

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2013.00830

脂蛋白脂酶调控因子研究进展

姜延志¹, 邢淑华¹, 岑王敏¹, 陈建宁¹, 李学伟²

1. 四川农业大学生命科学与理学院, 雅安 625014;
2. 四川农业大学动物科技学院, 雅安 625014

摘要: 脂蛋白脂酶(Lipoprotein lipase, LPL)是脂质代谢的关键酶, 其正常调控对于机体向组织提供脂质营养至关重要。作为 LPL 重要的调控因子, 糖基化磷脂酰肌醇锚定高密度脂蛋白结合蛋白 1(Glycosylphosphatidylinositol-anchored high density lipoprotein-binding protein 1, GPIHBP1)能与 LPL 结合起脂解平台的作用, 并作为载体参与 LPL 向毛细血管内皮细胞的转运。另外, 近年来也鉴定出其他几个 LPL 活性调控因子, 包括 microRNAs、A 型重复排序蛋白相关受体(Sortilin-related receptor with A-type repeats, SorLA)和载脂蛋白(Apolipoproteins, apo)。这些 LPL 调控因子的成功鉴定, 有助于人们深入认识机体脂解代谢和乳糜微粒血症发生的内在机制。文章重点综述了 LPL 的调控因子 GPIHBP1 的研究进展, 同时也对其他几个调控因子的研究进展进行了讨论。

关键词: 脂蛋白脂酶; 糖基化磷脂酰肌醇锚定高密度脂蛋白结合蛋白 1; 调控因子

New insights in regulation factors of lipoprotein lipase

JIANG Yan-Zhi¹, XING Shu-Hua¹, CEN Wang-Min¹, CHEN Jian-Ning¹, LI Xue-Wei²

1. College of Life and Science, Sichuan Agricultural University, Ya'an 625014, China;
2. College of Animal Science and Technology, Sichuan Agricultural University, Ya'an 625014, China

Abstract: Lipoprotein lipase (LPL) is an essential enzyme in the lipid metabolism, and proper regulation of LPL is important for controlling the delivery of lipid nutrients to tissues. Recent studies have identified glycosylphosphatidylinositol-anchored high density lipoprotein-binding protein 1(GPIHBP1) as the important regulation factor of LPL that serves as a binding platform for lipolysis on the vascular lumen and an endothelial cell transporter transporting LPL from the interstitial spaces to the capillary lumen. In addition, several other regulation factors of LPL have also been identified including microRNAs, SorLA (Sortilin-related receptor with A-type repeats), and apolipoproteins that are potentially important for regulating LPL activity. These discoveries provide new directions for understanding basic mechanisms of lipolysis and hyperlipidemia. In this update, we focused on summarizing recent progresses on GPIHBP1, the endothelial cell LPL trans-

收稿日期: 2012-10-25; 修回日期: 2012-12-21

基金项目: 四川省教育厅青年基金项目(编号: 2010-2013)和农业部国家生猪现代产业技术体系(编号: CARS-36-05B)资助

作者简介: 姜延志, 副教授, 研究方向: 动物遗传育种。Tel: 0835-2886103; E-mail: jiangyz04@163.com

邢淑华, 硕士研究生, 专业方向: 动物学。Tel: 0835-2886103; E-mail: xingshuhua.zgj@163.com

姜延志和邢淑华同为第一作者。

通讯作者: 李学伟, 教授, 研究方向: 动物遗传育种。E-mail: xuewei.li@sicau.edu.cn

姜延志, 副教授, 研究方向: 动物遗传育种。E-mail: jiangyz04@163.com

网络出版时间: 2013-4-17 11:34:43

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20130417.1134.001.html>

porter. We also highlighted the recent progresses on several other regulation factors of LPL that are relevant to the regulation of LPL activity.

Keywords: LPL; GPIHBP1; regulation factors

众所周知, 脂蛋白脂酶(Lipoprotein lipase, LPL)对于水解血浆脂蛋白中的甘油三酯起着非常重要的作用。甘油三酯脂蛋白水解主要发生在心脏、骨骼肌和脂肪组织中^[1], 其脂解过程释放的脂肪酸为横纹肌提供能量物质, 或在脂肪组织再以甘油三酯的形式储存起来^[2,3]。脂解过程在为组织提供脂质营养的同时, 也可生成致动脉硬化的残留脂蛋白如低密度脂蛋白(Low density lipoproteins, LDLs)和产生出供高密度脂蛋白(High density lipoproteins, HDLs)生物合成所需要的脂质成分^[4]。机体脂解障碍可导致乳糜微粒血症的发生。例如, LPL 或它的辅助蛋白因子载脂蛋白 CII(Apolipoprotein CII, apo-CII)的突变, 可导致机体乳糜微粒血症的发生^[1,5,6]。患有乳糜微粒血症的病人多出现发疹性黄色瘤、肝脾肿大和视网膜脂血症等临床症状, 并伴有胰腺炎病史^[1]。

LPL 主要在心脏、骨骼肌和脂肪组织中表达, 但在脑等其他组织中也发现有 LPL 转录本及蛋白质的分布^[7,8]。LPL 在实质细胞如肌细胞和脂肪细胞中合成, 组装成头尾相连的同型二聚体, 然后分泌到细胞间隙^[4]。在富含甘油三酯脂蛋白的脂质代谢过程中, LPL 需从细胞间隙转运到毛细血管内皮细胞腔面, 因为在这里 LPL 和甘油三酯脂蛋白的结合才具有亲和性^[4]。多年来, 人们不清楚 LPL 是如何从细胞间隙转运至毛细血管内皮细胞的转运机制。最新研究表明, 在 LPL 从细胞间隙向毛细血管内皮细胞转运过程中, 糖基化磷脂酰肌醇锚定高密度脂蛋白结合蛋白 1(Glycosylphosphatidylinositol-anchored high density lipoprotein-binding protein 1, GPIHBP1)发挥着重要的作用^[9]。

在脂蛋白水解过程中, LPL 活性的调控对于血浆脂质代谢和为组织提供能量物质非常重要。LPL 活性的调控可发生在转录、转录后、翻译以及翻译后各个水平, 同时也受其自身酶固有特性的调控^[2,3]。高浓度脂肪酸可降低 LPL 的活性, 这一调控形式有助于防止组织吸收过量的脂肪酸^[10]。近年来, 一些 LPL

