

专栏·中国卓越国际论文

徐楠杰·研究组

Sci Adv

控制成年静息态神经干细胞激活的
分子开关

DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.04.001

上海交通大学基础医学院解剖学与生理学系徐楠杰研究组发现了能够控制成年静息态神经干细胞激活的分子开关。该研究成果以“A neuronal molecular switch through cell-cell contact that regulates quiescent neural stem cells”为题于2019年2月在线发表于*Science*子刊*Sci Adv*。博士研究生董健是论文的第一作者，徐楠杰研究员和上海交通大学医学院附属瑞金医院孙苏亚研究员是论文的共同通信作者。上海交通大学医学院是论文的通信单位。

徐楠杰研究员的科研团队长期关注神经发育过程中 ephrin-B 和 EphB 受体家族介导的细胞间信号，曾分别于 *Nat Commun* (2016)、*J Neurosci* (2016) 和 *J Cell Biol* (2018) 上发表相关文章，阐述上述受体家族在大脑神经元发育和突触形成过程中的调节机制。近期的研究成果进一步揭示了该家族在成年哺乳动物大脑内介导的神经元活动依赖的成体神经干细胞的调节新机制。

在成年哺乳动物的脑中，神经干细胞可以持续产生新生神经元以维持海马齿状回 (dentate gyrus, DG) 及嗅球的正常功能。神经干细胞向新生神经元的转变过程主要受到来自细胞内部的信号和细胞所处微环境中外部的信号的协同调控。在不同的生理条件和病理条件下，这种局部微环境是如何通过响应外界环境的刺激来调控成年大脑神经干细胞的激活和发育命运，目前尚不十分清楚。徐楠杰研究组和附属瑞金医院孙苏亚研究组合作研究发现，当利用生理水平的刺激——自主跑步来训练成年小鼠时，

可引起小鼠 DG 中的颗粒细胞兴奋，同时颗粒细胞下层中的静息态神经干细胞也被激活并向神经元方向分化；而利用化学遗传学方法抑制由自主跑步过程引起兴奋的 DG 区神经元，则能完全阻断跑步引起的效应。

与以往神经干细胞调节机制不同，此次研究发现神经元兴奋性对神经干细胞的调节是通过细胞与细胞间的直接接触实现的，即跑步引起的 DG 区神经元活动可通过降低其膜表面的配体蛋白 ephrin-B3 的表达来减弱神经干细胞膜上的 EphB2 酪氨酸激酶受体信号。这种细胞间信号的下调可导致成体神经干细胞激活、分化以及新生神经元的产生。因此，神经元细胞膜上的 ephrin-B3 和神经干细胞膜上受体 EphB2 在维持神经干细胞的静息态过程中起着类似于分子开关的作用。跑步运动通过减弱神经干细胞巢中的 ephrin-B3-EphB2 信号打开了神经元对静息态神经干细胞的锁定，促使 DG 区的神经干细胞转为激活状态并开始向神经元方向分化。该研究揭示了一种神经元兴奋性依赖的神经干细胞的调节机制，即兴奋性神经元通过细胞之间的直接接触改变了神经干细胞的静息态以及发育命运。

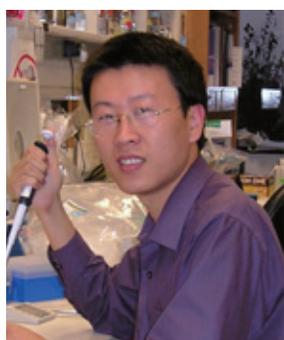
该项工作由上海交通大学基础医学院和附属瑞金医院的科研人员合作完成。在徐楠杰研究员和孙苏亚研究员的共同指导下，由博士研究生董健完成。该项研究得到国家重点基础研究发展计划、国家自然科学基金面上项目、国家高层次人才计划及上海脑-智工程的支持。



A neuronal molecular switch through cell-cell contact that regulates quiescent neural stem cells引自: *Sci Adv*, 2019, 5(2): eaav4416. DOI: 10.1126/sciadv.aav4416.

