

成果名称: 肌球蛋白 I 在自噬体膜形成中作用机制的研究

1. 成果简介:

(1) 课题来源于国家自然科学基金面上项目。背景: 自噬是真核细胞内一种高度保守的溶酶体依赖的降解途径, 在多种生理进程中扮演重要角色并与疾病密切相关。p62 参与多种疾病的病理过程, 如神经退行性疾病、糖尿病、肥胖、佩吉特骨病甚至是肿瘤的发生与发展。液-液相分离 (LLPS), 是形成无膜细胞器的一个重要机制, 这些细胞器在细胞中发挥着重要的生理病理功能。异常的相分离与各种人类疾病 (如神经退行性疾病和癌症) 和衰老有非常密切的关系。肌球蛋白 I 是分枝状微丝纤维特异性结合的分子马达蛋白, 参与囊泡的形成和运输。

(2) 研究目的与意义: 研究微丝纤维网络和马达蛋白参与调控细胞自噬的分子机制。研究过程发现肌球蛋白 1D (Myo1D, 一种单头的 I 类肌球蛋白) 影响了自噬体形成更早期的 p62 体的凝聚。p62 体的形成在缺乏马达或分支肌动蛋白网络的细胞中严重受损。此外, 马达蛋白 Myo1D 可以积极地将小的 p62 纳米颗粒向微丝蛋白网络运输。这种依赖于 ATP 的货物收集机制允许增加泛素化货物和 p62 的局部浓度, 从而有助于 p62 体的 LLPS。本项发现可能提供了对细胞内相分离凝聚过程施加时空控制的一般机制。

(3) 主要论点与论据: 研究表明, p62 体的液液相分离参与自噬。细胞中无膜细胞器的形成通常发生通过液-液相分离 (LLPS), 并在许多情况下由多价的内在无序蛋白 (IDPs) 之间的相互作用驱动。研究这

些相互作用的性质,以及它们对凝聚相内的动力学的影响是至关重要的。p62 在胞质中弥散分布,并在应激条件下发生液-液相分离。这种相变的发生的调控机制目前还不清楚。我们的研究发现肌球蛋白 1D(Myo1D, 一种单头的 I 类肌球蛋白)能与 p62 体结合。对 Myo1D 的敲除阻止了 p62 体从离散的纳米级颗粒到聚集体的形成的凝聚。因此 Myo1D 的敲除,对底物通过选择性自噬的降解产生负面影响。因此我们提出,Myo1D 积极地将 p62 纳米颗粒向支链肌动蛋白网络运输,升高的局部浓度确保了 p62 体形成的凝聚。此项研究数据使我们能够提出以下结论。首先,正常细胞中 p62 体支架(即 p62 和多泛素化蛋白)的总浓度低于相分离的临界浓度。其次,由运动蛋白和分支状肌动蛋白网络介导的 ATP 依赖性货物收集机制允许局部浓度升高超过饱和浓度,因此通过相分离形成 p62 体。p62 体的形成在缺乏马达或分支肌动蛋白网络的细胞中严重受损。Arp2/3 衍生的支链肌动蛋白网络与 p62 体的液液相分离相关并且是必需的。不对称分布的肌动蛋白结构提供了一个支架系统,局部增加分子浓度,以促进 p62 缩合物的组装。此外,马达蛋白 Myo1D 可以积极地将小的 p62 纳米颗粒向微丝蛋白网络运输。这种依赖于 ATP 的货物收集机制允许增加泛素化货物和 p62 的局部浓度,从而有助于 p62 体的液液相分离。本项发现可能提供了对细胞内相分离凝聚过程施加时空控制的一般机制。

(4) 创新: 首次证实并揭示了细胞骨架动力学可以控制自噬的底物蛋白 p62 和多泛素化修饰蛋白底物的液-液相分离从而凝聚形成 p62 体,并揭示了细胞骨架可以控制自噬的关键蛋白 p62/SQSTM1 和多泛

素化蛋白底物的液-液相分离的凝聚融合，最终影响自噬，同时提出相变蛋白调控可能的一般机制，为进一步研究蛋白质相变的调控提供理论支撑，为通过细胞自噬对相关疾病的治疗提供了一定的理论基础和指导作用。