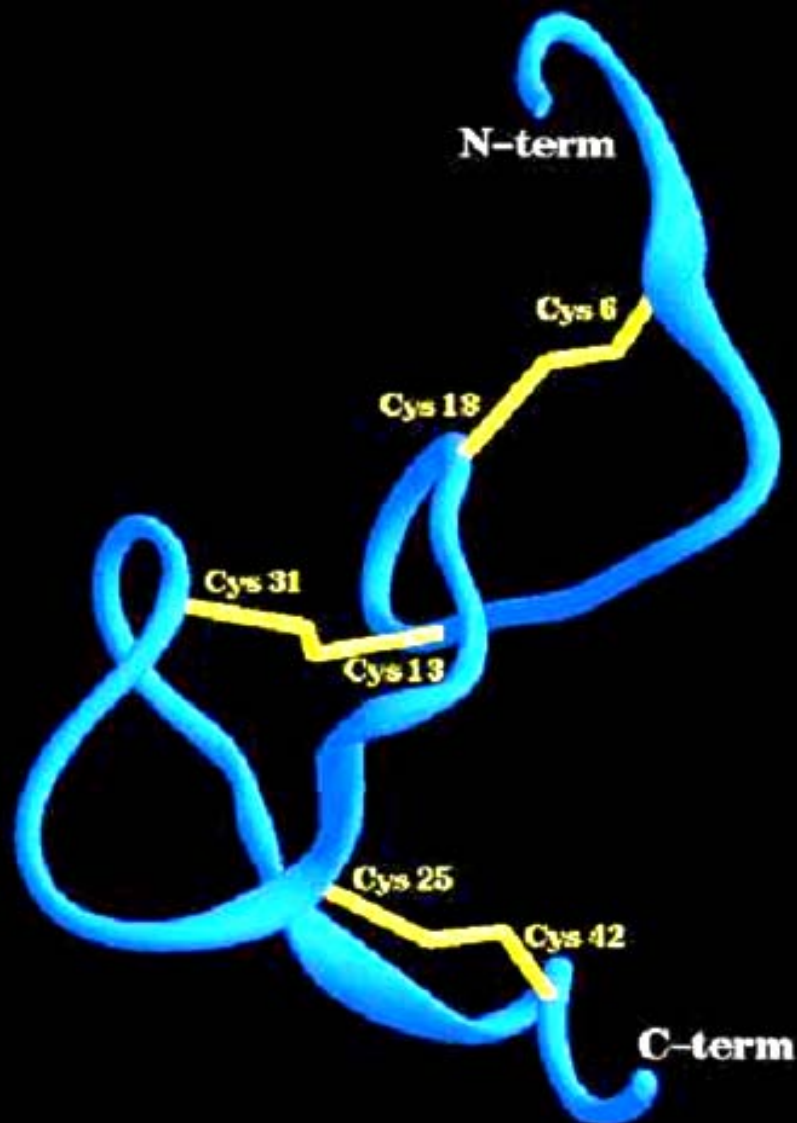
跨膜段

22 氨基酸

胞质域

50 氨基酸

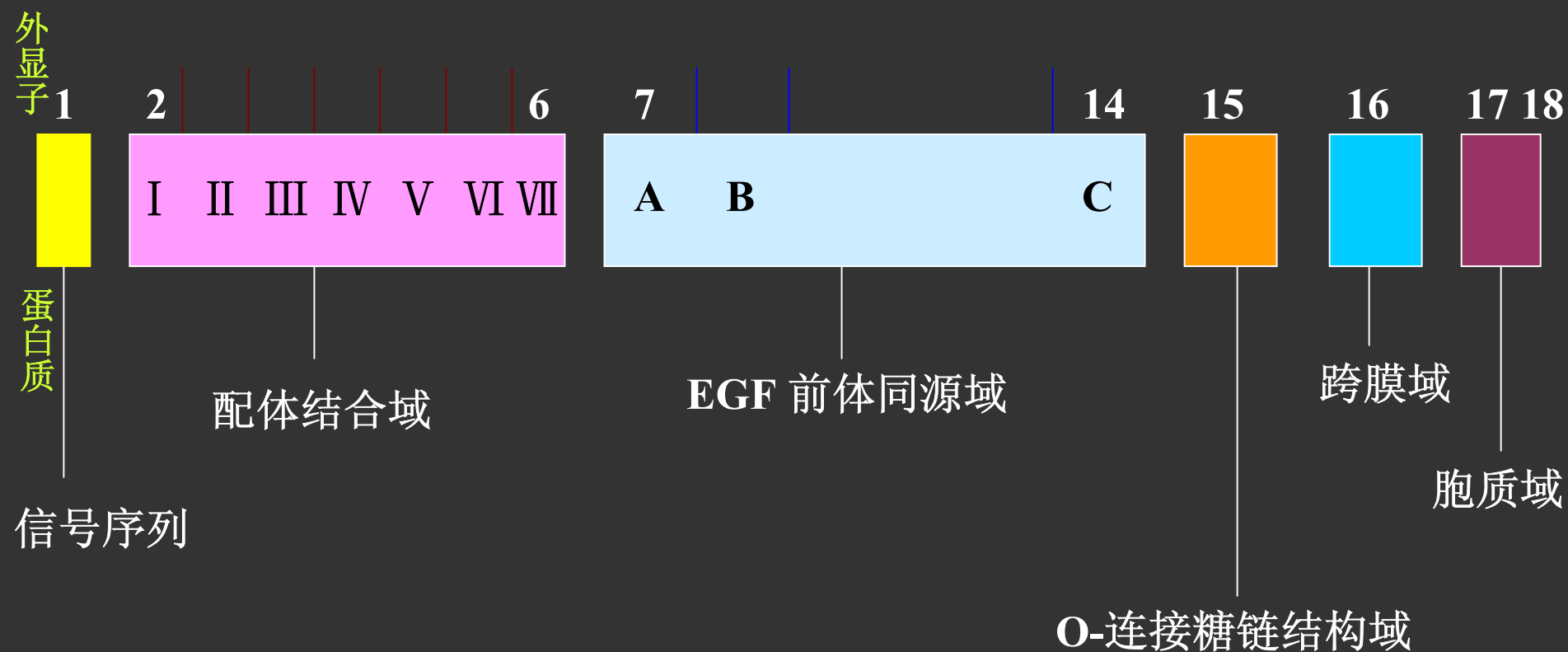
LDL 受体配体结合域第一个富 Cys 区



 Disulfide bonds



LDL 受体基因位于第 19 号染色体，全长 45 kb，含 18 个外显子和 17 个内含子。



人 LDL 受体基因图
(内含子未标记)

LDL 受体的功能

- ① 结合内吞 LDL 或其他脂蛋白（残粒），以提供细胞所需的胆固醇。
- ② 调节血浆 LDL 浓度。细胞内 LDL 受体基因表达受细胞内胆固醇浓度的减量调节（down regulation）
- ③ 调节血浆 LDL 生成
- ④ 参与血浆脂蛋白残粒的清除。50% 残粒通过肝脏 LDL 受体被清除，另一半通过肝脏 LDL 受体相关蛋白被清除。

2. ApoE 受体和 LDL 受体相关蛋白 (LRP)

首先从肝细胞膜上发现 ApoE 受体，但 ApoE 受体至今仍未分离纯化并加以确证。近来发现 LDL 受体相关蛋白 (LRP)，并证明 LRP 可能就是以前认为的 ApoE 受体。

LRP：4,526 AA, Mr 约 600,000，糖蛋白。氨基酸组成与 LDL 受体极相似，但数量比 LDL 受体多得多。

LRP 与 LDL 受体不同之处

- ① LDL 受体受细胞内胆固醇水平的减量调节，而LRP不受影响
- ② LRP 受体与 ApoE 的结合不依赖 Ca^{2+} 存在，与LDL 不同
- ③ E2/E3 表型与 LDL 受体结合仅为正常的 1% ~2%，而与 LRP 结合为 40%
- ④ 两者无交叉免疫原性

3. HDL 受体

📖 最近 Oram 从牛肺中分离纯化到 HDL 受体，表观 Mr 110,000 的糖蛋白

📖 ApoA-I 是 HDL 受体的配基。ApoA-I 分子中 Tyr 参与受体结合 HDL

📖 受体受细胞内胆固醇水平的增量调节 (up regulation)

