

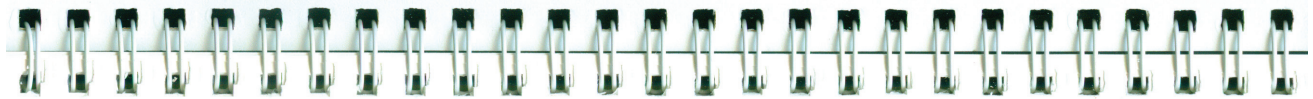
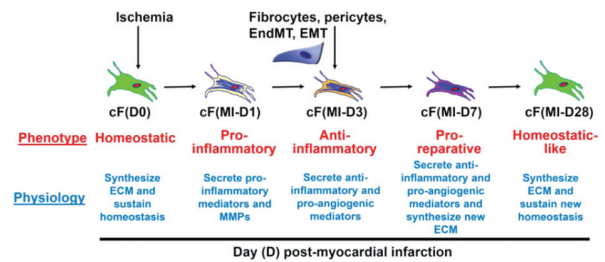
心脏成纤维细胞：心脏结构重塑与节律调控的隐形桥梁

心脏成纤维细胞(Cardiac fibroblasts, CFs)是细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)蛋白的主要合成与分泌细胞,在心肌纤维化的发生与进展中居于核心地位。

心肌纤维化是一种慢性进展性的间质性心脏病理过程,几乎存在于各类心脏疾病的终末阶段,并构成多种心血管疾病的共同病理生理环节。

心脏成纤维细胞(CFs)在心肌梗死(MI)后经历炎症激活、修复启动、瘢痕生成与稳态维持四阶段动态转变。早期缺血坏死释放炎症与趋化因子,促使 CFs 活化并分泌 MMPs 降解 ECM;随后在生长因子驱动下转分化为肌成纤维细胞,释放抗炎与促血管生成因子,促进肉芽组织形成;约 7 天时大量增殖并合成 ECM,构建成熟瘢痕;至 28 天趋于静息,维持新稳态。其全过程贯穿结构重塑、炎症调控与功能恢复,构成 MI 修复核心机制。

此外,心肌梗死后,瘢痕区成纤维细胞可与心肌细胞形成缝隙连接(gap junctional coupling)与邻体耦联(ephaptic coupling),其膜电位变化足以触发心肌细胞兴奋。利用特异性光遗传激活小鼠成纤维细胞,研究首次在体内证实此电耦联可引发全心兴奋并诱发心律失常,揭示其为潜在致病机制与治疗靶点。(李京秀)



Urm1 介导的 Urmylation 促进应激依赖性的液-液相分离

应激(Stress)通过影响蛋白质稳定性和细胞功能,参与心血管疾病的发生和进展。液-液相分离(Liquid-liquid phase separation, LLPS)是近年来细胞生物学和蛋白质研究领域的研究热点,尤其在蛋白质聚集、应激反应、细胞内分子动态等方面。LLPS 由非共价相互作用主导的分子聚集过程,共价修饰(如 Urmylation)可以调节 LLPS 的发生和稳定性。本文以 Urm1 介导的 Urmylation 为例,浅析 Urmylation 促进应激依赖性的液-液相分离。

Urm1 (Ubiquitin-related modifier 1, 泛素相关修饰因子)是泛素超家族的分子化石,具有 tRNA 硫醇化、泛素样蛋白修饰(Urmylation)等功能。在进化上,Urm1 可能连接了原核硫载体系统与真核的 Urmylation(泛素样蛋白修饰机制)。

在应激条件下,Urm1 通过其 Urmylation 修饰过程促进目标蛋白的液-液相分离(LLPS)。Urm1 首先通过 Uba4 (E1 样酶)激活,将硫转移到目标蛋白的赖氨酸或丝氨酸残基上,形成 Urmylation 修饰。这种修饰增强了目标蛋白在应激下的相分离倾向,促使其聚集到应激颗粒(Stress granules, SGs)或核内凝聚体中,帮助细胞应对压力。应激诱导的细胞酸化促使 Urm1 自我聚集,与目标蛋白及 Uba4 共同作用,形成局部的 Urmylation 修饰区域。此外,Urm1 通过静电作用、氢键等非共价相互作用与目标蛋白形成复合物,进一步促进凝聚体的稳定性。Urm1 在应激中的作用是双重的,既通过 Urmylation 修饰蛋白质,又通过自我聚集和非共价相互作用促进凝聚体的形成,促进蛋白的应激依赖性液-液相分离,进而确保应激的恢复和细胞的存活。(李京秀)

