

· 基础研究 ·

心肌细胞肥大时线粒体三磷酸腺苷敏感钾通道和线粒体自噬的变化

程晓蔚^{1,2}, 朱庆磊^{2*}

(¹ 解放军医学院, 北京 100853; ² 中国人民解放军总医院第六医学中心心血管病医学部心血管病研究所, 北京 100853)

【摘要】 目的 研究心肌细胞肥大时线粒体三磷酸腺苷(ATP)敏感钾通道亚基及线粒体自噬的变化。**方法** 选择出生24 h的大鼠乳鼠体外培养原代心肌细胞, 将其随机分为2组。对照组细胞采用加含10%胎牛血清的高糖培养基进行培养, 模型组细胞在含10%胎牛血清的高糖培养基中加入异丙肾上腺素(ISO) 140 μmol/L处理48 h。酶联免疫吸附法检测心肌细胞培养上清液氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)浓度, 实时荧光定量聚合酶链式反应检测心房钠尿肽(ANP)、脑利钠肽(BNP)、β-肌球蛋白重链(β-MHC)、内向整流钾通道6.1(Kir6.1)和自噬相关基因8(*Atg8*)的mRNA表达, 蛋白免疫印迹法检测Kir6.1和线粒体自噬相关蛋白微管相关蛋白1轻链3(LC3)和FUN14结构域蛋白1(FUNDC1)的表达。采用GraphPad Prism v9.0.0软件进行数据分析。组间比较采用*t*检验。**结果** 经ISO处理后, 模型组心肌细胞上清液NT-proBNP浓度[(1 699.43 ± 407.01) pg/ml]显著高于对照组[(808.68 ± 91.46) pg/ml], 标志性肥大基因ANP、BNP和β-MHC的mRNA表达增加, Kir6.1和*Atg8*的mRNA表达显著降低, 线粒体ATP敏感钾通道蛋白Kir6.1和线粒体自噬相关蛋白LC3, FUNDC1表达明显下降(均 *P* < 0.05)。**结论** 心肌细胞肥大时线粒体ATP敏感钾通道表达和线粒体自噬水平均降低。**【关键词】** 心肌细胞肥大; 异丙肾上腺素; 内向整流钾通道6.1; 自噬相关基因8; 微管相关蛋白1轻链3; FUN14结构域蛋白1**【中图分类号】** R542.2 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.05.76

Changes in mitochondrial adenosine triphosphate sensitive potassium channel and mitochondrial autophagy during cardiomyocyte hypertrophy

Cheng Xiaowei^{1, 2}, Zhu Qinglei^{2*}

(¹Medical School of Chinese PLA, Beijing 100853, China; ²Institute of Cardiological Diseases, Senior Department of Cardiology, Sixth Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Objective To study the changes in mitochondrial adenosine triphosphate (ATP) sensitive potassium channel Kir6.1 and mitophagy in cardiomyocyte hypertrophy. **Methods** The primary cardiomyocytes derived from 24-hour-old neonatal rats born were randomly divided into control group and model group. The control group was cultured in a high glucose medium containing 10% fetal bovine serum, while for the model group, 140 μmol/L isoproterenol (ISO) was added to the medium for 48 h to establish a cellular model of cardiomyocyte hypertrophy. The concentration of N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the culture supernatant of cardiomyocytes was detected by enzyme linked immunosorbent assay. The mRNA expression of atrial natriuretic peptide (ANP) mRNA, brain natriuretic peptide (BNP) mRNA, β-myosin heavy chain (β-MHC) mRNA, inward rectifying potassium channel 6.1 (Kir6.1) mRNA and autophagy related gene 8 (*Atg8*) mRNA were detected by quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR). The expression of Kir6.1, microtubule-associated protein 1 light chain 3 (LC3) and FUN14 domain-containing protein 1 (FUNDC1) were detected by Western blotting. GraphPad Prism statistics v9.0.0 was used for statistical analysis. Data comparison between two groups was performed using student's *t* test. **Results** The supernatant concentration of NT-proBNP was significantly higher in the model group than the control group [(1 699.43 ± 407.01) vs (808.68 ± 91.46) pg/ml, *P* < 0.05]. When compared with the control group, the model group had obviously increased ANP, BNP and β-MHC expression and decreased Kir6.1 and *Atg8* expression at mRNA level, and reduced expression of Kir6.1 as well as LC3 and FUNDC1 at protein level (all *P* < 0.05). **Conclusion** The expression of mitochondrial ATP sensitive potassium channel and the level of mitophagy are decreased in cardiomyocyte hypertrophy.

