



【科研新进展】(520) 动物科技学院“肌肉生物学与生猪遗传改良创新团队”利用多种动物模型发现新的肝损伤易感基因

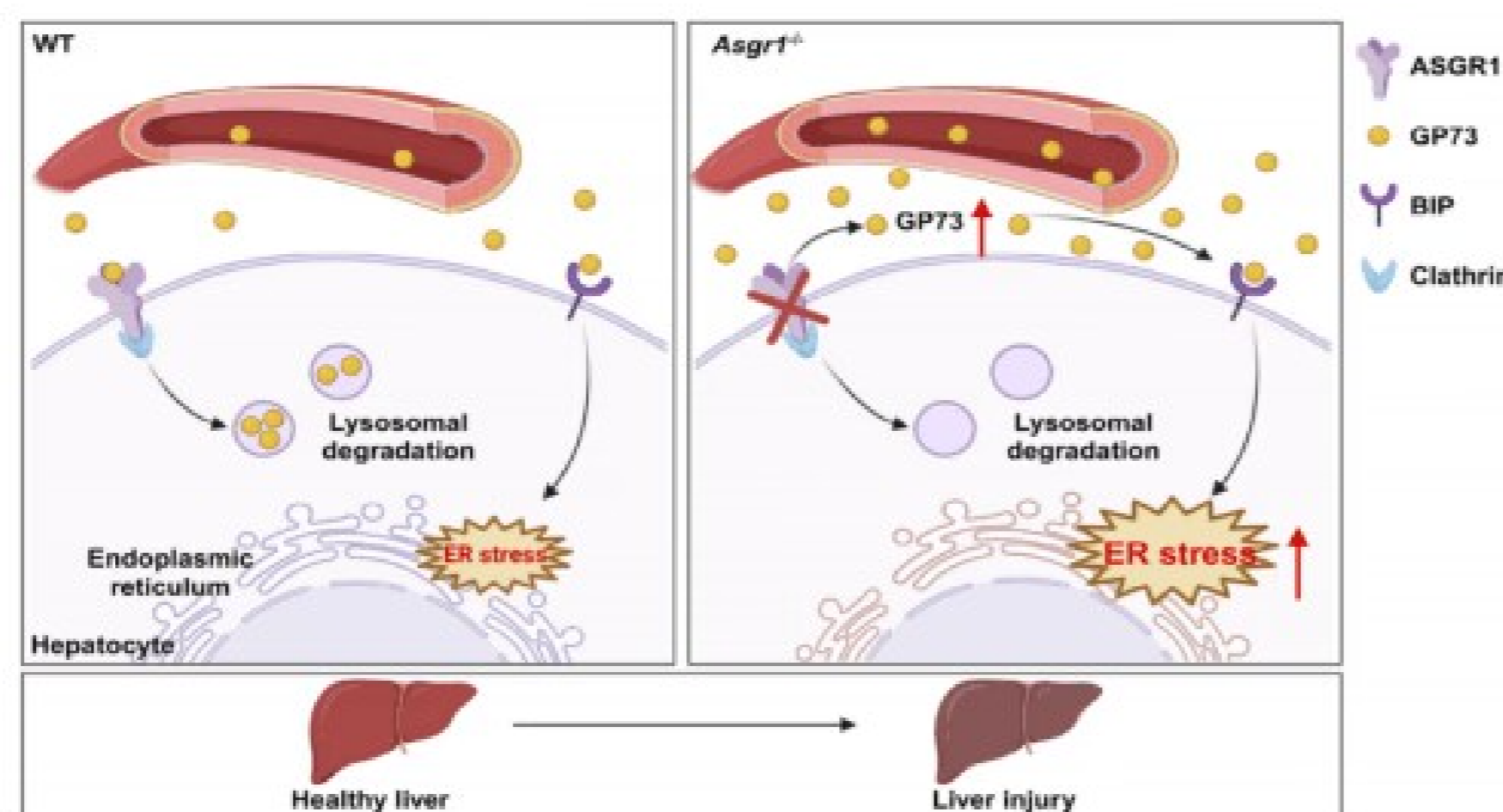
来源: 动物科技学院 作者: 翟园园 冷祥恺 发布日期: 2024-03-13 浏览次数: 437

近日, 动物科技学院“肌肉生物学与生猪遗传改良创新团队”

吴江维教授联合多家单位在 Nature Communications 期刊发表题为“Deficiency of ASGR1 promotes liver injury by increasing GP73-mediated hepatic endoplasmic reticulum stress”的研究论文。首次鉴定 ASGR1 为肝损伤的易感基因, 揭示“肝脏ASGR1-血液GP73-肝脏内质网应激-肝脏损伤”的分子机制, 明确利用中和抗体靶向GP73是缓解ASGR1缺失诱导肝损伤的有效治疗策略, 为挖掘猪除畜牧学肉用价值外的医用潜能提供基础, 为肝损伤的治疗提供潜在靶点。我校博士研究生张哲、冷祥恺和翟园园为本文共同第一作者。我校吴江维教授、空军军医大学西京医院陶开山教授和西安交通大学第一附属医院张晓明教授为本文共同通讯作者。

