

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,以便大家更广泛、及时地进行科研成果信息的交流。

Parkin基因突变造成帕金森病的分子机制研究进展

帕金森病(Parkinson's disease)是一种常见于中老年的中枢神经系统退行性疾病,引起帕金森病的发病机制至今尚未明确。分子遗传研究发现位于常染色体上的*Parkin*基因是可能的致病基因之一。*Parkin*基因编码的PARKIN蛋白具有E3泛素-蛋白连接酶活性。研究表明该蛋白对维持多巴胺神经元的正常功能非常重要。

美国的一个研究小组在对*Parkin*基因突变导致多巴胺神经元功能退化的研究中取得了重要进展,相关研究结果被发表在最近一期的*Cell*杂志上。利用酵母双杂交系统,研究人员鉴定了一个新的PARKIN蛋白泛素化底物,PARIS。对PARKIN和PARIS的功能研究揭示了新的机制用于了解由*Parkin*基因突变导致神经系统退化的发病机理。

*Paris*基因编码一个长度为644个氨基酸的C2H2类锌指蛋白。在体内,PARKIN与PARIS蛋白结合,并介导启动后者的泛素化降解过程。在*Parkin*功能缺失的模式动物中观察到了PARIS蛋白的显著累积,推测这可能是*Parkin*突变造成神经系统功能退化的原因之一。进一步研究发现,PARIS蛋白具有转录因子活性,能够调控许多下游基因的转录。通过筛选,研究人员证明了另一个转录因子*PGC-1 α* 是被PARIS蛋白调节的下游基因。PARIS蛋白通过与*PGC-1 α* 基因启动子DNA序列结合进而抑制该基因的表达。根据这些结果,研究人员推测*Parkin*基因突变造成的*PGC-1 α* 基因表达水平下调是由于PARIS蛋白的累积造成的。为证实以上推测,研究人员在*Parkin*突变体老鼠中敲除了*Paris*基因,结果发现*PGC-1 α* 基因的表达水平能恢复正常,同时还观察到敲除*Paris*能够功能性补偿由*Parkin*基因突变造成的多巴胺神经缺陷。综合以上结果,作者认为PARIS蛋白水平的累积进而导致其下游被调控基因的表达失调是*Parkin*

基因突变造成帕金森病的重要原因之一。

参考文献(References)

Shin JH, Ko HS, Kang H, Lee Y, Lee YI, Pletinkova O, *et al.* PARIS (ZNF746) repression of PGC-1 α contributes to neurodegeneration in Parkinson's disease. *Cell* 2011; 144(5): 689-702.

(四川大学华西第二医院发育干细胞研究所
李红昌 供稿)

Cxcr7受体在中间神经元迁移中的新功能

中间神经元主要的一类是GABAergic抑制性神经元,可以和glutamatergic兴奋性神经元形成突触,在大脑调节它们的功能。在小鼠发育过程中,GABAergic抑制性神经元主要起源于前脑的腹面,然后沿切面迁移(tangential migration)到发育中的前脑皮层。从腹面来源的中间神经元和它们的前体细胞表达Dlx转录因子,这种转录因子对细胞迁移起到至关重要的作用。此文章的通讯作者Oscar Marin曾师从于John L. R. Rubenstein (UCSF),与Stewart A. Anderson一起都是当今研究GABAergic抑制性神经元发育的领军人物。Cxcr4和Cxcr7同为化学因子(Chemokines)Cxcl12(又称SDF1)的受体,但其作用机制尚不很清楚。尤其是Cxcr7。此文章作者通过基因敲除、细胞培养、细胞移植及生化等方法较有说服力地表明,Cxcr7调控Cxcr4蛋白的表达,从而调节GABAergic抑制性神经元对Cxcl12的敏感性。换句话说,至少在中间神经元迁移系统中,Cxcr7通过Cxcr4起作用。此文章揭示了一个新颖的机制,一个受体调节另一个受体的表达,从而调控其功能。值得说明的是,此机制似乎是神经系统特有的,至少在血液系统不存在此机制。

参考文献(References)

Sánchez-Alcañiz JA, Haeghe S, Mueller W, Pla R, Mackay F, Schulz S, *et al.* Cxcr7 controls neuronal migration by regulating chemokine respon-

siveness. *Neuron* 2011; 69(1): 77-90.

(四川大学华西第二医院华西发育干细胞研究所
李赫冬 供稿)

揭开铁蛋白在铁稳态代谢网络中的真面目

早在1937年铁蛋白(Ferritin)就被发现并公认为是铁的储存蛋白,在铁稳态代谢中发挥关键作用。Ferritin分为轻链(L-Ferritin, LFt)和重链(H-Ferritin, HFt)两种形式,存在于原核和真核生物中,在各种组织和细胞中广泛表达;24个亚基形成球形结构,中央孔穴可容纳4 500个 Fe^{3+} 。Ferritin作为最经典的铁代谢相关基因,其细胞分泌、摄取及其它功能(非储存铁)并不明确,最近几篇研究论文给出了较好的诠释。

