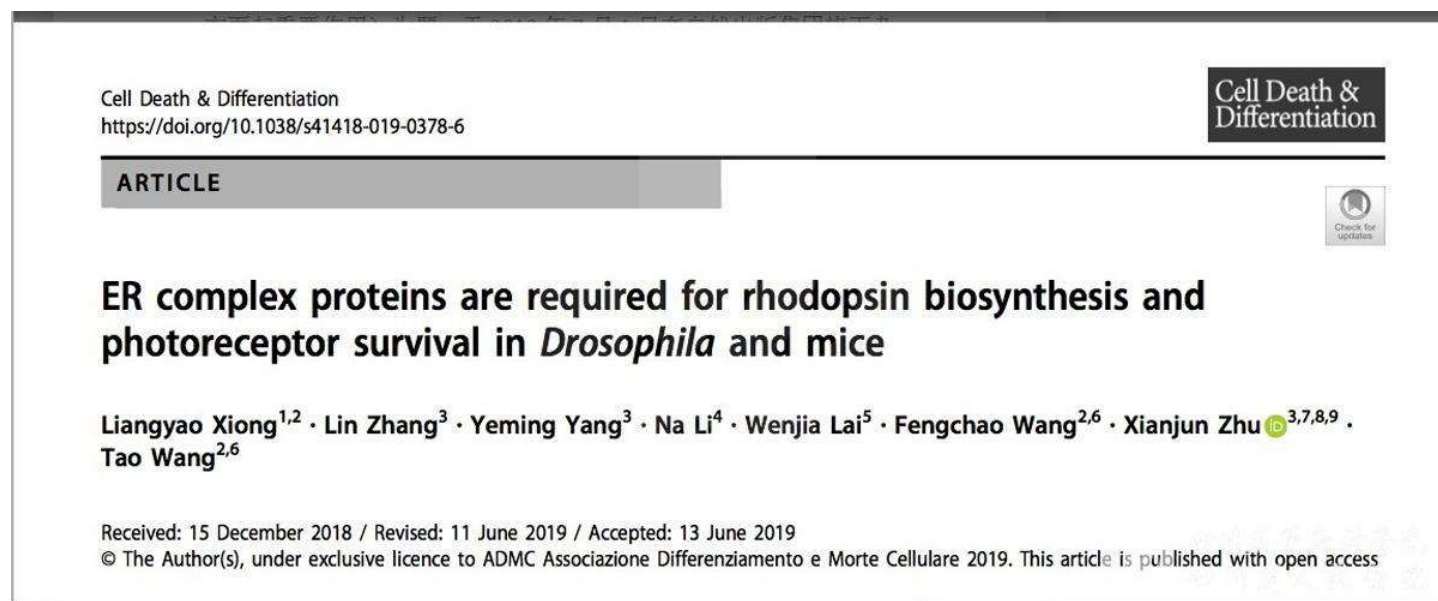


我院朱献军教授视紫红质蛋白合成运输分子机制研究取得新进展

发布时间：2019-07-10 14:28:28 本文来源：动物实验研究所 科技部

我院人类疾病基因研究四川省重点实验室朱献军教授疾病模型研究取得新进展。课题组与北京生命科学研究王涛教授团队合作，在视紫红质蛋白合成和感光细胞病变机制研究方面取得重要进展。

研究成果以“ER complex proteins are required for rhodopsin biosynthesis and photoreceptor survival in *Drosophila* and mice”（内质网复合体蛋白在果蝇和小鼠视紫红质蛋白生物合成和感光细胞存活方面起重要作用）为题，于2019年7月1日在自然出版集团旗下杂志Cell Death and Differentiation(《细胞死亡与分化》，中科院一区)上发表。北京生命科学研究王涛教授与电子科技大学附属医院四川省人民医院朱献军教授为共同通讯作者，北京大学博士生熊亮尧、电子科技大学医学院讲师张琳为文章的共同第一作者。



视网膜色素变性（Retinitis Pigmentosa, RP）是一类常见的遗传性视网膜病变，发病率在1/3500左右。RP病变累及视杆细胞，导致周边视力受损，可至失明，给病人和家庭带来极大的负担。视紫红质（Rhodopsin）基因突变约占常染色体显性RP的25%。视紫红质蛋白正确折叠、定位运输对感光细胞的结构、功能维持至关重要，已知的突变多影响视紫红质蛋白合成过程中从内质网到细胞膜的运输。

内质网复合体蛋白（ER complex proteins, EMC）是一类高度保守的由多个蛋白组成的跨膜蛋白复合体，在自噬、病毒感染、肺部发育和脂类分子转运方面发挥重要功能。斑马鱼和果蝇的emc3基因突变影响视紫红质合成和感光细胞功能。虽然视网膜变性病人中发现有EMC1突变，但EMC在哺乳动物视觉中的作用还未被证明，并且EMC在调控视紫红质合成中的分子机制以及不同EMC亚基的作用尚不清楚。

为了研究影响视紫红质蛋白稳态维持的基因，研究团队开展了甲基磺酸乙酯 (ethyl methane sulfonate, EMS) 诱变剂诱导的遗传筛选试验，找寻影响视紫红质蛋白稳态的突变体。其中鉴定了三个EMC亚基 (emc3, emc5, emc6) 的突变体；这些突变体均影响视紫红质蛋白Rh1的表达水平，影响光电转换通路，引起渐进性感光细胞退行性病变。进一步研究发现EMC功能不依赖于内质网相关降解途径 (ER-associated degeneration, ERAD)，而在视紫红质合成步骤中更早的节点调控蛋白表达水平。研究团队进一步建立了其余emc基因的敲除品系，发现emc1, emc2A, emc4, emc8/9对细胞存活是必需的，而emc7和emc10 敲除无异常表型。并通过定量蛋白组学的方法证明EMC各个亚基对底物选择的特异性，并提出不同EMC亚基调控特异的蛋白表达进而发挥不同的生理功能。为了探究EMC在哺乳动物中的功能，研究团队进一步构建了感光细胞特异的基因敲除小鼠模型，在小鼠感光细胞中敲除Emc3，发现Emc3的缺失导致视紫红质蛋白运输严重受损，定位异常，感光细胞退行性病变、死亡，证实EMC功能在哺乳动物中是保守的。

