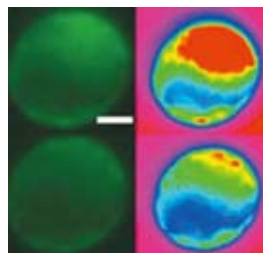


GABA

在胚胎干细胞细胞周期中的作用



γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 受体介导的信号通路通过促进组蛋白H2AX的磷酸化作用导致胚胎干细胞 (embryonic stem (ES) cell) 和神经管嵴干细胞 (neural crest stem (NCS) cell) 停滞在S期。

已

分化细胞的细胞周期都是依靠一系列的细胞周期检查点 (checkpoint) 来调控的，

这样可以在细胞周期的预先设定点 (pre-defined point) 阻止细胞分裂，防止其永生化。已分化细胞细胞周期中的检查点对于细胞来说至关重要。细胞可以借此规避DNA突变甚至于由此发展而成的基因组不稳定所带来的危害，并将此危害控制在最小范围，不至于遗传下去。不过，小鼠胚胎干细胞缺乏G1/S 检查点，研究人员还不清楚这些具有多向分化潜能的细胞的细胞周期是如何调控的。最近，Ernfors等人在《自然》(Nature) 杂志发表文章，声称他们发现了一条GABA介导的信号通路，该信号通路引发了一种全新的复制后检查点 (post-replicative checkpoint)，这种检查点对ES细胞及NCS细胞的细胞周期调控具有极其重要的意义。

ES细胞和NCS细胞都表达有GABAA受体 (GABAA receptors, GABAAR) 和GABA囊泡转运体 (vesicular GABA transporter, VGAT)，而已分化ES细胞则不会表达VGAT，这种现象提示我们GABA在ES细胞的分化中起到了某种作用。实际上，GABAA受体特异性激动剂蝇蕈醇 (muscimol) 能够抑制体外培养的ES细胞和NCS细胞的分裂。反过来，使用siRNA技术沉默掉GABAA受体 β 3亚基，或者使用GABAA受体竞争性抑制剂荷包牡丹碱 (bicuculline) 抑制掉细胞内源性GABA信号通路之后，会促进ES细胞和NCS细胞的分裂增殖和永生化。这些试验结果表明，GABAA受体激活阻止了细胞周期的进程。

蝇蕈醇 (muscimol) 作用于ES细胞和NCS细胞后，会使细胞停滞在S期，同时组蛋白H2AX (γ -H2AX) 的磷酸化现象也增多。尽管通常来说， γ -H2AX的增多是细胞DNA损伤

的标志，但在干细胞中却并非如此。在成体细胞 (adult cell) 中，磷脂酰肌醇激酶-相关激酶家族 (phosphatidylinositol-3-OH kinase-related kinases, PIKKs)、毛细血管扩张性共济失调突变蛋白激酶 (ataxia telangiectasia mutated, ATM)、共济失调毛细血管扩张症Rad3相关蛋白激酶 (ataxia telangiectasia Rad3-related, ATR)、DNA蛋白激酶 (DNA protein kinase, DNA-PK)、磷酸化H2AX和激活的复制后检查点 (activate a post-replicative checkpoint) 都会对DNA损伤做出应答。令人吃惊的是，在干细胞永生化的调控中也发现了上述这3种激酶。

通过遗传学手段敲除掉ATR基因可以解除蝇蕈醇导致的细胞周期停滞作用，同时也会解除蝇蕈醇导致的ATM磷酸化水平增高现象及由于siRNA所导致的GABAAAR β 3亚基表达下调作用。ATM和DNA-PK也能抵消蝇蕈醇导致的 γ -H2AX 蓄积作用，同时会增加DNA复制时BrdU的掺入几率，减少S期细胞的数量。因此，GABA信号通路通过PIKK介导的H2AX磷酸化即使在没有DNA损伤的情况下，也能激活ES细胞和NCS细胞中的复制后检查点。

和体外试验中观察到的结果一样，在体内胚胎细胞试验中，使用蝇蕈醇作用之后，细胞永生化现象也明显减少。进一步的试验发现，能表达靶向针对GABAAAR β 3亚基基因siRNA的胚胎相比普通正常胚胎发育得更快，细胞体积更小。Ernfors等人已经在干细胞中发现了一条新的GABA信号通路，该信号通路与干细胞的细胞周期有关。不论细胞是否存在DNA损伤，这条新的信号通路都能将干细胞阻止在S期。同时该信号通路还揭示了一个能调控干细胞永生化的检查点——S/G2的过渡期。这项工作未来的研究方向应着重放在阐明GABA信号通路与PIKK活化之间的联系以及其生物学意义上。

原文检索: <http://www.signaling-gateway.org/update/updates/200801/su-0801-3.html>



YORK/编译