的活性调控因子陆续被发现, 包括 microRNAs^[11,12]、A 型重复排序蛋白相关受体(Sortilin-related receptor with A-type repeats, SorLA)^[13]和几个载脂蛋白(Apolipoproteins, apo)^[14,15]。由于 GPIHBP1 在脂蛋白脂解代谢中对 LPL 具有重要的调控作用, 文章重点综述了 GPIHBP1 的研究进展, 同时也对其他几个 LPL 的活性调控因子进行了讨论。

1 GPIHBP1 促进 LPL 在脂蛋白脂解代谢中的作用

多年来, 人们一直致力于 LPL 是如何从细胞间隙转运至毛细血管内皮细胞的转运机制的研究。最新研究表明, GPIHBP1 作为载体, 参与 LPL 从细胞间隙向毛细血管内皮细胞的转运^[9]。Beigneux 等^[16]率先通过敲除小鼠 *GPIHBP1* 基因, 对 GPIHBP1 与脂解代谢之间的关系进行了研究。结果发现, *Gpihbp1*^{-/-}小鼠出现乳糜微粒血症, 在饲喂相同日粮的情况下, *Gpihbp1*^{-/-}小鼠与野生型小鼠相比, 其血浆中甘油三酯的含量提高了 2 000 mg/dl^[16]。免疫组化和生化实验表明, GPIHBP1 特异定位于毛细血管内皮细胞上, 并与 LPL 的结合有高的亲和性^[16]。研究还发现, GPIHBP1 在血管腔面可起脂解平台的作用, 参与脂解代谢^[16,17]。这一发现有助于人们深入认识 LPL 在脂代谢中的内在机制及与脂代谢障碍相关疾病如乳糜微粒血症的发病机理。

1.1 GPIHBP1 的发现及结构

Ioka 等^[18]利用表达克隆的方法, 在 CHO 细胞上鉴定出 GPIHBP1 是一种可以绑定高密度脂蛋白的细胞表面蛋白。GPIHBP1 是淋巴细胞抗原 6(Lymphocyte antigen 6, Ly6)蛋白家族成员之一, 为小分子蛋白, 小鼠的 GPIHBP1 由 228 个氨基酸残基组成, 成熟的 GPIHBP1 有 4 个重要的结构域(图 1)^[19]。第一个是信号肽结构域; 第二个是氨基末端富集带负电的氨基酸酸性结构域; 第三个是 Ly6 结构域, 由 80 个氨基

酸组成, 其中包含 10 个半胱氨酸, 彼此间形成二硫键, 形成空间三维结构。在 GPIHBP1 的 Ly6 结构域中, 包含一个 N-糖基化位点, 这一位点对于 GPIHBP1 从内质网转运到细胞表面非常重要^[20]。诱变实验表明, 酸性结构域和 Ly6 结构域对 GPIHBP1 与 LPL 的结合能力非常重要^[21~23], 第四个是在羧基末端的糖基化磷脂酰肌醇 (Glycosylphosphatidylinositol, GPI) 锚定结构域。此结构域对于 GPIHBP1 从内质网向细胞表面定向转运非常重要, 在磷脂酰肌醇特异性磷脂酶 C 的作用下, GPIHBP1 分子中的 GPI 被剪接掉, 缺少 GPI 的蛋白分子可从质膜中释放出来^[4]。关于 GPIHBP1 为什么是通过 GPI 锚定物而不是通过跨膜螺旋结构来实现从内质网向细胞表面的定向转运这一机制问题, 如今还不得而知。

以上结果表明, LPL 与 GPIHBP1 的结合具有强的亲和性, 然而两者间确切的分子作用模式还不清楚。是否是 GPIHBP1 酸性区独自与 LPL 羧基末端的肝素结合位点发生作用? 或是 GPIHBP1 的 Ly6 区直接作用于 LPL 羧基末端 30 个氨基酸残基区? 要准确阐明以上科学问题, 需揭示 GPIHBP1 的结构、LPL 的羧基末端区和 LPL-GPIHBP1 复合体。另外, LPL-GPIHBP1 相互作用的化学计量也需要被揭示。LPL 与 GPIHBP1 的结合是否与两个 GPIHBP1 分子作用或仅仅是与一个分子作用? 如果 LPL 与两个 GPIHBP1 分子结合, 这可能提高两者间相互作用的亲和力, 但这一结合方式是否真正存在, 还需实

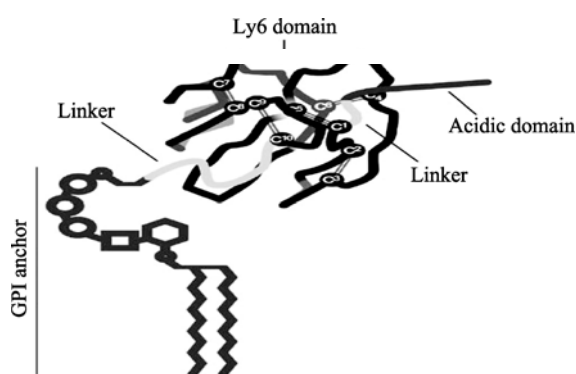


图 1 GPIHBP1 结构示意图^[19]

黑灰色表示富含天冬氨酸和谷氨酸的氨基末端酸性区; 黑色表示 Ly6 区, 由 10 个半胱氨酸组成, 彼此间形成二硫键; 两个连接部分用浅灰色表示; 羧基末端疏水区在内质网中被剪接并被 GPI 锚定物代替, GPI 拴住蛋白向细胞表面移动。

验加以验证。如果仅一分子 GPIHBP1 与一个 LPL 同型二聚体结合, 那可能改变 LPL 同型二聚体分子中另一半没有结合的结构, 使这没有结合的分子失去与第二个 GPIHBP1 分子结合的能力。

