

肝脏极低密度脂蛋白合成和分泌的研究进展

闻治国 侯水生* 谢明 黄苇

(中国农业科学院北京畜牧兽医研究所, 动物营养学国家重点实验室, 北京 100193)

摘要: 肝脏中极低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL)的过量沉积是引起脂质代谢紊乱而形成脂肪肝的主要原因。本文综述了 VLDL 组装过程的最新特点以及肝脏中 VLDL 合成和分泌的影响因素, 包括与 VLDL 合成相关的载脂蛋白 B-100(apoB-100)的结构和功能、微粒体甘油三酯转运蛋白(microsomal triglyceride transfer protein, MTP)调节 VLDL 合成的作用以及其他蛋白和脂肪酸对 VLDL 合成的影响。同时提出了 VLDL 合成和分泌过程中有待进一步研究的分子和细胞机制, 并且展望了 VLDL 在畜牧业上的应用前景。

关键词: 肝脏; 极低密度脂蛋白; 合成; 分泌; 影响因素

中图分类号: Q-1

文献标识码: A

文章编号: 1006-267X(2011)11-1854-08

动物饲料中的脂肪和脂肪组织中的脂肪都是动物机体内细胞代谢的主要能量来源。脂质不溶于水, 但是动物在进化过程中形成了特殊的脂质转运机制, 能够使脂类以脂蛋白的形式经循环系统运往机体各个组织及器官。脂蛋白微粒的最初形成和分泌是在肝脏和肠道内, 比如极低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL)和乳糜微粒(chylomicrons, CM), 它们的组装和分泌过程非常复杂, 而且被广泛地研究。脂质和蛋白质会影响着 VLDL 和 CM 合成和分泌的各个环节。甘油三酯、胆固醇、磷脂与载脂蛋白 B-100(apoB-100)在内质网内按顺序合成, 甘油三酯和磷脂在滑面内质网上合成, apoB-100 和胆固醇在粗面内质网上合成。apoB-100 被翻译合成后, 转移进入网腔, 通过滑面内质网时, 与滑面内质网上的磷脂、甘油三酯及胆固醇酯合成 VLDL。目前, VLDL 中脂质和蛋白质的含量及比例仍然不清楚, 其细胞和分子机制需要进一步研究。参与 VLDL 合成和分泌的蛋白除了 apoB-100 之外, 还有微粒体甘油三酯转运蛋白(microsomal triglyceride transfer protein, MTP)。MTP 的功能是参与 apoB-100 在内质网内的转运和转移脂肪到新生的脂蛋

白颗粒中。研究表明: 在内质网内, 参与 VLDL 合成的前体蛋白质和脂质中, apoB-100 和甘油三酯的作用目前是最重要的, 大部分的甘油三酯与 apoB-100 结合用于 VLDL 的合成, 而其他一系列蛋白因子在通过内质网时, 主要负责 apoB-100 的折叠和转运, 以便达到更强的脂质结合能力, 为高尔基体内 VLDL 的组装做准备^[1], 这也进一步验证了载脂蛋白 B(apoB)是 VLDL 合成和分泌的主要载脂蛋白。而病理状态下的动物, apoB-100 的折叠和转运功能减弱, 导致 VLDL 的组装和分泌受到限制。

1 apoB-100 的结构和功能

apoB 是合成 VLDL 的主要蛋白, 而在肝脏中, 由分泌蛋白 apoB-100 合成 VLDL。apoB-100 分子由 4 536 个氨基酸组成, 内富含两性 α 螺旋的 5 个结构域($\beta\alpha 1$ - $\beta 1$ - $\alpha 2$ - $\beta 2$ - $\alpha 3$)和多处 β 片层^[2]。分子内既包含脂质结合的疏水区, 又包含亲水区, 疏水区带有低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)的结合域, 主要负责 VLDL 的转运^[3]。分子内亲水肽段和疏水肽段多处交替存在, 浮于 LDL 颗粒表面。由于 apoB-100 的两性 α 螺旋和富含

收稿日期: 2011-06-22

基金项目: 现代水禽产业技术体系建设专项资金资助(ny-cytx-45)

