昆明动物所等揭示神经系统图式形成中Shh信号调控的新机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/5944.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！

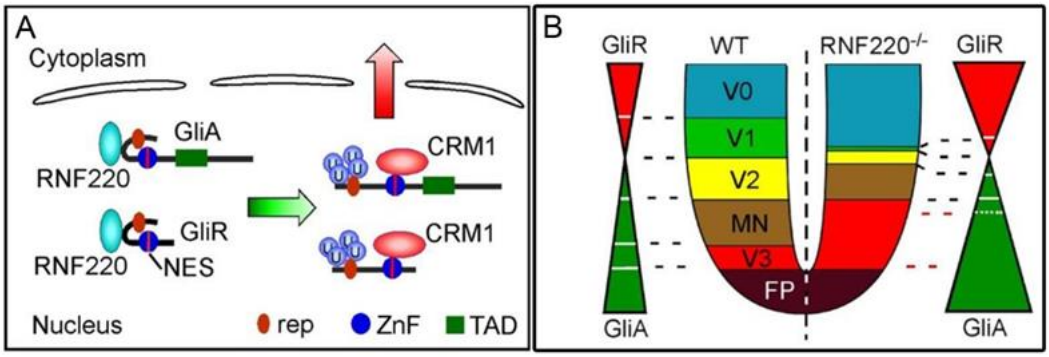
昆明动物所等揭示神经系统图式形成中Shh信号调控的新机制。胚胎细胞逐步分化形成有序空间结构的过程称为图式形成(pattern formation)。在多细胞生物中，细胞间信号分子在胚胎的图式形成中起着关键作用。其中有些可扩散性诱导分子形成浓度梯度，浓度依赖性同时决定多种细胞的分化命运，称为“ 形态发生素 ”(morphogen)。在脊椎动物腹侧神经管的图式形成中，Shh信号就起着形态发生素的作用。脊椎动物的腹侧神经管依次形成V0-V3四种中间神经元和运动神经元。Shh在神经管最腹侧的基板细胞和神经管下方的脊索中表达，Shh蛋白沿神经管背腹轴形成一个由腹侧到背侧递减的浓度梯度。不同活性的Shh信号可激活或抑制不同转录因子的特异性表达，最终决定不同区域神经细胞的分化命运。在这一过程中，Shh信号的活性主要是由调控转录因子Gli2、Gli3介导的。在低Shh信号条件下，Gli2、Gli3被部分截短，行使转录抑制因子(GliR)的功能;而在Shh信号激活时，Gli的加工被抑制，全长形式的Gl2、Gli3则成为转录激活因子。这样，神经管腹侧的Shh信号梯度在腹侧神经管中被转化为相向的GliR、GliA梯度，进而决定其下游靶基因的表达。

RNF220是中国科学院昆明动物研究所毛炳宇课题组鉴定的一个泛素连接酶，但其在神经发育中的功能与作用机制尚不清楚。在该研究中，作者首先证实RNF220在小鼠胚胎腹侧神经管特异性表达，发现在RNF220敲除小鼠胚胎中，背侧神经管发育正常，而腹侧神经管的图式形成发生紊乱：腹侧的V3神经区域向背侧扩张，神经管中部的V0神经向腹侧扩张，而位于V0和V3之间的V1、V2与运动神经元不同程度地被挤压，V1、V2神经元几乎消失。根据目前的模型，这种独特的表型意味着Shh信号梯度可能发生了变化。作者通过激光显微切割结合实时定量PCR实验技术，证实了这一推测，提示RNF220可能直接参与了Shh信号的调控。在分子机制上，作者通过体内体外实验，证明了RNF220与Shh信号的效应因子Gli相互作用并可以促进其泛素化。进一步研究发现，RNF220介导的Gli泛素化是K-63连接的，这种修饰会引起Gli的出核转运，并鉴定了参与这一调控过程的Gli出核转运信号序列。RNF220对Gli的这种调控效应对于GliA和GliR都是成立的，从而降低细胞核内有效的Gli水平，维持适当的GliA和GliR的活性梯度，最终参与神经细胞分化的调控。

该研究揭示了早期脊椎动物神经系统发育过程中形态发生素梯度浓度建立和维持的一种新的分子机制，阐明了非经典的泛素化修饰介导的Shh/Gli信号通路调控的新的分子机制以及泛素连接酶RNF220在脊椎动物神经系统发育中的功能。该研究结果近日以Fine-Tuning of Shh/Gli Signaling Gradient by Non-proteolytic Ubiquitination during Neural Patterning为题，在线发表在Cell Reports上。昆明动物所副研究员马鹏程、复旦大学博士宋宁宁和昆明动物所已毕业博士生李永鑫为文章的共同第一作者，昆明动物所研究员毛炳宇、复旦大学教授丁玉强和南京大学教授高翔为文章的共同

通讯作者。该研究得到中科院战略性先导科技专项、国家自然科学基金委和国家重点基础研究发展规划项目等的支持。

文章链接



RNF220通过Shh/Gli信号通路参与脊椎动物腹侧神经管的图式形成

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转发