
科学家揭示内质网自噬通路分子机制

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/24901.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！

科学家揭示内质网自噬通路分子机制。近日，中国科学院生物物理研究所王志珍院士团队在《发育细胞》发表论文，鉴定了一条全新的内质网自噬通路，清除致病的蛋白质聚集体。

内质网是真核细胞中分布最广泛的细胞器，是分泌蛋白和膜蛋白折叠、加工的主要场所。内质网自噬(ER-phagy)是溶酶体对内质网的降解，对蛋白质质量控制、维持内质网新陈代谢和生理功能至关重要。激活内质网自噬的上游信号是什么？如何激活内质网自噬？内质网自噬是在内质网的什么特定区域发生？这些都是尚未阐明却十分重要的科学问题。

Z-AAT是细胞因子 $\alpha 1$ -antitrypsin的一种致病突变，因错误折叠形成聚集体累积在内质网无法分泌，是肺气肿、肝硬化等疾病的高风险因素。研究人员发现Z-AAT蛋白质聚集体被招募进入内质网输出位点（ER exit site，简称ERES），抑制内质网到高尔基体的转运，激活内质网自噬实现对错误折叠蛋白质的降解。他们也解析了这一通路的分子机制，发现Z-AAT累积抑制了内质网-高尔基体转运，V-ATPase的V0亚基滞留在ERES，与胞质中的V1亚基组装形成异常定位在ERES的V-ATPase。V-ATPase招募ATG16L1，特异性介导LC3C在ERES的内质网膜上发生原位的脂化修饰。脂化的LC3C进一步招募内质网自噬的执行分子FAM134B-II，由后者启动Z-AAT的溶酶体降解。使用突变体表达或药物处理抑制内质网-高尔基体转运，也激活了这一内质网自噬通路，表明内质网到高尔基体转运的缺陷确实是一种特异性激活内质网自噬的信号。

该研究鉴定了一条全新的内质网自噬通路，揭示了细胞ERES从蛋白质转运向溶酶体降解的功能转换，为内质网质量控制系统提供了新的认识，同时也报道了V-ATPase能够在酸性细胞器和质膜以外发挥新的功能。

中国科学院生物物理研究所副研究员王曦为论文的通讯作者，已毕业博士生孙一玮为论文第一作者。该研究得到了王志珍院士的大力支持、张宏研究员的重要指导，丁璟琚研究员和王磊研究员亦对本文有贡献。研究工作受到国家自然科学基金、国家重点研发计划、中国科学院战略性先导科技专项和中国科学院稳定支持基础研究领域青年团队计划的资助。（来源：中国科学报 孟凌霄）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.devcel.2023.10.007>

作者：王志珍等 来源：《发育细胞》

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