

血浆淀粉样蛋白 P 成分的研究进展

Advance on the study of serum amyloid P component

曹喜梅, 张士瑾

(中国海洋大学 生命科学与技术学部, 山东 青岛 266003)

中图分类号: Q513.2 文献标识码: A 文章编号: 1000-3096 (2007) 07-0073-03

血浆淀粉样蛋白 P 成分(SAP)属于五聚体血浆蛋白家族,具有装配成五聚体和依赖于钙离子结合配体的能力。SAP 最早是在 1965 年从人的各种淀粉样变性病淀粉状沉淀物中被发现的^[1]。当时,人们只是简单地把它化分为糖蛋白类,并认为和正常血液循环中的糖蛋白类是一样。因此,称为血浆淀粉样蛋白 P 成分。后来,发现 SAP 在钙离子存在的情况下总是与补体 C1 的亚成分有稳定密切的联系。1975 年,Assimeh 和 Painter 认为 SAP 就是补体系统中补体 C1 的第四种亚成分,因而又得名 C1t。直到后来证实它有依赖于钙离子结合琼脂糖的能力,才认识到 SAP 不是 C1t,而是通过琼脂糖分离补体 C1 时同时得到的一种成分^[2]。目前,SAP 只在无脊椎动物螯和脊椎动物鱼类及哺乳动物中有研究报道。在这些动物体内,它主要作为一种非特异性免疫因子存在,通过血液循环发挥着保护宿主的作用。作者对 SAP 的合成、表达、结构、分子特性、作用机理以及进化进行简要概述。

1 SAP 的合成和表达

在脊椎动物中,SAP 都是由肝脏合成并分泌的,在生理条件下其他组织和器官都不合成 SAP^[3]。SAP 是一种急性反应期蛋白,所谓急性反应期蛋白就是指当感染、炎症和组织损伤等应激原作用于机体后的短时间(数小时至数日)内,血浆中浓度增加 25% 以上的蛋白^[4]。SAP 是小鼠体内主要的急性反应期蛋白。当人患脓血症时,血清中的 SAP 含量会是正常值的两倍,而当小鼠受到内毒素攻击 24 h 以后,它体内的 SAP 含量会增加为正常值的 10 倍还多^[5]。这种浓度的剧烈变化主要归因于肝细胞合成该急性反应期蛋

白数量的变化^[4]。急性反应期基因的表达似乎不存在统一规律^[6],每个急性反应期基因都以自己独有的方式来应答外界的刺激。SAP 主要在转录水平上进行表达调控,但转录后的机制也起着非常重要的作用。白细胞介素-1 和白细胞介素-6 是 SAP 表达的主要诱导因子。当机体组织遭到破坏时,体内的白细胞介素-1 和白细胞介素-6 就会被大量释放出来,诱导肝快速合成 SAP^[7,8]。此时,肝细胞浆中的 SAP 的 mRNA 和蛋白的数量都同时增多,合成的 SAP 分泌到血液中,并通过血液输送到炎症部位协调宿主进行免疫反应。

2 SAP 的分子特性

SAP 是一种五聚体糖蛋白,由 5 个相对分子质量为 25 ku 左右^[9]的相同的亚基非共价地结合在一起形成的五聚体环,每个亚基内有一个链内的二硫键。五聚体环的 5 个亚基中,每个亚基有 15% 的表面积与相邻的亚基接触,使这个五聚体环达到一个相当稳定的状态。另外,SAP 具有依赖于钙离子结合多种配体的能力^[10],它的每个亚基上都有两个钙离子结合位点,分别称为钙离子结合位点 I 和钙离子结合位点 II。但是,配体对两个钙离子的分配空间是不同的,钙离子结合位点 I 的协调空间相对更加完善,而钙离子结合位点 II 空间比较大,钙离子容易流失^[11]。SAP 的每一个亚基相互折叠成一个双层的 β -片层,带有一个像半

