

动物所揭示胚胎背腹轴发育稳定性的奥秘

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/7721.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！

动物胚胎如何由一个均一的卵裂球发育为具有头尾、背腹和左右等不对称特征的胚胎，即胚胎前后、背腹和左

右体轴的建立，是

发育生物学中一个重要的研究领域。

为纪念创刊125周年，*Science*

杂志于2005年7月提出了125个重要的科学问题。上述胚胎不对称性建立的机制，即属于其中的科学问题之一。

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研究组近年来在脊椎动物胚胎不对称性建立的分子机制研究领域取得多项进展。在胚胎前后轴建立方面，发现染色体重塑复合体NURF最大的亚基BPTF在TGF- β 信号下游与Smad2结合，通过其染色体重塑活性调节核小体滑动，调控wnt8a的表达，促进后部中枢神经组织发育，揭示了Smad2通过募集BPTF，调控染色质的高级结构的新机制（*Journal of Neuroscience*,

2015）。在胚胎左右不对称性建立方面，发现趋化因子Cxcr4a信号通路通过调控Cyclin D1表达，增强CDK4/6激酶活性，一方面促进细胞增殖，另一方面磷酸化转录因子Foxj1a，增强其蛋白稳定性，促进纤毛生成。该研究揭示了胚胎左右不对称发育中细胞周期进程与纤毛形成之间关联的分子机制，提示在胚胎的原肠期，背部先驱者细胞的增殖不仅为左右不对称器官的建立提供了足够数目的细胞，更为下一阶段纤毛生成储存了足够多的Foxj1a蛋白（*PLOS Biology*,

2019）。在胚胎背腹轴建立方面，发现鸟核苷酸交换因子Net1通过激活Rho A家族的G蛋白，干扰PAK1激酶二聚体的形成，激活其激酶活性，从而磷酸化Wnt信号下游效应蛋白 β -catenin 675位丝氨酸，在胚胎背部组织中心形成和背腹轴建立过程中发挥重要作用。此项研究揭示了在胚胎发育过程中，Net1所调控的 β -catenin 675位丝氨酸的磷酸化修饰，是母源-合子转换后 β -catenin转录活性增强，激活下游基因表达的必要条件（*Cell Research*, 2017）。

脊椎动物胚胎各组织的前体细胞沿着胚胎的背腹轴线分布，由于所处胚胎位置的不同，具有不同的发育命运。例如，以外胚层细胞为例，靠近背部的外胚层前体细胞将来发育成脑和脊髓等中枢神经系统组织器官，而靠近腹侧的外胚层前体细胞则发育为皮肤及其附属器官（毛发、汗腺、皮脂腺等）。在鱼类、两栖类、鸟类和哺乳动物中陆续发现了背部组织中心的存在。母源Wnt/ β -catenin信号通路是背部组织中心形成的初步决定因素，激活Chordin、Noggin等BMP信号抑制因子在胚胎背部表达并分泌。随后，Chordin及Noggin等因子拮抗来自腹部的BMP信号，使得BMP作为一种形态发生素，形成腹部浓度高、背部浓度低的浓度梯度，指导胚胎背腹轴的建立。尽管有一系列的BMP正、负调控因子被鉴定出来，但是产生和维持BMP浓度梯度的分子机制却不清楚。

形态发生素浓度梯度的形成是一个动态过程，会受到自身的产生、扩散和降解的动力学影响。在胚胎发育过程中，这种浓度梯度的形成总是受到来自信号通路各个组分表达水平变化、温度差异、胚胎大小不同，甚至细胞的不对等分裂等因素引起的波动。在胚胎背腹体轴建立中，有学者发现腹侧的BMP信号对于背侧的Chordin表达有抑制作用。因此，从理论上讲，BMP浓度梯度的微小变化，将导致严重的背腹命运缺陷。然而，把供体胚胎的Spemann组织者（爪蟾）或胚盾（斑马鱼）移植到BMP信号最强的腹部部位后，这些背部组织中心仍具有诱导形成第二体轴的能力；即使将囊胚期的爪蟾胚胎一切为二，背部一半仍可发育为个头较小但有正常背腹体轴的胚胎；将鸡胚的背部组织原条切除后，在继续培养过程中原条会逐渐恢复；在哺乳动物中，犏狍的一个受精卵可以通过分裂，产生四个基因完全相同的正常后代。这些现象均表明胚胎背部轴形成存在自我调节体系，具有很强的稳定性。然而，胚胎背部轴稳定性的分子机制仍旧是发育生物学的一个长期未解之谜。

