

动物所发现咽囊前体细胞并阐明其特化机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/4041.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！

动物所发现咽囊前体细胞并阐明其特化机制。脊椎动物胚胎的一个显著特征是在头颈部两侧具有数个明显的皱襞，称为鳃弓或咽弓(Pharyngeal Arch)。胚胎的颅面组织和口腔皆由咽弓通过生长、分化、融合和扩张发育而来(图1)。咽囊(Pharyngeal Pouch)是鳃弓的内胚层组织，位于前肠最前端，是咽区内胚层沿前-后轴依次出芽形成的一系列囊状凸起(图2)。咽囊将咽区神经脊细胞分割开来，形成咽部软骨。咽囊在胚胎发育过程中是一个短暂性的过渡结构，其自身细胞会衍生为颅部及颈部的一些重要器官。例如，中耳腔及耳咽管源自第一对咽囊，腭扁桃体上皮细胞来自第二对咽囊，而胸腺及甲状旁腺均发育自第三对咽囊。咽囊细胞分泌BMP、FGF等信号分子，作为信号中心指导咽区的骨骼、肌肉、神经系统的细胞命运决定，在脊椎动物头部组织发育中发挥重要作用。咽囊的发育缺陷与软腭-心-面综合征(velo-cardio-facial syndrome, VCFS)、德乔治综合征(DiGeorge syndrome, DGS)和圆锥动脉干-异常面容综合征(conotruncal anomaly face syndrome, CAPS)等人类遗传性疾病密切相关，主要临床表现为心脏畸形、面容异常、胸腺及甲状旁腺发育不全、腭裂和低钙血症等。因此，深入解析咽囊发育的过程，阐明咽囊发育的分子调控机制，对于理解相关人类遗传性疾病的发生机理具有重要的科学意义。

通过原肠作用，胚胎首先建立起三个胚层，即外胚层、中胚层和内胚层。在随后的体节期，内胚层细胞向胚体中线汇聚，形成原始肠道(primitive gut tube)。原始肠道沿前后体轴特化为不同的区域，分别称为前肠、中肠和后肠。前肠不同区域的内胚层细胞在附近中胚层组织的诱导下，分化为表达不同特异基因的前体细胞，最终形成肝脏、胰腺和肺等内胚层器官(图2)。以往的研究表明，咽囊的形成可分为两个阶段：在起始期(the initiation stage)，来自咽区中胚层的Wnt11r在不同区域诱导咽区内胚层细胞粘着性和极性降低，并向腹侧迁移；在终末期或变换期(the transition stage)，来自咽区外胚层的Wnt4a促进咽囊细胞转变为紧密有序排列的柱状上皮细胞，形成成熟的咽囊。前肠内胚层是否存在咽囊前体细胞？如果存在咽囊前体细胞，它们是如何形成的，表达哪些特异的标识基因？目前，对于上述发育生物学领域的基本问题还缺少线索。

2月15日，中国科学院动物研究所膜生物学国家重点实验室研究员王强课题组在PLOS Genetics在线发表了题为BMP signaling is required for nkx2.3-positive pharyngeal pouch progenitor specification in zebrafish

的研究论文。该研究以斑马鱼为模式生物，结合细胞谱系示踪和转基因消除(transgenic ablation)技术，揭示了咽囊前体细胞的存在。这些咽囊前体细胞位于咽区内胚层的最外侧，表达转录因子Nkx2.3。进一步研究发现，来源于邻近外胚层的BMP2b信号在咽囊前体细胞特化过程具有不可或缺的作用。

研究人员首先构建了咽囊特异表达红色荧光的转基因斑马鱼Tg(nkx2.3:mCherry)，惊奇地发现早在10体节期的胚胎中即有mCherry表达。通过活体胚胎动态观察，这些nkx2.3-mCherry+的细胞最

初与心肌前体细胞混杂在一起，位于胚胎咽部两侧。在随后的发育过程中，部分nkx2.3-mCherry+细胞向心脏区域迁移，并参与了心包膜(pericardium)的形成;其他nkx2.3-mCherry+细胞滞留在咽区，经过迁移、增殖和分化，形成了数个咽囊。随后，通过nkx2.3-EosFP转基因鱼的细胞谱系追踪实验表明，大部分咽囊细胞来源于上述这些nkx2.3-mCherry+细胞(图3)，而且通过NTR-MTZ系统诱导nkx2.3-mCherry+细胞凋亡会导致咽囊缺失。表明nkx2.3-mCherry+细胞是咽囊前体细胞更为直接的证据来自于Tg(nkx2.3-mCherry;sox17-GFP)双转基因鱼胚胎。在这种胚胎中观测到了绿色的内胚层细胞转变为红色的咽囊前体细胞的动态过程，说明咽囊前体细胞由位于边缘位置的咽区内胚层细胞分化而来。

