

## 固醇转运蛋白 SCP-2 研究进展

陈 苗<sup>1</sup>, 艾 雪<sup>1</sup>, 金松恒<sup>1</sup>, 江敏利<sup>2</sup>, 郑炳松<sup>1</sup>

(1. 浙江林学院 浙江省现代森林培育技术重点实验室, 浙江 临安 311300; 2. 浙江省温岭市箬横镇人民政府, 浙江 温岭 317507)

**摘要:** 固醇转运蛋白(SCP-2, 也称非特异性脂类转移蛋白)是一类碱性小分子蛋白质, 存在于过氧化物酶体中, 在体外可以增强质膜间胆固醇和脂类的运输, 广泛存在于细菌、古细菌和真核生物中。大量的研究表明, 它与多种物质的代谢过程有关, 但由于它复杂的结构和功能, 其具体作用机制目前仍未被明确阐述。为此, 作者着重以真核生物 SCP-2 家族为例, 介绍了 SCP-2 结构域的进化、结构与功能近年来的研究进展, 并对 SCP-2 基因家族及 SCP-2 蛋白应用前景作了论述。表 1 参 33

**关键词:** 生物化学; 固醇转运蛋白; 分子结构; 功能

**中图分类号:** Q513; S718.43      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1000-5692(2009)05-0735-07

## A review of research on sterol carrier protein-2

CHEN Miao<sup>1</sup>, AI Xue<sup>1</sup>, JIN Song-heng<sup>1</sup>, JIANG Min-li<sup>2</sup>, ZHENG Bing-song<sup>1</sup>

(1. The Key Laboratory for Modern Silvicultural Technology of Zhejiang Province, Zhejiang Forestry College, Lin'an 311300, Zhejiang, China; 2. The People's Government of Ruoheng Township, Wenling 317507, Zhejiang, China)

**Abstract:** Sterol carrier protein-2 (SCP-2, also known as the non-specific lipid transfer protein) is an intracellular, small, basic protein domain that in vitro enhances the transfer of lipids and sterol between membranes. It is widely existed in bacteria, archaea, and eukaryotes. The roles of SCP-2 remain unclear owing to its complicated structure and function although there are suggestions that SCP-2 involves in catalyzing metabolism of plentiful matters. The purpose of this review is to summarize our current knowledge about evolution, structure and function of the eukaryotic SCP-2 gene family and discuss potential functions of SCP-2 in vivo or vitro as studied in large numbers of experiments in recent years. Furthermore, the SCP-2 gene and the application of SCP-2 are discussed. [Ch, 1 tab. 33 ref.]

**Key words:** biochemistry; sterol carrier protein-2(SCP-2); molecular structure; function

固醇载体蛋白 SCP-2, 又名固醇携带蛋白、非专一性脂肪转运蛋白, 定位于过氧化物酶体, 是一类相对较小(分子量约为 13.2 kDa)的胆固醇、磷脂、脂肪酸、酯酰 CoA 等胞内转运蛋白, 广泛存在于动物、植物、原生生物及真菌中。1980 年, Noland 等从小鼠 *Mus musculus* 的肝脏中纯化到了一种蛋白 SCP-2, 它能够激活胆固醇水化酶的活性从而改变细胞膜内外胆固醇的浓度, 而且在体外组织培养系统中, SCP-2 能够影响胆固醇的运输<sup>[1]</sup>。因此, 它被认为是胆固醇代谢途径中重要的载体蛋白。随后, 在其他哺乳动物、鸟类、线虫 *Caenorhadtis elegans* 等物种也相继发现了 SCP-2 结构域<sup>[2]</sup>。最近几年, 在拟南芥 *Arabidopsis thaliana* 等多种植物中也发现了 SCP-2。目前, 对 SCP-2 的研究多集中在

收稿日期: 2008-09-12; 修回日期: 2008-12-26

基金项目: 浙江省自然科学基金资助项目(Y305314); 浙江省留学回国基金资助项目(2261000026); 浙江林学院科学研究发展基金和浙江省森林培育重中之重学科开放基金资助项目(200514)

作者简介: 陈苗, 从事森林培育研究。E-mail: czchenmiao@126.com。通信作者: 郑炳松, 副教授, 博士, 从事植物分子生理生化等研究。E-mail: bszheng@zjfc.edu.cn

哺乳动物、昆虫及植物 SCP-2 结构域的进化、结构及其功能。作者将这些方面的一些研究进展作一综述。

## 1 SCP-2 基因家族及其蛋白

SCP-2 结构广泛表达于细菌、古细菌和真核生物中, 现列举部分物种编码 SCP-2 结构域的基因及其相应蛋白(表 1)。值得提出的是在冈比亚按蚊 *Anopheles gambiae* 中有 6 个编码 SCP-2 结构域的基