【Key words】 cardiomyocyte hypertrophy; isoprenaline; Kir6.1; *Atg8*; LC3; FUNDC1

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China(81570349) and the Major Military Project (ALB18J002).

Corresponding author: Zhu Qinglei, E-mail: qlzhu02@163.com

收稿日期: 2022-11-28; 接受日期: 2023-01-06

基金项目: 国家自然科学基金(81570349); 军队重大项目(ALB18J002)

通信作者: 朱庆磊, E-mail: qlzhu02@163.com

心肌细胞肥大是指心脏在受到刺激时发生的适应性改变,包括生理性和病理性两种类型。细胞肥大是一种对外界刺激的适应性反应,但病理性肥大一般会进展为心力衰竭,是心脏疾病向心力衰竭进展的必然过程^[1]。心肌细胞肥大伴随着质的变化,即基因表达的改变,引起代谢、收缩力和心肌细胞存活的变化。不同类型的心肌细胞肥大受到不同的细胞信号通路的调节。研究表明,细胞代谢、增殖,非编码 RNA,免疫反应,翻译调节和表观遗传修饰等,对心肌细胞肥大具有积极或消极的调节作用^[2]。然而,目前关于心肌细胞肥大的发病机制还未完全阐明,在临床上缺乏有效的治疗手段,因此,探索病理性心肌细胞肥大发生的潜在机制,寻找新的药物作用靶点,改善病理性心肌细胞肥大具有重要意义。本研究通过异丙肾上腺素诱导心肌细胞肥大^[3-5],研究其线粒体自噬水平和线粒体三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)敏感钾通道 Kir6.1 的变化规律,为病理性心肌细胞肥大提供新的防治思路。

1 材料与方法

1.1 试剂及仪器

异丙肾上腺素(isoprenaline, ISO)购于 Sigma;进口胎牛血清购于 Bovogen Biologicals;细胞高糖培养基、II型胶原酶和胰蛋白酶购于 Gibco;大鼠氨基末端脑钠肽前体(N-terminal pro brain natriuretic peptide, NT-proBNP)酶联免疫吸附测定试剂盒,购于生工生物工程(上海)股份有限公司;RNA提取试剂 Trizol 购于美国 Invitrogen;反转录试剂盒 iScript cDNA Synthesis Kit、iTaq Universal SYBR Green Supermix 购于美国 Bio-Rad;引物由生工生物工程(上海)股份有限公司合成;RIPA 细胞裂解液、蛋白磷酸酶抑制剂混合物、BCA 蛋白定量试剂盒购于北京索莱宝科技有限公司;甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)抗体、微管相关蛋白 1 轻链 3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3)抗体购于 Abcam;FUN14 结构域蛋白 1(FUN14 domain-containing protein 1, FUNDC1)抗体购于 Cell Signaling Technology;内向整流钾通道 6.1(inward rectifying potassium channel 6.1, Kir6.1)抗体购于武汉三鹰生物科技有限公司;超敏化学发光试剂盒购于上海碧云天生物技术有限公司。

二氧化碳细胞培养箱,美国 Thermo 公司;酶标仪 Spark10M,瑞士 Tecan 公司;Nano Drop 2000,美国 Thermo 公司;聚合酶链式反应扩增仪,美国 ABI;CFX96TM Real-time PCR 仪及蛋白电泳系统,美国 Bio-Rad;全自动化学发光图像分析系统 5200,上海 Tanon。

1.2 原代心肌细胞培养

选取出生后 24 h 的新生大鼠 12 只,酒精浸泡消毒后,开胸取出心脏组织,置于预冷的 D-hanks 液中清洗 3 次,注意把心脏中残留血液全部清除。用剪刀将心脏组织剪碎,加入 5 ml 0.08% 的胰蛋白酶,置于恒温水浴锅中,37℃ 消化 5 min 后,弃掉上清液。在剩余组织中加入 6~7 ml 0.08% 的 II 型胶原酶,37℃ 水浴消化 5 min,小心吸取上清液,加入含有 10% 胎牛血清的高糖培养基中中和消化酶,重复消化 5~6 次,直至组织块消失。将组织消化液经过细胞筛过滤,滤除未消化的组织块,收集细胞悬液分装于离心管中,800 转/min,离心 5 min,弃上清液,用含有 10% 胎牛血清的高糖培养基重悬细胞,采用差速贴壁法去除成纤维细胞和内皮细胞。将未贴壁的细胞悬液取出,再次 800 转/min 离心 10 min,弃上清液,使用新配置的 10% 胎牛血清高糖培养基再次重悬细胞。调整细胞密度为 1×10^6 个/ml,接种在 6 孔板中,每孔 2 ml,置于 37℃、5% CO₂ 的细胞培养箱中培养。24 h 后更换培养基。按照实验需要在培养 48 h 后施加处理因素。

