

Lipoprotein (a)'nın Yapısı ve Plazminojen'le Benzerlikleri

Asuman H. Güler*, Engin Ulukaya**

ÖZET. Lipoprotein (a) [Lp(a)], insan plazmasında bulunan büyük bir partiküldür. Yapısında hem Lp hem de kan pıhtılaşma proteinlerine benzer elemanlar bulunur. Erken yaşta görülen atherosklerotik kalp hastalıkları (ASKH) ile Lp(a) arasında ilişkiler olduğu görüldükten sonra, Lp(a)'nın başta yapısı olmak üzere diğer özellikleri incelenmeye başlanmıştır. Lp(a) düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve büyük bir hidrofilik glikoprotein olan apolipoprotein (a) [apo(a)]'nın birleşmesiyle oluşmuştur. Apo(a) yapısal olarak plazminojene çok benzer. Bu benzerlik sonucu Lp(a)'nın trombojenik bir faktör olabileceği fikri doğmuştur. Ama LDL içerdiği için de atherojenik özellikte olduğu ileri sürülmektedir. Bu derlemede ASKH açısından önemli, etyolojik bir faktör olabilecek Lp(a)'nın yapısı, apo(a) ile plazminojen ve apoB-100 arasındaki benzerlikler ve ilişkiler açıklanmaya çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler .Lipoprotein (a) .plazminojen .LDL .apolipoprotein (a).

Structure of Lipoprotein(a) and Its Similarities with Plasminogen

SUMMARY. Lipoprotein(a) [Lp(a)], is a macromolecular complex found in human plasma. Structural elements from the lipoprotein (Lp) and blood clotting systems are found combined in Lp(a). After observing its association with premature coronary heart diseases, extensive researches have been begun about its structure and other characteristics.

Lp(a) is assembled from low density lipoprotein (LDL) and a large hydrophilic glycoprotein called apolipoprotein(a) [apo(a)]. Apo(a) has many homologies with plasminogen, structurally. Therefore it is thought that Lp(a) might be a thrombogenic factor. But, Lp(a) also contains LDL. So, it is speculated that it might also be an atherogenic factor. In the light of the above ideas, in this review, primarily the structure of Lp(a) and the relations of apo(a) with plasminogen and apoB-100 are tried to investigate and discuss.

Key Words .Lipoprotein (a) .plasminogen .LDL .apolipoprotein(a).

Plazma lipoprotein (Lp)leri başlıca beş ana sınıfa ayrılırlar. Bunlar yoğunlukları azdan çoğa doğru sırasıyla: şilomikronlar, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), ara dansiteli lipoprotein (IDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) olarak sayılabilir. Lipoprotein (a) [Lp(a)] ise, bundan yaklaşık 25 yıl kadar önce bulunan yeni bir Lp partikülüdür¹.

Önceleri insan LDL'si ile duyarlılaştırılmış tavşanlardan elde edilen heterolog antikorlar sayesinde LDL'de genetik varyasyonlar olduğu öne sürülmüş, sonra bu genetik varyasyona yol açan nedenin lipoprotein küçük A, diğer deyişle Lp(a) adlı bir antijen, olduğu düşünülmüştür. Daha sonra ise Lp(a) adı verilen bu antijenik özelliğin ayrı bir partiküle ait olduğu gösterilmiştir. Bütün insanlarda Lp(a) bulunmadığı için önceleri önemsenmemiştir. Bu nedenle ilk defa 1970'lerde tanımlanmasına karşın, Lp(a)'nın önemi ancak son yıllarda anlaşılmıştır².

* Doç. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Biyokimya ABD.

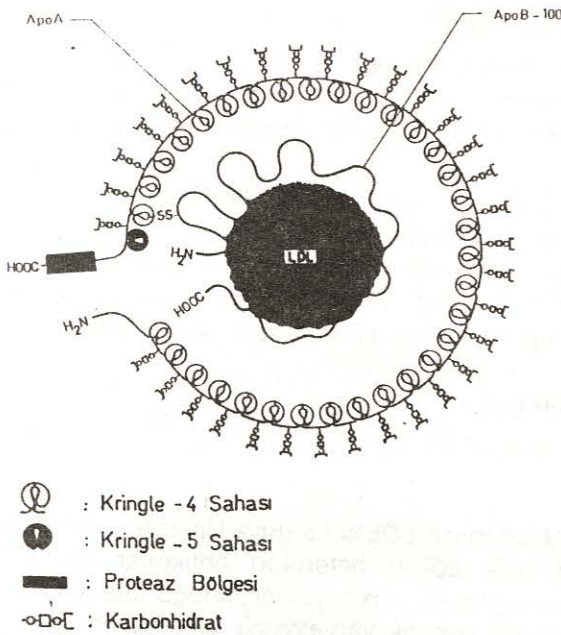
** Araş. Gör.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Biyokimya ABD.

