

研究报告

铜绿假单胞菌二氢硫辛酸酰胺脱氢酶的重组表达及其与脂蛋白(a)的相互作用

王洋^{1,3} 李文龙^{2,3} 刘恩^{2,3} 王瑜^{1,3} 霍苏馨¹ 白文成^{2,3} 高玉敏^{4*} 韩润林^{2,3*}

(1. 内蒙古农业大学生命科学学院 内蒙古 呼和浩特 010018)

(2. 内蒙古农业大学兽医学院 内蒙古 呼和浩特 010018)

(3. 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)

(4. 内蒙古医科大学公共卫生学院 内蒙古 呼和浩特 010059)

摘要:【目的】二氢硫辛酸酰胺脱氢酶(Dihydrolipoamide dehydrogenase, Lpd)是铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)表面的一种纤溶酶原(Plasminogen, Plg)受体,旨在研究 Lpd 与脂蛋白(a)[Lipoprotein(a), Lp(a)]以及 Plg 之间的相互作用。【方法】用大肠杆菌表达 rLpd 及其突变分子(rLpdK476A、rLpdK477A、rLpdΔKKR),用酶联免疫吸附实验(ELISA)、亲和色谱层析及 Western blot 等技术检测 rLpd 及其突变分子与 Lp(a)、Plg 的相互作用。【结果】ELISA 及亲和色谱层析实验结果表明, rLpd 可以与 Lp(a)结合但不与 LDL 结合, Lp(a)与 rLpdΔKKR 的结合能力显著低于其与 rLpd 的结合能力。1 mmol/L 的赖氨酸类似物 6-氨基己酸(EACA)对 rLpd 与 Lp(a)的结合有显著的抑制作用。1 000 μg/L 的 Lp(a)对 rLpd 与 Plg 的结合起到显著的抑制作用。【结论】Lpd 能够与 Lp(a)特异性结合,其 476 和 477 两个相邻的赖氨酸残基是与 Lp(a)结合的主要位点, Lp(a)可以竞争性地抑制 rLpd 与 Plg 的结合。

关键词: 铜绿假单胞菌, 二氢硫辛酸酰胺脱氢酶, 脂蛋白(a), 纤溶酶原

Foundation item: The Doctoral Science Research Foundation of Inner Mongolia Medical University (No. NY2011BQ006)

***Corresponding authors:** E-mail: GAO Yu-Min: 13947122372@163.com; HAN Run-Lin: han-runlin@163.com

Received: January 26, 2016; **Accepted:** April 06, 2016; **Published online** (www.cnki.net): April 20, 2016

基金项目: 内蒙古医科大学博士启动基金项目(No. NY2011BQ006)

***通讯作者:** E-mail: 高玉敏: 13947122372@163.com; 韩润林: han-runlin@163.com

收稿日期: 2016-01-26; 接受日期: 2016-04-06; 优先数字出版日期(www.cnki.net): 2016-04-20

The interaction between lipoprotein(a) and recombinant dihydrolipoamide dehydrogenase derived from *Pseudomonas aeruginosa*

WANG Yang^{1,3} LI Wen-Long^{2,3} LIU En^{2,3} WANG Yu^{1,3} HUO Su-Xin¹
BAI Wen-Cheng^{2,3} GAO Yu-Min^{4*} HAN Run-Lin^{2,3*}

(1. College of Life Science, Inner Mongolia Agriculture University, Hohhot, Inner Mongolia 010018, China)

(2. College of Veterinary Medicine, Inner Mongolia Agriculture University, Hohhot, Inner Mongolia 010018, China)

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

(4. School of Public Health, Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010059, China)

Abstract: [Objective] To investigate the interaction between plasminogen (Plg), lipoprotein(a) [Lp(a)] and dihydrolipoamide dehydrogenase (Lpd) on the surface of *P. aeruginosa*. **[Methods]** Recombinant Lpd and its mutants (rLpdK476A, rLpdK477A, rLpdΔKKR) were used to explore the interaction with enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and affinity chromatography-binding assay followed by Western blot analysis. **[Results]** The recombinant rLpd and its mutants were expressed and purified from *Escherichia coli*. The results indicated that rLpd could specifically bind to Lp(a) but not to LDL. The binding capacity of rLpdΔKKR to Lp(a) is significantly lower than that of rLpd. The binding of rLpd to Lp(a) could be significantly inhibited by 1 mmol/L of EACA. 1 000 μg/L of Lp(a) could inhibit the interaction between rLpd and Plg. **[Conclusion]** Lpd could bind to Lp(a) and the 476th and 477th lysine residues of Lpd were main binding sites. Lp(a) could significantly inhibit the binding of Plg to Lpd.

