

·综述·

Numb / Notch 信号途径在神经干细胞分裂模式中作用的研究进展*

姜永波 张艳军 庄朋伟 刘 阳 杨欣鹏

关键词 神经干细胞 对称分裂 不对称分裂 Numb/Notch

中图分类号:R2-03

文献标识码:A

文章编号:1673-9043(2011)04-0252-02

中枢神经系统发育过程中神经干细胞的不同分裂模式,决定了脑内多样化的神经细胞类型。一般认为神经干细胞的分裂模式有两种:一种为对称分裂,即一个母细胞分裂产生的两个子细胞均保持干细胞特性;另一种是不对称分裂,即一个子细胞保持了干细胞的基因型和表型,另一个子细胞产生新的细胞类型特性^[1]。不对称分裂是产生细胞命运多样性的首要的机制,对称分裂是细胞不断增殖的重要方式^[2]。近年,神经干细胞的成体神经再生研究越来越受到人们的关注,但成体动物脑内神经干细胞的数目有限,神经损伤后不足以达到自我修复的效果,如果可以有效地调控神经干细胞对称分裂和不对称分裂模式转换,既可以在神经系统损伤的早期快速增加神经干细胞的数目,使其具有充足的数量用以替代、修复受损的神经细胞,又可以适时的诱导其向特定神经细胞分化,对损伤后神经结构和功能的重建具有重要意义^[3]。

1 神经干细胞可以发生对称分裂和不对称分裂模式的转换

近年有研究表明,对称分裂可持续到成年期,这种延迟的对称分裂一方面增加干细胞池干细胞数量,以增强其组织修复能力,但另一方面干细胞的对称分裂过渡增强又有可能增加癌变的几率,那么对神经干细胞分裂模式的调控就尤为重要。一些外源性刺激可以调控成体动物脑内神经干细胞的分裂方式,Zhang RL等^[4]研究表明,实验性大鼠脑中风发生4d后,脑内增殖的细胞数目增加了1倍,对称分裂的细胞比例也由原来的40%增加到了60%,14d后对称分裂的细胞比例又降为47%,结果提示,大鼠脑缺血后可引起大鼠脑室下区细胞由不对称分裂转为对称分裂模式,然后又逐渐恢复为不对称分裂,这种成体动物脑内神经干细胞分裂模式的转换为基于调控神经干细胞分裂模式的神经再生研究带来了希望。

2 Numb 与神经干细胞分裂模式

Numb 在神经干细胞分裂方式中起重要作用^[5]。研究表明,Numb 在子代细胞的不对称分布是引起神经干细胞不对称分裂的关键^[6-7]。Chenn A等研究发现^[8],干细胞在有丝分裂时会通过 Numb 基因编码一个膜相关蛋白,聚集于细胞膜的顶端,当细胞分裂增殖为垂直方向卵裂时则平分 Numb,为对称分裂,产生两个相同的子细胞,两个细胞均能再次进入细胞周期进行分裂以扩增祖细胞池;当细胞分裂增殖为水平方向卵裂时,则将 Numb 分离,为不对称分裂,产生两个不同的细胞,一个含有 Numb 的仍然维持干细胞或祖细胞的状态并可再次进入细胞周期,而另一个不含有 Numb 则开始分化。

3 Notch 与神经干细胞分裂模式

Notch 是一种跨膜受体,广泛存在于脊椎和非脊椎动物中,在进化上具有高度的保守性,通过介导细胞间的相互作用调控细胞增殖、分化、细胞命运^[9]。Notch 信号途径在神经干细胞增殖、分化过程中具有重要的作用,是维持干细胞特征及促进神经发生的主要环节^[10],有效的调控 Notch 信号途径对细胞的分裂模式转换有重要意义。

有研究表明^[11-12],Notch 信号与细胞不对称分裂密切相关,Numb 与 Notch 相互拮抗,Numb 可能通过直接作用于 Notch 胞内域来发生效应,Numb 的不对称分配决定了子代两个细胞不同的命运。Numb 阳性细胞 Notch 受到拮抗从而使 NSC 向神经元分化,Numb 阴性细胞 Notch 则维持其未分化状态。Numb 介导不对称分裂,当 Numb 功能缺失时,干细胞将发生对称分裂,而且在分裂的过程中也不会产生神经元,只是干细胞的对称分裂^[13]。研究发现 Notch 在神经发生区域有表达,而在没有神经发生的区域则没有表达,而且 Hes 基因突变的小鼠神经发生的速度加快,Notch 表达增加,因此 Notch 的表达受 Hes 基因负性调节,基于以上研究,作者提出 Notch 高表达是神经干细胞由对称分裂向不对称分裂转变的关键特征之一^[14]。

但也有研究表明^[15],脑缺血后可以引起海马 CA1 区神经干细胞增殖,同时伴随着 Notch 信号通路被激活,抑制 Notch 信号途径可以增加神经元的数目,结果提示 Notch 信号激活

*基金项目 国家自然科学基金资助项目(30901988)。

作者单位 300193 天津中医药大学中药学院,天津市中药药理重点实验室

作者简介 姜永波(1985-),男,硕士研究生,主要从事中药药理研究。

后可以增加神经干细胞数目,即增加神经干细胞对称分裂的作用。

Notch 在细胞有丝分裂过程中分布于干细胞底端,垂直卵裂将 Notch 平均分布到两个子代细胞中,进行对称分裂,产生两个相同的祖细胞,水平卵裂时进行不对称分裂产生两个命运迥异的子代细胞,Notch 不对称分布于子代细胞中,结果表明干细胞分裂后 Notch 可以选择性的分布于子代神经元样细胞中^[16]。也有研究表明^[17],Notch 信号的激活可以促进细胞不对称分裂的命运,Notch 信号通路在神经系统发育细胞命运中起着很多重要的作用。

