细胞囊泡及其运输亮点研究汇总——2013年诺贝尔生理学或医学奖研究领域

      北京时间10月7日下午，2013年诺贝尔生理学或医学奖揭晓，科学家James Rothman，Thomas Sudhof，and Randy Shekman因在细胞内囊泡运输的成果获得此奖。

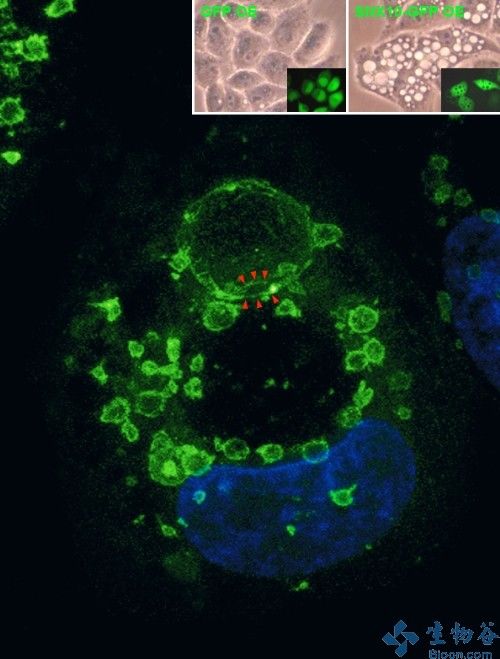
   The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2013 was awarded jointly to James E. Rothman， Randy W. Schekman and Thomas C. Südhof "for their discoveries of machinery regulating vesicle traffic， a major transport system in our cells".

    James E. Rothman于1950年出生于美国麻省Haverhill，1976年从哈佛医学院获得博士学位，曾在MIT做过博后。1978年他进入斯坦福大学，开始了对细胞囊泡的研究。他曾任职的研究机构还包括普林斯顿大学、纪念斯隆-凯特灵癌症研究所和哥伦比亚大学。2008年，他加入耶鲁大学，目前为该校教授和细胞生物学系主席。

    Randy W. Schekman于1948年出生于美国明尼苏达州St Paul，曾就学于加州大学洛杉矶分校和斯坦福大学，1974年从斯坦福大学获得博士学位，导师为1959年诺奖得主Arthur Kornberg，所在院系正是几年后Rothman加入的系。1976年，Schekman加入加州大学伯克利分校，目前为该校分子与细胞生物学系教授。他同时也是霍华德-休斯医学研究院研究人员。

    Thomas C. Südhof于1955年出生于德国Gttingen，他曾就学于哥廷根大学，1982年从该校获得MD学位并于同年获得该校神经化学博士学位。1983年，他加入美国德州大学西南医学中心，作为Michael Brown和Joseph Goldstein的博后（Joseph Goldstein于1985年获得诺贝尔生理学或医学奖）。Südhof于1991年成为霍华德-休斯医学研究院研究人员，2008年成为斯坦福大学分子与细胞生理学教授。

**小编在此整理了近些年来关于细胞内囊泡及其运输相关研究，希望通过学习加强读者对细胞内主要运输系统—囊泡运输的调节机制的理解。**

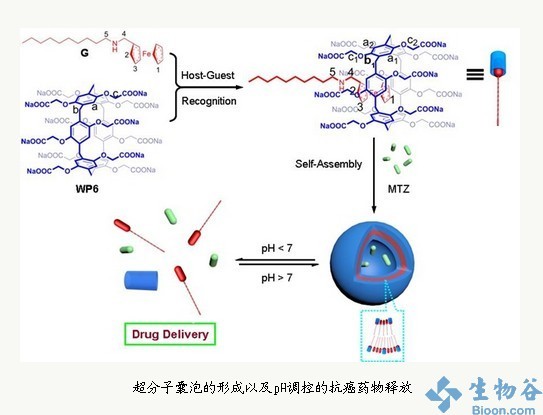


细胞中的囊泡。

【1】JACS：揭示超分子囊泡实现抗癌药物细胞内转运

    在过去的二十年里，伴随着纳米技术的迅速发展，科学家一直致力于开发能够显著提高药物的生物利用度的新型药物纳米载体或药物转运系统。这些药物纳米载体或药物转运系统需具备“智能性”，即不仅需要构筑规整有序的结构骨架实现高效地负载治疗药物，而且可以在人体内病理部位的特定环境刺激下能够靶向性地释放负载的药物，用于特定的治疗，从而有效地减轻药物对正常组织或细胞的伤害。

    自从上个世纪60年代囊泡被发现以来，由于其独特的空腔能够包封药物，因此，囊泡已经被广泛地应用于纳米载体或药物转运系统的研究中。在囊泡的构建方面，具有刺激响应性质的超分子两亲体构建模块在发展刺激响应的纳米载体或药物转运系统方面有着更好的前景，因为该超分子两亲体具有较好的“智能性”，实现人体内特定药物释放的功能。



        迄今为止，仅少数研究报道了基于主客体之间相互作用的超分子两亲体构筑的囊泡，并用于药物纳米载体或药物转运系统的就更加缺乏。因此，基于主客体作用形成的超分子两亲体构建具有刺激响应的“智能”超分子囊泡在生物医学，特别是药物转运方面具有重要的作用。