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*, Dihydrolipoamide dehydrogenase, Lipoprotein(a), Plasminogen

铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)原名绿脓杆菌,在自然界中分布极其广泛。铜绿假单胞菌是医院中最为常见的条件致病菌之一,若宿主正常的防御机制发生改变或受到破坏,如皮肤粘膜损坏、烧伤等,就容易引发病原菌的感染^[1],甚至可能导致患者死亡。

近年来,很多研究表明 *P. aeruginosa* 可以通过与宿主纤溶酶原(Plasminogen, Plg)结合,提高其穿越宿主组织屏障的能力^[2]。Plg 是一种相对分子质量为 90 kD 的纤维蛋白溶酶原,主要在肝脏中合成,最后分泌到血液中发挥作用。Plg 分子中有 5 个连续的 Kringle 结构域,在这 5 个 Kringle 中均含有可以识别并结合 Plg 受体中赖氨酸残基,特别是羧基末端赖氨酸残基的赖氨酸结合位点(Lysine binding site, LBS)^[3],且赖氨酸类似物 6-氨基己酸(EACA)可以抑制 Plg 与受体的结合^[4]。目前发现铜绿假单胞菌中存在很多 Plg 受体,如烯醇化酶样蛋

白、表面翻译延长因子(Tuf)、二氢硫辛酸酰胺脱氢酶(Lpd)等。

1963 年研究者在人类血浆中发现了脂蛋白(a)^[5],但到目前为止其生理作用仍然不清楚。有研究表明 Lp(a)可能是心血管疾病的一种危险因子^[6]。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通过二硫键连接形成的脂蛋白^[7],Apo(a)的 cDNA 序列与 Plg 有极高的相似性^[8],两者都有 Kringle 结构域。不同的是,Apo(a)中没有与 Plg 的 K1、K2、K3 相应的序列,但是有多个与 Plg 的 K4 结构域相似的重叠单位(KIV₁₋₁₀),其中 KIV₁₀ 中同样含有一个强的 LBS^[9]。根据 Lp(a)的这一特性,本实验室认为 Lp(a)可能会抑制病原微生物利用宿主 Plg 入侵宿主体,即 Lp(a)的抗感染假说^[10]。到目前为止,本实验室已经证明了 Lp(a)可以与多种病原微生物表面的 Plg 受体特异性结合,包括金黄色葡萄球菌次黄嘌呤单

核苷酸脱氢酶^[11], A 群链球菌三磷酸甘油醛脱氢酶^[12]、烯醇化酶^[13]及流感嗜血杆菌天冬氨酸酶^[14]、F 蛋白^[15]等。

本研究中,我们对 rLpd 与 Lp(a)的相互作用及其分子机制进行了初步研究,证明了 Lpd 可能是 Lp(a)的另一个受体, Lp(a)能够对 Lpd 与 Plg 的结合起到显著的抑制作用,这可能为 Lp(a)抗感染机制提供了新的依据。

1 材料与方法

1.1 菌株及培养基

铜绿假单胞菌 *P. aeruginosa* CMCC 10104 购自中国菌种保藏中心;表达载体 pGEX-6p-1 购买于上海海渊生物科技有限公司;大肠杆菌感受态 *E. coli* BL21 购自上海生工生物科技有限公司。LB 培养基(g/L): Trypton 10.0, Yeast extract 5.0, NaCl 5.0, Agar (固体) 10.0。

