

作者: 宋保亮等 来源: 《循环》 发布时间: 2022/3/3 9:47:08

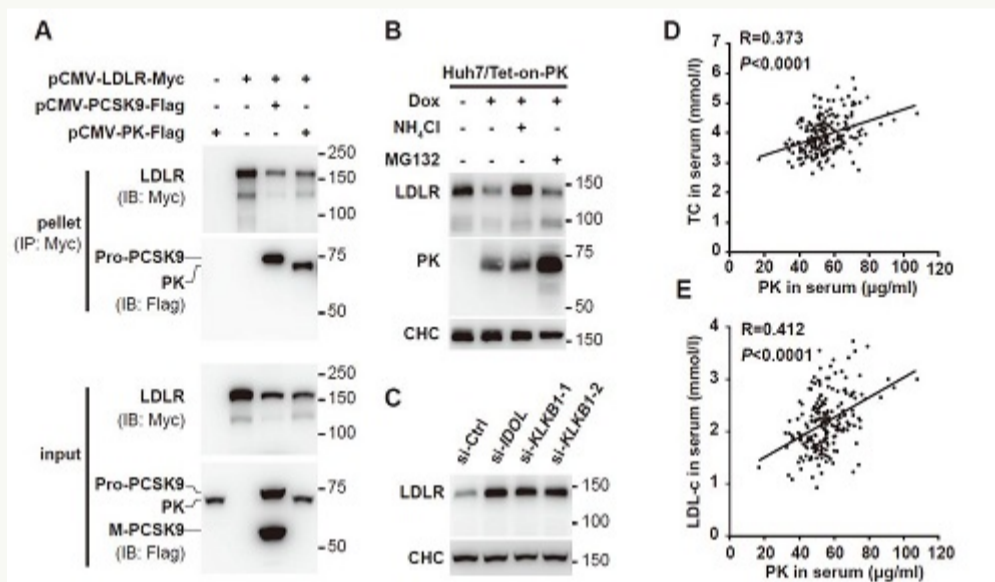
选择字号: 小 中 大

研究发现治疗和预防心血管疾病新靶点

心脑血管疾病是人类健康的头号威胁,其根本病因是动脉粥样硬化。血液中低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)水平过高显著加速动脉粥样硬化进展,降低血液中LDL-c含量是预防和治疗心脑血管疾病的重要手段。肝脏中低密度脂蛋白受体(LDLR)是清除血液中LDL-c的关键蛋白分子,是多个降脂药物的直接或间接靶点,如PCSK9抑制剂和他汀类药物均是通过升高肝脏LDLR水平来达到降低血液胆固醇的目的。

近日,武汉大学生命科学院罗婕副教授和宋保亮教授在《循环》(Circulation)(IF=30)杂志发表研究论文,发现凝血因子prekallikrein(PK, KLKB1基因编码)结合LDLR,促进LDLR溶酶体途径降解,抑制PK可以显著提高动物肝脏中LDLR蛋白水平,降低血液中LDL-c水平,减缓动脉粥样硬化进展。该成果为治疗和预防心脑血管疾病提供了新的靶点。

科研人员利用LDLR作为诱饵蛋白从去脂血清中捕获与LDLR相互作用的蛋白质,质谱鉴定出PK蛋白。免疫共沉淀实验证实PK同LDLR相互作用,同时PK过表达诱导LDLR通过溶酶体途径降解,抑制PK的表达显著升高细胞表面的LDLR蛋白水平。PK主要在肝脏表达然后分泌到血液循环系统。研究人员收集了一批志愿者的血液样品,发现PK蛋白同LDL-c呈现显著的正相关关系。这表明PK蛋白通过影响LDLR稳定性来调节血液胆固醇水平,很可能成为一个新的降血液胆固醇的靶点。



PK蛋白促进LDLR溶酶体途径降解。 罗婕供图

仓鼠血脂代谢与人类更相近。研究人员采用仓鼠作为血脂研究模型,发现PK缺失的仓鼠肝脏中LDLR蛋白水平显著升高,血液胆固醇水平极大程度降低。研究人员在PK缺失的LDLR杂合敲除的小鼠中,也同样检测到肝脏LDLR水平升高,血液胆固醇水平下降。这证明了PK确实可以在多种动物水平通过LDLR蛋白水平来调节血液胆固醇含量。

研究人员发现PK缺失的仓鼠接受PCSK9抗体治疗可以进一步升高肝脏LDLR蛋白水平,并降低血液胆固醇含量,表明抑制PCSK9和PK在降低血液胆固醇方面具有叠加效应。

总的来说,研究人员发现凝血因子PK可以结合LDLR,促进LDLR溶酶体途径降解。抑制PK可以稳定肝脏的LDLR达到降低血液胆固醇的目的,减少动脉粥样硬化斑块的形成。该研究发现PK有可能成为一个新的心脑血管疾病治疗靶点。

武汉大学高等研究院王金凯博士为论文第一作者,武汉大学罗婕副教授和宋保亮教授为论文共同通讯作者。该项工作得到了国家自然科学基金委、国家科技部和腾讯基金“科学探索奖”的资助。(来源:中国科学报 张晴丹)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056491>

版权声明:凡本网注明“来源:中国科学报、科学网、科学新闻杂志”的所有作品,网站转载,请在正文上方注明来源和作者,且不得对内容作实质性改动;微信公众号、头条号等新媒体平台,转载请联系授权。邮箱:shouquan@stimes.cn。

相关新闻

相关论文

- 1 研究发现治疗和预防心血管疾病新靶点
- 2 研究发现非酒精性脂肪肝新的潜在治疗靶点
- 3 研究发现桥本甲状腺炎致病新机制及潜在治疗靶点
- 4 妊娠糖尿病总体心血管疾病风险可能增加40%
- 5 妊娠糖尿病患者罹患心血管疾病风险增加40%
- 6 新技术为RNA治疗创造新靶点
- 7 发现血脂稳态调控新机制确证降脂药物新靶点
- 8 新发现为结直肠癌诊治提供新靶点和新药物

图片新闻



>>更多

一周新闻排行

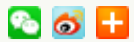
- 1 山大教授、环境科学家景传勇逝世,享年51岁
- 2 第73批中国博士后科学基金面上资助名单公示
- 3 “生命之源”从何而来?科学家研究揭示路径
- 4 56岁著名植物学家张大兵遭遇重大交通事故逝世
- 5 他,撤稿184篇,“勇夺”世界第一
- 6 青岛电影学院一学生拒领毕业作品三等奖
- 7 岳麓山实验室第一届理事会和学术委员会成立
- 8 FAST新发现!轨道周期最短脉冲星现身
- 9 基金委2学部召开国家杰青科学基金项目评审会
- 10 付巧妹获联合国教科文组织阿勒福赞奖

更多>>

编辑部推荐博文

- 科学网5月十佳博文榜单公布!你的上榜了吗?
- 还存在稳定的超高原子序数的元素吗?
- 毕业与未来的路
- Li-S电池正极商业化进程——碳材料还是非碳材料
- 肾上腺素的发现
- 荐刊 | 被Inspec收录的4本Hindawi工程类期刊

更多>>



[打印](#) 发E-mail给: [GO](#)

[关于我们](#) | [网站声明](#) | [服务条款](#) | [联系方式](#) | [举报](#) | 中国科学报社 京ICP备07017567号-12 京公网安备 11010802032783

Copyright © 2007-2023 中国科学报社 All Rights Reserved

地址: 北京市海淀区中关村南一条乙三号

电话: 010-62580783