Geliş Tarihi: 28.7.1992

Kabul Tarihi: 21.7.1993

Çeşitli çalışmalar sonucu plazma Lp(a) konsantrasyonları ile atherosklerotik kardio-vasküler hastalıklar (ASKVH) arasında ilişki olduğu gösterilmiştir³. Ama ancak, apo(a) ile plazminojen arasında yapısal homolojuluk saptandıktan sonra, Lp(a)'nın genetiği, metabolizması, işlevleri ve hastalıklarla ilişkisini belirlemek amacıyla geniş çalışmalara başlanmıştır.

Lp(a) hakkında halihazırda yanıtlanması gereken çeşitli noktalar vardır. Bunlar: 1) Lp(a)'nın yapısal elemanları nelerdir? 2) Lp(a) nerede sentezlenir veya paketlenir? 3) Eğer varsa, apo(a) ve Lp(a)'nın fizyolojik işlevleri nelerdir? 4) Lp(a) ile plazminojen arasındaki yapısal benzerliğin ilişkisi ve amacı nedir? 5) Plazma Lp(a) konsantrasyonunu belirleyen ve kontrol eden genetik mekanizma nedir? 6) Lp(a) ile LDL metabolizmaları arasında herhangi bir ilişki var mıdır? Örneğin; Lp(a)'da diğer apoB-100 içeren Lp'ler gibi LDL reseptörleri aracılığıyla mı yıkılıyor? 7) Lp(a) erken myokard infarktüs (MI) ile ilgili mi? İlgili ise bu atherojenik olduğu için mi yoksa trombojenik olduğu için mi? Yoksa Lp(a)'da her iki özellikte bulunuyor mu? İşte tüm bu konular açıklandıktan sonra Lp(a)'nın gerçekteki rolü anlaşılacaktır. Burada, yeni ve olasılıkla ASKVH'da önemli bir gösterge olabilecek bu partikülün özellikle yapısı ve plazminojenle benzerlikleri açısından elde edilen son veriler⁴ sunulmaya çalışılmıştır.



Şekil: 1. Lp(a)'nın şematik şekli

İnsan Lp(a) Yapısı

Lp(a) birbirlerinden çok farklı iki bölümden oluşmuştur. Bu yapı diğer plazma Lp'lerinde görü-

mez (Şekil: 1)⁴. Lp(a)'nın bölmelerinden birisini hidrofilik apo(a) proteini oluşturur. Bu protein diğer plazma apolipoproteinlerinden farklıdır. Lp(a)'nın ikinci bölmelerini ise LDL oluşturur. Bu LDL'nin yapısal ve işlevsel özellikleri normal LDL'ye benzer. Yoğunluğu 1.04 gr/L olup, moleküler ağırlığı 513 kD ve hidrofob bir protein olan apoB-100 içerir. Lp(a) bu proteini sayesinde normal LDL reseptörlerine bağlanabilmektedir⁵.

Lp(a)'nın LDL'den belirgin farkları vardır. Bunlar başlıca:

1. Çapı: Lp(a) LDL'ye kıyasla daha büyük bir partiküldür. Örneğin, Lp(a)'nın çapı 236-255 Å, normal LDL'nin çapı ise 200-225 Å arasındadır.

2. Yüzme Yoğunluğu: Lp(a)'nın yoğunluğu LDL'den fazladır. Lp(a)'nın yoğunluğu 1.05-1.08 gr/L, LDL'ninki ise 1.03-1.06 gr/L arasında değişmektedir.

3. Lipid içeriği: LDL partikülleri insan kan plazmasındaki kolesterol esterleri (KE) taşıyan başlıca yapılarıdır. Oysa Lp(a) KE'leri veya trigliserit (TG)'ten zengin olabilir.