1.3 实验分组及药物干预

原代心肌细胞培养 48 h 后将细胞随机分为 2 组。对照组细胞加含 10% 胎牛血清的高糖培养基培养,模型组细胞在含 10% 胎牛血清的高糖培养基中加入 ISO 140 μmol/L 处理 48 h。

1.4 酶联免疫吸附法检测心肌细胞培养上清液

NT-proBNP 浓度

造模结束后,将细胞培养基移至无菌离心管,在 4℃ 条件下离心(离心力 1 000 g)20 min,除去杂质及细胞碎片,取上清液。按照大鼠 NT-proBNP 酶联免疫吸附测定试剂盒使用说明书,检测心肌细胞培养上清液 NT-proBNP 浓度。

1.5 实时荧光定量聚合酶链式反应检测心肌细胞目的基因 mRNA 表达

心肌细胞用预冷的 PBS 缓冲液洗涤后,加入 1 ml Trizol,置于冰上裂解 20 min,用细胞刮板收集细胞,提取总 RNA。取 1 μg 总 RNA 进行逆转录,最后

实时荧光定量聚合酶链式反应检测肥大基因心房钠尿肽 (atrial natriuretic peptide, ANP)、脑利钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 和 β -肌球蛋白重链 (β -myosin heavy chain, β -MHC) 以及内向整流钾通道 6.1 (inward rectifying potassium channel 6.1, Kir6.1) 和自噬相关基因 8 (*autophagy related gene 8*, *Atg8*) 的 mRNA 水平。18S rRNA 作为内参基因 (Forward: TTGATTAAGTCCCTGCCCTTTGT; Reverse: CGATC-CGAGGGCCTAATA), 定量数据采用对比 Ct 法计算。实验中涉及的引物序列, 详见表 1。

表 1 qRT-PCR 所用引物

Table 1 List of primer used for qRT-PCR amplification		
Gene	Primer sequences	Product size(bp)
ANP		123
	Forward AAAGCAAAGTCTGAGGCTCTGCTCG	
	Reverse TTCGGTACCGGAAGCTGTTGCA	
BNP		105
	Forward AGTCCTTCGGTCTCAAGGCA	
	Reverse CCGATCCGGTCTATCTTGTC	
β -MHC		98
	Forward GCCTACCTCATGGGACTGAA	
	Reverse ACATTCTGCCCTTTGGTGAC	
Kir6.1		189
	Forward AGCTGGCTGCTCTTCGCTATCA	
	Reverse CCCTCCAAACCAATGGTCACT	
<i>Atg8</i>		223
	Forward CCGAAACAGGTCAGGTGTAT	
	Reverse GAGAAGTCCAAACCAGGAGA	

qRT-PCR: quantitative real-time polymerase chain reaction; ANP: atrial natriuretic peptide; BNP: brain natriuretic peptide; β -MHC: β -myosin heavy chain; Kir6.1: inward rectifying potassium channel 6.1; *Atg8*: *autophagy related gene 8*.

1.6 蛋白免疫印迹法检测蛋白表达

心肌细胞用预冷的 PBS 缓冲液洗涤后, 加入

RIPA 裂解液置于冰上裂解 30 min, 用细胞刮板收集细胞, 提取细胞总蛋白。BCA 法测量蛋白浓度, 取 20 μ g 总蛋白行 12% 聚丙烯酰胺凝胶电泳分离, 经过转膜封闭后放入一抗稀释液中 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜, 一抗稀释比分别为 Kir6.1 (1:1 000), FUNDC1 (1:1 000), LC3 (1:500), GAPDH (1:2 000)。洗膜后, 室温孵育辣根过氧化物酶标记的二抗 (1:8 000) 1 h, 采用超敏化学发光试剂盒进行曝光分析。目的蛋白表达水平 = 目的蛋白灰度值/内参 GAPDH 灰度值。

1.7 统计学处理

采用 GraphPad Prism v9.0.0 统计软件进行数据分析。计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$), 采用 *t* 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ISO 处理对心肌细胞培养上清液 NT-proBNP 的影响

