

解剖上万只果蝇,破解肠道干细胞成比例分化之谜

●本报记者 李思辉 通讯员 唐瑞婕

人体肠道上皮细胞每3至5天便会完成一次全面更新,这一基础生理过程依赖于肠道干细胞的持续分裂与分化。然而,在这一高频更新的过程中存在一个未解之谜——干细胞每次分裂产生子代细胞时,吸收营养的上皮细胞与分泌激素的内分泌细胞,为何总能保持恒定比例?

华中科技大学同济医学院基础医学院教授郭峥团队用10余年时间回答了这一问题。该团队首次揭示了肠道干细胞内置“分裂计数器”的分子机制,相关研究成果近日发表于《自然》。

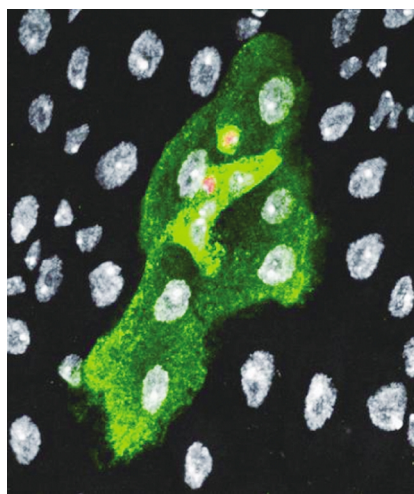
数出来的“8+1”

郭峥介绍,早在20年前,科学家就发现肠道干细胞分裂而来的肠道内分泌细胞在上皮中占比稳定在10%。后续很长一段时间里,业内普遍认为这种稳定的细胞比例是随机概率的结果。

然而,在仔细分析此前的相关研究成果后,郭峥察觉到了“不对劲”。“我觉得对于为什么是‘10%’的研究还是一片空白,这激发了我的好奇心。于是,在2016年回国在华中科技大学同济医学院建立独立实验室后,我开始做果蝇的肠道干细胞成比例分化的研究。”郭峥告诉记者。

2017年,论文第一作者、华中科技大学童东博士加入了团队。童东回忆,在最开始摸索肠道内分泌细胞产生规律时,团队采用的是谱系追踪技术,其中一个最主要的步骤便是数数。

“数数看似是一件很简单的事,很多其他团队也会用到这种方法。但如



果蝇肠道上皮的谱系追踪图。

受访者供图

何数、数到什么程度,体现了对科学问题理解的深度。童东十分踏实,他在确定课题后,一直坚定不移地朝着目标走下去。”郭峥坦言,学生的工作“令人赞赏”。

2019年,在数了上千个肠道干细胞克隆后,童东的统计结果呈现出一条完美的线性上升曲线:分裂次数越多,含内分泌细胞的比例越高,到了克隆大小为10的时候竟达到100%。

“数据出来时,整个实验室都很激动。大家终于搞明白了,这不是概率,这是细胞在计数。肠道干细胞产生8个肠道上皮细胞后,再产生1个肠道内分泌细胞,我们找到了子代细胞‘8+1’的产生规律。”郭峥回忆。

表观分裂计数器

知道了“8+1”的规律后,干细胞到底靠什么机制来计数,仍是团队需要回答的问题。

团队在多次思想碰撞和大规模遗传筛选后,发现了组蛋白的表观记忆是干细胞的“分裂计数器”。然而,必要的CUT&Tag实验成为了接下来几年“最磨人”的问题。

由于实验任务量大、国际竞争激烈,2021年,郭峥将刚入学的博士生李安奇安排进课题组,和童东一起攻关。

据两位成员回忆,在每次实验前,团队需要提前几周准备实验材料。实验当天,他们早上5点半开始解剖,必须在9点半之前处理完几百只果蝇的肠道,随即上机分选。接着,一整天和磁珠、抗体、转座酶“打交道”,每一步洗涤都掐着表,“不敢多等,也不敢少等”,一直持续到晚上11点。

“由于我们在研究中所使用的组织和方法在之前是没有报道过的,所以实验流程全靠我们一点点摸索。”童东回忆。

从发现“8+1”的规律到CUT&Tag数据收集完成,团队花了将近5年的时间。“论文里不起眼的一张图表背后,我们需要解剖上万只果蝇。”李安奇告诉记者。

最终,团队揭示了全新的表观“分裂计数器”模型:干细胞产生内分泌细胞后,新生子代细胞会瞬时激活干细胞中的Notch信号,在染色质上留下激活型组蛋白修饰,相当于将计数器归零。

此后,每次DNA复制都会使激活型标记不断稀释,并使抑制型标记逐渐积累。到第9次分裂,二者达到临界阈值,干细胞再次转向产生内分泌细

胞,完成一次多能分化循环。

待验证的通用“计数逻辑”

为什么将芝麻大的果蝇作为实验对象?郭峥解释,因为团队需要先从简单的模式动物出发去理解复杂的系统。哺乳动物的肠道有太多细胞类型和庞大的细胞数目,非常复杂,对果蝇做精确的谱系追踪和量化分析相对容易得多。

而且,果蝇的肠道干细胞是目前果蝇体内唯一已知的多能干细胞,也是目前所有多能干细胞研究体系里最简单的模式细胞。“正因为简单,我们才能把变量压缩到最少,把机制看清楚。”郭峥介绍。

从芝麻大的果蝇到哺乳动物再到人体,郭峥团队“大胆”提出,果蝇肠道干细胞中发现的“计数逻辑”,可能同样存在于哺乳动物造血系统、神经发育等更为复杂的生命系统中。不过,这一科学假说仍需在更多生物模型中加以验证。

他们关于“分裂计数器”的发现为解释类器官培养中的批次异质性提供了新思路。该团队推测,参与培养的干细胞可能处于不同的计数周期,从而导致不同批次类器官在细胞组成、结构和功能上出现差异。未来,如果能够实现干细胞计数周期的同步化,就有望进一步提高类器官培养的稳定性与一致性。

“我们下一步计划系统地验证‘计数逻辑的普遍性’这一假说,探索它是否是生命体构建自身的一种底层通用策略。”郭峥告诉记者。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41586-026-10814-y>

科学家发现青光眼治疗新靶点

本报讯 香港中文大学(以下简称港中大)医学院的研究团队成功揭示了青光眼疗法的新靶点,有望为严重眼疾提供新的神经保护治疗策略。近日,相关研究成果发表于《先进科学》。

研究团队在小鼠模型中发现,通过抑制眼部组织中一种名为神经内分泌生长激素(GHRHR)的蛋白,可提

升视网膜神经细胞存活率,抑制青光眼导致的视神经退化及死亡。研究结果证实,小鼠GHRHR被抑制后,整体视觉功能显著改善,原已丧失的避光行为恢复近七成;通过有效抑制一种导致细胞死亡的“铁死亡”机制,可提升神经细胞存活率近五成。此外,研究显示,抑制GHRHR的小鼠未见

眼底结构异常或病变,说明该治疗策略可能具有良好安全性。

港中大医学院眼科及视觉科学学系副教授(临床)陈培文表示:“我们通过多个动物模型验证,成功掌握了一个有望挽救青光眼视力的关键因素。抑制GHRHR功能,不但能精准抑制导致细胞‘铁死亡’的有害物质,保护视神经结

构,还能恢复因疾病受损的视觉功能。”

港中大医学院眼科及视觉科学学系副教授朱伟伟指出,该研究为开发更精准及有效的原发性青光眼疗法提供了临床前实证。

(刁雯雯)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1002/adv.202522>
929