猪与人的心脏和心血管系统在生理、解剖和功能上高度相似, 吴江维教授课题组长期致力于开发小型猪作为疾病模型与器官移植供体的研究。去唾液酸糖蛋白受体亚基1 (ASGR1) 是一种肝细胞膜表面表达的凝集素受体, 大规模GWAS分析发现其变异与人冠状动脉疾病风险呈负相关 (N Engl J Med, 2016)。基于此, 课题组成功构建了 ASGR1 敲除猪模型, 首次重现ASGR1 突变人群心血管疾病低风险的特征, 明确了ASGR1基因缺失与冠状动脉疾病风险降低存在因果关系 (PLOS Genetics, 2021)。在此项研究中意外发现ASGR1缺失猪的肝损伤指标水平显著升高, 表明该基因缺失可导致肝损伤。以上结果提示尽管 ASGR1 基因变异具有保护冠状动脉疾病发生的优势, 但存在引发肝损伤的风险。

为进一步解析ASGR1缺失导致肝损伤的机制, 课题组在构建的ASGR1缺失猪及小鼠中使用APAP诱导急性药物性肝损伤模型和CCl4诱导毒素慢性肝损伤模型。研究发现ASGR1缺失加剧肝损伤, 而其过表达则可缓解肝损伤的程度, 明确ASGR1 为肝损伤的易感基因。研究人员对ASGR1缺失猪及小鼠和野生型对照进行肝脏转录组学测序, 发现 ASGR1缺失显著激活肝脏内质网应激。随后, 研究人员基于ASGR1可以结合血液去唾液酸糖蛋白并促进其内吞的特点, 通过IP-MS等研究手段, 筛选发现内质网应激的调节剂GP73是ASGR1的血液靶蛋白。进一步发现肝脏ASGR1缺失可导致血液GP73升高引起内质网应激和肝损伤, 而GP73中和抗体处理则可显著缓解ASGR1缺失小鼠的上述表型。此外, 体外共聚焦实验表明ASGR1以网格蛋白依赖的方式促进GP73的内吞, 并以溶酶体依赖的方式介导GP73的降解。明确了ASGR1缺失通过降低GP73的内吞和溶酶体降解提高血液GP73水平, 进而促进GP73与BIP结合, 激活肝脏内质网应激导致肝损伤的发生。该项研究表明ASGR1具有“一因多效”的功能, 其缺失可降低心血管疾病风险的同时又引起肝损伤的双刃剑效应, 为靶向ASGR1治疗疾病提供重要的参考依据。



ASGR1基因缺失导致肝损伤的分子机制模式图

该研究是“猪农医两用”领域的又一创新, 构建的ASGR1敲除猪模型为后续大动物疾病研究模型的创制提供理论指导, 也为心血管疾病和肝脏疾病的发病机制研究和相关药物筛选提供重要支撑。

该研究得到国家自然科学基金及陕西省创新能力支撑计划等项目资助。

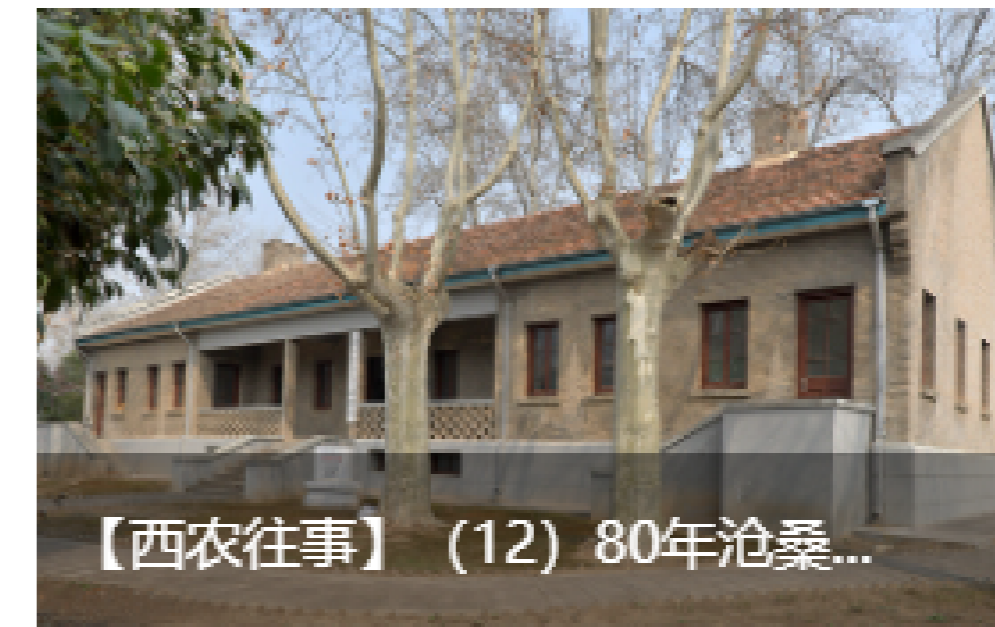
论文链接: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38459023/>

编辑: 王学锋

终审: 徐海

分享到:

图说



【西农往事】(12) 80年沧桑...

视频



【中国教育台】服务高水平科技自...



【陕西电视台】以规划引领 高质...

最新新闻

【乡村振兴 接续奋斗】(68) 学校各单位以实际行动助力乡村振兴

2024-05-28

研究揭示黄牛适应青藏高原的多基因协同效应奥秘

2024-05-28

【经管学院】获中国学位与研究生教育学会信息管理委员会2024年学术年会优秀案例

2024-05-28

【园艺学院】第六届全民饮茶日活动举办

2024-05-28



友情链接

人民网

新华网

光明网

中国教育新闻网

陕西日报

西部网

中国大学生在线



在线投稿



稿件排名