表 1 不同生物体中 SCP-2 结构域的分布

Table 1 Distribution of SCP-2 domains in different organisms

物种	基因	基因所在位置	蛋白质*	SCP-2 是否带 PTS1**
智人 <i>Homo sapiens</i>	<i>SCPX</i>	染色体 1p32	● <sup>x</sup>	是
	<i>SCPX</i>	染色体 1p32	★-●	是
	<i>HSDL2</i>	染色体 9q32	◆-●	是
	<i>STOML1/UNC-24</i>		▼-●	是
	<i>HSD17B4</i>	染色体 5q2	■-▲-●	是
	<i>C20orf79</i>	染色体 20	●	否
线虫 <i>Caenorhabditis elegans</i>	<i>dhs-6</i>	染色体 II	◆-●	是
	<i>unc-24</i>	染色体 IV	▼-●	是
	<i>Dhs-28</i>	X 染色体	■-●	是
	<i>nlt-1</i>	染色体 II	●	是
冈比亚按蚊 <i>Anopheles gambiae</i>	<i>ENSA NGG00000011810</i>		■-▲-●	是
	<i>ENSA NGG00000007479</i>		★-●	是
	<i>ENSA NGG00000013825</i>		◆-●	是
	<i>ENSA NGG00000018004</i>		●	否
	<i>ENSA NGG00000022459</i>		●	否
	<i>ENSA NGG00000017981</i>		●	否
漏斗抱球囊霉 <i>Glomus mosseae</i>	<i>GmFOX2</i>		■-■-▲-●	是
刚地弓形虫 <i>Toxoplasma gondii</i>			■-■-▲-●	是
拟南芥 <i>Arabidopsis thaliana</i>	<i>AtPSCP-2</i>	染色体 V	●	是
大戟属植物 <i>Euphorbia lagascae</i>	<i>SCP-2</i>		●	是
水稻 <i>Oryza sativa</i>		染色体 1	●	否
		染色体 2	●	是
		染色体 6	●	否

说明: ●, SCP-2 结构域; ★-●, SCP-X; ▼-●, STOML1/UNC-24; ■-▲-●和■-■-▲-●, DBP; ■-●, 原 DBP; ◆-●, HSDL2; ★SCP-X 硫解酶结构域; ▲, 烯酰-CoA 水合酶结构域; ■, (3R)-羟脂酰 CoA 脱氢酶结构域; ◆ HSDL2 短链脱氢酶结构域; ▼, stomatin 样结构域。X 表示由人类 SCPX 基因及其同源基因的产物, 为未融合 SCP-2。\*\*PTS1, 过氧化物酶体定位信号 1。

因, 其中 3 个未融合蛋白的等电点为 5.0 ~ 5.4, 而大多数物种的 SCP-2 的等电点为 9.0 ~ 9.5, 低等电点的存在可能与这些蛋白的细胞定位有关, 详细情况还有待进一步的研究。

## 2 SCP-2 的功能

SCP-2 的生物学功能至今还没有彻底澄清, 现有的有关其分子机制也存在着许多分歧。最早认为 SCP-2 是一种细胞因子, 与固醇-7-还原酶共同有效地催化由 7-脱氢胆固醇向胆固醇的转化, 后来对模式生物的细胞膜、转染细胞、遗传突变等的研究<sup>[3-4]</sup>表明, SCP-2 具有增强质膜间脂类的运输<sup>[5]</sup>及促进

脂类的代谢作用。对 SCP-2 增强膜间脂类的运输机制, 研究最彻底的是 SCP-2 对胆固醇的膜间转运。目前, 有多种可能的机制解释 SCP-2 对胆固醇的膜间转运: 机制 1, 是自发的胆固醇转运, 由于胆固醇的低水溶性及膜对胆固醇的低吸收率, 这条途径的转运速度很低。机制 2, SCP-2 在溶液中结合由质体膜上释放的胆固醇, 这有效地增加了胆固醇的水溶性, 从而加快了胆固醇到受体膜的运送速度。机制 3, SCP-2 氨基端的两性  $\alpha$ -螺旋结构的带正电荷氨基酸结合到表面具有带负电荷的磷脂上, 破坏膜的稳定性, 从而增加胆固醇的吸收。机制 3 的成立是机制 4 成立的必要条件。机制 4, SCP-2 与膜结合后, SCP-2-胆固醇复合体从膜上释放出来。机制 5, SCP-2 通过与膜结合后进行互作促进胆固醇从膜上释放, 而 SCP-2 不离开膜。

