

重庆医科大学检验医学院周钦教授和浙江大学转化医学院吕志民教授及其团队研究成果荣登Nature Communications杂志。

该研究利用小鼠模型、行为学分析及分子生物学等技术手段，首次系统阐述了TTC36-STK33-PELI1信号轴调控HPD降解的分子机制。

nature
COMMUNICATIONS

ARTICLE

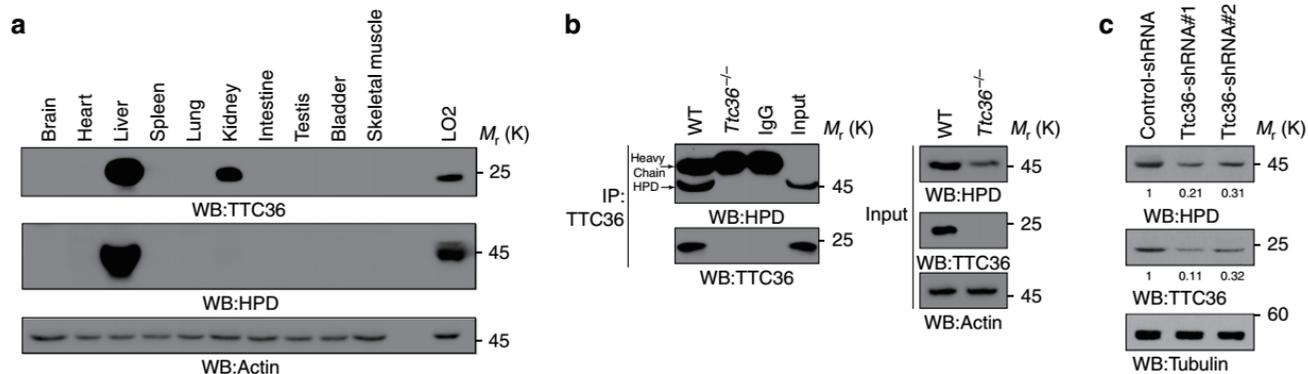
<https://doi.org/10.1038/s41467-019-12011-0>

OPEN

HPD degradation regulated by the TTC36-STK33-PELI1 signaling axis induces tyrosinemia and neurological damage

Yajun Xie^{1,7}, Xiaoyan Lv^{2,7}, Dongsheng Ni^{1,7}, Jianing Liu^{1,7}, Yanxia Hu^{1,7}, Yamin Liu^{1,7}, Yunhong Liu³, Rui Liu⁴, Hui Zhao⁵, Zhimin Lu⁶ & Qin Zhou¹

purchased from Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA). Rabbit antibody against HPD (A6505) was obtained from Abclonal (Wuhan, China) Tyrosine Assay Kit (ab185435) and rabbit antibody against GFP (ab290) was purchased from Abcam



周钦教授利用自己构建的ttc36小鼠敲除模型，发现在敲除的纯合子小鼠血液、尿液中的酪氨酸水平显著升高；尾静脉注射ttc36过表达质粒后，敲除小鼠血液中酪氨酸水平显著下降。该现象首次提示TTC36参与调节小鼠的酪氨酸代谢。进一步分析发现，ttc36缺失会导致小鼠肝、肾组织中的HPD蛋白表达显著下降，但hpd mRNA水平却无明显变化；论文作者实验证实，TTC36与HPD存在相互作用，这些结果表明TTC36可能通过转录后修饰调控HPD的表达量，进而影响酪氨酸代谢。体内、体外敲除ttc36基因后，HPD暴露出382位苏氨酸残基，该残基可被丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶33 (STK33) 磷酸化，磷酸化的HPD蛋白 (p-HPD T382) 可被E3泛素连接酶PELI1泛素化后降解。HPD降解后，酪氨酸代谢受阻，琥珀酰丙酮等代谢中间产物积累，ttc36敲除小鼠表现出，类似于人类III型高酪氨酸血症的临床症状如：学习、记忆能力下降等神经系统损伤表型。论文揭示了TTC36与HPD相互作用以及调控STK33、PELI1降解HPD的分子机制，首次系统阐释了TTC36-STK33-PELI1信号轴在酪氨酸代谢及其中间产物对神经损伤的重要性。