

NPG-STTT | ASAP3条件基因敲除小鼠模型揭示ASAP3通过Arf-GTP调控胃酸分泌与胃壁细胞微绒毛的形成

利用ASAP3条件性基因敲除小鼠模型研究ASAP3在胃酸分泌调控中的功能，该研究成果于2017年2月24日发表于Nature Publication Group的《Signal Transduction and Targeted Therapy》杂志，题为“ASAP3 regulates microvilli structure in parietal cells and presents intervention target for gastric acidity”。

胃酸分泌是人类消化吸收中的重要生理过程。胃酸分泌不足可引起蛋白质、维生素、钙、铁等多种营养物质的吸收障碍。但是，胃酸分泌过多，又会导致胃溃疡和胃-食管反流综合征（GERD）。目前用于治疗GERD、胃溃疡和Barrett食管的药物主要是氢离子泵抑制剂（PPI），但PPI容易出现机体耐受，并有相当多的副作用。所以，现急需一种药物来代替PPI。

胃壁细胞的微绒毛是氢离子泵发挥作用的主要结构基础，而目前，对于微绒毛调控的研究还知之甚少。体外实验证明一种Arf GTP酶机动蛋白ASAP3可能以通过与埃兹蛋白的相互作用调控胃酸分泌。

利用ES细胞打靶技术，构建ASAP3条件性基因敲除小鼠模型，研究ASAP3在胃酸分泌调控中的功能。

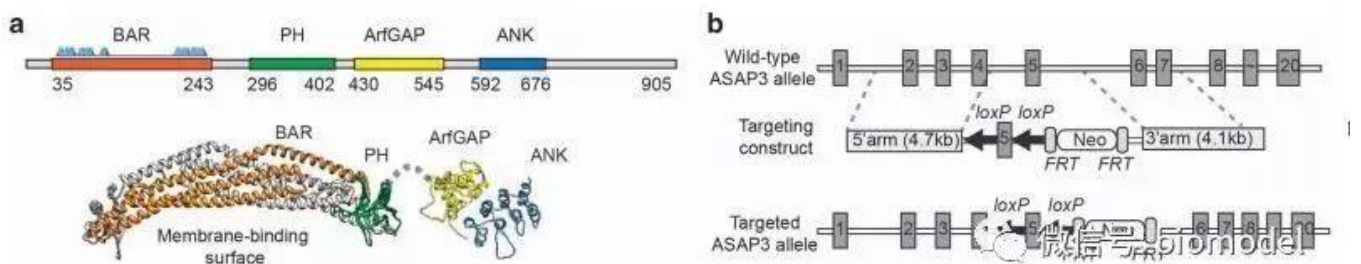


Fig1. Disruption of the ASAP3 gene

研究者们发现，ASAP3缺失的小鼠的胃壁细胞微绒毛长度，F-肌动蛋白丝张力，埃兹蛋白表达都要显著高于野生型小鼠，并存在H⁺-K⁺-ATP酶排列紊乱，胃酸分泌大幅下调的现象。

