

诺奖级“神器”再立新功

人工智能揭示精子如何“黏上”卵子

本报讯 前不久,以 AlphaFold 为代表的人工智能技术,帮助 DeepMind 的研究人员摘得今年的诺贝尔化学奖。

在近日发表于《细胞》和 4 月发表于 *eLife* 的两项研究中,AlphaFold 再展神通,在其预测的基础上,两个研究团队都独立鉴定了一个由 3 种蛋白质组成的复合物。该复合物位于精子头部,并能够在受精过程中锁定卵细胞表面。

英国约克大学生物化学家、*eLife* 论文合著者 Gavin Wright 表示,这展示了人工智能解决一些曾长期困扰科学家的问题的潜力,特别是在生殖生物学等领域。因为在这些领域,人体组织实验可能是不道德的,特别是在培养皿中混合人类精子和卵子受到严格监管。在这些情况下,“使用计算建模可能是唯一的方法”。

精子和卵子的微观结合是生命中最重要“相遇”。但这个关键时刻到底发生了什么,仍有许多未解之谜。比如,研究人员一直在努力确定协调精子和卵子黏在一起、融合并共享遗传

物质的分子机制。

研究人员此前发现了许多参与脊椎动物受精的单个蛋白质。2005 年,日本的一个研究小组发现,敲除小鼠中的一个特定基因会导致它们产生看起来健康、有活力,但实际上无法与卵细胞融合的精子。他们将该基因命名为 Izumo1。近 10 年后,另一个研究小组在卵细胞上发现了一种与 Izumo1 结合的蛋白质受体——Juno。

此外,研究人员还发现了其他相关蛋白质。比如,2020 年,一个研究团队发现敲除 Spaca6 基因的小鼠产生的精子与缺乏 Izumo1 小鼠的精子有相同缺陷。

尽管有迹象表明,这两种精子蛋白和卵子受体需要相互作用才能连接,但细节仍不清楚。为此,进行新研究的两个团队分别向 AlphaFold 寻求帮助。

在这项研究中,研究团队利用 AlphaFold-Multimer 预测了精子中一种由 Izumo1、Spaca6 和另一种已知蛋白质 Tmem81 形成的复合物或三聚体。之前的研究认为 Tmem81 与受精

无关。

AlphaFold-Multimer 是 DeepMind 开发的 AlphaFold 项目的一个扩展,旨在预测蛋白质多聚体的三维结构。

在发表于 *eLife* 的研究中,包括 Wright 在内的由瑞典卡罗林斯卡学院结构生物学家 Luca Jovine 领导的团队,分析了小鼠和人类的蛋白质结构,发现上述三聚体可以与 Juno 和卵细胞上的另一种蛋白质 CD9 形成更大的复合物。

而由奥地利分子病理研究所 (IMP) 分子生物学家 Andrea Pauli 领导的团队则更进一步——他们开展了实验,以验证 AlphaFold-Multimer 预测的复合体是否真的存在。结果表明,在斑马鱼和小鼠中敲除 Tmem81 会导致与敲除 Izumo1 或 Spaca6 相同的精子缺陷。这证实了 Tmem81 确实对受精至关重要。

研究人员还发现,在斑马鱼精子样本中添加 Izumo1、Spaca6 或 Tmem81 的抗体后,总能同时提取出这 3 种蛋白质,这证实它们正如 AlphaFold-Multimer

预测的那样形成了三聚体。

AlphaFold-Multimer 还预测了上述三聚体的不同部分负责与卵子的不同受体结合。而这一点,在斑马鱼蛋白质的实验中得到了证实。

Pauli 说,值得注意的是,精子的这种三聚体在脊椎动物进化过程中保持不变,而卵子受体却发生了变化。这可能反映了卵子是如何适应不同环境的——鱼卵通常在体外受精,而哺乳动物的卵子则在体内受精。

有研究人员指出,虽然 Pauli 团队在斑马鱼中发现了这种三聚体,又证明人类的上述 3 种蛋白质可以在试管中相互结合,但两个研究团队都没有直接展示这种复合物是在哺乳动物精子中自然形成的,也没有证明它能与哺乳动物卵子相结合。尽管如此,这些基本的生物学发现有朝一日可能会产生临床意义,比如开发避孕新方法、筛查导致不孕的突变等。

(徐锐)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.09.035>

治疗掌腱膜挛缩症有疗效

本报讯 英国莱斯特大学医院 Joseph Dias 团队比较了胶原酶注射与有限筋膜切除术治疗掌腱膜挛缩症的疗效。相关研究成果近日发表于《新英格兰医学杂志》。

治疗掌腱膜挛缩症的策略包括有限筋膜切除术和胶原酶注射。这些治疗方法的有效性比较有限。

研究团队进行了一项非盲、多中心、实用、两组、随机、对照的非劣效性试验,比较了胶原酶注射和有限筋膜切除术在中度掌腱膜挛缩患者中的效果。

主要结局是治疗后一年患者评估表-手部健康状况 (PEM) 的得分,这是一份用于评估患者报告的手部健康的问

卷。PEM 的得分范围为 0 到 100 分,得分越高,结果越差。预先设定的非劣效性界限为 6 分。

共有 672 人(每组 336 人)被分配接受胶原酶注射或有限筋膜切除术。初步分析包括 599 人:胶原酶组 314 人、有限筋膜切除术组 285 人。胶原酶组 284 名有可用数据的患者一年后的 PEM 平均得分为 17.8,有限筋膜切除术组 250 名有可用数据的患者一年后的平均得分为 11.9。在有可用数据的患者中(胶原酶组 229 名患者和有限筋膜切除术组 197 名患者),两年后 PEM 平均得分的估计差异为 7.2 分。胶原酶组 1.8% 的患者和有限筋膜切除术组 5.1% 的患者出现中度或重度治疗并发症;复发性挛缩导致再次介入的比例分别为 14.6% 和 3.4%。

研究结果表明,就治疗后一年的 PEM 评分而言,胶原酶注射并不劣于有限筋膜切除术。

(柯讯)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312631>

日本研究人员确定诱导快速眼动睡眠的神经环路

据新华社电 人在快速眼动睡眠阶段眼球快速运动,肌肉放松,大脑皮层活跃,常会做梦。

近日,日本研究人员找到了诱导这一睡眠状态的神经环路,并发现如果构成这一神经环路的神经细胞出现异常,就会引发快速眼动睡眠行为障碍,而后者被认为是帕金森病等神经系统疾病的前兆。

人在睡着的时候会在快速眼动睡眠和非快速眼动睡眠两个阶段之间来回切换。如果出现快速眼动睡眠行为障碍,即在快速眼动睡眠中身体出现与梦境相关的运动,如大喊大叫、挥舞手臂等,10 年内患上帕金森病的概率非常高。

日本筑波大学和东京大学等机构的研究团队利用动物实验分别确

定了位于脑干的脑桥和延髓部位诱导快速眼动睡眠的神经细胞,并发现这两种神经细胞互相影响形成环路。

位于延髓的神经细胞与负责眼球快速运动的大脑动眼神经核、负责激活大脑皮层的丘脑中线核、负责生成海马西塔波的内侧隔核形成神经连接,而位于脑桥的诱导快速眼动睡眠的神经细胞则经脊髓形成连接控制骨骼肌的运动神经的环路。

研究人员发现,如果脑桥部位诱导快速眼动睡眠的神经细胞减少就会导致快速眼动睡眠行为障碍等。

这一成果有助于揭示帕金森病的发病机制、开发快速眼动睡眠质量下降的防治方法等。相关论文已发表于《细胞》。

(钱铮)