收稿日期: 2006-10-09; 修回日期: 2007-01-23

基金项目: 国家973计划资助项目(2006CB101805)

作者简介: 曹喜梅(1981-),女,山东烟台人,硕士,主要研究方向为海洋生物学和细胞生物学,电话: 13884667910; 张士瑾,通讯作者,教授,博士生导师,电话: 0532-82032787

刀豆球蛋白 A 一样的拓扑结构,使装配成的五聚体糖蛋白的一面(A面)呈现5个 α -螺旋结构,而另一面(B面)的每个亚基上都有两个钙离子结合位点^[12]。相邻五聚体糖蛋白A面的Glu167和在B面的钙离子结合部位可以相互作用,使五聚体堆积在一起,从而导致在钙离子缺乏条件下SAP处于不溶状态^[11]。研究表明,SAP基因序列由一个连续的阅读框组成,有702个核苷酸长度^[13]。其中,前面的51个核苷酸编码了一个由17个氨基酸残基组成的信号肽,这个信号肽在成熟的蛋白中是不存在的。另外,在氨基酸残基的81(Asn, Ala, Ser)位点和118(Asn, Gly, Ser)位点有两个潜在的糖基化位点。目前,人们已经从鲎、鱼类和哺乳动物中获得了SAP的CDNA序列全长以及由此推导出来的氨基酸序列。

人血浆SAP能通过自身装配形成两种绝然不同的形式。在血清中,SAP的天然结构是上述的五聚体结构,也是一种糖基化蛋白的前体^[14]。然而,在钙离子缺乏的情况下或纯化过程中,两个环状五聚体结构的SAP分子中一个五聚体糖蛋白的A面可以和另一个五聚体糖蛋白的B面之间通过非共价键的相互连接形成稳定的十聚体结构^[11]。另外,SAP具有依赖于钙离子自身聚集的特性,在钙离子存在的条件下,独立的SAP会自动聚集在一起,相互作用形成沉淀。但是,这种特性能够被SAP的配体所抑制,同时也受生理条件下白蛋白的浓度和盐度的调控^[11]。

3 SAP的作用机理

在已研究过的无脊椎动物和脊椎动物的SAP中,结构和功能都非常相似,表明它在不同的动物体内行使着相似的生物学功能。SAP在动物体内作为一种非特异性免疫因子存在,发挥着保护宿主的作用。在钙离子存在的条件下,SAP有结合多种配体的能力^[11]。SAP的配体包括粘多糖、高密度脂多糖^[15]、细菌脂多糖、革兰氏阴性菌、补体、各种各样的淀粉状沉淀物和染色质中的DNA等^[3]。SAP的作用机理就与这些配体的结合相关。首先,SAP对脂多糖有高亲和力。在一个SAP分子中有三个识别脂多糖并与之结合的位点^[3, 16],SAP和脂多糖的结合能够阻止由脂多糖引发的经典补体途径的激活。而脂多糖是革兰氏阴性菌细胞外膜的主要成分,因此SAP对革兰氏阴性菌也有高亲和力,当机体感染了与体内SAP结合的细菌时,和细菌结合的SAP有反调理素的作用,导

致细菌致病性增强^[17]。当机体感染了未与体内SAP结合的细菌时,SAP会作为一种急性反应期蛋白在肝脏内大量合成,分泌到血液中并通过血液输送到感染部位,协调宿主反应。其次,SAP能和补体成分结合。血清中SAP都能与C4BP(C4b-结合蛋白)结合,但也有人认为只有固相中静止不动的SAP才与C4BP结合。SAP和补体成分结合大多都是依赖于钙离子的,有报道认为SAP通过结合补体C1qA链上14-26残基和76-92残基的类似胶原质的区域来激活经典的补体途径。另外,SAP能和各种淀粉状纤维蛋白结合,产生异常蛋白沉积,导致发生淀粉样变性病。SAP还能与细胞结合,如SAP和鼠的巨噬细胞结合^[18],能使巨噬细胞的活力增强。最后一点,SAP能与暴露在细胞外环境中的染色质中的DNA结合,稳定这些DNA,防止其被降解。所以,SAP在阻止抗核酸自身免疫方面具有重要的作用^[17]。