另外, SCP-2 在胆固醇形成中起着重要作用, 具有参与游离胆固醇在肝细胞溶酶体、内质网、线粒体和细胞膜间转运的多种途径, 还参与新合成及来源于脂蛋白的胆固醇直接从内质网到胆汁的快速转运。SCP-2 的异常表达与多种疾病相关, 这些疾病包括糖尿病、动脉硬化、Zellweger、尼曼氏病和胆结石等。通过链脲佐菌素诱导患糖尿病的小鼠, 肝脏 SCP-2 水平降低 60%~90%, 卵巢 SCP-2 水平降低 60%<sup>[6]</sup>。糖尿病患鼠在妊娠期如果 SCP-2 降低, 会导致流产。Zellweger 病患者出现过氧化物酶体不足, 前 SCP-2 或 SCP-2 不足、极长链脂肪酸氧化不足等症状。C 型尼曼-皮克病是由于 NPC 蛋白发生突变, 肝脏 13-kDa SCP-2 水平下降, 导致胆固醇在肝脏溶解酶和高尔基体中积累<sup>[7]</sup>。多项研究均表明, 动物 SCP-2 过量表达参与了胆道胆固醇高分泌进而导致胆固醇结石的形成<sup>[8]</sup>。运用 PCR-SSCP 结合硝酸银银染技术和 PCR 产物直接测序表明, 对胆石组和对照组患者 SCP-2 基因多态性进行了检测, 发现 SCP-2 基因第 14 个外显子存在一个 SNP 位点 +284 G → A 突变, 为同义突变, 其相应 mRNA 密码子 GAG → GAA 所编码的仍为谷氨酸。这一结果提示胆固醇结石患者不一定存在 SCP-2 mRNA 水平和 SCP-2 蛋白质水平(序列和结构)的改变, 极有可能是 SCP-2 mRNA 水平和 SCP-2 蛋白水平量及活性的升高加速了肝细胞胆固醇向胆汁的转运, 促进了结石形成。有关资料还表明, SCP-2 与肺表面活性剂相互合作, 对肺起着保护作用。还发现 SCP-2 具有摄取、氧化和脂化脂肪酸<sup>[9]</sup>的功能, 能够结合脂肪酸和脂肪酰辅酶 A 并且参与它们的代谢。哺乳动物和植物 SCP-2 均与直链/支链脂肪酸有很高的亲和力(Kd 为 0.2~0.4 mM)<sup>[10]</sup>, 与脂肪酰辅酶 A(脂肪酸的活化形式)亲和力比与直链/支链脂肪酸高 100 倍(Kd 为 3~4 nM)<sup>[11-13]</sup>。在体外实验中, 它刺激微粒体脂酰辅酶 A 通过酰基移转作用转变成胆固醇酯和磷脂酸。SCP-2 超表达导致小鼠肝脏胆固醇水平上升 70%, 肝脏胆固醇合成降低 60%。通过观察转染细胞和基因融合小鼠, SCP-2 与三酰甘油的形成有关。SCP-2 还可能与过氧化物酶体脂肪酸氧化有关。酵母 SCP-2 同源基因可以被脂肪酸诱导。拟南芥 SCP-2(AtSCP-2)广泛分布于植株的各个部分及各发育阶段, 在花器官及趋于成熟的种子表达丰度最高。AtSCP-2 与多功能蛋白 MFP2 存在高度相关性, 这表明 AtSCP-2 可能在  $\beta$ -氧化过程中起作用<sup>[14]</sup>。拟南芥 *scp-2* 突变株(*Atscp-2*)植株每一个角果所结种子的平均数比野生型的少, 存在显著性差异, 种子的形态也发生变化, 发芽减缓, 萌发率低, 对外源碳源具有依赖性。代谢组学分析表明, *Atscp-2* 与野生型有 110 种代谢产物存在差异。基因芯片分析结果显示, 许多在乙醛酸循环缺乏突变株中表达发生改变的基因也在 *Atscp-2* 中表达发生改变, 这进一步提示 AtSCP-2 很有可能参与  $\beta$ -氧化过程<sup>[33]</sup>。大多数  $\beta$ -氧化过程不足的拟南芥突变株对 2, 4-二氯苯氧乙酸正丁酯(2, 4-DB)和吲哚丁酸(IBA)存在抗性, 但 *Atscp-2* 却对这 2 种物质依然敏感, 这可能是因为 2, 4-DB 和 IBA 不是 AtSCP-2 的最佳底物, AtSCP-2 不参与这 2 种有机物的  $\beta$ -氧化过程。2, 4-DB 和 IBA 与 AtSCP-2 模拟结合模型也证明了这一点<sup>[15]</sup>。

