

从基因变异到高脂血症和动脉粥样硬化

陈保生

(中国医学科学院基础医学研究所, 北京 100005)

在高脂血症和动脉粥样硬化(As)的发展和形成过程中包含着众多基因的变化。为研究 As 的成因, 包括在脂代谢中的所有基因都应作为“候选基因”加以研究。若某些个体携带有缺陷的基因, 并能在出现冠心病症状之前检查到这种基因的变化, 人们就有可能给予特殊的预防以减缓危险因子的发展。许多临床研究都已证明脂蛋白代谢紊乱与 As 的敏感性有密切关系。在脂蛋白运转和代谢过程中下列多种蛋白质起着关键作用。

第一是载脂蛋白类, 其中包括载脂蛋白 A I, A II, A IV, B, C I, C II, E 和载脂蛋白(a)。

第二是脂蛋白酶类: 其中包括脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase, LPL), 肝脂酶(hepatic lipase, HL), 卵磷脂胆固醇酰基转移酶(LCAT)和胆固醇酯转移蛋白(CETP)。

第三是脂蛋白受体, 包括低密度脂蛋白受体(LDL-R), 乳糜微粒残核受体(remnant-R), 和清道夫受体(scavenger-R, SR)。

上述各种蛋白质的基因都已经分离, 对其中大部分基因的核苷酸序列都进行了分析, 并确定了它们在染色体的位置。目前多数实验室特别注意研究某些基因的变异引起的高脂血症和 As 的形成。在未来数年内有可能找出某一基因的多个变异以及这些变异与疾病形成的相互关系。目前所以不能给予脂代谢紊乱的原因以充分的解释, 可能是由于更多的因素, 如新的基因或新的变异还没有被发现。因此, 只有在获得更多的遗传变异信息时, 例如血管壁细胞在遇有 As 的脂蛋白时发生什么反应这些反应又受哪些因子所控制? 等等, 才能比较全面地了解 As 敏感性的遗传基础。根据现有的研究资料, 可以把群体中经常发生的脂蛋白紊乱分为以下几种类型。

1 载脂蛋白 B、E 和低密度脂蛋白受体基因变异引起低密度脂蛋白胆固醇水平变化

低密度脂蛋白胆固醇水平增加与载脂蛋白 B、E 及 LDL-R 三种基因的变异有密切关系。

载脂蛋白 B 基因全长 43 kb, 含 29 个外显子和 28

个内含子, 编码载脂蛋白 B₁₀₀ 多肽链, 该肽链包括 27 个氨基酸的信号肽和 4 536 个氨基酸的成熟肽, 人肝脏主要合成 B₁₀₀, 小肠合成 B₄₈, 与 LDL-R 的结合区域位于该蛋白的羧基末端。载脂蛋白 B 基因最普遍的变异是单碱基取代和小片段缺失, 导致形成不完整的肽段。许多低 β -脂蛋白血症(hypobetalipoproteinemia)都是由于这种变异引起的。到目前为止, 至少有 21 种不同的载脂蛋白 B 基因变异与此症状有关, 它们分别被称为 Truncated apo B₁₀₀, Truncated apo B₄₈ 等等。

载脂蛋白 B 基因的变异也可引起高胆固醇血症(Hypercholesterolemia)。载脂蛋白 B 基因第 26 外显子中第 10 708 位的 C 为 A 取代, 使第 3 500 位的谷酰胺变为精氨酸, 这个氨基酸残基的取代大大减弱了 LDL 受体与载脂蛋白 B₁₀₀ 的亲合力, 大约只相当于正常 LDL 受体结合力的 5%。导致临床上出现高胆固醇血症。

低密度脂蛋白受体基因变异极大地影响 LDLC 水平, 该基因的变异是家族性高胆固醇血症的主要原因, 已经鉴定的 LDL 受体基因变异有 40 多种, 其中约二分之一是大片段缺失和重排。

影响 LDLC 水平的另一个遗传因素是载脂蛋白 E 基因的变异。载脂蛋白 E 有三个等位基因, 其与受体的结合活性只相当于 E₁ 和 E₂ 的 1%~2%。因此群体研究指出, 具有 E4/3 表型的个体 LDLC 水平比具有 E3/3 表型的个体高 100~200 mg · L⁻¹, 而具有 E3/2 表型的个体则低于 E3/3 表型个体约 100~200 mg · L⁻¹。

2 载脂蛋白 A I、卵磷脂胆固醇酰基转移酶和胆固醇酯转移蛋白基因变异引起高密度脂蛋白胆固醇与甘油三酯水平变化

编码载脂蛋白 A I 的基因位于一个多基因位点之中, 其中还包括 C II 和载脂蛋白 A IV 基因, 这一位点中任一基因的变异都可能引起载脂蛋白 A I 的缺失。一般讲, 大片段缺失或重排可能出现极低的载脂蛋白 A I 和 HDLC 水平以及早发性 As。载脂蛋白 A I 基因的无意义突变也引起低 HDLC 水平。最近发现 LCAT 缺乏是由于该基因突变引起的, 其中一种疾病叫鱼眼病

(fish eye disease, FED)也是由于 LCAT 多种形式变异的结果。如在 LCAT 基因第 123 位苏氨酸变为异亮氨酸的点突变就可引起鱼眼病。

HDL 水平的增加与两个遗传原因有关联。它们是 CETP 和 hepatic lipase 的缺乏。在 CETP 基因中第 14 内含子的第 1 个核苷酸的点突变破坏了基因转录过程中的正常剪切。因此带有这种变异的纯合子个体在其血浆中检查不到 CETP, 而杂合子个体血浆中大约只有正常个体 CETP 水平的 60%。CETP 缺乏引起

HDL 升高也已证明。因此像低 B 脂蛋白血症一样, CETP 缺乏可能是抗动脉硬化而发生的一种变异。最近, 在两个高脂蛋白血症个体中检查到 C II 结构变异, 其血浆中 C II 浓度较低, HDL 颗粒大小是非典型状。

解释引起血浆中血脂水平变化的原因, 还有很多的工作需要深入, 还有一些控制着细胞内胆固醇代谢和吸收的新基因待发现, 另一些新的基因位点可能需要利用反向遗传学技术才能加以揭示。因此研究冠心病和 As 的敏感性是一个有价值而极活跃的领域。