📖 肝脏和肝外组织 HDL 受体在功能上存在差异，前者介导 HDL-CE 内吞，而后者介导细胞胆固醇外流。

4. 清道夫受体（化学修饰脂蛋白受体、乙酰 LDL 受体）

Goldstein 和 **Brown** 在研究巨噬细胞内吞时发现乙酰LDL 高亲和力受体存在。

乙酰乙酰 LDL、马来酰 LDL、琥珀酰 LDL、丙二醛 LDL, 甚至细菌脂多糖也可以作为乙酰 LDL 受体的配体，因而改称为清道夫受体或化学修饰脂蛋白受体。

除巨噬细胞可表达该受体基因外，平滑肌、肝和内皮细胞等也存在清道夫受体。

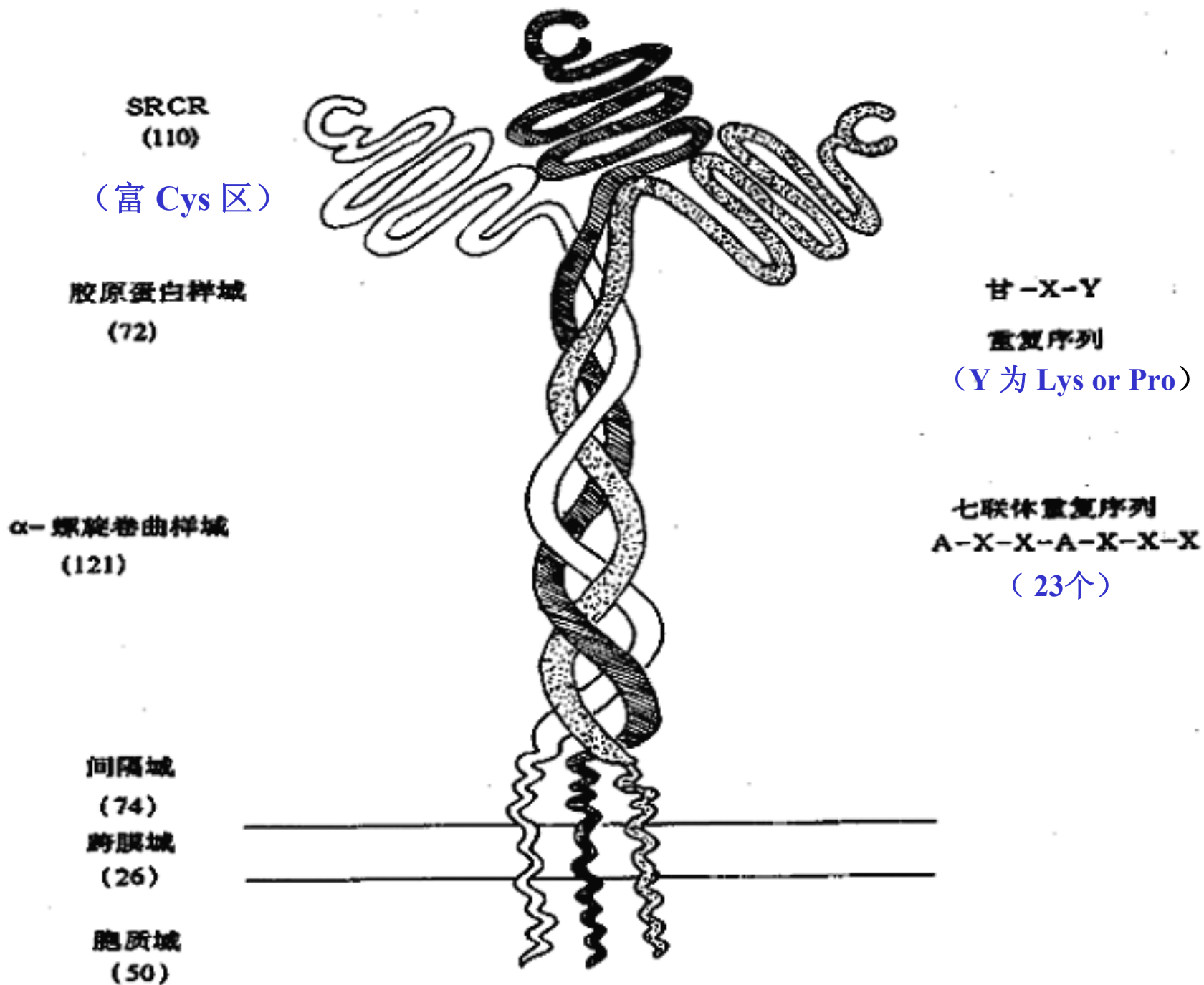
该受体分 **I 型**和 **II 型**，均由第 8 号染色体上同一基因编码，因 **mRNA** 加工不同而引起。

成熟 I 型受体由 453 个氨基酸组成，**II 型**约 349 个氨基酸组成。

受体单体分子中**Pro/Lys** 的羟基化对维持三聚体螺旋结构, 及三聚体从内质网转移到高尔基体进行糖基加工是必需的。

羟基化后两个单体亚基借 **Cys83** 形成二硫键构成二聚体, 再与另一个亚基以非共价结合形成**三聚体**。

巨噬细胞I型清道夫受体



清道夫受体是糖蛋白，在 α 螺旋卷曲样域和间隔域之间有 7 个 N-连接的糖键。

II 型清道夫受体没有 **SRCR** 区域，而代之以 6 个氨基酸。此两型受体都具备高亲和力结合及介导内吞修饰 **LDL** 的功能。

清道夫受体在体内确切功能还不清楚。虽然这些酰化LDL 可以作为配体被该受体清除，但尚缺乏证据证实这些酰化 LDL 在体内存在。近来研究表明，巨噬细胞、血管内皮细胞和平滑肌细胞可氧化修饰 LDL。氧化 LDL(ox-LDL) 具有强烈致 AS 作用。