4 SAP的进化

SAP家族在进化过程中高度保守。在无脊椎动物中至少存在两种五聚体血浆蛋白家族的成员,这表明五聚体血浆蛋白家族起源于5亿年前^[13, 19, 20]。五聚体血浆蛋白家族的蛋白以及编码基因都有极高的序列同源性,C-反应蛋白和血浆淀粉样蛋白P成分是五聚体血浆蛋白家族的典型代表,它们起源于古老的五聚体血浆蛋白的基因倍增。五聚体血浆蛋白家族在钙离子存在的条件下,有结合配体磷酸胆碱的特性,而SAP和家族中的其他成员不同,它不结合磷酸胆碱而是结合磷酸乙醇胺^[21]。不过,有一特例,仓鼠SAP也像家族中的其他成员一样结合磷酸胆碱而对磷酸乙醇胺的结合比较弱,并且其N末端序列和其他已知的五聚体血浆蛋白家族中的所有种类的高度保守的N末端序列有显著的不同^[22]。SAP广泛存在于脊椎动物中,其中在鱼类和哺乳动物中研究最多。一方面,它在各种动物中存在表达方式和功能上的特异性,另一方面,它的结构和依赖于钙离子结合磷酸乙醇胺的功能又具有进化保守性。人以及其它哺乳动物中的C-反应蛋白和血浆淀粉样蛋白P成分的序列同源性为51%,鲎的C-反应蛋白和血浆淀粉样蛋白P成分的序列同源性为31%~35%,而鲎和哺乳动物体内的血浆淀粉样蛋白P成分有22%以上的序列同源性^[23],鱼类和哺乳动物的血浆淀粉样蛋白P成分有37%~54%的相似性^[24]。这些都表明血浆淀粉样蛋白P

成分在基因复制过程中伴随着序列的趋异和功能的进化,也表明鲎血浆淀粉样蛋白 P 成分基因复制事件发生在哺乳动物血浆淀粉样蛋白 P 成分基因复制之前^[23]。

参考文献:

