

## 连接蛋白 43 促进缺血再灌注伤害后肌肉生成的粒线体传递

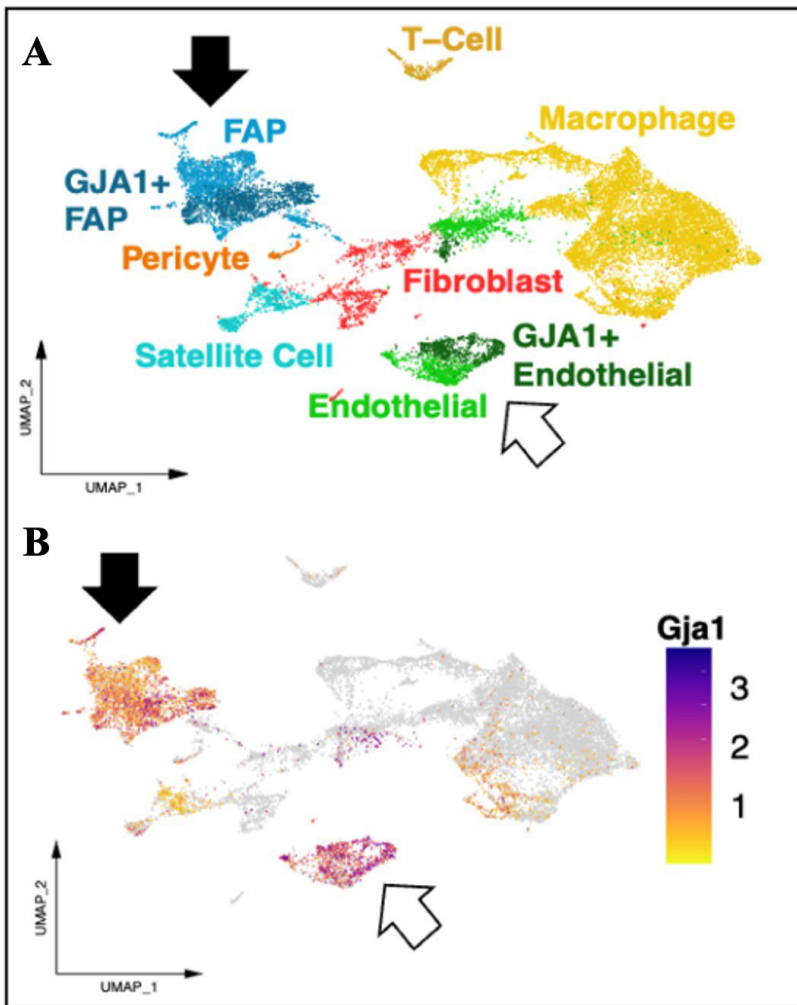
<https://www.ors.org/transactions/2024/2180.pdf>

缺血再灌注伤害 (Ischemia reperfusion injury, IRI)，由于增加活性氧生成而造成粒线体损伤，因此在肌肉再生时需要重新生成粒线体网路。纤维脂肪生成祖细胞 (FAPs) 是骨骼肌中的干细胞，先前已被发现在肌再生和传递粒线体至至肌纤维时发挥核心作用。另外，FAPs 的  $\beta$ -肾上腺素治疗也被表示能诱导它们成为米色脂肪表现型，进而增加 IRI 后的 FAPs 粒线体传递和肌再生。然而，具体的 FAPs 粒线体转移机制尚未被确认。此研究将调查连接蛋白 43 (Cx43)，一种 Gja1 基因编码的间隙连接蛋白，是否能促进 IRI 后 FAPs 传递粒线体至再生中的肌纤维；且  $\beta$ -肾上腺素激动剂是否能上调 Cx43 表达，进而造成更多的粒线体传递。

实验者针对小鼠后肢进行 IRI。实验组的受伤 (右方, RTA) 和未受伤 (左方, LTA) 胫前肌和对照组的 RTA 和 LTA 在受伤后的不同时间点进行摘取。样本的活细胞接受单细胞 RNA 测序 (scRNAseq)。在体外，从 PdgfraCreERT/MitoTag 小鼠摘取的样本在 IRI 后的第 3、7、14、28 天针对 Cx43 蛋白表达进行免疫荧光染色。在体外，隔离出的野生型鼠类 FAPs (mFAPs) 进行培养后，接受了 72 小时的 mirabegron (一种  $\beta_3$ -肾上腺素受体激动剂)，最后进行 Cx43 染色。

scRNA 数据表示在所有时间点之下，FAPs 和内皮细胞相对其他所有 IRI 实验组的细胞有更高的 Gja1 表达。体外，免疫荧光染色表明 IRI 受伤后的肌肉，相对未受伤对侧，有显著增加的 Cx43 表达。此单侧的增加在受伤 3 日时达到高峰，并在受伤 28 日后回到基线。在未受伤的小鼠中，RTA 和 LTA 在 IRI 受伤后 28 日并未出现显著差异。另外，体外  $\beta_3$ -肾上腺素的 FAPs 实验组展示了相对对照组增加的 Cx43 表达。

此研究证明了 Cx43 可能有在 IRI 后，骨骼肌内肌肉生成时，促进粒线体传递的功能。相对于其他细胞，FAPs 高度表达了 Gja1，并且在 IRI 三日内，受伤肌肉出现显著增加的 Cx43 表达，建议 FAPs 可能使用 Cx43-介导的间隙连接蛋白来捐赠粒线体给 IRI 伤后再生中的肌纤维。 $\beta$ -肾上腺素实验组的 FAPs 可能藉由增加 Cx43 表达来允许更多的粒线体传递，且可能因此增进肌生成。此途径可以成为潜在的治疗目标，再经由  $\beta$ -激动剂更加进步 IRI 后的肌生成。



图一。(A) UMAP 示意图 – 包括未受伤、伤后 3 和 14 日的样本细胞，依种类分组。(B) UMAP 示意图表示 GJA1 基因在不同细胞种类中的表达。增加的 GJA1 表达主要在 FAPs 和内皮细胞 (箭头处) 出现。差异性基因表达在  $p < 0.05$  前提下被接受。

Thanks to Patrick Yeh for providing this translation.

If you would like to help translate Basic Science Tips to other languages, please contact Mia Huang at [mh2467@cornell.edu](mailto:mh2467@cornell.edu).