

选择素蛋白糖基修饰及其与慢性炎症疾病研究进展

黄 达^{1*}, 潘兴寿¹, 梁 焯^{1#}, 李近都², 李天资¹

¹右江民族范附属医院心血管内科, 广西 百色

²广西医科大学附属肿瘤医院肝胆胰脾外科, 广西 南宁

收稿日期: 2023年7月21日; 录用日期: 2023年8月14日; 发布日期: 2023年8月21日

摘 要

选择素蛋白是普遍存在于真核生物中的一类非免疫来源的糖蛋白, 具有凝集细胞、特异性糖基识别与结合等化学特性, 主要参与白细胞与血管内皮细胞之间的识别与粘着, 在促进有丝分裂、细胞连接与粘附、肿瘤、免疫调节和病毒感染等方面发挥重要作用。近年来, 选择凝蛋白质修饰在高血压, 动脉粥样硬化, 心肌梗死, 凝血障碍和糖尿病等中的研究取得许多新进展, 现综述如下。

关键词

选择素蛋白, 糖基化修饰, 细胞粘附, 炎症疾病

Progress in Protein Modification of Selectin and Its Relationship with Chronic Inflammatory Diseases

Da Huang^{1*}, Xingshou Pan¹, Ye Liang^{1#}, Jindu Li², Tianzi Li¹

¹Department of Cardiovascular, The Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

²Department of Hepatobiliary, Pancreatic and Splenic Surgery, Cancer Hospital Affiliated to Guangxi Medical University Hospital, Nanning Guangxi

Received: Jul. 21st, 2023; accepted: Aug. 14th, 2023; published: Aug. 21st, 2023

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 黄达, 潘兴寿, 梁焯, 李近都, 李天资. 选择素蛋白糖基修饰及其与慢性炎症疾病研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(8): 13280-13288. DOI: 10.12677/acm.2023.1381856

Abstract

Selectin protein is a kind of non-immune glycoproteins, which exists in eukaryotes. It has many chemical properties, such as agglutinating cells, specific recognition and binding of glycosyl groups, etc., it is mainly involved in the recognition and adhesion between white blood cells and Endothelium cells, and plays an important role in the promotion of mitosis, cell connection and adhesion, tumor, immune regulation and viral infection. In recent years, many new advances have been made in the study of selective coagulation protein modification in hypertension, arteriosclerosis, myocardial infarction, coagulation disorders, and diabetes mellitus. The summary is as follows.

Keywords

Selectin Protein, Glycosylation Modification, Cell Adhesion, Inflammatory Disease

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

蛋白质修饰(Protein modification)是指蛋白质通过引入或除去某些化学基团, 改变其主链结构或侧链基团, 从而改变蛋白质的共价结构, 影响蛋白质活性。是十分常见的生物进化现象, 可极大地增加蛋白质的结构和功能的多样性, 影响细胞的信号传导、分化、迁移等活动[1]。蛋白质修饰主要通过两种途径改变蛋白质的性质及其生物学特性, 一是编码基因突变, 使蛋白质的氨基酸主链序列结构变异。二是在酶作用下发生的蛋白质甲基化、乙酰化、磷酸化、腺苷酸化、泛素化和糖基化等化学修饰, 使蛋白质的氨基酸侧链结构变异。深入了解选择素特异性修饰, 对揭示慢性炎症疾病的机制有重要意义[2]。选择素(selectin)又称选择蛋白、选择凝集素等, 选择素最初被称为外源凝集素细胞粘附分子家族(lectin cell adhesion molecule family, LEC-CAM family), Selectin 一词是由 select 和 lectin 合并而来, 中译为选择素, 凝集素或选择凝集素, 是细胞粘附分子(cell adhesion molecule, CAM)中的重要成员之一, 属于异亲型结合、Ca²⁺依赖的细胞粘着分子, 是普遍存在于真核生物中的一类非免疫来源的糖蛋白, 具有凝集细胞、特异性糖基识别与结合等化学特性, 主要参与白细胞与血管内皮细胞之间的识别与粘着, 在促进有丝分裂、细胞连接与粘附、肿瘤、免疫调节和病毒感染等方面发挥重要作用[3]。近年来, 选择凝蛋白质修饰在高血压, 动脉粥样硬化, 心肌梗死, 凝血障碍和糖尿病等中的研究取得许多新进展[4], 现综述如下。

