

重组金黄色葡萄球菌次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶 与脂蛋白(a)的相互作用

许颖^{1,2} 纪智星^{1,2} 韩润林^{1,2*}

(1. 内蒙古农业大学 兽医学院 内蒙古 呼和浩特 010018)

(2. 内蒙古农业大学 血浆脂蛋白免疫学研究中心 内蒙古 呼和浩特 010018)

摘要: 次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶(IMPDH)是金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)表面的纤溶酶原(Plg)受体之一, 它可以通过赖氨酸结合位点(LBS)与 Plg 相结合。脂蛋白(a)[Lp(a)]中的载脂蛋白(a)[Apo(a)]与 Plg 有很高的同源性, 即两者的 Kringle 结构域都含有 LBS, 其中 Apo(a)的 KIV₁₀含有强的 LBS。因此本实验提出了 Lp(a)应该能够与 *S. aureus* 表面的 Plg 受体相结合, 进而可能竞争性抑制 *S. aureus* 与 Plg 结合的假说。本研究克隆了 *S. aureus* 的 IMPDH 基因, 酶切后将其连接到表达载体 pASK-IBA37 中, 并在大肠杆菌 BL21 中表达了该重组蛋白(rIMPDH)。通过酶联免疫吸附试验(ELISA)、亲和色谱层析及 Western blot 对 rIMPDH 与 Lp(a)的相互作用机制进行了研究。结果表明 rIMPDH 可以通过 LBS 与 Lp(a)和 rKIV₁₀发生特异性结合, 而且一定浓度的赖氨酸类似物 6-氨基己酸(EACA)可以抑制这种结合, 然而本研究并未发现 Lp(a)和 rKIV₁₀对 rIMPDH 与 Plg 的相互作用有明显的抑制。

关键词: 次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶, 金黄色葡萄球菌, 纤溶酶原, 赖氨酸结合位点, 脂蛋白(a)

The interaction between Lipoprotein(a) and recombinant inosine 5'-monophosphate dehydrogenase derived from *Staphylococcus aureus*

XU Ying^{1,2} JI Zhi-Xing^{1,2} HAN Run-Lin^{1,2*}

(1. College of Veterinary Medicine, Inner Mongolia Agricultural University, Hohhot, Inner Mongolia 010018, China)

(2. Research Center of Plasma Lipoprotein Immunology, Inner Mongolia Agricultural University, Hohhot, Inner Mongolia 010018, China)

Abstract: Inosine 5'-monophosphate dehydrogenase (IMPDH) is one of plasminogen (Plg) receptors on the surface of *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). Plg through its lysine binding sites (LBS) binds to

基金项目: 国家自然科学基金项目(No. 30860019)

* 通讯作者: Tel: 86-471-4310523; 信箱: han-runlin@163.com

收稿日期: 2011-01-14; 接受日期: 2011-03-29

IMPDH. Apolipoprotein(a) [Apo(a)], which is one component of Lipoprotein(a) [Lp(a)], has a high homology with Plg and both of them contain LBS in their Kringle (K) domains, and a strong LBS is identified in KIV₁₀ of Apo(a). Therefore, we previously reported that Lp(a) might bind to Plg receptor on the surface of *S. aureus*, subsequently competitively inhibiting the interaction of *S. aureus* with Plg. To further test our hypothesis, the IMPDH gene of *S. aureus* was cloned into pASK-IBA37 and the recombinant IMPDH(rIMPDH) was expressed in *E. coli* BL21. The interaction between rIMPDH and Lp(a) was investigated by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and affinity chromatography-binding assay followed by Western blotting. The results indicated that rIMPDH could specifically bind to purified Lp(a) and rKIV₁₀, and the lysine analog EACA inhibited the binding. Unexpectedly, Lp(a) and rKIV₁₀ did not significantly inhibit the interaction between rIMPDH and Plg.

