

医学院朱献军教授团队共济失调研究成果在Cell Death & Disease发表

文：于梅子 图：于梅子 / 来源：医学院 / 2018-09-16 / 点击量：926

9月5日，医学院朱献军教授团队研究成果在Cell Death & Disease专业杂志发表。课题组运用基因敲除动物模型研究了Tmem30a基因在小脑朴肯野细胞（Purkinje cells）中的重要作用，发表题目为：Disruption of Tmem30a results in cerebellar ataxia and degeneration of Purkinje cells的研究论文（Cell Death & Disease 2018, 9:899）。文章第一作者为电子科技大学医学院博士研究生杨业明。此研究得到国家自然科学基金面上项目和四川省杰出青年基金资助。

在真核生物中，细胞膜和胞内细胞器膜脂类分布是不对称的，正常生理状况下，约80%磷酸酰丝氨酸（Phosphatidylserine, PS）在细胞膜内膜；相反的，另一种主要脂类磷酸酰胆碱（Phosphatidylcholine, PC）主要分布于细胞膜外膜。维持这种不对称分布需要三种蛋白质：磷酸脂外翻酶（Floppase）、内翻酶（Flippase）和Scramblase。这种膜上脂类分子不对称分布对于维持膜的正常形态结构和物理特性很重要，对于维持细胞的正常生理功能也至关重要。细胞内多种重要过程（胞内分选和运输，内吞过程，囊泡运输，膜的融合等）都与上述细胞膜的组成特点和物理特性有关。

哺乳动物基因组编码包括14种PS内翻酶，这些酶对于维持细胞膜脂类分子的正常分布十分重要，进而对于细胞的生理功能很关键。除了少数功能方面的研究，大多数PS内翻酶的生物功能尚不清楚。近年来，内翻酶突变与动物发育异常和人类疾病的关联陆续被不同实验室证实，这些内翻酶蛋白家族成员在体内的重要性逐渐被人们所认识：在秀丽线虫中，内翻酶编码基因TAT-1缺失导致PS暴露于生殖细胞表面，有些神经元丢失；ATP8B1基因突变导致遗传性胆汁淤积，临床表现为胆汁分泌缺陷和听力丧失；ATP11C缺失与B细胞发育有关。

2012年，朱献军教授研究团队发现ATP8A2基因突变小鼠有严重的神经行为异常，如身体颤抖和行走摇摆等，在小脑、脊髓和视网膜等神经系统多个部位有轴突病变；随后发现突变小鼠视网膜感光细胞进行性病变。ATP8A2错义突变被发现与一种罕见的神经疾病——小脑共济失调、智力发育迟缓及平衡失调综合症有关（Cerebellar ataxia, mental retardation and dys-equilibrium syndrome (CAMRQ) 有关。

The American Journal of Pathology, Vol. 187, No. 12, December 2017



GASTROINTESTINAL, HEPATOBIILIARY, AND PANCREATIC PATHOLOGY

Hepatic *Tmem30a* Deficiency Causes Intrahepatic Cholestasis by Impairing Expression and Localization of Bile Salt Transporters



Leiming Liu,¹ Lingling Zhang,¹ Lin Zhang,^{5*} Fan Yang,¹¹ Xudong Zhu,¹ Zhongjie Lu,^{**} Yeming Yang,¹⁸ Haiqi Lu,^{*} Lifeng Feng,^{*} Zhuo Wang,^{*} Hui Chen,^{**} Sheng Yan,^{**} Lin Wang,¹¹ Zhenyu Ju,¹¹ Hongchuan Jin,^{*} and Xianjun Zhu^{5*}

From the Laboratory of Cancer Biology,^{*} Key Laboratory of Biotechnology in Zhejiang Province, Sir Runrun Shaw Hospital, and the Key Laboratory of Combined Multi-Organ Transplantation,^{**} Ministry of Public Health, Division of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, The First Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou, China; the Key Laboratory of Regenerative Medicine of Ministry of Education,¹ Institute of Aging and Regenerative Medicine, Jinan University, Guangzhou, China; the Institute of Aging Research,¹ Leibniz Link Partner Group on Stem Cell Aging, School of Medicine, Hangzhou Normal University, Hangzhou, China; the Sichuan Provincial Key Laboratory for Human Disease Gene Study and School of Medicine,² Sichuan Academy of Medical Sciences and Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, China; the Key Laboratory for Neuroinformatics of Ministry of Education and Medicine Information Center,³ School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, China; the Leibniz Institute for Age Research - Fritz Lipmann Institute,⁴ Friedrich-Schiller University of Jena, Jena, Germany; and the Department of Hepato-Biliary Surgery,¹¹ Xijing Hospital, The Fourth Military Medical University, Xi'an, China

Tmem30a 肝细胞敲除疾病模型论文发表在American Journal of Pathology

ATP8A2发挥正常功能需要一个beta亚基Tmem30a，可结合多个PS内翻酶，在组织发育过程中有重要作用，研究Tmem30a的功能可了解PS不对称分布在组织发育和疾病中的作用。课题组构建了Tmem30a条件性基因敲除小鼠模型，发现Tmem30a在视网膜感光细胞中有重要作用：Tmem30a缺失导致视锥和视杆

在线投稿

一周热点新闻

- 【美丽成电·奋斗之美】点赞！这个博士生4年发表21篇SCI论文
- 京东方董事长王东升校友来校访问
- 学校召开2018年学生思想政治工作会
- 学校举行工程博士研究生开班典礼
- 【美丽成电·奋斗之美】王志明：细探基础真知，领创一流团队
- 连续六年夺金！电子科大在国际基因工程机器设计大赛中再获佳绩
- 校领导为全校新任团委书记专题培训班授课
- 曾勇校长看望北京地区校友
- 学校召开党委职能部门工作推进会
- 我校学子获四川省大学生普通物理知识竞赛特等奖

