

# 载脂蛋白 E 的结构及功能研究进展

李天壮<sup>1</sup> 王凤玲<sup>1</sup> 通讯作者

(佳木斯大学附属第一医院老年病科)

摘要: 载脂蛋白 E 作为一种重要的人体载脂蛋白,是极低密度脂蛋白、乳糜微粒和高密度脂蛋白三者的重要组成部分<sup>[1]</sup>。出现 e2、e3、e4 三个等位基因,构成了常见的 ApoE 的六种基因分型,三种纯合子遗传表型(ApoE2/2, ApoE3/3, ApoE4/4)及三种杂合子遗传表型(ApoE3/2, ApoE4/2, ApoE4/3)。只要有二个部位的氨基酸发生变化,就会呈现出不同的生理作用。ApoE 功能表现为与血脂代谢相关,与脂蛋白结合的活性和独立于降脂之外的功能<sup>[2]</sup>。

关键词: 载脂蛋白 E; 结构; 功能; 血脂

ApoE 是由肝脏、脑等组织器官合成的具有多种生物活性的蛋白质,在脂质转运和代谢中扮演着重要的角色。还参与免疫调节、神经系统的正常生长和损伤后的修复和突触的发生,对神经系统的生理和病理都有广泛的影响<sup>[3]</sup>。近年来,研究发现,人脂蛋白 E 基因多态性在血脂代谢、动脉粥样硬化、心血管疾病等的发生密切相关。其中 e4 已被确定为阿尔茨海默病的独立危险因素<sup>[4]</sup>。ApoE 基因 e4 基因型有被认为与动脉粥样硬化及缺血性卒中有一定的相关性,但其具体作用尚不清楚。本文就载脂蛋白 E 的结构功能进行简要综述。

## 1 ApoE 的概述

### 1.1 ApoE 的定义

载脂蛋白为血浆脂蛋白的蛋白质部分,主要有 A、B、C、D、E 五类。载脂蛋白 E 被确定为脂蛋白的时间较晚,人脂蛋白 E 最早是 1973 年由 SHORE 等在人类血浆中的极低密度脂蛋白里发现并分离<sup>[5]</sup>。人载脂蛋白 E 是一种富含精氨酸的碱性蛋白,起初被称为富含精氨酸的载脂蛋白,在 1982 年被称为 ApoE<sup>[6]</sup>。它存在于血浆乳糜微粒、极低密度脂蛋白及其残粒中。载脂蛋白 E 可以在多种组织细胞中合成和分泌,并在间质液和淋巴液以及血浆中都丰富。其中主要的合成部位是在肝脏,其次是在脑组织和肾脏中。载脂蛋白 E 还可由缺乏脂质的细胞分泌,对脂质具有高亲和力,总是与脂质结合存在。同时载脂蛋白 E 不仅是低密度脂蛋白受体的配体,而且也是肝细胞乳糜微粒残粒受体的配体,它与脂蛋白的代谢密切相关。

### 1.2 ApoE 的结构

人载脂蛋白 E 基因位于 19 号染色体长臂 13 区 2 带(19q13.2)。载脂蛋白的前体由 317 个氨基酸组成,经信号肽剪切形成含 299 个氨基酸的成熟碱性蛋白<sup>[7]</sup>。ApoE 长约 3.7kb,相对分子量约为 34000D,它的基因包含四个外显子和三个内含子。其中外显子编码的 DNA 序列具有多态性,即编码 112 位半胱氨酸和 158 位精氨酸相对应的核苷酸存在差异,这导致了出现 e2、e3、e4 三个等位基因,构成了常见的 ApoE 的六种基因分型。现在比较一致的认识是,e3 为野生基因型,e2、e4 为突变基因型,而后两种对血脂影响重大<sup>[8]</sup>。ApoE 的基因位点具有遗传多态性,而多态性与个体血脂水平以及动脉粥样硬化的发生发展密切相关<sup>[9]</sup>。