Keywords: Inosine 5'-monophosphate dehydrogenase, *Staphylococcus aureus*, Plasminogen, Lysine binding sites, Lipoprotein(a)

金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, *S. aureus*)是一种革兰氏阳性细菌,是人类和动物的重要致病菌,可以引起心内膜炎、菌血症、脓血症、烫伤性皮肤综合症、中毒性休克综合症等多种严重疾病^[1]。它可以通过多种机制侵入宿主体内,其中一种机制是通过其表面的纤溶酶原(Plasminogen, Plg)受体,将Plg吸附在菌表面,以降解除宿主的细胞外基质,最终侵入宿主体内^[2]。

Plg 是一种血浆酶原,由一个轻链和一个重链组成,两者通过两个二硫键相结合,轻链位于羧基端,包含一个丝氨酸蛋白酶区域,重链包括 5 个富含半胱氨酸的 Kringle 结构域(K1-K5),Plg 的赖氨酸结合位点(Lysine-binding site, LBS)就位于 Kringle 结构域中,此位点能够识别Plg受体中的赖氨酸,尤其显著识别羧基末端的赖氨酸^[3]。由于天然的 Plg 氨基末端是 Glu 残基,因此 Plg 又被称为 Glu-Plg, Glu-Plg 可被纤溶酶(Plasmin, Pm)消化释放出 8 kD 的活性肽片段,转变为 Lys-Plg, Lys-Plg 能够与 Plg 受体发生强烈的相互作用^[2]。

S. aureus 表面含有多种 Plg 受体,主要包括次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶(Inosine 5'-monophosphate dehydrogenase, IMPDH)、核糖核苷酸还原酶(Ribonucleotide reductase, RNR)、 α -烯醇化酶(α -enolase, SEN)和 3-磷酸甘油醛脱氢酶(Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)等 4 种^[4]。其中,IMPDH 是嘌呤核苷酸生物合成中的关

键酶,它在烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(Nicotinamide adenine dinucleotide, NAD)辅酶的参与下,可以催化次黄苷 5'-单磷酸(Inosine 5'-monophosphate, IMP)生成黄苷 5'-单磷酸(Xanthosine 5'-monophosphate, XMP)^[5-6]。由于 IMPDH、RNR、SEN 和 GAPDH 中都含有赖氨酸残基,因此它们都可以被 Plg 的 LBS 识别激活 Plg,而赖氨酸或赖氨酸类似物[如 6-氨基己酸(EACA)、氨甲环酸等]可以抑制 Plg 与其受体的结合,这提示 Plg 可能是通过 LBS 与其受体结合的^[2]。

脂蛋白(a)[Lipoprotein(a), Lp(a)]由挪威遗传学家 Berg 在 1963 年在人血浆中首次发现^[7],大量的研究认为高水平的 Lp(a)可能是导致冠心病、心肌梗塞等心血管疾病的独立危险因子^[8-9],但目前其生理作用仍然是个谜。Lp(a)是由一分子载脂蛋白(a)[Apolipoprotein(a), Apo(a)]和一分子低密度脂蛋白(LDL)通过二硫键连接形成的一类特殊的脂蛋白^[10]。Apo(a)是 Lp(a)特有的载脂蛋白,它与 Plg 具有高度的同源性^[11],都含有 Kringle 结构域,但 Apo(a)缺乏与 Plg 的 K1、K2、K3 相应的序列,而含有多个 Plg K4 样结构域的重复单位[Apo(a)KIV₁₋₁₀],其中 Apo(a) KIV₁₀ 含有一个强的 LBS^[12]。在此基础上本实验室提出了 Lp(a)可能具有抑制病原生物利用宿主 Plg 的功能,即 Lp(a)的抗感染学说^[13]。

本研究中,我们克隆、表达和纯化了重组蛋白 IMPDH (Recombinant IMPDH, rIMPDH),并通过相

应实验证明 rIMPDH 与 Lp(a)的相互作用机制, 这将为进一步证实 Lp(a)的抗感染学说提供基础研究材料。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 菌株和载体: 金黄色葡萄球菌(*S. aureus*) CMCC26003 菌株购自中国药品生物制品检定所, 大肠杆菌 *Escherichia coli* BL21 购自上海生工生物工程有限公司, pASK-IBA37 载体购自 IBA 公司。

