
遗传发育所揭秘神经干细胞的内卷式竞争

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/22770.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！

遗传发育所揭秘神经干细胞的内卷式竞争

。“物竞天择，适者生存”，生命个体之间彼此存在竞争，组成生命体的最基本单位——细胞之间也存在竞争。细胞竞争首先在果蝇中被发现和报道，随后科学家们以果蝇为研究对象揭示了细胞竞争的特性、机制和潜在作用。然而，对哺乳动物体内的细胞竞争仍所知甚少。在胚胎发育期，细胞为了争夺有限的空间、能量和营养因子等而发生激烈的竞争，优胜者细胞存活下来，而失败者细胞会被清除掉。由此看来，细胞竞争是一种自然选择机制，淘汰掉不适应环境的细胞，而保留优胜者细胞。在早期胚胎中，干细胞的快速分裂很可能引发细胞之间的激烈竞争。然而在发育的大脑中，过去对神经干细胞之间是否存在竞争及其驱动机制毫不了解。

近日，中国科学院遗传与发育生物学研究所吴青峰团队在《发育细胞》（Developmental Cell

）杂志上发表论文，首次报道了神经干细胞之间的细胞竞争。他们通过巧妙设计的实验，揭示了脑发育过程中神经干细胞竞争的正负调控子、时空属性和分子特征，并第一次在哺乳动物中证明了细胞竞争对组织器官大小的调控作用。

为了探究脑发育过程中神经干细胞之间是否存在细胞竞争，吴青峰团队研究人员首先在双色嵌合标记的基础上开发了一种新的嵌合体标记与追踪系统，并利用该方法体系鉴定出两个可驱动神经干细胞竞争的因子——Axin2和p53。Axin2突变细胞在嵌合体环境中会被清除掉，成为失败者细胞；而p53突变细胞在嵌合体环境中发生显著扩增，成为优胜者细胞。为了深化研究，他们进一步解析了Axin2介导的神经干细胞竞争的空间特性和分子机制：不仅揭示了大脑皮层中干细胞竞争与Wnt的空间梯度存在相关性，而且发现Axin2可通过调控p53的蛋白稳定性从而介导细胞竞争。