酶联免疫吸附法检测显示, 与对照组相比, 模型组心肌细胞培养上清液 NT-proBNP 浓度明显升高 [(1 699.43 $\pm$ 407.01) 和 (808.68 $\pm$ 91.46) pg/ml, *P* < 0.05]。

2.2 ISO 处理对心肌细胞 ANP mRNA、BNP mRNA 和 β -MHC mRNA 表达的影响

实时荧光定量聚合酶链式反应检测显示, 与对照组相比, 模型组肥大相关基因 ANP、BNP 和 β -MHC 基因表达量明显增加 (*P* < 0.05; 图 1)。

2.3 ISO 处理对心肌细胞钾通道 Kir6.1 mRNA 和自噬相关基因 *Atg8* mRNA 表达的影响

实时荧光定量聚合酶链式反应检测显示, 与对照组相比, 模型组钾通道 Kir6.1 和自噬相关基因 *Atg8* 的 mRNA 表达显著降低 (*P* < 0.05; 图 2)。

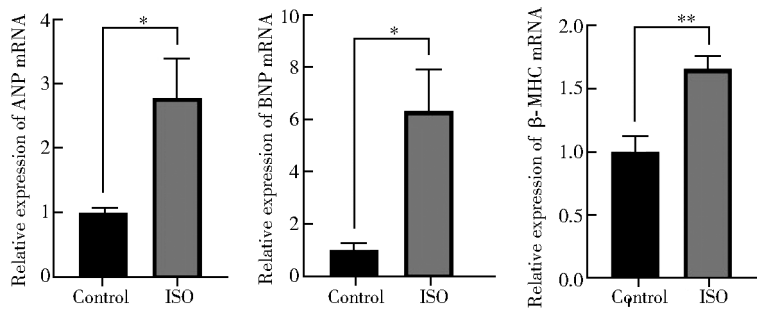


图 1 ISO 处理对大鼠乳鼠原代心肌细胞 ANP mRNA、BNP mRNA 和 β -MHC mRNA 表达的影响

Figure 1 Effects of ISO treatment on expression of ANP mRNA, BNP mRNA and β -MHC mRNA in neonatal rat cardiomyocytes
ANP: atria natriuretic peptide; BNP: brain natriuretic peptide; β -MHC: β -myosin heavy chain; ISO: isoprenaline.
Compared with control group, * *P* < 0.05, ** *P* < 0.01.

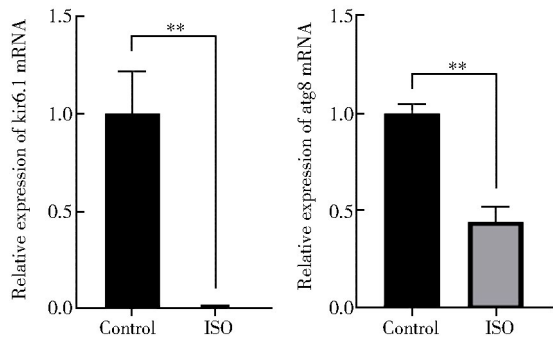


图2 ISO处理对大鼠乳鼠原代心肌细胞 Kir6.1 和 Atg8 基因 mRNA 表达的影响

Figure 2 Effects of ISO treatment on expression of Kir6.1 mRNA and Atg8 mRNA in neonatal rat cardiomyocytes
Kir6.1: inward rectifying potassium channel 6.1; Atg8: autophagy related gene 8. ISO: isoprenaline. Compared with control group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

2.4 ISO处理对心肌细胞 Kir6.1 基因的蛋白表达和线粒体自噬相关蛋白 LC3 和 FUNDC1 表达的影响

蛋白免疫印迹法检测显示,与对照组相比,模型组线粒体 ATP 敏感钾通道蛋白 Kir6.1 和线粒体自噬相关蛋白 LC3, FUNDC1 表达明显降低 ($P<0.05$; 图3)。

3 讨论

心肌细胞肥大是心肌细胞长期、过度负荷引起的一种适应性病理变化,如果病因长久不能被消除,就会发展为心力衰竭^[1]。ISO 作为 β 受体激动剂,能够使心脏收缩力增强,过量或长期使用可导致心肌耗氧量增加、负荷加重,从而引起心肌细胞肥大^[3-5]。心肌肥大主要表现为心肌细胞体积增大、表面积增加、总蛋白合成增加、肥大相关胚胎基因(在胚胎期表达而在出生后低表达或不表达)重新被

