

肿瘤细胞迁移（移行）能力新发现： 伪足的侵入

研究发现，小GTP酶RAB25可以与位于迁移细胞伪足尖端的 $\alpha 5\beta$ 直接作用，并将其集中于伪足尖端，从而促进肿瘤细胞的侵袭性迁移。

Rab蛋白属于Ras GTP酶超家族成员，在细胞跨膜运输中作为调节因子起作用。Rab蛋白家族是Ras超家族中最大的亚家族，为小GTP结合蛋白。目前发现的Rab家族成员已达60多种，各成员之间有相似的结构。除少数特异表达于某一细胞或组织，大多数Rab蛋白广泛存在于组织细胞中，Rab蛋白是囊泡运输重要的调节因子。Rab突变或表达异常引起囊泡运输异常，从而导致某些疾病产生。

越来越多的研究结果证实Rab调节的循环通路与细胞极性形成，细胞迁移，肿瘤细胞转移等细胞活动有关，但其作用机制尚未明了。Jim Norman及其同事最近在《Developmental Cell》杂志上发表了他们的研究结果，指出RAB25与位于迁移细胞伪足顶端 $\alpha 5\beta$ 直接作用，并将其局限于伪足部位，从而促进肿瘤细胞的侵袭性迁移。

整合素通过质膜内陷而被摄入内体小腔进行再循环，这个过程不断重复。由于 $\alpha 5\beta$ 整合素和RAB25都对肿瘤侵袭性具有影响，Norman及其同事进行实验以探索RAB25是否会影响 $\alpha 5\beta$ 的再循环及侵袭性移行的能力。

研究人员首先指出，GTP结合RAB25特异性地与人卵巢肿瘤细胞A2780中 $\alpha 5\beta$ 胞质尾区的 β 亚基相互作用，而其与相应亚基的结合是由RAB25编码基因上高度变异的C端结构域所调控的。A2780细胞在2D基质内的迁移不因RAB25的存在而受到影响，提示其迁移并未涉及细胞迁移的基础调节机制。然而在3D基质中的 $\alpha 5\beta$ 与纤维蛋白素

(FN)结合时，如有RAB25蛋白的表达，则该细胞表现高度侵袭性迁移。阻断 $\alpha 5\beta$ 与纤维蛋白素的结合，可减少细胞迁移，从而证实了 $\alpha 5\beta$ 结合配体在RAB25调控的细胞侵袭中的重要性。

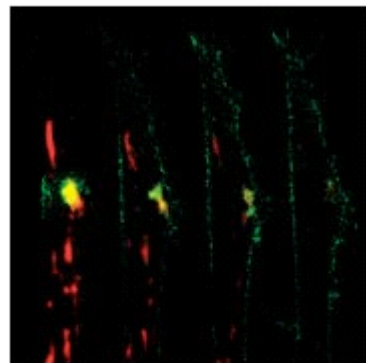
针对包含FN的3D基质中的细胞迁移所作的分析表明，RAB25依赖性侵袭与细胞形态学的改变及迁移类型有关。表达RAB25的细胞首先向两侧伸出伪足，然后弯曲，如此往复，快速地向固定的伪足方向移行。由此，细胞迁移能力的持久性得到了增长，而迁移速度并未加快。

研究人员利用高分辨率微速摄影荧光成像技术，继续对伪足驱动的细胞侵袭性迁移中的 $\alpha 5\beta$ 整合素和RAB25动力学进行研究。缺乏RAB25时，很少发现细胞前部分布有含 $\alpha 5\beta$ 的小囊泡。相反，同时含有RAB25和 $\alpha 5\beta$ 的囊泡则聚集于伪足尖端。位于RAB25囊泡中的 $\alpha 5\beta$ 整合素不是处于静止状态的，而是不断循环至伪足尖端质膜处。另外，在迁移于细胞衍生基质上的细胞中，RAB25的表达阻止了 $\alpha 5\beta$ 整合素从细胞前部的脱落，从而将整合素局限于伪足尖端。

综上所述，所有实验均表明，RAB25可直接作用于 $\alpha 5\beta$ 的 β 亚基，使不断循环中的 $\alpha 5\beta$ 整合素聚集至伸出的伪足上，从而促进细胞在含有FN的3D基质中的侵袭性迁移。FN在结缔组织含量十分丰富，因此细胞穿越FN的能力对于细胞的转移能力至关重要。由此，RAB25- β 间的相互作用可作为一个具有前景的治疗靶点。

原文检索：<http://www.signaling-gateway.org/updates/updates/200712/nrm2296.html>

光活化整合素探针（绿色）表示，将 $\alpha 5\beta$ 整合素从细胞外RAB25囊泡（红色）转运至3D基质中正在迁移的卵巢肿瘤细胞的伪足尖端。所成影像按照拍摄时间顺序从左至右排放（成像间隔为20秒）



图片来源：

J.C. Norman, Beatson Institute for Cancer Research, Glasgow, UK

筱玥 编译