1.2 主要试剂和仪器

菌株基因组 DNA 提取试剂盒购买于北京天根生物科技有限公司;Plg、鼠抗人纤溶酶原单抗、驴抗人 IgG-HRP 购自 R&D Systems;Lp(a)、羊抗人 Apo(a)多抗购自 Biomedical Technologies Inc 公司;低密度脂蛋白(Low-density lipoprotein, LDL) 购自 Chemicon 公司;6-氨基己酸(6-Aminocaproic acid, EACA)、羊抗人 LDL 多抗购自 Sigma 公司;山羊抗鼠 IgG-HRP 购自北京博奥森生物科技有限公司;Pierce® Glutathione Agarose、GST-probe-HRP、Pierce® BCA 蛋白测定试剂盒购自 Thermo 公司;Prescission protease (切 GST 标签)、引物合成、基因测序均购自上海生工生物工程股份有限公司。

TC-25/H 基因扩增仪,博日科技有限公司;ZHJH-1112B 垂直流超净台, Bio Tek;5810R 台式冷冻离心机, EPPENDORF;可调微量移液器, EPPENDORF;DYCP-31DN 蛋白电泳槽、DYCP-24D 核酸电泳槽、DYY-12 电脑三恒多用电泳仪,北京六一仪器厂;PB-10 pH 计,赛多利斯科学仪器有限公司;TE70X 半干转膜仪, Hoefer;湿转仪, Bio-Rad;Fine-dox3 全自动凝胶图像分析仪,上海天能科技有限公司。

1.3 重组质粒的构建

挑取少量 *P. aeruginosa* CMCC 10104 冻存菌株于 LB 固体平板上划线,放入 37 °C 培养箱中过夜活化,第二天挑取单菌落于液体 LB 培养基中 37 °C、200 r/min 培养至 OD₆₀₀ 在 0.6–0.8 之间,提取菌株基因组。以其基因组为模板,使用表 1 中引物分别对目的基因进行 PCR 扩增。扩增条件:94 °C 3 min;94 °C 30 s;62 °C 30 s;72 °C 90 s;30 个循环;72 °C 5 min。PCR 体系(50 μL):2×Ultra-pfu PCR MIX 25 μL, 基因组 DNA 2 μL, Lpd F (5 μmol/L) 1 μL, Lpd (Lpd-K476A、Lpd-K477A、LpdΔKKR) R (5 μmol/L) 1 μL, ddH₂O 21 μL。

用 1%琼脂糖凝胶电泳对产物进行鉴定,然后使用 *Bam*H I、*Not* I 对 PCR 产物及质粒进行酶切,条件为 37 °C, 35 min。酶切后的产物经切胶回收纯化后,使用 T4 连接酶进行连接,构建 pGEX-6p-1-rLpd、pGEX-6p-1-rLpdK476A、pGEX-6p-1-rLpdK477A 及 pGEX-6p-1-rLpdΔKKR 重组表达载体。将构建好的重组质粒转入 *E. coli* BL21 感受态细胞,经菌落 PCR 及测序鉴定为阳性的菌株保存。

表 1 引物列表
Table 1 List of primers

Primers	Sequence (5'→3')	PCR product (bp)
	F: CGCGGATCCATGAGCCAGAAATTCGACGTGGT	
Lpd	R: ATTTGCGGCCGCTCAGCGCTTCTTGCGGTTGGCGAT	1 437
Lpd-K476A	R: ATTTGCGGCCGCTCAGCGCTTCTTGCGGTTGGCGAT	1 437
Lpd-K477A	R: ATTTGCGGCCGCTCAGCGTGCTTCTTGCGGTTGGCGAT	1 437
LpdΔKKR	R: ATTTGCGGCCGCTCAGCGGTTGGCGATGTGGATGGC	1 431

1.4 重组蛋白的表达纯化及 GST 标签切除

进行重组蛋白的诱导表达,并通过亲和层析进行蛋白纯化,使用 Prescission Protease 切除 GST 标签,BCA 测定蛋白浓度^[15]。

1.5 酶联免疫吸附试验(ELISA)检测重组蛋白 rLpd、rLpd-K476A、rLpd-K477A、rLpd Δ KKR 与 Lp(a)、LDL 及 Plg 的结合