4. Protein içeriği: Basit bir disülfid indirgenmesi ile Lp(a)'nın LDL ve apo(a)'ya ayrıştığı saptanmıştır⁶. Bunun üzerine apo(a) ve LDL'nin birbirlerine kovalan disülfid köprüleri ile bağlanarak Lp(a)'yı oluşturdukları sonucu elde edilmiştir. Daha sonra cDNA analizleri ile apo(a)'nın 36.K-4 (kringle-4) bölgesinde serbest bir sistein aminoasitinin bulunduğu gösterilmiştir. Bu sistein aminoasiti apo(a) ve apoB-100 arasında disülfid bağının oluşumunda olasılıkla rol oynamaktadır⁷.

Lp(a)'nın LDL kısmı apoB-100 içerir. Bu LDL'de bulunan tek proteindir. ApoB-100 proteinin cDNA'sı türetilmiş ve bu proteinin aminoasit dizini belirlenmiştir. Ama Lp(a) kompleksine esas karakteristik özellikleri veren çok miktarda glikozillenmiş bir protein olan apo(a)'dır. Apo(a)'nın moleküler ağırlığı 200-800 kD arasında değişmektedir. Çok çeşitli büyüklükte apo(a) izoformlarının olduğu saptanmıştır. Apo(a)'nın bu moleküler ağırlık heterojenitesi genetik kontrol altında olup, genetik olarak belirlenmektedir⁸.

5. Elektroforetik mobilitesi: LDL ve Lp(a)'nın düşük yüzdeli jel ortamında elektroforetik yetenekleri incelendiğinde Lp(a)'da bulunan apo(a)'nın değişik hızda hareket eden izoformlarının olduğu saptanmıştır. Bu apo(a) izoformlarına apoB-100'le hareket yetenekleri kıyaslanarak F (fast, hızlı), B (apoB-100'le aynı hızda) ve S (slow, yavaş) adları verilmiştir. S formları ayrıca S₁, S₂, S₃ ve S₄ gibi alt gruplara da ayrılmaktadır⁹.

6. Karbonhidrat içeriği: Lp(a)'da normal LDL'ye kıyasla yaklaşık 6 misli fazla miktarda nörominik asit bulunduğu görülmüştür³. Apo(a) yapısında bu-

lunan "kringle-4" birimlerini birbirine bağlayan ara dizeler içinde ("kringle-4"ün başı ve sonu dahil) 0-bağı ile bağlanan şekerler için 6 tane (4 treonin ve 2 serin aminoasitlerinde) potansiyel kısım vardır. Ayrıca her "kringle" yapısının içinde N-bağı ile bağlanan bir şeker için de yer bulunur. Böylece bir apo(a) molekülünde total olarak 253 tane "glikozilasyon" olabilecek yer vardır. Zaten Lp(a) karbonhidrattan çok zengin bir moleküldür. "Periodat Schiff" ayracı ile çok kuvvetli boyanmakta ve ağırlığının % 28.1'ini karbonhidratlar oluşturmaktadır. Mannoza, galaktoza, galaktozamin, glukozamin ve sialik asitin sırasıyla 3:7:5:4:7 yaklaşık molar oranlarda buldukları saptanmıştır¹⁰.

Apo(a) ve Plazminojen'in Benzerlikleri

Plazminojen; fibrinolitik sistemde görev yapan bir serin proteazıdır. Yapısında tripsin benzeri bir proteaz bölgesi ve 5 tane de birbirine bağlantılı ve homolog yapıda "kringle" bölgeleri içerir. "Kringler" halka şeklinde bir cins Danimarka tuzlu çörebine (pretzel) benzeyen yapılardır. Her "kringle" kendi içinde 3 tane disülfid köprüsü ile stabilize edilmişlerdir. Bu tipte "kringle" yapısına bazı kan pıhtılaşma ve fibrinolitik sisteme ait proteinlerde de rastlanmaktadır. Bunlar arasında protrombin, doku plazminojen aktivatörü (tPA), ürokinaz ve pıhtılaşma faktörü XII sayılabilir. Ayrıca fibronektin gibi bağ dokusu proteinlerinden bazılarında da "kringle" yapısı bulunmaktadır¹¹. Apo(a)'nın protein yapısının incelenmesi ve cDNA analizleri sonucunda plazminojen'le benzerliği ortaya çıkmıştır¹². Ayrıca apo(a) ile plazminojen arasında immunokimyasal çapraz reaksiyonlar olması da bu benzerliği desteklemiştir¹³. Ama apo(a) ile plazminojen arasındaki bu immunokimyasal çapraz reaksiyonlar ve apo(a)'nın büyüklük açısından polimorfizm göstermesi Lp(a)'nın miktar belirtiminde sorun doğurmuştur. Bu sorunlar halihazırda "sandviç tipinde enzime bağlı immunodenezler" veya apo(a) ve apoB-100 antikör kombinasyonları veya apo(a)'ya özgün monoklonal antikörlerle çözümlenmeye çalışılmaktadır.