1.2 GPIHBP1 作为载体, 参与 LPL 向血管内皮细胞的转运

Weinstein 等^[24]给小鼠静脉注射一定剂量的肝素后发现, *Gpihbp1*^{-/-}小鼠 LPL 进入到血浆中的速率减慢, 推测 *Gpihbp1*^{-/-}小鼠 LPL 可能被错误定向转运。最近, Davies 等^[9]进一步证实了这一观点, 指出 GPIHBP1 参与 LPL 向毛细血管腔的定向转运。离体细胞实验表明, 载有 GPIHBP1 表达的内皮细胞, 能高效地将它的特异性单克隆抗体和 LPL 从外侧的培养基转运到内皮细胞的顶部^[9]。小鼠活体实验表明, 当给小鼠肌肉注射 GPIHBP1 单克隆抗体后, 野生型小鼠机体中的抗体迅速扩散到这一注射部位肌肉群邻近的细胞间隙中, 几分钟后, 抗体与表达有 GPIHBP1 的内皮细胞结合并被转运到毛细血管腔中; 相反, 在 *Gpihbp1*^{-/-}小鼠组织中并没有发现 GPIHBP1 单克隆抗体的转运^[9]。共焦显微图显示, 野生型小鼠组织中 LPL 的分布大部分与毛细血管有关; 相反, *Gpihbp1*^{-/-}小鼠组织中 LPL 主要分布在实质细胞中, 很少分布在毛细血管上(图 2)^[9]。在各组织毛细血管的交叉部分, LPL 分布在野生型小鼠毛细血管内皮细胞内表面更为明显; 相反, 在 *Gpihbp1*^{-/-}小鼠各组织毛细血管的交叉部分, 毛细血管内皮细胞内表面并没有 LPL 分布(图 3)^[9]。根据 *Gpihbp1*^{-/-}小鼠 LPL 被错误定位, 结合 GPIHBP1 能跨内皮细胞转运它的抗体和 LPL 的实验结果, 可以判断 GPIHBP1 可作为载体, 参与 LPL 向毛细血管腔的转运。

最近, Davies 等^[25]对 GPIHBP1 与 LPL 的胞内转运机制进行了深入研究, 指出 GPIHBP1 与 LPL 跨内皮细胞的转运是双向进行的。GPIHBP1 是一个长寿分子, 如果双向转运持续进行, GPIHBP1 在血管内皮细胞中可以成活数小时至数天^[26]。GPIHBP1 这一双向转运的生理现象可能具有重要的生理意义, 因为当血管内皮细胞表面一部分 LPL 进入循环系统参与脂解代谢后, GPIHBP1 可以从内皮细胞的顶端转运到内皮细胞基底外侧, 从而转运更多的 LPL 到内皮细胞内侧。研究还发现, GPIHBP1 与 LPL 以凹陷

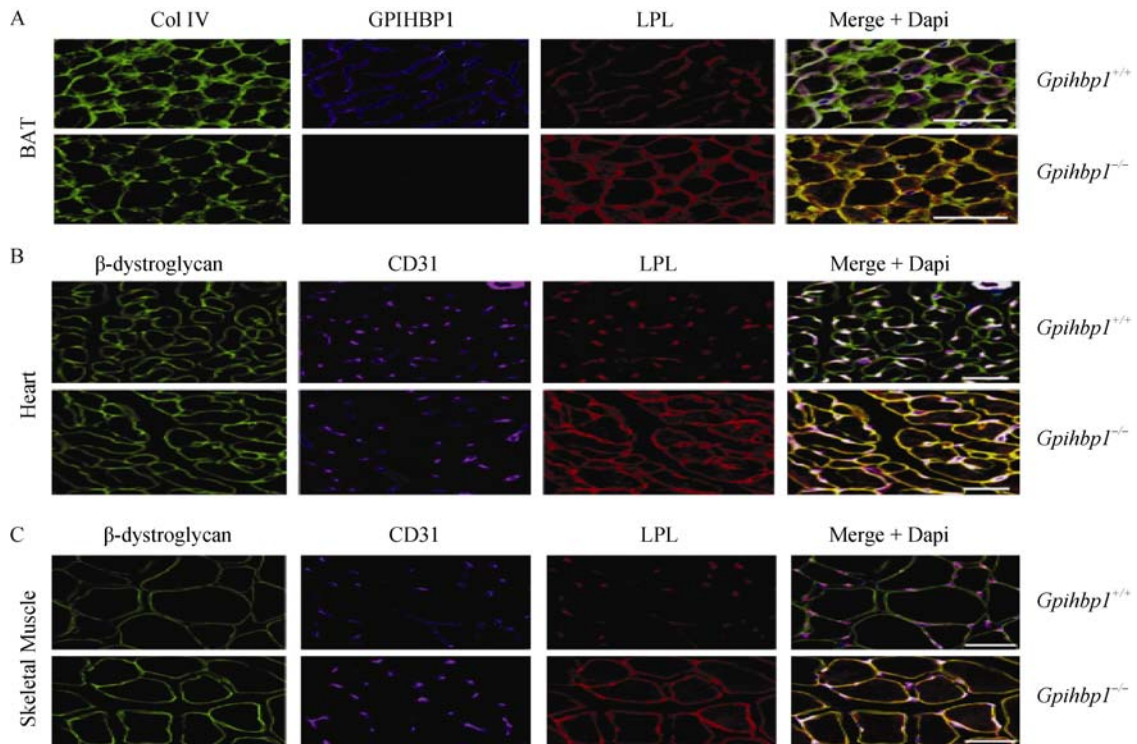


图 2 *Gpihbp1*^{-/-}小鼠组织中 LPL 错误定位共焦显微图^[9]

A: 野生型小鼠和 *Gpihbp1*^{-/-}小鼠的 GPIHBP1、LPL 和褐色脂肪组织中的胶原蛋白 IV 的特异性抗体结合共焦显微图, 比例尺 100 μm;
B、C: 野生型小鼠和 *Gpihbp1*^{-/-}小鼠在心脏和骨骼肌中, CD31(一个内皮细胞标记)、LPL 和 β 营养不良蛋白聚糖的特异性抗体结合共焦显微图, 比例尺为 100 μm(骨骼肌)和 50 μm(心脏)。

