

# 脑智卓越中心发现钾离子通道调控新机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/21527.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！

## 脑智卓越中心发现钾离子通道调控新机制

。1月6日，《美国国家科学院院刊》（PNAS）在线发表了题为[DNA topoisomerase 2-associated proteins PATL1 and PATL2 regulate the biogenesis of hERG K<sup>+</sup> channels](#)的研究论文。该研究由中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心（神经科学研究所）蔡时青研究组完成。科研人员利用秀丽隐杆线虫的遗传学优势，通过正向遗传学筛选鉴定hERG通道生成（Biogenesis）的调控因子，发现DNA拓扑异构酶2相关蛋白PATL1和PATL2调控hERG通道基因的转录。

人类ether-a-go-go相关基因（human ether-a-go-go related gene）编码一种内向整流电压门控型的钾离子通道（简称hERG）。该通道分布较为广泛，在心脏和神经系统中发挥重要的生理功能。hERG通道的生成过程包括转录、转录后、翻译和翻译后修饰等过程都受到精确调控。如果这些调控机制出现偏差，致使细胞膜上的hERG通道过多或过少，均会导致一些严重的人类疾病，例如2型长QT综合征、精神分裂症和癌症等。因此，解析hERG通道生物生成的分子机制可为探究与hERG通道功能障碍相关的人类疾病的病理学提供新线索。

线虫的UNC-103钾通道与hERG通道高度同源，参与调控线虫的运动和产卵等行为。研究利用表达UNC-103的线虫进行正向遗传学筛选，发现线虫DNA拓扑异构酶2相关蛋白PATR-1调控UNC-103通道生成。

进一步，研究探究了人源DNA拓扑异构酶2相关蛋白（PATL1和PATL2）是否调控hERG通道的功能。在人神经母细胞瘤细胞和人诱导多能干细胞衍生的心肌细胞（hiPSC-CMs）中，利用小干扰RNA下调PATL1和PATL2功能显著降低了内源hERG通道蛋白的表达水平和钾电流密度（图2A、B）。此外，下调PATL1和PATL2表达还延长了hiPSC-CMs动作电位的时程，提示PATL1和PATL2可能影响心肌细胞的电生理特征（图2C）。研究通过双荧光素酶报告基因检测系统分析发现，PATL1和PATL2影响hERG mRNA的合成（图3）。

一般认为，PATL1和PATL2作为脱帽激活因子促进mRNA降解以及作为翻译抑制子抑制翻译，而该研究发现人类的DNA拓扑异构酶2相关蛋白PATL1和PATL2是新的hERG通道生成调控因子，且调控hERG通道基因的转录，这揭示了其调控基因表达的新机制，拓宽了关于在转录水平调控hERG通道生成的研究。

