



Science 子刊：治疗高血压肾病有望通过代谢干预来实现！

发布时间：2019-12-17 09:08:46 分享到：

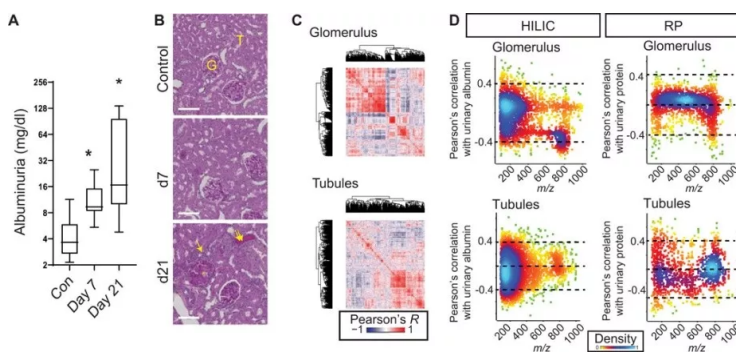
长期的高盐摄入会增加患高血压的风险，而高血压是一种常见的慢性病，通常认为它会损害肾脏的肾小球，导致尿蛋白增加，从而引起肾脏疾病。

为了研究肾脏疾病，科研人员使用了一个多组学策略，即整合并分析了代谢组学、磷蛋白组学和蛋白组学的数据，发现了代谢组控制的与生理功能相关的关键通路和机制，其成果发表在《Science Signaling》期刊上。



首先，研究者建立一个高血压和蛋白尿大鼠模型——the Dahl salt-sensitive (DSS)，高盐饮食对DSS大鼠的血压影响分为两个阶段，1.血压在第一周内开始升高；2.随着血压升高，伴有肾损伤。

将DSS大鼠从正常饮食(0.4%)改为高盐饮食(4%)7天和21天，对现取的肾小管和肾小球进行非靶向代谢组学分析 (untargeted metabolome analysis)。



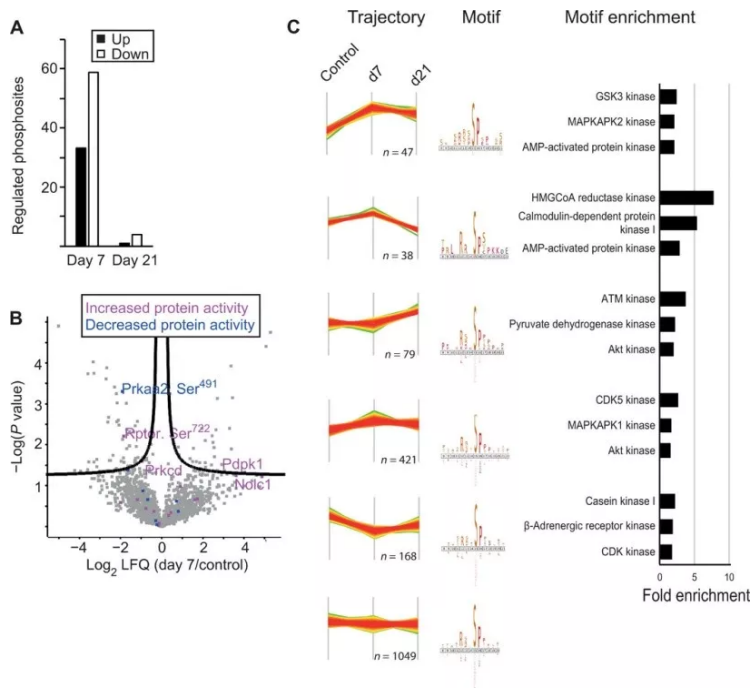
对盐敏感的大鼠进行组织特异性表型和非靶向代谢组学分析

结果显示，在诱发高血压时，蛋白尿增加，组织或肾小球在第7d未无损伤，而在21d，蛋白尿含量增多、大量组织损伤，同时影响皮质管状组织和肾小球。

之后对DSS大鼠的肾小球和肾小管进行靶向代谢分析 (Targeted metabolomic analysis)，发现第21天，三磷酸腺苷(ATP)/二磷酸腺苷(ADP)比值显著降低，氧化脂质5-羟基二十碳酸(5-hydroxyeicosatetraenoic acid, 5-HETE)、9-HETE和15-HETE在肾小球中增加，而在小管中不增加，表明肾小球的代谢功能出现障碍。而非肾小管。