Apo(a): İnsan karaciğeri ve insan hepatokarsinoma hücre dizisi "Hep G2"den elde edilen apo(a) mRNA'sının büyüklüğü 14 kb olarak ölçülmüştür^{12,14}. Ölçüm işlemi "RNA gel-blot" hibridleştirme tekniği kullanılmıştır. Bu büyük bir mRNA'dır ve 19 aminoasitlik bir öncü aminoasit dizisi içeren 4529 aminoasitlik bir protein kodlar. Bu analizler sonucu ayrıca apo(a)'da 1 tane K-5 bölgesi ve 13-37 arasında değişen sayılarda K-4 bölgesi olduğu saptanmıştır. Her K-4 bölgesinin uzunluğu yaklaşık 36 aminoasit kadardır (Tablo: I).

Tablo: I. Apo(a) ile plazminojen arasındaki başlıca benzerlik ve farklar

	Apo(a)	Plazminojen
K-1, K-2, K-3 bölgeleri	yok	Birer tane var
K-4 bölgesi*	13-37 tane	1 tane
K-5 bölgesi	1 tane	1 tane
Moleküler Ağırlıkları	200-800 kD	~ 90 kD
Öncü (sinyal) dizini**	19 aminoasit	19 aminoasit
Aktivasyon kısmı***	Ser-ile	arg-Val
Katalitik Üçlü	Ser-His-Asp	Ser-His-Asp
Serbest sistein	36.K-4'te	yok

* Apo(a) izoformlarının olmasına yol açan K-4'lerin sayısıdır. Bu bölümün miktarı ile orantılı olarak apo(a)'nın moleküler ağırlığı değişmektedir.

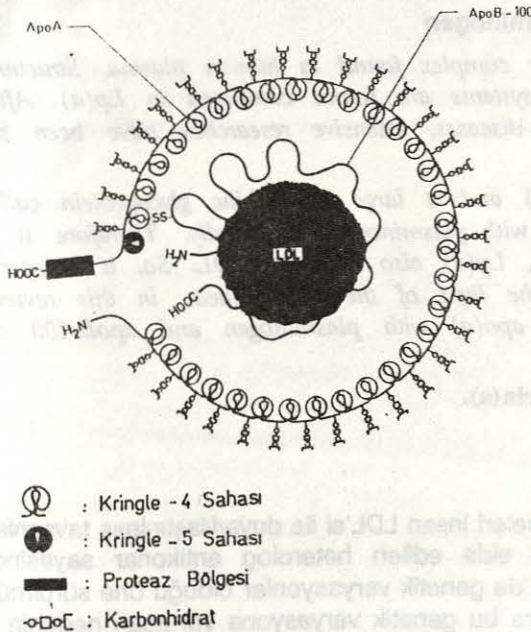
** Öncü dizisinde ilk 16 aminoasit her iki proteinde de aynıdır. Son üç aminoasit farklıdır. Bunlar apo(a)'da-Ala-Ala-Pro-, plazminojende ise -Gly-Gln-Gly şeklindedir. Bu nedenle öncü dizisinde 16/19 homologluk söz konusudur.

*** Apo(a) ile plazminojenin homolog yapıları arasında en önemli farklardan birisi aktivasyon kısmı ile ilgilidir. Apo(a) geninde bir tane "serin proteaz" bölgesinin bulunduğu saptanmıştır¹². Burası plazminojen geninin proteaz bölgesine % 94 oranında özdedir. Ama tPA, ürokinaz veya streptokinaz'la plazminojen aktif bir proteaza dönüşebilirken, apo(a) dönüşemez. Bunun sebebi protein zincirinde tek bir aminoasitin yer değiştirmiş olmasıdır. Apo(a)'da arginin yerine serin aminoasiti bulunur. Plazminojen ise arginin içerir ve buradan kırılarak aktif bir proteaz olan "plazmin" haline dönüşür.

