

为大脑海马区研究搞“基建”

● 本报记者 李晨阳 见习记者 江庆龄

“头脑一热,我就答应了。”这就是邱收与他人生中第一篇学术代表作结缘的时刻。

2019 年底,中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心(以下简称脑智中心)研究员徐春正准备“放大招”:为大脑中大名鼎鼎的海马区绘制一幅三维立体的“交通线路图”。

完成这项工作需要用大量的计算机分析技术,而徐春团队主攻功能研究,要找到这么一个 IT 人才还真不容易。他找了一圈,但多数人不想接这个“烫手山芋”,直到邱收走进了他的办公室。听完徐春对项目的描述后,时年 25 岁、清瘦文静的博士生邱收表示愿意试试。

邱收并没有计算机基础,他起初的计划是先做着,等有更合适的人选时就退出。没想到不久后的一次正式会议上,这项课题所属的上海市级重大专项“小型模式动物全脑神经联接图谱”负责人、脑智中心研究员孙衍刚对他说:“这项工作就由你主导了。”

就这样,邱收从一个人场较晚的“小配角”变成了“男一号”。当初的“头脑一热”,让他最终收获了首篇以第一作者身份发表的《科学》论文。

构建大脑里的“清明上河图”

海马区,可谓最著名的大脑区域之一。科学家很早就发现海马区与记忆功能紧密关联。随着近一个世纪不断深入的研究,科学家还发现海马区参与了多种不同大脑功能,如恐惧记忆、场景认

知、记忆泛化、情绪焦虑和社交记忆等。

海马区中千丝万缕、盘根错节的神经元,是如何完成这样繁杂的任务的?这个答案仿佛藏在一座巨大的迷宫中,让人很难寻找。

徐春团队要做的,就是为海马区建立一幅三维立体的“交通线路图”,让以后的科研工作者按照这份“地图”,知全局、有方向地开展研究工作。

神经元是形态最特殊的细胞之一,乍看像一棵树,细长弯曲如主干的一端叫轴突,分叉细密如树冠的一端叫树突。神经元最大的特点是有方向性:神经信号由树突接收后,再从轴突输出。所谓神经元的“投射”,就是描述轴突把信号输送到哪些地方。

“细长蜿蜒的轴突伸展出去,甚至能覆盖一座大楼这么广泛的位置。”徐春向记者展示他们制作的可视化投射图谱,“就像一群旅客乘坐飞机,一起到达后,很快分散,各奔东西——这就是对投射最直观的展现。你会发现,有些投射没有走直线,而是绕了远路,这可能意味着要完成某个生理功能,需要连接很多脑区。就像现实生活中,我们完成一件事情需要与许多职能部门沟通。”

这幅“交通线路图”不仅是立体的,而且是动态的,就像是藏在脑海中的“清明上河图”,让各种神经细胞的活动展示出不为人知的一面。

“我们发现,有些齿状回细胞跳过了经典的三突触环路,可以直接投射到海马区外的一些区域。这些现象超越了学术界

以往的认知,非常令人振奋。”徐春说。

为研究自学编程,“永远不要限制自己”

毫无疑问,这项研究涉及大量的计算、分析、编程等工作。而主要完成人邱收此前完全没有相关经验。

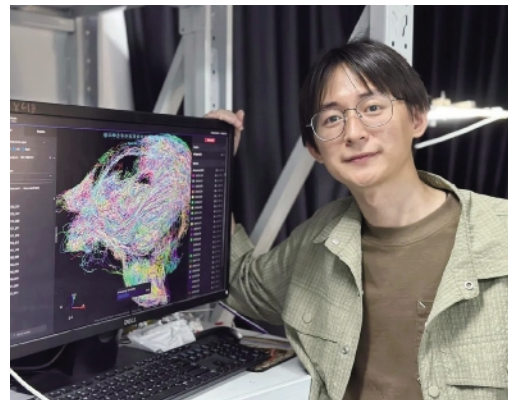
为了自学编程,邱收主动从原有的实验室搬到脑智中心建设的一个公共研究平台——全脑介观神经联接图谱研究平台。这里会聚了一批擅长数据管理分析的专业人士。