激活表达。本研究结果显示,与对照组比较,模型组的心肌细胞培养上清液 NT-proBNP 浓度明显升高,心肌肥大相关胚胎基因 ANP mRNA, BNP mRNA 和 β -MHC mRNA 表达上调,表明 ISO 诱导心肌细胞肥大模型构建成功。

众所周知,线粒体是真核生物进行氧化代谢的部位,是维持机体生命活动的关键细胞器。因此,线粒体功能出现异常,将会影响到基础生命活动,出现多种病理生理学表现。在心肌细胞肥大的过程中,线粒体受到多种因素的影响导致代谢功能障碍^[6,7]。线粒体 ATP 敏感钾通道是位于线粒体内膜上的内向整流钾通道,主要是由 Kir6.1 通道亚基和磺酰脲受体调节亚基构成,在维持线粒体膜电位、减轻钙离子超载、改善缺血再灌注损伤、抑制氧化应激和细胞凋亡中发挥着重要作用^[8,9]。在本研究中,心肌细胞肥大时线粒体 ATP 敏感钾通道 Kir6.1 表达降低,影响线粒体功能代谢。开放线粒体 ATP 敏感钾通道可能通过提高线粒体膜电位、改善细胞能量代谢、减少心衰标志物表达,从而起到抑制心肌肥厚的作用^[10,11]。

线粒体功能障碍与心血管疾病有关,消除功能失调的线粒体对维持细胞功能至关重要^[12]。线粒体自噬对于清除有缺陷的线粒体是必不可少的,如果不严格控制,可能导致细胞损伤和死亡。调控细胞线粒体自噬程度将成为控制疾病发展的关键因素。心脏应激适度诱导线粒体自噬有助于清除受损和功能失调的线粒体,可以防止细胞凋亡的启动而最终导致的心力衰竭氧化损伤。线粒体自噬的调节在各种心血管疾病中具有有害和(或)有益的结果^[13,14]。FUNDC1 是一种新型的线粒体自噬受体蛋白,位于线粒体外膜上,包含 3 个跨膜结构域,其

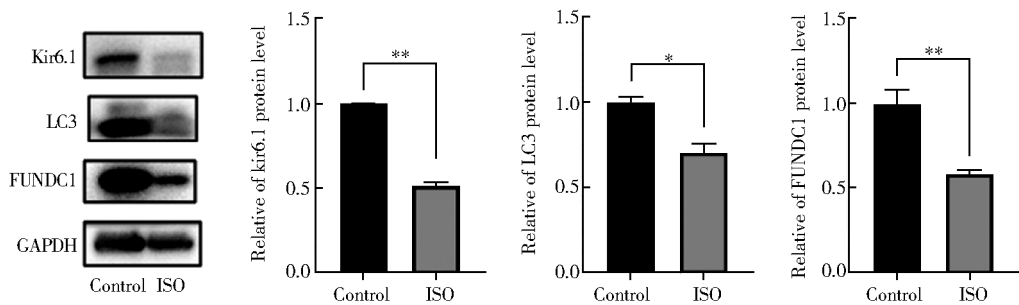


图3 ISO处理对大鼠乳鼠原代心肌细胞 Kir6.1、LC3 和 FUNDC1 蛋白表达的影响

Figure 3 Effects of ISO treatment on expression of Kir6.1, LC3 and FUNDC1 protein in neonatal rat cardiomyocytes
Kir6.1: inward rectifying potassium channel 6.1; LC3: microtubule-associated protein 1 light chain 3; FUNDC1: FUN14 domain-containing protein 1; GAPDH: glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase; ISO: isoprenaline. Compared with control group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

中暴露于细胞质的 N 端含有一段典型的 LC3 相互作用区。在哺乳动物细胞中 FUNDC1 通过与 LC3 相互作用介导损伤线粒体的选择性清除,从而保护心肌细胞线粒体,维持细胞稳态^[15-17]。本研究发现心肌细胞肥大时 LC3 和 FUNDC1 表达降低,线粒体自噬水平下降。适度诱导线粒体自噬清除受损和功能失调的线粒体,可以阻止心肌细胞肥大,改善心脏功能。

综上,本研究发现 ISO 诱导心肌细胞肥大时线粒体 ATP 敏感钾通道 Kir6.1 和线粒体自噬水平均明显降低,线粒体 ATP 敏感钾通道 Kir6.1 和线粒体自噬在心肌细胞肥大时发挥重要作用。同时提示二者之间可能存在联系,然而其中的调节机制还有待进一步深入探讨研究。

【参考文献】

[1] Oldfield CJ, Duhamel TA, Dhalla NS. Mechanisms for the transition from physiological to pathological cardiac hypertrophy [J]. Can J Physiol Pharmacol, 2020, 98(2): 74–84. DOI: 10.1139/cjpp-2019-0566.

