

547.963:543.062

APOLIPOPROTEIN H

Npor. MUDr. Tomáš VOTRUBA,¹ pplk. MUDr. Bohuslav CHOLUJ,²

MUDr. Jarmila KLEŠTINCOVÁ²

¹Oddělení klinické a experimentální imunologie Vojenského ústavu hygieny,
epidemiologie a mikrobiologie, Praha

(náčelník: plk. MUDr. Josef Vančurík, CSc.)

²Oddělení klinické biochemie Ústřední vojenské nemocnice, Praha

(náčelník: pplk. MUDr. Bohuslav Choluji)

Jedním ze tří apolipoproteinů, jejichž rutinní stanovení se na našem pracovišti provádí, je apolipoprotein H. Zájem o jeho stanovení nám vyplynul, podobně jako tomu bylo i při jeho objevu, ze zájmu o další plazmatické bílkoviny.

Historie této bílkoviny nebyla původně v žádném ohledu spjata s lipidy. Původně se jmenovala beta-2-mukoid a byla objevena v roce 1961 (1) skupinou Schultzeho, Heideho a Haupta z fy Behringwerke, když zmínění autoři pátrali po některých minoritních bílkovinách lidského séra. Později byly objeveny další bílkoviny velmi podobné pohyblivosti, a tak pro lepší identifikaci byla bílkovina označena be-

* Z příspěvku na IX. celostátní konferenci s mezinárodní účastí Klinická a biochemická genetika hyperlipoproteinémií.

ta-2-glykoprotein I. Protože jde o glykoprotein s vysokým obsahem cukrů, velmi odolný vůči různým působením, zájem se soustředil především na souvislost s revmatickými chorobami. Cleve v roce 1968 objevil rodiny (2) se sníženými koncentracemi bílkoviny na polovinu i méně, než je střed rozpětí normálních hodnot pro zdravou dospělou populaci. Nalezli jedince, u kterých koncentrace byla nulová. Koppe s Walterem pak popsali tyto jevy i u dalších ras, u černochů zjistili 5krát vyšší frekvenci výskytu heterozygotů (3). Stále však bez klinického významu.

První spojitost se systémem lipidů a lipoproteinů naznačili Burstein s Legmanem (4), když popsali, že tato bílkovina je nutným kofaktorem pro aglutinaci chylomikrů laurylsíranem sodným. V roce 1979 Polz (5) zjistil, že bílkovina je integrální součástí, tzv. lipoproteinů o velmi nízké hustotě (VLDL) a má značný význam v metabolismu triacylglycerolů. To byl už jen krok k novému názvu apolipoprotein H, zvláště po objevu Nakayi a Brewera z roku 1980, že je kofaktorem lipoproteinové lipázy a stejně jako apolipoprotein C-II (Apo C-II) ji aktivuje v kapilárním řečišti tukové a svalové tkáně (6). Apolipoprotein H (Apo H) splňuje Alaupovicova kritéria pro definici apolipoproteinů.

Pokud jde o metodiku přípravy Apo H, je úplně odlišná od technik, na které jsme zvyklí u ostatních apolipoproteinů. My sami jsme vypracovali vlastní postup izolace podrobněji popsaný jinde (7). Antisérum bylo připraveno na prasatech a jako metoda stanovení byla zvolena nefelometrie. S turbidimetrií na analyzátoch Multistat III máme také pozitivní zkušenosti. Měření je velmi přesné a dobře reprodukovatelné. Pro nefelometrii byl určen variační koeficient 3,5 % v případě paralelních stanovení, 2,7 % v případě sériového stanovení. V případě turbidimetrie byl stanoven variační koeficient 3,1 % pro paralelní stanovení.

Zabývali jsme se i stanovováním Apo H jak u zdravých lidí, tak u pacientů s poruchami metabolismu lipidů a lipoproteinů — ve smyslu hyperlipoproteinémií typů IIa až V. Výsledky stanovení jsou uvedeny v tabulce 1. Ze získaných hodnot a ze širší souvislosti jsme vyvodili některé obecnější závěry.

Vysoká koncentrace Apo H (přes 0,3 g/l) může signalizovat latentní hypertriglyceridemii (tzv. kompenzační zvýšení produkce Apo H, zvláště při nedostatku Apo C-II), která byla zachycena ve stadiu kompenzace poruchy. Nízká koncentrace (pod 50 % referenční hodnoty) Apo H při vyšší koncentraci triacylglycerolů může odhalit vrozený (primární) deficit tvorby Apo H (heterozygot). Vysoké hodnoty Apo H a vysoká koncentrace triacylglycerolů signalizuje dekompenzaci poruchy metabolismu lipoproteinů u hyperlipoproteinémií IV a IIb, nebo poukazuje na jejich špatnou léčbu.