作者简介: 闻治国(1985—), 男, 山西忻州人, 硕士研究生, 从事水禽营养学研究。E-mail: 373480263@qq.com

* 通讯作者: 侯水生, 研究员, 博士生导师, E-mail: houss@263.net

脯氨酸的疏水短肽和可脂酰化的半胱氨酸(Cys)残基形成的特殊结构,使得 apoB-100 能够与单层极性脂牢固结合,并赋予 apoB-100 在 VLDL 和 LDL 从分泌到清除的整个过程中不与其他脂蛋白颗粒发生交换的特点。

apoB-100 在粗面内质网上合成,被翻译合成后,转移进入网腔,通过滑面内质网时,与滑面内质网上的磷脂、甘油三酯及胆固醇酯合成 VLDL。apoB-100 在肝脏 VLDL 合成和分泌中具有重要的作用,它是肝脏合成和分泌富含甘油三酯的 VLDL 所必需的载脂蛋白,又是 VLDL、LDL 的结构蛋白。80% 的 LDL 经受体途径清除,而 apoB-100 是介导 LDL 与相应受体结合必不可少的配体。研究表明,apoB-100 的 β 片层具有合成 VLDL 的能力,apoB-100 的 β 结构域在脂蛋白的折叠方面起着重要作用^[4]。 β 片层区域的氨基酸序列也影响着 apoB-100 通过内质网膜的速率和 apoB-100 对蛋白酶体降解的易感性^[5]。当家禽采食高能量饲料或填饲碳水化合物后会通过调控 apoB-100 mRNA 的表达进而改变 apoB-100 的分泌^[6]。但是,apoB-100 基因突变可引起多种血浆脂蛋白代谢异常。

2 MTP 的结构和功能

MTP 存在于细胞微粒体和内质网内,是肝细胞中 VLDL 和小肠细胞中 CM 合成和分泌所必需的脂质转移蛋白。它是一个异质二聚体,包含有 2 个亚基,分别是 97 ku 的脂质亚基^[7]和 55 ku 的蛋白质二硫键异构酶^[8]。MTP 包括 3 个结构基因序列和 3 个功能域,结构基因序列分别是 N 端 β 位点、中央的 α 螺旋和 C 端脂质结合位点;功能域分别是脂质转运区域、存在于 N 和 C 折叠区之间的膜上关联区域和结合 apoB 的功能域。

MTP 参与脂蛋白组装中的脂质转运活动,使新合成的 apoB 与被 MTP 转运到内质网腔中的甘油三酯结合,并且将合成的含 apoB 的脂蛋白转运到细胞外^[9],主要作用是加快膜间甘油三酯、胆固醇和磷脂的转运及细胞和亚细胞膜的组成,对含有 apoB 的脂蛋白的组装分泌起限速作用。MTP 的浓度对于 apoB 的合成起着重要作用,进而影响 VLDL 的分泌^[10]。研究表明,在 Caco-2 细胞中,抑制 MTP 活性会导致 apoB-100 的分泌减少,进而减少富含甘油三酯的脂蛋白的分泌^[11]。此外,

MTP 在内质网中的脂滴的形成和稳定中起重要作用。当脂质囊泡脂肪缺乏时会影响 MTP 的合成量,而当抑制 MTP 活性时,会降低内膜上甘油三酯的含量。

3 VLDL 合成和分泌的影响因素

动物肝脏中 VLDL 的合成和分泌受很多因素的影响,主要有脂肪酸、G 蛋白、胞浆脂滴蛋白因子、非 apoB 的载脂蛋白、脂蛋白受体以及胰岛素和瘦素信号转导等。

3.1 脂肪酸对 VLDL 合成和分泌的影响

甘油三酯合成 VLDL 的过程涉及多种生物合成途径,其中包括从头合成途径中脂肪酸合成甘油三酯以及肝脏中甘油三酯水解酶水解甘油三酯生成脂肪酸的过程^[12]。同时,脂肪酸也用于磷脂的生物合成,而体内已合成的磷脂是细胞膜的主要组成成分^[13-14],外源性磷脂与高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)密切相关^[15],它们降解生成的脂肪酸为甘油三酯的合成提供原料。

脂肪酸的不饱和度以及链的长度对 VLDL 的合成和分泌有重要的影响。研究表明,鸡的原代肝脏经不同种类中链脂肪酸处理后,饱和脂肪酸(辛酸, C8:0; 癸酸, C10:0; 月桂酸, C12:0)能够明显减少 VLDL 的合成和分泌,而不饱和脂肪酸(如棕榈油酸, C16:1)则增加了 VLDL 的合成和分泌^[16]。碘苯腈辛酸酯通常存在于椰子肉与母乳中,它对 VLDL 分泌抑制作用与 apoB-100 基因表达下调有很大关系^[17]。

