

# 动物所揭示咽囊在弓动脉前体细胞特化中的作用

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/12186.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！**

弓动脉是脊椎动物胚胎连接心脏与背主动脉的唯一通道，是胚体血液循环的重要组成部分。弓动脉的发育分为弓动脉血管的形成及血管重塑两个过程，最终形成颈动脉、括锁骨下动脉、主动脉和肺动脉等心脏大动脉血管。斑马鱼胚胎弓动脉的发育虽然无重塑过程，但弓动脉的形成高度保守，是研究心血管发育的理想模型。心脏大动脉血管发育缺陷是导致先天性心血管疾病的主要原因之一，该缺陷包括颈动脉异常、主动脉弓中断、主动脉缩窄、开放性动脉导管、永存动脉干、肺动脉发育不全及右锁骨下动脉异常起源等。已有研究报道称，先天性心脏病成为全球关注的重大健康问题之一。

前肠内胚层来源的咽囊和弓动脉位于胚胎腮弓，在空间上邻近，而且各对咽囊的出现稍早于与之对应的弓动脉。在斑马鱼、小鼠等相关突变体及DiGeorge Syndrome患者中，咽囊发育缺陷常伴随弓动脉血管发育异常。由于咽囊对于腮弓发育具有重要意义，学界一般认为咽囊对弓动脉发育的影响是一种次级效应。咽囊是否直接调控咽弓动脉发育，目前仍有待深入探究。

近期，中国科学院动物研究所研究员王强课题组在Development上，在线发表了题为Pharyngeal pouches provide a niche microenvironment for arch artery progenitor specification

的研究论文。该研究以斑马鱼为模式生物，结合细胞谱系追踪、组织特异性消除和突变体制备等实验技术，探讨了咽囊对弓动脉发育的调控作用。研究发现，咽囊直接与咽区中胚层接触，并通过表达和分泌BMP2a与BMP5，激活咽区中胚层细胞的BMP活性，为其特化成弓动脉前体细胞提供了合适的微环境。

弓动脉内皮细胞来源于胚胎体节期第二心区表达nkx2.5

的细胞，位于侧板中胚层。这些nkx2.5<sup>+</sup>

细胞一部分向胚胎中轴迁移，参与心脏发育；其余细胞停留在两侧，形成咽区中胚层，是心脏流出道、头部肌肉组织和弓动脉的

共同前体细胞。研究人员发现，nkx2.5<sup>+</sup>咽区中胚层进一步分化为nkx2.5<sup>+</sup>和nkx2.5<sup>-</sup>

两大细胞亚群，其中，nkx2.5<sup>+</sup>细胞形成弓动脉，nkx2.5<sup>-</sup>

的细胞发育形成连接弓动脉的腹主动脉，表明咽区中胚层存在向弓动脉前体细胞分化的细胞命运决定过程（图1）。

通过共聚焦显微镜动态观察，研究人员发现，咽囊的形成与相应弓动脉前体细胞的出现在时间上保持一致，且两者在咽区紧密相邻。通过KalTA4-UAS-NTR系统，特异性诱导咽囊细胞凋亡，导致弓动脉血管缺失；进一步检测弓动脉前体细胞的分子标记，发现咽囊缺失导致弓动脉前体细胞不能形成。BMP信号胞内效应因子Smad1/5/8在弓动脉前体细胞中存在动态的磷酸化激活（图2）

---

。咽囊能够分泌表达多种BMP，咽囊缺失后，咽区中胚层的BMP活性被显著抑制。在缺失咽囊的胚胎中重新激活BMP信号，能够更好地挽救弓动脉前体细胞特化的缺陷。BMP信号能够调控cloche基因的表达。缺失cloche基因，nkx2.5<sup>+</sup>前体细胞丧失了向弓动脉血管分化的能力，转而走向肌肉细胞的命运。因此，咽囊提供了合适的微环境，使咽区中胚层细胞特化为弓动脉前体细胞。通过组织特异性敲降实验和构建相关突变体，研究人员发现，来自咽囊的BMP2a/5是促进弓动脉前体细胞特化的主要微环境信号。因此，该研究表明，咽囊在弓动脉发育过程中建立了一个前体细胞特化的微环境，对弓动脉发育起直接、重要的作用。