Abstract:

The quiescence of radial neural stem cells (rNSCs) in adult brain is regulated by environmental stimuli. However, little is known about how the neurogenic niche couples the external signal to regulate activation and transition of quiescent rNSCs. Here, we reveal that long-term excitation of hippocampal dentate granule cells (GCs) upon voluntary running leads to activation of adult rNSCs in the subgranular zone and thereby generation of newborn neurons. Unexpectedly, the role of these excited GC neurons in NSCs depends on direct GC-rNSC interaction in the local niche, which is through down-regulated ephrin-B3, a GC membrane-bound ligand, and attenuated transcellular EphB2 kinase-dependent signaling in the adjacent rNSCs. Furthermore, constitutively active EphB2 kinase sustains the quiescence of rNSCs during running. These findings thus elucidate the physiological significance of GC excitability on adult rNSCs under external environments and indicate a key-lock switch regulation *via* cell-cell contact for functional transition of rNSCs.



学者介绍

徐楠杰 博士

研究员、博士生导师

ORCID ID: 0000-0003-2147-3352

XU Nan-jie Ph.D

Professor, Doctoral Supervisor

ORCID ID: 0000-0003-2147-3352

徐楠杰 (1972—), 上海交通大学基础医学院研究员。2001 年于沈阳药科大学获药理学专业博士学位。1999—2004 年于中国科学院上海生命科学研究院从事博士、博士后研究。2004—2012 年于美国德州大学西南医学中心发育生物学系从事博士后研究工作。现任上海交通大学基础医学院神经细胞发育与脑功能失调研究组组长, 担任上海市神经科学学会理事。

长期致力于神经干细胞发育、神经连接和突触形成过程中的受体信号转导和神经系统疾病的发生机制研究。先后于 *Nat Neurosci*、*Nat Commun*、*Sci Adv*、*J Cell Biol* 等国际期刊发表多项学术研究成果。2012 年入选国家高层次人才计划、上海高校特聘教授 (东方学者), 2013 年入选上海市浦江人才计划。

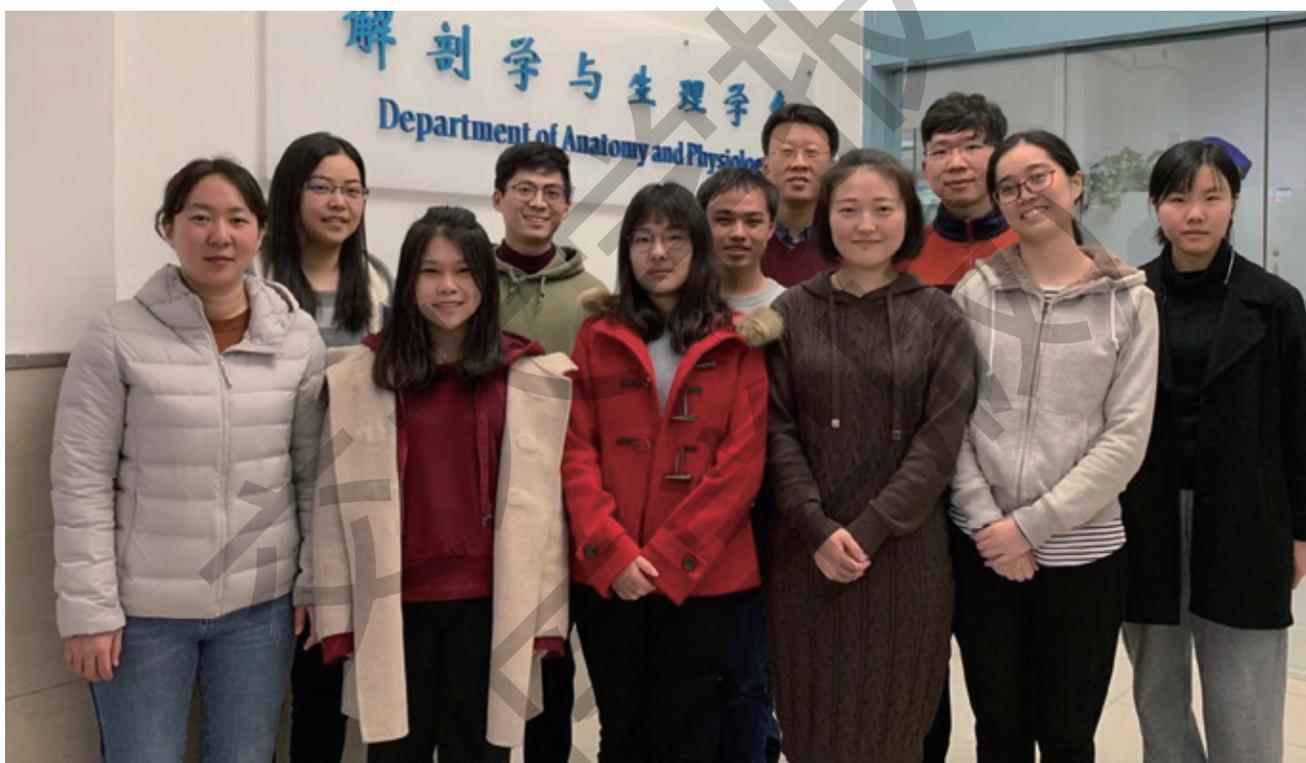
XU Nan-jie born in 1972, professor of Shanghai Jiao Tong University College of Basic Medical Sciences. He got his doctor's degree of pharmacology from Shenyang Pharmaceutical University in 2001. He worked in Shanghai Institutes for Biological Sciences of CAS for his doctoral and post-doctoral research from 1999-2004. Then, he worked as a post-doctoral researcher at the Department of Developmental Biology of University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas, USA from 2004-2012. Currently, he is the Principal Investigator of Laboratory of Neural Development and Brain Disorders of Shanghai Jiao Tong University College of Basic Medical Sciences, and also is the council member of Shanghai Neuroscience Society.