大鼠肝癌细胞在含外源性油酸(C18:0, n-9)的培养基培养后,与不添加外源性油酸肝组相比,肝脏 apoB 的基因转录和翻译会增多^[12,18]。而这种添加二十二碳六烯酸(C22:6, n-3)培养基培养后的细胞 apoB 的表达下降是与细胞内 apoB 氧化、聚合和自噬降解的增加相关^[19]。也有研究发现,饱和脂肪酸和多不饱和脂肪酸比单一不饱和脂肪酸更有利于促使肝脏甘油三酯合成 VLDL,这主要表现在小鼠原代肝细胞上^[20]。同时,小鼠肝癌细胞经共轭亚油酸处理后,细胞内 apoB-100 含量明显少于经饱和脂肪酸或多不饱和脂肪酸处理的情况^[21]。给小鼠饲喂添加或不添加必需脂肪酸的饲料会导致产生不同大小、不同分解率的 VLDL 颗粒^[22]。

这些研究表明,不同种类的脂肪酸对肝脏

VLDL 的合成和分泌有明显不同的影响作用,这种作用的详细机制仍然不清楚。其机制可能是,脂肪酸是细胞膜磷脂的基底物质,不同种类的脂肪酸会影响甘油三酯合成 VLDL 过程中的细胞膜环境,进而影响着 VLDL 的合成和分泌。不同种类的脂肪酸还可能影响甘油三酯合成过程中的基因转录,也就是说,不同种类的脂肪酸处理后,改变了甘油三酯的分子结构,进而影响 VLDL 的合成和分泌。比如大鼠肝癌细胞试验中,油酸(C18:1, n-9)合成的甘油三酯会分隔成微粒体用于 VLDL 的合成,而二十五碳五烯酸(C20:5, n-3)合成的甘油三酯主要是贮存于胞液中,很少分泌用于合成 VLDL^[14]。这可能是不同脂肪酸对 VLDL 合成和分泌有不同影响作用的机制。

除了脂肪酸的化学性质外,脂肪酸处理的持续时间和浓度也会对 VLDL 的合成和分泌产生影响。这可能与脂肪酸脂毒性或脂肪酸介导的脂类代谢基因的激活相关。饲喂 LDL 受体缺乏的小鼠共轭亚油酸一段时间后,导致小鼠高甘油三酯血症。长时间饲喂同样的脂肪酸,血浆中 VLDL 合成量减少,这可能归因于肝脏 VLDL 受体、脂蛋白酯酶以及脂肪酸转移酶的基因表达^[23]。高浓度的油酸处理大鼠肝癌细胞系后,apoB-100 的分泌量减少^[24]。脂质超载到一定程度后就会使肝脏甘油三酯合成 VLDL 的能力下降,使甘油三酯的分泌受损。此外,apoB 的超表达也会诱导肝脏内质网应激和胰岛素抵抗^[25]。大量脂肪酸的摄入和 apoB-100 的过量表达导致内质网应激以及改变胰岛素信号转导,这一分子机制值得进一步研究。

3.2 膜泡转运因子对 VLDL 合成和分泌的影响

细胞内部内膜系统各个部分之间的物质传递常常通过膜泡运输方式进行。如从内质网到高尔基体、高尔基体到溶酶体以及细胞分泌物的外排,都要通过过渡性小泡进行转运。膜泡运输是一种高度有组织的定向运输,各类运输泡之所以能够被准确地运到靶细胞器,主要是因为细胞器的胞质面具有特殊的膜标志蛋白。

3.2.1 G 蛋白

G 蛋白是细胞内与囊泡运输有关的蛋白因子,在 VLDL 合成和分泌过程中起着重要的作用。G 蛋白包括 Arf 蛋白和 Sar1 蛋白,Arf 参与高尔基体上笼形蛋白衣被小泡与衣被蛋白 I (COP I) 的形成,Sar1 参与内质网上衣被蛋白 II (COP II) 衣

被的形成。而 COP II 的最初形成是通过 G 蛋白完成的。有研究表明,COP II 是内质网 apoB 存在的必要条件^[26]。G 蛋白的缺乏必然造成 apoB 的合成受阻,这已在人类 CM 滞留疾病上得以证实^[27]。当大鼠肝癌细胞系中 G 蛋白基因表达受到抑制时,就会阻碍内质网中 apoB 的分泌^[26]。

3.2.2 钙离子非依赖型磷酸酯酶 A2 β (calcium-independent phospholipase A2 β , iPLA2 β) 和磷脂酶 D1 (phospholipase D1, PLD1)