SCP-2 在  $\beta$ -氧化过程中作用机制现在了解得还不是很清楚。荧光共振能量转移显微技术显示, 未融合 SCP-2 结构域在过氧化物酶体中与参与  $\beta$ -氧化过程的酶相互作用, 比如酰基氧化酶、多功能蛋白等。D-双功能蛋白(DBP)在烯酰辅酶 A 酯的过氧化物体  $\beta$ -氧化过程起作用。为了研究 SCP-2 结构域在过氧化物酶体多功能酶 2(MFE2)中的功能, 秦咏梅等将人 MFE2, MFE2 $\Delta$ SCP-2 (敲除 MFE2 中的 SCP-2)、脱氢酶结构域、水合酶结构域以及 SCP-2 结构域分别在 *Escherichia coli* 中表达, 并经纯化得到相应的重组蛋白。测定 2-烯酰 CoA 水合酶 2 和 (3R)-羟脂酰 CoA 脱氢酶对烯酰 CoA 的催化活性发现, 带有 SCP-2 结构域的重组蛋白的酶活力及催化效率高于敲除 SCP-2 的突变体蛋白。实验结果

表明, SCP-2 结构域可能通过增强 MFE2 与脂酰 CoA 的结合力, 使得 MFE2 发挥最有效的催化活力。近年来, 对 SCP-2 研究还揭示它在体外能够与长链脂酰 CoA 紧密结合, 其结合能力甚至超出已知的脂酰 CoA 结合蛋白。以上这些结果及基因沉默等实验都显示, MFE2 中 SCP-2 结构域积极参与酶与底物脂酰 CoA 的结合, 或参与维持和调整 MFE2 为适宜构象, 使 MFE2 最有效地发挥其催化活力<sup>[16]</sup>。最近已解析了多种 SCP-2 结构域的晶体结构, 其中发现了由疏水性氨基酸组成的并能够容纳不同脂质分子(包括直链脂酰 CoA, 支链脂酰 CoA 以及胆酸合成过程中的中间产物)的疏水穴, 疏水穴中的关键氨基酸的突变或使 SCP-2 与脂类的结合种类发生改变, 或使 SCP-2 与脂类的亲和力发生改变。实验证明, 该疏水穴有利于  $\beta$ -氧化底物形成的疏水尾巴或疏水基团的结合, 促进底物的结合及溶解度, 从而提高  $\beta$ -氧化过程的速率。另外, SCP-2 也有可能通过补充底物到  $\beta$ -氧化酶的活化位点, 从而促进  $\beta$ -氧化过程的速率。

### 3 SCP-2 的结构及其进化

通过比较哺乳动物的 5 个 SCP-2 序列可知, 在这 5 个基因所编码的 SCP-2 结构域只存在 13 个保守氨基酸: V28, G44, D53, G59, D70, P90, A93, G97, K100, G103, K110, L111 和 A121<sup>[17]</sup>。通过对被子植物、裸子植物、蕨类植物、苔藓类及绿藻类的 SCP-2 进行比较, 植物的 SCP-2 的保守区域位于该蛋白的羧基端<sup>[18]</sup>。

SCP-2 的主要生理功能是由它们的二、三级结构决定的。位于 15-kDa SCP-2 前体的氨基端的 20 个氨基酸具有调节 SCP-2 二、三级结构的作用, 并且具有加强 SCP-2 胞内定位的作用<sup>[19]</sup>。SCP-2 氨基端的 32 个氨基酸可以形成 1 个  $\alpha$ -螺旋的结构域, 它不仅可以与阴离子磷脂膜结合, 而且也可以与脂肪结合。大多数 SCP-2 的羧基端最后 3 个氨基酸 Ala-Lys-Leu 是 1 个过氧化物酶体靶序列信号, 该信号与胞内定位有关, 但不是所有的带有 PTS1 的 SCP-2 结构域都存在于过氧化物酶体中, 其中的机制还不是很清楚。

SCP-2 的三级结构在发现它的 20 a 后由 Thomas 等人通过场发射扫描方法在兔子 *Lepus capensi* 的脱辅基 SCP-2 得到<sup>[20]</sup>, 以后通过多种方法, 已得到了伊蚊 *Aedes sp.* SCP-2<sup>[21]</sup>和人类 13-kDa SCP-2 前体、DBP 的 SCP-2 结构域<sup>[22]</sup>、拟南芥 SCP-2(AtSCP-2)<sup>[23]</sup>、大戟属植物 *Euphorbia lagascae* SCP-2<sup>[18]</sup>的晶状结构。这些晶体结构的共同特点是都有由疏水氨基酸组成的疏水穴结构, 但疏水氨基酸的种类及比例存在差异,  $\beta$  折叠和  $\alpha$  螺旋所占的比例也不同。在人类 SCP-2 中, 疏水穴结构由 1 个  $\alpha$ -螺旋末端、4 个  $\alpha$ -螺旋和 1 个  $\beta$ -折迭的一部分共同形成。通过圆二色光谱及 <sup>1</sup>H-<sup>15</sup>N NMR(核磁共振)的异核相关谱(HSQC)相关资料比较表明, 脱辅基 SCP-2 在 pH 6.0 和 pH 6.7 时, 结构并没有发现显著变化<sup>[24]</sup>。