         此外，在药物转运系统中能够引发超分子囊泡释放药物的最理想的刺激因素是来自生物体本身，尤其是来自癌细胞不同于正常细胞所特有的环境因素，比如众所周知的癌细胞的pH值明显小于正常细胞的pH值。所以，构建新型超分子两亲体组装的具有pH响应性的超分子囊泡，实现正常细胞pH值环境下负载药物，不释放药物，而到达癌细胞偏酸性环境下迅速释放抗癌药物的转运显得尤为重要。

        由对苯二酚或对苯二酚醚对位桥联形成的柱芳烃是一类新型的超分子大环主体化合物，由于其独特的刚性且对称的柱状结构，使得柱芳烃作为大环主体可以选择性识别不同类型的客体分子。因此，柱芳烃在构筑各种有趣的诸如纳米材料、化学传感器、跨膜通道和超分子聚合物等超分子体系方面引起了广泛的关注。

        最近，南京大学介观化学教育部重点实验室、化学化工学院有机化学学科超分子化学和智能材料课题组王乐勇教授和潘毅教授成功地构建了基于水溶性柱[6]芳烃和二茂铁衍生物包结络合作用的新型超分子囊泡，并首次实现了pH调控的超分子囊泡体系应用于药物转运系统。相关研究论文近日以文章形式发表在《美国化学会志》上。

        该课题组研究人员深入地研究了新型超分子组装体，并成功实现了其构建的超分子囊泡用于抗癌药物的转运。研究发现，二茂铁衍生物——N-1-癸基-二茂铁甲胺（G）可以在水中与水溶性柱柱[6]芳烃(WP6)借助疏水与主客体作用形成稳定的超分子两亲体，该两亲体在水中可以进一步自组装成具有pH响应的超分子囊泡，可以通过调节溶液的pH值实现囊泡可逆的形成与崩解，从而实现抗癌药物米托蒽醌（MTZ）的转运。

        因此，在这项研究中，研究人员首次实现了将基于柱芳烃的超分子囊泡用于抗癌药物的转运，即该新型超分子囊泡可以高效地负载抗癌药物MTZ，在人体正常生理环境下不释放药物，而在癌细胞偏酸性环境中可以实现抗癌药物的快速释放，这一点对于开发高效的抗癌药物转运系统有着非常重要的意义。更重要的是，细胞毒性实验表明这种载药的超分子囊泡可以有效地进行细胞内药物的转运，实现其对正常细胞的低毒性，而达到显著灭杀癌细胞的效果。

该课题研究得到了科技部重大研究计划科学基金和国家自然科学基金的支持。（生物谷Bioon.com）

【2】Nature：揭示泛素在囊泡涂层形成中的作用

    将来自内质网的新合成蛋白质转入到COPII囊泡中是蛋白质分泌的必要条件。在细胞中，COPII囊泡的直径大约60-80纳米，但其中一些必须增加它们的大小来适应运载较大的蛋白，如300-400纳米的胶原蛋白纤维或乳糜微粒。COPII功能受损会导致胶原沉着缺陷导致CLSD（Cranio-Lenticulo-Sutural Dysplasia）或乳糜微粒驻留病(Chylomicron retention disease)。然而知道现在科学家们对于COPII涂层增大的机制还并不清楚。在这篇文章中，研究人员发现了“泛素连接酶”CUL3-KLHL12是COPII涂层形成过程中的一个调控因子。CUL3-KLHL12催化COPII成分SEC31单泛素化，促进了大COPII涂层的形成。所以，CUL3–KLHL12泛素化作用并非在小货物（cargo）运输，而是在胶原质的输送中发挥至关重要的作用。研究人员由此推论单泛素化作用调控了COPII囊泡的大小和功能。

    细胞外基质为诸如integrin等膜受体提供细胞粘附支架和结合位点，这对于所有多细胞动物的发育均至关重要。当integrins与细胞外基质相结合时，会激发调控细胞形态和分裂的信号级联反应。然而在缺乏功能性基质的情况下，integrins会通过胞吞作用（endocytosis）与质膜分离。在早期发育过程中，integrins与细胞外基质间适当的相互作用起着极为重要的作用，就如同干细胞借助integrin依赖的信号途径维持细胞分裂和生存一样。细胞外基质的构建需要几种重要的蛋白，其中就包括它的主要成分胶原蛋白。胶原蛋白在内质网合成后，依赖于COPII囊泡输送至细胞外，编码COPII蛋白的基因变异会导致胶原沉着缺陷、骨骼畸形和诸如CLSD等发育性疾病。