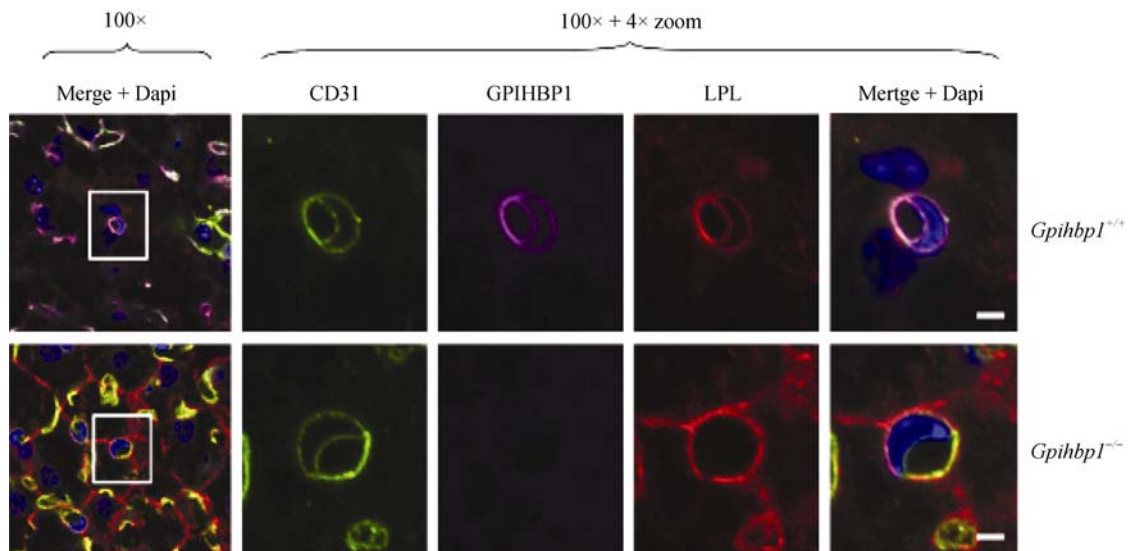


图 3 *Gpihbp1*^{-/-}小鼠血管腔面缺少 LPL 共焦显微图^[9]

图为野生型小鼠 *Gpihbp1*^{-/-}小鼠的 GPIHBP1、LPL 和褐色脂肪组织中的胶原蛋白 IV 的特异性抗体结合图。在没有光学变焦或 4 倍光学变焦时, 用 100 倍物镜拍摄图片。为了形成内皮细胞顶部和外侧基部的图像, 对包括内皮细胞细胞核(紫色)在内的毛细血管交叉部分进行检测(框形区), 并在高倍下观察。在野生型小鼠内皮细胞顶部和外侧基部, 都发现了 GPIHBP(紫色)、LPL(红色)和 CD31(绿色), 但在 *Gpihbp1*^{-/-}小鼠内皮细胞顶部没有发现 LPL。比例尺为 2.5 μm。

折叠和小泡的形式分别存在于内皮细胞质膜表面和细胞质中, LPL 在内皮细胞中的转运不需要小窝蛋白-1 的参与^[25]。

GPIHBP1 能把 LPL 从细胞间隙转运到毛细血管内侧, 但对于 LPL 在血管内外两侧的转运机制还不清楚。在血管内皮细胞外侧, LPL 能与硫酸乙酰肝素蛋白多糖(Heparan sulfate proteoglycans, HSPGs)发生结合^[27], 但分布在内皮细胞间隙中的 GPIHBP1 是如何把 LPL 从 HSPG 结合位点上给剪接下来的分子作用模式还不得而知。在血管内皮细胞内侧, 能与 LPL 结合的富含甘油三酯的脂蛋白能否把 LPL 从 GPIHBP1 上拆卸下来, 或是 LPL-GPIHBP1 间的相互作用能否被甘油三酯代谢产物脂肪酸所破坏? GPIHBP1 除了能转运 LPL 之外, 能否转运其他相关的蛋白因子? 以上关于 GPIHBP1 转运机制问题, 需进一步深入研究。

1.3 GPIHBP1 基因突变或缺失导致人患乳糜微粒血症

Gpihbp1^{-/-}小鼠出现乳糜微粒血症的现象提示我们, 人 *GPIHBP1* 基因的突变或缺失可能与乳糜微粒血症的发病机理有关。近年来, 一些有临床重要意义的 *GPIHBP1* 突变位点陆续在患乳糜微粒血症的人群中被鉴定出来, 包括 G56R 纯合突变^[28]、Q115P 纯合突变^[29]、C65Y 纯合突变^[30]、C68Y 纯合突变^[31]、G175R 纯合突变和 C89F 杂合突变^[32]、C65S 和 C68G 复合杂合子突变^[33]、T108A 纯合突变^[23]和 T108R 纯合突变^[34]。另外, Rios 等^[35]研究发现, 一个印度男孩和他的妈妈缺失整个 *GPIHBP1*, 致使这两个病人伴有高甘油三酯血症和胰腺炎病史。迄今为止, 通过追踪研究具有血缘关系的病人后发现, *GPIHBP1* 缺陷症是一个隐性遗传综合征, 杂合个体有正常的血浆脂质水平^[30,32,35]。依据这些在患有乳糜微粒血症的人群中所发现的 *GPIHBP1* 基因突变或缺失的病例, 证实 *GPIHBP1* 与甘油三酯的水解代谢密切相关。尽管大多数患高甘油三酯血症的病人其 *GPIHBP1* 基因并没有发生突变, 即使在一些潜在性致病基因(如 *LPL*、*GPIHBP1*、*apo-CII* 和 *apo-AV*)被排除后也是如此^[28-30,32], 然而这并不意味着 *GPIHBP1* 调节 LPL 跨内皮细胞的转运与常见高甘油三酯血症的发病机理无关。例如, 如果 *GPIHBP1* 和 LPL 跨内

皮细胞转运的胞内功能出现问题, 极有可能导致高甘油三酯血症的发生。另外, 高甘油三酯血症的发生也有可能是由分布在内皮细胞表面上不易被检测到的 LPL-GPIHBP1 复合物引起。例如, 如果 LPL-GPIHBP1 复合物被分布在毛细血管壁上的多糖-蛋白质复合体包被时, 其临床表现可能与因 *GPIHBP1* 缺陷导致 LPL 错定位于内皮细胞间隙时的临床症状相似。