Cohen等^[2]和De Domenico等^[3]分别在*Blood*和*Cell Metabolism*上报了关于Ferritin分泌机制新的研究进展:胞内游离铁浓度降低会诱导Ferritin单体转位到内质网,通过分泌装置转运外排。Ferritin分泌在巨噬细胞中非常活跃,但其它多种细胞亚型也存在该分泌过程。这些发现为Ferritin蛋白细胞来源提供了理论依据。

转铁蛋白(Tf)和转铁蛋白受体(TFR)结合形成 Fe^{3+} -Tf-TFR复合物,其内吞作用被认为是细胞获取铁的主要来源,并被称为转铁蛋白结合铁(Tf-bound iron, TBI)通路。早在1964年,就有证据表明,细胞摄取铁的通路除TBI外,还存在非转铁蛋白结合铁通路(non Tf-bound iron, NTBI)。那么,细胞外和血浆中高浓度的Ferritin是否可以通过特定机制进入细胞? Ferritin进入细胞是否是细胞获取铁的新通路? 2010年《美国科学院院报》发表了HFt与受体TFR结合并内吞入胞的研究成果。Li等^[4]通过筛选和免疫沉淀实验发现,可溶性TFR可以和HFt紧密结合,而LFt没有这种结合作用;在众多细胞系中,HFt-TFR结合后可进入细胞内小体和溶酶体。以上研究结果表明,HFt-TFR可能是细胞获取铁的重要通路之一。LFt是否也可以通过受体内吞机制进入细胞? 美国哥伦比亚大学科学家建立了特殊体内实验平台评价肾脏的铁摄取,发现新受体Scara5可以和LFt紧密结合,并内吞进入胞内。Scara5是清道夫受体(Scavenger receptor)家族成员,其结合LFt入胞机制只在肾脏发育时期存在^[5-7]。

人们普遍认为, Ferritin可与细胞内游离铁结合。Ferreira等^[8]将小鼠HFt基因敲除后,发现胚胎死亡;推测HFt缺失导致细胞内游离铁过度蓄积而产生

的细胞毒是小鼠致死的病因。最近, Vanoaica等^[9,10]制备了小肠特异性HFt敲除小鼠(HFt-KO)模型,发现HFt-KO小鼠小肠铁吸收率呈增加趋势,肠上皮细胞顶膜向基底膜的铁流动速率显著提高,从而导致体内铁过度蓄积,这一实验表明, HFt在小肠细胞中可对游离铁的吸收、转运起到积极的调控作用,而不仅是有结合铁和储存铁的功能。

以上研究成果进一步揭示了Ferritin细胞分泌、转运以及摄取的新机制,即Ferritin除了被动地接受细胞内游离铁的调控外,还可通过向胞外分泌多余的Ferritin单体以及在小肠中调控铁吸收速率来维护铁稳态。对Ferritin相关的新机制的发现突显了Ferritin在铁稳态代谢中的重要作用,为相关疾病的防治提供了更为清晰的靶点。

参考文献(References)

- 1 Granick S, Michaelis L. Ferritin and Apoferritin. *Science* 1942; 95(2469): 439-40.
- 2 Cohen LA, Gutierrez L, Weiss A, Leichtmann-Bardoogo Y, Zhang DL, Crooks DR, *et al.* Serum ferritin is derived primarily from macrophages through a nonclassical secretory pathway. *Blood* 2010; 116(9): 1574-84.
- 3 De Domenico I, Vaughn MB, Paradkar PN, Lo E, Ward DM, Kaplan J. Decoupling ferritin synthesis from free cytosolic iron results in ferritin secretion. *Cell Metab* 2011; 13(1): 57-67.
- 4 Li L, Fang CJ, Ryan JC, Niemi EC, Lebron JA, Bjorkman PJ, *et al.* Binding and uptake of H-ferritin are mediated by human transferrin receptor-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(8): 3505-10.
- 5 Li JY, Paragas N, Ned RM, Qiu A, Viltard M, Leete T, *et al.* Scara5 is a ferritin receptor mediating non-transferrin iron delivery. *Dev Cell* 2009; 16(1): 35-46.
- 6 Troadec MB, Ward DM, Kaplan J. A Tf-independent iron transport system required for organogenesis. *Dev Cell* 2009; 16(1): 3-4.
- 7 Ramm GA, Ruddell RG, Subramaniam VN. Identification of ferritin receptors: their role in iron homeostasis, hepatic injury, and inflammation. *Gastroenterology* 2009; 137(5): 1849-51.
- 8 Ferreira C, Bucchini D, Martin ME, Levi S, Arosio P, Grandchamp B, *et al.* Early embryonic lethality of H ferritin gene deletion in mice. *J Biol Chem* 2000; 275(5): 3021-4.
- 9 Vanoaica L, Darshan D, Richman L, Schumann K, Kuhn LC. Intestinal ferritin H is required for an accurate control of iron absorption. *Cell Metab* 2010; 12(3): 273-82.
- 10 Andrews NC. Ferrit(in)ing out new mechanisms in iron homeostasis. *Cell Metab* 2010; 12(3): 203-4.

(中国科学院上海生命科学研究院营养科学研究所
沈媛媛 王福梯 供稿)