

לראשונה צוות מחקר מאיכילוב ומאוניברסיטת ת"א גילה את התפקיד הפיזיולוגי של משפחת חלבוני CLIC, שזוהתה כבר לפני יותר מ-30 שנה

ממצאי המחקר פורסמו לאחרונה ב- Nature Communications

תקציר המאמר

רקע:

איחוי בין ממברנות הוא תופעה חיונית המתרחשת בכל תאי גוף האדם. עם זאת, המנגנונים המולקולריים אשר עומדים בבסיסו של תהליך זה מורכבים ומגוונים. במחקר בהובלתן של תלמידות המחקר בר מנורי וד"ר אליסה וקנין ובהנחייתם של פרופ' יוני חייטין מהחוג לפיזיולוגיה ופרמקולוגיה מאוניברסיטת ת"א וד"ר משה גלעדי רופא-חוקר בתכנית 'אוריון' ומתמחה בפנימית ד', נמצא מנגנון איחוי חדש ע"י משפחת חלבונים מסתורית בשם CLIC.

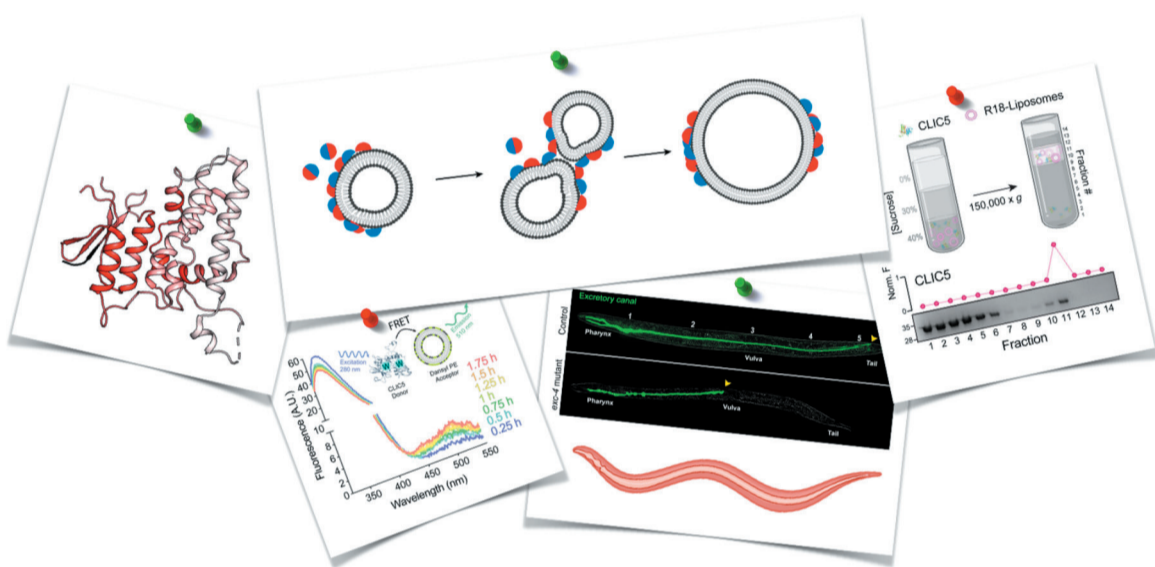
חלבוני CLIC נתגלו לפני למעלה מ-3 עשורים וכוללים 6 גנים הומולוגיים באדם. על אף הזמן הרב שעבר ולמרות המאמצים הניכרים שהושקעו, תפקידם בגוף האדם נותר עלום. ראוי לציין כי פגמים גנטיים בבני המשפחה מובילים למחלות באדם כגון חרשות וגוטר משפחתי. בנוסף, שינויים בביטוי חלבונים אלה נמצאו בממאירויות ממקורות שונים.

מה גילה המחקר?

לאור העובדה כי חלבוני CLIC נמצאים בסמוך לממברנות התאים, במחקר זה נתגלה כי ביכולתם לפסל את סביבתם המקומית ובכך להוביל לתהליכי איחוי ממברנות. צוות המחקר השתמש בקשת רחבה של שיטות ביוכימיות, ביופיסיקליות וחישוביות שונות, בשילוב עם מניפולציה גנטית במודל חיה בשיטת CRISPR ע"מ להוכיח כי ביכולתם של חלבוני אלה לזרז את האיחוי הממברנלי בתנאים מבוקרים במבחנה ואף באורגניזם שלם.

כיצד תוצאות המחקר צפויות להשפיע?

זו הפעם הראשונה בה נמצא תפקיד פיזיולוגי לחברי משפחת חלבוני CLIC. תגלית זו פותחת צוהר להבנת תהליכי איחוי ממברנות המתווך ע"י חלבוני CLIC ותאפשר פיתוח טיפולים ובדיקות דיאגנוסטיות שיתמקדו בוויסות פעילות זו, במצבי מחלה מגוונים.