2. 选择素蛋白的表达、结构域和糖基化修饰

2.1. 选择素在不同组织中的表达水平

选择素基因位于 1 号染色体长臂 2 区 4 号 2 带(1q24.2), chr1:169588849-169734079。选择素基因编码选择素家族糖蛋白, 选择素家族有 P 选择素、E 选择素和 L 选择素等三个成员, 三者构成选择素细胞粘附受体家族, 其中 P、E、L 分别表示最初分离获得这三个选择素的血小板(platelet)、内皮细胞(endothelial cell)和白细胞(leucocyte) [5]。生物项目 PRJEB4337 中的 HPA RNA-seq 项目组于 2018 年对 95 例人体正常

组织, 27 种不同组织样本进行 P 选择素、E 选择素和 L 选择素三者 RNA-seq, 以确定选择素基因蛋白质编码的组织特异性, 检测资料表明选择素蛋白在体内分布较为广泛, 不同组织中其相对表达水平略有不同, P 选择素在膀胱组织中的表达最高, L 选择素在淋巴结组织中的表达最高, 而 E 选择素在脾组织中的表达最高, 见表 1。提示在不同的组织中选择素所承载的功能略有所不同[6]。

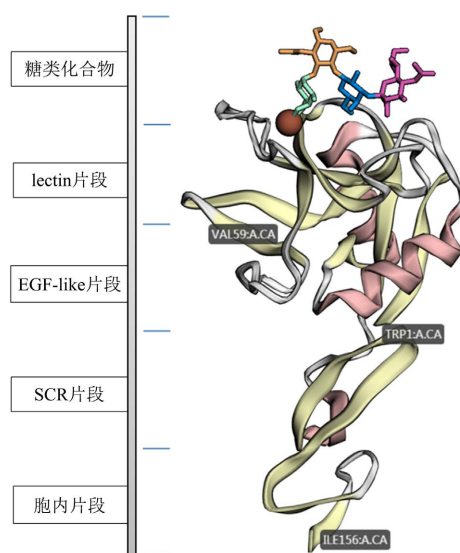
Table 1. Comparison of relative expression of selectin family in different tissues

表 1. 选择素家族在不同组织中的相对表达量比较

序号	组织	P 选择素	L 选择素	E 选择素
1	膀胱	9.255 ± 2.432	23.318 ± 8.214	15.471 ± 12.224
2	阑尾	7.203 ± 1.906	74.884 ± 12.459	8.717 ± 6.839
3	肺	6.973 ± 2.310	6.733 ± 2.404	1.038 ± 0.654
4	胆囊	5.954 ± 0.292	16.106 ± 7.144	7.374 ± 3.635
5	淋巴结	3.492 ± 0.695	119.536 ± 37.888	1.728 ± 1.324
6	唾液腺	3.383 ± 0.992	1.466 ± 0.594	16.354 ± 11.423
7	子宫内膜	3.234 ± 0.750	1.115 ± 0.059	4.231 ± 5.793
8	脂肪	3.065 ± 0.085	0.719 ± 0.178	1.648 ± 2.306
9	食道	2.582 ± 0.481	3.061 ± 1.712	2.363 ± 1.164
10	心	2.549 ± 2.416	1.193 ± 0.440	0.664 ± 0.719
11	十二指肠	2.218 ± 0.650	1.518 ± 0.138	0.416 ± 0.033
12	前列腺	1.928 ± 0.757	4.367 ± 0.924	1.042 ± 0.616
13	肾	1.821 ± 0.426	1.018 ± 0.216	1.018 ± 0.216
14	皮肤	1.596 ± 0.610	0	2.587 ± 0.615
15	肾上腺	1.469 ± 0.284	1.285 ± 0.817	0
16	结肠	1.321 ± 0.632	2.800 ± 1.904	0.351 ± 0.266
17	甲状腺	1.104 ± 0.405	1.376 ± 0.223	1.974 ± 1.421
18	小肠	0.955 ± 0.394	3.021 ± 0.670	0.110 ± 0.118
19	骨髓	0.806 ± 0.673	55.835 ± 23.033	0.194 ± 0.256
20	胃	0.805 ± 0.111	3.097 ± 2.554	0.137 ± 0.044
21	肝	0.713 ± 0.026	2.889 ± 1.343	3.166 ± 2.888
22	卵巢	0.573 ± 0.203	0	0
23	胰腺	0.512 ± 0.020	0	0.146 ± 0.038
24	胎盘	0.458 ± 0.192	0.915 ± 0.452	0.312 ± 0.317
25	脾	0.439 ± 0.081	86.974 ± 22.012	86.974 ± 22.012
26	睾丸	0.425 ± 0.129	0.966 ± 0.769	0.317 ± 0.104
27	脑	0	5.222 ± 4.508	0.376 ± 0.362