除以上脂蛋白受体外，曾报道巨噬细胞有VLDL 受体、修饰 VLDL 受体和 β -VLDL 受体。由于这些受体的配体都是 ApoE 和 ApoB₁₀₀，有着复杂的交叉结合现象，对于这些受体是否独立存在的争议颇大。

三、脂蛋白代谢的过程

脂蛋白在体内转运脂质，而脂蛋白在体内代谢命运取决于载脂蛋白组分。载脂蛋白象“程序剂”，编码各种脂蛋白代谢，控制脂质的转运代谢。

1. CM 代谢

2. VLDL 代谢

3. LDL 代谢

4. HDL 代谢

1. CM 代谢

📖 CM 是运输外源性 TG 的主要形式

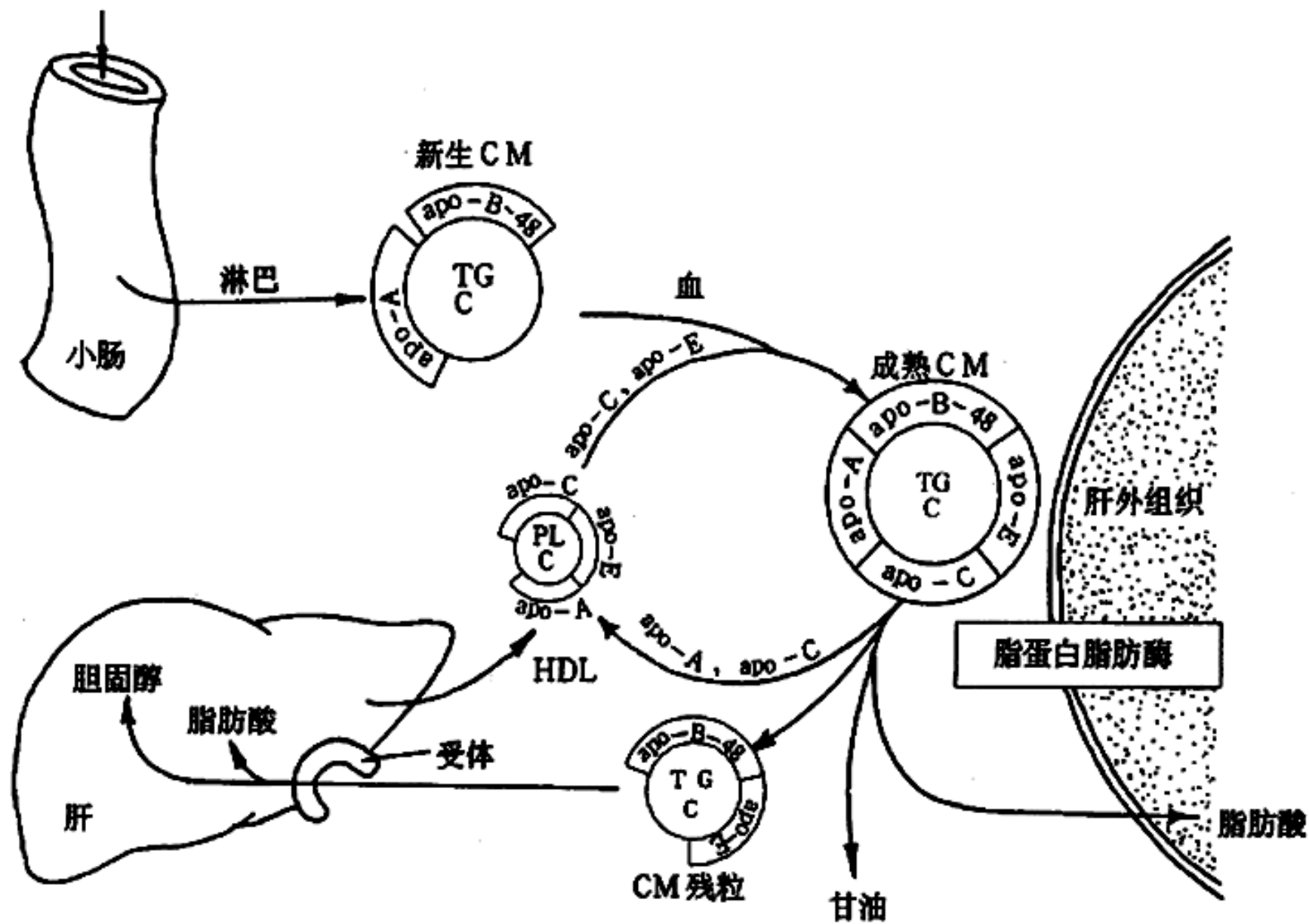
📖 正常人血浆 CM 代谢迅速，半衰期仅 5~15 分钟，空腹 12~24 小时后血浆就不含 CM

