
生物物理所发现溶酶体分裂因子并揭示其作用机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/26618.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！

溶酶体是细胞内的物质降解、循环和信号中心，对细胞稳态调控、发育和衰老至关重要。溶酶体功能紊乱与多种疾病的发生发展相关。为了满足不同的生理需求，溶酶体通过不断的融合和分裂重塑其形态与功能。当前，相比于融合过程，溶酶体分裂过程、相关调控因子以及执行溶酶体膜分裂的分子尚不清楚。

3月27日，中国科学院生物物理研究所王晓晨研究组与冯巍研究组在《自然》（Nature）上在线发表了题为The HEAT repeat protein HPO-27 is a lysosome fission factor的研究文章。该研究发现了溶酶体膜分裂因子并揭示了其作用机制。

该团队建立了以线虫为模式的多细胞生物溶酶体研究体系，通过非偏好性遗传筛选鉴定到HEAT重复蛋白HPO-27。

HPO-27与人类MROH1同源。HPO-27和MROH1含有37个HEAT重复序列，但他们的功能尚未被解析。

该研究运用活体成像追踪和冷冻电镜等实验手段发现，HPO-27在线虫多个发育阶段及多个组织中广泛表达。hpo-27

功能缺失造成线虫表皮细胞中累积大量管状溶酶体，形成管状网络，导致溶酶体结构损伤。溶酶体功能分析显示，HPO-27与MROH1功能缺陷致使溶酶体酸性异常、水解酶活性降低、降解能力减弱。hpo-27

突变体线虫表现胚胎死亡、幼虫发育停滞和寿命缩短等缺陷。研究表明，HPO-27在溶酶体形态、结构与功能完整性，以及线虫正常生命活动中具有重要作用。

科研人员在线虫及哺乳动物培养细胞中同步开展系列实验，探究了HPO-27和MROH1调控溶酶体形态及功能的作用机制。共定位分析显示，HPO-27及MROH1均与溶酶体存在共定位并富集在溶酶体膜的特定区域。溶酶体动态变化分析表明，HPO-27缺失导致溶酶体分裂事件减少，融合事件增加；过表达HPO-27则显著

降低管状溶酶体的数量。与此一致，MROH1

KO细胞中，管状再生溶酶体数量增加、分裂减少。HPO-27和MROH1与小G蛋白RAB7在溶酶体上共定位，且RAB7活性丧失完全抑制HPO-27/MROH1在溶酶体的富集。体内与体外结合实验表明，HPO-27/MROH1与活性状态的、而非失活状态的RAB7存在直接相互作用，表明HPO-27/MROH1作为RAB7的效应子被招募到溶酶体。超分辨显微镜连续成像结果显示，HPO-27和MROH1被招募至溶酶体，富集在膜分裂位点，介导溶酶体管状膜的缢缩和裂解。研究表明HPO-27和MROH1被RAB7募集至溶酶体，调控溶酶体膜分裂。

进一步，该研究探讨了HPO-27和MROH1介导溶酶体膜分裂的具体机制。研究在昆虫细胞表达纯化HPO-27和MROH1蛋白，利用体外重构的膜分裂实验检测其是否具有膜分裂活性。研究显示，HPO-27和MROH1蛋白可结合磷脂酸（PA），在体外构建的含有PA及荧光染料的稳定支撑膜管上发生富集，介导膜管的缢缩和断裂。研究结合结构预测、截短体构建、超分辨显微成像、负染电子显微镜介体外膜管分裂活性检测等方法发现，单体HPO-27或MROH1可通过首尾相接的形式发生寡聚化，在线虫、哺乳动物细胞以及体外重构系统中介导溶酶体及体外重构膜管的缢缩与分裂，而HPO-27的末端HEAT重复结构域为其自组装、溶酶体富集、膜分裂活性所必需。

综上，该研究发现HPO-27及其同源蛋白MROH1是溶酶体膜分裂因子，其通过自组装介导溶酶体管状膜的缢缩和分裂。与经典的膜分裂因子Dynamain及其超家族成员不同，HPO-27和MROH1不具有ATPase或GTPase活性。在体外膜分裂实验中，它们以不直接消耗能量分子（ATP/GTP）的方式介导膜管分裂，表明HPO-27和MROH1是一类新的膜分裂因子。HPO-27和MROH1的发现，为溶酶体膜及其他膜分裂的研究提供了新途径，为揭示溶酶体稳态调控及生理功能奠定了基础。

研究工作得到国家自然科学基金、国家重点研发计划和中国科学院战略性先导科技专项等的支持。

[论文链接](#)

HPO-27介导管状溶酶体分裂的工作模型

研究团队单位：生物物理研究所

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](http://www.iikx.com)转发