

多聚磷酸盐在细菌和哺乳动物细胞中的作用

杨正慧^{1Δ} 彭亮^{3Δ} 黄慕芳¹ 曹虹^{2*}

(1. 南方医科大学第一临床医学院 广东 广州 510515)

(2. 南方医科大学 公共卫生与热带医学学院 广东省热带病研究重点实验室 微生物学系 广东 广州 510515)

(3. 广州医科大学附属第二医院 检验科 广东 广州 510260)

摘要: 多聚磷酸盐(Poly P)广泛分布于真核生物和原核生物中,是由几十个到几百个无机磷酸盐单体通过高能磷酸键聚合而成的线性多聚体。Poly P能影响细菌的毒力,有助于细菌抵抗环境中的压力刺激。在真核细胞中, Poly P与核仁的转录相关,可促进凝血和细胞分化、调节促炎反应,并和骨的重构、矿化及去矿化相关。同时, Poly P也是线粒体通透性转换孔的激活物。本文综合阐述 Poly P在微生物及哺乳动物中的作用及相关机制,同时结合我们的研究工作,分析 Poly P对大肠杆菌致病性的影响,以期引起研究者对 Poly P的关注。

关键词: 多聚磷酸盐, 细菌, 哺乳动物细胞, 多聚磷酸盐激酶

The role of polyphosphate in bacteria and mammalian cells

YANG Zheng-Hui^{1Δ} PENG Liang^{3Δ} HUANG Mu-Fang¹ CAO Hong^{2*}

(1. First School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China)

(2. Department of Microbiology, Guangdong Provincial Key Laboratory of Tropical Disease Research, School of Public Health and Tropical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China)

(3. Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510260, China)

Abstract: Inorganic polyphosphate (Poly P), is a linear chain of tens or many hundreds of phosphate residuals linked by high-energy phosphoanhydride bonds, and widely exist in prokaryotes and eukaryotes. Many researches demonstrated that Poly P can affect the virulence of bacteria, and help bacteria to survive in nutrient-deficient environment. Poly P has been identified to be related with the RNA transcription in nucleolus of eukaryotes. Poly P can also promote cell differentiation and modulate inflammatory response. Additionally, Poly P is related to mineralization and demineralization vertebrate bones. Poly P is the activator of mitochondrial permeability transition pore. This review is aim to summarize the impacts of Poly P to microorganism or mammal, and get more attention for the importance of Poly P.

基金项目: 国家自然科学基金项目(No. 30972637, 81200505); 国家级大学生创新创业训练计划项目(No. 201212121092); 广东省“大学生创新实验计划”项目(No. 1212111027)

*通讯作者: Tel: 86-20-61648723; 信箱: gzhcao@smu.edu.cn

^Δ 共同第一作者

收稿日期: 2014-12-16; 接受日期: 2015-07-07; 优先数字出版日期(www.cnki.net): 2015-09-15

Keywords: Polyphosphate, Bacteria, Mammalian cells, Polyphosphate kinase

无机多聚磷酸盐(Inorganic polyphosphate, Poly P)是一种通过高能磷酸酐键连接并由 3-1 000 个磷酸盐残基组成的线性聚合体无机盐,它广泛存在于自然环境中,在火山冷凝物、深海蒸汽喷发口和活细胞内等处都能找到。

在无机环境中,磷酸盐可在高温下脱水形成 Poly P;而在细菌体内, Poly P 由多聚磷酸盐激酶(Polyphosphate kinase, PPK)催化合成。PPK 包括 PPK1、PPK2, PPK1 能利用 ATP 的 γ -Pi 磷酸键延长多聚体,它的可逆反应是由 ADP 和 Pi 合成 ATP; PPK2 则能够利用 Poly P 可逆合成 GTP 或 ATP,且主要是合成 GTP^[1]。一些细菌中有可以水解 Poly P 的酶——外切多聚磷酸酯酶(PPXs)和内切多聚磷酸酯酶(PPNs), PPX 能从 Poly P 末端释放磷,而 PPN 能把 Poly P 逐步裂解为短链。然而,在真核生物中负责合成 Poly P 的酶仍是未知的。研究发现,在部分哺乳动物细胞中, PolyP-AMP-磷酸转移酶(PAP)能催化底物 Poly P,从而将 AMP 磷酸化为 ADP。

