



科研进展

最新报道

2022年科研进展

2021年科研进展

2020年科研进展

2019年科研进展

2018年科研进展

2017年科研进展

2016年科研进展

2015年科研进展

2014年科研进展

2013年科研进展

2012年科研进展

2011年科研进展

2010年科研进展

2009年科研进展

热点推荐

王磊/王志珍组与合作者揭示蛋白质氧化折叠在干细胞衰老中的作用

发布时间: 2023年08月04日

长期以来,人们普遍认为线粒体是细胞活性氧的主要来源。然而,内质网中蛋白质二硫键形成过程也会产生副产物 H_2O_2 。据估算,其大约占蛋白质合成过程中产生总活性氧的25%。由此可见,内质网来源的活性氧也不容忽视。

2023年8月3日,中国科学院生物物理研究所王磊/王志珍课题组和中国科学院动物研究所刘光慧课题组合作,在*EMBO Reports*杂志以封面文章形式发表题为*Reducing oxidative protein folding alleviates senescence by minimizing ER-to-nucleus H_2O_2 release*的研究论文。该研究首次建立了内质网中蛋白质氧化折叠同干细胞衰老之间的联系,实时监测到内质网中蛋白质氧化折叠产生的副产物 H_2O_2 能够释放到细胞核中发挥作用,调控衰老相关基因SERPINE1的表达,促进细胞衰老。

研究人员发现,作为参与蛋白质氧化折叠的关键分子蛋白质二硫键异构酶PDI,在多种人体细胞衰老模型和老年小鼠组织中均表达上调,敲除PDI能够降低蛋白质氧化折叠速率,延缓干细胞的衰老。研究人员利用对 H_2O_2 超敏感的遗传编码荧光探针实时监测细胞核中 H_2O_2 水平的变化,发现PDI缺失能够显著抑制内质网 H_2O_2 向细胞核释放。多组学分析显示,PDI缺失后能够引起受到 H_2O_2 调控的衰老相关分子SERPINE1的明显下调。反之,激活SERPINE1的内源表达则可以加速细胞衰老。最后,研究人员在多种人体细胞模型中敲低PDI,发现均能够延缓细胞衰老,表明靶向蛋白质氧化折叠通路可作为延缓衰老的新策略。