结合 [<sup>1-<sup>13</sup>C</sup>]硬脂酸和 <sup>1-<sup>13</sup>C</sup>-油酸的核磁共振(NMR)谱测定表明, 人类 SCP-2 结合脂肪酸的位点位于该蛋白的表面。相关实验显示, 人类 SCP-2 可能存在 2 个脂肪酸结合位点, 这两个位点存在不同的配体特异性, 一个位点只与脂肪酸及脂酰 CoA 结合, 另外一个位点除了与脂肪酸、脂酰 CoA 结合外, 还能够与别的分子结合。检测 16-氮氧自由基硬脂酸的位点确定了组成兔子 SCP-2 脂肪酸结合位点的残基。基于这些结合残基制作结合模型, 从模型上可以看出, 结合位点是由疏水氨基酸组成的一个疏水穴。与已知的脱辅基 <sup>15</sup>N-SCP-2 结构比较表明, 未结合的兔子 SCP-2 结合位点被羧基端的 105-123 的氨基酸片段覆盖<sup>[25]</sup>。

利用荧光、NMR 和光谱等方法得到了人类 SCP-2 以下几个结合位点的信息: ①SCP-2 脂肪酸结合位点。用氧化氮涡旋标记(nitroxide spin-labeled)的方法及自然界最常用的脂肪酸油酸, 得到了 SCP-2 脂肪酸结合位点的结构。SCP-2 油酸结合位点从氨基端的 2 个  $\alpha$  螺旋 A 和  $\beta$ -折迭 I 开始, 穿过螺旋 A 和  $\beta$ -折迭围成的区域, 到  $\beta$ -折迭 IV 为止。荧光脂肪结合到 SCP-2 的观察否定了 SCP-2 是非特异性结合蛋白的说法<sup>[26]</sup>, 且发现 SCP-2 更容易与羧基团位于分子表面的脂肪结合<sup>[12]</sup>。圆二色光谱显示, 脂肪的结合并没有改变 SCP-2 的二级结构<sup>[10]</sup>。荧光研究技术显示 SCP-2 与脂酰 CoA 有更强的亲和力<sup>[27-28]</sup>; NMR 表明, 13-kDa SCP-2 与脂酰 CoA 的结合灵活性不及所对应的脂肪酸。荧光显示, 脂酰 CoA 的结合显著改变 SCP-2 的三级结构<sup>[10]</sup>。②SCP-2 胆固醇结合位点: 大量的报道显示, SCP-2 只

存在一个与其结合的位点[3, 4, 29], 现在对这个位点还不了解。多物种 SCP-2 的研究实验显示, 疏水穴中的蛋氨酸在结合胆固醇中起着很关键的作用<sup>[18]</sup>。③SCP-2 磷脂结合位点: SCP-2 与各种磷脂的亲合力为卵磷脂(中性) > 磷脂酰肌醇 1(负一价) > 磷脂酰肌醇磷酸(负二价) > 磷脂酰肌醇二磷酸(负三价)<sup>[17]</sup>。大部分的磷脂只存在 1 个 SCP-2 结合位点<sup>[17]</sup>, 小部分存在 2 个结合位点<sup>[30]</sup>。至今, SCP-2 的脂肪酸结合位点、脂酰 CoA 结合位点、胆固醇结合位点及磷脂结合位点的关系还不是很清楚。