    COPII囊泡包裹着一层由SAR1 GTPase， SEC23–SEC24接头蛋白（adaptor）组成的涂层，SEC13–SEC31四聚体组成最外层。这些涂层蛋白组装成直径约为60-80纳米的十四面体结构，但这对于需容纳的长度为300-400纳米的前胶原纤维而言无疑太小乐。因此细胞内的胶原输送必须有体外自组装反应缺少的因子参与。实际上，TANGO1 (MIA3)和它的配体cTAGE5是通过与胶原和SEC23–SEC24相互作用，将招募胶原到新生的COPII涂层的。在小鼠中敲除Tango1会导致与COPII18缺失相似的胶原沉着缺陷，人类TANGO1突变与早发性心肌梗死相关。然而科学家们并不了解TANGO1调控COPII涂层大小和使COPII涂层适应大货物的机制。

    在这篇文章中，研究人员通过分析小鼠胚胎干(ES)细胞的细胞分裂，证实了CUL3–KLHL12是COPII涂层形成的调控因子。CUL3–KLHL12单泛素化SEC31，促进了大COPII涂层的形成。因此，CUL3–KLHL12泛素化是胶原输送的必要条件，对integrin依赖的小鼠ES细胞分裂起关键性的作用。研究人员由此得出结论单泛素化作用调控了COPII囊泡的大小和功能。

    在这篇文章中，研究人员证实了CUL3–KLHL12是胶原输送的关键调控因子，对小鼠ES细胞分裂起关键性作用。敲除小鼠的Cul3会引起错乱的组织生成导致早期胚胎致死。此外，KLHL12已被确定为是结缔组织疾病Sjogren综合征的一种自身抗原，表明CUL3–KLHL12功能异常可能与疾病相关。

    CUL3–KLHL12单泛素化SEC31，促进了可容纳不同寻常形态货物的大COPII涂层形成。因此，CUL3是前胶原纤维分泌的必要条件，而非fibronectin， EGF receptor 或 integrin β1小分子输送所必需。因此，CUL3–KLHL12看起来主要作用是参与COPII以来的大货物运输。

    泛素化如何影响COPII涂层大小或结构还并不清楚。SEC31第65位点赖氨酸残基并非CUL3–KLHL12所必需，表明CUL3可以靶向其他的赖氨酸残基如果原位点被阻断。因此，如果SEC31泛素化作用发挥了结构功能，那么就只有少量的泛素化的分子满足生成大的COPII涂层，因此这些囊泡必须能够接受相当大的修饰位点变化。此外，由于通常与单泛素化的蛋白质一起，修饰的SEC31可能招募了延迟COPII芽殖的效应器或是促进了涂层聚合作用。由于CUL3–KLHL12泛素化其他蛋白，SEC31也许并不是分泌信号通路的唯一底物。鉴别全套CUL3–KLHL12底物和潜在的效应器分子应该可以揭示泛素依赖的囊泡大小的调节机制。

    这项工作提供了关于蛋白输送中的一个关键事件的新数据，而蛋白输送则是有可能为治疗方法所利用的一个细胞功能。（生物谷Bioon.com）

【3】Nat Cell Biol：囊泡运输分子机制研究获重大进展

    细胞生命活动依赖于胞内运输系统。细胞内的运输系统将大量需要运输的物质分拣、包装到膜状的囊泡结构中，利用动力蛋白（又称为分子马达molecular motor）水解ATP产生的能量驱动囊泡在微管或微丝细胞骨架充当的轨道上移动，高效精确地将各种货物定向运输到相应的亚细胞结构发挥生理功能。囊泡运输分为几个环节：货物识别、沿着微管轨道运输以及货物卸载。对于货物识别机制的研究发现，以微管细胞骨架为轨道驱动逆向运输的dynein/dynactin动力蛋白复合体中某些亚基可通过囊泡表面的介导分子（cargo adaptor）特异性识别相应的货物。而胞内运输领域另一个重大问题，即当货物到达靶细胞器时，动力蛋白识别靶膜并将货物精确卸载的分子机制尚不明晰。

    SNX6是dynein/dynactin的货物介导分子，它通过与dynein/dynactin亚基p150Glued和retromer亚基SNX1分别直接作用，将动力蛋白复合体与retromer介导的囊泡货物连接，介导从胞内体(endosome)到反式高尔基体（trans-Golgi network）的逆向运输。中国科学院遗传与发育生物学研究所分子发育生物学国家重点实验室刘佳佳研究组通过与中国科技大学田长麟以及中国科学院生物物理研究所龚为民课题组的合作，揭示了SNX6介导的货物卸载机制，从而解答了细胞生物学领域这一长期悬而未决的科学问题。他们发现SNX6的PX结构域不仅能与p150Glued结合，而且与高尔基体膜富含的磷脂PtdIns4P有弱亲合力。当高尔基体膜中的PtdIns4P被去除后，retromer介导的囊泡货物CI-MPR在高尔基体附近区域大量积累，说明PtdIns4P在dynein/dynactin驱动的囊泡运输最后环节-货物卸载中具有重要的调控作用。进一步研究发现，PtdIns4P对SNX6和p150Glued的结合具有负调控作用，而且能够促进retromer和dynein/dynactin这两个蛋白质复合体的解离。这些结果表明高尔基体膜中的磷脂能够通过抑制动力蛋白-货物相互作用而促进动力蛋白在靶细胞器膜精确释放囊泡货物。不仅如此，他们还发现PtdIns4P通过抑制货物介导分子SNX4和dynein之间的结合调控另一种囊泡货物transferrin及其受体从胞内体到内吞循环体(endocytic recycling compartment)的逆向运输，提示靶膜中的磷脂对动力蛋白-货物相互作用的调控可能是货物卸载的普遍机制。