Poly P 存在于大多数细菌内,其浓度通常受细胞物理和代谢状态的影响。比如在缺少氨基酸、磷、氮或是其他低营养、低盐的状态下, Poly P 浓度升高。Poly P 可能通过改变其可逆酶反应的速率来维持其在细胞内的平衡。大肠杆菌 *ppk1* 基因突变株在稳定期有严重的生长缺陷,然而在对数期却表现出正常的生长动力学;实验室中细菌稳定期的生长类似于自然界中大多数细菌在有压力和缺少营养物质条件下的生长,为了应对这种不利条件,稳定期的细菌忍受着生理和形态的剧烈变化,并诱导表达一部分基因以保证细菌的存活。

细菌核附近存在 Poly P 颗粒,暗示其可能参与基因表达的调节,这对细菌在稳定期及其他应激状态下的适应性极其重要,同时也表明 Poly P 在应激反应中有着至关重要的作用,而且它还可能帮助其它需要 ATP 的微生物应对低营养状态的应激。Poly P 磷酸键的水解能够为糖的高能磷酸化提供能量,这

与 ATP 水解释放能量效果一样。

此外,研究发现 Poly P 可能参与了细胞的生理代谢调节,包括核仁转录,线粒体通透性转换孔的开放以及细胞分化,同时在促炎、凝血、骨化过程中也有一定的作用,但其具体功能和机制尚不明确。

1 Poly P 在细菌生理代谢及致病机制中的作用

1.1 Poly P 影响细菌的动力

Poly P 或 PPK 能够控制细菌的游动(Swimming)能力、群集运动(Swarming)能力或蹭行运动(Twitching motility)能力。细菌的这些移动形式对其生存至关重要, Poly P 能帮助细菌更高效地获取营养、躲避毒物、易位到更合适的宿主等。细菌游动和群集运动依靠鞭毛,而蹭行运动依靠 IV 型菌毛。研究发现铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*) *ppk1* 突变株在半固体琼脂培养基中存在游动缺陷,而它的鞭毛超微结构是正常的^[2];在稳定期 *P. aeruginosa* 中, Sigma 因子是细菌游动、蹭行及合成藻朊酸盐所必需的; Sigma 因子活化失败可能是 *P. aeruginosa* *ppk* 突变株移动缺陷的原因^[3];大肠杆菌(*Escherichia coli*)的 *ppk1* 缺失株不能活化转录 Sigma 因子的主要调节基因 *rpos*,而 Sigma 因子有助于细菌在稳定期生存。

1.2 Poly P 影响细菌的膜合成

Fraley 等发现 *P. aeruginosa* 外聚合物的合成需要 PPK 或 Poly P,当 Poly P 合成不足时,细菌不能合成外聚合物,这些外聚合物可能是胞外多糖,对于细菌的膜合成是必需的^[4]。Shi 等通过对耻垢分枝杆菌的 *ppk1* 突变株研究发现, Poly P 能影响细菌膜的脂肪酸组成, Poly P 浓度的变化能影响细菌的滑行和膜合成^[5]。Shi 等也发现,在蜡样芽孢杆菌 *ppk1* 和 *ppx* 的突变株中,细菌的膜合成也存在缺陷。Grillo-Puertas 等发现, *E. coli* 的 LSB022/pBC29 (*ppk*⁻ *ppx*⁻ / *ppk*⁺) 株存在膜合成缺陷,且这些突变株不能合成和降解 Poly P; *E. coli* 的 *luxS* 基因突变可导

致自诱导物-2 群体感应信号途径受损,且在磷充足的培养基中不能进行细菌膜的合成。*luxS* 突变株在低磷浓度的培养基中才能进行膜合成,这表明野生株细菌内的磷浓度需要维持在一个很窄的范围内。Grillo-Puertas 等推断 Poly P 降解参与了自诱导物-2 的调节,并影响细菌膜合成^[6]。

