在科研“无人区”探索新路径——记武汉大学生命科学学院胆固醇与脂代谢研究团队

作者：任欢 来源：光明日报

本文原地址：https://www.iikx.com/news/topnews/11300.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

在科研“无人区”探索新路径
——记武汉大学生命科学学院胆固醇与脂
代谢研究团队。2020年9月11日，习近平总书记主持召开科学家座谈会并发表重要讲话强调，广大科技工作者要树立敢于创造的雄心壮志，敢于提出新理论、开辟新领域、探索新路径，在独创独有上下功夫。

在营养过剩的今天，心脑血管疾病已经成为威胁人类健康的“头号杀手”，而心脑血管疾病，又与血液中的低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）关联性最强。探究人体内LDL-C的控制水平，已成为全世界无数科研团队的奋斗目标。

而在武汉大学，就有这样一支科研团队。多年来，他们夙兴夜寐、执着追求，在胆固醇与脂代谢领域取得了一系列原创发现，他们的研究成果被收录到十多部英文教材或专著中。他们，就是由武汉大学生命科学学院院长、教授宋保亮领衔的胆固醇与脂代谢研究团队。

1 锁定关键性科学问题

日常生活中，你可能听到身边人发出过类似的抱怨：为什么我长期吃素，体检的时候却查出胆固醇偏高，肚子也越来越大？而一些生活随意、什么都吃的同事体检时各项指标却正常？

“胆固醇水平主要受两方面调控：日常饮食生活方式和遗传因素。长期摄入过量的胆固醇，导致LDL-C升高，容易引起心脑血管疾病。但是由于我们每个人的基因组内都有一些微小差异，使得不同个体之间胆固醇与脂代谢会有不同，甚至有巨大影响。”宋保亮举了这样一个例子：有一个人持续十年每日食用十几个鸡蛋，多年后心血管功能依旧正常；而另一个人也每天吃十几个鸡蛋，仅仅一年后却发展成动脉粥样硬化。为何会出现两个迥然相异的结局？揭开这些日常现象背后的科学规律，是胆固醇与脂代谢研究团队的一个重要探索方向。

破解这些难题，自然离不开大量的科研工作。“但对我们团队来说，由于承担的任务基本都在科研‘无人区’，鲜有现成的理论或者工具。这就要求团队成员思考别人没解决的问题，要学会‘大胆假设，小心求证’。”宋保亮说。

为此，团队大胆猜测，是否存在一种新的胆固醇调控基因？带着这样的疑问，团队与新疆医科大学马依彤教授合作，发现了一个家族性低胆固醇的哈萨克族家系，这个家族中的一些成员血脂明

显低于正常人，但他们却很健康。通过全基因组外显子测序和基因关联性分析，研究人员发现了一个新的胆固醇吸收调控基因——LIMA1。他们构建基因敲除小鼠，证明LIMA1基因缺失后，动物对饮食中的胆固醇吸收明显降低。

2018年6月，国际顶级期刊《科学》（Science）以研究长文形式发表了团队的这一研究成果。业内认为这一发现科学解释了人体内胆固醇吸收差异的原因，并且提示人们可以通过抑制LIMA1的功能，达到健康降脂的目的。

“虽然发现了LIMA1，但尽早搞清楚它与胆固醇之间的因果关系和作用机制，是团队接下来研究的内容。”团队成员、武汉大学生命科学学院教授刘勇说，为尽早使成果为降胆固醇提供新的药物研发靶点，团队已经开展了更深入的研究。

2 在独创独有上下苦功夫

2019年11月2日，首届科学探索奖颁奖典礼在北京举行，来自9大领域的50位青年科学家获奖，每位获奖者将连续5年、获得总计300万元资金，宋保亮位列其中。宋保亮获奖的原因是：肯定他在胆固醇吸收、合成、运输和共价修饰的机制与功能方面的前沿成果，鼓励他在胆固醇与脂代谢的基础与应用基础领域继续探索。

“探索”二字听着轻巧，却意味着要付出旁人想象不到的努力与汗水。“对团队来说，越是原创，越是未知。不要怕困难，要放心大胆往前闯。只要关乎人体健康的，就一定要做下去。”宋保亮说。

自2015年回国加入团队以来，武汉大学生命科学学院教授王琰始终坚持每天在实验室工作十几个小时，即使节假日也不例外。“这是团队每一位成员的常态。”王琰表示，“大家从来不叫苦，不叫累，醉心于理清基因和疾病之间的科学联系。大家总说，只要手头研究有一项成果能转化成为新一代降胆固醇药物，就意味着多年的心血没有白费。”

“大家每时每刻都在付出百倍千倍的努力，都在不断走出自己的舒适区。”宋保亮感慨地说，多年来，为破解人体内更多的奥秘，团队成员始终坚持做到“两个执着”，即无论是实验数据指标，还是课题完成指标，都执着于把数据做得更准确，都执着于把课题挖得更深入。

2020年3月20日，国际权威期刊《细胞研究》（Cell Research）发表王琰课题组的最新研究成果。该团队首次发现直接调节血液胆固醇水平的G蛋白偶联受体（GPCR）。GPCR具有良好的成药性，在所有已上市的药物中，有超过1/3都是靶向GPCR，这项研究为降胆固醇药物研发提供了新的重要靶点。

