
弓动脉祖细胞增殖和分化的平衡调控机制获揭示

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/21806.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！

弓动脉祖细胞增殖和分化的平衡调控机制获揭示。

2月2日，《自然-心血管研究》(Nature Cardiovascular Research)以研究长文形式在线发表了华南理工大学医学院教授王强团队最新研究成果。他们研究发现弓动脉祖细胞的增殖和向成血管细胞分化呈负相关，并且受到Tmem88-Wnt信号通路下游细胞周期蛋白质机器的精密调控，从而揭示了弓动脉祖细胞增殖和分化的平衡调控分子机制。

弓动脉连接脊椎动物胚胎心脏和背主动脉，是胚胎血液循环的重要组成部分。在胚胎发育过程中，弓动脉祖细胞增殖、分化为成血管细胞，并进一步成熟为血管内皮细胞，最终与背主动脉连接，形成功能性血管结构，随后经历剧烈的重塑，最终形成主动脉、肺动脉、颈动脉和锁骨下动脉等大动脉血管。可以说，弓动脉发育的细胞和分子机制，是当前生命健康研究领域的前沿，具有重要的科学意义和现实需求。

组织器官发育过程中，干/祖细胞的增殖和分化受到了严格的平衡调控，确保产生恰当的细胞数目和细胞类型，对于正确形成器官结构和功能至关重要。近年来，王强团队发现咽囊和咽囊来源的BMP2a和BMP5为弓动脉祖细胞的形成提供了一个合适的微环境，咽囊表达分泌的PDGF和Cxc12信号对于促进弓动脉成血管细胞增殖和分化至关重要。这些发现表明，弓动脉细胞的增殖和分化缺陷均可引起心血管畸形。

进一步研究中，经筛选，王强团队发现编码跨膜蛋白的tmem88a和tmem8b(tmem88a/b)在弓动脉祖细胞特异表达，并随着祖细胞向成血管细胞分化表达降低或消失。因此，tmem88a/b可以做为弓动脉祖细胞新的标识基因。更为重要的是，tmem88a/b-/-双突变体胚胎弓动脉血流中断，血管变细或完全缺失。深入研究发现，tmem88a/b-/-突变体的弓动脉发育缺陷是由于祖细胞G1/S转换加快，增殖过多，而向成血管细胞分化受阻所导致的。因此，弓动脉祖细胞的增殖和分化呈负相关。

以前的研究表明，Tmem88主要通过其C端的PDZ结构域抑制Wnt/ β -catenin信号通路。的确，在tmem88a/b-/-突变体弓动脉祖细胞中，Wnt/ β -catenin信号活性异常，而通过小分子抑制剂处理及过表达Wnt信号抑制性蛋白可以拯救tmem88a/b-/-突变体弓动脉发育缺陷。发现Tmem88通过调控Wnt/ β -catenin信号影响PAA形成。

有意思的是，Wnt信号小分子激活剂梯度处理野生型胚胎，导致弓动脉祖细胞持续增多，向成血管细胞分化逐渐减弱，进一步证明Wnt信号在促进祖细胞增殖，抑制其分化中的关键作用。通过蛋白共沉淀、体外磷酸化、荧光素酶报告基因检测等技术，发现tmem88a/b-/-突变体弓动脉祖细

胞中cyclin D1的表达显著升高。Cyclin D1激活CDK4激酶活性，一方面促进祖细胞增殖，另一方面磷酸化Nkx2.5及Smad3保守的丝氨酸位点，抑制其转录活性，从而阻滞祖细胞向成血管细胞分化。

另外一个有待解决的科学问题是，弓动脉祖细胞快速增殖后，如何使得细胞周期变缓，从而向成血管细胞分化。进一步的研究揭示，弓动脉祖细胞快速增殖后，临近的咽囊通过表达TGF- β 配体，激活祖细胞TGF- β 信号及其下游基因p15表达。p15抑制CDK4激酶活性，一方面减缓了祖细胞增殖，另一方面解除了对Smad3转录活性的抑制。Smad3可以直接结合在etv2基因启动子区，驱动祖细胞向成血管细胞分化。

在胚胎发育过程中，一个关键的科学问题是位于不同区域的细胞如何对形态发生素或信号分子做出不同反应以获得特定的命运。王强团队发现，wnt2bb基因也在覆盖弓动脉祖细胞的咽区外胚层表达。然而，与增强肝脏祖细胞Wnt通路的EpCAM相比，Tmem88负责限制弓动脉祖细胞对外胚层Wnt2bb信号的反应，从而精确控制细胞增殖和分化之间的平衡。Tmem88的功能，类似于著名的中国古代神话《八仙过海》——神仙们使用各种法器，通过压制海上的过大风浪(抑制Wnt信号过度激活)，从而成功渡海(平衡细胞增殖和分化)。王强解释说。

上述研究得到国家自然科学基金委和科技部的资助。中国科学院动物研究所张明明博士为该论文第一作者，华南理工大学医学院教授王强为通讯作者，华南理工大学为通讯单位。(来源：中国科学报 朱汉斌)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s44161-023-00215-z>

作者：王强等 来源：《自然-心血管研究》

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