1.3 Poly P 与细菌在营养贫乏时的生存相关

Yang 等^[7]通过研究幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*)发现,当培养基中缺乏营养时,细菌中的 Poly P 浓度增加,并与 $\sigma 80$ 结合生成稳定复合物,这可能是 *H. pylori* 中存在的一种普遍而且保守的机制。为了探查这种复合物的作用,实验者分别用缺乏 P 区域(*H. pylori* 中能与 Poly P 结合的分子部位)的 $\sigma 80\Delta 56$ 突变株和不能合成 Poly P 的 *ppk1* 突变株与 *H. pylori* 野生株进行对比,在正常生长条件下,3 种菌株生长状况无差异;但当生长介质中血清不足时, $\sigma 80\Delta 56$ 突变株和 *ppk1* 突变株中 $\sigma 80$ 量无变化,而野生株中 $\sigma 80$ 量却上调,这表明 $\sigma 80$ 是 Poly P 的结合部位,此时 $\sigma 80\Delta 56$ 突变株和 *ppk1* 突变株的生存率明显低于相同生长条件下的野生株。*H. pylori* 突变株的早亡,与 Poly P 结合 $\sigma 80$ 形成稳定复合物的缺乏有密切联系,这种复合物对 *H. pylori* 在缺乏营养条件下的生长极其重要,可能是 *H. pylori* 的药物新靶点。此外,大肠杆菌营养缺乏时,其胞内的 (p)ppGpp 增加,抑制了 PPX (这种酶能分解 Poly P) 的活性,使 Poly P 增加;*H. pylori* 中虽没有 *ppx*,但却有一种类似的鸟苷五磷酸酶水解基因,能合成 GppA,当营养缺乏时,spoT 酶合成 (p)ppGpp 增多,(p)ppGpp 可能抑制 GppA 的活性,使 Poly P 降解减少,其浓度在细胞内升高^[7]。

1.4 Poly P 失调使细菌耐药性下降

耐药 *P. aeruginosa* 能抵抗多种抗生素,特别是 β -内酰胺类。而其 *ppk1* 缺失株在浓度为 50 mg/L 和 100 mg/L 的 β -内酰胺类抗生素培养条件下,对抗生素的敏感性显著高于野生株,这可能是由于 Poly P 缺失致细菌胞膜的缺陷造成^[4]。Thayil 等通过对结

核分枝杆菌的研究发现,缺少 *ppx* 基因的 MT0516 株对异烟肼的敏感性明显高于野生株,异烟肼通过阻碍细菌膜合成必需的细菌霉菌酸合成途径来阻碍细菌的生长;Poly P 可能通过 mprAB-sigE-rel 调节途径进行信号调节,以 rel [合成 (p)ppGpp] 的转录调节控制了 (p)ppGpp (标志环境中缺少氨基酸)的合成;细菌中 Poly P 的浓度增长可能触发了细菌的应激反应,这种反应的特点为:生长减慢、rRNA 和 tRNA 减少、蛋白质减少、调节性 RNA 多聚酶活性降低、许多转运系统活性降低、碳水化合物和氨基酸代谢降低、磷脂代谢降低^[8]。

1.5 Poly P 合成不足使细菌免疫逃避能力减弱

杨绍旭等发现,缺少合成 *ppk1* 基因的 *H. pylori* 逃避巨噬细胞清除的能力显著下降;*H. pylori* 能诱导巨噬细胞凋亡,抑制巨噬细胞的内吞作用,即使被巨噬细胞内吞后,仍可通过多种途径抑制吞噬体和溶酶体的结合,不被杀伤,但目前尚不清楚具体有哪些基因和物质参与了这一过程^[9];Poly P 的聚集可以修饰 *H. pylori* 主要转录因子 Sigma80,进而调节基因的转录,这可能与 Poly P 抑制巨噬细胞的清除作用有关^[7]。

1.6 Poly P 合成减少使细菌毒力下降

PPK 已被证实与多种细菌的毒力有关。铜绿假单胞菌的 *ppk1* 突变株在群体反应弹性蛋白酶和鼠李糖脂合成上表现出缺失,此突变株还在细菌膜的合成上表现出缺陷,同时对烧伤鼠致死性也减弱^[10]。空肠弯曲菌敲除 *ppk2* 基因后,表现为对多种抗菌素敏感性增高,对人肠上皮细胞侵袭能力以及在鸡肠道定殖能力明显减弱^[11]。结核分枝杆菌 *ppk2* 突变株在巨噬细胞存活能力与野生株相比明显下降,对于小鼠模型的肺部感染能力也减弱^[12]。