1.1.2 主要试剂和仪器: Typtone、Yeast Extraction 和 Agarose 购自 Oxoid 公司, Bacto™ Todd Hewitt Broth 购自 BD 公司, 营养肉汤购自北京双旋微生物培养基制品厂, 核酸胶回收和纯化试剂盒购自 Promega 公司, 限制性内切酶 *Bsa* I 购自 NEB 公司, DNA 连接试剂盒购自 TaKaRa 公司, TALON Metal Affinity Resins 购自 Clontech 公司, 蛋白含量测定试剂盒购自 Thermo 公司, Lp(a)购自 Biomedical Technologies Inc 公司, LDL 购自 Chemicon 公司, Plg、鼠抗人 Plg 单抗和驴抗羊 IgG-HRP 购自 R&D Systems 公司, 6-氨基己酸(ϵ -aminocaproic acid, EACA)和羊抗人 LDL 多抗购自 Sigma 公司, 羊抗人 Apo(a)多抗购自 Fitzgerald 公司, 山羊抗小鼠 IgG-HRP 购自北京博奥森生物技术有限公司, His-tactin-HRP 购自 Pierce 公司, 细菌基因组 DNA 提取试剂盒、质粒提取试剂盒、可溶性单组分 TMB 底物溶液购自北京天根生物科技有限公司, 其他常规试剂为国产分析纯或进口分装。

PCR 仪购自杭州博日科技有限公司, 酶标仪购

自 BioTek 公司, 台式冷冻离心机购自 Eppendorf 公司, 凝胶图像分析系统购自上海天能科技有限公司。

1.2 细菌培养

S. aureus CMCC26003 的培养: *S. aureus* CMCC26003 经过 7%血平板(营养肉汤 1.8%, Agar 2%, 脱纤维羊血 7%, pH 7.2)一次活化 24 h, 二次活化 29 h 后, 接种于 100 mL Todd Hewitt broth 培养基中, 37 °C、200 r/min 培养 10 h。

1.3 基因克隆

1.3.1 引物: 使用 IBA 公司的 Primer D'Signer 软件, 根据 NCBI 上查找的 IMPDH 和 KIV₁₀ 基因序列, 以 pASK-IBA37 为表达载体, *Bsa* I 为酶切位点分别设计 rIMPDH 和 rKIV₁₀ 的引物(引物序列见表 1)。引物由上海生工生物工程有限公司合成。

1.3.2 扩增 rIMPDH 基因: 以 *S. aureus* CMCC26003 基因组为模板, 扩增 rIMPDH 的基因, 扩增条件为: 94 °C 1 min; 94 °C 30 s, 60 °C 30 s, 72 °C 110 s, 32 个循环; 72 °C 5 min。用 1%琼脂糖凝胶电泳检测扩增产物。然后用限制性内切酶 *Bsa* I 对 pASK-IBA37 载体及纯化后的扩增产物进行酶切, 酶切产物切胶回收后用 T4 连接酶进行连接, 最后将连接产物转化到感受态 *E. coli* BL21 中, 采用菌落 PCR 的方法鉴定阳性克隆, 阳性克隆送至北京天一辉远生物技术有限公司测序。

1.3.3 rKIV₁₀ 基因克隆: rKIV₁₀ 的基因克隆、诱导表达及纯化方法请参阅参考文献[14]。

1.4 rIMPDH 的诱导表达及纯化

rIMPDH 的诱导表达及纯化方法参照 IBA 公司操作手册。纯化后的蛋白用 PBS 透析 24 h, 然后进行蛋白含量和酶活性测定^[15]。

表 1 本研究所用引物 Table 1 Primers used in the study		
Primer	Sequences(5'→3') (<i>Bsa</i> I Recognition site underlined)	PCR product (bp)
rIMPDH	F: ATGGTAGG <u>TCT</u> CAGCGCATGTGGGAAAGTAAATTTGCAAAAGA	1 467
	R: ATGGTAGG <u>TCT</u> CATATCAGAATGAGTAGTTCCGGTGATTCTTTC	
rKIV ₁₀	F: ATGGTAGG <u>TCT</u> CAGCGCGTCCGCCAGTGCTACCATGGT	264
	R: ATGGTAGG <u>TCT</u> CATATCACACAGTCCCTTCTGTGTCTGAG	