12月18日，王强研究组在*Science Advances*在线发表了题目为*The BMP ligand Pinhead together with Admp supports the robustness of embryonic patterning*

研究论文，揭示了Pinhead和Admp协同抵抗BMP浓度梯度波动，维持胚胎背腹轴稳定性的替代机制（Alternative Mechanism）。

研究发现*pinhead*

基因在原肠期特异地表达

在斑马鱼胚胎腹部和侧面的边缘区域。过表达*pinhead*

可以使胚胎背部组织减少，腹部组织增多，呈腹部化表型。进一步的研究表明，Pinhead是一种可分泌蛋白，能够特异激活BMP信号下游的Smad1/5/8，是一种尚未被鉴定的BMP配体。有意思的是，Pinhead和表达于胚胎背部的Admp具有高度相似的蛋白性质，除了具有BMP蛋白配体活性，还可以促进金属蛋白酶介导的Chordin的降解。

出乎意料的是，缺失*pinhead*或*admp*

的胚胎具有正常的BMP浓度梯度和背腹体轴，只有二者同时缺失才能导致非常明显的背部化表型。作者通过深入分析发现，*pinhead*和*admp*

基因之间存在着相互的转录抑制。*pinhead*缺失会导致*admp*

的表达增加，反之亦然。*pinhead*缺失后*admp*

表达的增加可以补偿其

功能，所以突变体没有明显的背腹缺陷。相反

地，*pinhead*也可以补偿*admp*

的缺失，从而使背腹体轴稳定形成。因此，*pinhead*和*admp*

这种“跷跷板”式的表达调控以及Pinhead和Admp蛋白的高度相似性，建立了一种“替代机制”来维持背腹分化稳态。

尤其值得注意的是，*pinhead*和*admp*

是BMP/Smad信号通

路的靶基因，其表达受BMP/Smad信号

通路的抑制。如果*pinhead*或*admp*

缺失，胚胎中的BMP信号暂时降低，另一个基因的表达随之上升，重新建立BMP浓度梯度。更为重要的是，研究人

员通过多种实验发现，在胚胎中BMP

浓度梯度发生波动时，*pinhead*和*admp*

的表达随之发生反向变化，缓冲BMP信号活性的动态波动，从而维持BMP浓度梯度和胚胎背腹体轴的稳定性。*pinhead*和*admp*的双突变体胚胎丧失了对BMP浓度梯度波动的抵抗性，表明*pinhead/admp*和BMP信号之间的负反馈机制对背腹轴形成的稳定性至关重要。

综上所述，Pinhead与Admp蛋白质性质的相似性及其基因表达的相互抑制，使得其中一个基因的功能缺失，可以被另一个基因替代性补偿；胚胎中BMP信号对*pinhead*和*admp*基因表达的抑制，致使*pinhead*和*admp*的表达根据BMP信号的变化反向增加或降低，从而抵抗BMP活性的波动，维持BMP浓度梯度。这种双重保护机制，确保了胚胎背腹轴的发育稳态。此项研究揭示了对抗BMP浓度梯度波动的分子机制，提出了脊椎动物背腹轴发育稳定性的替代机制假说，推动了对胚胎发育稳态的深入理解。

动物所博士闫一芳为论文第一作者，通讯作者为王强。该项研究工作得到科技部、国家自然科学基金委员会和中科院战略先导项目的资助。

[论文链接](#)