    该项研究成果于2013年3月24日在线发表于*Nature Cell Biology*（DOI: 10.1038/ncb2710）。刘佳佳实验室博士研究生牛洋为该论文的第一作者，该研究得到了国家自然科学基金委、科技部和中国科学院的资助。（生物谷Bioon.com）

【4】Cell：科学家解析囊泡运输机制

    在蓝鲸中轴突有可能长达数米，而在比草履虫还小的仙女蜂（M.mymaripenne）中它们的轴突有可能只有几微米长。然而不论大小，这些轴突似乎都利用了相似的分子马达在相似的微管轨道上运作传送囊泡货物。

    在近期发表在《细胞》Cell杂志上的一篇论文中，来自法国国家卫生研究院（INSERM）的研究人员证实，这些马达的主要能量来源或许并非传统认为的是线粒体，供给这些马达动力的ATP似乎是来自囊泡附带的糖分解机器——GADPH（甘油醛-3-磷酸脱氢酶）。

    在物理学中，能量守恒原理为人们提供了一种方法来解答许多复杂的问题。同样在神经元中，试图弄清一种特殊机制的运作，最好的方法就是分析其能量的来源和消耗机制。法国国家卫生研究院的研究人员以往曾在以轴突变性为主要病状的亨廷顿氏舞蹈病等疾病中研究线粒体的作用。他们一直试图弄清楚，观察到的变性是否可能是由于为轴突运输提供动力的能量不足所致。奇怪地是，他们发现抑制细胞主要的能量来源——线粒体的功能，对于囊泡运输没有影响。在初步的研究中，研究人员利用了哈佛大学的一个研究小组从前开发的一种称作Pervceval的传感器，来评估轴突中的ATP分布。从某种意义上将，Perceval可视作是一种特殊用途纳米机器。它由一个GFP融合蛋白和内建的蛋白质逻辑电路构成，这一逻辑电路使得它能够精确测量细胞中ATP与ADP的比值。利用Perceval，研究人员发现果蝇轴突中的这一比值是始终如一的，而观察到的线粒体分布则并非如此。至少在有髓鞘的轴突中，线粒体倾向积聚在郎飞氏结（node of Ranvier）上。

    研究人员随后证实，当GADPH，一种广泛表达的“看家基因”发生改变时，轴突囊泡运输遭到破坏。GADPH是糖酵解信号中的一种酶，每次反应它会生成一个ATP。研究人员还证实添加一个轴突结合蛋白（synaptotagmin）-GADPH融合蛋白，可以恢复运输。轴突结合蛋白通常被靶定到囊泡上，向下运输到突触。这些实验表明，这些囊泡利用了GADPH进行运输，对应其他的研究表明是GADPH，而非线粒体，在神经末端向吸收进入囊泡的传送器提供了动力。这或许可以部分解释以往人们无法通过提高线粒体迁移率来改善小鼠ALS神经变性模型的原因。

    众所周知，GADPH还可以与huntingtin相互作用。Huntingtin突变已知是亨廷顿氏舞蹈病的病因。法国国家卫生研究院的研究人员证实，有可能是huntingtin将GADPH连接了到囊泡膜上。这是否是这一疾病的主要机制，还有待进一步的研究证实。另一个尚待解答的问题是，GADPH与微管结合是否是囊泡运输ATP的重要来源。

    在未来的研究中，作者们还想要探讨GAPDH是否是非囊泡运输的必要条件。开展这类研究，将有助于更深入地了解细胞在健康或疾病状态时，ATP的生成和利用机制。（生物谷Bioon.com）

【5】Cell：揭示针对细胞囊泡运输关键因子作用机制

    来自北京生命科学研究所，浙江大学的研究人员发表了题为“Structurally Distinct Bacterial TBC-like GAPs Link Arf GTPase to Rab1 Inactivation to Counteract Host Defenses”的文章，揭示出了一种针对细胞囊泡运输关键因子：Rab GTPases的病原菌作用机制，这将有助于理解感染和致病的分子机理，相关成果公布在Cell杂志上。文章的通讯作者是北京生命科学研究所邵峰研究员，以及浙江大学朱永群教授。

    Rab家族是Ras超家族的成员，也称为Rab GTPase。在人类基因组中有至少60个Rab基因，并且从酵母到人类，许多Rab GTPases都是保守性的。不同的Rab GTPases定位于特殊细胞内膜的胞质面，能作为膜运输途径中不同步骤的调控因子。由于这些作用因子是以GTP结合的形式存在，因此可以召集特定的效应蛋白聚集在膜上，这样Rab GTPases就嫩调控囊泡的形成，肌动蛋白和微管蛋白相关囊泡的运输和膜融合。对于病原体来说，Rab GTPases也是液泡生活（vacuole-living）的细菌病原体一个常见的攻击目标。在这篇文章中，研究人员发现细菌的相关效应因子，包括非液泡性福氏志贺氏菌中的VirAl，以及细胞外致病性大肠杆菌EPEC的EspG，能通过环绕TBC样双指结构域，表现出强RabGAP活性。

