

专家视点

为了方便读者更全面、便捷地接触细胞生物学及其相关领域的最新科学研究信息,本刊以“汇展学科前沿,引领百家争鸣”为宗旨,特此开创了“专家视点”专题栏目。该栏目以介绍国内外最新发表的细胞生物学及其相关学科领域科学研究成果为表现形式,报道国内科学家提供的相关科研论文的概述和评析,以便更广泛、及时地进行科研成果信息的交流。

蛋白激酶GSK3 β 参与对细胞迁移的调节

细胞迁移是动物细胞的一项基本生命活动,在胚胎发育、神经系统形成、免疫、肿瘤转移和伤口愈合等过程中都有重要作用。对细胞骨架的精细调控是细胞迁移过程发生的物质基础。在迁移过程中,细胞通过不断调节细胞骨架及其结合蛋白,引导细胞朝迁移方向形成突足并介导胞体向前移动完成全部迁移过程。

GSK3 β 是一个重要的蛋白激酶。研究表明GSK3 β 参与了对细胞迁移过程的调节,但是对GSK3 β 调节细胞迁移过程的详细机制尚不了解。美国Rockefeller大学的科学家最近在*Cell*杂志撰文报道了他们在该领域的最新研究进展。该研究小组发现,GSK3 β 能够磷酸化一个微管和微丝结合蛋白ACF7,后者与微管蛋白的结合能够调节微管的生长,因此推测GSK3 β 是通过磷酸化ACF7进而参与到对细胞迁移的调节过程中。详细的研究表明GSK3 β 磷酸化ACF7会导致ACF7从微管末端脱离,从而导致微管生长被抑制。这些研究结果与已知的Cdc42和Wnt介导的信号通路在细胞迁移过程中的作用相一致。在细胞迁移早期,Cdc42和Wnt在细胞迁移方向的前端大量累积。这二者的累积能够有效地抑制该区域GSK3 β 的活性,从而保护在该区域与微管末端结合的ACF7不会脱离,因此微管能够特异地朝细胞迁移的方向生长。以上这些蛋白的协同作用保证了在迁移过程中,重要的细胞骨架成员微管能够朝迁移的方向定向生长,从而引导细胞定向迁移的发生。

相关文章链接地址:

http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6WSN-523D3R8-G&_user=10&_coverDate=02%2F04%2F2011&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_origin=search&_sort=d&_docanchor=&view=c&_acct=C000050221&_version=1&_urlVer-

Version=0&_userid=10&md5=c6ed614c65abe17c06ad10e2f0825db1&searchtype=a

(四川大学华西第二医院发育干细胞研究所
李红昌 供稿)

吃线粒体可以延长“细胞生命”

在饥饿的情况,许多机体会把细胞自身的组成成分吃掉以便提供能量——此过程叫自噬(autophagy)。自噬首先是多层膜的结构将细胞内成分包裹,随后与溶酶体融合,溶酶体的各种酶将包裹的成分降解,为细胞提供“燃料”资源。自噬对机体的生存极为重要。比如酵母,在缺氮和碳情况下,一般可以生存一段时间,但是自噬缺陷,酵母会很快死亡。小鼠自噬缺陷,出生后也会很快死亡。

自噬的关键问题是自噬体的膜从何而来。几乎所有自噬体的蛋白均是细胞内蛋白被募集到自噬体膜上。各种证据表明自噬体可能来自内质网膜(ER)、反式高尔基网(TGN)和线粒体。电镜观察发现ER与自噬体膜最为接近。这些研究提示ER为自噬体提供了膜结构,但是不清楚是否ER是唯一自噬体膜来源还是有其他来源? Hailey等发现自噬体早期的标志分子ATG5暂定位于线粒体上,随后LC3也募集到线粒体上。线粒体外膜标记分子也标记自噬体,并且将线粒体外膜蛋白Fis1也呈递到自噬体上。若打破线粒体与内质网的结合会导致自噬缺陷。因此,此项工作证明了线粒体对自噬体膜的贡献在自噬过程中起非常重要的作用。

相关文章链接地址:

http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6WSN-502P17D-F&_user=10&_coverDate=05/14/2010&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_origin=search&_sort=d&_docanchor=&view=c&_acct=C000050221&_version=1&_urlVer-

sion=0&_userid=10&md5=5d24144df30028782c37bd2125bb9c4d&searchtype=a

(四川大学华西第二医院华西发育干细胞研究所
李华顺 供稿)