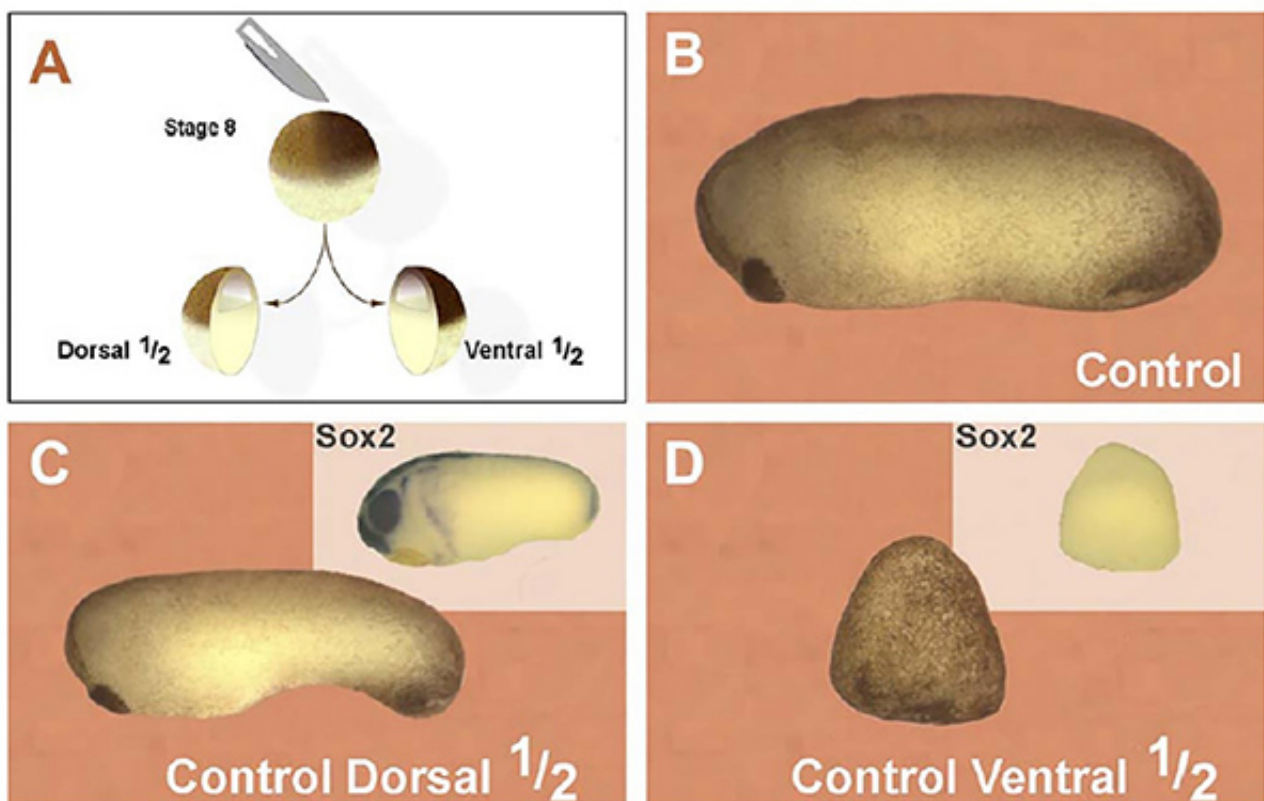


图1. 爪蟾胚胎一切为二，背部一半可发育为个头较小但有正常背腹体轴的胚胎（引自Bruno Reversade et al., 2005）

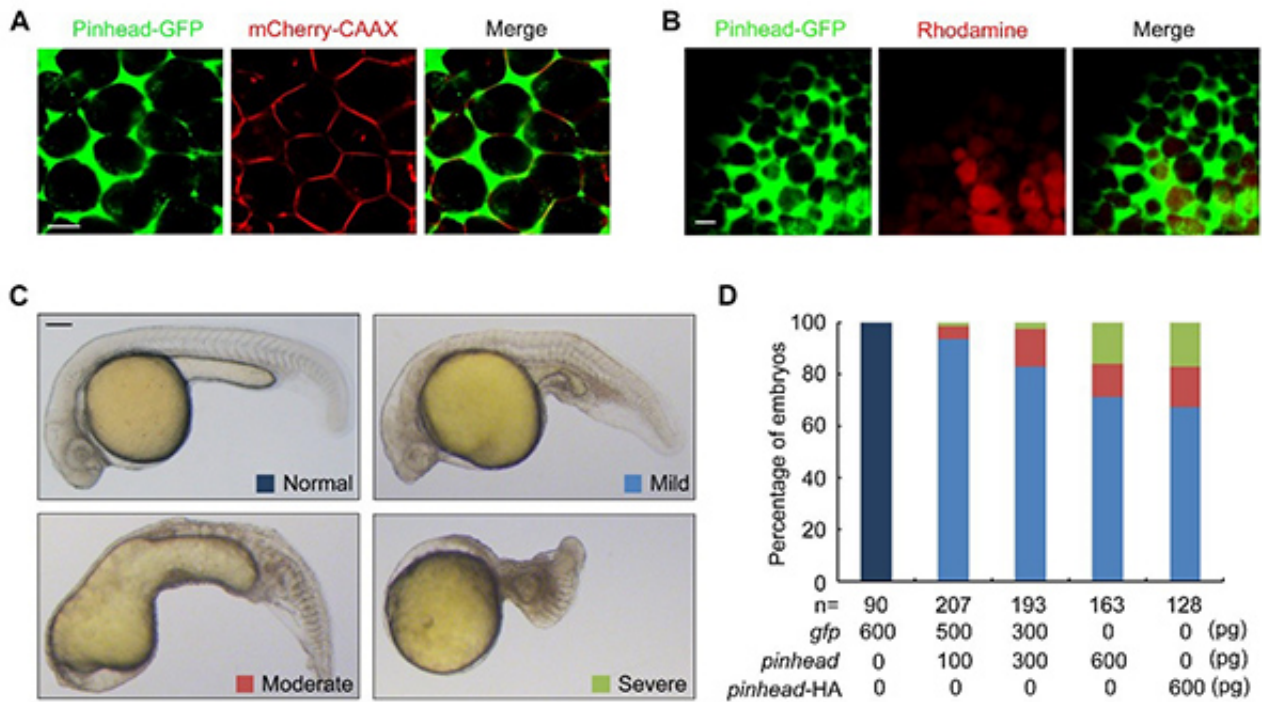


图2 Pinhead是一种分泌型蛋白，其过表达导致胚胎严重腹部化