📖 细胞表面硫酸肝素蛋白聚糖（HSPG）在富含 TG 的脂蛋白（CM 和 VLDL）代谢中起重要作用

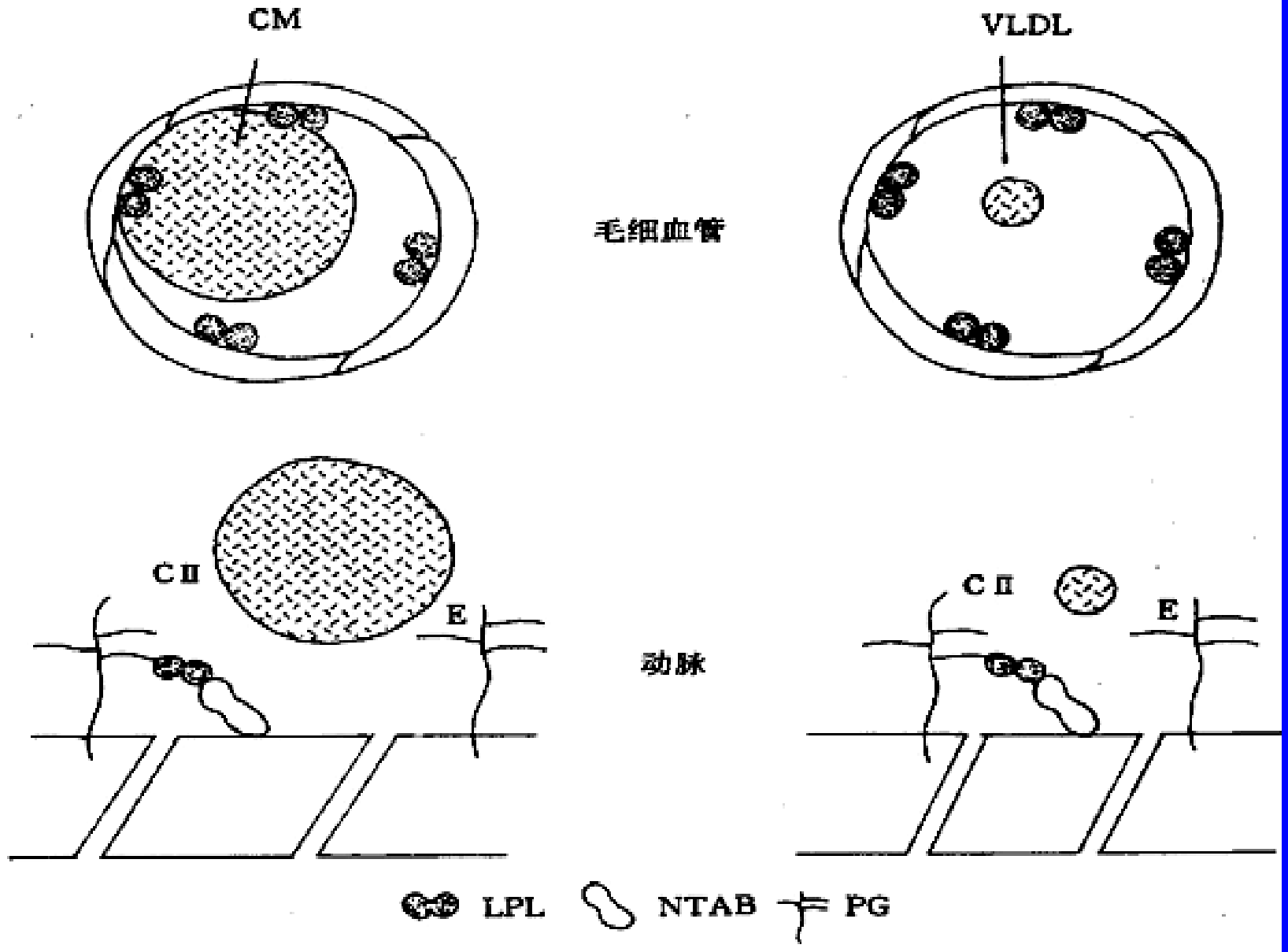
👉 参与 LPL 与富含 TG 脂蛋白结合。此结合是富含 TG 脂蛋白中 TG 水解的限速步骤