### 1.3 ApoE 的功能

#### 1.3.1 血浆载脂蛋白 E 产生:

血浆载脂蛋白 E 主要由干细胞合成,占人体产生的 ApoE 的 75%。在血脂正常的人体中,ApoE 血浆浓度为 4-8mg/d;其次载脂蛋白 E 由大脑合成,主要是由星形胶质细胞产生,也可由少突胶质细胞、小胶质细胞和神经元产生,特别是受损和紧张的神经元,这

也为在缺血性脑梗死的患者检测提供了基础。在大脑中,ApoE 是原位合成而不是从外周合成穿过血脑屏障到达脑组织。体内的各种细胞包括巨噬细胞也可合成 ApoE,但数量很少。

#### 1.3.2 ApoE 与血脂和脂蛋白的关系:

载脂蛋白 E 作为一种重要的人体载脂蛋白,是极低密度脂蛋白、乳糜微粒和高密度脂蛋白三者的重要组成部分。ApoE 功能表现为与血脂代谢相关,与脂蛋白结合的活性和独立于降脂之外的功能。它的主要作用是通过与低密度脂蛋白受体相互作用,参与体内脂质和胆固醇的运输,尤其是在甘油三酯和胆固醇的代谢中起非常关键的作用。

#### 1.3.3 ApoE 的蛋白结构

ApoE 分子有两个结构域存在,在 194 位上的苏氨酸处有 1 个糖基化位点及两个由铰链区分开的结构域,其羧基末端结构域具有结合脂质的功能,氨基末端结构域能与低密度脂蛋白受体结合。包括类人猿在内的其他动物都只有单一异构体,即在残基 112 位和 158 位均编码精氨酸。

ApoE3 和 ApoE4 以相似的亲和力与 LDL 受体结合<sup>[10]</sup>。通过点突变和 III 型高脂血症患者中天然存在的受体缺陷,确定了受体结合的氨基酸。由于低密度脂蛋白的摄取速度很慢,因此在大多数的个体中低密度脂蛋白颗粒构成了胆固醇转运颗粒的大部分。

ApoE2 因与 LDL 受体结合缺陷,所以 ApoE2 纯合子可致 III 型高脂血症。在糖尿病、肥胖、甲状腺功能减低或雌激素减退患者体内 VLDL 产生过剩和 LDL 受体减少,并超出了 ApoE2 介导清除甘油三酯和  $\beta$ -VLDL 的能力,也会出现类似情况。ApoE 其他显性和隐性突变影响受体结合域内氨基酸残基,也可导致高脂血症。在环境和受体缺乏情况下,诱发的高脂血症,增加动脉硬化风险<sup>[11]</sup>。

#### 1.4 ApoE 的主要受体和相关信号转导

ApoE 是血浆脂质水平的关键调节剂,参与血浆和组织脂质的稳定状态控制。这部分 ApoE 是以高亲和力结合细胞表面的制作蛋白受体发挥作用<sup>[12]</sup>。

#### 1.4.1 载脂蛋白 E 介导富含甘油三酯代谢途径

乳糜微粒和 VLDL 富含 TG,被称为富含甘油三酯蛋白,ApoE 是通过介导 VLDL、IDL 和 CM 残留物的摄取在调节胆固醇稳态中起作用。由此可见,载脂蛋白 E 是一种很重要的配体蛋白,通过和肝细胞或周围细胞上存在相应的受体,一方面介导乳糜微粒内吞,另一方面参与三酰甘油的分解和代谢过程,以及脂质在人体各器官、组织和细胞间的运输及再分配起到重要作用。同时通过其所含载脂蛋白 E 介导的几条途径被肝细胞摄取。在进入循环系统后,CM 中的三酰甘油通过脂蛋白酯酶进行水解,而后产生的残余物通过 ApoE 与低密度脂蛋白受体结合被肝脏吸收,进而从循环中清除。