1.5 rIMPDPH 与 Plg、Lp(a)、rKIV₁₀、LDL 的结合实验

1.5.1 酶联免疫吸附试验 (Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 检测 rIMPDPH 与 Plg、Lp(a)、rKIV₁₀、LDL 的相互作用: 取纯化的 rIMPDPH 用 PBS 稀释至浓度为 2 $\mu\text{g}/\text{孔}$, 每孔取 100 μL 室温下包被 96 孔酶标板 1.5 h, 同时设阳性及阴性对照; 之后用 TBST 洗涤酶标板 3 次, 再用含 1% 牛血清白蛋白的 TBST 封闭 1.5 h; 封闭后用 TBST 洗涤酶标板 3 次, 各酶标板孔内加入相应浓度的 Plg (分别为 0.01、0.05、0.10 $\mu\text{g}/\text{孔}$)、Lp(a) (分别为 0.01、0.05、0.10 $\mu\text{g}/\text{孔}$)、rKIV₁₀ (分别为 0.1、0.2、0.4 $\mu\text{g}/\text{孔}$)、LDL (分别为 0.01、0.05、0.10 $\mu\text{g}/\text{孔}$), 孵育 1.5 h; TBST 洗涤酶标板 3 次, 各酶标板孔内加入相应的一抗[兔抗人 Plg 多抗 1:300 稀释、羊抗人 Apo(a)多抗 1:8 000 稀释、羊抗人 LDL 多抗 1:15 000 稀释], 室温下孵育 1.5 h; TBST 洗涤酶标板 3 次, 继续加入相应的酶标二抗(羊抗兔 IgG-HRP 1:1 000 稀释、驴抗羊 IgG-HRP 1:1 000 稀释), 室温下孵育 1.5 h; 最后以四甲基联苯胺(Tetramethyl benzidine, TMB)为底物, 作用 15 min 后加入终止液, 检测 OD_{450} 。

1.5.2 亲和色谱层析实验检测 rIMPDPH 与 Lp(a)、LDL 的结合: 取 2 个 5 mL 层析柱分别加入 0.15 mL 的 TALON Superflow Metal Affinity Resin, 并用 Buffer W (50 mmol/L NaH_2PO_4 , 300 mmol/L NaCl, 0.01% NaN_3 , pH 8.0)平衡。取纯化的 rIMPDPH 50 μg 加入其中 1 个层析柱中, 使 rIMPDPH 通过 N-末端 His-tag 与填料中的 Co^{2+} 结合, 另 1 个层析柱加 PBS 作为阴性对照, 然后用 Buffer W 清洗层析柱洗去未结合蛋白, 再向 2 个层析柱中各加入 4 μg Lp(a), 之后用 Buffer W 过柱洗去未结合蛋白, 再用 Buffer E (50 mmol/L NaH_2PO_4 , 300 mmol/L NaCl, 150 mmol/L imidazole, 0.01% NaN_3 , pH 7.0)洗脱, 收集流出物。将收集的样品分别用 10% 的三氯乙酸沉淀, 冰浴 1 h 后, 4 $^{\circ}\text{C}$ 、10 000 g 离心 10 min, 去上清, 蛋白沉淀用 30 μL 1 mol/L Tris-HCl pH 8.0 悬浮, 然后加 10 μL 4 \times Sample buffer, 煮沸 5 min, 备用。检测 rIMPDPH 与 LDL 结合时, rIMPDPH 和 LDL 分别取 50 μg 和

4 μg , 其余实验步骤同前。

Western blot: 将上述处理后样品做 SDS-PAGE (4%浓缩胶, 6%分离胶)电泳, 电泳后将样品转于硝酸纤维素膜上, 分别用来检测 Lp(a)和 rIMPDPH。用于检测 Lp(a)的膜(湿转, 横流 400 mA, 3 h)转膜后用含 5%脱脂奶粉的 TBST 封闭 1.5 h, 封闭后, 以羊抗人 Apo(a)多抗(1:40 000 倍稀释)为一抗, 驴抗羊 IgG-HRP (1:5 000 倍稀释)为二抗, 加入化学发光底物后在暗室中显影。用于检测 LDL 的膜(湿转, 横流 400 mA, 3 h)以羊抗人 LDL 多抗(1:20 000)为一抗, 驴抗羊 IgG-HRP (1:5 000 倍稀释)为二抗。用于检测 rIMPDPH 的膜(半干转, 恒压 30 V, 1 h)以 His-tactin-HRP (1:5 000 倍稀释)为抗体。其余实验步骤同前。

1.6 ELISA 检测 EACA 抑制 rIMPDPH 与 Plg、Lp(a)、rKIV₁₀ 结合实验

EACA 的 4 个浓度分别为 0、0.2、2.0、20.0 mmol/L, Plg 和 Lp(a) 浓度为 0.1 $\mu\text{g}/\text{孔}$, rKIV₁₀ 浓度 0.2 $\mu\text{g}/\text{孔}$, EACA 抑制 rIMPDPH 与 Plg 结合的实验, 所用一抗和二抗分别为: 兔抗人 Plg 多抗(1:300 倍稀释)和羊抗兔 IgG-HRP (1:1 000 倍稀释)。EACA 抑制 rIMPDPH 与 Lp(a)、rKIV₁₀ 的结合实验, 所用一抗和二抗分别为羊抗人 Apo(a)多抗(1:8 000 倍稀释)和驴抗羊 IgG-HRP (1:1 000 倍稀释), 其余实验方法与 1.5.1 相同。

