
水生所等揭示氧化还原信号调控多纤毛协调性摆动

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/13558.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

纤毛（也称鞭毛）作为一种真核生物突出在细胞表面的保守细胞器，可以行使感受、分泌和运动等功能。生殖细胞精子的单根鞭毛和原生生物如衣藻的双根鞭毛可以通过摆动产生的动力来推动细胞体的定向游动。分布在人体呼吸道、输卵管和脑室细胞表面成簇的多纤毛可通过协调性的摆动推动细胞表面的液体定向流动，从而分别完成粘液清除、卵子转移、脑脊液信号分子扩散等功能。这些纤毛的协调性运动一旦遭到破坏，会造成哮喘、不孕、脑积水等纤毛病。然而，学界尚不清楚纤毛协调性摆动的分子机制。

中国科学院水生生物研究所研究员黄开耀学科组和中国海洋大学教授赵呈天团队合作，揭示CYB5D1蛋白在调控纤毛协调性摆动中的关键作用。CYB5D1含有heme-binding和cordon-bleu ubiquitin两个保守的结构域，在具有动纤毛的物种中高度保守。利用CRISPR-Cas9技术敲除斑马鱼中的CYB5D1之后，在胚胎发育阶段斑马鱼的耳石数目增多，这与运动纤毛中辐条蛋白突变体的表型类似。随后，研究人员利用正向遗传学的方法，获得了CYB5D1衣藻突变株。突变体细胞的游动速率明显比野生型慢，其游动路径曲折且经常出现原地打转的情况（图1）。利用高频显微镜观察发现，野生型细胞的两根鞭毛呈现协调性摆动，即两根鞭毛同时向前或向后摆动，像蛙泳一样推动细胞向前移动。而突变体的两根鞭毛摆动是不协调的，一根向前的时候一根向后；或一根正常摆动的时候，另外一根突然缩回来，造成细胞左右摇摆或沿一个方向打转。进一步的分析发现，突变体鞭毛的摆动不协调其主要由顺-鞭毛的摆动缺陷造成（靠近眼点的为顺-鞭毛，另一根为反-鞭毛）（图1）。同样，斑马鱼CYB5D1突变体中的耳泡和嗅球中的纤毛摆动的协调性也遭到严重破坏，表明CYB5D1调节纤毛协调性摆动的机制具有物种的保守性。

生化及遗传分析发现，CYB5D1是纤毛辐轮（Radial Spoke）家族的新成员，并定位于其中段（Stalk）（图2）。CYB5D1的N端的heme-binding domain可结合heme，且这种结合是氧化还原依赖的，即只有氧化形式的CYB5D1才能特异地与heme结合。CYB5D1突变后鞭毛内的氧化还原态势比野生型的明显下降。研究人员利用氧化剂处理突变体发现，原来遭到破坏的纤毛摆动协调性得到了明显拯救（图2）。

该研究表明，氧化还原是一种全新的调控纤毛协调性摆动的信号。CYB5D1可以整合环境和细胞内的氧化还原信号，通过调控纤毛内的氧化还原态来调控协调性摆动（图2）。衣藻两根鞭毛对氧化还原信号的反应存在差异，这也是衣藻改变游动方向的基础。该研究揭示了氧化还原在纤毛协调性摆动中的关键作用，为通过调控纤毛的氧化还原态来治疗纤毛病提供了基础。

相关研究成果以Heme-binding protein CYB5D1 is a radial spoke component required for coordinated ciliary beating为题，发表在PNAS

上。水生所博士赵丽娟和中国海洋大学博士谢海波为论文的共同第一作者，水生所博士生林轶文和助理研究员刘盖参与了相关工作，赵呈天和黄开耀为论文的共同通讯作者。参与该项目的还有美国康涅狄格大学健康中心教授Stephen M. King团队。研究工作得到国家自然科学基金、中科院战略性先导科技专项、山东省海洋ST基金、美国国立卫生研究院的资助。

[论文链接](#)

图1.CYB5D1在多纤毛协调性摆动中发挥关键作用。(A) CYB5D1缺失导致斑马鱼耳石数目增加。(B) CYB5D1缺失导致衣藻运动缺陷。野生型的游动轨迹呈长线型，且光滑。突变体的游动轨迹是短线型，且扭曲。(C) CYB5D1缺失导致衣藻鞭毛协调性摆动缺陷。野生型两根鞭毛同时向上或下摆动，细胞体沿直线向前移动。突变体两根鞭毛摆动不一致，顺纤毛在完成自下而上的摆动之后突然收回，导致细胞体向着顺鞭毛方向转动。(D) CYB5D1缺失导致衣藻鞭毛摆动模式缺陷。在一个摆动周期内野生型两根鞭毛平扫面积是相同的，而突变体的顺鞭毛的平扫面积只有反鞭毛的一半。

图2.CYB5D1作为保守的辐条蛋白家族的新成员，通过调控纤毛内的氧化还原信号以控制多纤毛的协调性摆动。(A) CYB5D1定位于纤毛轴丝。mC::CYB5D1红色荧光被IFT46::YFP绿色荧光所覆盖，IFT46是鞭毛膜和纤毛基质的成分，表面CYB5D1属于鞭毛轴丝蛋白。(B) CYB5D1定位于鞭毛轴丝运动相关复合体辐条的中段。(C) 氧化还原调控纤毛的协调性摆动。还原剂处理之后野生型细胞纤毛的摆动协调性比例下降，氧化剂之后突变体细胞纤毛的摆动协调性比例明显上升。(D) 还原剂处理不影响突变体纤毛摆动的协调性，而氧化剂处理可以拯救突变体纤毛摆动的不协调性。(E) CYB5D1以氧化依赖的形式结合heme，并将纤毛内的氧化还原信号自中央微管(PF20, PP2C)-辐条头部(RSP1, RSP9)-辐条中段(RSP5, CYB5D1)-内动力臂(PP2A, IDA4, IDA5)-外动力臂招募复合体(DC3)。

研究团队单位：水生生物研究所

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://www.iikx.com)转发