除了 G 蛋白外,iPLA2 β 和 PLD1 也在 VLDL 的形成中发挥着重要的作用^[13-14,28]。iPLA2 β 能够催化磷脂 Sn-2 酯酰键水解,释放出游离不饱和脂肪酸和溶血磷脂,在生命活动中发挥重要作用。iPLA2 β 的基本结构中包含锚蛋白重复序列、丝氨酸酯酶共有序列和钙调蛋白结合位点等,其活性受钙调蛋白、蛋白激酶 C 和 ATP 等多种因素调节。近年来研究发现,该酶在胰岛 B 细胞表达水平较高,并参与葡萄糖刺激的胰岛素分泌的调节,其活化、水解膜磷脂释放花生四烯酸(AA),AA 作为信号分子引起钙内流和胰岛素分泌^[29]。当 iPLA2 β 蛋白的表达被抑制时,会引起 VLDL 的合成受限^[13-14]。PLD1 是一类特殊的酯键水解酶,它可催化水解磷脂分子中的磷酸和有机碱羟基形成的酯(即 4 位酯键),水解产物为磷脂酸和胆碱。用化学药剂破坏被培养小鼠肝脏细胞中 PLD1 的活性,小鼠肝脏细胞中 VLDL 的合成会受到限制^[13-14]。同样的,ARF1 基因的异常表达或用 ARF1 抑制剂处理后会有效地抑制甘油三酯合成 VLDL^[30-31]。这些研究表明,VLDL 的成熟不仅需要大量的脂质,还需要一些蛋白调节因子,这些蛋白调节因子会调节脂质基底物和 apoB 的结合,进而生成 VLDL。在 VLDL 成熟的最后一步,微粒体腔内的蛋白因子是否是基底物结合的影响因子,仍需要进一步研究。

3.3 胞浆脂滴相关蛋白对 VLDL 合成和分泌的影响

研究表明,多种与细胞内脂滴囊泡相关的蛋白因子会影响 VLDL 的合成和分泌。脂肪细胞分化相关蛋白(adipocyte differentiation-related protein, ADRP)就是与细胞内脂滴囊泡相关的主要蛋白质之一。ADRP 基因表达的蛋白质是形成细胞内脂质小滴囊泡的主要成分,也是巨噬细胞、脂肪细胞内脂质沉积的标志。ADRP 基因的超量表达

会导致细胞内脂滴积累增加以及 VLDL 分泌量的相应减少^[32]。近年来研究发现, CIDEB (cell death-inducing DFF45-like effectors B) 是与细胞凋亡相关的基因, 因与 DNA 片段化因子 45 (DNA fragmentation factor, DFF45) 在 N 端高度同源而得名, 它也是一种内质网和脂滴相关的蛋白, 具有调控脂质代谢的作用, 通过与 apoB 相互作用介导 VLDL 脂化和成熟^[33]。小鼠体内缺乏 CIDEB 后患糖尿病和肥胖症的几率下降^[34]。CIDEB 调节血脂平衡的试验研究表明, 与野生型小鼠相比, CIDEB 基因敲除的小鼠肝脏内甘油三酯含量增加, 而 VLDL 合成下降^[33]。

3.4 非 apoB 载脂蛋白对 VLDL 合成和分泌的影响

除了 apoB-100 外, 肝脏 VLDL 颗粒还包括 apoC、apoE 和 apoA。apoE 含有 299 个氨基酸, 也是甘油三酯丰富的脂蛋白 (包括 VLDL 和 CM) 的组成成分。大鼠肝癌细胞系 apoE 基因过度表达的试验表明, apoE 在 VLDL 的形成过程中发挥着重要的作用^[35]。apoE 的基因表达促进 VLDL 合成和分泌的分子机制尚未清楚。但是近来也有研究表明, apoE 的基因表达用于 VLDL 的合成和分泌是相互独立的, 这在 apoE 特异基因小干扰 RNA (siRNA) 处理的大鼠肝癌细胞系试验和敲除 apoE 基因的小鼠原代肝细胞的试验上得到证实^[36]。apoC 存在于肝脏, 含有 79 个氨基酸, 是由多种两性分子 α 螺旋构成的交换性载脂蛋白。apoC 基因的过度表达会引起 MTP 的表达和活性的增强, 也会引起 VLDL 的过量合成^[37]。郭小权等^[38]研究表明, 高能量低蛋白质饲料能降低产蛋鸡血清中 apoA 含量, 促进脂质的蓄积, 导致产蛋鸡脂质代谢平衡破坏。