研究工作得到科技部、中科院、国家自然科学基金委员会和上海市的资助，并得到脑智卓越中心分子细胞技术平台和光学成像平台的支持。

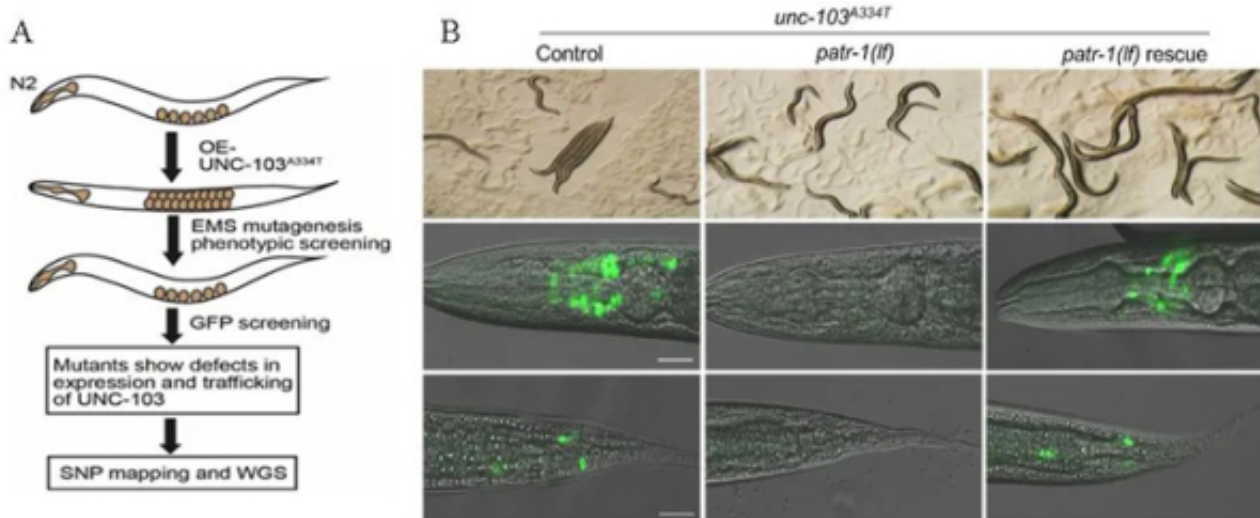


图1.A、筛选UNC-103通道生成调控基因的策略；B、线虫DNA拓扑异构酶2相关——蛋白PATR-1调控UNC-103通道生成。

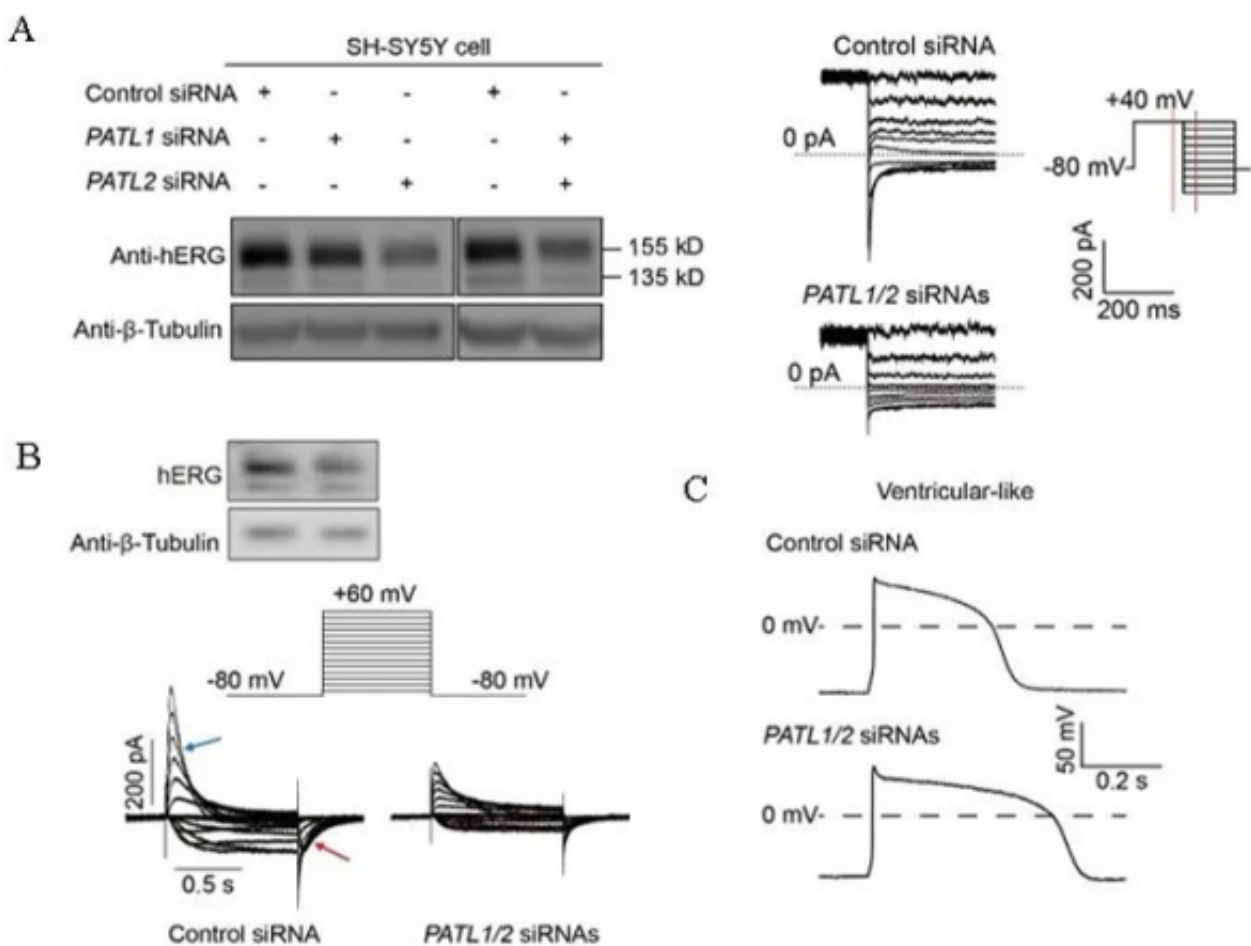


图2.人类DNA拓扑异构酶2相关蛋白调控hERG通道生成。

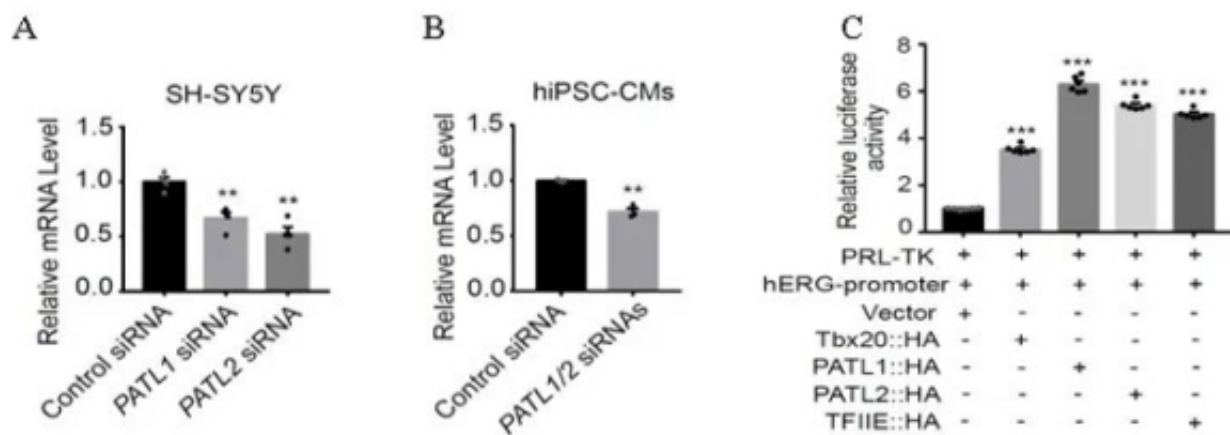


图3.人类的DNA拓扑异构酶2相关蛋白影响hERG通道mRNA的转录。

研究团队单位：脑科学与智能技术卓越创新中心

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