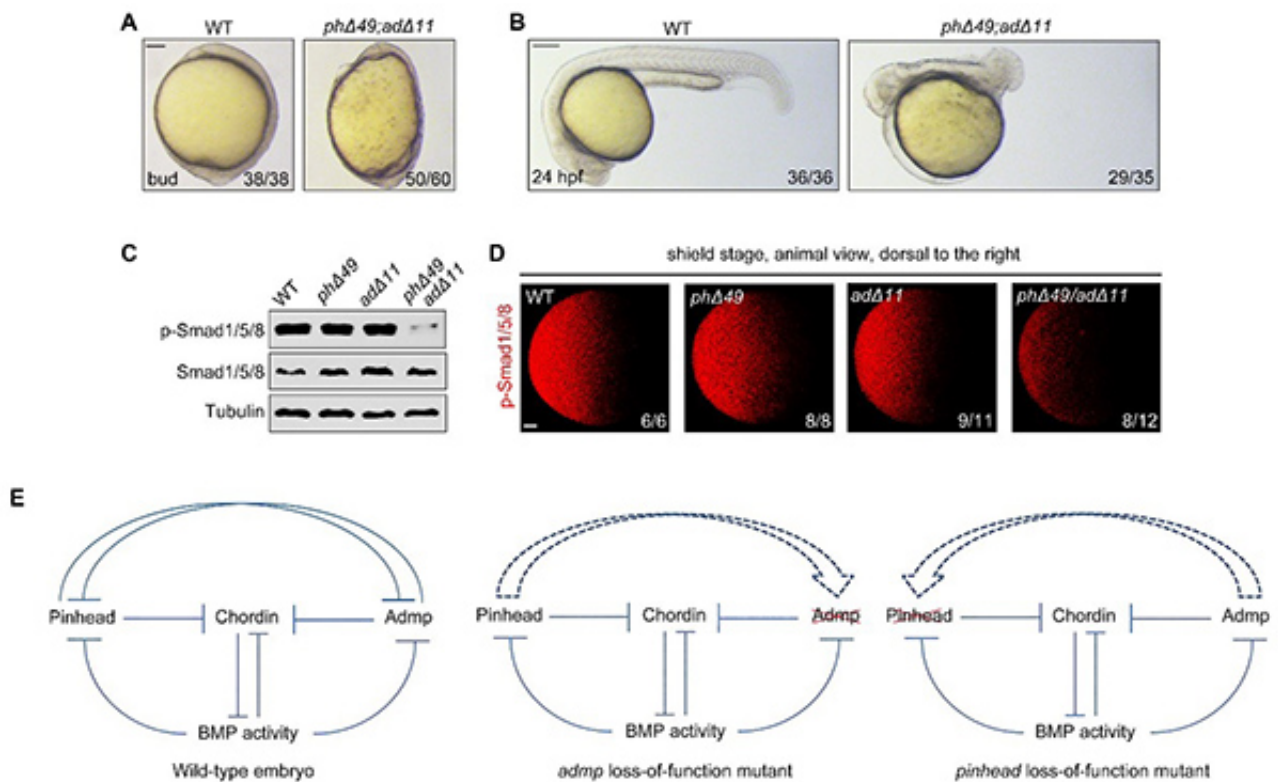


图3 *pinhead*和*admp*通过替代机制，协同抵抗BMP浓度梯度波动，维持胚胎背腹轴稳定性

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](https://www.iikx.com)转发