背靠背研究揭示钙调蛋白乙酰化功能与调控机制

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/15053.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！

背靠背研究揭示钙调蛋白乙酰化功能与调控机制。近日，美国生物化学与分子生物学会会刊JBC同时在线发表了华东师范大学研究员殷东敏课题组关于钙调蛋白乙酰化的功能和调控机制的两篇背靠背研究论文。两项研究成果已被JBC主编重点推荐。

作为神经活动的重要指标，钙离子（Ca2+）信号在神经导向生长、突触可塑性和学习记忆等过程中发挥着重要作用。钙调蛋白（CaM）是一种广泛表达于真核细胞的Ca2+传感器，在Ca2+信号转导过程中处于枢纽地位。

通过分析蛋白质乙酰化修饰的公共数据库和蛋白质谱结果，殷东敏团队发现CaM的乙酰化在中枢神经系统非常富集。具体来说，中枢神经系统中，突触后膜上的NMDA受体被激活后，引起突触后致密部的局部Ca2浓度升高，Ca2+和CaM结合并使之活化，CaM结合并激活Ca2+/CaM依赖的蛋白激酶IIa（Ca2+—CaM—CaMKIIa
）。该蛋白激酶的信号通路在突触可塑性和学习记忆中起重要作用。

该课题组首先制备了针对乙酰化CaM的抗体，发现神经活动可以1分钟内快速增加CaM乙酰化的水平，这一过程依赖NMDA受体。接着，利用乙酰化蛋白标准品滴定的方法，计算出海马组织裂解液中乙酰化CaM占总CaM蛋白的比例高达6% ~7%，接近组蛋白乙酰化的水平。

借助遗传密码拓展技术，研究人员合成并纯化了定点乙酰化的CaM蛋白，发现生理性浓度Ca2+存在的条件下，乙酰化CaM比野生型CaM更能激活蛋白激酶CaMKIIa。分子动力学计算发现，乙酰化CaM比野生型CaM更容易结合蛋白激酶CaMKIIa，亲和力更高。最后，研究人员还制备出乙酰化位点突变的Cam1基因敲入小鼠，发现小鼠体内CaMKIIa活性下降，海马脑区的突触可塑性和学习记忆能力损伤。

研究并未因阶段性成果而止步，殷东敏提出一个问题：既然CaM的乙酰化在突触可塑性和学习记忆中扮演着重要角色，那么CaM的乙酰化是如何被神经活动调控的呢？

为了回答这一问题，他首先要找到负责CaM乙酰化的赖氨酸乙酰转移酶（KAT）。

通过在HEK293细胞内过表达各种KAT，课题组发现类固醇受体共激活子3（SRC3）具有最强的乙酰化CaM的能力。研究人员接着通过体外乙酰化实验证明了SRC3可以直接乙酰化CaM蛋白，并发现这一过程存在Ca2+浓度依赖。

在体实验表明，急性抑制或成年期敲除海马脑区的SRC3，可以削弱神经活动引起的Ca2+—CaM

—CaMKIIa 信号通路的激活，并导致海马脑区的突触可塑性和学习记忆能力的损伤。进一步实验表明，急性抑制SRC3对突触可塑性和学习记忆能力的损伤可以被模拟乙酰化的CaM蛋白所挽救。这意味着，通过NMDA受体和Ca2+，神经活动引起SRC3对CaM乙酰化，该过程对突触可塑性和学习记忆发挥着重要作用。

课题组表示，两篇论文首次揭示了钙调蛋白乙酰化的功能及调控机制，可能对Ca2+信号转导的研究带来新的视角。（来源：中国科学报黄辛）

相关论文信息：https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.101034

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。
作者：殷东敏等 来源：《生物化学杂志》

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转发