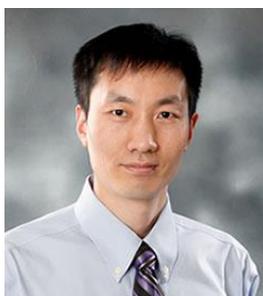


华人学者 Science 突破成果：抑制 LIMA1 可治疗高胆固醇血症

Breakthrough results of Chinese scholar science: inhibition of Lima 1 can treat hypercholesterolemia



宋保亮

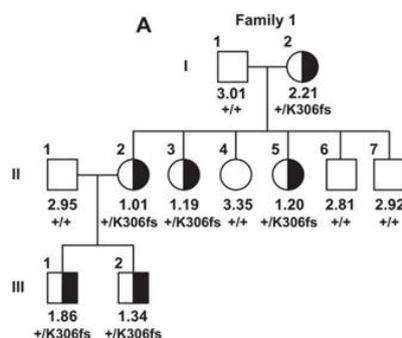


马依彤

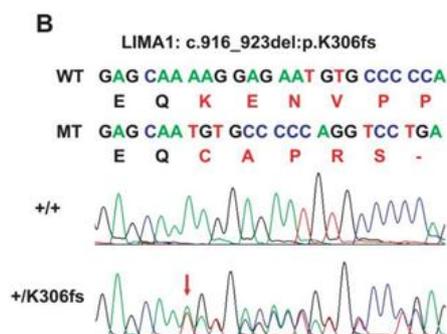
【Science 系列】：2018 年 6 月 7 日，由武汉大学宋保亮教授和新疆医科大学第一附属医院马依彤教授作为共同通讯作者，《科学》杂志发表了一项最新成果，表明抑制 LIMA1（LIM domain and actin binding 1; SREBP3）能降低胆固醇吸收，有助于治疗高胆固醇血症。低密度脂蛋白胆固醇（LDL - C）会在动脉中积聚，导致心脏病和中风。因此，了解导致 LDL - C 积累的原因对于防治疾病非常重要。先前研究表明，LDL-C 水平受遗传和饮食双重控制，了解人体 LDL-C 水平的遗传调控机制是疾病诊治和医药研发的先决条件，而目前只有少数影响 LDL-C 的基因被鉴定出来。

这项研究中，宋保亮课题组与马依彤团队合作，重点分析了一个家族性低 LDL-C 的哈萨克族人家系，并成功分离出一种特殊的基因突变——即 LIMA1 基因突变。

随后，该小组对 509 名来自中国哈萨克族的人（他们血液中的 LDL-C 含量很低）进行了基因检测。数据分析显示，血液中 LDL - C 水平低的个体也携带相同的基因突变，而没有携带该突变的人则具有正常的 LDL-C 水平。仔细观察发现，这种基因突变导致了一种叫做 LIMA 1 的蛋白质的产生。研究人员推测，这种蛋白质是 LDL-C 的调节器。

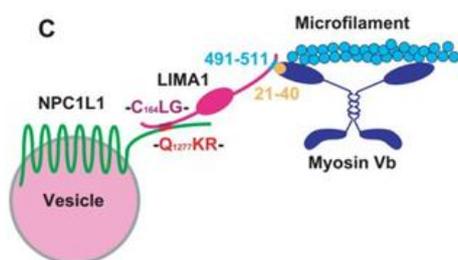


一个低胆固醇的哈萨克族家系图



从低胆固醇的人中发现 LIMA1 基因变异

为了进一步了解 LIMA1，研究人员对小鼠进行了研究，发现这种蛋白质似乎在小肠中表达，并通过与 NPC1L1 蛋白（该通路也由宋保亮团队前期工作系统揭示）互动将后者锚定到肌球蛋白 Myosin Vb 上，从而调控小肠胆固醇的吸收。



LIMA1 蛋白通过结合 NPC1L1 和 Myosin Vb 调控小肠胆固醇吸收

总结来说，这项研究为降胆固醇提供了新的药物研发靶点，同时还有助于理解为什么哈萨克族人虽然消耗较多牛羊肉，但心脑血管疾病患病率低于汉族人群。

武汉大学宋保亮

新疆医科大学第一附属医院 马依彤

2018年6月7日

DOI: 10.1126/science.aao6575



A high concentration of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) is a major risk factor for cardiovascular disease. Although LDL-C levels vary among humans and are heritable, the genetic factors affecting LDL-C are not fully characterized. We identified a rare frameshift variant in the LIMA1 (also known as EPLIN or SREBP3) gene from a Chinese family of Kazakh ethnicity with inherited low LDL-C and reduced cholesterol absorption. In a mouse model, LIMA1 was mainly

expressed in the small intestine and localized on the brush border membrane. LIMA1 bridged NPC1L1, an essential protein for cholesterol absorption, to a transportation complex containing myosin Vb and facilitated cholesterol uptake. Similar to the human phenotype, *Lima1*-deficient mice displayed reduced cholesterol absorption and were resistant to diet-induced hypercholesterolemia. Through our study of both mice and humans, we identify LIMA1 as a key protein regulating intestinal cholesterol absorption.