

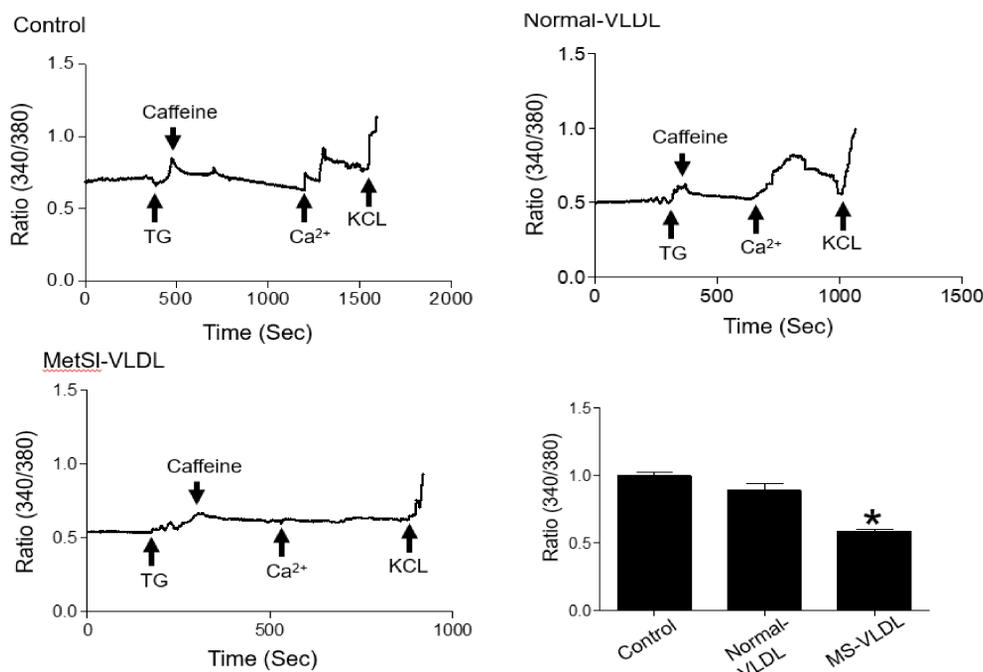
# 極低密度脂蛋白（VLDL）透過RGS3蛋白質的細胞鈣離子相關訊號路徑

## 研究目的

在代謝症候群的病人當中，極低密度脂蛋白（VLDL）與常人的不同，與造成心臟疾病有很重要的關聯。我們先前研究發現代謝症候群VLDL影響心房心肌細胞鈣離子訊號，而產生細胞肌蛋白等失序現象。我們也發現VLDL receptor結合的蛋白質之一，regulator of G-protein signaling 3（RGS3）具有調控G protein signaling pathway而有控制心肌細胞鈣離子訊號的作用。

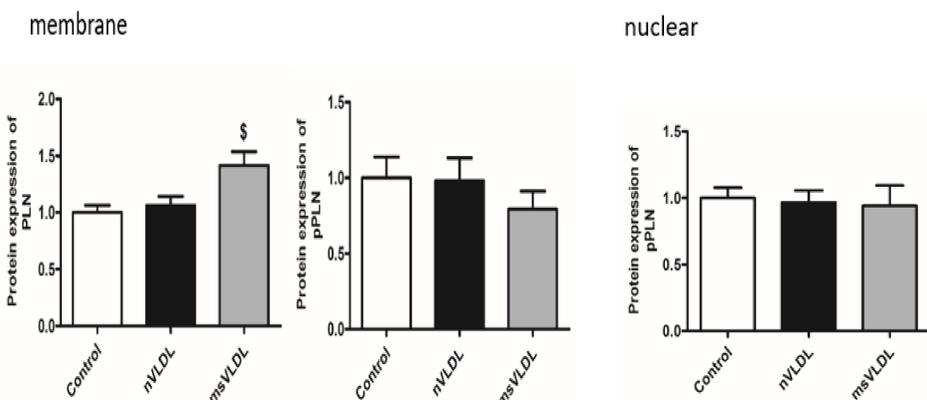
## 方法和結果

把實驗分為三組，分別是控制組，正常人VLDL以及代謝症候群VLDL，先以TG（thapsigargin）讓內質網之鈣離子釋放到細胞質中，接著使用咖啡因刺激細胞並放入充滿鈣溶液的液體裏，讓細胞進行鈣離子的恢復（restoration），可以發現在控制組和正常VLDL的組別裏鈣離子的恢復都正常運作，但代謝症候群VLDL組別的鈣離子沒有增加（圖一），表示鈣離子的補充正受到抑制。

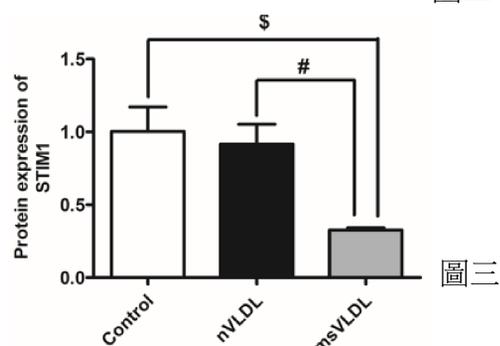


圖一

由於把鈣離子打入內質網或肌質網的SERCA（sarco/endoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$ -ATPase）會因為PLN的磷酸化而被活化，因此接著我們把已加入代謝症候群VLDL的HL-1 cell以西方點墨法的方式來探討PLN的磷酸化程度。可以看見在細胞膜上PLN的表現量較其他兩組多，反觀p-PLN的表現量較少，在細胞核中則沒有差異（圖二），此外，幫助補充細胞內鈣離子的STIM1在代謝症候群VLDL組中表現量（圖三）也較正常低下。