👉 参与 CM 与 HL 结合，促进 CM 残粒的肝摄取

食物甘油三酯



LPL 水解富TG脂蛋白的机制



NTAB:非糖蛋白结合蛋白; **PG:** 硫酸肝素糖蛋白

2. VLDL 代谢

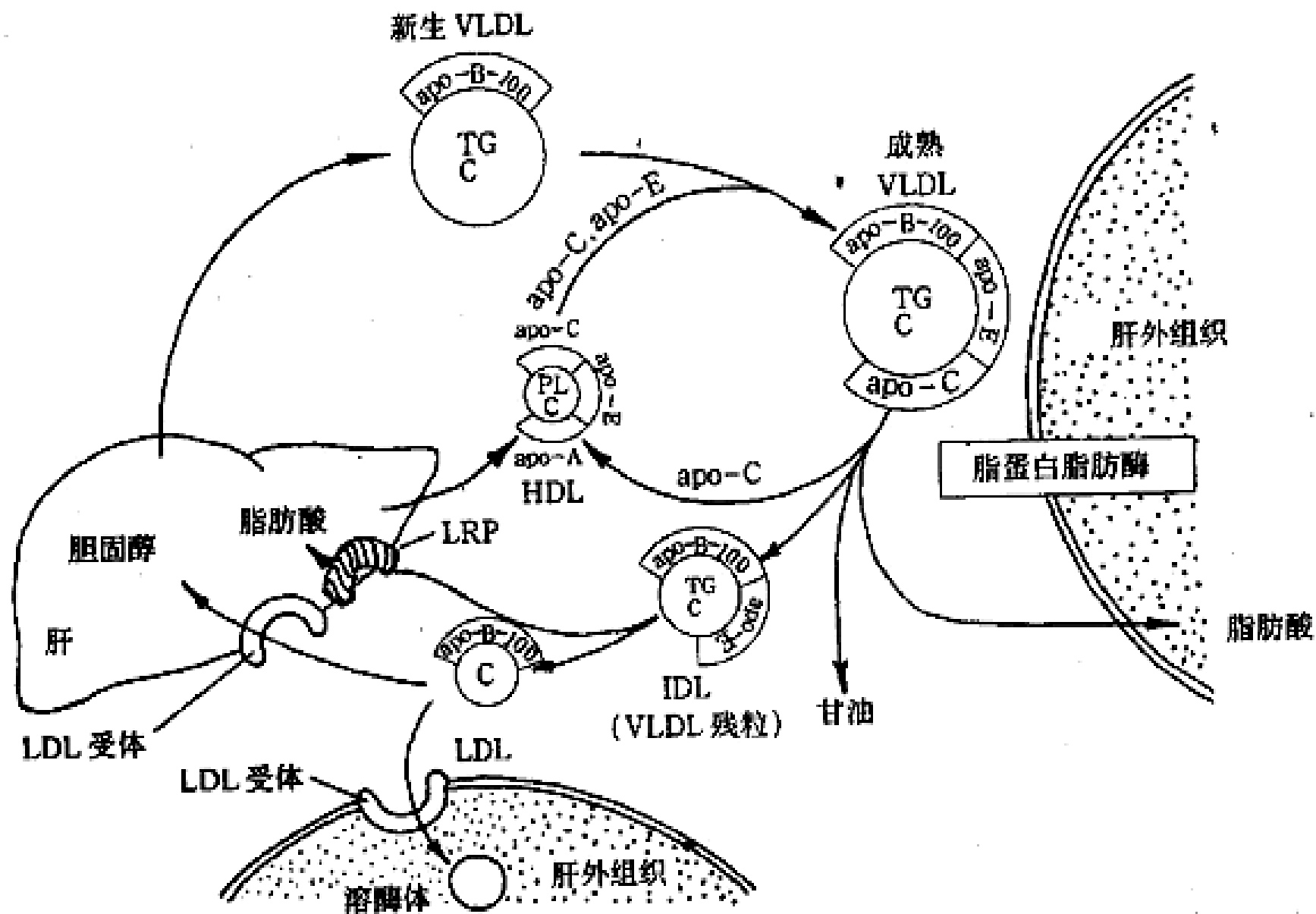
📖 VLDL 是运输内源性 TG 的主要形式

📖 在 LTP 作用下，VLDL-TG 与 HDL-CE 之间发生交换，CE 和 ApoE 含量增加，使 VLDL 转变成 IDL

📖 在 HL 作用下，IDL 进一步水解 IDL-TG，同时释放 ApoE，进而代谢成富含 CE 的 LDL

📖 LDL 仅含 ApoB₁₀₀，通过受体介导的胞吞途径进入肝或外周细胞进一步代谢