1.4 GPIHBP1 表达水平的调控

研究发现, 小鼠 *GPIHBP1* 转录水平可被食物、摄食状态及过氧化物酶增殖体激活受体 γ (Peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR γ)调节^[36]。但人 *GPIHBP1* 是否具有与小鼠相似的转录调控机制还不得而知。目前, 还不清楚小鼠 *GPIHBP1* 自身的调控水平在多大程度上影响 LPL 的转运速率或血浆中甘油三酯的水解代谢, 尤其是突变缺陷型小鼠 *GPIHBP1* 自身的调控情况, 因为携带有突变基因的杂合子小鼠其血浆中甘油三酯的浓度通常表现正常^[16,24]。*GPIHBP1* 被特异定位在毛细血管内皮细胞上, 一旦毛细血管延伸到非常小的静脉血管或更大的血管上时, *GPIHBP1* 的表达就停止^[9]。*GPIHBP1* 在毛细血管这一限制性表达方式是否受到 *GPIHBP1* 基因自身顺式调控元件的影响? 另外, 人们也不清楚 *GPIHBP1* 的表达水平是否受到周围组织代谢途径的调控, 例如从实质性细胞中分泌出的旁性因子。

2 microRNAs 调控 LPL 的表达水平

近年来, 一些重要的 microRNAs 被陆续发现, 迟早也将捕获到调控 LPL 表达水平的相关 microRNAs。最近, Holmstrom 等^[37]在患有炎症及动脉粥样硬化的病人的成熟树突细胞中发现了一个 miR-29a。Chen 等^[12]进一步对它的生物学功能进行了研究, 发现患病人群 miR-29a 表达水平的提高将下调 LPL 的 mRNA 和蛋白表达水平, 抑制 miR-29a 表达水平将上调 LPL 的 mRNA 和蛋白表达水平, 这一调控机制是 miR-29a 通过调控 LPL 的 3'非编码区来实现的。研究还发现, 树突细胞经氧化的 LDL 处理后, 其 miR-29a 的表达水平提高, 相应地提高树突细胞中消除受体的表达水平和降低促炎症细胞因子的释放, 这一效应是受到 LPL 调控的影响^[12]。

另外, Ahn 等^[11]报道一个 miR-467b 在肥胖小鼠

脂肪变性形成过程中, 对靶基因 LPL 起下调功能。miR-467b 在肝细胞中其表达水平不受膳食多酚物质的影响, 但咖啡酸可上调 miR-467b 的表达水平^[38]。在肥胖小鼠肝细胞和脂肪肝细胞中, 其 miR-467b 的表达水平显著降低, 导致靶基因 LPL 的 mRNA 和蛋白表达水平上调, 抑制 miR-467b 表达水平将下调 LPL 的表达水平, 这一调控机制是 miR-467b 通过调控 LPL 的 3'非编码区来实现的^[11]。研究发现, miR-467b 在巨噬细胞中也能瞄准 LPL, 增强 miR-467b 的功能将降低 LPL 的表达、脂质沉积物的形成和炎性细胞因子的分泌^[39]。研究还发现, miR-467b 和 LPL 的相互作用与胰岛素抵抗相关联^[11,39]。由于 LPL 的调控通常具有组织特异性^[16], 提示 miRNAs 对 LPL 的调控也可能具有组织特异性, 因此有必要在更多的组织细胞中研究这两个 miRNAs 对 LPL 表达调控的影响。

3 SorLA 参与 LPL 在脑组织中的脂解代谢

SorLA 是一个多功能受体蛋白, 参与调节机体物质的胞吐和胞内转运过程^[40]。Klinger 等^[13]研究发现, SorLA 与 LPL 的结合有高的亲和性; 在有 SorLA 表达的细胞中, SorLA 和 LPL 实现共同定位, 且提高 LPL 进入到核内体的效率。SorLA 和 LPL 在脑组织的神经元细胞、神经胶质细胞、尤其在海马体中也广泛分布^[41]。由于 GPIHBP1 在脑组织毛细血管中的分布量极其稀少,^[16] 因此也就不能实现对 LPL 在脑组织中的转运功能。而 Klinger 等^[13]在研究 LPL 在海马神经元和大脑皮层神经胶质中的定位时发现, SorLA 实现 LPL 在脑组织中的定位。关于脑组织中 SorLA 是否能发挥 GPIHBP1 在其他组织中转运 LPL 的生物学功能, 尚需深入研究。尽管对 LPL 在脑组织中的具体功能还了解甚少, 但最近的研究发现, 神经元细胞中缺失 LPL 的小鼠, 出现贪食和肥胖的症状^[42]。由此推测, 大脑一定是利用了依赖于 LPL 的某种机制去识别富含甘油三酯的脂蛋白和调节能量平衡^[42]。SorLA 与 LPL 的相互作用, 为人们理解 LPL 在脑组织中诸如向毛细血管内皮细胞转运等生理现象提供了新的思路。