4 展望

神经干细胞具有分化为神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞的能力,能够在不断维持自我更新的同时提供大量神经细胞对损伤的神经系统进行修复^[18]。成年哺乳动物在神经退行性疾病过程中以及脑缺血缺氧损伤和脑外伤等情况下,神经元都将大量丢失,致使神经功能受损。基于神经干细胞的神经再生研究给神经系统损伤修复带来了希望。长期以来,中枢神经系统疾病一直是困扰人类健康的一大难题,神经干细胞的发现为中枢神经系统损伤性疾病的治疗及其伤后功能重建带来了曙光。而作为 NSC 神经干细胞分裂模式中作用研究的起点,NSC 的体外培养具有十分重要的意义^[19]。近年来,随着神经干细胞体外培养模型的建立,神经干细胞的研究正逐渐成为神经科学界乃至生命科学领域的研究热点^[20]。在不断深入的相关研究中,如何控制神经干细胞的分裂模式转换是神经干细胞研究的一个重要领域。调控神经干细胞对称分裂、不对称分裂模式的转换,既能维持干细胞充足的数量,又能诱导其特异性分化成神经元,而且又不增加癌变几率,为神经损伤性疾病的治疗提供新的策略及理论依据。

参考文献:

- [1] Horvitz HR, Herskowitz I. Mechanisms of asymmetric cell division: two Bs or not two Bs, that is the question[J]. Cell, 1992, 68(2): 237-255.
- [2] McConnell SK. Constructing the cerebral cortex: neurogenesis and fate determination[J]. Neuron, 1995, (15): 761-768.
- [3] Morrison SJ, Kimble J. Asymmetric and symmetric stem-cell divisions in development and cancer[J]. Nature, 2006, 441(70): 1068-1074.
- [4] Zhang R, Zhang Z, Zhang C, et al. Stroke transiently increases subventricular zone cell division from asymmetric to symmetric and increases neuronal differentiation in the adult rat[J]. Neurosci, 2004, 24(25): 5810.
- [5] Rhyu MS, Jan LY, Jan YN. Asymmetric distribution of numb protein during division of the sensory organ precursor cell confers distinct fates to daughter cells[J]. Cell, 1994, 76(3): 477.
- [6] Shen Q, Zhong W, Jan YN, et al. Asymmetric Numb distribution is critical for asymmetric cell division of mouse cerebral cortical stem cells and neuroblasts[J]. Development, 2002, 129(20): 4843-4853.
- [7] Zhong W, Jiang MM, Schonemann MD, et al. Mouse numb is an essential gene involved in cortical neurogenesis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97(12): 6844.
- [8] Chenn A, McConnell SK. Cleavage orientation and the asymmetric inheritance of Notch1 immunoreactivity in mammalian neurogenesis[J]. Cell, 1995, 82(4): 631-641.
- [9] Qin Shen. Endothelial Cells Stimulate Self-Renewal and Expand Neurogenesis of Neural Stem[J]. Cells Science, 2004, 80(15): 237-239.
- [10] Artavanis-Tsakonas S, Rand MD, Lake RJ. Notch signaling: cell fate control and signal integration in development[J]. Science, 1999, (28): 770-776.
- [11] Justice NJ, Jan YN. Variations on the Notch pathway in neural development[J]. Curr Opin Neurobiol, 2002, 12: 64-70.
- [12] Petur H, Petersen Haiyan Tang, et al. The Enigma of the Numb-Notch Relationship during Mammalian Embryogenesis[J]. Developmental neuroscience, 2006, 28: 156-168.
- [13] Huttner WB, Kosodo Y. Symmetric versus asymmetric cell division during neurogenesis in the developing vertebrate central nervous system[J]. Curr Opin Cell Biol, 2005, 17(6): 648-657.
- [14] Hatakeyama J, Kageyama R. Notch1 expression is spatiotemporally correlated with neurogenesis and negatively regulated by Notch1-independent Hes genes in the developing nervous system[J]. Cereb Cortex, 2006, (16): 132-137.
- [15] Oya S. Attenuation of Notch signaling promotes the differentiation of neural progenitors into neurons in the hippocampal CA1 region after ischemic injury[J]. Neuroscience, 2008, (10): 674-679.
- [16] Boris Egger, Katrina S. Notch regulates the switch from symmetric to asymmetric neural stem cell division in the Drosophila optic lobe[J]. Development, 2010, 18: 136-143.
- [17] Paula Alexandre, Alexander M Reugels. Neurons derive from the more apical daughter in asymmetric divisions in the zebrafish neural tube[J]. Nature neuroscience, 2010, 13: 673-679.
- [18] McKay R. Stem cells in the central nervous system[J]. Science, 1997, 76(53): 66-71.
- [19] 庞坦, 张艳军, 庄朋伟. 大鼠神经干细胞体外培养方法研究进展[J]. 中国医药生物技术, 2008, 3(3): 217-219.
- [20] Gage FH. Stem cells of the central nervous system[J]. Curropin neurobiol, 1998, 8: 671-676.

(收稿日期 2011-04-13)