3.5 脂蛋白受体对 VLDL 合成和分泌的影响

LDL 受体是一种多机能蛋白, 由 836 个氨基酸组成的 36 面体结构蛋白, 它不仅能识别 apoB-100, 也可识别 apoE 的脂蛋白。apoE、apoB-100 为 LDL 受体的配体。LDL 受体是一种细胞表面糖蛋白, 主要功能是结合 LDL 或其他含 apoB-100 及 apoE 的脂蛋白, 然后内吞入细胞, 从而减少 VLDL 的合成和分泌。LDL 由血浆中中间密度脂蛋白 (middle-density lipoprotein, MDL) 转化而成, 当 LDL 受体功能受损时, MDL 积累增多, 但 VLDL 仍正常分泌并以正常速率转化为 MDL, 然

而 MDL 不能有效地被 LDL 受体清除, 当积累到一定程度时会阻碍 VLDL 的转化。因此 LDL 受体失活不仅导致 LDL 清除降低, 并且导致生成 VLDL 增加^[39]。清道夫受体 B1 (scavenger receptor B1, SR-B1) 是近年发现的 HDL 受体, 在肝脏表达丰富, 参与含 apoB 的脂质代谢。Wiersma 等^[40]研究发现, 小鼠体内 SR-B1 基因的过度表达会导致小鼠血浆中 VLDL 的浓度升高。同时也发现, SR-B1 基因表达下调, MTP 活性也会随之下降。

综上所述, 脂蛋白受体对 VLDL 合成和分泌的影响已经逐渐被认识, 它们参与了胆固醇酯的吸收、组装及转运, 通过胆固醇代谢和信号转导途径影响着 VLDL 的合成和分泌。但是甘油三酯和胆固醇代谢与 VLDL 合成和分泌的关系需要更深入的研究。

3.6 胰岛素抵抗和瘦素对 VLDL 合成和分泌的影响

高甘油三酯血症主要由于肝脏内 VLDL 的过度积累以及其他富含甘油三酯的脂蛋白的降解。常见的高甘油三酯血症有甘油三酯、游离脂肪酸、富含甘油三酯的脂蛋白 [VLDL、CM、中间密度脂蛋白 (intermediate density lipoprotein, IDL)] 水平升高, 而 LDL 升高不明显, HDL - 胆固醇水平下降。高甘油三酯血症动物除了这些特征外, 还有就是肥胖症和胰岛素抵抗。在胰岛素抵抗情况下, VLDL 的分泌明显增加, 其机制尚不明确, 但与多种因素有关。有研究表明, 游离脂肪酸在此过程中发挥着重要的调节作用。发生胰岛素抵抗时, 胰岛素的抗脂解作用减弱, 血中游离脂肪酸升高, 导致肝脏游离脂肪酸流量增加, 加速了极低密度脂蛋白 - 甘油三酯 (VLDL-TG) 的合成。另外, 在一种新型的胰岛素抵抗动物模型中发现, VLDL-TG 合成与分泌增加还伴随着 VLDL-apoB 分泌成倍的增加, 同时发现 apoB 的稳定性增加, 清除率下降, 而 apoB 是 VLDL 装配及分泌的限制性因素, 故认为肝中 VLDL 生成增加还可能与胰岛素抵抗状态下 apoB 的过度表达或稳定性增加有关。总的来说, 降低 VLDL 在肝脏内积累可以通过限制脂肪酸进入肝脏内的流量、降低 apoB 的稳定性和促进 apoB 翻译后的降解等途径实现^[41]。

瘦素也称 ob 蛋白, 是由 ob 基因 (位于人染色体 7q32) 编码的一种由 167 个氨基酸组成的分泌型蛋白质, 分泌入血的过程中去除由 21 个氨基酸

组成的 N 端信号肽,形成活性瘦素,对能量的摄取及消耗起关键作用。缺少瘦素基因的 ob/ob 小鼠和缺少瘦素受体的 db/db 小鼠模型系统在 VLDL 的合成和分泌中研究很多^[42]。无论是雌性还是雄性,ob/ob 的小鼠体内甘油三酯和 apoB 的合成速率明显低于野生型小鼠,但是在 db/db 小鼠中,仅仅雄性小鼠表现出低效率的甘油三酯。这些现象出现的主要原因是血浆和肝脏中已经积累的 VLDL 逐渐被降解,瘦素能够减少肝脏和血液中 VLDL 的合成量^[43]。

