

9000 果蝇大脑揭示神经元如何精准连接

● 本报记者 冯丽妃

大脑就像一个极其精密的通信网络。它们通过神经元之间的连接形成一个特定的环路,感知外部世界,并指挥着人和动物的行为。

科学家已经发现,人脑拥有大约 860 亿个神经元,每两个神经元之间都有数千个突触连接,总连接可以达到 10^{14} 个,负责人脑不同区域的连接和行为。

“神经元之间建立精准连接对于人和其他动物的生存至关重要。一旦发生错误,形成神经发育障碍,就会产生智力障碍、自闭症谱系障碍等疾病。”美国斯坦福大学神经科学博士谢琦婧对记者说。

那么,大脑神经元之间如何建立精准连接呢?在最近发表于《神经元》期刊的研究中,谢琦婧所在的斯坦福大学及霍华德·休斯医学研究所教授骆利群研究团队,通过解剖 9000 多只果蝇的大脑,找到了神经细胞的两种蛋白“里应外合”组队执行精准连接的密码。

“里应外合”发号施令

通过数十年的研究,科学家对大脑的主要蛋白质结构和突触传递的大致轮廓已经有了深入了解,一些分子会帮助不同类型的神经元在发育中将树突或轴突辐射到正确的区域,并与其他相对应的神经元建立特异性连接。

目前所知的这些分子大都属于两类蛋白:转录蛋白(或转录因子)和细胞表面蛋白。

转录因子位于细胞核内,被称为细胞命运的“中心指挥官”,决定着细胞的形态和功能;位于细胞膜表面的蛋白,则是命令的“执行者”。“科学家时常猜测,转录因子是通过控制细胞表面蛋白的表达控制神经元之间的精准连接,但却不清

楚转录因子通过调节哪些细胞的表面蛋白发号施令。”谢琦婧说。

在新研究中,研究者以嗅觉感知转录因子 A c β 为例,展示了这个“中心指挥官”如何通过调节不同组合的细胞表面蛋白表达,控制不同神经元类型的精准连接。谢琦婧和骆利群实验室博士李介夫为本文共同第一作者。

大约 20 年前,骆利群团队发现 A c β 可以控制一部分触觉投射神经元的精准连接。不过,当时由于缺少直接测量特定细胞群体表面蛋白表达的方法,因而无法进一步知晓 A c β 以及其他转录因子如何通过细胞表面的蛋白质控制神经连接的特异性。

面对这一挑战,李介夫与合作者在 2020 年开发了一种可标记细胞表面蛋白的方法,使用质谱仪来确定这些蛋白的“身份”。更关键的是,该技术可直接在完整果蝇大脑内对指定细胞类型的表面蛋白组进行高精度的生物素标记、富集和分析,使分析表面蛋白组与相应的神经元如何连接成为可能。

利用这种技术,研究人员在新研究中揭示了许多执行 A c β 命令的分子,首次通过实验证明了神经连接特异性是由组合编码控制的。“一位审稿人告诉我们,这项研究比之前所有关于这个主题的论文加起来的信息还要多。”骆利群在接受媒体采访时说。

寻找果蝇大脑“密码”

结果令人欣喜,但发现过程并不简单。

“在不同神经元中,一个转录因子是通过调节相同还是不同的细胞表面蛋白指定它们的特异连接一直没有搞清。为

此,我们需要敲除或者不表达这些基因,观察其对嗅觉投射神经元的影响,看看是否仍然可以建立正确的连接。”谢琦婧解释。研究人员选择利用模式动物果蝇寻找其中的“密码”。果蝇的大脑看似很小,却有 20 万个神经元以及超 1000 万个突触连接。确定其中一个细胞内某个特定蛋白的作用,其难度无异于海底捞针。

为了得到足够多的样品,谢琦婧在团队的帮助下耗费数月时间,解剖了 9000 多只果蝇的大脑。在实验中,他们分别在野生型(存在 A c β)和突变体(丧失 A c β)中对嗅觉投射神经元进行了表面蛋白组的定量分析,揭示了许多执行 A c β 连接指示的分子。

有趣的是,除了细胞黏附分子外,他们还发现了一些传统上被认为只介导神经元功能的蛋白,如机械敏感离子通道 Piezo,在确保精准的神经连接中同样起关键调控作用。

去年,美国神经科学家 Ardem Patapoutian 曾因鉴定出哺乳动物中感受机械力的阳离子通道 Piezo 家族,并发现其在触觉、本体感知等方面的重要作用而获得诺贝尔生理学或医学奖。现在,新研究发现失去 Piezo 的突变体会导致神经元树突错误的靶向。“这个结果首次展示了 Piezo 独立于机械感觉离子通道的功能。”谢琦婧说。

为了建立 A c β 与其调控的表面蛋白在树突靶向中的功能性联系,研究人员在投射神经元中特异性地敲除了该转录因子,又在这些神经元中特异性地表达了 A c β 促进表达的表面蛋白。结果表明,在不同神经元类型中,A c β 通过调控不同组合的表面蛋白表达指定这类神经元特异的靶向。



图片来源:摄图网

“这说明在不同的神经元类型中,转录因子这个‘中心指挥官’是通过控制不同组合的表面蛋白来完成指令,形成特异性、非常灵敏的连接。这也揭示了为什么少量神经元分子可以控制非常多的不同的神经连接。”谢琦婧说。

更好助力疾病防治

在这项研究中,作者还展示了神经元表面蛋白间的遗传相互作用模式:加法、减法和协同。

除了神经发育,他们表示,“转录因子—细胞表面蛋白—生理功能”这样的框架存在于一切涉及细胞与环境交流的生物学过程中。因此,这项研究也为未来研究转录因子功能与机理提出了一个新的策略和方法原型。

“尽管小小的果蝇看起来跟人类有很大不同,但它们的基因组和人类基因组实际上有着 60% 的同源性。”刚在企业就职的谢琦婧希望,通过这些基础研究,可以更好地了解人类和其他动物的大脑及其如何生长发育,了解哪些基因突变会带来疾病,从而更好地进行预防和治疗。

该研究采用的蛋白质组学技术不仅适用于神经元,还可以很容易地扩展到其他应用方面。据介绍,李介夫正在霍华德·休斯医学研究所珍尼亚研究园区组建自己的实验室,他希望“在那里使用这些工具研究免疫系统和癌症”。

相关论文信息:<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.04.026>

不孕症及反复流产女性中风风险显著增加

本报讯 澳大利亚昆士兰大学公共卫生学院团队研究了不孕症、反复流产和死产与中风风险的相关性。相关论文近日发表于《英国医学杂志》。

研究组在 7 个国家共招募了 618851 名基线年龄在 32.0~73.0 岁之间,有不孕、流产或死产数据的女性,

且至少有一个结局事件(非致命性或致命性中风)以及协变量信息。在参与者中,275863 人有非致命性和致命性中风的数据,54716 人只有非致命性中风的数据,288272 人只有致命性中风的数据。

研究发现,不孕与非致命性中风风

险增加相关(危险比为 1.14)。反复流产(至少 3 次)与非致命性和致命性中风的高风险相关(危险比分别为 1.35 和 1.82)。死产女性患非致命性中风的风险高 31% (1.31),反复死产女性患致命性中风的风险高 26% (1.26)。

研究表明,有反复流产史和胎

儿在出生前或出生期间死亡,可被视为女性特有的中风风险因素,不同中风亚型的风险不同。这些发现有助于改善对此类病史女性的监测和中风预防。

(文乐乐)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1136/bmj-2022-070603>