“宋保亮教授有一句口头禅：要成为一个有用的人，要成为一个有精神追求的人。加入团队以来，我看到他是工作最勤奋的，一直是实验室去得最早和走得最晚的一个人。在他身上，我看到了对科研的热爱和对事业的追求。”王琰说。

3 用原创性成果服务全民健康

流行病学研究发现，在物质生活日益丰富的今天，肥胖的母亲的后代不但常常肥胖，而且伴随有肿瘤和胆固醇与脂代谢疾病高发的现象，这一情况被称为胎源性疾病。

团队成员、武汉大学生命科学学院教授郑凌深入研究发现，母系肥胖对子代代谢性疾病的发生发展起到重要作用：肥胖母亲的子代在营养过剩的情况下，胆固醇与脂代谢疾病发病更严重。

“我们重点研究了不同人体组织间的交互作用，并鉴定、研究了部分分泌新因子。我们正探索以其作为药物靶点的可行性，有望为胆固醇与脂代谢相关疾病的治疗带来新曙光。”郑凌说。

“古之立大事者，不惟有超世之才，亦必有坚忍不拔之志。”多年来，为揭示更多代谢的奥秘，早日让研究成果服务全民健康，团队在研究方法和思路上不断创新。尽管过程艰难，但却不断取得突破：2015年发现细胞内胆固醇运输的新通路；2017年发现胆固醇可以共价修饰蛋白；2018年发现高血脂的“保护基因”；2019年发现新的“肥胖因子”……在胆固醇与脂代谢领域，一项项创新成果正在这支队伍手中不断产生。

2020年7月，团队又拟定了一项新的课题——脂代谢稳态调控与重编程。他们将重点研究包括胆固醇在内的脂代谢调控的分子机制，探索代谢物信号分子、代谢物运输转化、信号转导途径以及不同组织器官之间的通讯机制。同时，还会在整体水平研究脂代谢的生理病理功能，如应激引起代谢重编程，进而导致疾病的机制。

“目前临床上治疗糖尿病的一类药物，是通过抑制肾脏对原尿中葡萄糖的重吸收，使得葡萄糖通过尿液排出，这类药物有很好的疗效。但是目前降脂的药物，都是改变了脂质的分布，并没有使胆固醇离开人体。长期下去还是会有问题。在研究过程中，我们发现一个基因突变后，胆固醇向胆汁的外排大大增加。目前，我们正在发展治疗性抗体，以期达到促进胆固醇外排的效果。希望团队的研究能促进国产创新药尽早惠及广大患者，早日服务全民健康。”提及未来，宋保亮信心满满。

武汉大学生物化学系博士研究生王金凯：潜心原始创新 放飞青春梦想.

心血管疾病患者激动兴奋时，可能会突然感觉到心前区压榨性疼痛，胸闷，有濒死的感觉。这背后的原因是该患者患有冠状动脉粥样硬化病变，情绪激动容易血压骤变造成斑块破裂，激活凝血系统，迅速形成血栓，阻塞血管，导致心脏供血严重不足，产生非常严重的后果——急性心梗。

我在实验室主要从事预防和治疗动脉粥样硬化方面的基础研究，建立了一系列大规模基因筛选体系。我的导师宋保亮教授交给我一个新课题：能否找到一个特殊的基因，可以作为治疗心脑血管疾病的新靶点。

创新源自不懈的钻研。我通过多次数据对比，很快找到了一个基因，同宋老师研究分析后，我们一致认为该基因具备降低血脂的潜力，并且参与凝血系统，很可能是一个非常完美的治疗心血管疾病的靶点。

然而，正准备大展身手的我很快就被现实打败：我对于凝血系统的研究完全是门外汉，对相关的研究方法和动物模型更是没有任何经验。

挑战使人兴奋，困难给人压力。“我能行吗？”怀揣这样的疑惑，我询问了宋老师。他对我说，我们做研究，应该追求突破，追求完美，年轻的时候努力奋斗，干出一番事业来，到了老的时候才不会感叹这一辈子碌碌无为！我对此感触很深，也暗下决心，趁着现在年轻，有干劲，不如放手拼搏一把。

为此，我夜以继日，只争朝夕，查阅了大量相关文献建立系统理论知识，请教各领域专家拓宽视野，积极参加各类会议及培训，不断完善实验技巧。为了实验快速有序进展，实验室不仅提供了强有力的技术、设备支撑，还专门聘请了细胞培养员、动物饲养员和清洁员等一系列辅助人员。目前，我们已经证实抑制该基因可以显著降低血液胆固醇水平，抵抗动脉粥样硬化斑块发展，并且在我们建立的斑块破裂血栓模型中，抑制该基因有很好的抗凝效果，防止过大的血栓形成，阻塞血管。为了能更好进入临床研究，我们还设计了该基因的特异性抑制剂，也取得了非常不错的进展。

在宋老师全力支持下，我不断克服困难，与大家团结合作，取得一系列突破，对研究的课题也越来越有信心。随着项目进展，我也越发坚定地认为这是一个有前景的预防和治疗心血管疾病的靶点，希望我的研究能够给广大心脑血管疾病患者带来福音。

（本报记者任欢采访整理）

更多 科研头条 请访问 https://www.iikx.com/news/topnews/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发