Sonuç olarak, apo(a) ve başlıca apoB-100 içeren LDL'den oluşan Lp(a) plazmada bulunan bir Lp partikülü olarak nitelenebilir. Ama yapısını oluşturan elemanların bazı fiziksel ve kimyasal özellikleri farklıdır. Örneğin; apoB-100 lipidlere bağlanabilen ama suda çözünemeyen hidrofob bir proteindir. Ama apoB-100 -apo(a) kompleksi meydana gelince bu bileşik hem suda çözünebilir, hem de lipidlere bağlanabilme özelliklerini kazanmaktadır¹⁵. Aslında apo(a) predominant olarak "kringle" yapıları içerdiği ve zayıf amfibilik özellikler gösterdiği için gerçek bir apolipoprotein olarak kabul edilemez. Suda çözünür olduğu için de, dolaşımında tek başına ve serbest halde bulunabilir. Mutlaka lipidlere bağlanması gerekmez. Plazminojende ise lipidlere bağlanmak için gerekli yapılar yoktur. Ayrıca plazminojende apo(a) da var olan serbest sistein aminoasiti bulunmadığı için apoB-100'e dolayısıyla da LDL'ye bağlanamaz. Bu nedenlerden dolayı ne apo(a) ne de plazminojen tam bir apolipoprotein olarak nitelendirilemez. Ama ne yazık ki apo(a) apolipoproteinlerin terminolojisine girmiştir. Bugün için, bu bileşenlerin kendilerine özgün işlevlerine dayanarak, Lp(a)'nın; apo(a) içerdiği için "trombojenik" bir faktör LDL içerdiği için de "aterojenik" bir faktör olabileceği düşünülebilir.

Çeşitli çalışmalar sonucu plazma Lp(a) konsantrasyonları ile aterosklerotik kardio-vasküler hastalıklar (ASKVH) arasında ilişki olduğu gösterilmiştir³. Ama ancak, apo(a) ile plazminojen arasında yapısal homolojilik saptandıktan sonra, Lp(a)'nın genetiği, metabolizması, işlevleri ve hastalıklarla ilişkisini belirlemek amacıyla geniş çalışmalara başlanmıştır.

Lp(a) hakkında halihazırda yanıtlanması gereken çeşitli noktalar vardır. Bunlar: 1) Lp(a)'nın yapısal elemanları nelerdir? 2) Lp(a) nerede sentezlenir veya paketlenir? 3) Eğer varsa, apo(a) ve Lp(a)'nın fizyolojik işlevleri nelerdir? 4) Lp(a) ile plazminojen arasındaki yapısal benzerliğin ilişkisi ve amacı nedir? 5) Plazma Lp(a) konsantrasyonunu belirleyen ve kontrol eden genetik mekanizma nedir? 6) Lp(a) ile LDL metabolizmaları arasında herhangi bir ilişki var mıdır? Örneğin; Lp(a)'da diğer apoB-100 içeren Lp'ler gibi LDL reseptörleri aracılığıyla mı yıkılıyor? 7) Lp(a) erken myokard infarktüs (MI) ile ilgili mi? İlgili ise bu atherojenik olduğu için mi yoksa trombojenik olduğu için mi? Yoksa Lp(a)'da her iki özellikte bulunuyor mu? İşte tüm bu konular açıklandıktan sonra Lp(a)'nın gerçekteki rolü anlaşılacaktır. Burada, yeni ve olasılıkla ASKVH'da önemli bir gösterge olabilecek bu partikülün özellikle yapısı ve plazminojenle benzerlikleri açısından elde edilen son veriler sunulmaya çalışılmıştır.



Şekil: 1. Lp(a)'nın şematik şekli

İnsan Lp(a) Yapısı

Lp(a) birbirlerinden çok farklı iki bölümden oluşmuştur. Bu yapı diğer plazma Lp'lerinde görül-

mez (Şekil: 1)⁴. Lp(a)'nın bölmelerinden birisini hidrofilik apo(a) proteinini oluşturur. Bu protein diğer plazma apolipoproteinlerinden farklıdır. Lp(a)'nın ikinci bölümünü ise LDL oluşturur. Bu LDL'nin yapısal ve işlevsel özellikleri normal LDL'ye benzer. Yoğunluğu 1.04 gr/L olup, moleküler ağırlığı 513 kD ve hidrofob bir protein olan apoB-100 içerir. Lp(a) bu proteini sayesinde normal LDL reseptörlerine bağlanabilmektedir⁵.