AMPK和mTOR的自噬姻缘

自噬(autophagy)最初认为是在营养匮乏时细胞将自身的胞质成分、细胞器消化转化成能量以便自身生存。自噬产生过程一般分为以下几个阶段:自噬诱导(autophagy induction)、孤膜产生(isolation membrane)、自噬小泡生长(vesicle elongation)、自噬体形成(autophagosome)、自噬溶酶体融合(autolysosome)。自噬的产生是一个多步骤的过程,经过非常精细的调控。其缺陷会导致许多疾病比如肿瘤、肌肉萎缩、神经退行性疾病和多种皮肤病。自噬也参与免疫反应。通过酵母遗传学筛选发现了30多个参与自噬的基因(*Atg*)。其中ATG1激酶与ATG13和AGT17形成复合体,调节自噬的起始。ATG1哺乳动物同源基因有两个:*Ulk1*和*Ulk2*。调节ULK1的机制尚不清楚。前期的研究表明mTORC1抑制自噬,在酵母中TORC1磷酸化ATG13,打破ATG1-ATG13-ATG17复合体,抑制自噬的起始;在哺乳动物细胞中也有证据提示mTORC1与*Ulk1*也有关系。另一激酶AMPK是细胞能量感受器。在细胞饥饿时,AMPK磷酸化抑癌基因TSC2-mTOR正调节因子和mTOR结合蛋白。在以下链接文章中, Guan研究组发现,在细胞饥饿时,AMPK把ULK1的Ser317和Ser777磷酸化促进自噬,而在营养充足的情况下, mTOR磷酸化ULK1 Ser757位点,打破ULK1和AMPK的相互作用。AMPK和mTOR通过三个位点的协调精细调节自噬的起始。

相关文章链接地址:

<http://www.nature.com/ncb/journal/v13/n2/abs/ncb2152.html>

(四川大学华西第二医院华西发育干细胞研究所
李华顺 供稿)

打架还是谈情做爱——Fight or Make Love?

性和暴力是文学艺术、电影永恒的两大主题。这两种截然不同的社会行为虽然非常有趣,但其神经生物学基础一直是个谜。最近加州理工学院的Anderson研究组在小鼠的下丘脑中发现了控制这两种不同行为的神经网络。

早期的研究表明,电刺激猫下丘脑的某些区域会诱发攻击行为,在大鼠中也发现了这一位置,叫下丘脑腹中核(VMH),并且发现VMH神经元表达性激素受体,刺激VMH会诱发性行为。有趣的是在性交或攻击后,腹侧核(VMHvl)神经元和其他脑区表达cFos。但是不清楚这两种不同的行为激活同一组神经元或者不同组神经元。作者将雄性小鼠先暴露给另一只雄鼠,15~20分钟后,再暴露给一只雌鼠,由此可以先诱发攻击行为,后诱发性行为,分析发现两种cFos mRNAs:一种是异核(heteronuclear) mRNA,是雌鼠在时,才产生;另一种是胞质mRNA,是雄鼠在时,先前产生成熟的。虽然表达两种mRNA的神经元空间上重叠,但大多数是属于不同的族群。然而,有20%~30%神经元在两种情况下都表达cFos。电生理记录表明约40%的VMHvl神经元在雄鼠入侵时被激活,但是其中只有一半神经元在近距离相遇或受到攻击时被激活。相反,只有约1/3的VMHvl神经元在雌鼠入侵时被激活,但是其中只有2/3的神经元的兴奋性在性交过程中呈下降趋势。大约一半记录的VMHvl神经元在两种情况下都会反应,由此提示被双激活的神经元共享基本神经网络。用近年来创新的光遗传学刺激的方法,研究组发现刺激VMHvl神经元雄鼠会雌雄不分,快速对雌雄小鼠攻击。有趣的是光刺激雄鼠的VMHvl神经元,此雄鼠不仅分不清雌雄,而且对移动手套也会攻击。更饶有兴趣的是光刺激正在性交的雄鼠则没有攻击行为,由此提示控制攻击行为的神经元活动在性交过程中受到抑制,即使是用诱发超级攻击行为的光刺激。相反,正常情况下会表现攻击行为,若用光抑制方法抑制VMHvl神经元,1/4的雄鼠根本不会诱发攻击行为,而其余3/4则表现迟缓反应,并且攻击入侵雄性的时间也大大缩短。

值得一提的是,所有实验都是在雄性小鼠上做的,这提出一个有趣问题,刺激雌鼠VMHvl神经元会如何?另外何种刺激或刺激不同区域是否可以产生求偶行为或者更文明的行为比如实事求是、信守诺言、表里如一?

相关文章链接地址:

<http://www.nature.com/nature/journal/v470/n7333/full/nature09736.html>

(四川大学华西第二医院华西发育干细胞研究所
李华顺 供稿)