2.2. 选择素蛋白及其结构域

选择素家族三个成员均为 I 型穿膜糖蛋白分子结构, 其分子质量在 90~140 Kda 之间, 三个成员均有较高的同源性, 其蛋白质的一级、二级和三级结构类似, 按肽链顺序及其在细胞中的位置不同依次为胞膜外区、穿膜区和胞浆区等三个区域片段, 见图 1 [7]。按肽链所执行的蛋白质功能不同分为: 凝集素(lectin)结构域, 含有约 117~120 个氨基酸残基, 是阴性多糖结合位点, 参与细胞外基质组织、内吞作用、补体激活、病原体识别和细胞间相互作用等功能; 表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)结构域, 含有约 34~40 个氨基酸残基, 其与表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)的高亲和力结合, 可与 EGFR 结合, 激发受体内在的酪氨酸激酶的活性, 从而启动了信号传导级联而导致多种生物化学变化; 短重复序列(short consensus repeat, SCR)结构域, 含有约 62 个氨基酸残基, 可与 2~9 个补体调节蛋白结合, 其与补体调节蛋白样结合以后, 可介导免疫应答和炎症反应[8]。P 选择素蛋白是一种钙依赖性受体, 贮存于血小板的 α 颗粒及内皮细胞的 Weibel-Palade 小体, 在血小板活化和脱颗粒过程中重新分布到质膜, 介导内皮细胞和血小板活化并募集到炎症部位, 可与中性粒细胞和单核细胞上唾液酸化的路易斯血型碳水化合物抗原结合发挥生物学作用。E 选择素存在小泡、网格蛋白包被的凹陷和细胞质的核周区等多种细胞成分之中都有存在, 但主要存在于活化的血管内皮细胞表面, 血管内皮细胞释放的白细胞介素 1、肿瘤坏死因子等可激活 E 选择素的表达, 并对动脉粥样硬化有促进作用。E 选择素蛋白具有多种功能, 包括寡糖结合活性、磷脂酶结合活性和唾液酸结合活性。参与磷脂酶 C 活性的激活; 通过质膜细胞粘附分子的异嗜性细胞-细胞粘附; 以及白细胞束缚或滚动等过程[9]。L 选择素蛋白在内皮细胞与白细胞结合, 是细胞得以滚动与粘附的驱动关键性蛋白质, 可对促靶细胞迁移到次级淋巴器官和炎症部位, 使钙离子结合活性、寡糖结合活性和蛋白酶结合活性增强有关。其通过质膜细胞粘附分子和白细胞束缚或滚动参与钙依赖性细胞-细胞粘附。研究发现 L 选择素基因突变以剪接转录变体等与阿尔茨海默病、免疫球蛋白 A 肾病、克罗恩病、溃疡性结肠炎和红斑性狼疮等多种疾病的发生发展有关[10]。



注: 1、lectin: 凝集素; 2、EGF-like: 表皮生长因子样(epidermal growth factor like); 3、SCR: 较短共同重复序列(short consensus repeat), 亦被称为补体调节/结合蛋白样重复序列(complement regulatory protein-like repeat or complement binding protein-like repeat); 4、TRP1: 第 1 个氨基酸残基, 色氨酸; 5、VAL59: 第 59 个氨基酸残基, 缬氨酸; 6、ILE156: 第 156 个氨基酸残基, 异亮氨酸。

Figure 1. Structural diagram of selectin protein [7]

图 1. 选择素蛋白结构图[7]

