

---

# 看清活细胞里分子运动速度的快慢

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/8698.html>

*本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！*

看清活细胞里分子运动速度的快慢。生命在于运动。不仅我们人类需要每天通过运动来增强体质，我们体内所有的生物大分子也无时无刻不以运动来维持生命的运转。

在生物体内，分子的运动速度是用扩散速率来表征。它能提供例如细胞活性，反应速率以及大分子相互作用等重要信息。

长期以来，活细胞内生物大分子的扩散速率通常使用经典光学方法例如荧光相关光谱(fluorescence correlation spectroscopy)，光漂白后荧光恢复(fluorescence recovery after photobleaching)以及单分子追踪(single-molecule tracking)技术。

但这些技术的共同缺点是不能提供很好的空间分布，而且很难监测到那些速率极快的分子( $>20 \mu\text{m}^2/\text{s}$ )。因此，发展一种全新的具有高空间分辨率的扩散速率测定技术成为目前的一项难题。

2020年3月17日，美国加州大学伯克利分校Ke Xu教授科研团队在Nature Methods上发表了题为Single-molecule displacement mapping unveils nanoscale heterogeneities in intracellular diffusivity的文章，开发了活细胞内具有高分辨率的扩散速率成像技术，并将它命名为SMdM技术。博士后向立民，陈琨为该论文的共同第一作者。

该项技术借助频闪技术，通过缩短相邻两个激光脉冲(分别处于相机的两帧)的时间距离到1 ms，从而克服了EM-CCD相机在宽场成像范围下只有110 Hz( $\sim 9 \text{ms}$ )成像频率的问题。

这样，即使对于很快的运动分子( $>20 \mu\text{m}^2/\text{s}$ )，它们也只运动了1 ms的时间，从而依然能借助单分子追踪技术跟踪到它们，而不用担心其运动时间过长(例如9 ms)导致离焦等问题。

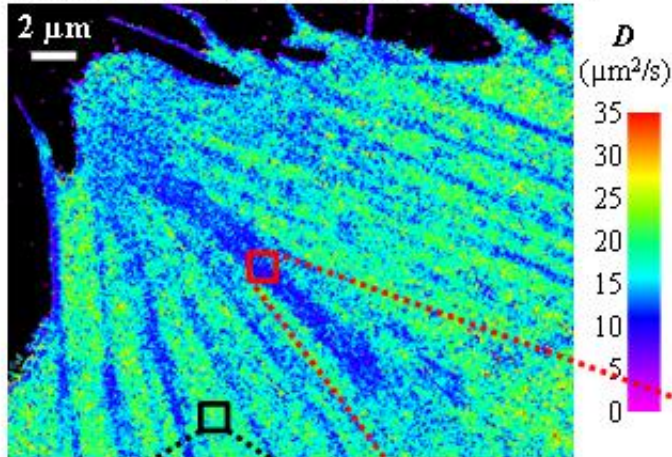
运用该技术，作者成功的实现了活细胞内自由扩散的荧光蛋白分子的扩散速率的成像，并得到一张像素点为 $100 \text{nm}^2$ 的分布图(图左)。

这张图清晰的展示了活细胞内生物分子的扩散速率是不均匀的。有的地方快，有的地方慢，而这些慢的区域往往会连成一条线。

运用超分辨荧光显微镜技术，作者进一步发现这些慢的区域是由于该处密集的细胞骨架蛋白(actin)造成的(图右)。这些细胞骨架蛋白犹如伞的骨架一样，用于撑开整个细胞的体积，保持细胞的形状。

但令人惊讶的是，在保持细胞形状的同时，过密的细胞骨架蛋白会导致区域内扩散速率的降低。这就像交通状况一样，车辆增多，道路拥挤，车速自然就要下降。

活细胞内荧光蛋白扩散速率分布图



细胞内机动蛋白分布图



车辆少  
速度快



车辆多  
速度慢

图1：SMdM技术揭示了活细胞内扩散速率的不均匀性

作者进一步发现，活细胞的细胞核内扩散速率同样呈现不均匀性。除开核仁内部十分拥挤，扩散速率极低之外，核质部分的扩散速率受染色质DNA分布的影响。类似于骨架蛋白在细胞质中的影响，染色质DNA在细胞核内同样会阻碍蛋白质分子的扩散。

最后，作者发现通过改变荧光蛋白分子的电荷数，能达到改变其在细胞内扩散速率的作用。但出乎意料的是，只有正电荷能让细胞内扩散速率降低，负电荷却无法改变扩散速率。

至此，作者提出了一个可能的猜想。细胞内生物大分子的电荷分布是不均匀的，大部分生物大分子(DNA,RNA和部分蛋白质)均带有强烈的负电荷。

这些负电荷的大分子只会严重阻碍外来的正电荷大分子的运动。不过，这项发现背后真正的原因还有待进一步的实验证实。

总之，这项工作提供了一种全新的高空间分辨率的活细胞内扩散速率成像技术，揭示了胞内扩散

---

速率的不均匀性，同时发现了正电荷和负电荷对扩散速率的不同影响。

该技术有望成为活细胞内分子运动及相互作用的重要研究工具，从而进一步揭示细胞层面的分子机制以及开发药物作用成像平台。

（来源：科学网）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41592-020-0793-0>

作者：Ke Xu 来源：《自然-方法学》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发