我们也在前期研究中发现,脑膜炎大肠埃希菌 K1 株 RS218 在缺失了 *ppk1* 基因后,Poly P 合成减少,细菌虽然在营养丰富的条件下生长能力没有明显变化,但是在营养缺乏的培养基中生长明显受限。稳定期的 *ppk1* 缺失株对于环境压力,如高渗

透压和低 pH 值刺激的抵抗能力与野生株相比也明显下降。在血脑屏障的体外模型中, *ppk1* 缺失株对脑微血管细胞的粘附和侵袭能力减弱; 而在新生大鼠的脑膜炎模型中, 敲除了 *ppk1* 的大肠埃希氏菌穿过血脑屏障的数量要明显少于野生株。且诱导的脑组织炎症水平也降低, 感染野生株的新生大鼠脑组织病理切片显示, 脑组织有大量中性粒细胞浸润, 脑膜明显增厚。另外 ELISA 检测脑组织细胞因子的结果显示, 被 *ppk1* 缺失株感染的新生鼠血清和脑组织中的 TNF- α 和 IL-1 β 水平低于被野生株感染的新生鼠。这些结果提示了 *ppk1* 基因参与了 Poly P 的合成, 而 *ppk1* 缺失后, Poly P 合成减少, 脑膜炎大肠埃希氏菌 K1 株的毒力以及对环境压力的抵抗力均受到明显影响^[13-14]。

2 Poly P 在真核细胞代谢中的作用及哺乳动物中的生物学功能

2.1 Poly P 与核仁转录

Jimenez-Nuñez 等发现骨髓瘤浆细胞(MC)中的 Poly P 信号比肝癌细胞、胚肾细胞、肌细胞、星状胶质细胞的细胞核中的 Poly P 信号强, MC 细胞核中的 Poly P 主要集中于核仁中。通过放线菌素 D 抑制真核细胞的转录后, MC 中的 Poly P 从细胞核内移动到细胞质内, 同时还有其他几种因子也离开细胞核, 包括核糖体蛋白质、外来体组分和核糖核酸多聚酶 I (RNA pol I), 研究者推测, 在 MC 中, Poly P 与核糖体亚基合成有关, 能调节负责转录的 RNA pol I 的活性, 并参与了多种核仁亚组分酶活性的调节^[15]。

2.2 Poly P 是线粒体通透性转换孔的激活物

在心肌缺血再灌注损伤(IRI)中, 组织受损和细胞死亡的主要原因是 Ca²⁺依赖性线粒体通透性转换孔(mPTP)的开放导致的线粒体功能失常。研究者发现, 心肌细胞的线粒体中存在 Poly P; 线粒体 Poly P 的减少不影响细胞质和线粒体中 Ca²⁺循环; 心肌细胞中 Poly P 的减少抑制了 Ca²⁺激活的 mPTP 的开放。这表明在心肌细胞中, Poly P 是 mPTP 的激活

剂, Poly P 研究对 IRI 有重要意义, 研究者推断, Poly P 同 Ca²⁺结合产生的复合物能被纳入线粒体膜中, 并因此增加线粒体膜的通透性, 激活 mPTP 的开放, 但该推断与电生理学原理不符^[16]。

2.3 Poly P 能促进细胞分化

Usui 等^[17]在不同浓度的 Poly P 中培养 MC3T3-E1 细胞, 通过研究发现, 在较高浓度 Poly P 中培养的 MC3T3-E1 细胞过度表达了 TNAP、OCN、BSP 和 Osx mRNA, 而 Msx2 mRNA 表达减少, 且检测到 TNAP 酶活性提高, TNAP 能水解细胞外基质的 PPi 形成矿化的原料 Pi; OCN 由成骨细胞产生, 它的血清水平反映了骨合成的速率, Runx2 和 Osx 是成骨细胞特异转录因子, 能激活成骨细胞的标志基因以合成 OC 和 BSP; Msx2 是一个 BMP2-诱导转录因子, Msx2 能在早期成骨细胞发育时抑制成骨细胞终末分化; 这些结果均表明 Poly P 能够增加矿化并刺激成骨细胞分化。