2.3. 选择素的糖基化修饰

蛋白质的糖基化修饰(Glycosylation modification of proteins)是蛋白质在糖基转移酶的控制下,将糖链中的单糖分子与蛋白质氨基酸侧链的活性基团通过糖苷键使糖链共价连接到蛋白质上,反应发生于内质网和高尔基体[11]。选择素蛋白糖基化修饰是翻译后修饰,其可改变选择素蛋白质的空间构象、活性、运输和定位,在信号转导、分子识别和免疫等过程中发挥重要作用。糖基化修饰使选择素蛋白在生理、生化反应、分子识别、细胞通信和信号转导等生物过程中发挥作用,维持机体正常运行,因此糖基化结合位点、糖链类型识别和结合等的变化对选择素蛋白功能影响。选择素蛋白具有糖基结合专一性,但糖链的生物合成没有模板可以遵循,在同一个糖基化位点上可连有不同的糖链,造成糖蛋白结构的不均一性,与一些疾病的发生和发展有关系[12]。细胞中的糖链是由葡萄糖(Glc)、半乳糖(Gal)、甘露糖(Man)、木糖(Xyl)、岩藻糖(Fuc)、N-乙酰氨基葡萄糖(GlcNAc)、N-乙酰半乳糖胺(GalNAc)、葡萄糖醛酸(GlcA)、艾杜糖醛酸(IDOA)、唾液酸(SA)等数 10 种单糖或糖衍生物连接而成的链状物质,人体细胞内约有数百种糖链。根据选择素蛋白糖基化发生在侧链上的基团不同分为 N 糖基化修饰、O 糖基化修饰、C 糖基化修饰以及 GPI 锚定修饰等[13]。

选择素蛋白识别并结合的糖配体为 N-乙酰-D-半乳糖胺(N-Acetyl-D-Galactosamine)、 α -L-岩藻糖(Alpha-l-fucose)、N-乙酰葡萄糖胺(N-Acetyl-D-Glucosamine)、 β -D-半乳糖(Beta-D-Galactose)、 β 甲基-n-乙酰-D-葡萄糖胺(Beta-methyl-n-acetyl-d-glucosamine)、O-唾液酸(O-Sialic Acid)、 α -D-甘露糖(Alpha-D-Mannose)和 β -D-甘露糖(Beta-D-Mannose)等[14],不同选择素识别结合的糖基和连接位点数见表 2。

Table 2. Comparison of the number of glycogroups and linker sites linked by the selectin family

表 2. 选择素家族连接的糖基和连接位点数比较

糖基	P 选择素	L 选择素	E 选择素
N-乙酰-D-半乳糖胺(N-Acetyl-D-Galactosamine)	2	3	7
α -L-岩藻糖(Alpha-L-fucose)	3		
N-乙酰葡萄糖胺(N-Acetyl-D-Glucosamine)	2		
β 甲基-n-乙酰-D-葡萄糖胺(Beta-methyl-n-acetyl-d-glucosamine)	3		
β -D-半乳糖(Beta-D-Galactose)	4		
O-唾液酸(O-Sialic Acid)	3		
(4r)-2-甲基戊烷-2,4-二醇((4r)-2-methylpentane-2,4-diol)	7		
α -D-甘露糖(Alpha-D-Mannose)		2	
β -D-甘露糖(Beta-D-Mannose)		1	

3. 选择素基因突变及其与疾病

DNA 在生物群体中经常存在 \geq 两种不连续的变异型基因,这种情况叫做遗传多态性,其可来源于基因组中重复序列拷贝数的变异,也可来源于单拷贝序列的变异,以及双等位基因的转换或替换。按基因变异的序列特征和研究的先后不同,遗传多态性可分为 DNA 片段长度多态性(FLP)、DNA 重复序列多态性(RSP)和单核苷酸多态性(SNP)等[15]。选择素基因 DNA 单核苷酸多态性研究非常活跃,迄今已经发现 P 选择素 DNA 有 rs6130 G > A, T, rs6133 C > A, G, rs6136 T > C, G 等 16258 个多态性变异位点。

L 选择素 DNA 有 rs2229568 C > G、rs4987279 C > A、T、rs4987286 A > G 等 8722 个多态性变异位点。E 选择素 DNA 有 rs5355 G > A、rs5364 C > G、T、rs5365 G > A 等 5526 个多态性变异位点[16]。