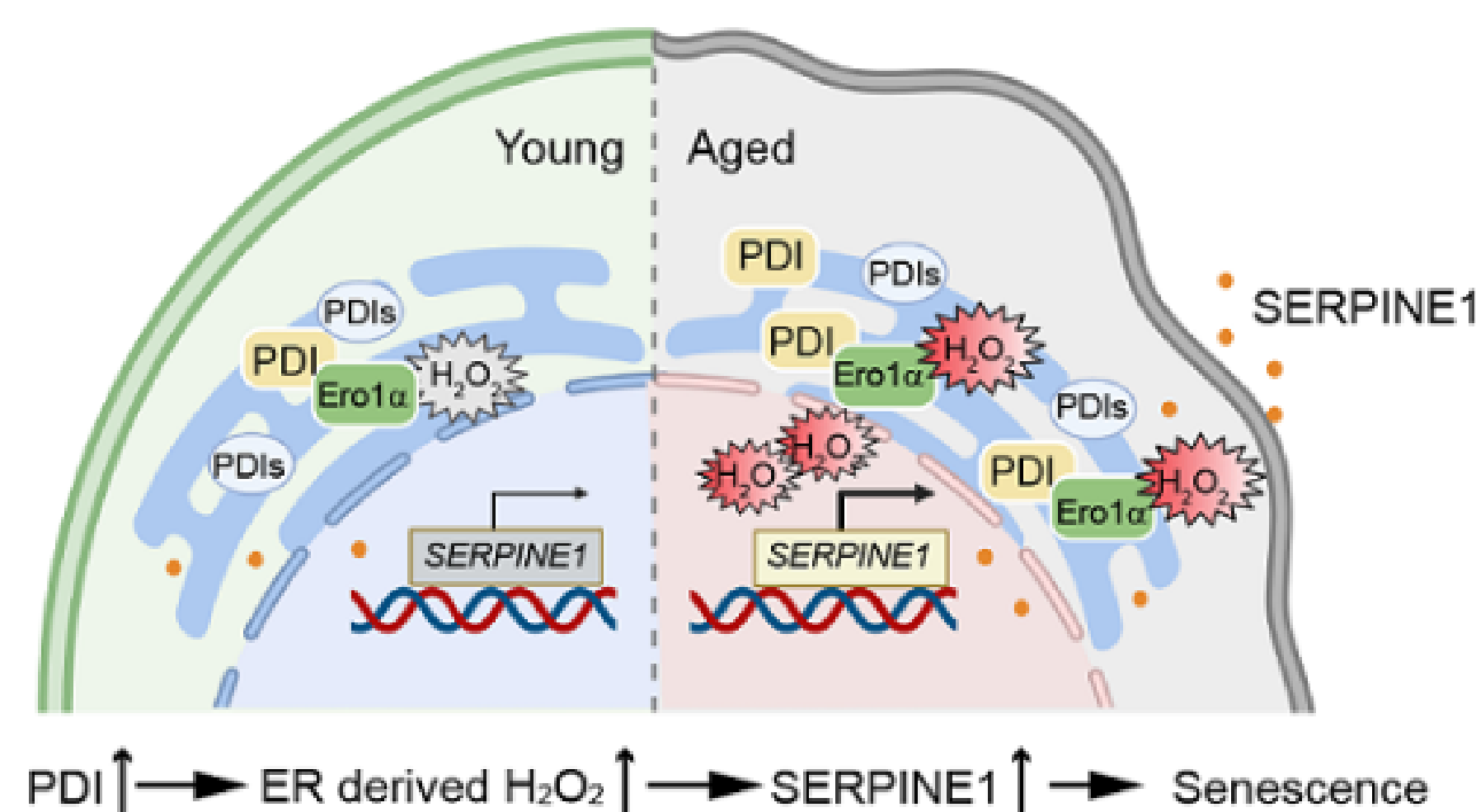


图1 内质网蛋白质氧化折叠产生的副产物 H_2O_2 会释放到细胞核中,上调衰老相关分子SERPINE1的表达,加速细胞衰老。

以往的研究发现,降低基因转录和蛋白质翻译速率均可以延缓衰老,此项研究则从蛋白质折叠层面为理解衰老提供了新的思路和分子靶标,提示要想实现机体的可持续发展(年轻化),细胞也要推动“节能减排”(降低蛋白质氧化折叠速率)。