באיור תוצאות מתוך המאמר המדגימות (מימין עם כיוון השעון) את האינטראקציה הישירה בין חלבוני CLIC לממברנות, האפקט הפתוגני של מוטציות ב-CLIC במודל חיה, השינויים באינטראקציה עם הממברנה לאורך הזמן, מיפוי של אזורים בעלי חשיבות פונקציונלית ומודל לפעילותו של CLIC באיחוי ממברנות.

לקריאת המאמר <<

nature communications



Article

<https://doi.org/10.1038/s41467-024-46301-z>

Chloride intracellular channel (CLIC) proteins function as fusogens

Received: 27 August 2023

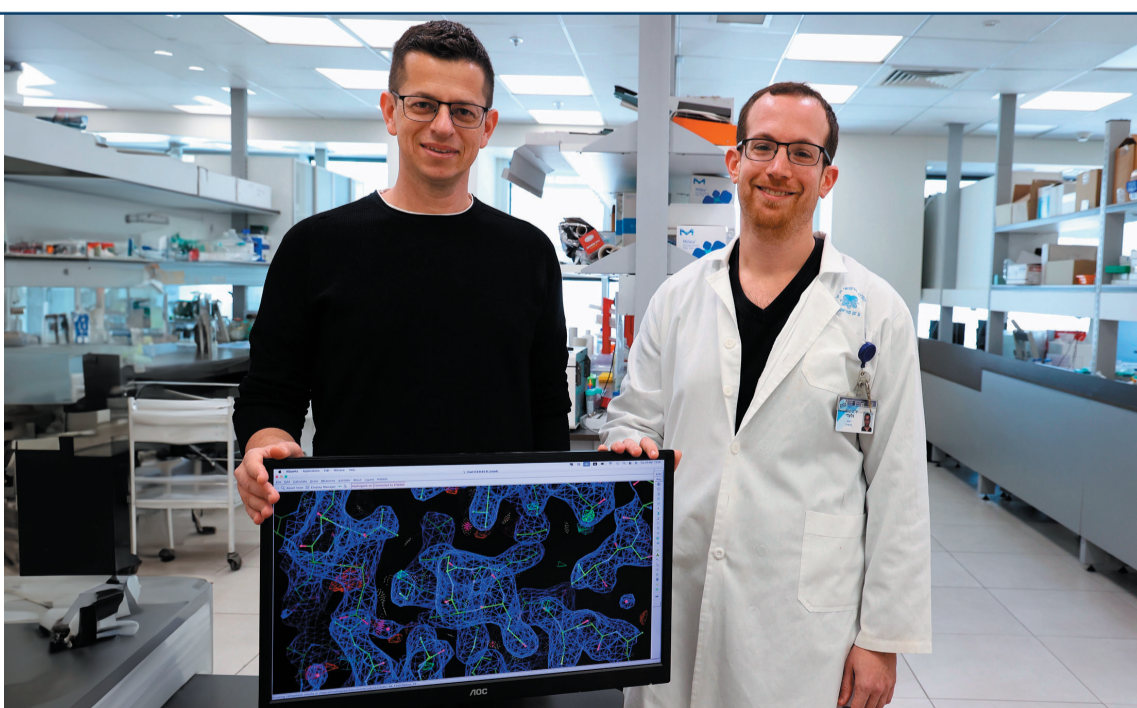
Accepted: 19 February 2024

Published online: 07 March 2024

Check for updates

Bar Manori^{1,8}, Alisa Vaknin^{2,8}, Pavla Vaňková³, Anat Nitzan⁴, Ronen Zaidel-Bar⁴, Petr Man⁵, Moshe Giladi^{1,6} ✉ & Yoni Haitin^{1,7} ✉

Chloride Intracellular Channel (CLIC) family members uniquely transition between soluble and membrane-associated conformations. Despite decades of extensive functional and structural studies, CLICs' function as ion channels remains debated, rendering our understanding of their physiological role incomplete. Here, we expose the function of CLIC5 as a fusogen. We demonstrate that purified CLIC5 directly interacts with the membrane and induces fusion, as reflected by increased liposomal diameter and lipid and content mixing between liposomes. Moreover, we show that this activity is facilitated by acidic pH, a known trigger for CLICs' transition to a membrane-associated conformation, and that increased exposure of the hydrophobic inter-domain interface is crucial for this process. Finally, mutation of a conserved hydrophobic interfacial residue diminishes the fusogenic activity of CLIC5 in vitro and impairs excretory canal extension in *C. elegans* in vivo. Together, our results unravel the long-sought physiological role of these enigmatic proteins.



בתמונה מימין: ד"ר משה גלעדי רופא-חוקר בתכנית 'אוריון' ופרופ' יוני חייטין מהחוג לפיזיולוגיה ופרמקולוגיה מאוניברסיטת ת"א