Edqvist 等对人类不同基因编码的 SCP-2 结构域序列进行了比对, 并构建了系谱树。结果表明, DBP 与 C20orf79、STOML1 和 HSDL2 具有共同的祖先。对真核 SCP-2 结构域的氨基酸序列进行对比, 用最大似然法构建系谱树, 由 SDL2, STOML1, SCPX 和 HSD17B4 编码的 SCP-2 相互分离, 分别形成簇, 除了伊蚊的未融合 SCP-2 外, 其他的未融合 SCP-2 分散于其他的簇中。搜索编码与 SCP-X 硫解酶、DBP 烯脂酰辅酶 A 水化酶和 HSDL2 短链脱氢酶同源未融合结构的相关基因, 并构建进化树。从进化树可以看出, 在真菌、线虫、细菌和古细胞中存在与 SCP-X 硫解酶同源的未融合蛋白, 而 SCP-X 硫解酶却与其他硫解酶位于不同的簇中; 在拟南芥、线虫、黏菌 *Dictyostelium discoideum*, 刚地弓形虫 *Toxoplasma gondii* 和细菌中存在与脊椎动物、昆虫和真菌中 DBP 烯脂酰辅酶 A 水化酶高度相似的烯脂酰辅酶 A 水化酶结构域; 在黏菌, 嗜热四膜虫 *Tetrahymena thermophila* 和细菌中存在与 HSDL2 短链脱氢酶同源的未融合蛋白; DBP (3R)-羟脂酰 CoA 脱氢酶和 HSDL2 短链脱氢酶来源于不同的祖先<sup>[17]</sup>。结合以上从进化树中得到的信息以及 (3R)-羟脂酰 CoA 脱氢酶/SCP-2 融合结构出现在卵菌 *Phytophthora sojae*, 后生动物 *Caenorhabditis elegans* 和黏菌中, Edqvist 等提出了 SCP-2 的进化起点很有可能为 (3R)-羟脂酰 CoA 脱氢酶/SCP-2 融合结构。Edqvist 等再结合其他资料, 比如在真核细胞中不存在与编码 DBP(3R)-羟脂酰 CoA 脱氢酶基因的同源基因以及所有的 DBP 来自同一个祖先等, 提出一个 SCP-2 结构域进化的模型。该模型认为 SCP-2 的进化起点为 (3R)-羟脂酰 CoA 脱氢酶/SCP-2 融合结构, 编码该融合结构的基因经过倍增、裂解和融合进化过程, 并且基因裂解事件与基因进化事件出现的频率相等。在这个模型中, 真菌子囊菌门 Ascomycota, 担子菌门 Basidiomycota 和果蝇 *Drosophila melanogaster* 中编码未融合 SCP-2 的基因很有可能来源于 DBP 基因的裂解; 哺乳动物的 C20ORF79 基因很有可能由哺乳动物的 DBP 基因 (HSD17B4) 通过裂解进化而来的; 线虫类的未融合 SCP-2 可能是由 SCP-X 通过裂解进化而来的。

基因的裂解使 SCP-2 解脱别结构域的束缚, 有利于使 SCP-2 向多功能、高效率的方向进化。比如, 蚊子 *Aedes albopictus* 的未融合 SCP-2 就是一个很好的例子。蚊子具有很多编码未融合 SCP-2 结构域的基因。胆固醇的吸收是昆虫生命活动的一个很重要的过程, 因为昆虫自身不能合成胆固醇, 依靠食物中的胆固醇来满足自身的需要<sup>[31]</sup>。由此可以看出, 昆虫的 SCP-2 向未融合方向进化, 使 SCP-2 具有在细胞质中结合胆固醇的功能。植物未融合 SCP-2 进化的重要性现在还不知道, 可能与藻类的共生事件中, 植物从蓝藻中获得了与 DBP(3R)-羟脂酰 CoA 脱氢酶同源的 3 氧酰基[酰基-载体蛋白]-还原酶, 从而使植物不需要 DBP 中的 (3R)-羟脂酰 CoA 脱氢酶。

SCP-2 的融合事件经过 2 步: 第 1 步为 DBP SCP-2 结构域的倍增产生未融合 SCP-2, 第 2 步未融合 SCP-2 与编码硫解酶、短链脱氢酶和 stomatin 样蛋白等基因发生融合, 出现在刺细胞动物门从脊椎动物和线虫类动物门分离之前。SCP-2 融合结构使 SCP-2 参与更多的生命活动。比如 SCP-X 和 HSDL2 等与酶结合, 参与脂肪酰辅酶 A 的代谢。顶覆虫到现在为止没有发现过氧化物酶体, 但是刚地弓形虫却编码 1 个在氨基端具有 2 个串联 SCP-2 的结构域和 PTS1。这提出了一个疑问, 即是否在顶覆虫中具有过氧化物酶体。这个疑问到目前为止还没有得到回答<sup>[32]</sup>。有些真核生物不具有 SCP-2 结构域, 比如酵母菌 *Saccharomyces cerevisiae*, *Schizosaccharomyces pombe*, 这可能是因为在这些生物体中存在与 SCP-2 功能差不多的结构域, 可以代替 SCP-2 的功能, 这在酵母菌 *S. cerevisiae* 已经得到证实<sup>[33]</sup>。

#### 4 展望

SCP-2 能将细胞中的类固醇物质运载到线粒体, 形成类固醇激素。如昆虫脱皮激素; 吸收自由的

胆固醇形成细胞膜等。在伊蚊的 SCP-2 蛋白研究中, 已经得到 SCP-2 蛋白的抑制剂(SCPI), 能够抑制 SCP-2 的胆固醇的正常结合, 阻断蜕皮激素合成, 从而有效的杀灭蚊子。此外, 研究还发现对鳞翅目的棉铃虫也具有好的杀虫效果。在大戟属植物 *Euphorbia lagascae* 的胚乳中, 储存有大量的斑鸠菊酸。实验表明, 斑鸠菊酸是 *Euphorbia lagascae* SCP-2 的高亲和性底物, 在拟南芥中也有。可能在不久的将来, 斑鸠菊酸可以作为生物油漆、天然布料及润滑剂而工业化生产。对该蛋白在植物中作用机制的研究, 可以为油料种子的萌发机制提供, 并且为油料植物的分子育种提供思路。