随后，通过小范围的信号通路抑制剂筛选和基因敲低或敲除分析，发现BMP信号通路中的BMP2b在咽囊前体细胞特化中发挥关键作用。6体节期的咽区外胚层表达并分泌BMP2b蛋白，激活其相邻的内胚层细胞内的BMP信号通路，致使内胚层细胞发生命运的转化，特化为咽囊前体细胞(图4)。有意思的是，过度激活BMP信号并不会增加咽囊前体细胞的数量，说明BMP信号的激活是咽囊前体细胞特化的必要而非充分条件。

该研究结果提出了咽囊前体细胞的概念，为系统阐明咽囊前体细胞的命运决定机制奠定了基础，并且为深入了解相关遗传性疾病的发生机理提供了重要线索。

此外，关于咽囊在指导颅面发育中的关键作用，王强课题组在该文发表之前已进行了系统研究，并获得系列发现。包括：揭示咽囊形成后，其上皮细胞会表达分泌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起重要作用(Developmental Cell, 2013)。发现转录因子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)。

动物所博士研究生李林蔚为该论文第一作者，王强为论文通讯作者。该研究得到科技部、国家自然科学基金委员会和中科院战略先导项目的资助。

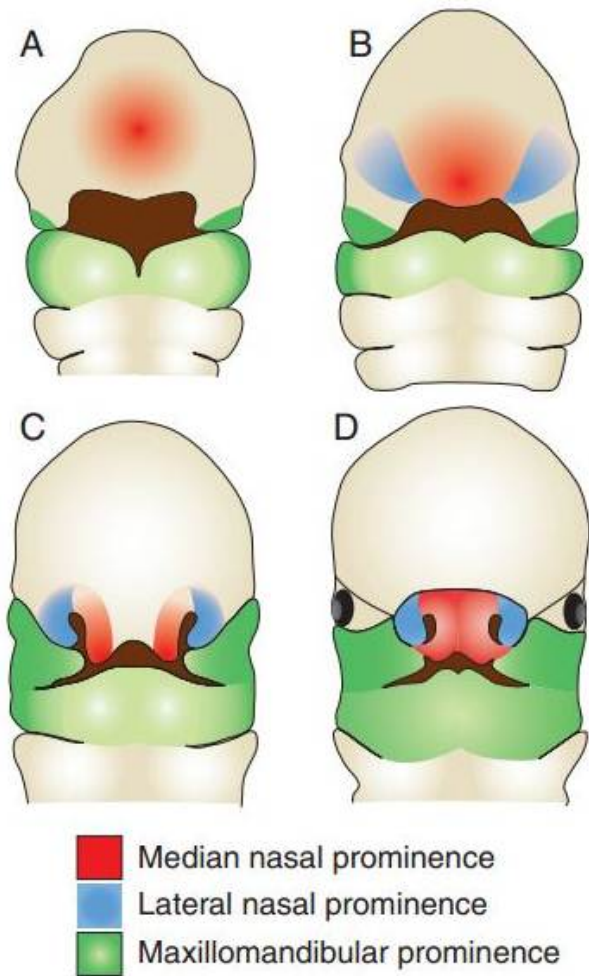


图1. : 咽弓与颅面形成(引自Helms et al., 2005)

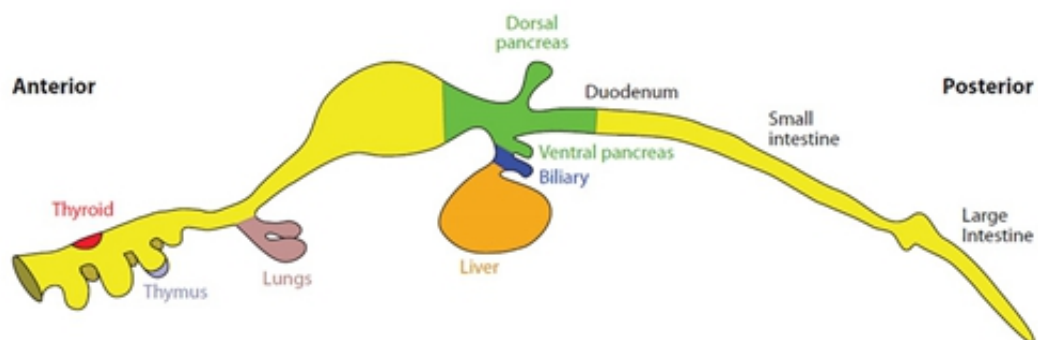


图2 : 原始肠道与内胚层器官的形成(引自Aaron et al., 2009)