2.4 Poly P 是经典的促炎调节器

Moreno-Sanchez 等发现, 在肥大细胞颗粒中 Poly P 同 5-羟色胺共定位, 但不存在于含有组胺的颗粒中, 当肥大细胞脱颗粒引起炎症反应后, 肥大细胞中的 Poly P 大量减少, 且 Poly P 有助于缓激肽的生成, 缓激肽也参与了炎症反应, 这预示 Poly P 可能是肥大细胞的一种促炎调节剂^[18]。Bae 等发现, Poly P 能加强内皮细胞的通透性、促进凋亡并且上调细胞粘附因子的表达, 这些细胞粘附因子有 VCAM-1、ICAM-1 和 E-selectin, 由此调节人单核细胞(THP-1)粘附到内皮细胞上, 引起强烈的促炎反应, 且这些活动都是通过 NF- κ B 的活化调节, 而 C 反应蛋白能够中和这种作用^[19]。

2.5 Poly P 具有促凝血作用

血小板颗粒含有丰富的中链 Poly P, 当血小板被激活时, 血小板颗粒能释放 Poly P, 缺乏血小板颗粒的患者存在凝血缺陷, 且其血液中的 Poly P 含量大约为正常人的 10%^[20]。中链 Poly P 能显著缩短含大量抗凝药物的正常血浆的凝血时间, 相关药物

包括未分离的肝素、依诺肝素、阿加曲班和利伐沙班。实验研究发现, 在应用这 4 种药物的情况下加入 Va 凝血因子, 其减少凝血时间的效果同缺乏 Va 凝血因子下加入 100 $\mu\text{mol/L}$ Poly P 的效果一样, 研究者因此推断 Poly P 通过促进 V 凝血因子的活化来对抗抗凝血药物^[21]。而且 Poly P 还能缩短使用华法林病人的凝血时间, 血友病 A 和 B 病人的凝血时间, 与加入所缺乏的凝血因子 VII 的效果一样; Choi 等发现, Poly P 能通过 α -凝血酶、 β -凝血酶和凝血因子 XIa 促进 XI 因子的活化, 因此推测 Poly P 是 XI 因子活化的辅因子^[22]。

2.6 Poly P 能调节脊椎动物骨的重构和矿化及去矿化

Omelson 等发现骨吸收部位有高电子密度的、钙和磷丰富的颗粒, 在钙化的软骨中能检测到 Poly P, 组织非特异性碱性磷酸酶(TNAP)能水解 Poly P, 并从中产生 $(\text{PO}_4)^{3-}:\text{Pi}$, Poly P 能吸附羟磷灰石并降低羟磷灰石饱和度。研究者们推测, Poly P 的合成和水解以酶方式控制磷灰石饱和度。当需要进行磷灰石合成时, 钙-Poly P 混合物是高浓度钙和 $(\text{PO}_4)^{3-}:\text{Pi}$ 的生物储存器; 然而, 当骨骼需要被矿化时, TNAP 从 Poly P 中分离出 $(\text{PO}_4)^{3-}:\text{Pi}$, 同时释放之前被 Poly P 扣押的 Ca, 并增加磷灰石的饱和度^[23]。

3 展望

无机 Poly P 可能在生命起源之前便已存在于地球^[24]。无论在原核生物还是真核生物中, Poly P 都是细胞的重要组成成分, 因此 Poly P 具有广泛的研究价值。虽然借助基因敲除等分子生物学手段, 研究者发现与 Poly P 合成有关的 PPK1 或 PPK2 参与了细菌的毒力和多种表型调控, 但具体的相关机制仍有许多未明之处。而目前在人类细胞中没有发现 PPK 的存在, 这使得 PPK 可能成为新型抗菌药物开发的靶点。

真核细胞具有更加复杂的基因表达和联系网络, 而且 Poly P 更易受周围环境影响而发生改变,

这导致人们对 Poly P 的了解非常有限。此外, 真核细胞中与 Poly P 合成和代谢相关的酶及其编码基因至今尚未明确^[25]。

本文主要通过 Poly P 在细菌和真核细胞中的功能, 以及人类相关疾病中的作用等方面的研究进展进行了综述, 希望引起更多学者对 Poly P 的关注。相信随着对 Poly P 的生物学功能及其机制的深入探索, 将为理解细菌的致病机理、预防和治疗细菌感染及其他人类相关疾病提供一个新思路。