Lp(a)'nın LDL'den belirgin farkları vardır. Bunlar başlıca:

1. Çapı: Lp(a) LDL'ye kıyasla daha büyük bir partiküldür. Örneğin, Lp(a)'nın çapı 236-255 Å, normal LDL'nin çapı ise 200-225 Å arasındadır.
2. Yüzme Yoğunluğu: Lp(a)'nın yoğunluğu LDL'den fazladır. Lp(a)'nın yoğunluğu 1.05-1.08 gr/L, LDL'ninki ise 1.03-1.06 gr/L arasında değişmektedir.
3. Lipid içeriği: LDL partikülleri insan kan plazmasındaki kolesterol esterleri (KE) taşıyan başlıca yapılarıdır. Oysa Lp(a) KE'leri veya trigliserit (TG)'ten zengin olabilir.
4. Protein içeriği: Basit bir disülfid indirgenmesi ile Lp(a)'nın LDL ve apo(a)'ya ayrıştığı saptanmıştır⁶. Bunun üzerine apo(a) ve LDL'nin birbirlerine kovalan disülfid köprüleri ile bağlanarak Lp(a)'yı oluşturdıkları sonucu elde edilmiştir. Daha sonra cDNA analizleri ile apo(a)'nın 36.K-4 (kringle-4) bölgesinde serbest bir sistein aminoasitinin bulunduğu gösterilmiştir. Bu sistein aminoasiti apo(a) ve apoB-100 arasında disülfid bağının oluşumunda olasılıkla rol oynamaktadır⁷.

Lp(a)'nın LDL kısmı apoB-100 içerir. Bu LDL'de bulunan tek proteindir. ApoB-100 proteinin cDNA'sı türetilmiş ve bu proteinin aminoasit dizini belirlenmiştir. Ama Lp(a) kompleksine esas karakteristik özellikleri veren çok miktarda glikozillenmiş bir protein olan apo(a)'dır. Apo(a)'nın moleküler ağırlığı 200-800 kD arasında değişmektedir. Çok çeşitli büyüklükte apo(a) izoformlarının olduğu saptanmıştır. Apo(a)'nın bu moleküler ağırlık heterojenitesi genetik kontrol altında olup, genetik olarak belirlenmektedir⁸.

5. Elektroforetik mobilitesi: LDL ve Lp(a)'nın düşük yüzdeli jel ortamında elektroforetik yetenekleri incelendiğinde Lp(a)'da bulunan apo(a)'nın değişik hızda hareket eden izoformlarının olduğu saptanmıştır. Bu apo(a) izoformlarına apoB-100'le hareket yetenekleri kıyaslanarak F (fast, hızlı), B (apoB-100'le aynı hızda) ve S (slow, yavaş) adları verilmiştir. S formları ayrıca S₁, S₂, S₃ ve S₄ gibi alt gruplara da ayrılmaktadır⁹.

6. Karbonhidrat içeriği: Lp(a)'da normal LDL'ye kıyasla yaklaşık 6 misli fazla miktarda nörominik asit bulunduğu görülmüştür³. Apo(a) yapısında bu-

lunan "kringle-4" birimlerini birbirine bağlayan ara dizeler içinde ("kringle-4"ün başı ve sonu dahil) 0-bağı ile bağlanan şekerler için 6 tane (4 treonin ve 2 serin aminoasitlerinde) potansiyel kısım vardır. Ayrıca her "kringle" yapısının içinde N-bağı ile bağlanan bir şeker için de yer bulunur. Böylece bir apo(a) molekülünde total olarak 253 tane "glikozilasyon" olabilecek yer vardır. Zaten Lp(a) karbohidrattan çok zengin bir moleküldür. "Periodat Schiff" ayracı ile çok kuvvetli boyanmakta ve ağırlığının % 28.1'ini karbohidratlar oluşturmaktadır. Mannoz, galaktoz, galaktozamin, glukozamin ve sialik asitin sırasıyla 3:7:5:4:7 yaklaşık molar oranlarda buldukları saptanmıştır¹⁰.