4 载脂蛋白参与调控 LPL 的脂解代谢

apo-CII 是 LPL 重要的辅助因子, 机体缺失 apo-

CII 时, LPL 的活性则非常微小^[43]。apo-AV 对脂解代谢调节也非常重要, 高水平表达 apo-AV 将降低血浆中甘油三酯的浓度; 相反, 低水平表达 apo-AV 将提高血浆中甘油三酯的浓度^[43]。apo-CIII 也影响脂解代谢过程, apo-CIII 基因的一个无义突变的杂合子携带者, 其血浆中甘油三酯的水平降低, 完全缺失这个突变位点的病人, 其脂解效率显著地提高^[44]。最近, Lee 等^[15]研究发现, 环磷酸腺苷反应元件结合蛋白 H(Cyclic AMP-responsive element-binding protein H, CREB-H)影响脂解代谢。CREB-H 是环磷酸腺苷反应元件结合蛋白-样 3 基因(cAMP-responsive element-binding protein 3-like protein 3 gene, *Creb3L3*)的一种表达产物, 该基因是雌激素受体结合的转录因子, 在肝脏和小肠中高度表达^[45]。研究发现, 尽管 *Creb3L3*^{-/-}小鼠血浆中 VLDL 生成效率没有改变, 但其清除效率降低, 从而提高血浆中 VLDL 的水平^[15]。虽然 *Creb3L3*^{-/-}小鼠在脂肪和骨骼肌中其 LPL 的表达水平正常, 但注射肝素后 LPL 的活性水平则降低, 这一结果很有可能是由于注射肝素后 apo-CII 和 apo-AV 表达水平的降低和 apo-CIII 表达水平的提高所致^[15]。通过转基因技术, 使其 CREB-H 在小鼠肝脏中过度表达, 将降低小鼠血浆中甘油三酯的水平, 同时提高 apo-CII 和 apo-AV 表达水平^[15]。*Creb3L3* 基因突变与乳糜微粒血症密切相关, 其突变效应是削弱了 CREB-H 对靶基因的激活能力^[15]。

另外, Perdomo 等^[14]报道, apo-D 也影响血浆中甘油三酯的水平。apo-D 主要分布在 HDL 中, 但在 VLDL 中也被发现^[46]。apo-D 在小鼠机体中过度表达, 将降低小鼠血浆中甘油三酯的水平和提高 VLDL 的清除效率, 注射肝素后血浆中 LPL 的活性被提高^[14]。细胞转染实验发现, 当 LPL 和 VLDL 与 apo-D 结合在一起时, apo-D 将提高 LPL 的活性, 这一效应可以解释 apo-D 基因的错义突变与血浆中高浓度甘油三酯间的关联性^[47]。以上研究结果表明, 载脂蛋白影响 LPL 的活性或表达水平, 从而调控脂解代谢, 但这些载脂蛋白是如何影响 LPL 的活性和调控脂解过程的机制还并不完全清楚。目前, 也不清楚 GPIHBP1 和载脂蛋白对 LPL 的调控是否具有协同效应。

5 结 语

GPIHBP1 作为 LPL 重要的调控因子, 能与 LPL 结合起脂解平台的作用, 并参与 LPL 从细胞间隙向毛细血管内皮细胞的转运。另外, 近年来也鉴定出其他几个因子影响 LPL 活性和脂解代谢, 包括 microRNAs、SorLA 和载脂蛋白。这些 LPL 调控因子的成功鉴定, 有助于人们深入认识机体脂解代谢和乳糜微粒血症发生的内在机制。

参考文献(References):

- [1] Brunzell JD, Deeb SS. Familial lipoprotein lipase deficiency, apo C-II deficiency, and hepatic lipase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001: 2789–2816. [DOI](#)
- [2] Olivecrona T, Olivecrona G. The ins and outs of adipose tissue. In: Ehnholm C, ed. Cellular Lipid Metabolism. Springer: Berlin Heidelberg, 2009: 315–369. [DOI](#)
- [3] Wang H, Eckel RH. Lipoprotein lipase: from gene to obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 297(2): E271–E288. [DOI](#)
- [4] Davies BS, Beigneux AP, Fong LG, Young SG. New wrinkles in lipoprotein lipase biology. *Curr Opin Lipidol*, 2012, 23(1): 35–42. [DOI](#)
- [5] 杨宇虹, 穆云祥, 赵郁, 刘新宇, 赵莉莉, 汪军梅, 解用虹. 中国人群脂蛋白脂肪酶基因突变与高脂血症的相关性研究. *遗传学报*, 2007, 34(5): 381–391. [DOI](#)
- [6] 崔璐璐, 王敏, 黄青阳. 脂蛋白酯酶基因 *Pvu II* 多态与中国高脂血症和冠心病的 Meta 分析. *遗传*, 2010, 32(10): 1031–1036. [DOI](#)
- [7] Goldberg IJ, Soprano DR, Wyatt ML, Vanni TM, Kirchgessner TG, Schotz MC. Localization of lipoprotein lipase mRNA in selected rat tissues. *J Lipid Res*, 1989, 30(10): 1569–1577. [DOI](#)
- [8] Bessesen DH, Richards CL, Etienne J, Goers JW, Eckel RH. Spinal cord of the rat contains more lipoprotein lipase than other brain regions. *J Lipid Res*, 1993, 34(2): 229–238. [DOI](#)
- [9] Davies BS, Beigneux AP, Barnes RH II, Tu YP, Gin P, Weinstein MM, Nobumori C, Nyrén R, Goldberg I, Olivecrona G, Bensadoun A, Young SG, Fong LG. GPIHBP1 is responsible for the entry of lipoprotein lipase into capillaries. *Cell Metab*, 2010, 12(1): 42–52. [DOI](#)
- [10] Bengtsson G, Olivecrona T. Lipoprotein lipase: mechanism of product inhibition. *Eur J Biochem*, 1980, 106(2): 557–562. [DOI](#)
- [11] Ahn J, Lee H, Chung CH, Ha T. High fat diet induced downregulation of microRNA-467b increased lipoprotein lipase in hepatic steatosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 414(4): 664–669. [DOI](#)
- [12] Chen T, Li Zb, Tu J, Zhu WG, Ge JH, Zheng XY, Yang L, Pan XP, Yan H, Zhu JH. MicroRNA-29a regulates pro-inflammatory cytokine secretion and scavenger receptor expression by targeting LPL in oxLDL-stimulated dendritic cells. *FEBS Lett*, 2011, 585(4): 657–663. [DOI](#)
- [13] Klinger SC, Glerup S, Raarup MK, Mari MC, Nyegaard M, Koster G, Prabakaran T, Nilsson SK, Kjaergaard MM, Bakke O, Nykjær A, Olivecrona G, Petersen CM, Nielsen MS. SorLA regulates the activity of lipoprotein lipase by intracellular trafficking. *J Cell Sci*, 2011, 124(7): 1095–1105. [DOI](#)
- [14] Perdomo G, Kim DH, Zhang T, Qu S, Thomas EA, Toledo FG, Slusher S, Fan Y, Kelley DE, Dong HH. A role of apolipoprotein D in triglyceride metabolism. *J Lipid Res*, 2010, 51(6): 1298–1311. [DOI](#)
- [15] Lee JH, Giannikopoulos P, Duncan SA, Wang J, Johansen CT, Brown JD, Plutzky J, Hegele RA, Glimcher LH, Lee AH. The transcription factor cyclic AMP-responsive element-binding protein H regulates triglyceride metabolism. *Nat Med*, 2011, 17(7): 812–815. [DOI](#)
- [16] Beigneux AP, Davies BS, Gin P, Weinstein MM, Farber E, Qiao X, Peale F, Bunting S, Walzem RL, Wong JS, Blaner WS, Ding ZM, Melford K, Wongsiriroj N, Shu X, de Sauvage F, Ryan RO, Fong LG, Bensadoun A, Young SG. Glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1 plays a critical role in the lipolytic processing of chylomicrons. *Cell Metab*, 2007, 5(4): 279–291. [DOI](#)
- [17] Young SG, Davies BS, Fong LG, Gin P, Weinstein MM, Bensadoun A, Beigneux AP. GPIHBP1: an endothelial cell molecule important for the lipolytic processing of chylomicrons. *Curr Opin Lipidol*, 2007, 18(4): 389–396. [DOI](#)
- [18] Ioka RX, Kang MJ, Kamiyama S, Kim DH, Magoori K, Kamataki A, Ito Y, Takei YA, Sasaki M, Suzuki T, Sasano H, Takahashi S, Sakai J, Fujino T, Yamamoto TT. Expression cloning and characterization of a novel glycosylphosphatidylinositol-anchored high density lipoprotein-binding protein, GPI-HBP1. *J Biol Chem*, 2003, 278(9): 7344–7349. [DOI](#)
- [19] Beigneux AP, Weinstein MM, Davies BS, Gin P, Bensadoun A, Fong LG, Young SG. GPIHBP1 and lipolysis: an update. *Curr Opin Lipidol*, 2009, 20(3): 211–216. [DOI](#)
- [20] Beigneux AP, Gin P, Davies BS, Weinstein MM, Bensa-