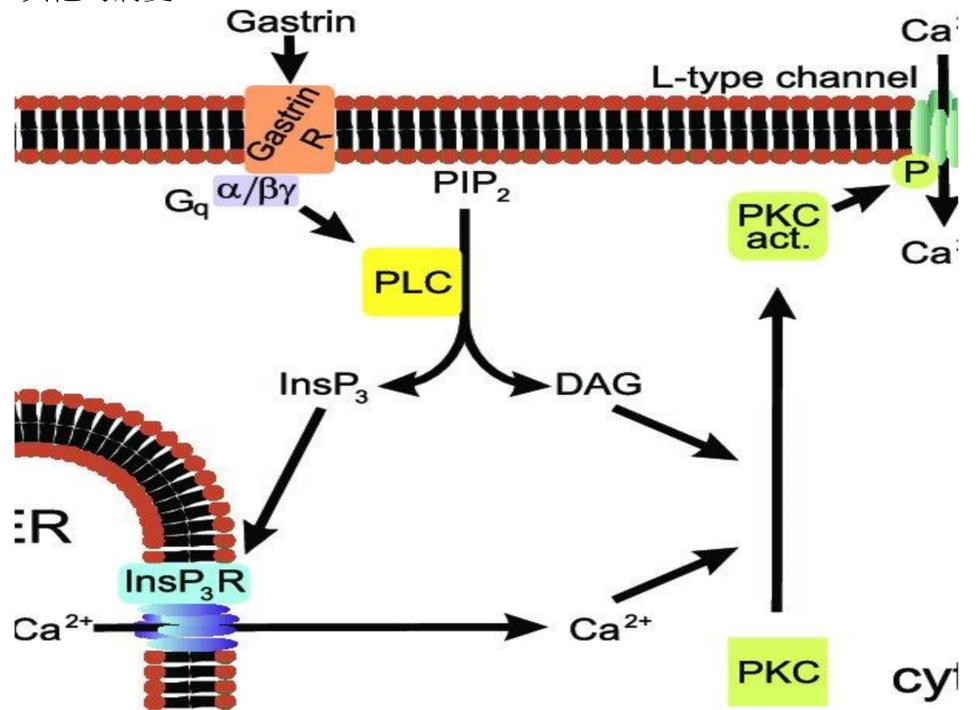
圖二



圖三

## 推論與假設

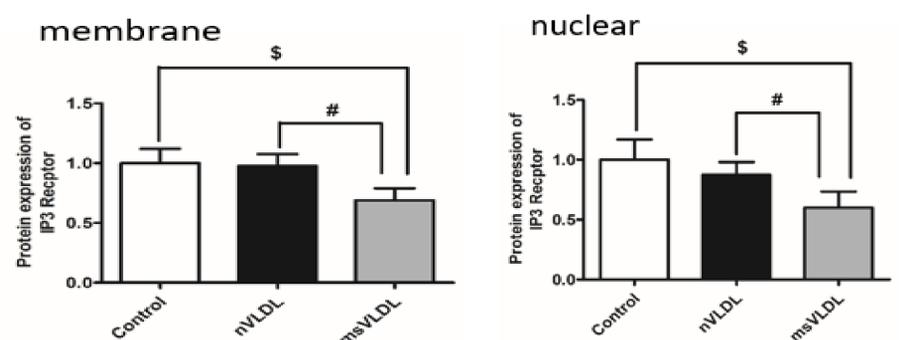
PKC為G protein signaling pathway中的一個產物（圖四），而其中一種同功型PKC $\alpha$ 會造成PLN去磷酸化，因此SERCA的活化和PKC $\alpha$ 有著密不可分的關係。這裏可以提出一個假設，若抑制G protein signaling pathway的RGS3在代謝症候群的病人中大量與VLDL receptor結合導致下游反應過剩，PKC $\alpha$ 的產量增加使得SERCA的活性被抑制而不能把足夠的鈣離子重新打入肌質網，最終會造成心臟的收縮不足，進而引發其他的病變。



圖四

## 問題

我們也以西方點墨法測試了IP3 receptor在細胞膜與細胞核的表現量（圖五），發現代謝症候群VLDL組的IP3 receptor的表現量較為低下，與預期中的結果（表現量較高）有所差異，因此推斷可能是細胞的代償機制導致的結果，但需要更進一步的實驗設計去探討原因才能下定論。



圖五

## 未來研究方向

為了解決上述的問題以及驗證我們的假設，我認為接下來的研究方向應該如下：

- （1）用酵素結合免疫吸附分析法ELISA來測試PKC $\alpha$ 上游路徑中的IP3表現量。
- （2）解釋為何IP3 receptor表現量較正常人低下。
- （3）用酵素結合免疫吸附分析法ELISA來測試PKC $\alpha$ 上游路徑中的DAG表現量。

預期計劃的成功將揭示另一條造成代謝症候群病患的心臟能力減弱以及導致心臟疾病的病理路徑，未來可以針對RGS3與VLDL receptor結合的現象去開發藥物治療或者治療方法，以讓未來的醫療方法更加多元化，造福病人。