代谢组学变化可能直接导致磷酸化蛋白依赖信号的改变，因此，对DSS大鼠进行基于MS的磷蛋白组学分析，尤其是肾小球。

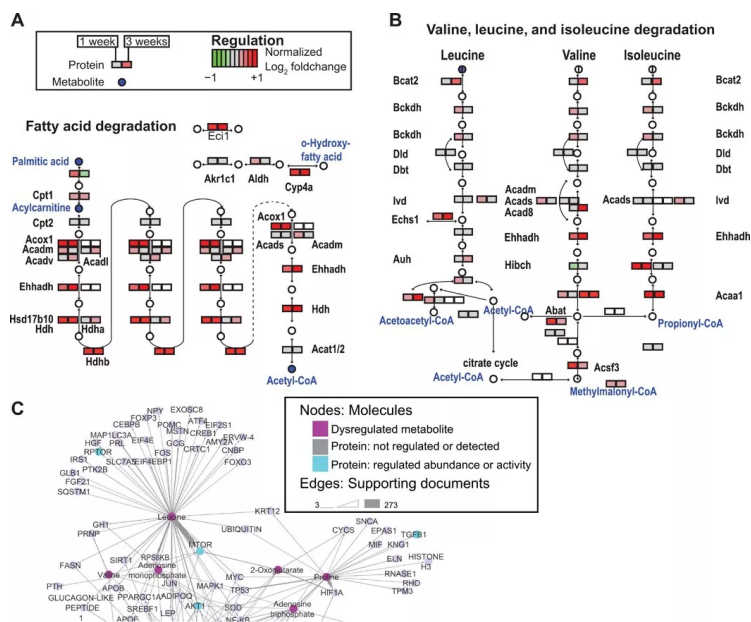




磷蛋白组学分析

通过定量分析大约3000个磷酸肽，发现有90个磷酸肽在第7天被调节，而只有5个磷酸肽在第21天被调节。同时，Prkaa2作为AMPK的催化亚基，它的抑制位点磷酸化减少，可以使AMPK激活，进而诱导RPTOR激活位点也发生磷酸化，最终激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1）。其中，AMPK指单磷酸腺苷活化蛋白激酶（adenosinemonophosphate-activated protein kinase）。简而言之，代谢信号通过mTOR和AMPK信号传递。

蛋白质组学分析揭示了参与支链氨基酸分解代谢的酶丰度增加，从而解释了代谢物丰度降低的原因。表明代谢过程中酶的改变是肾小球疾病的一个保守特征。



蛋白质组-代谢组整合分析

该研究旨在分析诱发高血压后1周、3周的肾小球和肾小管的变化，发现代谢损伤发生在肾小球，而肾小管的改变主要与氨基酸处理的改变有关。早期肾

小球是用于能量的消耗，具体涉及GTP、脂质分解和不同氨基酸种类的使用，这些导致AMPK信号和磷酸化依赖信号传递到细胞骨架，调节代谢产物蛋白的变化。通过多层组学提供了高血压肾损害的概况，指出代谢或饮食干预可能是预防和治疗肾小球疾病和高血压肾病的新选择！

来源：生物探索

联系我们 | 人才招聘

© 版权所有 中国实验动物学会 京ICP备14047746号 京公网安备11010502026480

地址：北京市朝阳区潘家园南里5号（100021） 电话：010 - 67776816 传真：010 - 67781534 E-mail: calas@cast.org.cn

技术支持：山东瘦课网教育科技股份有限公司

| 站长统计