- doun A, Ryan RO, Fong LG, Young SG. Glycosylation of Asn-76 in mouse GPIHBP1 is critical for its appearance on the cell surface and the binding of chylomicrons and lipoprotein lipase. *J Lipid Res*, 2008, 49(6): 1312–1321. [DOI](#)
- [21] Gin P, Yin LY, Davies BSJ, Weinstein MM, Ryan RO, Bensadoun A, Fong LG, Young SG, Beigneux AP. The acidic domain of GPIHBP1 is important for the binding of lipoprotein lipase and chylomicrons. *J Biol Chem*, 2008, 283(43): 29554–29562. [DOI](#)
- [22] Beigneux AP, Gin P, Davies BS, Weinstein MM, Bensadoun A, Fong LG, Young SG. Highly conserved cysteines within the Ly6 domain of GPIHBP1 are crucial for the binding of lipoprotein lipase. *J Biol Chem*, 2009, 284(44): 30240–30247. [DOI](#)
- [23] Beigneux AP, Davies BS, Tat S, Chen J, Gin P, Voss CV, Weinstein MM, Bensadoun A, Pullinger CR, Fong LG, Young SG. Assessing the role of the glycosylphosphatidylinositol-anchored high density lipoprotein-binding protein 1 (GPIHBP1) three-finger domain in binding lipoprotein lipase. *J Biol Chem*, 2011, 286(22): 19735–19743. [DOI](#)
- [24] Weinstein MM, Yin LY, Beigneux AP, Davies BS, Gin P, Estrada K, Melford K, Bishop JR, Esko JD, Dallinga-Thie GM, Fong LG, Bensadoun A, Young SG. Abnormal patterns of lipoprotein lipase release into the plasma in GPIHBP1-deficient mice. *J Biol Chem*, 2008, 283(50): 34511–34518. [DOI](#)
- [25] Davies BS, Goulbourne CN, Barnes RH II, Turlo KA, Gin P, Vaughan S, Vaux DJ, Bensadoun A, Beigneux AP, Fong LG, Young SG. Assessing mechanisms of GPIHBP1 and lipoprotein lipase movement across endothelial cells. *J Lipid Res*, 2012, 53(12): 2690–2697. [DOI](#)
- [26] Olafsen T, Young SG, Davies BS, Beigneux AP, Kenanova VE, Voss C, Young G, Wong KP, Barnes RH II, Tu YP, Weinstein MM, Nobumori C, Huang SC, Goldberg IJ, Bensadoun A, Wu AM, Fong LG. Unexpected expression pattern for glycosylphosphatidylinositol-anchored HDL-binding protein 1 (GPIHBP1) in mouse tissues revealed by positron emission tomography scanning. *J Biol Chem*, 2010, 285(50): 39239–39248. [DOI](#)
- [27] Nielsen MS, Brejning J, García R, Zhang HF, Hayden MR, Vilaró S, Gliemann J. Segments in the C-terminal folding domain of lipoprotein lipase important for binding to the low density lipoprotein receptor-related protein and to heparan sulfate proteoglycans. *J Biol Chem*, 1997, 272(9): 5821–5827. [DOI](#)
- [28] Wang J, Hegele RA. Homozygous missense mutation (G56R) in glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1 (GPI-HBP1) in two siblings with fasting chylomicronemia (MIM 144650). *Lipids Health Dis*, 2007, 6: 23. [DOI](#)
- [29] Beigneux AP, Franssen R, Bensadoun A, Gin P, Melford K, Peter J, Walzem RL, Weinstein MM, Davies BS, Kuivenhoven JA, Kastelein JJ, Fong LG, Dallinga-Thie GM, Young SG. Chylomicronemia with a mutant GPIHBP1 (Q115P) that cannot bind lipoprotein lipase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(6): 956–962. [DOI](#)
- [30] Franssen R, Young SG, Peelman F, Hertecant J, Sierts JA, Schimmel AW, Bensadoun A, Kastelein JJ, Fong LG, Dallinga-Thie GM, Beigneux AP. Chylomicronemia with low post-heparin lipoprotein lipase levels in the setting of GPIHBP1 defects. *Circ Cardiovasc Genet*, 2010, 3(2): 169–178. [DOI](#)
- [31] Coca-Prieto I, Kroupa O, Gonzalez-Santos P, Magne J, Olivecrona G, Ehrenborg E, Valdivielso P. Childhood-onset chylomicronaemia with reduced plasma lipoprotein lipase activity and mass: identification of a novel GPIHBP1 mutation. *J Intern Med*, 2011, 270(3): 224–228. [DOI](#)
- [32] Charriere S, Peretti N, Bernard S, Di Filippo M, Sassolas A, Merlin M, Delay M, Debard C, Lefai E, Lachaux A, Moulin P, Marçais C. GPIHBP1 C89F neomutation and hydrophobic C-terminal domain G175R mutation in two pedigrees with severe hyperchylomicronemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(10): 1675–1679. [DOI](#)
- [33] Olivecrona G, Ehrenborg E, Semb H, Makoveichuk E, Lindberg A, Hayden MR, Gin P, Davies BS, Weinstein MM, Fong LG, Beigneux AP, Young SG, Olivecrona T, Hernell O. Mutation of conserved cysteines in the Ly6 domain of GPIHBP1 in familial chylomicronemia. *J Lipid Res*, 2010, 51(6): 1535–1545. [DOI](#)
- [34] Surendran RP, Visser ME, Heemelaar S, Wang J, Peter J, Defesche JC, Kuivenhoven JA, Hosseini M, Péterfy M, Kastelein JJ, Johansen CT, Hegele RA, Stroes ES, Dallinga-Thie GM. Mutations in *LPL*, *APOC2*, *APOA5*, *GPIHBP1* and *LMF1* in patients with severe hypertriglyceridaemia. *J Intern Med*, 2012, 272(2): 185–196. [DOI](#)
- [35] Rios JJ, Shastry S, Jasso J, Hauser N, Garg A, Bensadoun A, Cohen JC, Hobbs HH. Deletion of GPIHBP1 causing severe chylomicronemia. *J Inherit Metab Dis*, 2012, 35(3): 531–540. [DOI](#)
- [36] Davies BS, Waki H, Beigneux AP, Farber E, Weinstein MM, Wilpitz DC, Tai LJ, Evans RM, Fong LG, Tontonoz P, Young SG. The expression of GPIHBP1, an endothelial cell binding site for lipoprotein lipase and chylomicrons, is induced by peroxisome proliferator-activated receptor- γ .