3.1. P 选择素

P 选择素基因(SELP, ENST00000263686.11), 又称为 CD62; GRMP; PSEL; CD62P; GMP140; LECAM3; PADGEM。是编码选择素 P 糖蛋白的基因, 位于 chr1:169588849-169630124, 基因长度 41,276 bp, P 选择素蛋白质分子质量为 90~140 Kda。急性冠状动脉综合征(ACS)是指冠状动脉内不稳定的粥样斑块破裂或糜烂引起血栓形成所导致的冠脉管腔完全或不完全闭塞引起的心肌急性缺血或坏死导致的一系列综合征。为探讨 P 选择素基因 SNP 与急性冠状动脉综合征(ACS)的关系。Herrera-Maya 等选取 625 例 ACS 患者和 700 名健康对照组, 用 5'核酸外切酶 TaqMan 测定法 P 选择素基因 rs6131 C > T (G1057A Ser290Asn), rs6133 C > A (g1980T leu599Val)和 rs6136 T > C (A2331C Thr715Pro)三个位点 SNP 和血浆 P 选择素水平检测, 用逻辑回归方法进行关联评价。结果 ACS 患者 P 选择素基因 rs6131 和 rs6136 位点突变携带者高于对照组, SELP rs6131 和 SELP rs6136 基因位点突变携带者其血浆中 P 选择素水平显著高于野生型携带者。认为 SELP rs6131 和 SELP rs6136 基因位点突变与 ACS 的患病风险有关[17]。糖尿病(diabetes)是由遗传因素、免疫功能紊乱、微生物感染及其毒素、自由基毒素、精神因素等等各种致病因子作用于机体导致胰岛功能减退、胰岛素抵抗等而引发的糖、蛋白质、脂肪、水和电解质等一系列代谢紊乱综合征, 临床上以高血糖为主要特点, 为探讨 P 选择素基因 SNP 与糖尿病的关系, Kaur 等用 RFLP-PCR 技术检测观察糖尿病患者 P 选择素基因 rs6136 T > C, rs6127 C > G 和 rs6125 C > T 3 个位点 SNP 和血清可溶性 P 选择素水平, 与健康者比较。结果糖尿病患者和 rs6136 和 rs6127 和 rs6125 位点突变者 P 选择素水平 (ng/ml)高于对照组($P < 0.05$)。P 选择素水平与血管危险呈正相关关系。认为 P 选择素基因多态性与糖尿病患者的 P 选择素水平及血管危险性显著相关[18]。老年黄斑变性(AMD)是由于萎缩或新生血管事件而导致中央视野丧失其病因和发病机制复杂。为探讨 P 选择素基因 rs3917751 (G > A)位点中的 SNP 与老年黄斑变性(AMD)的关系, Mullins 等用选取 341 例 AMD 患者和 400 例健康者为对照组, 定量 PCR 检测 SELP rs3917751 位点, 免疫荧光检测脉络膜和视网膜中 P 选择素水平。结果 AMD 患者 SELP rs3917751 位点 A 型携带率高于对照组, A 型携带者脉络膜和视网膜中 P 选择素水平高于 G 型携带者, 认为 SELP 基因突变参与 AMD 的发生和发展[19]。

3.2. E 选择素

E 选择素基因(SELE, ENST00000333360.12), 又称为 selectin-e; E-selectin; CD62 antigen-like family member E; ELAM-1; endothelial adhesion molecule 1 等。位于 chr1:169722640-169734079, 基因长度 11,440 bp。E 选择素基因编码 E 选择素蛋白。动脉粥样硬化(AS)动脉内膜出现类脂质沉着, 复合糖类积聚, 继而纤维组织增生和钙沉着, 并有动脉中层的病变。主要累及大型及中型的肌弹力型动脉, 以主动脉、冠状动脉及脑动脉为多见, 可导致动脉管腔闭塞或管壁破裂出血等严重后果。为探讨 E 选择素基因 SNP 与 SA 的关系, Vargas 等用 Taq Man 技术对 287 例 SA 患者和 688 例健康对照进行 E 选择素基因 rs1805193 C > A, rs5361 T > A 和 rs5355 G > A 三个位点检测。结果表明, E 选择素基因 rs1805193、rs5361 和 rs5355 位点突变与 SA 风险增加相关($P < 0.05$) [20]。终末期肾病(End stage renal disease, ESRD)是因为各种病因引发的肾脏疾病发展到最后的阶段, 主要问题是患者因肾损害引起的蛋白尿, 低蛋白血症, 高脂血症, 水肿和氮血症等, 临床预后欠佳。为探讨 ESRD 患者 E 选择素基因 SNP、血清妊娠相关血浆蛋白 A(PAPPA)水平以及颈动脉粥样硬化的关系, Issac 等选取 40 例 ESRD 患者, 70 例受试者和 30 例健康者为对照组。用 Taq Man 技术检测 E 选择素 rs5355(C > T)位点碱基, 用电化学发光免疫分析法测定血清