Apo(a) ve Plazminojen'in Benzerlikleri

Plazminojen; fibrinolitik sistemde görev yapan bir serin proteazdır. Yapısında tripsin benzeri bir proteaz bölgesi ve 5 tane de birbirine bağlantılı ve homolog yapıda "kringle" bölgeleri içerir. "Kringles" halka şeklinde bir cins Danimarka tuzlu çörebine (pretzel) benzeyen yapıdır. Her "kringle" kendi içinde 3 tane disülfid köprüsü ile stabilize edilmiştir. Bu tipte "kringle" yapısına bazı kan pıhtılaşma ve fibrinolitik sisteme ait proteinlerde de rastlanmaktadır. Bunlar arasında protrombin, doku plazminojen aktivatörü (tPA), ürokinaz ve pıhtılaşma faktörü XII sayılabilir. Ayrıca fibronektin gibi bağ dokusu proteinlerinden bazılarında da "kringle" yapısı bulunmaktadır¹¹. Apo(a)'nın protein yapısının incelenmesi ve cDNA analizleri sonucunda plazminojen'le benzerliği ortaya çıkmıştır¹². Ayrıca apo(a) ile plazminojen arasında immunokimyasal çapraz reaksiyonlar olması da bu benzerliği desteklemiştir¹³. Ama apo(a) ile plazminojen arasındaki bu immunokimyasal çapraz reaksiyonlar ve apo(a)'nın büyüklük açısından polimorfizm göstermesi Lp(a)'nın miktar belirtiminde sorun doğurmuştur. Bu sorunlar halihazırda "sandviç tipinde enzime bağlı immunodeneyle" veya apo(a) ve apoB-100 antikor kombinasyonları veya apo(a)'ya özgün monoklonal antikorlarla çözümlenmeye çalışılmaktadır.

Apo(a): İnsan karaciğeri ve insan hepatokarsinoma hücre dizisi "Hep G2"den elde edilen apo(a) mRNA'sının büyüklüğü 14 kb olarak ölçülmüştür^{12,14}. Ölçüm işlemi "RNA gel-blot" hibridleştirme tekniği kullanılmıştır. Bu büyük bir mRNA'dır ve 19 aminoasitlik bir öncü aminoasit dizisi içeren 4529 aminoasitlik bir protein kodlar. Bu analizler sonucu ayrıca apo(a)'da 1 tane K-5 bölgesi ve 13-37 arasında değişen sayılarda K-4 bölgesi olduğu saptanmıştır. Her K-4 bölgesinin uzunluğu yaklaşık 36 aminoasit kadardır (Tablo: I).

Tablo: I. Apo(a) ile plazminojen arasındaki başlıca benzerlik ve farklar

	Apo(a)	Plazminojen
K-1, K-2, K-3 bölgeleri	yok	Birer tane var
K-4 bölgesi*	13-37 tane	1 tane
K-5 bölgesi	1 tane	1 tane
Moleküler Ağırlıkları	200-800 kD	~ 90 kD
Öncü (sinyal) dizini**	19 aminoasit	19 aminoasit
Aktivasyon kısmı***	Ser-ile	arg-Val
Katalitik Üçlü	Ser-His-Asp	Ser-His-Asp
Serbest sistein	36.K-4'te	yok

* Apo(a) izoformlarının olmasına yol açan K-4'lerin sayısıdır. Bu bölümün miktarı ile orantılı olarak apo(a)'nın moleküler ağırlığı değişmektedir.

** Öncü dizisinde ilk 16 aminoasit her iki proteinde de aynıdır. Son üç aminoasit farklıdır. Bunlar apo(a)'da Ala-Ala-Pro, plazminojende ise -Gly-Gln-Gly şeklindedir. Bu nedenle öncü dizisinde 16/19 homolog'luk söz konusudur.

*** Apo(a) ile plazminojenin homolog yapıları arasında en önemli farklardan birisi aktivasyon kısmı ile ilgilidir. Apo(a) geninde bir tane "serin proteaz" bölgesinin bulunduğu saptanmıştır¹². Burası plazminojen geninin proteaz bölgesine % 94 oranında özdeştir. Ama tPA, ürokinaz veya streptokinaz'la plazminojen aktif bir proteaza dönüşebilirken, apo(a) dönüşemez. Bunun sebebi protein zincirinde tek bir aminoasitin yer değiştirmiş olmasıdır. Apo(a)'da arginin yerine serin aminoasiti bulunur. Plazminojen ise arginin içerir ve buradan kırılarak aktif bir proteaz olan "plazmin" haline dönüşür.