    研究人员发现由VirA/EspG引发的Rab1的特异性失活，会导致内质网向高尔基体转运出现问题，福氏志贺氏菌在宿主细胞内的生存也需要VirginiaA TBC样 GAP活性，这能帮助细菌逃脱自噬细胞介导的宿主防御攻势。而由EspG引发的Rab1失活还会严重阻碍宿主的分泌途径，从而导致分泌细胞无法分泌白细胞介素8。  
    除此之外，研究人员还分析了VirA/EspG-Rab1-GDP 氟化铝复合物的晶体结构，从而揭示出TBC样对精氨酸和谷氨酰胺手指残基的催化作用，并提出了一种不同于TBC结构域的3D框架。  
    ARF6-EspG-RAB1三元复合物的结构也指出这是一种致病信号复合物，能够连通宿主Arf信号到Rab1失活。VirA/ EspG结构上的差异也进一步指出了一种可能，即在对抗不同的宿主防御时，TBC样 RabGAP效应因子广泛存在。（生物谷Bioon.com）

【6】Cell：揭示蛋白促进囊泡形成机制

    来自康奈尔大学的一项研究揭示了称作内体蛋白分选转运装置（endosomal sorting complex required for transport，ESCRTs）的细胞膜塑形（membrane-sculpting）蛋白促进囊泡（vesicles）形成的机制，自十多年前发现ESCRTs以来这一过程一直是一个待解的谜题。

    为了将细胞内的废物清除，细胞膜塑形蛋白ESCRTs会促进囊泡（分子垃圾袋）形成，将来自细胞区室表面旧的受损的蛋白质带到了内部回收利用工厂，在那里将废物降解，使组件获得重新利用。

    如果这些“垃圾袋”不能完成它们的传递任务，包括癌症和神经退行性疾病在内的许多疾病就会形成。此外，像HIV等病毒可以劫持这些细胞膜塑形蛋白导致感染细胞破裂。论文的资深作者是康奈尔大学Weill细胞和分子生物学研究所主任Scott Emr，Emr实验室的博士后研究人员Mike Henne和Nicholas Buchkovich共同领导了这项研究。研究论文描述了研究人员如何重新构建出ESCRT机器的一部分——一个称作ESCRT-III的复合物的过程。ESCRT-III可使得细胞膜弯曲，这是在细胞膜最终掐断（pinch off）和关闭形成囊泡前的一个关键步骤。随后研究人员利用高倍电子显微镜对细胞膜弯曲的过程进行了成像。

    研究人员证实ESCRT-III复合物中的蛋白质分阶段起作用，一种蛋白装配成螺旋，其他的蛋白质则将这些螺旋进一步转变为紧密的螺丝锥形螺旋，使得细胞膜弯曲，随后形成了一个囊泡。  
   
    “我们认为这些实验告诉了我们ESCRT-III是一个动态复合物，通过形成弹簧样纤维使细胞膜弯曲，从而生成了囊泡。如果情况确是这样，这有可能是在细胞内构建膜曲度（membrane curvature）的一种新方法。”Henne说。  
   
    ESCRT机器总共由5个不同的复合物构成，它们必须协同作用完成工作。研究人员认为这些复合物以一种特异的事件顺序将彼此招募到了囊泡的表面。  
   
    在对ESCRT-III复合物成像后，研究人员检测了ESCRT-III与它的近邻和招募者ESCRT-II的相互作用机制。他们发现ESCRT-II控制了ESCRT-III的结构，且与ESCRT-III一起作用在细胞膜表面构建出了微小ESCRT-III环。由于ESCRT-III包含一种负责抓取垃圾的特殊蛋白，研究人员认为ESCRT-II 和ESCRT-III共同作用在ESCRT-III环最终成熟为膜弯曲弹簧之前首先抓取随后捕获了ESCRT-III环中的细胞垃圾。  
   
    囊泡中容纳有不同的细胞材料，其中许多携带着蛋白质废物。它们还通过纳入细胞表面上的细胞信号受体并由此关闭它们从而实现对它们的调控。随后这些蛋白质被带到称作溶酶体的细胞回收工厂，在那里通过消化酶类进行降解。  
   
    解开这一过程的这些步骤为Emr实验室在未来的研究中准确探究囊泡形成最后时刻的调节机制开启了大门。囊泡分离（Vesicle scission）目前仍是该领域的一个待解之谜。（生物谷Bioon.com）

[【7】PtdIns(4，5)P2在突触囊泡循环中起关键作用](http://www.bioon.com/biology/Class422/79532.shtml)

