亮点

撑起一片自噬小体的天空

颜冰, 胡俊杰*

中国科学院生物物理研究所, 生物大分子国家重点实验室, 北京 100101

* 联系人, E-mail: huj@ibp.ac.cn

收稿日期: 2015-08-21; 接受日期: 2015-08-25; 网络版发表日期: 2015-09-01

细胞自噬(autophagy)是真核生物赖以生存的重要生命活动. 正常细胞中存在低水平的自噬, 以清除衰老受损的细胞结构和部分蛋白质, 维持细胞内环境的平衡, 避免有害物质积累引起的细胞损伤. 而在饥饿条件下, 自噬水平会在短时间内迅速提升, 通过消耗胞内物质为细胞生存提供营养. 越来越多的研究发现, 细胞自噬与细胞损伤和细胞程序性死亡^[1]等细胞活动以及神经退行性疾病^[2]和肿瘤^[3]等人类重大疾病有着密切的联系, 因此细胞自噬发生的过程以及自噬调控的分子机制等问题备受关注. 目前, 清华大学的俞立实验室与陈柱成实验室^[4]合作, 揭示了在自噬小体(autophagosome)形成早期, 微丝调节蛋白肌动蛋白加帽蛋白(CapZ)可以参与隔离膜(isolation membrane)内肌动蛋白(actin)的组装, 调控隔离膜的塑形.

细胞自噬发生首先要形成双层膜结构的自噬小体, 成熟后的自噬小体包裹着货物与溶酶体(lysosome)融合而形成自噬溶酶体(autolysosome), 随后货物在自噬溶酶体中降解, 整个过程受到严格而精细的调控. 在自噬小体形成的早期, 隔离膜形成的双层膜结构逐渐扩展、弯曲并包裹内质网形成摇篮状的 Ω 小体(omegasome)^[5], 这是自噬小体成熟的关键步骤. 但推动由隔离膜到自噬小体成熟的具体机制还没有得到深入的研究, 其中主要原因是自噬前体结构上十分微小, 而且存在的时间比较短, 虽然可以由电子显微镜观察到, 但形成的分子机制比较难以研究.

俞立实验室在研究自噬小体形成的分子机制过程中发现, 细胞内微丝会在自噬发生早期解聚, 并部分聚集呈现斑点状结构. 而且在肌动蛋白斑点中能够检测到介导微丝成核和分枝组装的相关蛋白, 说明在肌动蛋白斑点中存在分枝状的微丝网络结构. 他们通过使用结构化照明显微镜(structured illumination microscopy, SIM)获得高分辨率图像, 进一步发现肌动蛋白的斑点结构被隔离膜包裹, 表明肌动蛋白与隔离膜结构有直接的联系. 微丝结合蛋白 CapZ 复合体在调节隔离膜内肌动蛋白斑点结构的形成中起着重要的作用, 也参与了细胞自噬的发生. 在自噬发生过程中, CapZ 定位在自噬前体上, 并能够在 Ω 小体的标志性膜组分磷脂酰肌醇-3-磷酸(PtdIns(3)P, PI3P)的作用下, 促进隔离膜内微丝网络结构的组装. 敲低 CapZ 复合体的 β 亚基可以发现隔离膜在空间上不能发生弯曲, 不能进一步形成 Ω 小体, 细胞自噬水平也受到显著影响.

这些研究结果揭示了一个微丝骨架参与介导的隔离膜塑形的初步模型. 同时, 作者也提出了 PI3P 在自噬过程中可能的新作用, 即在自噬前体中促进肌动蛋白在隔离膜内组装成网络状结构, 而肌动蛋白的组装为隔离膜弯曲提供骨架支撑和机械推力, 进而促进自噬小体的成熟. 细胞骨架在细胞器塑形和定位中起到了广泛的重要作用, Mi 等人^[4]的这一工作作为细胞骨架参与膜塑形提供了新的证据和思路. 当然, 自噬小体的成熟如何发生和调控还有太多的问题和争议, 有待深入研究.

引用格式: 颜冰, 胡俊杰. 撑起一片自噬小体的天空. 中国科学: 生命科学, 2015, 45: 901-902

Yan B, Hu J J. Actin-assembly into a dome of autophagosome. SCIENTIA SINICA Vitae, 2015, 45: 901-902, doi: 10.1360/N052015-00263

参考文献

- 1 Maiuri M C, Zalckvar E, Kimchi A, et al. Self-eating and self-killing: crosstalk between autophagy and apoptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8: 741–752
- 2 Son J H, Shim J H, Kim K H, et al. Neuronal autophagy and neurodegenerative diseases. *Exp Mol Med*, 2012, 44: 89–98
- 3 White E. Deconvoluting the context-dependent role for autophagy in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12: 401–410
- 4 Mi N, Chen Y, Wang S, et al. CapZ regulates autophagosomal membrane shaping by promoting actin assembly inside the isolation membrane. *Nat Cell Biol*, 2015, doi: 10.1038/ncb3215
- 5 Lamb C A, Yoshimori T, Tooze S A. The autophagosome: origins unknown, biogenesis complex. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013, 14: 759–774