📖 半衰期为 6~12 小时



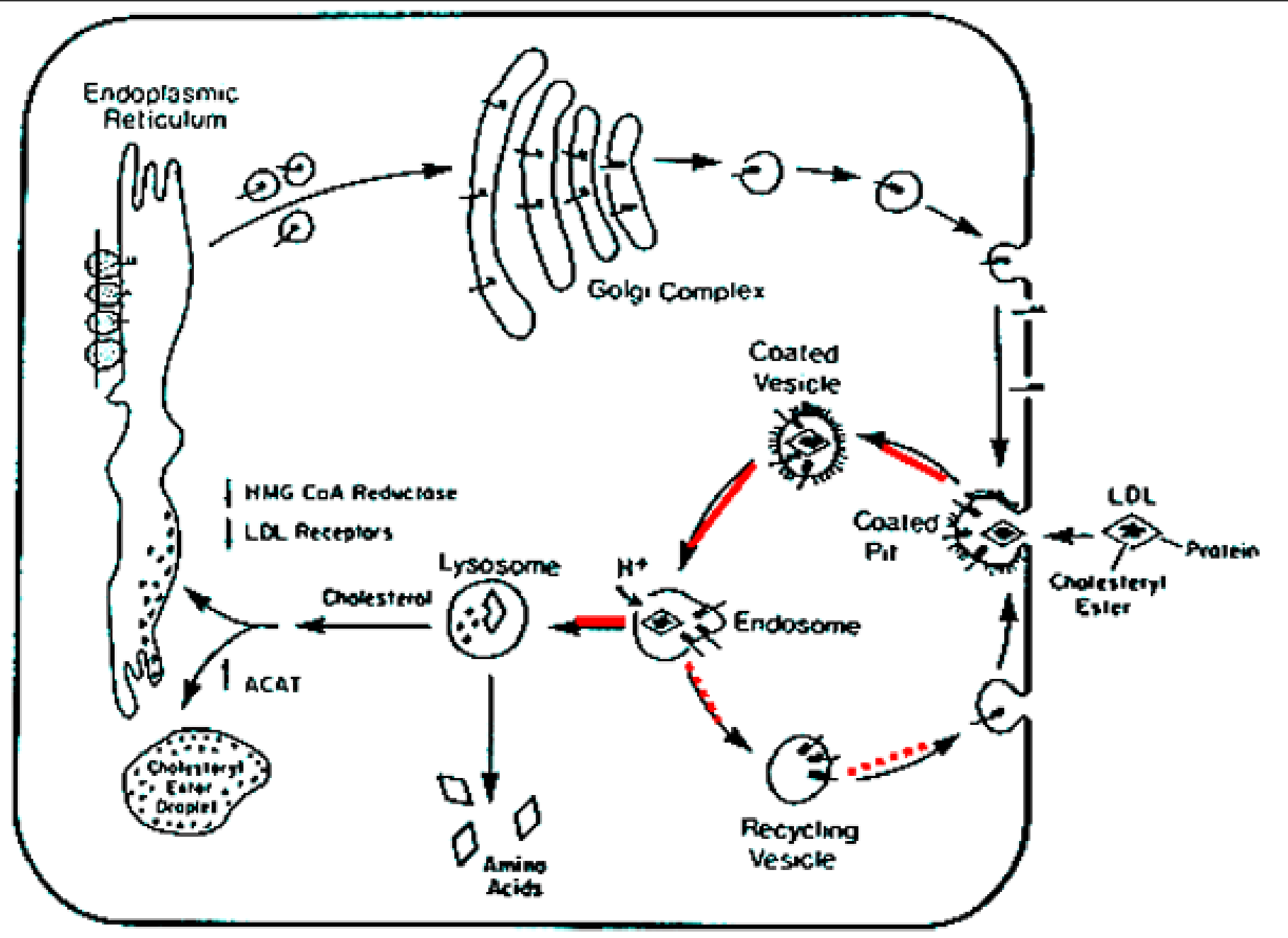
3. LDL 代谢

 LDL 是转运胆固醇的主要形式，为外周组织细胞提供所需胆固醇

 在溶酶体内各种水解酶作用下，ApoB₁₀₀ 水解成氨基酸，CE 水解成游离胆固醇，并释放到胞液内

 游离胆固醇除了直接被细胞利用外，还可以

- ① 激活脂酰 CoA: 胆固醇酰基转移酶 (ACAT)，促进胆固醇重新酯化成 CE，储存于细胞内
- ② 反馈抑制 HMG CoA 还原酶 (胆固醇合成关键酶)，从而抑制细胞内胆固醇合成
- ③ 抑制 LDL 受体合成的 DNA 转录过程