    突触囊泡循环的机理是十分有趣的课题，这篇文章在本期Nature上以article形式发表。

【8】MBoC：中科院研究TrkB受体囊泡运输机制获进展

    神经营养因子家族成员BDNF是调控高等动物中枢神经系统发育与稳态的重要信号分子，通过结合神经元细胞膜表面受体TrkB调节神经元的发育、分化、功能维持以及突触可塑性。BDNF结合诱导TrkB形成二聚体并发生自体磷酸化，其磷酸化位点将募集下游效应因子，从而激活下游信号通路。BDNF-TrkB信号复合体通过细胞内吞进入神经元细胞，继而形成运输囊泡并继续调控多条信号通路。借助于PC12培养细胞系中的研究，研究人员已经初步阐明了主要作用于外周感觉神经元的神经营养因子NGF及其受体TrkA的囊泡运输调控信号转导的机制。然而，由于对于中枢神经元的研究缺乏相应的培养细胞模型，BDNF-TrkB信号囊泡运输对下游信号通路进行时空特异性调节的分子细胞机制尚未阐明。

    中国科学院遗传与发育生物学研究所分子发育中心刘佳佳实验室在对一个神经系统特异表达的新颖膜蛋白retrolinkin的功能研究中发现，在小鼠海马神经元中敲降该基因导致神经树突生长不良。继而发现，敲降retrolinkin或它的互作蛋白endophilin A1均可阻断BDNF诱导的树突发育。进一步研究发现，BDNF-TrkB的内吞需要retrolinkin活性。通过一系列细胞生物学及生物化学实验，刘佳佳实验室证明，被BDNF活化的TrkB受体(pTrk)内吞囊泡经由retrolinkin介导的APPL1囊泡运输途径形成具有信号转导活性的early endosome。retrolinkin将endophilin A1募集到pTrk信号囊泡上，而MAPK家族成员ERK在early endosome上的快速激活依赖于retrolinkin和endophilin A1介导的pTrk内吞运输途径。与之对照的是，无论ERK的持续性激活或另外两条BDNF-TrkB调控的信号通路Akt及pLCg都不依赖于retrolinkin和endophilin A1。   
     这些发现揭示了在中枢神经元树突中存在一条可以特异性调控ERK快速激活的BDNF-TrkB囊泡运输途径。 该项研究成果于8月17日在线发表于美国细胞生物学会会刊《细胞分子生物学》（Molecular Biology of the Cell）。刘佳佳实验室博士研究生付秀萍为该论文的第一作者，该研究得到了中国科学院、科技部和国家自然科学基金委的资助。(生物谷 Biooon.com)

【9】Neuron：生物物理所科学家在囊泡转运与分泌领域取得重要进展

    11月21日，国际著名期刊Neuron发表了中科院生物物理所徐涛研究组在囊泡转运与分泌领域的最新成果PKA  activation  bypasses  the  requirement  for  UNC-31  in  the  docking  of  dense  core  vesicles  from  C.elegans  neurons。

    线虫是很好的研究遗传和发育的系统，但其在细胞生物学特别是囊泡转运与分泌领域的贡献却十分有限，其主要原因在于缺少高时空分辨的研究手段。徐涛研究组克服了这个技术局限，发展了模式生物线虫的单细胞分离和培养方法，首次在线虫单神经元上用膜电容检测技术记录到胞吐和胞吞过程，结合改进的碳纤微电极技术和囊泡转运的显微成像技术等先进的生物物理方法，将高时空分辨的分泌检测技术应用在线虫上，建立了在线虫细胞水平研究调控型分泌的技术平台。利用该技术平台，证明了核心致密囊泡的胞吐过程需要一种称为UNC-31(CAPS在线虫中的同源蛋白)的蛋白，阐明了该蛋白参与囊泡锚定的作用机制，并发现了UNC-13(Munc13-1在线虫中的同源蛋白)与UNC-31  蛋白之间存在相互作用。该工作开辟了利用线虫模式生物研究囊泡分泌的新方向。  
    两年来，徐涛研究组通过一系列创新技术和研究方法，揭示了囊泡锚定、启动、融合等生理过程中的重要调控通路，在Cell、Nature子刊系列发表了3篇重要论文，对该领域的发展产生了积极的推动作用。（生物物理研究所）

【10】中科大等研究真核生物囊泡转运机理获进展

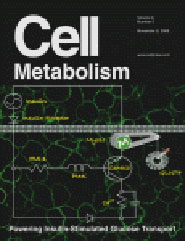
    近日来自中国科技大学和德国比勒费尔德大学的科研人员展开合作，在新研究中首次发现酵母SNARE蛋白Vti1采用了与哺乳动物完全不同的结合位点与接头蛋白Ent3相结合，这一发现为真核生物囊泡转运过程的机理研究提供了新的线索和思路，相关论文发表在7月26日出版的国际著名综合性学术期刊《美国科学院院刊》（PNAS）上。

    中国科技大学生命科学学院滕脉坤教授、牛立文教授及德国比勒费尔德大学Gabriele Fischer von Mollard教授为这篇文章的共同通讯作者，文章的第一作者是滕脉坤教授实验室的博士生王婧。该项工作受到国家自然科学基金、科技部、中科院、教育部以及安徽省自然科学基金等项目资助。