目前发现 ApoE 至少参与三条肝脏摄取 CM 及 VLDL 残骸的途径。ApoE 与 LDL 受体的结合对血浆脂质的清除起到极为总要的意义。体外研究表面, ApoE 也促进体外分化的脂肪细胞和新鲜分离的脂肪组织中的三酰甘油摄取和沉积。

#### 1.4.2 低密度脂蛋白受体途径

少量 CM 和 VLDL 及其残骸可通过载脂蛋白 E 与 LDL 受体结合, 进入肝细胞进行分解代谢。首先脂质在循环系统内的转运主要通过载脂蛋白 E 结合形成可溶于水的复合物后进行, 同时载脂蛋白 E 也能够作为细胞摄取脂质的表面受体的配体以及酶作用的协同因子。饮食中的脂肪由肠道吸收, 被乳糜微粒包裹, 并分泌进入淋巴。肝脏细胞将三酰甘油和胆固醇打包形成极低密度脂蛋白微粒。LDL 作用于 VLDL 产生中密度脂蛋白, IDL 可由被载脂蛋白 E 或 B 受体结合或进一步通过肝内的脂肪酶进行水解产生低密度脂蛋白。LDL 受体广泛存在于肝细胞、动脉壁细胞等全身各组织的细胞膜表面, 能特异性识别含载脂蛋白 E 和载脂蛋白 B-100 的脂蛋白, 故又称 ApoB,E 受体<sup>[13]</sup>。LDL 主要通过载脂蛋白 B 或载脂蛋白 E 受体从循环中转移, 最终极低密度脂蛋白残余物也将通过肝脏受体所介导的内吞作用从血浆中清除。载脂蛋白 E 不同异构体与 LDL 受体结合能力不同。

最近研究, 清除血液循环中富含巨噬细胞合成的 ApoE 的脂蛋白残骸, LDL 是必须的。

#### 1.4.3 载脂蛋白 E 基因通过硫酸肝素蛋白多糖-低密度脂蛋白受体途径

载脂蛋白 E 介导含有 ApoE 脂蛋白和脂质复合体与 LDL 受体, LDL 受体相关蛋白, VLDL 受体, 载脂蛋白 E 受体和 gp330 的相互结合。载脂蛋白 E 基因通过硫酸肝素蛋白多糖-低密度脂蛋白受体相关蛋白和低密度脂蛋白受体通路, 介导富含甘油三酯蛋白残体的隔离和清除。LRP 是一种多配体型受体, 除肝酯酶、LDL、 $\alpha$ -巨球蛋白等是其配体外, LRP 还能介导富含载脂蛋白 E 脂蛋白在肝细胞的摄取。实验表面 LDL 受体缺乏时, CM 及 VLDL 残骸可通过 LBR 途径被肝脏清除。肝细胞的 Disse 间隙中含有丰富的硫酸肝素蛋白, 它参与含有载脂蛋白 E 脂蛋白在肝脏清除<sup>[14]</sup>。

#### 1.4.4 硫酸肝素糖蛋白受体途径

硫酸肝素铁道部也可作为受体介导含载脂蛋白 E 的脂蛋白在肝脏中清除。利用肝素酶水解 CHO 细胞表面硫酸乙酰肝素的寡聚糖, 可破坏 HSPG 的结构, 但不影响 LRP 的活性。这种 CHO 细胞与富含载脂蛋白 E 的  $\beta$ -VLDL 结合比具有 HSPG 的 CHO 细胞减少 4~7 倍<sup>[15]</sup>。