将 4 种重组蛋白分别用 PBS (pH 7.4)稀释至 20 g/L,加入酶标板中,包被 90 min,以 PBS 作为阴性对照;包被结束后,TBST (200 μL/孔)洗板 3 次,加入 1% BSA-TBST 封闭;洗涤酶标板 3 次,各孔加入相应蛋白[Lp(a) 100 ng、LDL 100 ng、Plg 100 ng]孵育 90 min;洗板 3 次后,加相应的一抗,室温孵育 90 min;孵育结束洗涤酶标板 3 次,加入相应的二抗,室温下孵育 90 min;加入四甲基联苯胺(TMB)显色 5 min;加入终止液,测 OD_{450} 处的吸光值。

1.6 rLpd 及 rLpd Δ KKR 与人血浆 Lp(a)的亲和色谱层析实验(Pull down)

分别向 3 根装入 GST 标签填料的亲和柱中加入 100 μg 的 rLpd、rLpdΔKKR 及 PBS (作为阴性对照),每个层析柱过 1 mL 血浆。然后用 8 个体积的 Cleaver buffer 冲洗未结合的杂蛋白。加入 Prescission protease 4 °C 作用 24 h。用 3 倍体积的 Elution buffer 冲洗目的蛋白收集于离心管中,分别做样进行 Western blot,以人血浆为阳性对照。

1.7 ELISA 检测 EACA 抑制 rLpd 与 Lp(a)的结合

在加入 Lp(a) (1 000 μg/L)的同时加入浓度为 0.3、0.5 及 1.0 mmol/L 的 EACA,实验所用一抗为羊抗人 Apo(a) 1:4 000 稀释,二抗为驴抗羊 IgG-HRP 1:1 000 稀释,其余试验方法与 1.5 相同。

1.8 ELISA 检测 Lp(a)抑制 rLpd 与 Plg 的结合实验

加入 Plg (1 000 μg/L)的同时,分别加入浓度为 100、500 及 1 000 μg/L 的 Lp(a)。一抗为鼠抗人 Plg

1:1 500,二抗为羊抗鼠 IgG-HRP 1:3 000。其余试验方法与 1.5 相同。

2 结果与分析

2.1 基因克隆及重组蛋白的表达纯化

以 *P. aeruginosa* CMCC 10104 菌株基因组为模板扩增的 *Lpd*、*Lpd-K476A*、*Lpd-K477A*、*LpdΔKKR* 基因经过 1%琼脂糖凝胶电泳检测后,进行酶切、连接及转化,经菌落 PCR 及测序鉴定,重组表达载体中目的片段序列均与 NCBI 中的参考序列完全一致,表明成功构建了重组表达载体 pGEX-6p-1-rLpd、pGEX-6p-1-rLpdK476A、pGEX-6p-1-rLpdK477A 及 pGEX-6p-1-rLpdΔKKR。然后进行诱导表达及纯化得到了纯度极高的 rLpd、rLpd-K476A、rLpd-K477A 和 rLpdΔKKR。

2.2 rLpd、rLpd-K476A、rLpd-K477A 及 rLpd Δ KKR 与 Lp(a)、LDL 及 Plg 的结合

将 4 种重组蛋白纯化并切除 GST 标签后,ELISA 检测其与 Lp(a)、LDL 及 Plg 的结合作用,结果表明(图 1),rLpd 与 Lp(a)结合,不与 LDL 结合(图 1A)。将第 476、477 位赖氨酸残基分别突变为 A 后与 Plg 及 Lp(a)的结合值有一定程度的下降,与 Lp(a)的结合值分别降低了 27.6%和 51.2%,将末端 KKR 全部敲除后结合值降低的效果更加明显,下降了 68.2% (图 1A)。

2.3 rLpd 及 rLpd Δ KKR 与人血浆 Lp(a)的亲和色谱层析实验

Western blot 的结果显示(图 2),rLpd 与 Lp(a)结合,但是 rLpdΔKKR 与 Lp(a)的结合能力大幅度下降,此结果与 2.2 ELISA 的结果相同。

