



主管单位:中国科学院
主办单位:中国科学报社
学术顾问单位:
中国人体健康科技促进会
国内统一刊号:CN11-0289

学术顾问委员会:(按姓氏笔画排序)

中国科学院院士 卞修武
中国工程院院士 丛 斌
中国科学院院士 陆 林
中国工程院院士 张志愿
中国科学院院士 陈凯先
中国工程院院士 林东昕
中国科学院院士 饶子和
中国工程院院士 钟南山
中国科学院院士 赵继宗
中国工程院院士 徐兵河
中国科学院院士 葛均波
中国工程院院士 廖万清
中国科学院院士 滕皋军

编辑指导委员会:

主任:
张明伟
夏岑灿

委员:(按姓氏笔画排序)

丁 佳	王 岳	王大宁	计红梅
王康友	朱 兰	朱 军	孙 宇
闫 洁	刘 鹏	祁小龙	安友仲
吉训明	邢念增	肖 洁	谷庆隆
李建兴	张思玮	张海澄	金昌晓
贺 涛	赵 越	赵 端	胡学庆
胡珉琦	栾 杰	钟时音	薛武军
魏 刚			

编辑部:

主编:魏 刚
执行主编:张思玮
排版:郭刚、蒋志海
校对:何工劳
印务:谷双双
发行:谷双双
地址:
北京市海淀区中关村南一条乙 3 号
邮编:100190
编辑部电话:010-62580821
发行电话:010-62580707
邮箱:ykb@stimes.cn

广告经营许可证:

京海工商广登字 20170236 号
印刷:廊坊市佳艺印务有限公司
地址:
河北省廊坊市安次区仇庄乡南辛庄村
定价:2.50 元
本报法律顾问:
郝建平 北京灏礼默律师事务所

《自然》:细胞“胶水”调节大脑

●本报记者 韩扬眉

今天你是开心还是郁闷,是要学习还是睡觉,所有状态和行为的思考执行都是由大脑控制的。

作为神经系统的最高指挥中心,大脑神秘而复杂,调控着感知、运动、语言、情感和认知等所有高级神经活动。

“哺乳动物大脑的发育形成是一个复杂精细的过程,受到严密调控。研究大脑发育形成及其调控机制,不仅对深入理解大脑结构和功能至关重要,也为诊断治疗相关神经疾病提供思路 and 方向。”清华大学生命科学学院教授时松海告诉记者。

经过长期潜心钻研,时松海团队首次揭示了集簇性原钙黏蛋白(cPCDH)家族成员在大脑神经细胞中的规律性表达,并解析了其在精细结构和功能组织中的“决定性”作用,为理解复杂大脑在单细胞水平的精准结构和功能组织提供了全新分子机制。相关研究成果近日发表于《自然》。

错综复杂又井然有序

大脑复杂,在于其“成员结构”庞大,包含着数量巨大、种类繁多的神经细胞,但同时它们非常有秩序,能够精准找到“最亲的伴”,连接成网,合力支配复杂行为。

作为神经科学家,时松海最关心的问题之一是,复杂多样的神经细胞是如何实现有序空间排布和精准网络组装的。找到这个问题的答案,或许能更快发现治愈自闭症、唐氏综合征、情感障碍患者等的“开关”。

已有研究表明,神经细胞的有序排布和精准连接依赖于它们之间的相互识别作用。这主要由细胞表面分子所介导。20 世纪 70 年代,科学家发现了一类经典的细胞表面黏附分子,名为钙黏蛋白,被称为细胞间的“胶水”,它能有效调控细胞间的相互作用。

时松海介绍,在钙黏蛋白家族中,最大的亚类是 cPCDH,其主要表达在脊椎动物神经系统中。通过对小鼠、视网膜和嗅球等神经组织的研究,人们认识到哺乳动物 cPCDH 家

族通常包括 50~60 个成员,并串联分布在同一个染色体上,性质独特。

一方面,cPCDH 家族成员可以通过随机选择和多重组合的表达方式,形成数量巨大的细胞表面分子组合,与大脑神经元的数量几乎同一量级,原则上可使每个神经细胞表面都有一个特异的 cPCDH 分子标签,类似神经细胞的“身份证”,用以区分和识别它们。另一方面,只有相同 cPCDH 家族成员之间才能配对,实现相互作用,确保精准识别和其功能的发挥。

然而,cPCDH 在大脑神经细胞中的表达模式是怎样的,是否介导神经细胞的精准识别,进而在单细胞水平调控神经细胞空间排布和网络连接,仍不清楚。

发挥决定性作用的规律

在单细胞水平上解析 cPCDH 的表达模式非常难,因为其家族成员犹如“一母多胞”,众多且又高度相似。因此,首先必须要解决“认不清”的问题。

经过多年探索尝试,时松海团队成功建立了一套在活体单细胞水平上,结合神经细胞发育谱系荧光标记示踪和单细胞基因表达深度测序的方法体系,可定量分析 cPCDH 家族成员在特定单个神经细胞中的表达。

借助先进的遗传学、全脑三维重构和多通道电生理记录技术手段,科研人员发现了与过去截然不同的现象。

“之前的研究发现 cPCDH 家族成员的表达是随机组合的。而我们发现,cPCDH 家族成员在大脑兴奋性神经细胞中的表达组合并不是随机的,而是具有规律性,它们与神经细胞发育谱系起源以及空间分布位置紧密关联。”时松海告诉记者,更为重要的是,这一规律性表达调控了神经细胞的精细空间分布和网络连接。

为了充分了解 cPCDH 的功能,科研人员开展了一系列实验,发现去除 cPCDH 后,谱系相关兴奋性神经细胞空间水平分布聚集,神经连接概率更高;过度表达单一 cPCDH 家族

成员,则会导致谱系相关兴奋性神经细胞空间水平分布更分散,神经连接概率更低。

这明确了 cPCDH 在神经细胞的精细空间分布和神经连接形成中的决定性作用。

合作探秘脑疾病

上述一系列研究,首次揭示了 cPCDH 家族成员在大脑神经细胞中的规律性表达,及其对神经细胞的精细空间分布和神经连接形成,即大脑的精细结构和功能组织的决定性作用。

“这项研究为理解复杂大脑在单细胞水平的精准结构和功能组织提供了全新分子机制。”时松海表示,神经细胞是大脑的基本组成,只有在单细胞水平理解大脑神经细胞的空间分布和神经连接规律,才能真正理解大脑这一极其复杂重要的器官的结构本质和工作原理。这也是我国脑计划的一个核心目标。

在时松海看来,新型技术的开发应用对前沿研究极为重要,选择切合研究目的的技术方法也很关键。最初,为解析单个神经细胞,他们投入了大量时间和精力,结果只能检测到少量的 cPCDH 家族成员,未能达到实验目的。通过与上海交通大学教授吴强、清华大学教授史航课题组合作,他们最终建立起了一套可靠的技术方法,打开了局面。

“做研究,需要团队协作,以及跨单位之间的通力合作。科研就是一个不断探索和协同,以求解决重大科学问题的过程。”时松海说。

研究仍在继续。时松海说,诸多研究发现 cPCDH 的表达异常与多种神经系统疾病紧密相关,比如自闭症、唐氏综合征、情感障碍、精神分裂症等。未来,系统定量解析 cPCDH 家族成员在不同脑疾病相关组织中表达模式及其对功能神经网络组装和运行的影响,将为理解这些脑疾病的致病机理提供新认知,也为诊断治疗提供新思路和新靶点。

相关论文信息:https://doi.org/10.1038/s41586-022-05495-2