
脑损伤激活胶质细胞产生神经元研究获进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/6556.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！

脑损伤激活胶质细胞产生神经元研究获进展。8月23日，eLife 期刊在线发表了中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心/神经科学研究所、上海脑科学与类脑研究中心、神经科学国家重点实验室何杰研究组题为《脑损伤激活斑马鱼视顶盖放射状胶质细胞的细胞周期进入随机性及命运决定机制》的研究论文。该研究回答了两个关于胶质细胞如何响应脑损伤的关键性问题：损伤激活的胶质细胞如何进入细胞周期？损伤激活的胶质细胞如何选择产生胶质细胞还是神经元？

创伤性脑损伤是临床面临的最主要的中枢神经系统损伤形式之一。哺乳动物中枢神经系统损伤诱发胶质细胞(如星形胶质细胞)异常增生(Gliosis)，进而阻滞神经再生与修复。胶质细胞增生经历三个关键步骤：胶质细胞进入损伤激活状态；部分激活态胶质细胞进入细胞周期，转变为增殖态；增殖态胶质细胞分裂产生大量新生胶质细胞，形成胶质疤痕。

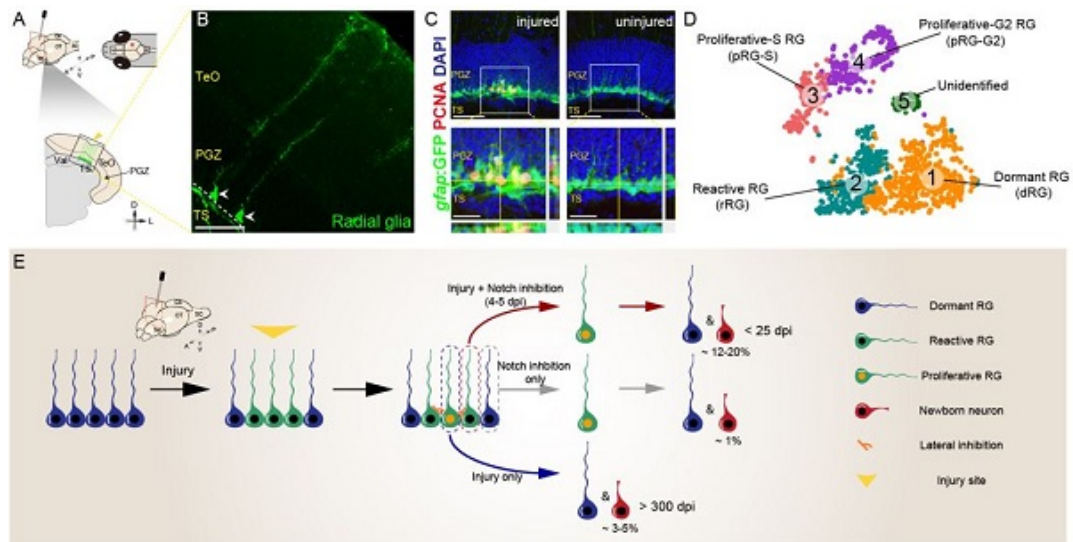
与哺乳类不同，斑马鱼中枢神经系统在损伤后具有强大的神经再生能力，因此斑马鱼近年来被用作研究中枢神经系统神经再生机制的重要动物模型。研究团队采用随机模型分析、单细胞测序以及原位细胞谱系追踪等手段，发现成年斑马鱼中脑视顶盖放射状胶质细胞处于静息状态，物理损伤视顶盖导致损伤区域下方发生胶质细胞异常增殖和胶质增生。

研究团队进而发现物理损伤只能诱导部分胶质细胞进入细胞周期；连续两次在同一脑区位置的物理损伤会激活两群部分重叠的胶质细胞群。随机激活模型能够很好地解释重叠率。这些分析表明激活态的胶质细胞是以一个固定概率进入细胞周期转变为增殖态。

团队还发现损伤过程中胶质细胞存在不同细胞状态：静息态、激活态、增殖态。损伤引起损伤位点下方所有静息态放射状胶质细胞转变为激活态，但只有25%激活态细胞转变为增殖态。此外，Notch/Delta的侧向抑制机制介导激活态胶质细胞随机进入细胞周期，转变为增殖态。

视顶盖损伤增殖态胶质细胞主要产生胶质细胞，只产生极少数的新生神经元(3-5%)，这些神经元至少可以存活300天。更有趣的是，研究团队发现在损伤之后特定时间窗口(损伤后4-5天)，抑制Notch信号通路会大量提高神经元的产生(从~5%提高到~20%)。深入研究发现，这些大量增多的新生神经元很可能主要来源于损伤引起的激活态胶质细胞。也就是说，损伤产生的激活且非增殖态的胶质细胞一旦被诱导进入增殖态，会产生大量神经元。而这群过度生成的神经元只能存活少于25天，其背后的机制值得进一步探索。

该工作由博士研究生喻曙光在研究员何杰指导下完成，并获得研究组其他成员的积极帮助。该工作获得上海市科技重大专项、中科院战略性先导科技专项、上海市基础研究专项、国家自然科学基金面上项目以及青年千人计划等的支持。



图注：A.成年斑马鱼中脑视顶盖损伤示意图;B. 稀疏标记的中脑视顶盖放射状胶质细胞;C.损伤引起静息态放射状胶质细胞增殖;D.单细胞测序分析显示损伤后的视顶盖存在着三类放射状胶质细胞：静息态、激活态和增殖态。E.模式图：损伤引起损伤位点下方所有静息态放射状胶质细胞转变为反应态;只有25%反应态细胞转变为增殖态;此过程受到Notch/Delta介导的侧向抑制调节;在损伤条件下，增殖态放射状胶质细胞主要进行胶质增生，产生~3-5%的新生神经元;新生神经元可以存活至300天;在Notch信号通路抑制条件下，静息态放射状胶质细胞可转变为增殖态，但只产生~1%新生神经元;然而，在损伤后特定时间窗口(损伤后4-5天)抑制Notch信号通路会驱使反应态放射状胶质细胞进入细胞周期，这些细胞会产生更多的新生神经元(~12-20%);这些新生神经元中的绝大部分却只能存活少于25天。

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