PAPPA 水平, 用彩色 B 超检测颈部动脉。结果表明 ESRD 患者 E 选择素基因 rs5355 位点突变率高, 血清 PAPPA 水平高。E 选择素基因 rs5355 位点突变血清 PAPPA 水平高($P < 0.05$)。E 选择素基因 rs5355 位点突变型携带者的高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的平均水平较低($P < 0.05$)。认为 E 选择素基因 rs5355 位点突变携带者对 ESRD 的发生发展和预后直接影响[21]。

3.3. L 选择素

L 选择素基因(SELL, ENST00000650983.1), 又称为 CD62L; LAM1; LECAM1; LEU8; LNHR; LSEL; LYAM1; PLNHR; TQ1 和 L-selectin 等。chr1:169690665-169711702, 基因长度 21,038 bp。L 选择素基因编码 L 选择素蛋白, L 选择素蛋白是一种细胞表面粘附分子, 属于粘附/归巢受体家族。心血管疾病(CVD)包括冠心病、心力衰竭、异常心律、瓣膜性心脏病、心脏炎、主动脉瘤、外周动脉疾病、血栓栓塞性疾病和静脉血栓形成等, 主要为血管慢性疾病引起, 具有患病率高, 病死率高, 防控效果欠佳。为探讨 L 选择素基因 SNP 与不同民族居民心血管疾病(Cardiovascular disease, CVD)的关系。Berardi 等选取 2403 不同民族居民, 用 Taq Man 技术检测 L 选择素 rs1293 (A > G)、(T > A)和 rs4987361 (G > C)位点碱基, 用线性回归模型进行分析, 结果 rs1293 (A > G)突变携带者在所有民族的 CVD 发病都有显著性意义, 蛋白质水平变异中占有重要部分。为了评估潜在的额外关联, 将弹性网模型用于位于 L 选择素遗传区域的变体, rs3917768 (T > A)和 rs4987361 (G > C)与非洲裔美国人的 CVD 发病相关。为了研究 L 选择素基因变异与心血管疾病的关系, 选取 6317 例受试者。用超声检测颈部动脉内膜 - 中膜厚度, 发现 rs12938、rs3917768 和 rs4987361 突变携带者其颈动脉粥样硬化或颈动脉斑块携带率高。其冠状动脉钙化或冠状动脉疾病事件发生率高。其血清 L 选择素水平高。认为 L 选择素基因异与临床或亚临床心血管疾病相关[22]。为探讨 L 选择素基因 SNP 与 ACS 的关系, Sandoval-Pinto 等选取 342 例 ACS 患者和 273 例无缺血性心脏病史为对照组(CG)。用 PCR-RFLP 技术进行 L 选择素基因 SNP 基因 rs2205849 T > C 和 rs2229569 G > A 位点检测, Taq Man UPL 探针检测 mRNA 的表达, 酶联免疫吸附法测定血清可溶性 L 选择素水平。结果 ACS 组患者 L 选择素基因 rs2205849 和 rs2229569 位点突变率是 CG 组的 3.1 倍($P < 0.05$)。认为 rs2205849 和 rs2229569 等位突变对 ACS 的发展具有致病作用[23]。红斑狼疮(SLE)是一种全身性、慢性进行性、反复发作和缓解的自身免疫性疾病, 可累及多器官、多系统、多脏器的疾病, 有进展缓慢、损害广泛、疗效欠佳等特点。为探讨 L 选择素基因 SNP 与红斑狼疮(SLE)的关系, Russell 等选取 278 例 SLE 患者, 用 Taq Man 检测 L 选择素 rs12938 (A > G)位点, 血清可溶性 L 选择素和 IgG 抗磷脂自身抗体水平, 并与 230 名健康对照组比较。在 SLE 患者中 L 选择素和 IgG 抗磷脂自身抗体水平显著高于对照组($P < 0.05$), L 选择素 rs12938 位点突变率差异没有统计学意义($P > 0.05$)。认为 L 选择素 SNP 不太可能是 SLE 易感性的独立因素[24]。

