
动物所揭示溶酶体细胞器动力学调控神经发生的现象和机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/25665.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！

哺乳动物新皮层的发育是一个高度有序的多步骤过程，其中神经干细胞的增殖和分化是皮层的发育基础。细胞器作为细胞空间区域化和功能特异化的亚细胞结构单位，在真核细胞有丝分裂时存在很多有趣的细胞器行为，例如新旧中心粒存在极性定位，内质网出现膜扩散屏障，线粒体在不同命运的子细胞分别出现裂变和融合现象。目前人们对细胞器水平的动态变化及其生理意义的认识还很有限，其潜在调控机制还有很多未解之处。

1月8日，中国科学院动物研究所研究员焦建伟团队在《发育细胞》（Developmental Cell）上发表了题为Lysosomal dynamics regulate mammalian cortical neurogenesis

的封面文章。研究团队观察到小鼠和人大脑皮层神经发生过程中溶酶体存在不对称继承现象，揭示了内吞溶酶体通过不对称继承调控转录本的选择性翻译，发挥维持干性的功能。此外，研究发现，在分化子细胞中没有继承溶酶体，通过增强自噬产生新生的自噬溶酶体，可以促进细胞命运重塑。

为了观察皮层发育过程中的溶酶体，研究人员使用胚胎电转技术，将溶酶体标记质粒LAMP2-mCherry电转进E13.5时期皮层细胞中；通过免疫荧光染色和活细胞成像观察到在放射状胶质细胞（RGCs）中溶酶体数量较多，中间祖细胞中溶酶体数量减少，新生神经元中溶酶体又变多；进一步通过检测发现放射状胶质细胞不对称分裂过程中，溶酶体偏向继承于维持干性的细胞中。研究人员开发LAMP2-mEos4b标记系统验证RGCs中的溶酶体不对称继承，以及中间祖细胞伴随分化产生新的溶酶体。

研究人员对放射状胶质细胞和中间祖细胞中的溶酶体分型。通过胚胎电转自噬标记质粒LC3-mCherry-GFP进细胞，观察到放射状胶质细胞中的自噬溶酶体较少而中间祖细胞中的自噬溶酶体多。研究人员在体外分别在增殖培养基和分化培养基中培养原代神经干细胞，通过免疫印迹观察到分化培养条件下的自噬水平增多。通过监测RAB7A-GFP标记的晚期内吞体和LAMP2-mCherry标记的溶酶体之间的融合，研究人员观察到放射状胶质细胞中的溶酶体大多与晚期内吞体共定位。上述结果表明放射状胶质细胞中的溶酶体主要与内吞过程相关，而分化细胞中溶酶体则与细胞内增强的自噬水平相关。

那么放射状胶质细胞中的溶酶体是如何维持细胞干性呢？研究人员观察到神经发生过程中，mTOR被招募到溶酶体表面形成雷帕霉素复合物1（mTORC1）。溶酶体的不对称继承导致子细胞出现mTORC1活性的差异。体内体外实验均表明，通过mTORC1活性抑制剂Torin1处理抑制了RGCs