2.4 EACA 抑制 rLpd 与 Lp(a)的结合

EACA 抑制 rLpd 与 Lp(a)结合的 ELISA 结果显示(图 3),一定浓度的 EACA 可以对 rLpd 与 Lp(a)的结合起到抑制作用,当 EACA 的浓度为 0.3、0.5 和 1.0 mmol/L 时,rLpd 与 Lp(a)的结合值分别下降了 26.8%、38.9%和 66.4%。

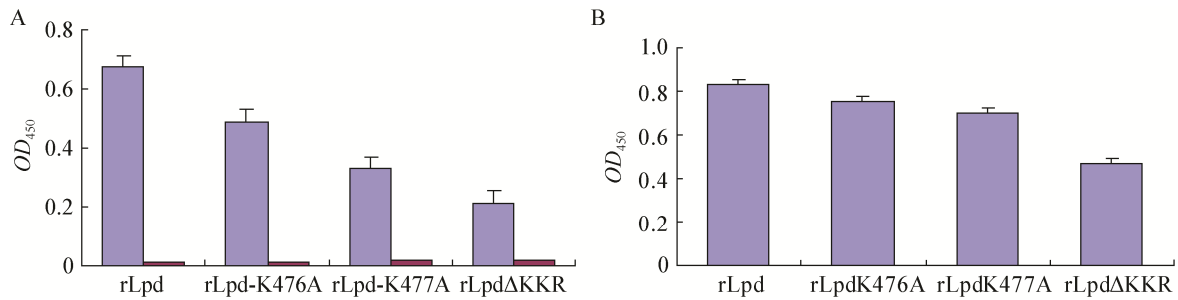


图1 ELISA 检测 rLpd、rLpd-K476A、rLpd-K477A、rLpdΔKKR 与 Lp(a)、LDL、Plg 的结合

Figure 1 Interaction of rLpd, rLpd-K476A, rLpd-K477A and rLpdΔKKR with Lp(a), Plg and LDL detected by ELISA
Note: A: ELISA detected the binding of rLpd, rLpd-K476A, rLpd-K477A, rLpdΔKKR to Lp(a) and LDL; B: ELISA detected the binding of rLpd, rLpd-K476A, rLpd-K477A, rLpdΔKKR to Plg.

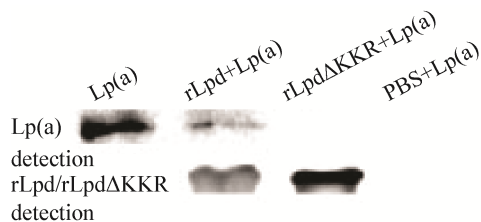


图2 Western blot 检测 rLpd 及 rLpdΔKKR 与 Lp(a) 的结合

Figure 2 The binding of rLpd and rLpdΔKKR to Lp(a) detected by Western blot

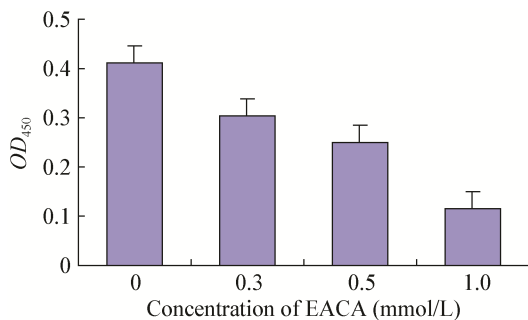


图3 EACA 抑制 rLpd 与 Lp(a) 的结合

Figure 3 EACA inhibits the binding of rLpd to Lp(a)

2.5 Lp(a)抑制 rLpd 与 Plg 的结合

Lp(a)抑制 rLpd 与 Plg 结合的实验结果表明(图4),一定浓度的 Lp(a)可以对 rLpd 与 Plg 的结合起到显著的抑制作用。当加入的 Lp(a)浓度为 100、500、1 000 $\mu\text{g/L}$ 时, Lpd 与 Plg 的结合值分别下降了 10.1%、20.8%、29.6%。