也有研究表明,瘦素诱导高甘油三酯血症与胰岛素抵抗形成高甘油三酯血症的机理不一样。瘦素引起脂肪合成量的减少和 β 氧化的增强,从而减少 VLDL 合成所需的脂肪基底物,但没有影响肝脏 apoB 的水平^[44]。另一方面,胰岛素处理引起的 VLDL 合成量减少,对 β 氧化没有影响,但降低了肝脏内 apoB 水平。

4 小 结

水禽肥肝被誉为世界三大美食之一,在全球的消耗量逐年增加,然而在肥肝生产中,肝脏 VLDL 的合成和分泌必然影响着肥肝的形成。探讨近年来研究肝脏 VLDL 合成和分泌的影响因素,比如 apoB-100 的 N 端氨基酸序列已被认为是 VLDL 合成和分泌的影响因子、MTP 促进脂质代谢以及其他载脂蛋白(如 apoC)促进甘油三酯合成 VLDL 的作用是在 VLDL 成熟过程中必不可少的、脂质代谢所需的一系列酶也是理解脂类代谢激素机理和分子机制的条件,这些将有助于我们理解水禽品种之间的遗传差异和肥肝形成的机理,进一步提高肥肝品质以及增加经济效益。但是 VLDL 合成和分泌过程中一些新的机制,比如调控肝脏脂肪合成、 β 氧化过程中各种转运因子[如固醇调节元件结合蛋白-1(SREBP-1)、过氧化物酶体增生物激活受体(PPAR)和过氧化物增植物活化受体 γ 辅激活因子 1(PGC-1)]的相互影响,肝脏内 apoB 降解导致 VLDL 合成减少的机理以及在正常或应激状态下 VLDL 成熟过程是主要通过从头合成途径还是主要通过重新酯化途径等,仍需要进一步的研究。

参考文献:

- [1] HIGGINS J A. Evidence that during very low density lipoprotein assembly in rat hepatocytes most of the triacylglycerol and phospholipid are packaged with apolipoprotein B in the Golgi complex[J]. FEBS Letters, 1988, 232:405-408.
- [2] SEGREST J P, JONES M K, DE L H, et al. Structure of apolipoprotein B-100 in low density lipoproteins[J]. Journal of Lipid Research, 2001, 42: 1346-1367.
- [3] YOUNG S G. Recent progress in understanding apolipoprotein B[J]. Circulation, 1990, 82: 1574-1594.
- [4] MCLEOD R S, WANG Y, WANG S, et al. Apolipoprotein B sequence requirements for hepatic very low density lipoprotein assembly. Evidence that hydrophobic sequences within apolipoprotein B48 mediate lipid recruitment[J]. The Journal of Biological Chemistry, 1996, 271:18445-18455.
- [5] LIANG J, WU X, JIANG H, et al. Translocation efficiency, susceptibility to proteasomal degradation, and lipid responsiveness of apolipoprotein B are determined by the presence of beta sheet domains[J]. The Journal of Biological Chemistry, 1998, 273:35216-35221.
- [6] 曹华斌,郭小权,张彩英,等. 高能低蛋白饲料对蛋鸡肝脏 apo B-100 基因 mRNA 表达的影响[J]. 中国兽医学报,2010,3(30):393-397.
- [7] JAMIL H, DICKSON J K, Jr., CHU C H, et al. Microsomal triglyceride transfer protein. Specificity of lipid binding and transport[J]. The Journal of Biological Chemistry, 1995, 270:6549-6554.
- [8] WETTERAU J R, COMBS K A, SPINNER S N, et al. Protein disulfide isomerase is a component of the microsomal triglyceride transfer protein complex[J]. The Journal of Biological Chemistry, 1990, 265: 9800-9807.
- [9] BORRADAILE N M, DE-DREU L E, BARRETT P H, et al. Inhibition of hepatocyte apoB secretion by naringenin: enhanced rapid intracellular degradation independent of reduced microsomal cholesteryl esters[J]. Journal of Lipid Research, 2002, 43(9): 1544-1554.
- [10] LEUNG G K, VENIANT M M, KIM S K, et al. A deficiency of microsomal triglyceride transfer protein reduces apolipoprotein B secretion[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2000, 275(11):7515-7520.
- [11] VAN GREEVENBROEK M M, ROBERTUS-TEUNISSEN M G, ERKELENS D W, et al. Participation