该团队已有研究表明，咽区外胚层表达并分泌BMP2b蛋白，激活其相邻内胚层细胞内的BMP信号通路，使内胚层细胞发生命运的转化，特化为咽囊前体细胞（PLoS Genetics, 2019）；咽囊形成后，咽囊细胞表达分泌BMP蛋白，而miR-92a在咽区神经嵴细胞表达；mir-92a通过靶向BMP分泌型抑制因子noggin3，精密调节Bmp信号活性，在咽部软骨发育过程中发挥重要作用（Developmental Cell, 2013）；转录因子Dmrt2b特异表达在咽囊中通过调控cxcl12b和crossveinless 2的表达，参与颅面神经嵴细胞的聚集、增殖和软骨分化（Biology Open, 2018）；咽囊来源的PDGF<sub>α</sub>和PDGF<sub>β</sub>通过促进弓动脉成血管细胞增殖，引导弓动脉血管形成（Journal of Genetics and Genomics, 2019）。上述研究揭示了咽囊的起源和其通过组织间相互作用调控头部组织器官发育的重要功能机制。

动物所博士毛爱华为论文第一作者，王强为论文通讯作者。研究工作得到科技部、国家自然科学基金委和中科院战略性先导科技专项的支持。

[论文链接](#)

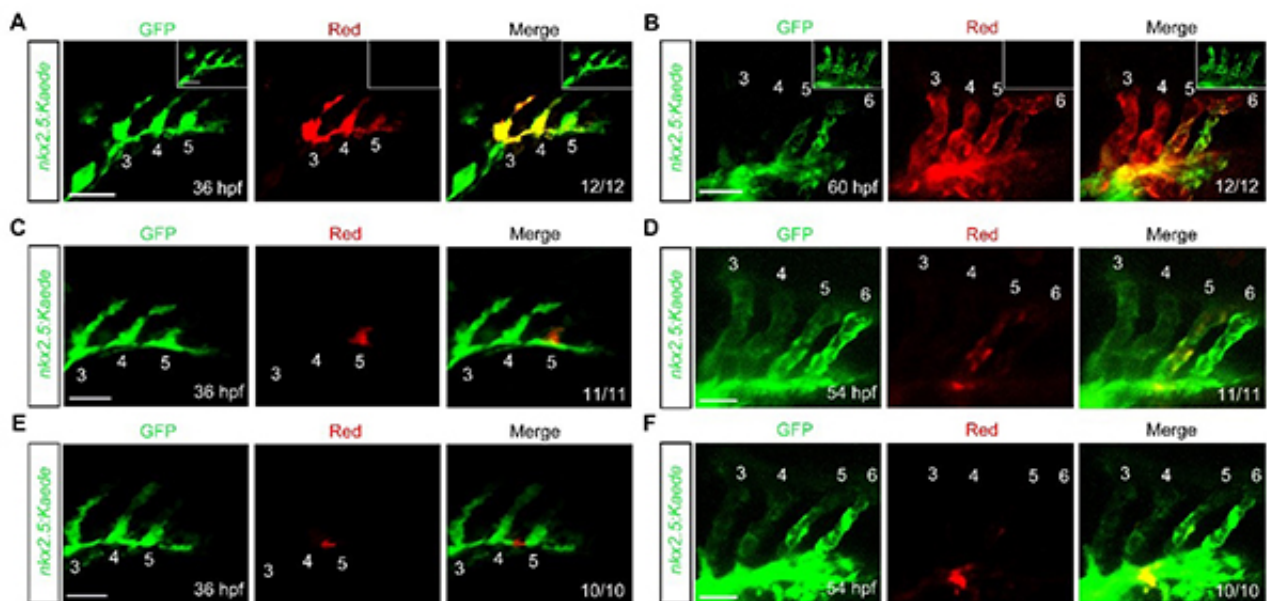


图1.细胞谱系追踪揭示nkx2.5<sup>+</sup>细胞形成咽弓动脉，而nkx2.5<sup>-</sup>细胞发育为连接弓动脉的腹主动脉

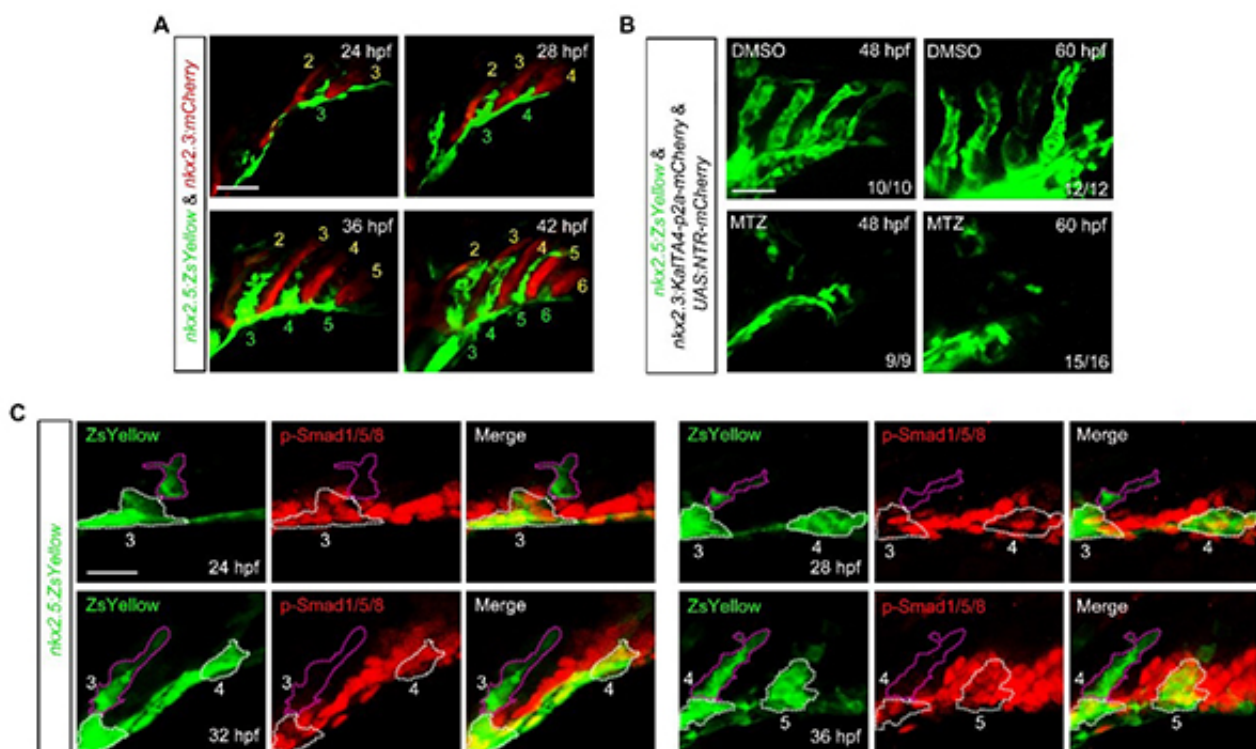


图2.BMP信号胞内效应因子Smad1/5/8在弓动脉前体细胞中存在动态的磷酸化激活

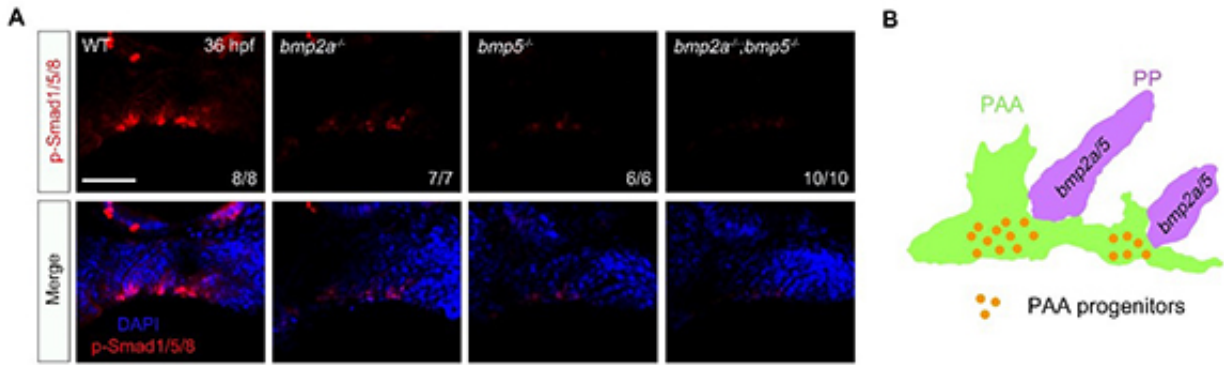


图3.咽囊表达和分泌BMP2a与BMP5，弓动脉前体细胞特化提供了合适的微环境

研究团队单位：动物研究所

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](http://www.iikx.com)转发