Dr. XU has been engaged in receptor signaling during neural stem cell development and nerve wiring/synapse formation and mechanism for pathogenesis in the nerve system. He has published several research papers on *Nat Neurosci*, *Nat Commun*, *Sci Adv*, *J Cell Biol*, etc. He was enrolled into "Recruitment Program of Global Experts for Young Talents" in 2012, "Shanghai Eastern Scholar Program" in 2012, and "Shanghai Pujiang Plan" in 2013.

神经细胞发育与脑功能失调研究组

探讨和阐明正常与疾病状态下大脑中神经干细胞发育、神经环路连接和突触形成过程中的神经受体和信号分子的关键作用。研究组的主要研究方向包括：①神经干细胞发育和神经功能。②神经环路形成和脑功能。③神经精神疾病的分子和细胞机制。

The research program in the laboratory aims to investigate and clarify the critical roles for neural receptors and signaling molecules in the development of neural stem cells, neural circuit wiring and synapse formation during normal brain function and neurological/mental disorders. The undergoing research in the laboratory includes: ① Neural stem cell development and neural function. ② Neural circuit formation and function in the brain. ③ Molecular and cellular mechanisms of mental/neurological disorders.



5 篇代表性论文：

- 1 Dong J, Pan YB, Wu XR, et al. A neuronal molecular switch through cell-cell contact that regulates quiescent neural stem cells[J]. *Sci Adv*, 2019, 5(2): eaav4416.
- 2 Liu XD, Zhu XN, Halford MM, et al. Retrograde regulation of mossy fiber axon targeting and terminal maturation *via* postsynaptic Lnx1[J]. *J Cell Biol*, 2018, 217(11): 4007-4024.
- 3 Huang GH, Guo L, Zhu L, et al. Neuronal GAP-*Porf*-2 transduces EphB1 signaling to brake axon growth[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(22): 4207-4222.
- 4 Zhu XN, Liu XD, Sun S, et al. Ephrin-B3 coordinates timed axon targeting and amygdala spinogenesis for innate fear behavior[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11096.
- 5 Zhu XN, Liu XD, Zhuang H, et al. Amygdala EphB2 signaling regulates glutamatergic neuron maturation and innate fear[J]. *J Neurosci*, 2016, 36(39): 10151-10162.