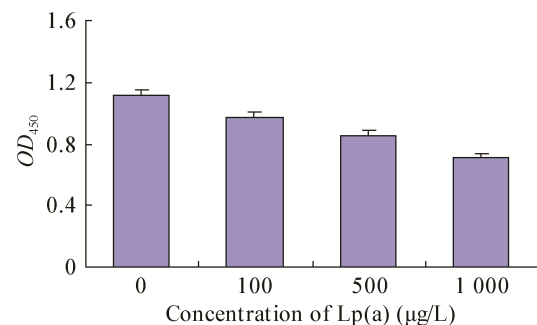


图4 Lp(a)抑制 rLpd 与 Plg 的结合

Figure 4 Lp(a) inhibits the binding of rLpd to Plg

3 讨论

迄今为止, Lp(a)的生理功能仍不清楚。对 Lp(a)的研究也主要集中在其与心脑血管疾病之间的联系。有报道表明 Lp(a)可能具有修复伤口损伤、促进伤口愈合^[11]等功能。以 Lp(a)与 Plg 具有极高的相似性为基础,本实验室提出了 Lp(a)抗感染假说,即 Lp(a)可以竞争性地抑制病原菌与 Plg 的结合,进而阻止病原菌侵染宿主。

本研究结果表明, rLpd 可以与 Lp(a)结合但不与 LDL 结合(图1),说明 rLpd 主要与 Lp(a)中的 Apo(a)结合。EACA 可以显著地抑制 rLpd 与 Lp(a)的结合(图3),表明 Lp(a)是通过 LBS 与 rLpd 进行特异性结合。Plg、Lp(a)中的赖氨酸结合位点(LBS)均可以与受体中的赖氨酸,特别是羧基末端的赖氨酸残基结合^[9],因此 Lpd 第 476、477 两个赖氨酸很可能是其与 Lp(a)的主要结合位点。将 rLpd 第 476、477 位赖氨酸分别突变为 A 后, rLpd 与 Lp(a)的结合有明显的降低,而敲除了 476-478 位氨基

酸(KKR)的突变体与 Lp(a)的结合值下降更加显著(图 1), 说明 Lpd 第 476、477 两个赖氨酸残基是 Lpd 与 Lp(a)的主要结合位点之一。亲和色谱层析实验也证实了上述结论。

P. aeruginosa 可以通过与人 Plg 的结合提高其穿越宿主组织屏障的能力^[2], 而本研究发现 Lp(a)可以竞争性抑制 *P. aeruginosa* 表面的 Plg 受体 Lpd 与 Plg 的结合(图 4)。本实验室已经证实, Lp(a)可以抑制 A 群链球菌^[16]、金黄色葡萄球菌^[17]与 Plg 的结合。因此 Lp(a)很可能竞争性抑制 *P. aeruginosa* 与 Plg 的结合, 发挥抵抗细菌感染的作用。因此, 本文的结果可能为 Lp(a)抗感染功能提供了新的佐证。

然而 Lp(a)仅能部分抑制 Plg 与其细菌表面受体之间的相互作用, 一般不超过 50%。主要是因为 Plg 不仅可以与其受体 C 末端的赖氨酸残基结合, 也可以与受体肽链内部的某个(些)赖氨酸残基相结合。例如, Plg 不仅可以与 A 群链球菌表面烯醇化酶 C 末端 434 和 435 位的赖氨酸残基特异性结合, 也可以与肽链内部 252 和 255 位的两个赖氨酸残基结合^[18], 但 Lp(a)只能与 434 和 435 位的赖氨酸残基结合^[13]。本研究也发现了类似现象, 但 Lpd 内部的哪个(些)氨基酸残基可以与 Plg 结合仍需要进一步的研究。另外, Lp(a)仅能有限抑制 Plg 与其细菌表面受体的结合, 因此 Lp(a)与细菌表面 Plg 受体的相互作用可能有另外的生理意义, 这需要做进一步的研究。