- of the microsomal triglyceride transfer protein in lipoprotein assembly in Caco-2 cells: interaction with saturated and unsaturated dietary fatty acids[J]. *Journal of Lipid Research*, 1998, 39(1):173–185.
- [12] DOLINSKY V W, DOUGLAS D N, LEHNER R, et al. Regulation of the enzymes of hepatic microsomal triacylglycerol lipolysis and reesterification by the glucocorticoid dexamethasone[J]. *Biochemical Journal*, 2004, 378:967–974.
- [13] TRAN K, WANG Y, DELONG C J, et al. The assembly of very low density lipoproteins in rat hepatoma McA-RH7777 cells is inhibited by phospholipase A2 antagonists[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2000, 275:25023–25030.
- [14] TRAN K, SUN F, CUI Z, et al. Attenuated secretion of very low density lipoproteins from McA-RH7777 cells treated with eicosapentaenoic acid is associated with impaired utilization of triacylglycerol synthesized via phospholipid remodeling[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2006, 1761:463–473.
- [15] ROBICHAUD J C, VAN D V, YAO Z, et al. Hepatic uptake and metabolism of phosphatidylcholine associated with high density lipoproteins[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2009, 1790:538–551.
- [16] SATO K, CHO Y, TACHIBANA S, et al. Impairment of VLDL secretion by medium-chain fatty acids in chicken primary hepatocytes is affected by the chain length[J]. *The Journal of Nutrition*, 2005, 135:1636–1641.
- [17] TACHIBANA S, SATO K, CHO Y, et al. Octanoate reduces very low-density lipoprotein secretion by decreasing the synthesis of apolipoprotein B in primary cultures of chicken hepatocytes[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2005, 1737:36–43.
- [18] SUNDARAM M, ZHONG S, BOU KHALIL M, et al. Expression of apolipoprotein C-III in McARH7777 cells enhances VLDL assembly and secretion under lipid-rich conditions[J]. *Journal of Lipid Research*, 2010, 51:150–161.
- [19] PAN M, MAITIN V, PARATHATH S, et al. Presecretory oxidation, aggregation, and autophagic destruction of apoprotein-B: a pathway for late-stage quality control[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 2008, 105:5862–5867.
- [20] LOPEZ-SOLDADO I, AVELLA M, BOTHAM K M. Differential influence of different dietary fatty acids on very low-density lipoprotein secretion when delivered to hepatocytes in chylomicron remnants[J]. *Metabolism*, 2009, 58:186–195.
- [21] PAL S, TAKECHI R, HOU S S. Conjugated linoleic acid suppresses the secretion of atherogenic lipoproteins from human HepG2 liver cells[J]. *Clinical Chemical Laboratory Medicine*, 2005, 43:269–274.
- [22] WERNER A, HAVINGA R, BOS T, et al. Essential fatty acid deficiency in mice is associated with hepatic steatosis and secretion of large VLDL particles[J]. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2005, 288:G1150–G1158.
- [23] DEGRACE P, MOINDROT B, MOHAMED I, et al. Upregulation of liver VLDL receptor and FAT/CD36 expression in LDLR^{-/-} apoB^{100/100} mice fed *trans*-10, *cis*-12 conjugated linoleic acid[J]. *Journal of Lipid Research*, 2006, 47:2647–2655.
- [24] OTA T, GAYET C, GINSBERG H N. Inhibition of apolipoprotein B100 secretion by lipid-induced hepatic endoplasmic reticulum stress in rodents[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2008, 118:316–332.
- [25] 蒋袁娟. ApoB/ApoA1 比值与代谢综合征及胰岛素抵抗的相关性研究[D]. 硕士学位论文. 重庆:重庆医科大学, 2010.
- [26] GUSAROVA V, BRODSKY J L, FISHER E A. Apolipoprotein B100 exit from the endoplasmic reticulum (ER) is COPII-dependent, and its lipidation to very low density lipoprotein occurs post-ER[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2003, 278:48051–48058.
- [27] JONES B, JONES E L, BONNEY S A, et al. Mutations in a Sar1 GTPase of COP II vesicles are associated with lipid absorption disorders[J]. *Nature Genetics*, 2003, 34:29–31.
- [28] ASP L, CLAESSEON C, BOREN J, et al. ADP-ribosylation factor 1 and its activation of phospholipase D are important for the assembly of very low density lipoproteins[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2000, 275:26285–26292.
- [29] 王瑞涛, 宋科瑛. iPLA2 β 在胰岛 β 细胞中的表达和作用[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2009, 29(5):342–345.
- [30] RUSTAEUS S, LINDBERG K, BOREN J, et al. Brefeldin A reversibly inhibits the assembly of apoB containing lipoproteins in McA-RH7777 cells[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 1995, 270:28879–28886.

