

上海生科院发现炎症因子ATP调节P2X3受体上膜转运新机制

文章来源：上海生命科学研究院

发布时间：2014-05-04

【字号： 小 中 大 】

ATP门控离子通道P2X3受体选择性地表达于初级感觉神经元，对生理性和病理性痛觉调节至关重要。P2X3受体的合成、组装和转运对于其行使正常的功能是必需的。病理条件下大量释放的包括ATP在内的各种炎症因子从多方面调节着P2X3受体的功能。中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所鲍岚课题组前期的研究工作发现ATP可以促进P2X3受体的内吞，进而形成信号内吞体，在初级感觉神经元轴突中逆向转运到胞体，活化转录因子CREB，调节神经元的兴奋性。然而，ATP对P2X3受体上膜转运的调节及机制并不十分清楚。

4月23日，*Journal of Molecular Cell Biology*在线发表鲍岚课题组的研究工作：ATP时程依赖性地促进了重组的以及背根节神经元内源性的P2X3受体的上膜转运，而同家族的P2X1和P2X2受体则没有此效应。ATP激活P2X3受体引起的钙离子内流，可以激活钙/钙调素依赖性蛋白激酶II α (CaMKII α)，CaMKII α 通过一种三级结构依赖的模式，调节P2X3受体的上膜转运。P2X3受体的N端负责与CaMKII α 相互作用，而位于其C端的第388位苏氨酸(Thr388)可被CaMKII α 磷酸化。将Thr388突变成Val氨基酸模拟去磷酸化效应，消除了ATP依赖的P2X3受体的上膜转运。进一步研究发现，脂筏结构的组成蛋白caveolin-1能与P2X3受体相互作用，通过基因沉默抑制caveolin-1的表达或者消除P2X3受体结合caveolin-1的能力均可抑制ATP依赖的P2X3受体的上膜转运。CaMKII α 介导的Thr388磷酸化可以促进P2X3受体和caveolin-1的相互作用，增强P2X3受体上膜转运。此外，研究还发现ATP依赖的P2X3受体上膜运输可以促进与其组成同源三聚体的P2X2受体向细胞膜的转运，此过程同样依赖于P2X3受体Thr388的磷酸化。最终，细胞膜上由于Thr388磷酸化增加的P2X3受体促进了其介导的信号转导效应。该研究表明，P2X3受体的上膜运输受其配体的调控，需要CaMKII α 和caveolin-1的协同作用，并可带动与其形成多聚体的P2X2受体的共转运。此项研究为痛觉传递中P2X3受体的功能调控提供了一种可能的机制。该项工作由助理研究员陈序谯博士等在鲍岚研究员的指导下完成。

该课题得到了国家自然科学基金和国家基础研究计划等项目的资助。

打印本页

关闭本页