

首页 新闻纵横 专题热点 领导活动 教学科研 北大人物 媒体北大 德赛论坛 文艺园地 光影燕园 信息预告 联系我们

[高级搜索](#)

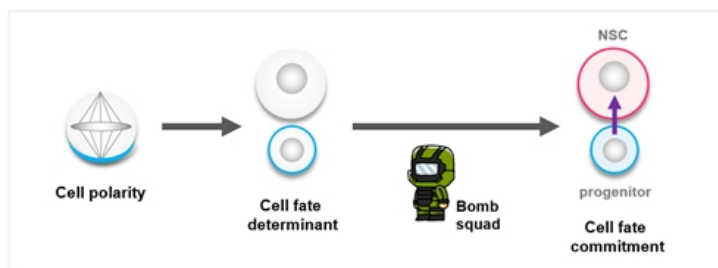
## 生命科学学院宋艳研究组在eLife发文揭示神经祖细胞命运锁定新机制

日期：2018-09-05 信息来源：生命科学学院

2018年9月5日，北京大学生命科学学院宋艳研究组题为[The retromer complex safeguards against neural progenitor-derived tumorigenesis by regulating Notch receptor trafficking](#)的最新研究成果在线发表于国际知名学术期刊eLife。该研究发现Retromer复合体作为“拆弹部队 (bomb squad)”将神经祖细胞内可能被“引爆”的Notch受体及时“拆除”并运离，从而确保神经祖细胞的命运锁定，防止脑肿瘤的发生。同期，eLife杂志对该研究成果进行了亮点新闻推送。

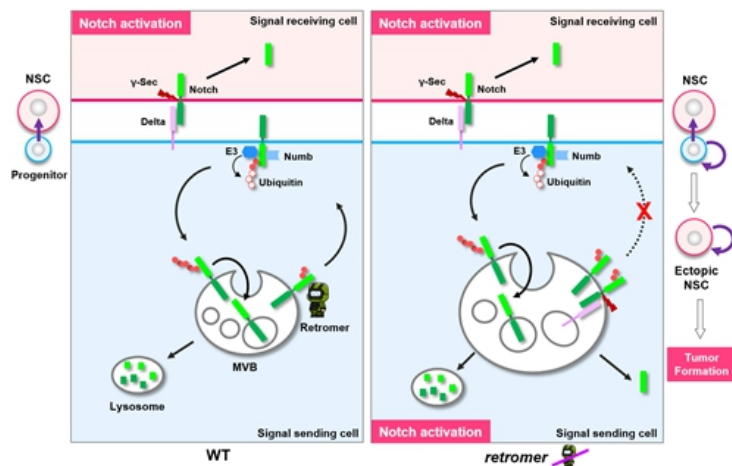
单方向 (unidirectional) Notch信号的正确建立和维持对于多种干细胞谱系中的细胞命运决定和稳态调控都至关重要。譬如，神经干细胞不对称分裂时会把Notch负调控因子Numb不对称分配至未来神经祖细胞中，进而通过由Numb介导的Notch受体内吞来下调Notch信号，建立从神经祖细胞至干细胞的单方向Notch信号。然而，干细胞谱系内防止Notch信号细胞自主性 (cell-autonomous) 异位激活的分子调控机制尚不清楚。利用果蝇神经干细胞谱系作为理想模型，宋艳研究组发现，虽然Numb的不对称分配促使神经祖细胞质膜上Notch受体的不对称内吞，却同时增加了Notch受体在祖细胞胞内被异位激活的风险。通过遗传筛选，他们发现，逆转运复合体Retromer是化解这一危机的关键。Retromer复合体是一个进化上高度保守的内体分选 (endocytic sorting) 复合体，主要介导跨膜蛋白从内体 (endosome) 到反式高尔基体网络或质膜的逆向囊泡运输。之前的研究表明Retromer复合体在动物体发育过程中起着重要作用，而其功能障碍与包括阿尔茨海默症、帕金森综合症等神经退行性疾病在内的多种人类疾病的发生息息相关。

宋艳研究组发现，Notch受体在内吞入神经祖细胞后，由E3泛素连接酶Itch/Su(dx)介导其多泛素化修饰。高泛素化Notch受体在多囊泡体 (multivesicular bodies; MVBs) 上被分选进入ESCRT系统，进而在溶酶体被降解。然而，由于神经祖细胞内Notch多泛素化修饰效率过低，部分Notch受体的泛素化水平不足以被ESCRT复合体识别并分选进入降解途径。Retromer复合体作为“拆弹专家”，可以及时将这些低泛素化Notch受体“拆除”、运离，并促使它们进入下一个泛素化-ESCRT-溶酶体途径，直至被有效降解。当Retromer复合体功能受损，不能被及时运离的低泛素化Notch受体在多囊泡体内急剧积累，并以配体依赖性方式被异位激活，导致神经祖细胞命运逆转，去分化成为过度增殖的神经干细胞，最终引起可移植、侵袭性强的神经祖细胞衍生肿瘤的发生。



Retromer复合体作为“拆弹部队”确保神经祖细胞命运锁定

该研究揭示的由Retromer复合体介导的保护 (safeguard) 机制可能代表了一种普适规律。通过该机制，潜在有害或有毒的蛋白受体可以被“拆弹部队”及时拆除并运离，从而避免不良的后果。重要的是，在包括神经胶质瘤在内的多种人类癌症中均发现Retromer组分表达量的异常降低。因此，该研究也为解析Retromer复合体失活与多种人类癌症相关性的分子机制提供了重要的线索。



“拆弹部队 (Bomb squad)” 工作模型

北京大学生命科学学院博士生黎波（2014级）和PTN项目博士生黄祖贤（2016级）是该论文的共同第一作者。生命科学学院宋艳研究员是该论文的通讯作者。北大生命科学学院本科生高士洪（现为贝勒医学院博士生）、博士生张如兰（2017级）、李毓龙组博士生孙荣淳和李毓龙研究员参与了该课题的研究。生科院电镜平台为该研究提供了技术支持和帮助。该研究工作是宋艳研究组继2017年Developmental Cell封面文章后发表的又一篇关于神经干细胞谱系细胞命运锁定的研究论文，得到了国家自然科学基金、北大-清华生命科学联合中心和细胞增殖与分化教育部重点实验室的资助。

eLife新闻链接: <https://elifesciences.org/for-the-press/3d24b574/body-s-own-bomb-squad-can-help-protect-against-brain-tumors>

编辑：白杨

责编：麦洛

北京大学官方微博



北京大学新闻网



北京大学官方微信



[打印页面] [关闭页面]

转载本网文章请注明出处

友情链接

合作伙伴



投稿邮箱: E-mail: xinwenzx@pku.edu.cn 新闻热线: 010-62756381