[2] Nakamura M, Sadoshima J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy [J]. Nat Rev Cardiol, 2018, 15(7): 387–407. DOI: 10.1038/s41569-018-0007-y.

[3] Zhang Y, Ding Y, Li M, *et al.* MicroRNA-34c-5p provokes isoprenaline-induced cardiac hypertrophy by modulating autophagy via targeting ATG4B [J]. Acta Pharm Sin B, 2022, 12(5): 2374–2390. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.09.020.

[4] Sun TL, Li WQ, Tong XL, *et al.* Xanthohumol attenuates isoprenaline-induced cardiac hypertrophy and fibrosis through regulating PTEN/AKT/mTOR pathway [J]. Eur J Pharmacol, 2021, 891: 173690. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173690.

[5] Morishige S, Takahashi-Yanaga F, Ishikane S, *et al.* 2,5-Dimethylcelecoxib prevents isoprenaline-induced cardiomyocyte hypertrophy and cardiac fibroblast activation by inhibiting Akt-mediated GSK-3 phosphorylation [J]. Biochem Pharmacol, 2019, 168: 82–90. DOI: 10.1016/j.bcp.2019.06.018.

[6] Zhuang L, Jia K, Chen C, *et al.* DYRK1B-STAT3 drives cardiac hypertrophy and heart failure by impairing mitochondrial bioenergetics [J]. Circulation, 2022, 145(11): 829–846. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055727.

[7] Forte M, Schirone L, Ameri P, *et al.* The role of mitochondrial

dynamics in cardiovascular diseases [J]. Br J Pharmacol, 2021, 178(10): 2060–2076. DOI: 10.1111/bph.15068.

[8] Paggio A, Checchetto V, Campo A, *et al.* Identification of an ATP-sensitive potassium channel in mitochondria [J]. Nature, 2019, 572(7771): 609–613. DOI: 10.1038/s41586-019-1498-3.

[9] Kulawiak B, Bednarczyk P, Szewczyk A. Multidimensional regulation of cardiac mitochondrial potassium channels [J]. Cells, 2021, 10(6): 1554. DOI: 10.3390/cells10061554.

[10] Duan P, Wang J, Li Y, *et al.* Opening of mitoKATP improves cardiac function and inhibits apoptosis via the AKT-Foxo1 signaling pathway in diabetic cardiomyopathy [J]. Int J Mol Med, 2018, 42(5): 2709–2719. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3832.

[11] Xia Y, Rajapurohitam V, Cook MA, *et al.* Inhibition of phenylephrine induced hypertrophy in rat neonatal cardiomyocytes by the mitochondrial KATP channel opener diazoxide [J]. J Mol Cell Cardiol, 2004, 37(5): 1063–1067. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2004.07.002.

[12] Nah J, Miyamoto S, Sadoshima J. Mitophagy as a protective mechanism against myocardial stress [J]. Compr Physiol, 2017, 7(4): 1407–1424. DOI: 10.1002/cphy.c170005.

[13] Onishi M, Yamano K, Sato M, *et al.* Molecular mechanisms and physiological functions of mitophagy [J]. EMBO J, 2021, 40(3): e104705. DOI: 10.15252/embj.2020104705.

[14] Morales PE, Arias-Durán C, Ávalos-Guajardo Y, *et al.* Emerging role of mitophagy in cardiovascular physiology and pathology [J]. Mol Aspects Med, 2020, 71: 100822. DOI: 10.1016/j.mam.2019.09.006.

[15] Li G, Li J, Shao R, *et al.* FUNDC1: a promising mitophagy regulator at the mitochondria-associated membrane for cardiovascular diseases [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 788634. DOI: 10.3389/fcell.2021.788634.

[16] Liu R, Xu C, Zhang W, *et al.* FUNDC1-mediated mitophagy and HIF1α activation drives pulmonary hypertension during hypoxia [J]. Cell Death Dis, 2022, 13(7): 634. DOI: 10.1038/s41419-022-05091-2.

[17] Liu L, Li Y, Wang J, *et al.* Mitophagy receptor FUNDC1 is regulated by PGC-1α/NRF1 to fine tune mitochondrial homeostasis [J]. EMBO Rep, 2021, 22(3): e50629. DOI: 10.15252/embr.202050629.

(编辑: 温玲玲)