1.7 ELISA 检测 Lp(a)、rKIV₁₀ 抑制 rIMPDPH 与 Plg 结合的实验

Plg 的浓度为 0.1 $\mu\text{g}/\text{孔}$, Lp(a)和 rKIV₁₀ 的浓度分别为(0.05、0.10、0.20 $\mu\text{g}/\text{孔}$)和(0.1、0.2、0.4 $\mu\text{g}/\text{孔}$), 所用一抗和二抗分别为鼠抗人 Plg 单抗(1:1 500 倍稀释)和羊抗鼠 IgG-HRP (1:3 000 倍稀释), 其余实验方法与 1.5.1 相同。

2 结果与分析

2.1 基因克隆和蛋白的表达、纯化

以 *S. aureus* CMCC26003 基因组为模板扩增 IMPDPH 基因经 1%琼脂糖凝胶电泳检测, 显示片段大小与理论值一致, 将扩增产物酶切、连接、转化后通过菌落 PCR 鉴定阳性克隆, 并将阳性克隆进行

测序, 测序结果表明该 IMPDH 氨基酸序列与参考序列完全相同^[5], 从而构建了 pASK-IBA37-IMPDH 表达载体, 然后诱导表达及纯化 rIMPDH。

2.2 rIMPDH 与 Plg、Lp(a)、rKIV₁₀、LDL 的结合

2.2.1 rIMPDH 与 Plg、Lp(a)、rKIV₁₀、LDL 结合的 ELISA 结果: 取纯化后的 rIMPDH 与 Plg、Lp(a)、rKIV₁₀、LDL 做 ELISA 检测, 结果表明(图 1A、B 和 C), rIMPDH 与 Plg、Lp(a)、rKIV₁₀ 结合, 并呈浓度梯度依赖关系 ($P < 0.05$, 差异显著), 而 rIMPDH 不与 LDL 结合, 这说明 rIMPDH 主要与 Lp(a) 的 Apo(a) 结合。

2.2.2 rIMPDH 与 Lp(a)、LDL 的亲合和色谱层析实验结果: 取纯化后的 rIMPDH 与 Lp(a)、LDL 做亲和

色谱层析实验, 实验后得到的样品进行 SDS-PAGE、Western blot 检测, 结果表明(图 1D), rIMPDH 与 Lp(a) 结合, 而不与 LDL 结合, 这与 ELISA 结果一致。

2.3 EACA 抑制 rIMPDH 与 Plg、Lp(a)、rKIV₁₀ 的结合

EACA 抑制 rIMPDH 与 Plg、Lp(a)、rKIV₁₀ 的结合实验结果表明(图 2), 一定浓度的 EACA 对 rIMPDH 与 Plg、Lp(a)、rKIV₁₀ 的结合都有不同程度的抑制作用, 说明 rIMPDH 与 Plg、Lp(a)、rKIV₁₀ 主要是通过后者分子中的 LBS 结合的, 而在 EACA 抑制 rIMPDH 与 rKIV₁₀ 的结合的 ELISA 结果中, 高浓度 EACA (20 mmol/L) 的抑制作用反而减弱, 此结果的原因目前还不清楚。

