

生化与细胞所发现微管结合蛋白DCAMKL1调节成骨细胞功能

文章来源：上海生命科学研究院

发布时间：2013-08-07

【字号：小 中 大】

8月5日，国际医学期刊*The Journal of Experimental Medicine*在线发表了中科院上海生物化学与细胞生物学研究所邹卫国研究组题为*Microtubule-Associated Protein DCAMKL1 regulates osteoblast function via repression of Runx2*的研究论文。此研究发现微管结合蛋白DCAMKL1通过抑制转录因子RUNX2活性进而调控成骨细胞的功能。

骨的生长发育和新陈代谢是机体重要的生命活动。成骨细胞来源于中胚层间充质干细胞，能够分泌骨基质并使之发生矿化，从而形成新的骨结构。该项研究通过将慢病毒为基础的shRNA库导入原代培养的间充质干细胞，然后诱导向成骨细胞分化，通过定量检测分化的早期标志物碱性磷酸酶的活性，高通量的筛选了成骨细胞分化的新的调节因子。研究发现微管结合蛋白DCAMKL1被敲低后，间充质干细胞向成骨细胞的分化能力增强。Dcamk11基因敲除小鼠的成骨细胞功能增强、骨生成速率增加、骨密度增加。分子机制的研究表明DCAMKL1能够通过提高微管蛋白的多聚化，从而抑制成骨细胞分化的主要转录因子RUNX2的活性。RUNX2的多种突变导致人类常染色体显性疾病——锁骨颅骨发育不全(Cleidocranial Dysplasia, CCD)，其特征性表现为锁骨发育不全和持续性颅骨缝开放。与此相一致，Runx2杂合子小鼠同样表现出锁骨、颅骨发育不全，所有这些CCD相关的表型都能够通过基因敲除Dcamk11得到部分的回复，进一步确证了DCAMKL1和RUNX2的遗传联系。

这项研究建立了在成骨细胞中运用正向遗传学方法筛选新的调节因子的方法，鉴定了一个调节成骨细胞功能的新的调节因子，提示可能通过调节微管的多聚化来增强骨骼强度，从而治疗骨质疏松症等疾病。

该工作起始于邹卫国研究员在国外的工作，由中国科学院生物化学与细胞生物学研究所、美国哈佛大学医学院、康纳尔大学、哈佛大学口腔学院、Merck公司的研究人员共同完成。邹卫国研究员是文章的第一作者和通讯作者。

工作得到中科院生物化学与细胞生物学研究所启动资金、细胞生物学国家重点实验室资金以及NIH项目的支持。

打印本页

关闭本页