- [1] Evangelia C, Mantzouranis S, Bruce D, *et al.* Human serum amyloid P component cDNA isolation, complete sequence of pre-serum amyloid P component, and localization of the gene to chromosome[J]. **Biological chemistry**,1985,25: 7 752-7 756.
- [2] Gewurz H, Zhang X H, Lint T F. Structure and function of the pentraxins[J]. **Curr Opin Immunol**, 1995, 7:54-64.
- [3] Carla J C, Haas D. New insights into the role of serum amyloid P component,a novel lipopolysaccharide- binding protein[J]. **FEMS Immunology and Medical Microbiology**, 1999,26:197-202.
- [4] Cem G M D, Irving K M D. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation[J]. **Mechanisms of Disease**,1999,340:448-454.
- [5] Szilvia V, Zolta'n U, Tama's P, *et al.* Human serum amyloid P component attenuates the bacterial lipopolysaccharide-induced increase in blood-brain barrier permeability in mice [J]. **Neuroscience Letters**, 2003,352:57-60.
- [6] Christopher J, Bayne L G. The acute phase response and innate immunity of fish[J]. **Developmental and Comparative Immunology**, 2001,25:725-743.
- [7] Lin B F, Ku N, Zahedi K. IL-1 and IL-6 mediate increased production and synthesis by hepatocytes of acute-phase reactant mouse serum amyloid P-component [J]. **Inflammation**,1990,14:297-313.
- [8] Shigeru H, Mitsunori K, Yuzhen D, *et al.* Effects of hormone replacement therapy on serum amyloid P component in postmenopausal women [J]. **Maturitas**,1997, 26:113-119.
- [9] Pepys M B, Rademacher T W, Amatayakul-Chantler S. *et al.* Human serum amyloid P component is an invariant constituent of amyloid deposits and has a uniquely homogeneous glycostructure[J]. **Proc Natl Acad Sci USA**, 1994,91:5 602-5 606.
- [10] Baltz M L, Caspi D, Evans D J, *et al.* Circulating serum amyloid P component is the precursor of amyloid P component in tissue amyloid deposits[J]. **Clin Exp Immunol Dec**,1986,66:691-698.
- [11] Thompson D, Pepys M B, Tickle I, *et al.* The structures of crystalline complexes of human serum amyloid P component with its carbohydrate ligand,the cyclic pyruvate acetal of galactose[J]. **Mol Biol**,2002,320:1 081-1 086.
- [12] Ashton A W, Boehm M K, Gallimore R J, *et al.* Pentameric and decameric structures in solution of serum amyloid P component by X-ray and neutron scattering and molecular modelling analysis[J]. **Mol Biol**, 1997, 272:408-422.
- [13] Shrive AK, Metcalfe AM, Cartwright JR, *et al.* C-reactive protein and SAP-like pentraxin are both present in Limulus polyphemus haemolymph:crystal structure and Limulus SAP[J]. **Mol Biol**,1999,290:997-1 008.
- [14] Hutchinson W L, Hohenester E , Pepys M B. Human serum amyloid P component is a single uncomplexed pentamer in whole serum[J]. **Mol Med**,2000,6:482-493.
- [15] De Haas C J C, Van der Tol M E, Van Kessel K P M, *et al.* A synthetic lipopolysaccharide(LPS)-binding peptide based on amino acids 27-39 of serum amyloid P component inhibits LPS-induced responses in human blood[J]. **Immunol**, 1998,161: 3 607-3 615.
- [16] Bickerstaff M C M, Botto M, Hutchinson W L, *et al.* Serum amyloid P component controls chromatin degradation and prevents antinuclear autoimmunity[J]. **Nature Med**,1999, 5:694-697.
- [17] Noursadeghi M, Bickerstaff M C M, Gallimore J R, *et al.* Role of serum amyloid P component in bacterial infection: protection of the host or protection of the pathogen[J]. **Proc Natl Acad Sci USA**,2000, 97:14 584- 14 589.
- [18] Pablo G F, Ylva H R, Bjo R D. Serum amyloid P component binding to C4b-binding protein[J]. **The Journal of Biological Chemistry, Inc**,1995,270(45):26 950-26 955.
- [19] Nguyen N Y, Suzuki A, Boykins R A, *et al.* The amino acid sequence of limulus C-reactive protein[J]. **Biol Chem**,1986, 261:10 456-10 465.
- [20] Nguyen N Y, Suzuki A, Cheng S M, *et al.* Isolation and characterization of Limulus C-reactive protein genes[J]. **Biol Chem**,1986,261: 10 450-10 455.
- [21] Schwalbe R A, Dahlback B, Coe J E, *et al.* Pentraxin family of proteins interact specifically with phosphorylcholine and/or phosphorylethanolamine[J]. **Biochemistry**, 1992,31: 4 907-4 915.
- [22] Iwaki D, Osaki T, Mizunoe Y, *et al.* Functional and structural diversities of C-reactive proteins present in horseshoe crab haemolymph plasma[J]. **Eur J Biochem**,1999,264: 314-326.
- [23] Hazel A, Tharia A K, Shrive J D, *et al.* Williams and trevor J. Greenhough. complete cDNA sequence of SAP-like pentraxin from limulus polyphemus: implications for pentraxin evolution[J]. **Mol Biol**, 2002, 316: 583- 597.
- [24] Mathew T, Cooka B, Peter J H, *et al.* Isolation and partial characterization of a pentraxin-like protein with complement-fixing activity from snapper(pagrus auratus, sparidae) serum[J]. **Developmental and Comparative Immunology** , 2003,27:579-588. (本文编辑 : 梁德海)