



请输入关键字

当前位置: 首页 &gt; 综合新闻

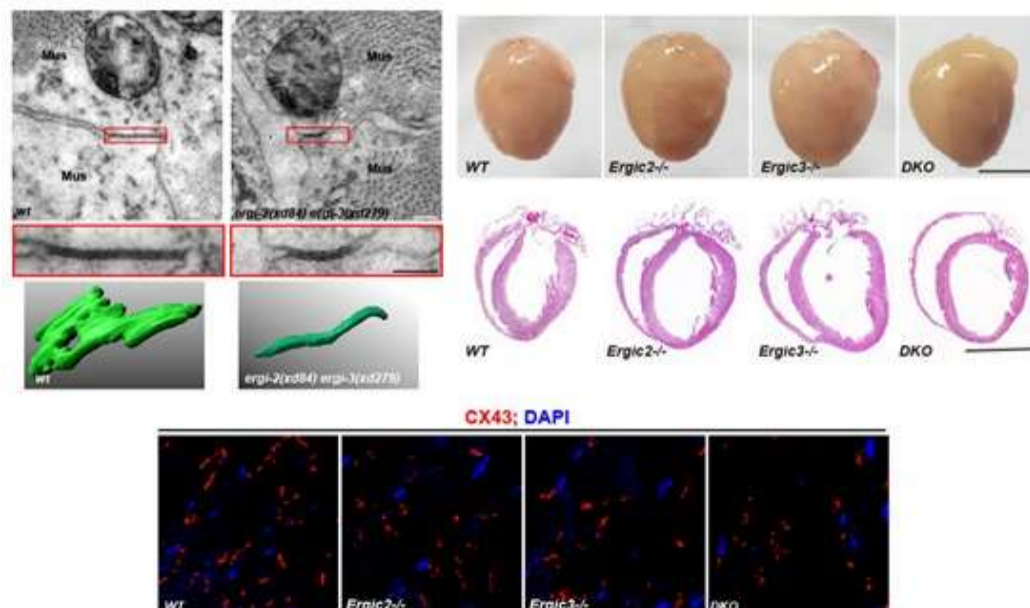
## 丁梅研究组揭示缝隙连接蛋白胞内转运机制

发布时间: 2022-01-19 | 【大 中 小】 | 【打印】 【关闭】



缝隙连接(gap junction)负责在细胞间直接传递电信号或者小分子物质, 具有传导快、低阻抗、延搁时间短的特点, 可以快速和可逆地调控相邻细胞对外界信号的协同反应。以心脏为例, 心肌细胞间存在的大量缝隙连接介导了心肌细胞快速、同步化收缩, 帮助有效泵出血液, 满足机体供血供氧需求。缝隙连接表达、分布、结构等的改变均能影响缝隙连接的功能, 导致多种心血管疾病的发生, 最终引起心律失常和心源性猝死。到目前为止, 寻找参与缝隙连接调控因子往往通过经典的体外生化互作以及细胞系显微成像等方法来实现。然而, 蕴含缝隙连接的组织在体外分离培养或裂解的情况下, 缝隙连接往往会被破坏, 而体外细胞系共定位分析, 多数需要通过外源表达connexin缝隙连接蛋白才能观察到细胞间缝隙连接斑的形成。因此, 缝隙连接蛋白的在体调控状况与体外分离组织及细胞系研究结果有多大程度的吻合并不清楚。另外, 在体调控缝隙连接蛋白合成、折叠、修饰、转运、稳定或降解的一些调控因子, 其与缝隙连接蛋白互作, 往往是在细胞的局部区域发生, 且发生时间短暂, 这样的调控因子很可在体外生化筛选中被忽略。

基于无脊椎动物缝隙连接蛋白innexin与脊椎动物connexin的结构和功能的保守性, 分子发育生物学国家重点实验室丁梅研究组以秀丽隐杆线虫作为模式, 利用其遗传学操作的便利性, 构建了缝隙连接观察体系。利用正向遗传学筛选, 科研人员发现二次跨膜蛋白ERGIC2和ERGIC3促进缝隙连接形成。ERGIC2和ERGIC3在线虫体壁肌肉细胞中均定位在于内质网, ERGIC2或ERGIC3缺失突变都可特异性引发缝隙连接蛋白异位累积在内质网中。冷冻电镜制样及3D重构显示: 相较于野生型, ERGIC2和ERGIC3双突变中细胞质膜上的缝隙连接斑块变小。在小鼠中分别或共同敲除ERGIC2或ERGIC3导致小鼠出现心肌肥大症状, 心脏泵血功能减弱, 同时心肌细胞缝隙连接斑块数目减少。线虫ERGIC2和ERGIC3可结合无脊椎动物缝隙连接蛋白UNC-9, 小鼠ERGIC2和ERGIC3则与脊椎动物缝隙蛋白connexin43有直接相互作用, 暗示ERGIC2和ERGIC3在调控缝隙连接形成转运中的功能高度保守。本研究揭示了针对缝隙连接蛋白ER到Golgi体转运的特异调控机制, 对了解缝隙连接相关疾病的发病机制有重要借鉴意义。



该项研究成果于2022年1月7日在线发表发表于Traffic (DOI:10.1111/tra.12830)。丁梅研究组助理研究员关丽英、已毕业博士生杨永智和工程师梁晶晶为本文的共同第一作者。本研究得到分子发育生物学国家重点实验室汪迎春研究组大力协助。感谢国家自然科学基金委、科技部、中国科学院经费支持。

版权所有 © 2022 中国科学院遗传与发育生物学研究所 备案号: 京ICP备09063187号-2 京公网安备110402500012号

地址: 北京市朝阳区北辰西路1号院2号, 分子发育生物学国家重点实验室 邮编: 100101 Email:

yjiaozhang@genetics.ac.cn 电话: 010-64806637

建议最佳浏览器效果: IE10以上版本