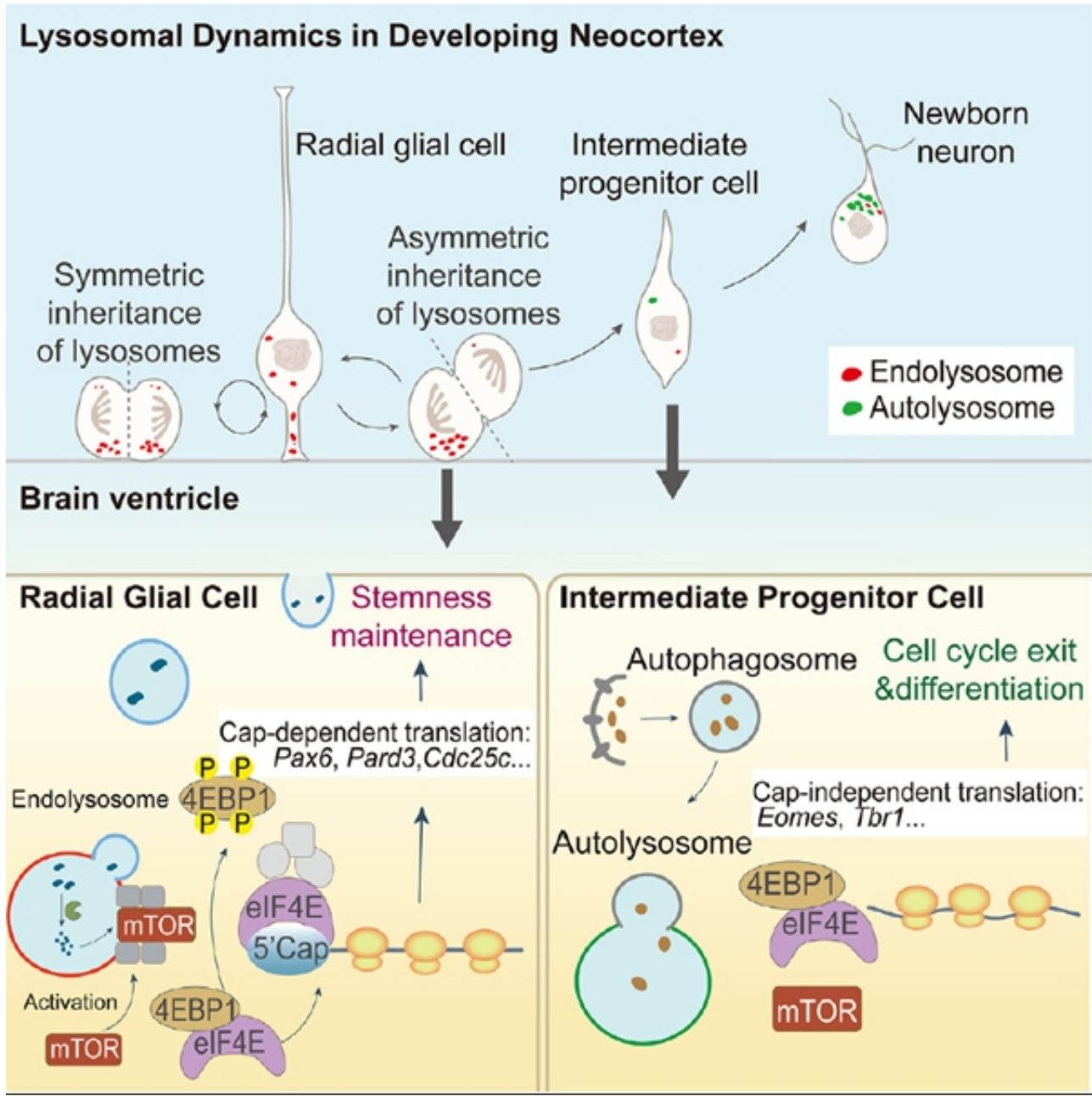
的增殖，促进神经分化。在研究mTORC1的主要底物4E-BP1的磷酸化水平时，研究人员发现高水平磷酸化4E-BP1的子细胞维持放射状胶质细胞的命运，而低水平磷酸化4E-BP1的子细胞与中间祖细胞的细胞命运相关。此外，分化细胞中的磷酸化4E-BP1水平随分化进程逐渐增强，这与溶酶体体积随着分化进程逐渐增加是一致的。为确定mTORC1失活的影响，研究人员用Torin1对原代神经干细胞处理2小时后进行了转录组和翻译组测序分析。主成分分析结果表明抑制剂处理后转录组无较大差异，而翻译组差异很大。翻译受到抑制的转录本在核糖体发生和翻译相关的生物过程中富集。为确定eIF4E调控哪些转录组的翻译起始，研究人员进行了RNA免疫沉淀测序（RIP-seq），发现基因富集在与mRNA代谢、DNA代谢、细胞周期调控、翻译起始和大脑皮层发育相关的过程。上述结果表明在神经发生过程中溶酶体的不对称继承导致了mTORC1活性的差异，从而通过调节选择性翻译的机制来决定细胞命运。

研究人员通过FlashTag追踪M期细胞结合BrdU标记技术来检测放射状胶质细胞和中间祖细胞有丝分裂后子代细胞的命运。结果表明，维持干性的子细胞优先进入S期且S期更长，而分化的子代细胞的S期较短且总体细胞周期较短。在抑制mTORC1活性后，原代神经干细胞处于S期的细胞会减少。另一方面，通过过表达PLEKHM2干扰细胞中溶酶体的定位会导致增加S期细胞的比例，导致IP命运细胞比例减少。上述结果表明溶酶体的不对称继承会在转录后水平调控在细胞周期进程。

研究人员还通过人脑类器官模型来研究溶酶体动力学在物种之间的保守性和特异性。实验结果表明在人和小鼠之中，溶酶体的动态变化是保守的，同时在沟回脑特有的oRG细胞中进化出了特殊的不对称继承方式，为人脑的发育机制提供模型。

这项工作研究了大脑皮层发育中的溶酶体动力学，进一步揭示了依赖于细胞器行为的细胞命运调控新机制。相关研究工作得到科学技术部、国家自然科学基金委、中国科学院和北京市等项目的支持。

[论文链接](#)



皮层发育中的溶酶体动态变化

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://iikx.com)转发