- [31] ZHOU M, FISHER E A, GINSBERG H N. Regulated co-translational ubiquitination of apolipoprotein B100. A new paradigm for proteasomal degradation of a secretory protein[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 1998, 273:24649–24653.
- [32] MAGNUSSON B, ASP L, BOSTROM P, et al. Adipocyte differentiation-related protein promotes fatty acid storage in cytosolic triglycerides and inhibits secretion of very low-density lipoproteins[J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2006, 26:1566–1571.
- [33] YE J, LI J Z, LIU Y, et al. Cideb, an ER- and lipid droplet-associated protein, mediates VLDL lipidation and maturation by interacting with apolipoprotein B [J]. *Cell Metabolism*, 2009, 9:177–190.
- [34] ZHOU Z, YON T S, CHEN Z, et al. Cidea-deficient mice have lean phenotype and are resistant to obesity [J]. *Nature Genetics*, 2003, 35:49–56.
- [35] HUANG Y, LIU X Q, RALL S C, Jr., et al. Overexpression and accumulation of apolipoprotein E as a cause of hypertriglyceridemia[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 1998, 273:26388–26393.
- [36] GUSAROVA V, SEO J, SULLIVAN M L, et al. Golgi-associated maturation of very low density lipoproteins involves conformational changes in apolipoprotein B, but is not dependent on apolipoprotein E [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2007, 282:19453–19462.
- [37] GANGABADAGE C S, ZDUNEK J, TESSARI M, et al. Structure and dynamics of human apolipoprotein CⅢ[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2008, 283:17416–17427.
- [38] 郭小权, 胡国良, 曹华斌, 等. 高能量低蛋白日粮对蛋鸡载脂蛋白 AI 和脂蛋白代谢的影响[J]. *动物营养学报*, 2010, 22(1):187–193.
- [39] TEUSINK B, MENSENKAMP A R, VAN DER B H, et al. Stimulation of the in vivo production of very low density lipoproteins by apolipoprotein E is independent of the presence of the low density lipoprotein receptor[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2001, 276:40693–40697.
- [40] WIERSMA H, NIJSTAD N, GAUTIER T, et al. Scavenger receptor B I facilitates hepatic very low density lipoprotein production in mice[J]. *Journal of Lipid Research*, 2010, 51:544–553.
- [41] MESHKANI R, ADELI K. Hepatic insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular disease [J]. *Clinical Biochemistry*, 2009, 42:1331–1346.
- [42] LI X, GRUNDY S M, PATEL S B. Obesity in db and ob animals leads to impaired hepatic very low density lipoprotein secretion and differential secretion of apolipoprotein B-48 and B-100[J]. *Journal of Lipid Research*, 1997, 38:1277–1288.
- [43] HUANG W, DEDOUSIS N, O'DOHERTY R M. Hepatic steatosis and plasma dyslipidemia induced by a high-sucrose diet are corrected by an acute leptin infusion[J]. *Journal of Applied Physiology*, 2007, 102:2260–2265.
- [44] HUANG W, METLAKUNTA A, DEDOUSIS N, et al. Leptin augments the acute suppressive effects of insulin on hepatic very low-density lipoprotein production in rats[J]. *Endocrinology*, 2009, 150:2169–2174.

Synthesis and Secretion of Hepatic Very Low-Density Lipoprotein: a Review

WEN Zhiguo HOU Shuisheng* XIE Ming HUANG Wei

(State Key Laboratory of Animal Nutrition, Institute of Animal Sciences, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100193, China)

Abstract: Excess deposition of very low-density lipoproteins (VLDL) leading to lipid metabolic disorders is the major cause of fatty liver. This review provides the latest understanding in aspects of VLDL assembly process and factors affecting hepatic VLDL synthesis and secretion, including structure-function relationships within apolipoprotein B-100 (apoB-100), role of microsomal triglyceride transfer protein (MTP) in modulating VLDL synthesis, and other hepatic proteins and fatty acids contributing to VLDL assembly. In addition, some suggestions on studying molecular and cellular mechanisms of VLDL synthesis and secretion are proposed, and the perspectives of VLDL applications in animal husbandry are also discussed. [*Chinese Journal of Animal Nutrition*, 2011, 23(11):1854-1861]

Key words: liver; VLDL; synthesis; secretion; influence factor

* Corresponding author, professor, E-mail: houss@263.net