

马德里卡洛斯三世大学(UC3M)研究人员发现组织酸中毒如何破坏细胞内的“运输系统”

由马德里卡洛斯三世大学(UC3M)领导的一项全新科学研究阐明了一种机械化学机制:细胞周围环境的酸性会导致微管发生不稳定性。微管是组织细胞内部运输的“主干道”。这一发现对于理解癌症、糖尿病或某些特定感染过程等病理机制至关重要,在这些疾病中,细胞外酸中毒是组织的一个显著特征。

细胞的细胞骨架在本质上如同其框架和发动机。它由三种主要结构组成:中间纤维(提供机械强度和抗压能力)、肌动蛋白丝(控制细胞形状和运动)以及微管。该研究的作者之一、神经科学与生物医学系研究员兼UC3M校长发展与建立健康科学学院特派代表阿尔曼多·德尔·里奥(Armando del Río)解释道:“可以说,细胞中的微管相当于大城市中的主干道,因为它们几乎是细胞内部所有运输行为的必经之路。”

pH值对细胞至关重要,因为它几乎影响着细胞内部所有的生化过程。此前,关于pH值对微管影响的研究都是在体外(in vitro)利用从完整细胞裂解物中分离出的结构进行的,这只能观察到胞内pH值改变带来的直接影响。然而,细胞拥有一套非常精密的系统来保持其内部pH值的综合与恒定。过去人们并不清楚外源pH值(即细胞周围环境的酸度)是如何间接接管这一系统的。

这支由UC3M研究人员组成、并与马德里自治大学及芬兰坦佩雷大学同行通力合作的团队,在最新一期《美国化学会志》(JACS)发表的研究中揭开了这一谜团。他们在论文中描述了一种全新的分子机制,该机制将细胞外酸中毒与微管的稳定性以及关键细胞器(如高尔基体)的组织结构联系在了一起。UC3M神经科学与生物医学系的另一位作者安德·巴斯蒂达·乌尔基萨(Ander Bastida Urkiza)指出:“我们工作的重要性在于发现了细胞外酸度是如何直接干扰细胞内部运输系统的。”

这一发现不仅是基础细胞生物学领域的一个里程碑,同时也为临床医学开辟了重要道路。因为细胞外酸中毒是多种因代谢失衡而导致正常细胞功能受损的疾病的显著特征。例如,在癌症中,肿瘤细胞具有高代谢率且氧气供应不足,这导致围绕肿瘤核心的组织高度呈酸性。糖尿病等慢性疾病则会系统性地破坏pH值的平衡。而某些特定的感染过程会诱导受损组织进行无氧代谢,从而产生乳酸酸中毒。

分子“开关”与信号通路

该项研究的核心发现指向了一种名为整合素 $\beta 1$ (integrin $\beta 1$) 的细胞表面蛋白,它已被证实可以作为一种对pH值敏感的受体。得益于先进的计算机模拟,芬兰维萨·希托宁(Vesa Hytönen)教授的团队成功捕捉到了“奇迹”发生的精准瞬间:当细胞周围环境变酸时,该蛋白一个非常特定位点(天冬氨酸残基 Asp138)会发生微小的化学变化,从而触发了警报开关。这一改变激活了整合素 $\beta 1$,由此在细胞内部引发了“多米诺骨牌效应”,通过一系列充当pH变化信使的蛋白质链(称为 RhoA、ROCK 和 CRMP-2)传递信号。而最终的结果便是导致微管的去稳定化。

“延续我们之前提到的比喻,外部的酸性破坏了细胞内部交通流动所依赖的街道沥青。随着这些道路的塌陷,细胞成分失去了方向,作为细胞‘物流与包装中心’的高尔基体也会错位并失去原有形态,从

