

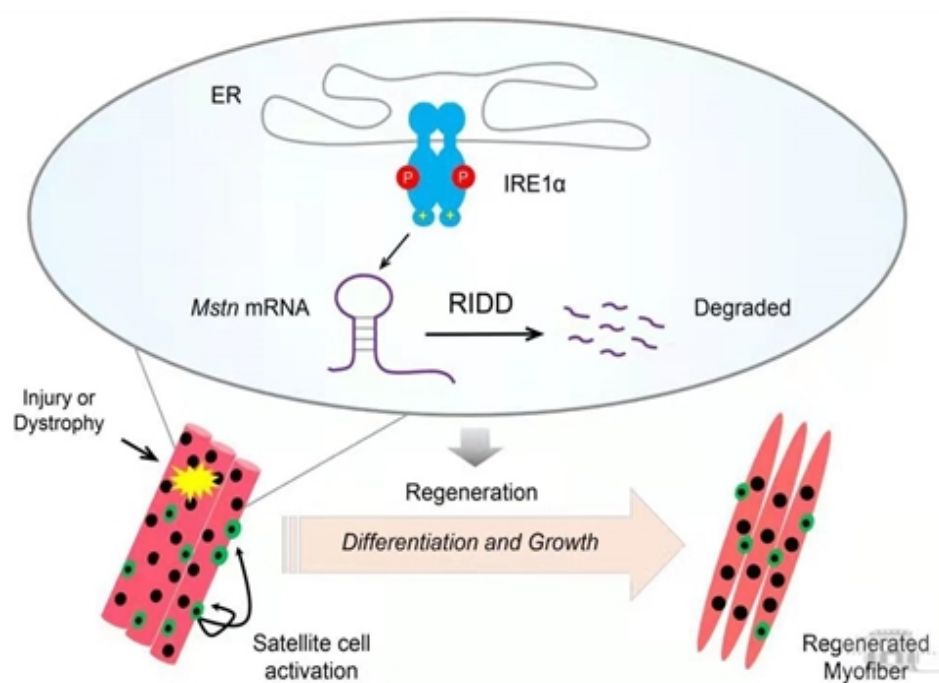
内质网应激通路调控骨骼肌再生修复机制获解析

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/15618.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！

内质网应激通路调控骨骼肌再生修复机制获解析。



IRE1 α 通过RIDD通路抑制肌肉生长抑制素促进骨骼肌的再生修复。 武汉大学供图

日前，《临床研究杂志》在线发表了武汉大学生命科学院刘勇课题组合作研究成果。论文题为《IRE1 α 通过降解Myostatin的mRNA调节骨骼肌再生》，揭示了骨骼肌中内质网应激感应蛋白IRE1 α 通过调控肌肉生长抑制素（Myostatin）的mRNA降解影响骨骼肌再生过程，在肌肉损伤修复与肌萎缩疾病的发生发展中发挥重要的作用。

据了解，在真核细胞中，当内质网难以承担未折叠蛋白负荷或代谢发生异常时会导致内质网应激，激活三条经典的未折叠蛋白响应(UPR, Unfolded Protein Response)通路，其中包括进化上高度保守的内质网应激感应蛋白IRE1通路。IRE1 α 是定位于内质网的跨膜蛋白，具有蛋白激酶与核酸内切酶的双重活性，激活的IRE1核酸内切酶通过催化XBP1转录因子mRNA的非常规剪接产生具备转录活性的XBP1 (XBP1s)，从而驱动一个主要的UPR基因表达程序。

同时，IRE1核酸内切酶还能通过一个被称为RIDD（regulated IRE1-dependent decay）的过程直接降解特定的mRNA底物，从而参与细胞生存与功能的调控。在哺乳动物中，IRE1 α 信号通路涉及调节广泛的生物学过程，包括细胞命运决定、代谢稳态和免疫反应。

为了解析IRE1 α 通路与骨骼肌功能调节之间的机制关联，通过心脏毒素（CTX）诱导的小鼠急性肌肉损伤模型研究发现，IRE1 α 在损伤诱导的肌肉再生过程中高度激活，而在骨骼肌特异性敲除IRE1 α 的小鼠中，心脏毒素诱导的肌肉再生显著受损。利用小鼠及肌细胞培养系统的研究显示，IRE1 α 通过抑制肌肉生长和修复的关键负调节因子——肌肉生长抑制素Myostatin，从而发挥骨骼肌再生的调控作用。

进一步的分子机制研究发现，在肌肉细胞分化和生长过程中，IRE1 α 利用其核酸内切酶的RIDD活性降解肌肉生长抑制素的mRNA。简言之，在肌肉损伤诱导的再生过程中，肌肉细胞被激活的IRE1 α 核酸内切酶通过调节肌肉生长抑制素，进而促进成肌细胞分化和肌管生长。

此外，IRE1 α 这一通过RIDD活性的调节机制与肌萎缩疾病进展密切相关。在Duchenne肌肉萎缩症（DMD）的疾病小鼠模型中，肌肉IRE1 α 的缺失导致肌肉生长抑制素信号增强，进而促进肌肉损伤症状的恶化，加剧了小鼠运动障碍的表型。

此项研究揭示了IRE1 α 在肌肉再生过程中的关键作用，并阐明了IRE1 α —Myostatin信号轴在肌肉细胞分化和再生过程中的调控模式，为治疗肌肉退行性疾病的药物研发提供了新的潜在靶点和理论线索。（来源：中国科学报温才妃 杨雪）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1172/JCI1143737>

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：刘勇等 来源：《临床研究杂志》

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](https://www.iikx.com)转发