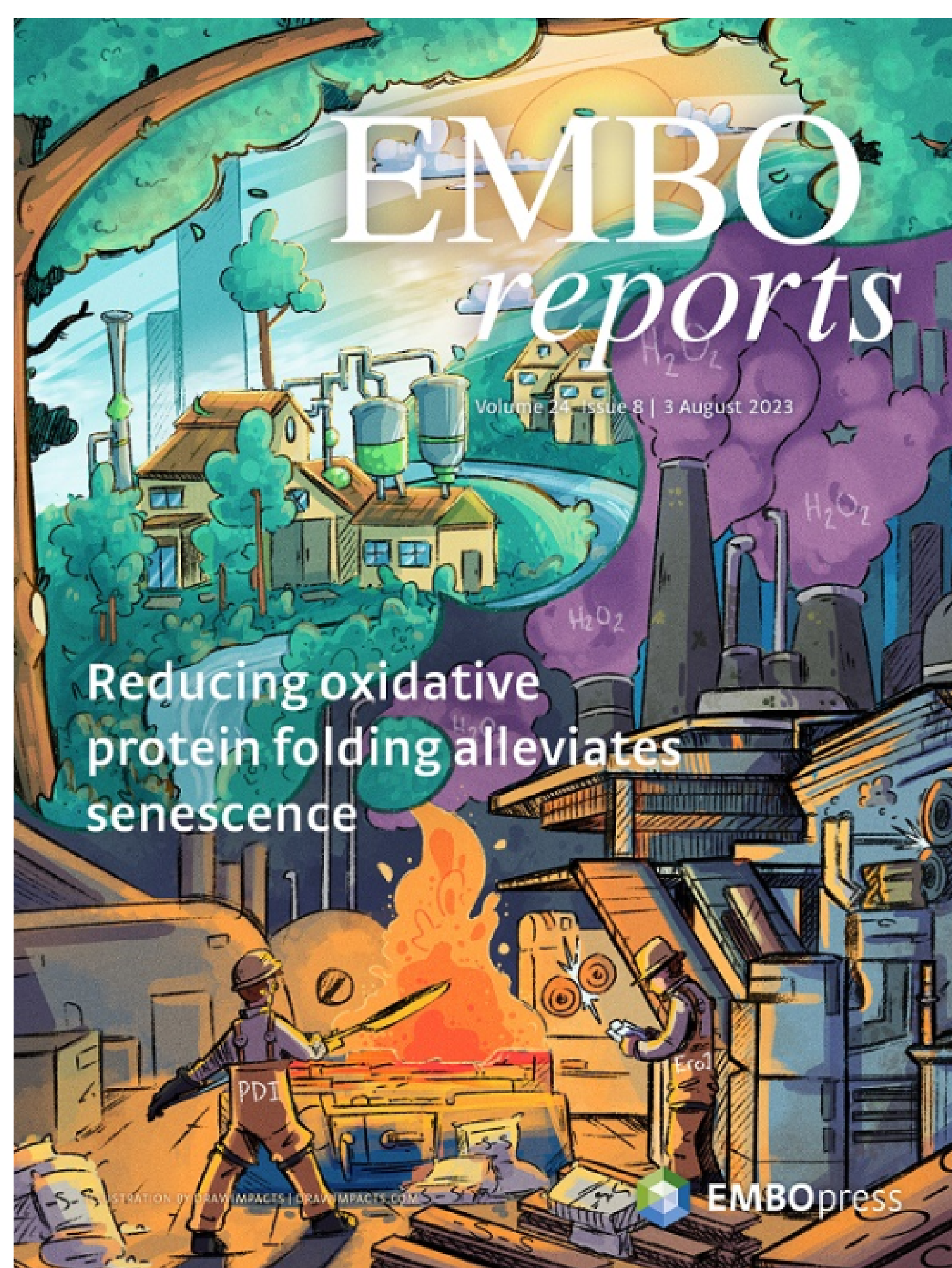


图2 封面故事:降低蛋白质氧化折叠速率延缓细胞衰老。细胞的衰老就像一座城市的发展。在工业化过程中,工厂(内质网)中的工人(PDI和Ero1酶)不仅生产城市建设所需的钢铁和混凝土(含二硫键蛋白质),同时也会产生污染物(H_2O_2)。插图顶部展示了一个健康、绿色、可持续发展的景观,其中有一个小型“家庭工厂”,这意味着较慢但更安全的蛋白质氧化折叠可以延缓细胞衰老。

中国科学院生物物理研究所王磊研究员和中国科学院动物研究所刘光慧研究员为论文的共同通讯作者,生物物理所博士研究生程方和动物所博士研究生季乾昭为论文的共同第一作者。研究工作受到国家重点研发计划、国家自然科学基金、中国科学院战略性先导科技专项、中国科学院稳定支持基础研究领域青年团队计划和中国科学院青年创新促进会的资助。

文章链接:

<https://www.embopress.org/doi/full/10.15252/embr.202256439>

(供稿:王磊/王志珍研究组)