而中断了内部的物资传送。”UC3M神经科学与生物医学系的另一位研究作者达纽什·拉霍夫斯基(Dariusz Lachowski)解释道。

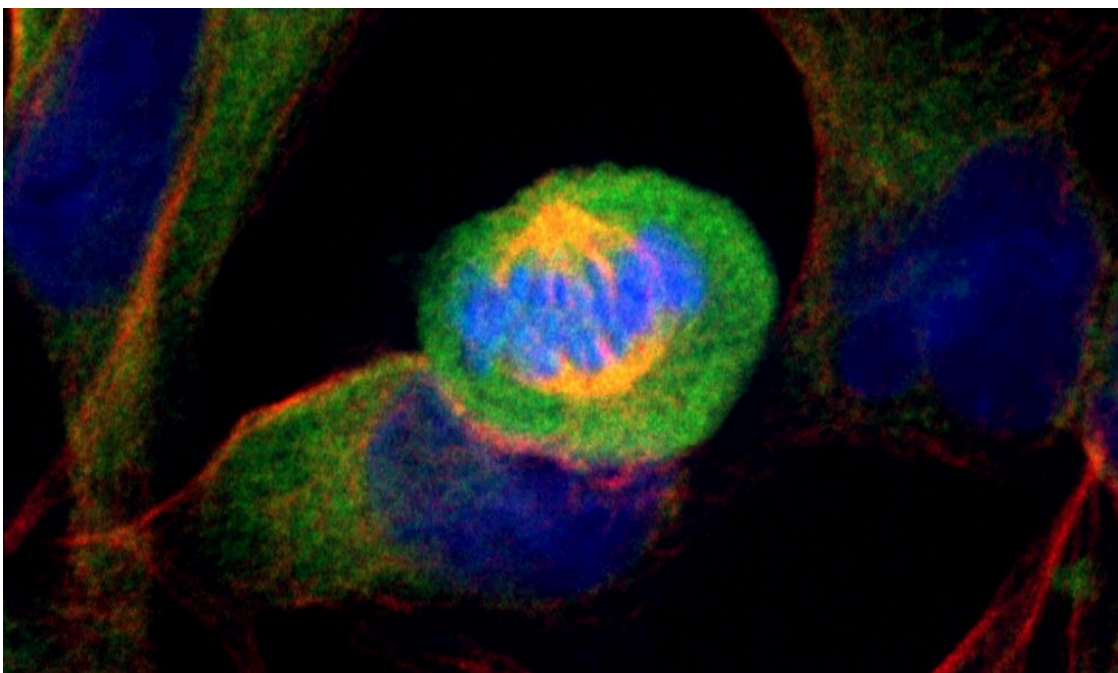
先进技术与多学科合作

这一多学科项目结合了不同的先进实验方法。为了探索涉及微管动力学的相关机制，研究人员采用了全内反射荧光显微镜技术以及蛋白彗星追踪技术。此外，还使用了由马德里卡洛斯三世大学丹尼尔·加西亚·冈萨雷斯(Daniel García González)领导的另一个研究团队最新研制的磁机械驱动装置。该工具能够精准模拟活体组织固有的不同机械性能，首次将酸中毒过程与细胞机械转导联系在一起。

这项研究的结果为基础研究引出了大量新问题，例如确定这种酸度对负责沿微管运输囊泡的分子马达(驱动蛋白 kinesin 和肌动蛋白/动力蛋白 dynein)所产生的确切影响。研究人员表示，从长远来看，这一机械化学机制的发现将为推进细胞运输知识提供模型或指南，并为探索潜在的治疗靶点提供依据，有助于开发在病理环境中保护细胞内部系统的全新药物。

参考文献:Lachowski, Dariusz; Cortes, Ernesto; Mykuliak, Vasyl; Fernandez-de la Torre, Miguel; Bastida Urkiza, Ander; Muñoz-Barrutia, Arrate; Garcia-Gonzalez, Daniel; Hytonen, Vesa; del Rio Hernandez, Armando (2026). Acidosis Regulates Microtubule Dynamics via the $\beta 1$ Integrin/RhoA/CRMP-2 Axis. J. Am. Chem. Soc. <https://doi.org/10.1021/jacs.5c20041> e-arhivo: <https://hdl.handle.net/10016/50129>

视频: <https://youtu.be/QA6uoV70Bes>



图片说明：正在进行细胞分裂的人类胰腺癌细胞。蓝色表示分裂细胞中的染色体正由微管(黄色)运输。细胞质为绿色。图片来源：由 Ander Bastida Urkiza / UC3M 拍摄。