#### 参考文献:

- [1] OSUMI T, HASHIMOTO T, UI N. Purification and properties of acyl-CoA oxidase from rat liver [J]. *Biochemistry*, 1980, **87**: 1735 - 1746.
- [2] PFEIFER S M, SAKURAGI N, STRAUSS J F, *et al.* Chicken sterol carrier protein 2/sterol carrier protein x: cDNA cloning reveals evolutionary conservation of structure and regulated expression [J]. *Arch Biochem Biophys*, 1993, **304** (1): 287 - 293.
- [3] SCHROEDER F, FROLOV A, SCHOER J, *et al.* Intracellular cholesterol binding proteins, cholesterol transport and membrane domains [M] //CHANG T Y, FREEMAN D A. *Intracellular Cholesterol Trafficking*. Boston: Kluwer Academic, 1998: 213 - 34.
- [4] SCHROEDER F, BUTKO P, NEMECZ G, SCALLEN T J. Interaction of fluorescent delta 5, 7, 9 (11), 22-ergostate-tran-3 beta-ol with sterol carrier protein-2 [J]. *J Biol Chem*, 1990, **265** (1): 151 - 157.
- [5] PUGLIELLI L, ALDO A R, SANTOS F N J, *et al.* Sterol carrier protein-2 is involved in cholesterol transfer from the endoplasmic reticulum to the plasma membrane in human fibroblasts [J]. *J Biol Chem*, 1995, **270** (32): 18723 - 18726.
- [6] MCLEAN M P, WARDEN K J, HALES D B, *et al.* Altered ovarian sterol carrier protein expression in the pregnant streptozotocin-treated diabetic rat [J]. *Biol Reprod*, 1996, **55** (1): 38 - 42.
- [7] ROFF C F, PASTUSZYN A, PENTCHEV P G, *et al.* Deficiencies in sex-regulated expression and levels of two hepatic sterol carrier proteins in a murine model of Niemann-Pick type C disease [J]. *J Biol Chem*, 1992, **267** (22): 15902 - 15908.
- [8] 崔云峰, 崔乃强, 李东华, 等. 家族性胆固醇结石患者肝组织 SCP2 蛋白的表达[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2004, **10** (5): 999 - 1001.  
CUI Yunfeng, CUI Naiqiang, LI Donghua, *et al.* Expression of sterol carrier protein 2 gene in patients with heredity cholesterol gallstone [J]. *Chin J Surg Integr Trad West Med*, 2004, **10** (5): 999 - 1001.
- [9] MURPHY E J, SCHROEDER F. Sterol carrier protein-2 mediated cholesterol esterification in transfected L-cell fibroblasts [J]. *Biochim Biophys Acta - Lipids Lipid Metab*, 1997, **1345** (3): 283 - 292.
- [10] FROLOV A, CHO T H, SCHROEDER F. Sterol carrier protein-2, a new fatty acyl coenzyme A-binding protein [J]. *J Biol Chem*, 1996, **271** (50): 31878 - 31884.
- [11] SCHROEDER F, MYERS-PAYNE S C, BILLHEIMER J T, *et al.* Probing the ligand binding sites of fatty acid and sterol carrier proteins: effects of ethanol [J]. *Biochemistry*, 1995, **34** (37): 11919 - 11927.
- [12] STOLOWICH N J, FROLOV A, ATSHAVES B, *et al.* The sterol carrier protein-2 fatty acid binding site: an NMR, circular dichroic, and fluorescence spectroscopic determination [J]. *Biochemistry*, 1997, **36** (7): 1719 - 1729.
- [13] FROLOV A, MILLER K, SCHROEDER F, *et al.* Lipid specificity and location of the sterol carrier protein-2 fatty acid-binding site: A fluorescence displacement and energy transfer study [J]. *Lipids*, 1997, **32** (11): 1201 - 1209.
- [14] 张淑坤, 崔乃强, 张西波, 等. 胆固醇结石患者固醇携带蛋白-2 基因单核苷酸多态性的检测[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2004, **10** (5): 380 - 382.  
ZHANG Shukun, CUI Naiqiang, ZHANG Xibo, *et al.* Detection of single nucleotide polymorphism in sterol carrier protein 2 gene of cholesterol gallstone patients [J]. *Chin J Surg Integr Trad West Med*, 2004, **10** (5): 380 - 382.
- [15] ZHENG Bingsong, RÖNNBERG E, VIITANEN L, *et al.* *Arabidopsis* sterol carrier protein-2 is required for normal development of seeds and seedlings [J]. *J Exp Bot*, 2008, **59** (12): 3485 - 3499.
- [16] 秦咏梅, HILTUNEN J K. 过氧化物酶体多功能酶 2 中固醇载体蛋白 2 结构域的功能[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2002, **18** (5): 643 - 648.  
QIN Yongmei, HILTUNEN J K. The function of SCP2-homologous domain of human peroxisomal multifunctional enzyme type 2 [J]. *Chin J Biochem Mol Biol*, 2002, **18** (5): 643 - 648.