    囊泡转运（Vesicular Transport）是细胞正确行使生理功能的必要机制，它是指蛋白质被选择性地包装成运输小泡，被定向转运到靶细胞器的过程。作为细胞器之间物质运输的主要途径，囊泡运输具有高度的特异性及靶向性，需要一系列行使重要功能蛋白质的参与，并且由它们介导了十分复杂的蛋白质相互作用网络。在囊泡转运过程中，多种蛋白协同完成了囊泡的形成、转运及融合等任务，这些蛋白质及其复合物在整个真核生物囊泡分拣体系中居于非常重要的地位。其中，酵母Vti1是一种与膜融合及转运能力直接相关的货物蛋白，它与接头蛋白Ent3的相互作用与脂双层膜结构的弯曲及囊泡形成密切相关。在这篇文章中，研究人员利用X射线晶体学、生物化学及细胞生物学技术手段解析了酵母ENT3-ENTH结构域和Vti1蛋白N端结构域单体及复合物三维结构，首次发现酵母SNARE蛋白Vti1采用与哺乳动物完全不同的结合位点与接头蛋白Ent3相结合，相应的酵母双杂交、胞外Pull-Down及细胞实验也都证明新发现的结合面在Vti1蛋白的体内定位过程中起到决定性作用。这一原创性的发现表明真核生物囊泡转运过程中，SNARE蛋白与接头蛋白的识别模式存在多样性。该研究成果为真核生物囊泡转运过程的机理研究提供了新的线索和思路。

    近年来，滕脉坤教授和牛立文教授领导的研究组还完成了多项真核生物囊泡运输相关蛋白质的结构机理研究，相关成果先后发表在生物领域权威学术期刊如《结构》[Structure. (2008)]、《生物化学杂志》[J. Biol. Chem.（2010）]和《生物化学》[Biochemistry.(2010)]上。（生物谷 Bioon.com）

【11】Cell Metabolism：Myo1c磷酸化调节囊泡转运

[](http://www.bioon.com/biology/integrated/376643.shtml" \t "_blank)

    （封面图片：Yip等人发现一种非常规肌浆球蛋白Myo1c会发生磷酸化，并且调节GLUT4囊泡的运输。封面将这一过程描绘为电路，Myo1c是其中的电动机皮带轮，它将GLUT4囊泡运送到质膜。胰岛素能通过依赖于PI3K/Ca2+/ CaMKII的磷酸化增强Myo1c ATP激酶的活性。封面背景绿色部分为脂肪细胞。）  
   在胰岛素应答组织（insulin-responsive tissue）-包括脂肪和肌肉组织中，胰岛素能激发一系列的级联反应，促使富含葡萄糖转运蛋白GLUT4的囊泡向着质膜移动。GLUT4是一种位于胰岛素敏感组织的胞浆、质膜上的糖蛋白，其主要功能是帮助葡萄糖向胞内转运。没有发生胰岛素刺激时，GLUT4主要位于细胞内的储存囊泡内，而当囊泡转移到外膜并且彼此融合时，GLUT4活性增加，与葡萄糖结合并发生结构变化，葡萄糖被转移到细胞内之后，结构又恢复原状。

    当体内组织的胰岛素浓度下降时GLUT4可以迅速作出反应，从而保持体内的血糖平衡，因此GLUT4的异常将导致组织利用葡萄糖发生障碍，形成2型糖尿病。在2008年11月5日出版的最新一期《细胞—代谢》（Cell Metabolism）上，来自澳大利亚和美国的研究小组发现，作为对胰岛素的应答，一种非常规肌浆球蛋白Myo1c会发生磷酸化，并且调节GLUT4囊泡的运输。

    非常规肌浆球蛋白Myo1c与脂肪细胞中的GLUT4向质膜的转运过程有关。Yip等作者证明Myo1c在S701经历依赖胰岛素的磷酸化过程，而这一磷酸化过程还伴随着增强的14-3-3结合以及减弱的钙调蛋白结合。重组钙调素依赖性蛋白激酶II（CaMKII）与磷酸化过程有关，而CaMKIIδ的siRNA敲除能消除胰岛素依赖的Myo1c磷酸化。在CaMKII 磷酸化以及CHO/IR/IRS-1细胞胰岛素刺激之后，Myo1c的ATP激酶活性会增加，野生型Myo1c的表达能恢复由于siRNA敲除后被阻碍的GLUT4转运。以上的研究结果表明，胰岛素通过依赖于CaMKII的磷酸化来调节Myo1c功能，而这些功能在胰岛素调节的脂肪细胞GLUT4转运过程中起到了重要作用。（生物谷Bioon.com）

【12】Nat Rev Neurosci：X标记的胞吐点 预示囊泡融合模式

    越来越多的证据表明，海马中的快速刺激性突触在突触传导期间使用了胞外分泌的两种模式：全衰竭的融合（FCF），以及一种不完全的囊泡融合形式，被称为“吻与跑”（K&R）。Park等人如今指出，一个囊泡在融合之前在激活区度过的时间，以及融合影响的位点无论囊泡是否经历了FCF或K&R。

