研究揭示光感受器外段蛋白转运新机制

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/18068.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！

研究揭示光感受器外段蛋白转运新机制。近日，《美国科学院院报》发表了中山大学中山眼科中心刘春巧团队最新研究成果，首次揭示神经视网膜光感受器纤毛膜蛋白复合体在Rhodopsin（视紫红质）和其他外段蛋白运输中起重要作用，从而为致盲性色素视网膜炎（Retinitis pigmentosa，RP）的病理分子机制提供了必要补充。该项研究同时对纤毛病变引起的中枢神经系统脑水肿的分子机制提供了重要的参考。

视觉信息是人和动物赖以生存的重要手段，80～90%外界信息来自视觉。视觉信息的获取是从光感受器捕获光子开始。光感受器外段（Outer segment，OS）的膜盘通过视素蛋白捕获光子并启动光信号级联传导。膜盘每天更新约10%，需要大量脂类和蛋白的合成，但其本身不具有蛋白和脂类的合成能力。光信号通路蛋白元件需要在内段（Inner segment，IS）合成经狭窄的连接纤毛（Connecting cilium，CC）源源不断地运输至OS以维持其更新。

外段蛋白运输失败会导致其在内段堆积，使光感受器细胞出现应激性坏死，并引发视网膜变性疾病如常见的RP。据不完全统计，遗传性RP世界范围的发病率约为1：4000～5000，影响我国近30多万人口，许多RP的突变基因与光感受器纤毛外段的蛋白运输相关。

尽管已有很多关于纤毛在光感受器外段蛋白运输的功能研究，但这些研究大都针对纤毛的微管及其关联的结构蛋白，动力蛋白和囊泡运输复合体（IFT）。而关于纤毛膜蛋白在光感受器外段蛋白的运输作用不清楚。

刘春巧团队一直关注神经视网膜的发育和遗传疾病。他们前期对调控纤毛发育和细胞极性运输的Wnt/PCP信号通路研究，发现了几个受其调节的跨膜蛋白。其中Tmem138突变会引起Joubert综合症并伴随视网膜营养不良。为了研究Tmem138突变引发视网膜疾病的分子机理，研究人员制作了Tmem138基因敲除小鼠模型，成功模拟人的Joubert综合症的表型，出现了脑室扩张，精子发生障碍及视网膜退行性变性等。通过免疫荧光，透射和扫描电镜的观察，Tmem138种系缺失导致光感受器OS发生失败。

OS发生失败可能是由于纤毛生物发生、蛋白运输或OS膜盘的组装的任何之一或全体缺陷引起。研究人员首先通过电镜观察突变小鼠的OS形成过程证实纤毛结构正常；免疫荧光显示IFT亚基及其动力蛋白（IFT88、Kif3A）依赖的微管运输组分定位均未发生明显改变；膜盘组装蛋白（Rds/Prominin-1/Prcad）在新生OS相对正常。该实验大体排除了纤毛结构和外段膜盘初始发育缺陷的可能。

研究人员还通过多重免疫荧光的分子标记，区分纤毛外段的不同区域，并通过基因敲除小鼠验证，确立了Tmem138定位于CC的近端，并进一步观测到了突变小鼠CC的远端Ahi1的定位域的丢失，暗示Tmem138与纤毛胞质蛋白Ahi1关系密切。与此一致，已发表的证据显示人的AHI1突变也导致Joubert综合症且光感受器外段不能发育。这些结果提示Tmem138膜蛋白很可能与Ahi1一起参与外段蛋白的运输。在对一系列光转导信号通路的元件进行检查后，作者发现Rhodopsin是最先发生异常定位，时间上与外段发育的起始相吻合。

接下来，研究人员通过免疫共沉淀和光感受器外段蛋白提取物Pull down实验，发现Tmem138可以与Ahi1和Rhodopsin直接相互作用。同时发现另一个膜蛋白Tmem231能与Tmem138和Rhodopsin两两互作，且Tmem138突变小鼠Tmem231的纤毛膜定位异常。综合所有证据，研究人员提出Tmem138/Tmem231/Ahi1连接纤毛复合体对Rhodopsin和其他外段蛋白的跨纤毛运输起至关重要的作用。

该研究是截至目前唯一阐述常驻性CC膜蛋白在光感受器蛋白运输过程的论文。（来源：中国科学报 朱汉斌）

相关论文信息：https://doi.org/10.1073/pnas.2109934119

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：刘春巧等 来源：《美国科学院院报》

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