- Mol Endocrinol*, 2008, 22(11): 2496–2504. [DOI](#)
- [37] Holmström K, Pedersen AW, Claesson MH, Zocca MB, Jensen SS. Identification of a microRNA signature in dendritic cell vaccines for cancer immunotherapy. *Hum Immunol*, 2010, 71(1): 67–73. [DOI](#)
- [38] Milenkovic D, Deval C, Gouranton E, Landrier JF, Scalbert A, Morand C, Mazur A. Modulation of miRNA expression by dietary polyphenols in apoE deficient mice: a new mechanism of the action of polyphenols. *PLoS One*, 2012, 7(1): e29837. [DOI](#)
- [39] Tian GP, Chen WJ, He PP, Tang SL, Zhao GJ, Lv YC, Ouyang XP, Yin K, Wang PP, Cheng H, Chen Y, Huang SL, Fu YC, Zhang DW, Yin WD, Tang CK. MicroRNA-467b targets LPL gene in RAW 264.7 macrophages and attenuates lipid accumulation and proinflammatory cytokine secretion. *Biochimie*, 2012, 94(12): 2749–2755. [DOI](#)
- [40] Nielsen MS, Gustafsen C, Madsen P, Nyengaard JR, Hermey G, Bakke O, Mari M, Schu P, Pohlmann R, Dennes A, Petersen CM. Sorting by the cytoplasmic domain of the amyloid precursor protein binding receptor SorLA. *Mol Cell Biol*, 2007, 27(19): 6842–6851. [DOI](#)
- [41] Xian XD, Liu TT, Yu J, Wang YH, Miao YF, Zhang JJ, Yu Y, Ross C, Karasinska JM, Hayden MR, Liu G, Chui DH. Presynaptic defects underlying impaired learning and memory function in lipoprotein lipase-deficient mice. *J Neurosci*, 2009, 29(14): 4681–4685. [DOI](#)
- [42] Wang H, Astarita G, Taussig MD, Bharadwaj KG, DiPatrizio NV, Nave KA, Piomelli D, Goldberg IJ, Eckel RH. Deficiency of lipoprotein lipase in neurons modifies the regulation of energy balance and leads to obesity. *Cell Metab*, 2011, 13(1): 105–113. [DOI](#)
- [43] Pennacchio LA, Olivier M, Hubacek JA, Cohen JC, Cox DR, Fruchart JC, Krauss RM, Rubin EM. An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing. *Science*, 2001, 294(5540): 169–173. [DOI](#)
- [44] Pollin TI, Damcott CM, Shen HQ, Ott SH, Shelton J, Horenstein RB, Post W, McLenithan JC, Bielak LF, Peyser PA, Mitchell BD, Miller M, O'Connell JR, Shuldiner AR. A null mutation in human APOC3 confers a favorable plasma lipid profile and apparent cardioprotection. *Science*, 2008, 322(5908): 1702–1705. [DOI](#)
- [45] Omori Y, Imai J, Watanabe M, Komatsu T, Suzuki Y, Kataoka K, Watanabe S, Tanigami A, Sugano S. CREB-H: a novel mammalian transcription factor belonging to the CREB/ATF family and functioning via the box-B element with a liver-specific expression. *Nucleic Acids Res*, 2001, 29(10): 2154–2162. [DOI](#)
- [46] McConathy WJ, Alaupovic P. Studies on the isolation and partial characterization of apolipoprotein D and lipoprotein D of human plasma. *Biochemistry*, 1976, 15(3): 515–520. [DOI](#)
- [47] Desai PP, Bunker CH, Ukoli FA, Kamboh MI. Genetic variation in the apolipoprotein D gene among African blacks and its significance in lipid metabolism. *Atherosclerosis*, 2002, 163(2): 329–338. [DOI](#)