4. 结论

综上所述, 选择素蛋白不论是在翻译还是在翻译后修饰, 对其蛋白质的功能都有重要变化, 并参与许多重要的病理生理过程, 选择素基因不同位点 SNP 及其翻译后修饰表型已被广泛为动脉粥样硬化、急性冠状动脉综合征、终末期肾病、老年黄斑变性和糖尿病等的遗传风险研究, 并在临床疾病诊断、治疗靶点等上取得许多重要成果[25]。

基金项目

广西自然科学基金(2019JJA140159); 百色市科学研究资助项目(百科 20211813); 广西卫健委课题(Z2014525)。

参考文献

- [1] Meng, F.W., Liang, Z.J., Zhao, K.H. and Luo, C. (2021) Drug Design Targeting Active Posttranslational Modification Protein Isoforms. *Medicinal Research Reviews*, **41**, 1701-1750. <https://doi.org/10.1002/med.21774>
- [2] Chung, C.H. and Yoo, H.M. (2022) Emerging Role of Protein Modification by UFM1 in Cancer. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **633**, 61-63. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.08.093>
- [3] Roberts, T.R., Harea, G.T., Zang, Y., et al. (2023) A Dual-Action Nitric Oxide-Releasing Slippery Surface for Extracorporeal Organ Support: Dynamic *in Vitro* Hemocompatibility Evaluation. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, **111**, 923-932. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.35202>
- [4] Agouti, I., Masson, E., Loundou, A., et al. (2023) Plasma Levels of E-Selectin Are Associated with Retinopathy in Sickle Cell Disease. *European Journal of Haematology*, **110**, 271-279. <https://doi.org/10.1111/ejh.13902>
- [5] Jiang, Y. and Shinohara, M.L. (2023) Microglia C-Lectin/Selectin' Neurons to Eat. *Immunity*, **56**, 227-229. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2023.01.020>
- [6] Zhong, M., Huang, J., Wu, Z., et al. (2022) Potential Roles of Selectins in Periodontal Diseases and Associated Systemic Diseases: Could They Be Targets for Immunotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 14280. <https://doi.org/10.3390/ijms232214280>
- [7] Watany, M.M., Abdou, S., Elkolaly, R., Elgharbawy, N. and Hodeib, H. (2022) Evaluation of Admission Levels of P, E and L Selectins as Predictors for Thrombosis in Hospitalized COVID-19 Patients. *Clinical and Experimental Medicine*, **22**, 567-575. <https://doi.org/10.1007/s10238-021-00787-9>
- [8] Talibova, G., Ozturk, Z., Parlak, M. and Kupesiz, A. (2022) Elevated Selenoprotein P Levels in Thalassemia Major Patients. *Archives of Medical Research*, **53**, 508-515. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2022.07.001>
- [9] Purdy, M., Obi, A., Myers, D. and Wakefield, T. (2022) P- and E-Selectin in Venous Thrombosis and Non-Venous Pathologies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **20**, 1056-1066. <https://doi.org/10.1111/jth.15689>
- [10] Ivetic, A., Hoskins Green, H.L. and Hart, S.J. (2019) L-Selectin: A Major Regulator of Leukocyte Adhesion, Migration and Signaling. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article 1068. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01068>
- [11] Saunders, M.J., Woods, R.J. and Yang, L. (2023) Simplifying the Detection and Monitoring of Protein Glycosylation during *in vitro* Glycoengineering. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 567. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-27634-z>
- [12] Schmelter, C., Brueck, A., Perumal, N., et al. (2023) Lectin-Based Affinity Enrichment and Characterization of N-Glycoproteins from Human Tear Film by Mass Spectrometry. *Molecules*, **28**, Article 648. <https://doi.org/10.3390/molecules28020648>
- [13] Nagae, M., Hirata, T., Tateno, H., et al. (2022) Discovery of a Lectin Domain That Regulates Enzyme Activity in Mouse N-Acetylglucosaminyltransferase-IVa (MGAT4A). *Communications Biology*, **5**, Article No. 695. <https://doi.org/10.1038/s42003-022-03661-w>
- [14] Hanisch, F.G. (2022) Recombinant Norovirus Capsid Protein VP1 (GII.4) Expressed in H5 Insect Cells Exhibits Post-Translational Modifications with Potential Impact on Lectin Activity and Vaccine Design. *Glycobiology*, **32**, 496-505. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwac017>
- [15] Takahashi, T., Fukagawa, M., Sakurai, T. and Hoshino, H. (2020) Non-Hybridization Single Nucleotide Polymorphism Detection and Genotyping Assay through Direct Discrimination of Single Base Mutation by Capillary Electrophoretic Separation of Single-Stranded DNA. *Journal of Separation Science*, **43**, 657-662. <https://doi.org/10.1002/jssc.201900897>
- [16] Shaheen, I., Khorshied, M., Abdel-Raouf, R., et al. (2020) L-Selectin P213S and Integrin α 2 C807T Genetic Polymorphisms in Pediatric Sickle Cell Disease Patients. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, **42**, e707-e711. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001839>
- [17] Herrera-Maya, G., Vargas-Alarcón, G., Pérez-Méndez, O., et al. (2020) The Ser290Asn and Thr715Pro Polymorphisms of the SELP Gene Are Associated with A Lower Risk of Developing Acute Coronary Syndrome and Low Soluble P-Selectin Levels in A Mexican Population. *Biomolecules*, **10**, Article 270. <https://doi.org/10.3390/biom10020270>
- [18] Kaur, R., Singh, J., Kapoor, R. and Kaur, M. (2019) Association of SELP Polymorphisms with Soluble P-Selectin Levels and Vascular Risk in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Case-Control Study. *Biochemical Genetics*, **57**, 73-97. <https://doi.org/10.1007/s10528-018-9881-6>
- [19] Mullins, R.F., Skeie, J.M., Folk, J.C., et al. (2011) Evaluation of Variants in the Selectin Genes in Age-Related Macular Degeneration. *BMC Medical Genetics*, **12**, Article No. 58. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-12-58>
- [20] Vargas-Alarcon, G., Perez-Mendez, O., Herrera-Maya, G., et al. (2019) The rs1805193, rs5361, and rs5355 Single Nucleotide Polymorphisms in the E-Selectin Gene (SEL-E) Are Associated with Subclinical Atherosclerosis: The Ge-