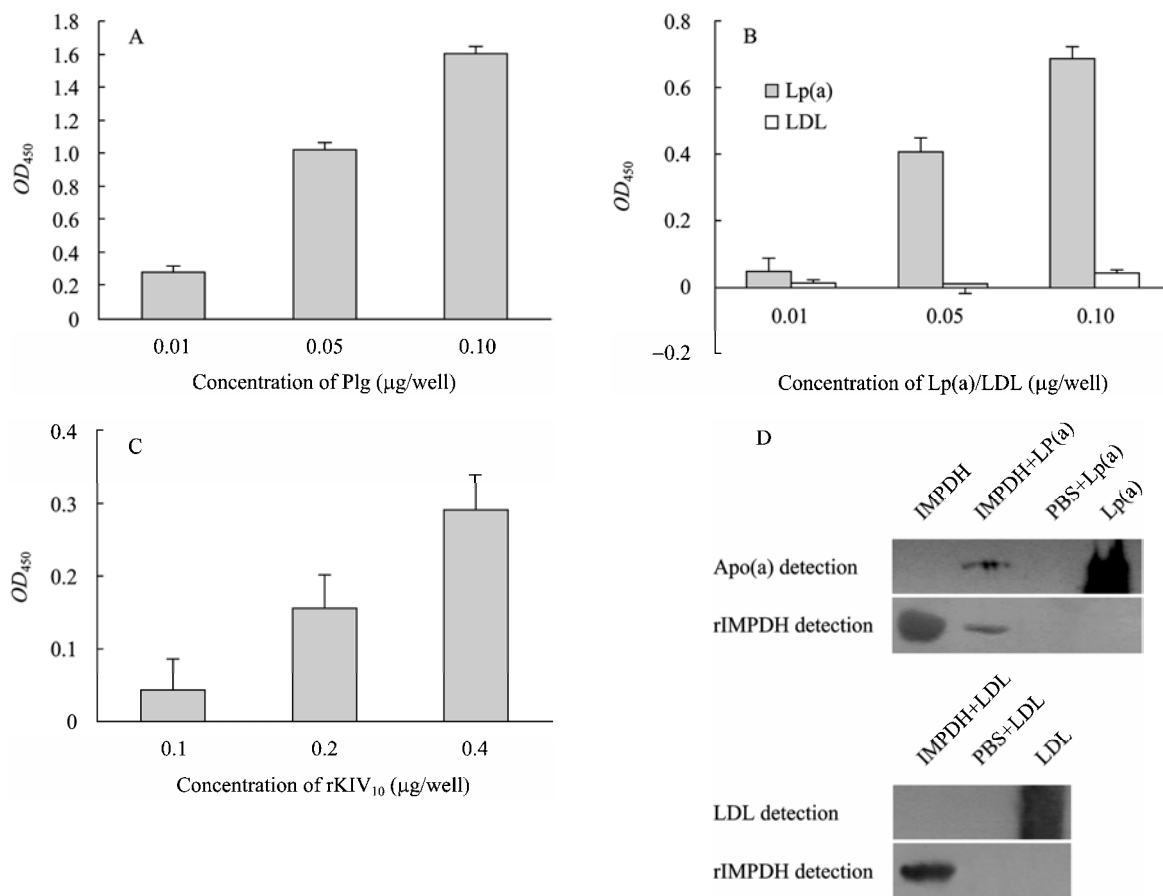


图 1 rIMPDH 与 Plg、Lp(a)、LDL 和 rKIV₁₀ 的结合

Fig. 1 The binding of rIMPDH to Plg, Lp(a), LDL and rKIV₁₀

Note: A: ELISA detected the binding of rIMPDH to Plg; B: ELISA detected the binding of rIMPDH to Lp(a), LDL; C: ELISA detected the binding of rIMPDH to rKIV₁₀; D: The samples of affinity chromatography analysis were detected the binding of rIMPDH to Lp(a), LDL by Western blot.

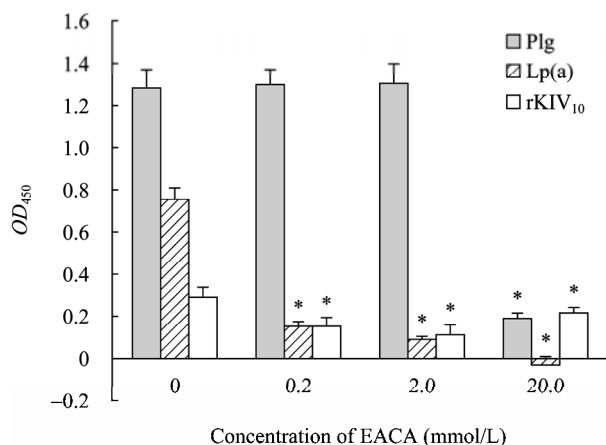


图 2 EACA 抑制 rIMPDPH 与 Plg、Lp(a)、rKIV₁₀ 的结合

Fig. 2 EACA inhibits the binding of rIMPDPH to Plg, Lp(a), rKIV₁₀

Note: *: $P < 0.05$.