#### 1.5 ApoE 的其它作用

最后, ApoE 还是一种多功能的分子, 它还能抑制血小板源生长因子在动脉损伤后诱导的 SMC 迁移和增殖并限制新的血管内膜增生。这就是 ApoE 的独立于其降脂作用以为的其它作用。ApoE 是令人感兴趣的, 新的研究发现, 因为它可以产生具有生物功能的肽, 并且可以用于可以允许穿过血脑屏障的纳米颗粒<sup>[16]</sup>。这些新见解可能会产生新的治疗选择。包括为脑提供二十二碳六烯酸和调节免疫和炎症反应。ApoE 的基因分型可能适用于脂蛋白代谢紊乱以及肾小球病, 可能与个体医学在理解心血管风险以及营养和治疗干预的结果方面有关<sup>[17]</sup>。ApoE 具有其他一些可能影响健康和疾病的生理效

应。

综上所述, ApoE 基因作为与脂蛋白代谢异常特别是 LDL 代谢异常相关的编码基因, ApoE 基因多态性会影响血脂水平, 其详细的信号传递、细胞迁移的具体机制目前仍不十分明确, 还需要更深入的研究来证实, 这将为未来心脑血管疾病的防治方向带来新的思路。

#### 参考文献:

- [1]YINYM, WANG Z. ApoE and neurodegenerative diseases in aging [J]. Adv Exp Med Biol, 2018(1086): 77-92.
- [2]洪雁,周碧燕,李洁,等.载脂蛋白 A5(ApoA5)基因多态性与动脉粥样硬化性脑梗死关系的研究[J].中国实用神经疾病杂志,2015,18(10):44-46.
- [3]傅瑞晰,周莉,唐敏,等.男性人群中载脂蛋白 E [30]基因多态性与血脂水平的关联性分析[J].吉林大学学报:医学版,2015.1(4):808.
- [4]赵瑞,周静,姚黎清.载脂蛋白 E 对小鼠脊髓损伤后的保护研究[J].中国煤炭工业医学杂志, 2017,20(11):82
- [5]余沛勋,张卓伯.载脂蛋白 E 基因多态性与缺血性脑卒中的相关性研究新进展[J].卒中与神经疾病, 2018,25(3):97.
- [6]HUEBBEP, RIMBACHG. Evolution of human apolipoprotein E (APOE) isoforms: Gene structure, protein function and interaction with dietary factors [J]. Ageing Res Rev, 2017, 37: 146-161
- [7]韩继兰,钟池,王鹏.载脂蛋白 E 与神经免疫疾病[J].临床神经病学杂志,2015,28(5):396.
- [8]ZHUH, XUEH, WANGH T, et al. The association of apolipoprotein E (APOE) gene polymorphisms with atherosclerosis susceptibility: A meta-analysis[J]. Minerva Cardioangiol, 2016, 64(1): 47-54.
- [9]董静璇,邱龄.载脂蛋白 E 基因研究进展[J].临床医药文献电子杂志, 2017,4(34):202.
- [10]党京丹.载脂蛋白 E 的研究现状及临床意义[J].现代中西医结合杂志, 2006,15(2):263.
- [11]SLOOTERAJ, BOTSM L, HAVEKESLM, et al. Apolipoprotein E and carotid artery atherosclerosis: The Rotterdam study [J]. Stroke, 2001.32(9): 1947-1952.
- [12]刘国栋,王桦,汪琦,等. APOE 基因多态性与血脂异常相关性分析[J].武汉大学学报(医学版), 2017, 38(2): 267-270.
- [13]刘慧方. ApoE 基因多态性与高脂血症患者血脂代谢的关系[J]. 检验医学, 2018, 33(11): 987-990.
- [14]张东平,张波,胡长林. ApoE 基因多态性与颈动脉粥样硬化斑块稳定性的相关性研究[J]. 重庆医科大学学报, 2015, 40(1): 78-82.
- [15]BARADARANH, GIALDINIG, MTUI E, et al. Silent Brain infarction in patients with asymptomatic carotid artery atherosclerotic disease [J]. Stroke, 2016, 47(5): 1368-1370.
- [16]廖韦静,李一锋,唐玉兰,等.载脂蛋白 E 缺乏对视神经脊髓炎体外模型的损伤影响[J].中华神经科杂志, 2018.51(2):111.