



生化与细胞所研究发现血管性血友病因子功能调控的新机制

文章来源：上海生命科学研究院

发布时间：2011-03-11

【字号：小 中 大】

3月8日，著名杂志《血液》(*Blood*)在线发表了中科院上海生命科学研究院生化与细胞所丁建平研究组关于血管性血友病因子(von Willebrand factor, VWF)功能调控机制的最新研究成果，该研究成果得到同行审稿专家和杂志编辑的高度赞赏。

VWF是一种在正常凝血过程中发挥重要功能的多聚糖蛋白，其多聚化程度的精确调控对维持正常的生理作用十分重要。VWF多聚体过多会导致严重的微血管血栓出血综合症即血栓性血小板减少性紫癜(TTP)，而过少会引起遗传性出血性疾病即血管性血友病(VWD)。VWF多聚化程度由金属蛋白酶ADAMTS13调控，ADAMTS13能特异性酶切解旋后的VWF的A2结构域，从而防止血小板过多聚集。A2结构域上多个氨基酸的单点突变会增加VWF对ADAMTS13的敏感性，从而引起2A型血管性血友病。

丁建平研究组博士生周旻昀和董咸池等人通过对VWF A2结构域三维结构的研究，首次发现了VWF A2结构域中一个金属离子结合位点，并运用生物化学、分子生物学和生物物理学等方法证明该位点为钙离子结合位点。进一步分子动力学模拟和体外ADAMTS13酶切实验结果显示，钙离子的结合稳定了A2结构域，导致A2结构域的解旋和酶切位点的暴露需要更强的剪切力，从而保护A2结构域不被ADAMTS13过早酶切，精细调节VWF在血液中剪切压诱导下的酶解。

该项研究成果首次发现了VWF A2结构域中的一个钙离子结合位点，提出了人体通过血液中钙离子浓度精细调节ADAMTS13酶解VWF的新机制，为进一步研究VWF多聚化的调控机制以及血管性血友病的诊治提供了新思路。

该项研究中部分工作与中国科学院-马普学会计算生物学伙伴研究所Frauke研究组、复旦大学华山医院罗心平研究组和哈佛大学医学院Springer研究组合作完成。该课题得到了国家科技部、国家自然科学基金委、中国科学院和上海市科委的经费支持。

打印本页

关闭本页