参考文献

- [1] Shi TY, Wang HL, Xie JP. Progress in polyphosphate and related metabolizing enzymes[J]. Progress in Physiological Sciences, 2011, 42(3): 181-187 (in Chinese)
石廷玉, 王怀林, 谢建平. 多聚磷酸盐及其代谢酶的研究进展[J]. 生理科学进展, 2011, 42(3): 181-187
- [2] Varela C, Mauriaca C, Paradela A, et al. New structural and functional defects in polyphosphate deficient bacteria: a cellular and proteomic study[J]. BMC Microbiology, 2010, 10(2): 7
- [3] Rashid MH, Kornberg A. Inorganic polyphosphate is needed for swimming, swarming, and twitching motilities of *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2000, 97(9): 4885-4890
- [4] Fraley CD, Rashid MH, Lee SSK, et al. A polyphosphate kinase 1 (*ppk1*) mutant of *Pseudomonas aeruginosa* exhibits multiple ultrastructural and functional defects[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2007, 104(9): 3526-3531
- [5] Shi TY, Fu TW, Xie JP. Polyphosphate deficiency affects the sliding motility and biofilm formation of *Mycobacterium smegmatis*[J]. Current Microbiology, 2011, 63(5): 470-476
- [6] Grillo-Puertas M, Villegas JM, Rintoul MR, et al. Polyphosphate degradation in stationary phase triggers biofilm formation via LuxS quorum sensing system in *Escherichia coli*[J]. PLoS One, 2012, 7(11): e50368
- [7] Yang ZX, Zhou YN, Yang Y, et al. Polyphosphate binds to the principal sigma factor of RNA polymerase during starvation response in *Helicobacter pylori*[J]. Molecular Microbiology, 2010, 77(3): 618-627
- [8] Thayil SM, Morrison N, Schechter N, et al. The role of the novel exopolyphosphatase MT0516 in *Mycobacterium tuberculosis* drug tolerance and persistence[J]. PLoS One, 2011, 6(11): e28076
- [9] Yang ZX, Lu CY, Yang B, et al. PPK knockout attenuates evasion of immune elimination of *Helicobacter pylori* by macrophages[J]. World Chinese Journal of Digestology, 2012, 20(1): 22-26 (in Chinese)
杨诏旭, 路程伊, 杨宾, 等. 敲除 PPK 基因对幽门螺杆菌逃避巨噬细胞免疫清除的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2012, 20(1): 22-26
- [10] Rashid MH, Rumbaugh K, Passador L, et al. Polyphosphate kinase is essential for biofilm development, quorum sensing, and virulence of *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2000, 97(17): 9636-9641
- [11] Gangaiah D, Liu Z, Arcos J, et al. Polyphosphate kinase 2: a novel determinant of stress responses and pathogenesis in *Campylobacter jejuni*[J]. PLoS One, 2010, 5(8): e12142