    囊泡动力学以及K&R胞外分泌的存在一直颇受争议，这部分是由于很难实时以及高分辨率地确定突触囊泡的运动和行为。Park等人利用一项技术使得以纳米精确度在三维空间实时监测囊泡运动成为可能。他们在囊泡上加载了一个荧光标记物（量子点），并观察到场刺激导致约70%的胞吐标记囊泡在突触小结中运动；这种运动可能是正常的囊泡循环的一部分。作者进一步强调，囊泡在胞外分泌之前的激活区几乎是静止的，或许反映了对接过程。随着一个囊泡采取细胞外猝灭剂，FCF能够被观察到一个突发的并且彻底的荧光性损失。位于融合位点附近——也就是说“易释放池”（RRP）的囊泡——的囊泡与位置更远的囊泡相比，经历了更快的胞外分泌。在一个网格蛋白调节的恢复过程之后，囊泡依然倾向于找到自己的方式回归接近融合位点激活区附近的区域。这意味着RRP囊泡具有在一个小结中辨识自身与其他突触泡池的分子特征。

    作者随后选择了5种疾病蛋白质，它们的人类相互作用组以及结构数据都是可用的，研究人员为这项蛋白质无性繁殖了疾病导致的突变（共有29个等位基因），并在一个酵母二次杂交筛查中比较了这些野生型和突变的相互作用。他们发现，某些突变丧失了全部的相互作用——这相当于节点去除，而由于缺乏或得到特有的相互作用，有些，特别是改变了表面剩余物的，则展现出了edgetic混乱。这些结果证明了在原则上，edgetic混乱模式适合于观察到的表现型。

    K&R融合事件能够被部分荧光性的损失做探知。大多数囊泡经历了K&R随后而来的FCF，但是一些囊泡会静止更长时间，而它们更有可能经历K&R。因此，K&R的发生并不仅仅是一个最后时刻投硬币的问题，而是依赖于之前的准备。重要的是，Park等人发现，K&R更有可能发生在激活区的中心区域，而FCF事件则均匀地发生在整个区域。这一发现的功能意义是什么？激活区的中心区域位于具有高NMDA受体密度的突触后侧区域的对面。因此，起因于K&R（相对于FCF）的突触间隙的谷氨酸盐的较低浓度或许足以激活NMDA受体；然而，由于扩散的稀释效应，AMPA受体（通常位于更周边的区域）的激活将较不给力。这些数据带来了令人兴奋且有趣的问题，即这两种胞外分泌模式所扮演的角色，以及它们如何有助于遍及突触的信号转导。（生物谷Bioon.com）

【13】Nat. Comms.：包裹化疗药物的囊泡的制备方法

    近日我国科学家黄波在Nature Communications杂志发表了题为“Delivery of Chemotherapeutic Drugs in Tumor Cell-derived Microparticles”（肿瘤细胞来源的微颗粒靶向化疗药物 ）的论文，论述了一种世界首创的，将靶向性治疗、细胞毒治疗及免疫治疗紧密结合的全新肿瘤治疗技术。此次已是黄波教授年内在Nature集团杂志发表的第二篇专业性论文。

    Nature Communications一经创刊即被SCI (Science Citation Index 科学引文索引)收录，是Nature集团下致力于出版生物、物理、化学等多领域多学科高质量研究的期刊，其上发表的论文代表了论文所属领域的重要发展。

    论文通信作者黄波教授，2002年毕业于华中科技大学同济医学院，获生物化学与分子生物学专业博士学位，主要研究方向为肿瘤免疫学与肿瘤生物治疗。  
    上述论文论证了一种新型肿瘤治疗技术。该项技术是世界上首次利用肿瘤细胞凋亡过程中产生的不含有生命活性且与肿瘤细胞同源的囊泡作为载体包裹化疗药物，再将化疗药物输送到肿瘤组织，从而克服化疗药物对正常组织损伤所造成的毒副作用；利用肿瘤细胞无限增殖的特征，以肿瘤细胞为原料，并针对特定肿瘤建立一套有效包裹化疗药物的囊泡制备方法。

    临床前动物体内研究也证实了该项技术在降低药物服用量、大幅延长耐药性产生周期、提高化疗药物治疗效率、降低药物副作用等方面的突破作用。目前，该项技术已获得国家专利授权、国际专利备案和香港专利备案。(生物谷Bioon.com)

    2013年诺贝尔生理学或医学奖授予了三位解开细胞如何组织其运输系统之谜的科学家。每个细胞如同一座工厂，制造和输出着各类分子比如胰岛素产生后释放到血液中，而被称为神经传递素的化学信号则通过一个神经细胞传递到另外一个神经细胞。这些分子都被运输到细胞周围的被称为囊泡的小“包裹”中。这次获奖的三位科学家解开了调控运输物在正确时间投递到细胞中正确位置的分子原理。

    Randy Schekman发现了囊泡传输所需的一组基因；James Rothman阐明了囊泡是如何与目标融合并传递的蛋白质机器；Thomas Südhof则揭示了信号是如何引导囊泡精确释放被运输物的。

    通过研究，Rothman，Schekman和Südhof揭开了细胞物质运输和投递的精确控制系统的面纱。该系统的失调会带来有害影响，并可导致诸如神经学疾病、糖尿病和免疫学疾病等的发生。（生物谷Bioon.com）

**本文转载自生物谷。**