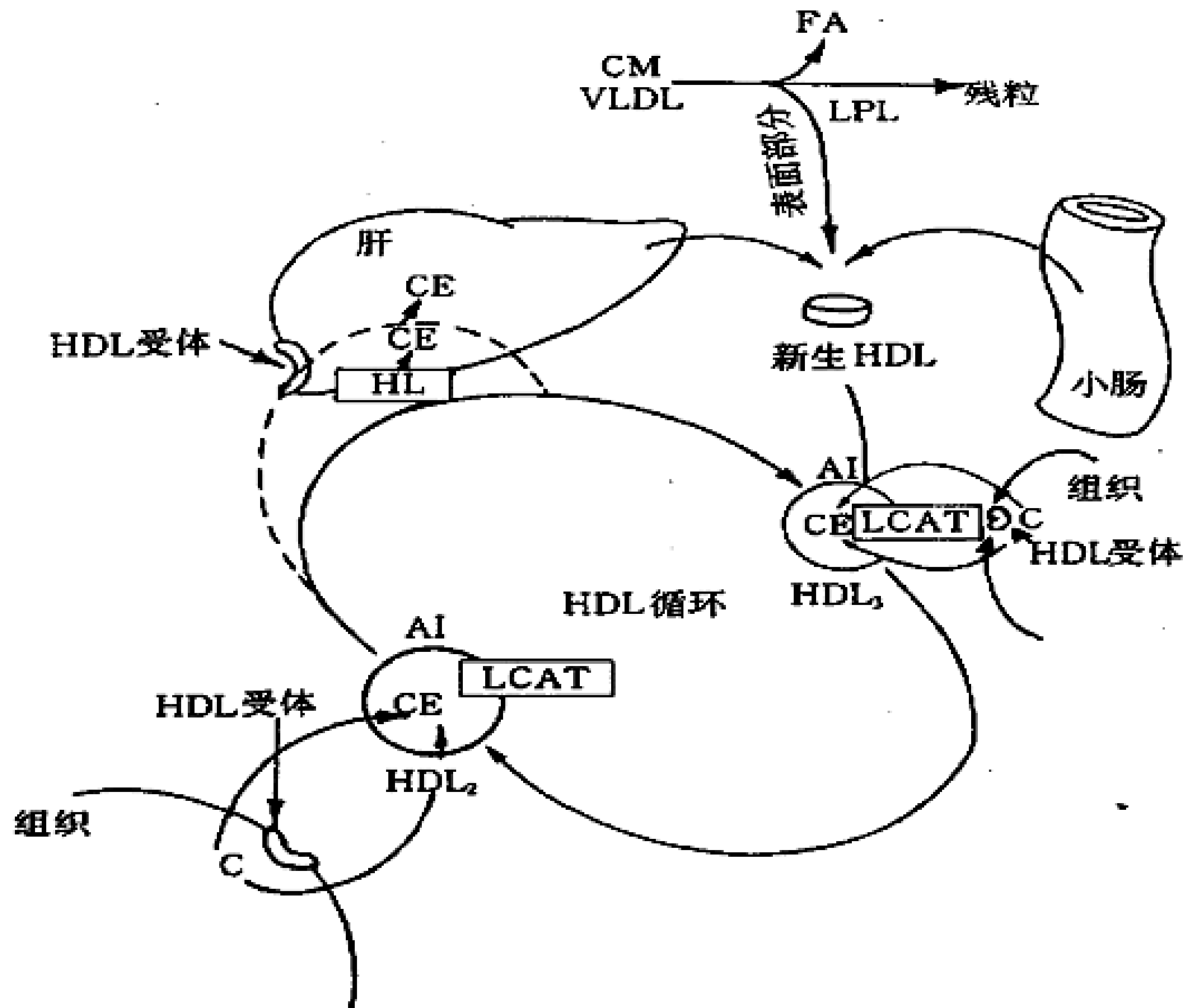
4. HDL 代谢

📖 HDL 在胆固醇逆向转运及磷脂转运中起重要作用

📖 新生 HDL 呈盘状，进入血液后在 ApoA-I 激活下，LCAT 作用于 HDL 表面胆固醇和 PL 生成 CE 而转向其核心部位，使 HDL 核心 CE 含量不断增加，进而使盘状 HDL 向球状 HDL₃ 转变。在 LCAT 进一步作用下，接纳细胞流出胆固醇生成 CE，使 HDL 核心 CE 逐步增加，颗粒增大，最后生成 HDL₂。这一过程称为 HDL 成熟

📖 HDL₂ 流经肝脏，肝脏选择性摄取 HDL₂ 中的 CE，使 HDL₂ 重新转变为 HDL₃，完成血浆 HDL 循环

📖 半衰期为 3~5 日



脂蛋白代谢的过程