2.4 Lp(a)、rKIV₁₀ 抑制 rIMPDPH 与 Plg 结合

Lp(a)、rKIV₁₀ 抑制 rIMPDPH 与 Plg 结合的 6 次重复实验结果(图 3)均表明不同浓度的 Lp(a)、rKIV₁₀ 对 rIMPDPH 与 Plg 的结合没有明显抑制作用。

3 讨论

研究表明,在 Plg、Lp(a)、rKIV₁₀ 中均含有 LBS,它们可以通过 LBS 与配体中的赖氨酸或赖氨酸类似物 EACA 结合^[2-3,12]。IMPDH 是一种分子内部含有 39 个赖氨酸的蛋白质,本研究中的 ELISA 结果表明 rIMPDPH 可以与 Plg、Lp(a)、rKIV₁₀ 特异性结合(图 1A、B 和 C),而赖氨酸类似物 EACA 可以抑制这种结合(图 2),表明 Plg、Lp(a)、rKIV₁₀ 是通过其分子内的 LBS 与 rIMPDPH 相结合。此外,本研究也发现 rIMPDPH 不与 LDL 结合(图 1B),这提示 rIMPDPH 主要与 Lp(a)中的 Apo(a)结合,而且亲和色谱层析实验(图 1D)也再次验证了上述结论。

Lp(a)抑制 rIMPDPH 与 Plg 相互作用的 ELISA 结果表明(图 3),在本研究中未发现 Lp(a)对 rIMPDPH-Plg 的相互作用有明显的抑制作用,分析其可能的原因有:(1) Plg、Lp(a)均可与 rIMPDPH 结合,但 Plg 与 rIMPDPH 的结合能力比 Lp(a)与 rIMPDPH 的

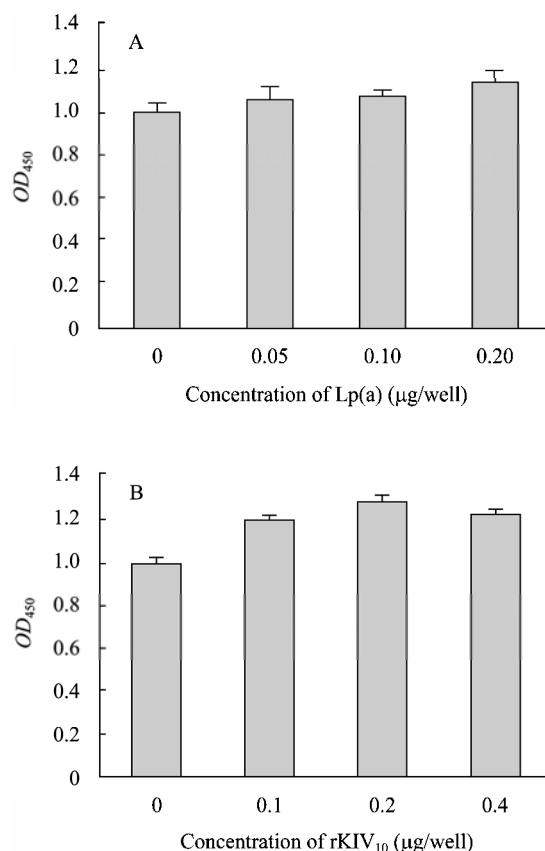


图 3 Lp(a)和 rKIV₁₀ 抑制 rIMPDPH 与 Plg 的结合

Fig. 3 Lp(a) and rKIV₁₀ inhibits the binding of rIMPDPH to Plg

Note: A: Lp(a) inhibits the binding of rIMPDPH to Plg; B: rKIV₁₀ inhibits the binding of rIMPDPH to Plg.

结合能力强(图 1A 和 B);(2) Plg 或 Lp(a)可能与 rIMPDPH 分子内不同的赖氨酸残基结合,因此三者之间不存在竞争关系。

目前,Lp(a)的生理功能还不明确,一些报道认为 Lp(a)可以修复损伤组织^[16],促进伤口愈合^[17],参与纤溶系统中纤维蛋白的降解^[18]等,但没有形成广泛的共识。本研究表明,Lp(a)可以通过其分子内的 LBS 与 *S. aureus* 表面的 Plg 受体 IMPDPH 结合,虽然并没有检测到 Lp(a)对 rIMPDPH 与 Plg 结合的明显抑制作用,但我们以往的研究发现 Lp(a)能够抑制 *S. aureus* 与 Plg 的结合^[19],因此 Lp(a)可能会抑制 *S. aureus* 表面其它 Plg 受体与 Plg 的结合,这需要进一步的研究。