- netics of Atherosclerotic Disease (GEA) Mexican study. *Immunobiology*, **224**, 10-14.
<https://doi.org/10.1016/j.imbio.2018.11.003>
- [21] Issac, M.S., Afif, A., Gohar, N.A., *et al.* (2014) Association of E-Selectin Gene Polymorphism and Serum PAPP-A with Carotid Atherosclerosis in End-Stage Renal Disease. *Molecular Diagnosis & Therapy*, **18**, 243-252.
<https://doi.org/10.1007/s40291-013-0061-4>
- [22] Berardi, C., Larson, N.B., Decker, P.A., *et al.* (2015) Multi-Ethnic Analysis Reveals Soluble L-Selectin May Be Post-Transcriptionally Regulated by 3'UTR Polymorphism: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Human Genetics*, **134**, 393-403. <https://doi.org/10.1007/s00439-014-1527-0>
- [23] Sandoval-Pinto, E., Padilla-Gutiérrez, J.R., Hernández-Bello, J., *et al.* (2017) Influence of Haplotypes, Gene Expression and Soluble Levels of L-Selectin on the Risk of Acute Coronary Syndrome. *Gene*, **625**, 31-41.
<https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.05.005>
- [24] Russell, A.I., Cunninghame Graham, D.S., Chadha, S., *et al.* (2005) No Association between E- and L-Selectin Genes and SLE: Soluble L-Selectin Levels do Correlate with Genotype and a Subset in SLE. *Genes & Immunity*, **6**, 422-429.
<https://doi.org/10.1038/sj.gene.6364222>
- [25] Liang, Y., Zou, C.H., Li, J.D., *et al.* (2019) Research Progress of Medicinal Secondary Metabolites and Gene Cloning of *Dendrobium Officinale*. *Medicinal Plant*, **10**, 16-18, 23.