Protože Apo H funguje v organismu jako ko-

Tab. 1

Koncentrace Apo H v séru pacientů s hyperlipoproteinémií

Typ poruchy (WHO)	Počet	Střední hodnota (g/l)	Směrodatná odchylka (g/l)
IIa	28	0,275	0,030
IIb	35	0,310	0,040
III	12	0,384	0,134
IV	41	0,330	0,050
V	16	0,480	0,110
zdraví jedinci	105	0,210	0,045

faktor, podobně jako Apo C-II, při aktivaci lipoproteinové lipázy, předpokládá se u obou stejná distribuce mezi jednotlivými lipoproteinovými třídami. Ve frakci lipoproteinů o nízké hustotě (LDL) Apo H schází, HDL (frakce lipoproteinů o vysoké hustotě) je pak důležitým rezervoárem těchto funkčních apolipoproteinů. To nasvědčuje tomu, že chylomikra získávají Apo H v cirkulaci — stejně jako to bylo zjištěno u Apo C. Předpokládáme, že by se pak u hyperlipoproteinémií typu III a V (kde ve stadiu dekompenzace poruchy jsou prokázány nejvyšší hladiny Apo H) poměr jeho koncentrace v supernatantu a infranatantu (při odělování VLDL) dal použít k upřesnění těchto typů, podobně jako bylo prokázáno u Apo C.

Jak je vidět, klinických závěrů není zatím mnoho. Důležité bude také věnovat se klinické interpretaci nízkých koncentrací Apo H, které jsme naměřili u řady hepatopatií, především u jaterních cirhóz, kde byly zjištěny hodnoty v rozmezí 0,07 g/l až 0,19 g/l u většiny pacientů. Jako místo syntézy Apo H lze totiž předpokládat játra. Sledování Apo H by tak snadno mohlo přinést některé další příspěvky v diferenciální diagnostice jaterních chorob.

Závěrem lze říci, že se jedná o bílkovinu, která má důležité postavení v systému metabolismu lipidů a lipoproteinů a jejíž sledování má i klinický význam.

Souhrn

Autoři stručně shrnují historii objevu bílkoviny a zájem o ni jako o jeden z apolipoproteinů. Jsou uvedeny stručně získané hodnoty u jednotlivých typů hyperlipoproteinémií a jsou uvedeny také některé klinické závěry vyplývající ze stanovení apolipoproteinu H.

Literatura

- SCHULTZE, H. E. - HEIDE, K. - HAUPT, H.: Über ein bisher unbekanntes niedermolekulares β_2 -globulin des Humanserums. *Naturwissenschaften*, 23, 1961, s. 719—724.
- CLEVE, H.: Genetic studies on the deficiency of beta-2-glycoprotein I of human serum. *Humangenetik*, 5, 1968, s. 293—304.

3. KOPPE, A. L. - WALTER, H. - CHOPRA, V. P. - BAJATZADEH, N.: Investigations on the genetics and population genetics of the beta-2-glycoprotein I polymorphism. *Humangenetik*, 9, 1970, s. 164—171.
 4. BURSTEIN, M. - LEGMAN, P.: Precipitation of triglyceride-rich lipoproteins by synthetic anionic detergents. Role of beta-2-glycoprotein I. In: *Protides of Biological Fluids*, Peeters, H. (ed.), s. 407—411, Londýn, Pergamon Press 1978.
 5. POLZ, E. - KOSTNER, G. M. - HOLASEK, A.: Studies on the protein composition of human very low density lipoproteins: Demonstration of the beta-2-glycoprotein I. *Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem.*, 360, 1979, s. 1061—1067.
 6. NAKAYA, Y. - SCHAEFER, E. J. - BREWER, H. B.: Activation of human post heparin lipase by apolipoprotein H (beta-2-glycoprotein I) *Biochem. biophys. Res. Commun.*, 95, 1980, s. 1168—1172.
 7. VOTRUBA, T. - CHOLUJ, B. - KLEŠTINCOVÁ, J. - HRUDKOVÁ, M.: Stanovení apolipoproteinu H metodou laserové nefelometrie. *Biochem. clin. Bohemoslov.*, 13, 1984, č. 4, s. 353—360.
- Klíčová slova: Apolipoprotein H; Stanovení bílkoviny; Klinické závěry.