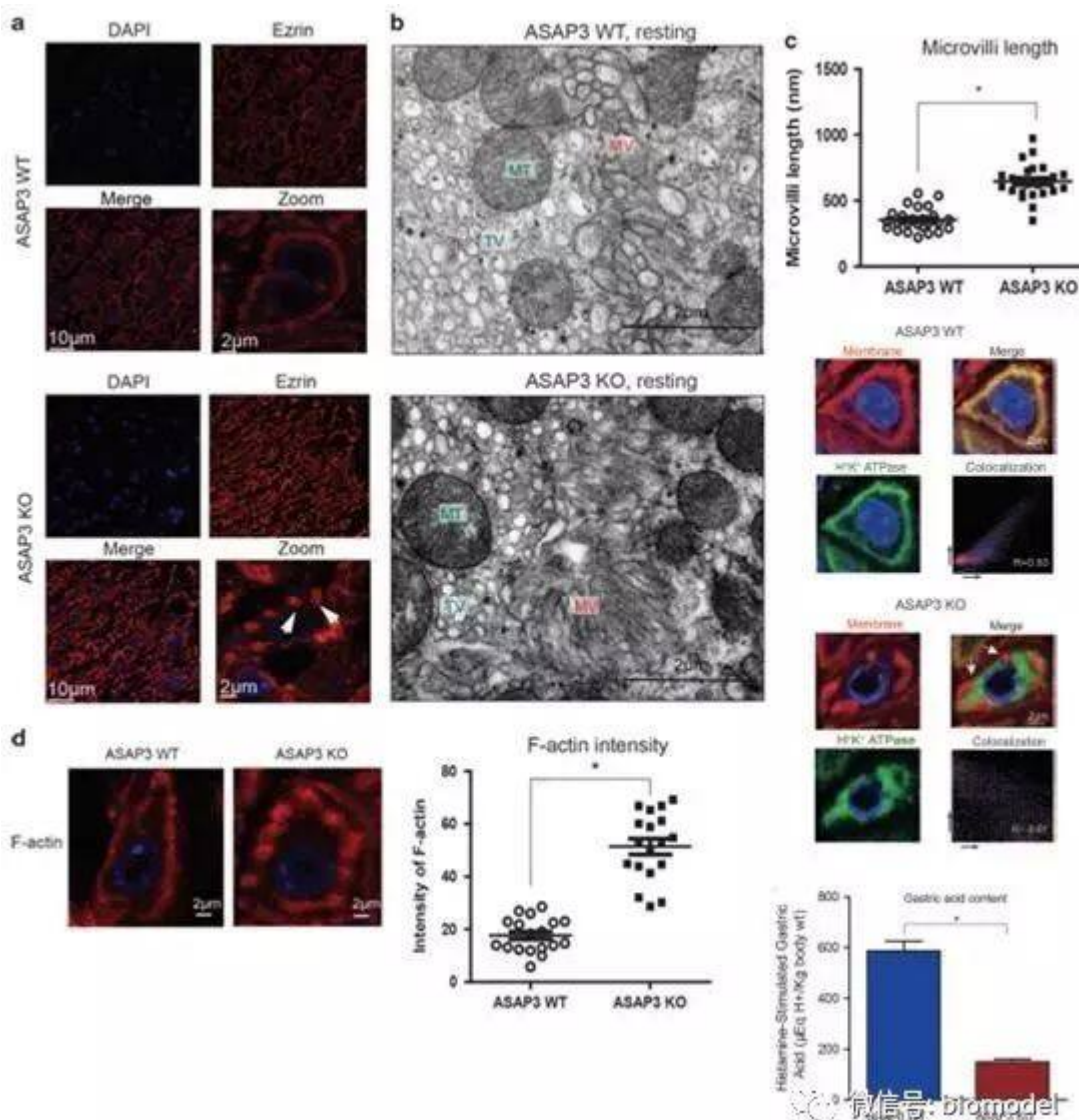


Fig2. Abnormal distribution of ezrin, elongated actin structure and hyperactive Arf6 in resting ASAP3-deficient cells

小分子化合物QS11能抑制ASAP3功能并显著降低体内胃酸水平。统计90例临床人ASAP3表达水平的数据，发现与胃酸分泌呈正相关；而ASAP3的高表达与反流病和消化性溃疡有关。研究者们初步给出了ASAP3调控壁细胞微绒毛形成及胃酸分泌的调控机制：ASAP3通过水解ARF6-GTP，介导了ARF6-GTP，ARF6-GTP循环对H⁺-K⁺-ATP酶膜定位的调控和ARF6-GTP对壁细胞微绒毛形成的调控。从而为进一步阐述了胃酸分泌的机制，并对胃溃疡、GARD等胃酸分泌过多疾病的新药开发提供了新的思路。

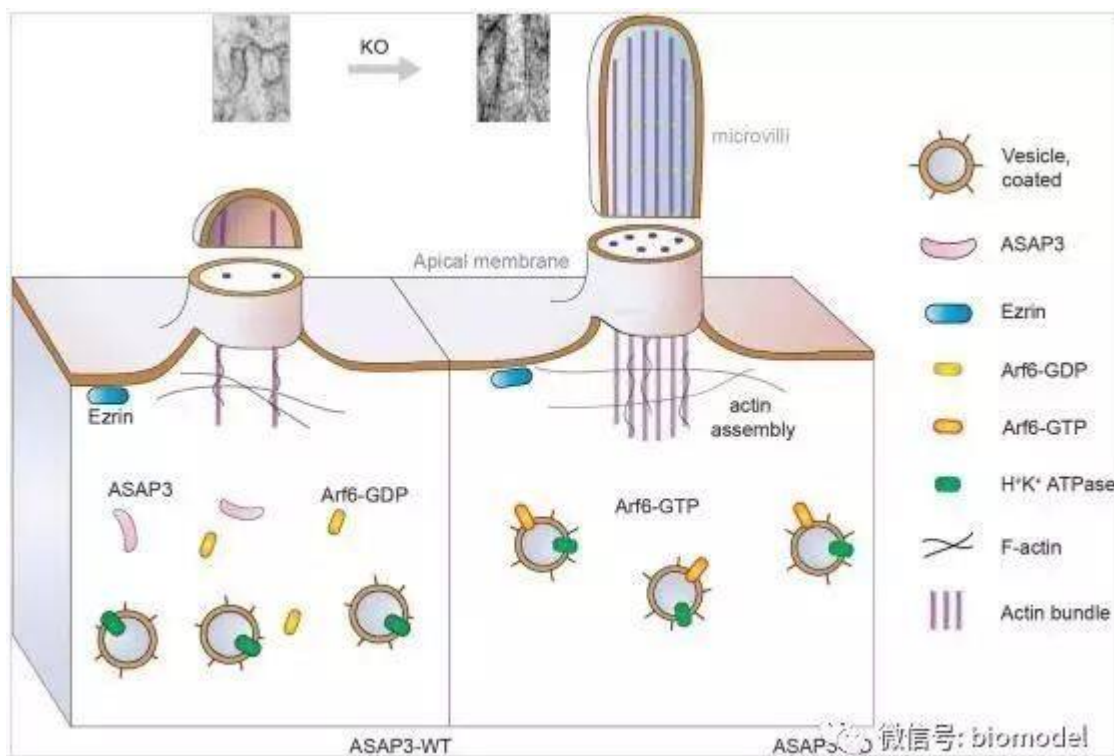


Fig3. Schematic representation of ASAP3's roles in parietal cells. The novel roles of ASAP3 in regulating microvilli and apical membrane structures in resting parietal cells. In wild-type (WT) parietal cells (left), the Arf6 GTPase cycles between GTP-bound active form and GDPbound inactive status. Controlled assembly of actin induces the formation of short microvilli. However in parietal cells of ASAP3-deficient mice (right), disruption of ASAP3 impairs its ArfGAP function, thus causing overactivation of Arf6 (Arf6-GTP). This enhances actin polymerization and induces the formation of elongated and tightly stacked microvilli. The representative transmission electron microscopy (TEM) images in two conditions are also shown.

[全文下载](#)