Sonuç olarak, apo(a) ve başlıca apoB-100 içeren LDL'den oluşan Lp(a) plazmada bulunan bir Lp partikülü olarak nitelenebilir. Ama yapısını oluşturan elemanların bazı fiziksel ve kimyasal özellikleri farklıdır. Örneğin; apoB-100 lipidlere bağlanabilen ama suda çözünemeyen hidrofob bir proteindir. Ama apoB-100 -apo(a) kompleksi meydana gelince bu bileşik hem suda çözünebilir, hem de lipidlere bağlanabilir özelliklerini kazanmaktadır¹⁵. Aslında apo(a) predominant olarak "kringle" yapıları içerdiği ve zayıf amfibilik özellikler gösterdiği için gerçek bir apolipoprotein olarak kabul edilemez. Suda çözünür olduğu için de, dolaşımında tek başına ve serbest halde bulunabilir. Mutlaka lipidlere bağlanması gerekmez. Plazminojende ise lipidlere bağlanmak için gerekli yapılar yoktur. Ayrıca plazminojende apo(a) da var olan serbest sistein aminoasiti bulunmadığı için apoB-100'e dolayısıyla da LDL'ye bağlanamaz. Bu nedenlerden dolayı ne apo(a) ne de plazminojen tam bir apolipoprotein olarak nitelendirilemez. Ama ne yazık ki apo(a) apolipoproteinlerin terminolojisine girmiştir. Bugün için, bu bileşenlerin kendilerine özgün işlevlerine dayanarak, Lp(a)'nın; apo(a) içerdiği için "trombojenik" bir faktör LDL içerdiği için de "atherojenik" bir faktör olabileceği düşünülebilir.

Doç. Dr. Asuman H. GÜLER
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyokimya ABD
Tel. No: (224) 4428200 / 21182
16059 Görükle / BURSA

Kaynaklar

1. Bergy K: A new serum type system in man: the Lp system. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 59: 369-382, 1963.
2. Utermann G: The mysteries of Lipoprotein (a). *Science.* 246: 904-910, 1989.
3. Armstrong WWP, Cremer E, Eberle A, Manke F: The association between Lp(a) concentrations and angiographically assessed coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 62: 249-257, 1986.
4. Scanu AM, Fless GM: Lipoprotein (a), heterogeneity and biological relevance. *J Clin Invest.* 85: 1709-1715, 1990.
5. Armstrong WWP, Walli AK, Seidel D: Isolation, characterization and uptake in human fibroblasts of an apo(a)-free lipoprotein obtained on reduction of lipoprotein (a). *J Lipid Res.* 26: 1314-1323, 1985.
6. Bersot TP, Innerarity RW, Pitas RE, Rall SC, Weisgraben LJ, Mahley RW: Fat feeding in humans induces lipoproteins of density less than 1.006 that are enriched in apolipoprotein(a) and that cause lipid accumulation in macrophages. *J Clin Invest.* 77: 622-630, 1986.
7. Utermann GH, Menzel J, Kraft HG, Duba HC, Kemmler HG, Selz C: Lp(a) glycoprotein phenotypes: inheritance and relation to Lp(a)-lipoprotein concentrations in plasma. *J Clin Invest.* 80: 458-465, 1987.
8. Fless GM, Rohli CA, Scanu AM: Heterogeneity of human plasma lipoprotein (a). *J Biol Chem* 259: 11470-11478, 1984.
9. Boerwinkle E, Menzel HJ, Kraft HG, Utermann GH: Genetics of the quantitative Lp(a) lipoprotein trait. III. Contribution of Lp(a) glycoprotein phenotypes to normal lipid variation. *Hum Genet.* 82: 73-78, 1989.
10. Fless GM, ZumMallen ME, Scanu AM: Physico-chemical properties of apolipoprotein(a) and lipoprotein(a) derived from the dissociation of human plasma lipoprotein(a). *J Biol Chem.* 261: 8712-8718, 1986.
11. Yamada KM: Cell surface interactions with extracellular matrix. *Ann Rev Biochem.* 52: 761-800, 1983.
12. McLean JW, Temlinson JE, Kuang W, Eaton DL, Chen EY: cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature.* 330: 132-137, 1987.
13. Eaton DL, Fless GM, Kohr WJ, McLean JW: Partial amino acid sequence of apolipoprotein(a) shows that it is homologous to plasminogen. *Proc Natl acad Sci.* 84: 3224-3228, 1987.
14. Koschinski M, Beisiegel U, Tomlinson J, Lawn R: Apolipoprotein(a) size heterogeneity is related to variable repeat sequences in its mRNA. *Circulation.* 80: 464-466, 1989.
15. Scanu AM, Pfaffinger D, Rosenson RS, Fless GM: Lipid-free apoB100-apolipoprotein(a) complex derived from lipoprotein(a) is water-soluble. *Abstr. Circulation.* 76 (suppl. IV): 116, 1987.