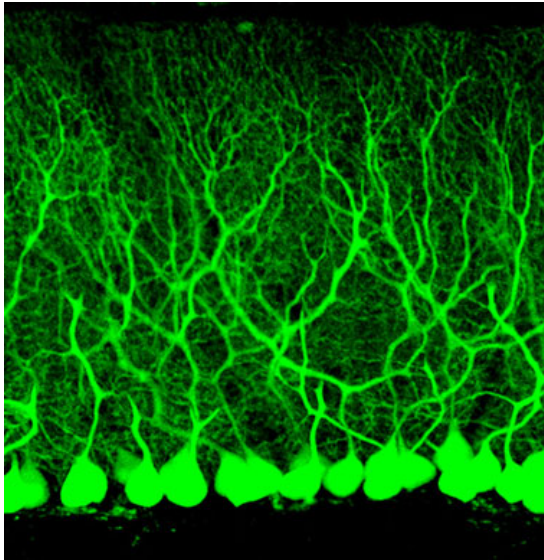
院部新闻

- 凌宝京教授为信通研究生新生讲述“成电故事”
- 川商知名企业研修班走进电子科技大学
- 数学学院辅导员成长沙龙谈工作的“5W”方法
- 南京信息工程大学来校交流信息化建设工作
- “爱·深秋”青年联谊活动举行

媒体成电

- 人民日报：科技考古，成就考古学的一门学科（文化脉动）
- 中国日报中文网：连续六年夺金！电子科大在国际基因工程机器设计大赛中再获佳绩
- 封面新闻：“华硕e创公益行”十周年 公益大使南征北战\BZ用歌声传递正能量
- China daily: Irish universities launch collaborative programs with Chinese counterparts
- 央视专题报道成电“黑科技”智能警车

细胞功能受损，细胞死亡。课题组进一步发现，*Tmem30a*在多个器官中发挥重要作用。肝细胞特异敲除*Tmem30a*导致胆酸运输有关蛋白表达定位异常，血清中胆酸浓度升高，胆红素积累，表现出胆汁淤积。



小脑朴肯野细胞胞体和树突(引自: <https://www.uthsc.edu/neuroscience/imaging-center/>)

Yang et al. *Cell Death and Disease* (2018)9:899
DOI 10.1038/s41419-018-0938-6

Cell Death & Disease

ARTICLE

Open Access

Disruption of *Tmem30a* results in cerebellar ataxia and degeneration of Purkinje cells

Yeming Yang¹, Kuanxiang Sun¹, Wenjing Liu¹, Lin Zhang¹, Kun Peng¹, Shanshan Zhang¹, Shujin Li², Mu Yang², Zhilin Jiang^{1,3}, Fang Lu¹ and Xianjun Zhu^{1,2,3,4}

Tmem30a 小脑朴肯野功能研究论文

共济失调是一种退行性神经疾病，表现为身体平衡或运动缺乏协调，行走不稳等。多由小脑或脊髓受损引起，一部分病例有家族史。PS内翻酶ATP8A2突变表现出严重的共济失调促使课题组研究*Tmem30a*在小脑中的功能。由于小脑朴肯野细胞具有很多树突，对蛋白质合成、运输和能量代谢要求高，容易受损伤。为此，课题组使用Pcp2-Cre构建了小脑朴肯野细胞特异敲除小鼠模型(KO)，发现敲除小鼠表现出严重的共济失调(Ataxia)。敲除小鼠小脑中*Tmem30a*表达水平降低到对照的40%左右，小脑切片免疫染色实验发现*Tmem30a*在突变朴肯野细胞中无法检测到。敲除小鼠出生20天后，朴肯野细胞即出现突触减少，30天朴肯野细胞即出现死亡。*Tmem30a*缺失还导致胶质纤维酸性蛋白(Glial fibrillary acidic protein, GFAP)表达增高，在朴肯野细胞死亡区域引发胶质增生。该研究揭示了*Tmem30a*在小脑朴肯野细胞中的重要作用，提示磷酸酰酯类分子膜分布在神经组织发育和功能维持方面有重要作用。

Cell Death & Disease 杂志是自然出版集团主办的同行评审专业期刊，中科院分区二区，是“细胞生物学”子行业的优秀级杂志，在细胞生物学领域具有较强影响力，主要侧重于转化医学细胞死亡领域、肠道病症、免疫和神经生物学领域的多元化、整合实验研究。该杂志两年的影响因子为5.638，五年影响因子为6.187。

朱献军教授研究团队主攻退行性神经疾病基因敲除模型、疾病分子机制和基因治疗研究，由6名博士研究生、3名硕士研究生和2名技术员组成。朱献军教授为医学院博士生导师，研究方向为退行性疾病分子机制和基因敲除疾病模型，2013年入选四川省百人计划，2014年获四川省杰出青年基金资助，2016年获得人类基本模型四川省青年科技创新团队项目。目前主持国家重大研究计划973项目(课题骨干)1项、国家自然科学基金面上项目3项等多个科研项目。在国际著名专业刊物发表学术论文29篇。

论文链接: <https://www.nature.com/articles/s41419-018-0938-6>

编辑：罗莎 / 审核：李果 / 发布者：陈伟

[学校首页](#) | [成电导航](#) | [卓拙科技](#) | [中国大学生在线](#)

© 2012 电子科技大学新闻中心

清水河校区: 成都市高新区(西区)西源大道2006号 邮编:611731

沙河校区: 成都市建设北路二段四号 邮编:610054

Email: xwzx@uestc.edu.cn

Admin