参 考 文 献

- [1] Tanideh N, Rokhsari P, Mehrabani D, et al. The healing effect of licorice on *Pseudomonas aeruginosa* infected burn wounds in experimental rat model[J]. World Journal of Plastic Surgery, 2014, 3(2): 99-106
- [2] Ceremuga I, Seweryn E, Bednars-Misa I, et al. Enolase-like protein present on the outer membrane of *Pseudomonas aeruginosa* binds plasminogen[J]. Folia Microbiologica, 2014, 59(5): 391-397
- [3] Ji ZX, Han RL. Plasminogen might be a virulence factor in *Staphylococcus aureus* infection[J]. Chinese Bulletin of Life Sciences, 2010, 22(5): 449-453 (in Chinese)
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
- [4] Hallström T, Mörgelin M, Barthel D, et al. Dihydrolipoamide dehydrogenase of *Pseudomonas aeruginosa* is a surface-exposed immune evasion protein that binds three members of the factor H family and plasminogen[J]. The Journal of Immunology, 2012, 189(10): 4939-4950
- [5] Berg K. A new serum type system in man-the Lp system[J]. Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica, 1963, 59: 369-382
- [6] Dahlén G, Frick MH, Berg K, et al. Further studies of Lp(a) lipoprotein/pre-beta1-lipoprotein in patients with coronary heart disease[J]. Clinical Genetics, 1975, 8(3): 183-189
- [7] Xu SH. Apolipoprotein(a) binds to low-density lipoprotein at two distant sites in lipoprotein(a)[J]. Biochemistry, 1998, 37(26): 9284-9294
- [8] 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
- [9] 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]. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2008, 6(12): 2113-2120
- [10] Han RL. Plasma lipoproteins are important components of the immune system[J]. Microbiology and Immunology, 2010, 54(4): 246-253
- [11] Xu Y, Ji ZX, Han RL. The interaction between lipoprotein(a) and recombinant inosine 5'-monophosphate derived from *Staphylococcus aureus*[J]. Microbiology China, 2011, 38(9): 1405-1411 (in Chinese)
许颖, 纪智星, 韩润林. 重组金黄色葡萄球菌次黄嘌呤核苷酸脱氢酶与脂蛋白(a)的相互作用[J]. 微生物学通报, 2011, 38(9): 1405-1411
- [12] Dai XY, Xu LP, Bai WC, et al. The interaction between lipoprotein(a) and recombinant glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase derived from group A *Streptococcus*[J]. Journal of Inner Mongolia Agricultural University, 2011, 32(3): 27-31 (in Chinese)
代霄燕, 许丽萍, 白文成, 等. 重组 A 群链球菌三磷酸甘油醛脱氢酶与脂蛋白(a)的相互作用[J]. 内蒙古农业大学学报, 2011, 32(3): 27-31
- [13] Xu LP, Bai WC, Ji ZX, et al. Lipoprotein(a) binds to C-terminal lysine residues of recombinant enolase derived from group A *Streptococcus*[J]. American Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2015, 3(5): 327-331
- [14] Li WL, Xu LP, Zhang YK, et al. Lipoprotein(a) binds to recombinant nontypeable *Haemophilus influenzae* aspartase[J]. American Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2015, 3(5): 314-321
- [15] Liu E, Li WL, Han RL. The interaction between recombinant protein F derived from nontypeable *Haemophilus influenzae* and lipoprotein(a)[J]. American Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2015, 3(6): 338-343
- [16] Xu LP, Gao YM, Liang CW, et al. The interaction between plasma lipoprotein(a) and group A *Streptococcus*[A]//The Abstract Corpus of Chinese Society For Microbiology Academic Annual Meeting[C]. Zhangjiajie: Chinese Society of Microbiology, 2009: 46-47 (in Chinese)
许丽萍, 高玉敏, 梁纯伟, 等. A 群链球菌与血浆脂蛋白的相互作用[A]//中国微生物学会学术年会论文摘要集[C]. 张家界: 中国微生物学会, 2009: 46-47
- [17] Gao YM, Zhao RD, Li LM, et al. Lipoprotein(a) might inhibit the interaction between plasminogen and *Staphylococcus aureus*[A]//The 9th China Lipoproteins Academic Conference Dissertation Collection[C]. Shanghai: Chinese Society of Biochemistry and Molecular Biology, 2008 (in Chinese)
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[A]//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集[C]. 上海: 中国生物化学与分子生物学会, 2008
- [18] Cork AJ, Jeric S, Hammerschmidt S, et al. Defining the structural basis of human plasminogen binding by streptococcal surface enolase[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2009, 284(25): 17129-17137