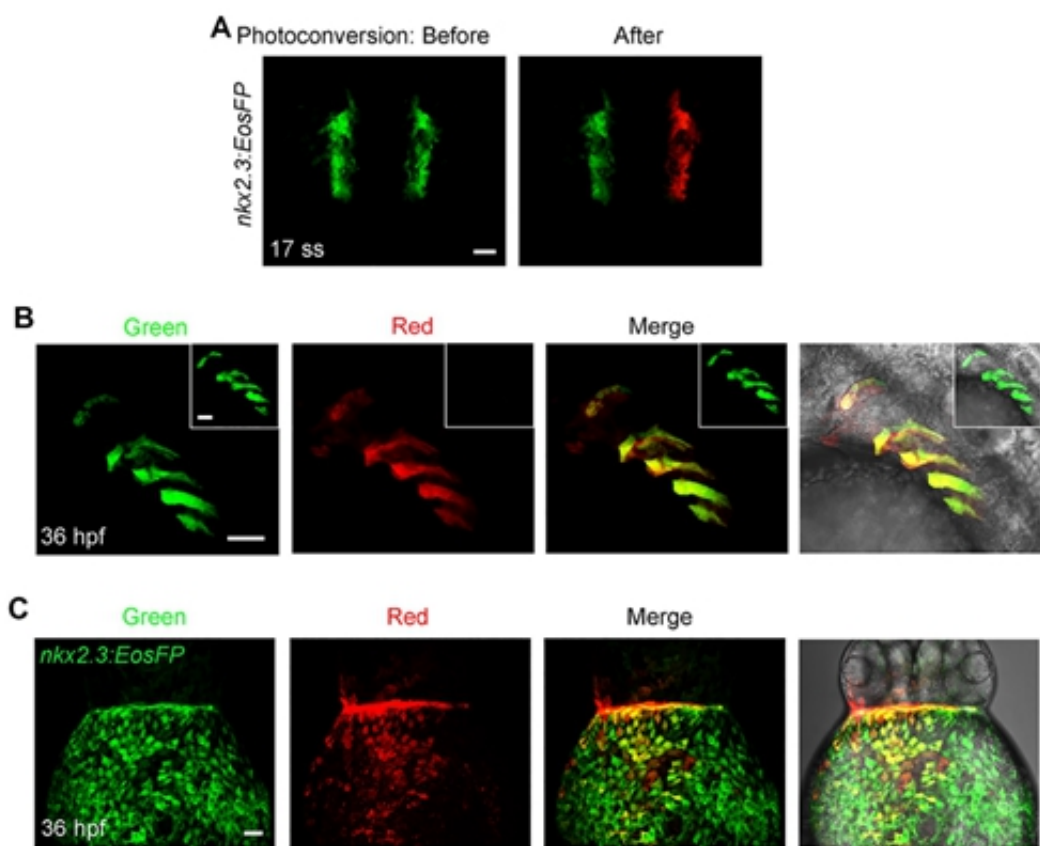


图3：(A)在10体节时期UV刺激右侧全部EosFP+细胞，使其由绿变红。(B和C)共聚焦成像追踪光转化为红色的EosFP+细胞的命运，在受精后28小时这些细胞发育为单侧的咽囊细胞(B)和心包膜细胞(C)。

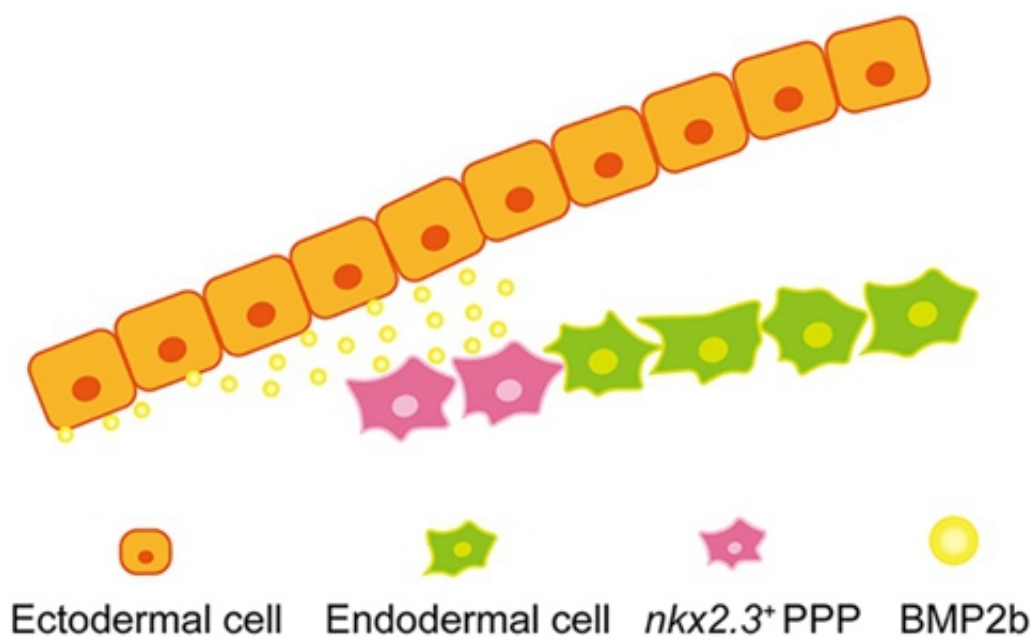


图4：咽区外胚层表达并分泌BMP2b蛋白，促进邻近内胚层细胞特化为咽囊前体细胞的模式图。

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