参 考 文 献

- [1] Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections[J]. N Engl J Med, 1998, 339(8): 520–532.
- [2] Lähteenmäki K, Kuusela P, Korhonen TK. Bacterial plasminogen activators and receptors[J]. FEMS Microbiol Rev, 2001, 25(5): 531–552.
- [3] Fay WP, Garg N, Sunkar M. Vascular functions of the plasminogen activation system[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 27(6): 1231–1237.
- [4] 纪智星, 韩润林. 纤溶酶原在金黄色葡萄球菌感染中的作用[J]. 生命科学, 2010, 22(5): 449–453.
- [5] Mölkänen T, Twenälä J, Helin J, et al. Enhanced activation of bound plasminogen on *Staphylococcus aureus* by staphylokinase[J]. FEBS Lett, 2002, 517(1/3): 72–78.
- [6] Fleming MA, Chambers SP, Connelly PR, et al. Inhibition of IMPDH by mycophenolic acid: dissection of forward and reverse pathways using capillary electrophoresis[J]. Biochemistry (Mosc), 1996, 35(22): 6990–6997.
- [7] Berg K. A new serum type system in man--the Lp system[J]. Acta Pathol Microbiol Scand, 1963, 59: 369–382.
- [8] Anuurad E, Boffa MB, Koschinsky ML, et al. Lipoprotein(a): a unique risk factor for cardiovascular disease[J]. Clin Lab Med, 2006, 26(4): 751–772.
- [9] Keller C. Apheresis in coronary heart disease with elevated Lp(a): a review of Lp(a) as a risk factor and its management[J]. Ther Apher Dial, 2007, 11(1): 2–8.
- [10] Xu SH. Apolipoprotein(a) binds to low-density lipoprotein at two distant sites in lipoprotein(a)[J]. Biochemistry (Mosc), 1998, 37(26): 9284–9294.
- [11] McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, et al. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen[J]. Nature, 1987, 330(6144): 132–137.
- [12] Feric NT, Boffa MB, Johnston SM, et al. Apolipoprotein(a) inhibits the conversion of Glu-plasminogen to Lys-plasminogen: a novel mechanism for lipoprotein(a)-mediated inhibition of plasminogen activation[J]. J Thromb Haemost, 2008, 6(12): 2113–2120.
- [13] Han RL. Plasma lipoproteins are important components of the immune system[J]. Microbiol Immunol, 2010, 54(4): 246–253.
- [14] Ji Y, Gu J, Makhov AM, et al. Regulation of the interaction of inosine monophosphate dehydrogenase with mycophenolic Acid by GTP[J]. J Biol Chem, 2006, 281(1): 206–212.
- [15] Sangrar W, Gabel BR, Boffa MB, et al. The solution phase interaction between apolipoprotein(a) and plasminogen inhibits the binding of plasminogen to a plasmin-modified fibrinogen surface[J]. Biochemistry (Mosc), 1997, 36(34): 10353–10363.
- [16] Lippi G, Guidi G. Lipoprotein(a): from ancestral benefit to modern pathogen[J]? QJM, 2000, 93(2): 75–84.
- [17] Yano Y, Shimokawa K, Okada Y, et al. Immunolocalization of lipoprotein(a) in wounded tissues[J]. J Histochem Cytochem, 1997, 45(4): 559–568.
- [18] Loscalzo J, Weinfeld M, Fless G M, et al. Lipoprotein(a), fibrin binding, and plasminogen activation[J]. Arteriosclerosis, 1990, 10(2): 240–245.
- [19] 高玉敏, 赵瑞东, 李立民, 等. 脂蛋白(a)抑制金黄色葡萄球菌激活纤溶酶原的初步研究//第四届全国血脂分析与临床学术研讨会暨第九届全国脂蛋白学术会议论文汇编[C]. 2008.

编辑部公告

《微生物学通报》英文刊名变更

《微生物学通报》之前使用的英文刊名“Microbiology”因在国际上有重名,造成了本刊在被国内外作者引用以及国外数据库收录时英文刊名的混乱,这大大影响了本刊在国际上的传播,也不利于对我刊引用数据的统计。经本届编委会讨论,以及主办单位批准,本刊英文刊名自2010年起变更为“Microbiology China”,请各位作者、读者和数据库引用时注意使用。