邱收在实践中发现,这项研究很可能要用到完全不同于以往的数据分析方法。在这样一个重点项目中,要说服大家采用闻所未闻的新方法,需要他先把各种备选方法都测试一遍,用实际结果说话——这可是巨大的工作量。但在这个过程中,邱收坦言,他会接触到大量可遇不可求的宝贵数据,有机会做出一些非常重要的成果。

“神经科学涉及的研究方法非常广泛,你需要学习做手术、连电路、写代码……直到变成一个多面手。”如今的邱收,俨然是个“点满技能树的斜杠青年”。“这样的经历也提示我,永远不要限制自己。感兴趣的事情,放手去做就好,遇到什么问题就去解决什么问题。”

自豪! 我为领域搞“基建”

投稿过程中,不止一位审稿人建议,可以把这篇论文中全海马区的数据拆成



邱收。

受访者供图

数个亚区的部分,分别投稿。

如果这样操作,或许会有更多顶刊论文发表,但他们还是决定发表一篇最完整、最全面、最能帮助全世界同行的文章。

在这篇论文中,有一个特殊的网址——这是他们利用研究成果搭建的小鼠海马区单神经元的全脑介观投射图谱数据库。打开网页,不需要注册账号,访客就可以直观地看到凝结了科研人员心血的“交通线路图”,并能自由下载所需要的数据。

如果把发表论文当作最重要的产出,这个课题“性价比”不算高,似乎是“为他人作嫁衣裳”。但徐春说:“我们不介意下笨功夫、苦功夫、慢功夫。相反,这是我迄今为止最自豪的工作。”

徐春相信,他们是在为整个海马区研究领域搞“基建”,把地基打好、把桥架好、把指示牌立好,以后无论谁想在这一领域取得一点新突破,都能从中获得便利、得到助力。

“成为科研人员以来,我时常想:自己正在研究的问题有意义吗?至少就这项工作而言,我相信它有着长远的意义。”邱收说。

相关论文信息:<https://doi.org/10.1126/science.adj9198>

研究揭示致癌蛋白的组装与激活机制

本报讯 中国科学院生物物理研究所研究员高璞、高光侠、张立国合作团队揭示了 EBV 致癌蛋白 LMP1 的组装与激活机制,有望助力 LMP1 靶向干预策略的开发。近日,相关论文发表于《细胞》。

EBV 是一种人类疱疹病毒,也是首个报道的人类肿瘤病毒,全球约 95% 的成人经历过 EBV 感染并终生携带 EBV。虽然通常不产生严重症状,但

EBV 感染有一定概率导致多种淋巴瘤和上皮细胞癌。EBV 相关癌症约占全球人类癌症负担的 1.9%,每年导致约 35 万新增癌症病例,对人类生命健康构成了巨大威胁。

LMP1 是 EBV 编码的关键致癌蛋白。尽管目前对 LMP1 介导的下游功能有了较多认识,但 LMP1 如何实现不依赖配体的组装和激活,仍然是困扰相关研究领域近 40 年的难题,也是

LMP1 靶向干预策略成功开发的重要阻碍。

经过大量尝试,研究人员解决了 LMP1 难表达、难纯化的问题,生化分析也提示 LMP1 在溶液中存在不同聚集状态。为辅助结构解析,研究人员进一步开展了系统性 LMP1 抗体筛选,获得了能够稳定结合 LMP1 跨膜区的鼠源单抗。通过抗体辅助策略,研究人员成功解析了 LMP1 两种意想不到的

聚集态结构——轴对称二聚体和纤维状高聚体。

研究人员报道了 LMP1 自组装和组成性激活的分子基础,发现 LMP1 以一种全新且与此前猜测完全不同的机制进行寡聚自组装,并通过巧妙方式高效招募下游因子,从而激活致病信号并维持其活化。

(孟凌霄)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.06.021>