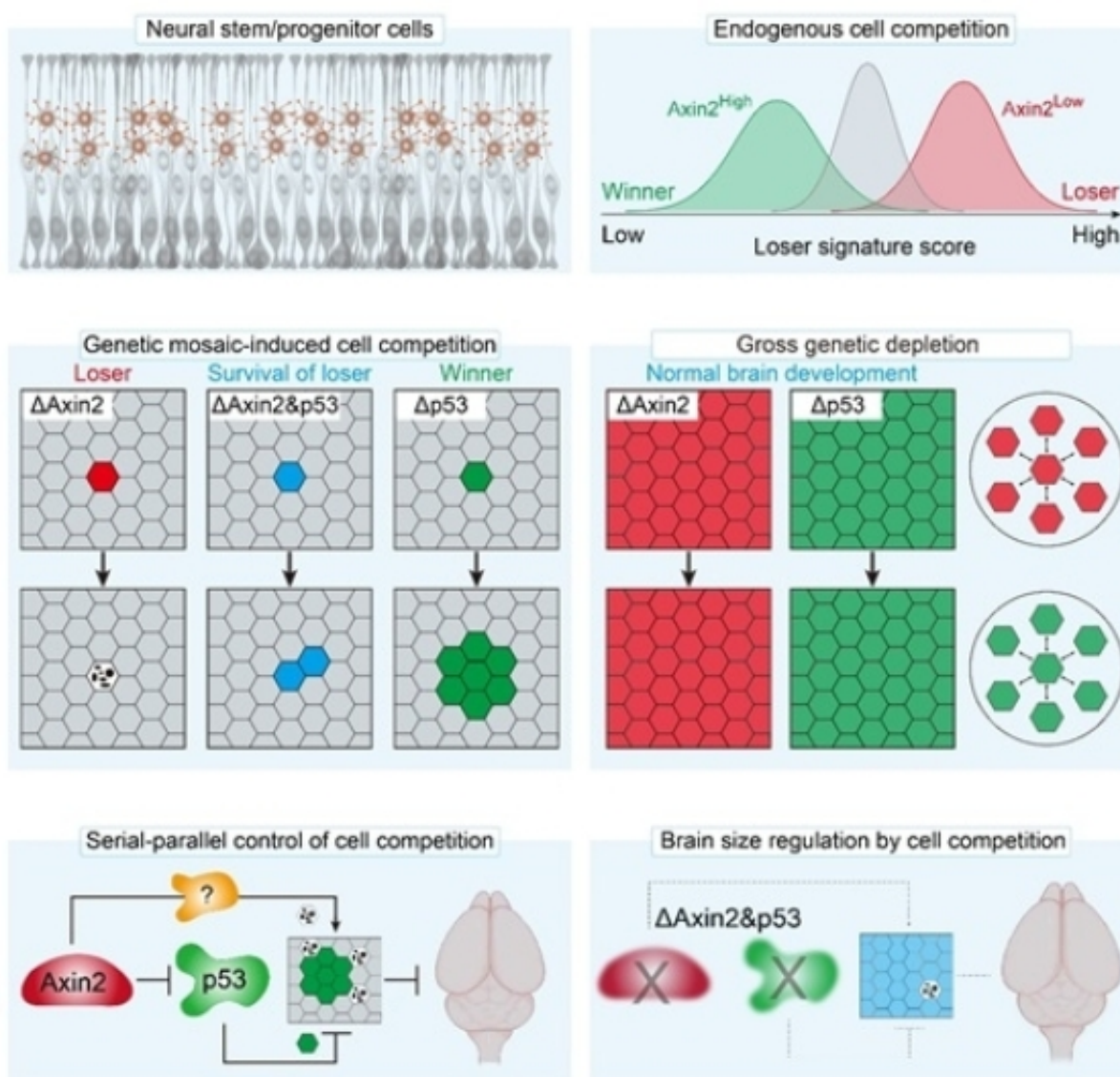
如果说使用基因嵌合体诱导技术观察干细胞竞争存在一定程度的人为因素，那么进一步探索神经干细胞的内源性竞争则是揭秘干细胞竞争的关键。因此，研究人员收集了1000多个小鼠大脑对神经干细胞进行了短期和长期克隆分析，发现位于金字塔顶端的10%神经干细胞最终产生了30-40%的大脑神经元，而位于金字塔底层的10%神经干细胞只贡献了1-2%的神经元。值得一提的是，在发育早期被清除掉的干细胞则没有任何机会产生子代神经元留在大脑中。

研究人员又利用单细胞和群体细胞转录组测序技术，创建了与细胞表型（phenotype）、细胞基因型（genotype）和细胞转录组型（transcriptotype）耦联的三个数据集，并在这些数据集的基础上鉴定了细胞竞争的分子特征，并开发了失败者特征评分系统。这个方法体系对干细胞的评分高低与Axin2水平呈负相关，而与p53信号通路、压力响应通路、蛋白折叠通路等的激活水平呈正相关。这些数据证明了内源性神经干细胞竞争是存在的，并依赖于竞争调控子的表达水平。

既然竞争调控子的内在差异性表达引发了神经干细胞之间的竞争，那么把这些竞争调控子的表达都调整到相同的水平，就可以削弱细胞竞争。研究人员使用了这个策略，发现降低神经干细胞竞争可以使大脑皮层发生一定程度的扩张，神经元数目也显著增多。过去绝大部分细胞竞争的研究都是在人为诱导后观测到的，因此解析细胞竞争的生理作用极具挑战性，这项研究在哺乳动物中首次证明了细胞竞争对组织器官大小有调控作用。

综上所述，这项研究揭示了神经干细胞之间存在细胞竞争，并解析了发育期大脑中干细胞竞争的正负调控子、时空属性和分子特征，探索了干细胞竞争在器官大小调控中的潜在作用。同时，这篇论文为研究神经细胞之间的竞争打开了新的大门，提供了方法与策略，也为探索脑肿瘤、脑发育疾病和神经元脆弱性的起源提供了新的视角。

该研究得到科技部、国家自然科学基金委、中科院和北京市科委的资助。



Axin2-p53轴介导的神经干细胞竞争对脑器官大小具有重要调控作用

研究团队单位：遗传与发育生物学研究所

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