- [17] EDQVIST J, BLOMQVIST K. Fusion and fission, the evolution of sterol carrier protein-2 [J]. *J Mol Evol*, 2006, **62**: 292 – 306.
- [18] ENITAVIITANEN L, NYLUND M, EDQVIST J. Characterization of SCP-2 from *Euphorbia lagascae* reveals that a single Leu/Met exchange enhances sterol transfer activity [J]. *FEBS J*, 2006, **273** (24): 5641 – 5655.
- [19] SCHROEDER F, FROLOV A, KIER A B, *et al.* Pro-sterol carrier protein-2: role of the n-terminal presequence in structure, function, and peroxisomal targeting [J]. *J Biol Chem*, 2000, **275** (33): 25547 – 25555.
- [20] WEBER F E, DYER J H, HAUSER H, *et al.* In pre-sterol carrier protein 2 (SCP2) in solution the leader peptide 1-20 is flexibly disordered, and residues 21-143 adopt the same globular fold as in mature SCP2 [J]. *Cell Mol Life Sci*, 1998, **54** (7): 751 – 759.
- [21] DYER D H, LOVEL S, LAN Q, *et al.* The structural determination of an insect sterol carrier protein-2 with a ligand-bound C16 fatty acid at 1.35-Å resolution [J]. *J Biol Chem*, 2001, **278** (40): 39085 – 39091.
- [22] HAAPALAINEN A M, MERILINEN G, GLUMOFF T, *et al.* Crystal structure of the liganded SCP-2-like domain of human peroxisomal multifunctional enzyme type 2 at 1.75 Å resolution [J]. *J Mol Biol*, 2001, **313** (5): 1127 – 1138.
- [23] EDQVIST J, RÖNNBERG E, MATTJUS P, *et al.* Plants express a lipid transfer protein with high similarity to mammalian sterol carrier protein-2 [J]. *J Biol Chem*, 2004, **279** (51): 53544 – 53553.
- [24] SZYPERSKI T, SCHEEK S, JOHANSSON J, *et al.* NMR determination of the secondary structure and the three-dimensional polypeptide backbone fold of the human sterol carrier protein 2 [J]. *FEBS Lett*, 1993, **335** (1): 18 – 26.
- [25] GARCÍA F L, SZYPERSKI T, WÜTHRICH K, *et al.* NMR structure of the sterol carrier protein-2: implications for the biological role [J]. *J Mol Biol*, 2000, **295** (3): 595 – 603.
- [26] PFEIFER S M, FURTH E E, STRAUSS J F, *et al.* Sterol carrier protein 2: a role in steroid hormone synthesis [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1993, **47** (5–6): 171 – 172.
- [27] SEEDORF U, RAABE M, ELLINGHAUS P, *et al.* Defective peroxisomal catabolism of branched fatty acyl coenzyme a in mice lacking the sterol carrier protein-2/sterol carrier protein-x gene function [J]. *Gen Dev*, 1998, **12** (8): 1189 – 1201.
- [28] SHEPHERD PR, SALVESEN G, TOKER A, *et al.* High-affinity binding of very-long-chain fatty acyl-CoA esters to the peroxisomal non-specific lipid-transfer protein (sterol carrier protein-2)[J]. *Biochemistry*, 1999, **339**: 193 – 199.
- [29] COLLES S M, WOODFORD J K, SCHROEDER F, *et al.* Cholesterol interaction with recombinant human sterol carrier protein-2 [J]. *Lipids*, 1995, **30** (9): 795 – 803.
- [30] AVDULOV N A, CHOCHINA S V, WOOD W G, *et al.* Lipid binding to sterol carrier protein-2 is inhibited by ethanol [J]. *Biochim Biophys Acta-Mol Cell Biol Lipids*, 1999, **1437** (1): 37 – 45.
- [31] KREBS K C, LAN Q. Isolation and expression of a sterol carrier protein-2 gene from the yellow fever mosquito, *Aedes aegypti* [J]. *Insect Mol Biol*, 2003, **12** (1): 51 – 60 .
- [32] KAASCH A J, JOINER K A. Targeting and subcellular localization of toxoplasma gondii catalase identification of peroxisomes in an Apicomplexan parasite [J]. *J Biol Chem*, 2000, **275** (2): 1112 – 1118.
- [33] CELOTTO C, FLEKL W, DAUM G, *et al.* Characterization of a non-specific lipid transfer protein associated with the peroxisomal membrane of the yeast, *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *Biochim Biophys Acta-Biomembr*, 1996, **1285** (1): 71 – 78.