该研究证明了EMC在视紫红质生物合成和运输中的重要功能，并揭示了EMC在维持果蝇和小鼠视网膜感光细胞结构和功能中的重要生理作用，为视网膜色素变性等疾病干预研究提供了新思路。

研究项目获得了国家自然科学基金委、国家重点研发计划和四川省科技厅的经费支持。

Cell Death and Differentiation(《细胞死亡与分化》)是自然出版集团主办的侧重细胞生物学、疾病机理方向的专业期刊，属于中科院分区一区，有较高影响力。

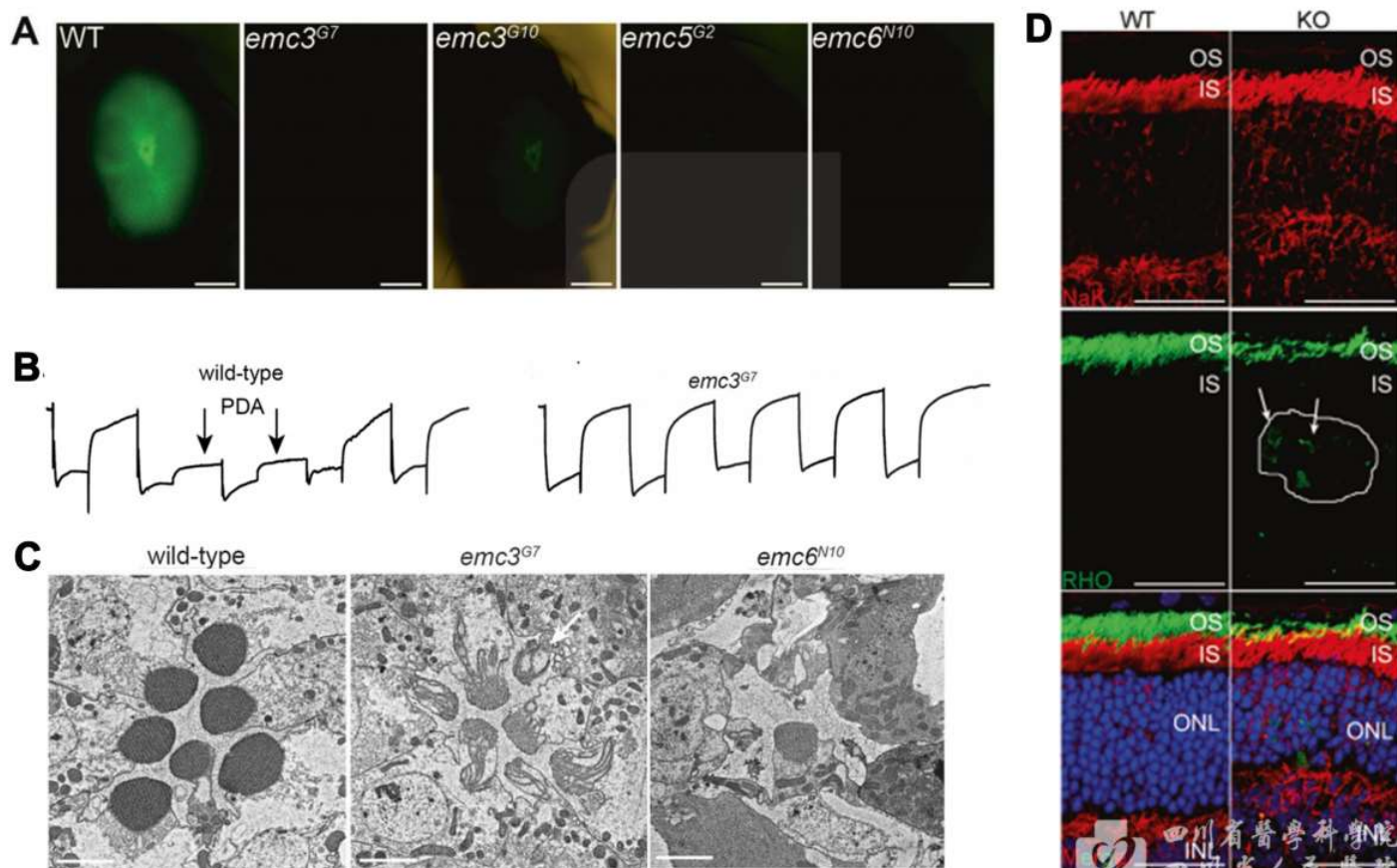


图.EMC在视紫红质蛋白合成和运输中起重要作用。(A) 正向遗传筛选分离emc3, emc5, emc6 突变体。(B) ERG检测显示emc3 突变体缺失延长去极化 (prolonged depolarization

afterpotential ,PDA)。(C) 透射电子显微镜分析揭示emc3突变体出现感光细胞病变。(D) 免疫荧光染色揭示视紫红质蛋白(绿色)异常积聚在Emc3 敲除视网膜感光细胞外核层(箭头所示)。

扫一扫 手机端浏览