- [12] Chuang YM, Belchis DA, Karakousis PC. The polyphosphate kinase gene *ppk2* is required for *Mycobacterium tuberculosis* inorganic polyphosphate regulation and virulence[J]. mBio, 2013, 4(3): 1937
- [13] Peng L, Luo WY, Zhao T, et al. Polyphosphate kinase 1 is required for the pathogenesis process of meningitic *Escherichia coli* K1 (RS218)[J]. Future Microbiology, 2012, 7(3): 411-423
- [14] Peng L, Zhao T, Luo WY, et al. *ppk1* gene relates with the pathogenesis of meningitis infected by *Escherichia coli* K1[J]. Microbiology China, 2012, 39(2): 219-225 (in Chinese)
彭亮, 赵铁, 罗文英, 等. 脑膜炎大肠杆菌 K1株 *ppk1* 基因致病机制初探[J]. 微生物学通报, 2012, 39(2): 219-225
- [15] Jimenez-Nuñez MD, Moreno-Sanchez D, Hernandez-Ruiz L, et al. Myeloma cells contain high levels of inorganic polyphosphate which is associated with nucleolar transcription[J]. Haematologica, 2012, 97(8): 1264-1271
- [16] Seidlmayer LK, Gomez-Garcia MR, Blatter LA, et al. Inorganic polyphosphate is a potent activator of the mitochondrial permeability transition pore in cardiac myocytes[J]. Journal of General Physiology, 2012, 139(5): 321-331
- [17] Usui Y, Uematsu T, Uchihashi T, et al. Inorganic polyphosphate induces osteoblastic differentiation[J]. Journal of Dental Research, 2010, 89(5): 504-509
- [18] Moreno-Sanchez D, Hernandez-Ruiz L, Ruiz FA, et al. Polyphosphate is a novel pro-inflammatory regulator of mast cells and is located in acidocalcisomes[J]. Journal of Biological Chemistry, 2012, 287(34): 28435-28444
- [19] Bae JS, Lee W, Rezaie AR. Polyphosphate elicits pro-inflammatory responses that are counteracted by activated protein C in both cellular and animal models[J]. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2012, 10(6): 1145-1151
- [20] Hernández-Ruiz L, Sáez-Benito A, Pujol-Moix N, et al. Platelet inorganic polyphosphate decreases in patients with delta storage pool disease[J]. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2009, 7(2): 361-363
- [21] Smith SA, Morrissey JH. Polyphosphate as a general procoagulant agent[J]. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2008, 6(10): 1750-1756
- [22] Choi SH, Smith SA, Morrissey JH. Polyphosphate is a cofactor for the activation of factor XI by thrombin[J]. Blood, 2011, 118(26): 6963-6970
- [23] Omelon S, Georgiou J, Henneman ZJ, et al. Control of vertebrate skeletal mineralization by polyphosphates[J]. PLoS One, 2009, 4(5): e5634
- [24] Achbergerova L, Nahalka J. Polyphosphate - an ancient energy source and active metabolic regulator[J]. Microbial Cell Factories, 2011, 10(15): 1-14
- [25] Wei Z, Nie YH, Liu LT, et al. Progress in functional polyphosphate in prokaryotic and eukaryotic living organisms[J]. Progress in Physiological Sciences, 2009, 40(3): 197-202 (in Chinese)
魏峥, 聂琰晖, 刘乐庭, 等. 多聚磷酸盐在原核和真核生物中的研究进展[J]. 生理科学进展, 2009, 40(3): 197-202

稿件书写规范

高校教改纵横栏目简介及撰稿要求

“高校教改纵横”栏目，是中国微生物学会主办的科技期刊中唯一的教學类栏目，也是中国自然科学核心期刊中为数不多的教學栏目。该栏目专为微生物学及其相关学科领域高校教师开辟，一方面为高校微生物学学科的教师提供一个发表论文的平台，同时微生物关联学科的一部分确实优秀的论文也可以在此发表，是微生物学及相关领域教学研究、交流、提高的园地。

本栏目的文章有别于其他实验类研究报告，特色非常鲜明。要求作者来自教学第一线，撰写的稿件内容必须要有新意、要实用，不是泛泛地叙述教学设计与过程，而是确实有感而发，是教学工作中的创新体会，或者在教学中碰到的值得商榷的、可以与同行讨论的有价值的论题。在内容选材上应该有鲜明的特点和针对性，做到主题明确、重点突出、层次分明、语言流畅。教师的教學思路应与时俱进，注意将国内外新的科技成果和教學理念贯穿到教學之中，只有这样才能真正起到教与学的互动，促进高校生物学教學的发展，更多更好地培养出国家需要的高科技创新人才。这也是本栏目的目的所在。

同时，为了给全国生物学领域的教學工作者提供一个更广阔更高层次的交流平台，本栏目还开辟了“名课讲堂”版块，邀约相关生命科学领域，如微生物学、分子生物学、生物医学、传染病学、环境科学等的教學名师、知名科学家就教學和学生培养发表观点，推荐在教學改革、教學研究、引进先进教學手段或模式以及学生能力培养等方面有突出成绩的优秀论文，为高校教师以及硕士、博士研究生导师提供一个可资交流和學習的平台，促进高校教學和人才培养水平的提高。

欢迎投稿！欢迎对本栏目多提宝贵意见！