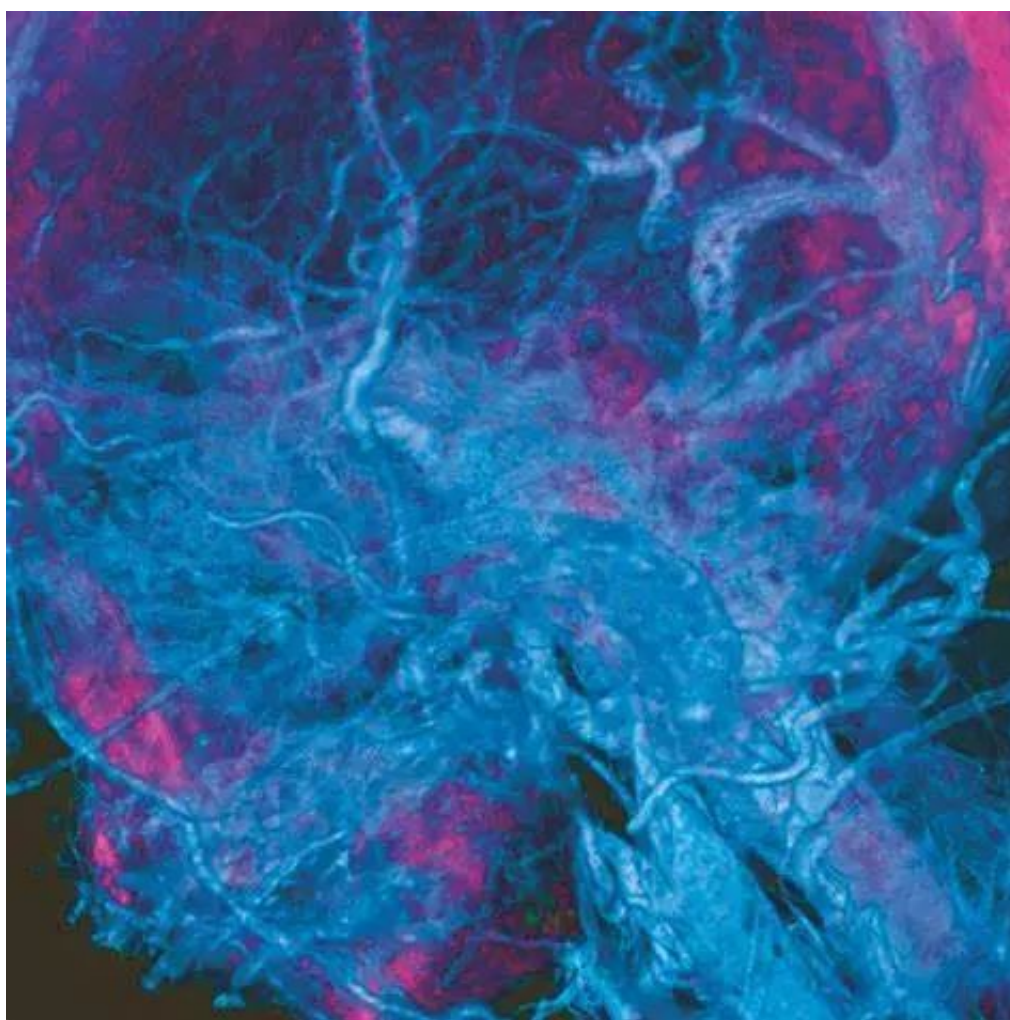

PNAS：耗时8年绘制一张完整的大脑血管系统图

作者：Tang F H F, et al. 来源：brainnews

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/topnews/5078.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

PNAS：耗时8年绘制一张完整的大脑血管系统图。一段短肽能够特异性结合到血脑屏障上，可以依此设计创造出新的成像测试以诊断阿尔茨海默氏病和帕金森氏病。



来源：neurobureau.org

巴西和美国的研究人员开发了一种名为FRW的分子，在小鼠实验中，这种分子被证明能够与大脑中的血管结合，而当注射到血液中时它们不能与其他器官结合。他们利用这项技术绘制出了有史以来首张完整的大脑血管系统图，为创造新的诊断成像策略和治

疗阿尔茨海默氏病和帕金森氏病等疾病的方法铺平了道路。

这项研究得到了圣保罗研究基金会(FAPESP)的支持，由巴西圣保罗大学化学研究所(IQ-USP)教授Ricardo Jos é Giordano 领导，他也是该研究所血管生物学实验室的负责人。研究结果发表在 PNAS 杂志上。

正如 Giordano 解释的那样，开发能够与大脑中的血管结合的药物主要障碍是血脑屏障，这是一种有选择性渗透功能的细胞边界，保护中枢神经系统免受血液中潜在的毒物质影响。然而，该研究表明 FRW 精确地结合血脑屏障中的内皮细胞连接处。

因此，除了生成大脑血管系统的完整图之外，新技术还可以用于检测血脑屏障中的间隙的类型，这种间隙可能是诸如阿尔茨海默氏病和帕金森氏病之类的神经变性疾病的原因之一。

"从理论上讲，如果 FRW 不与脑血管系统结合，可能是屏障受损的迹象，"Giordano说。

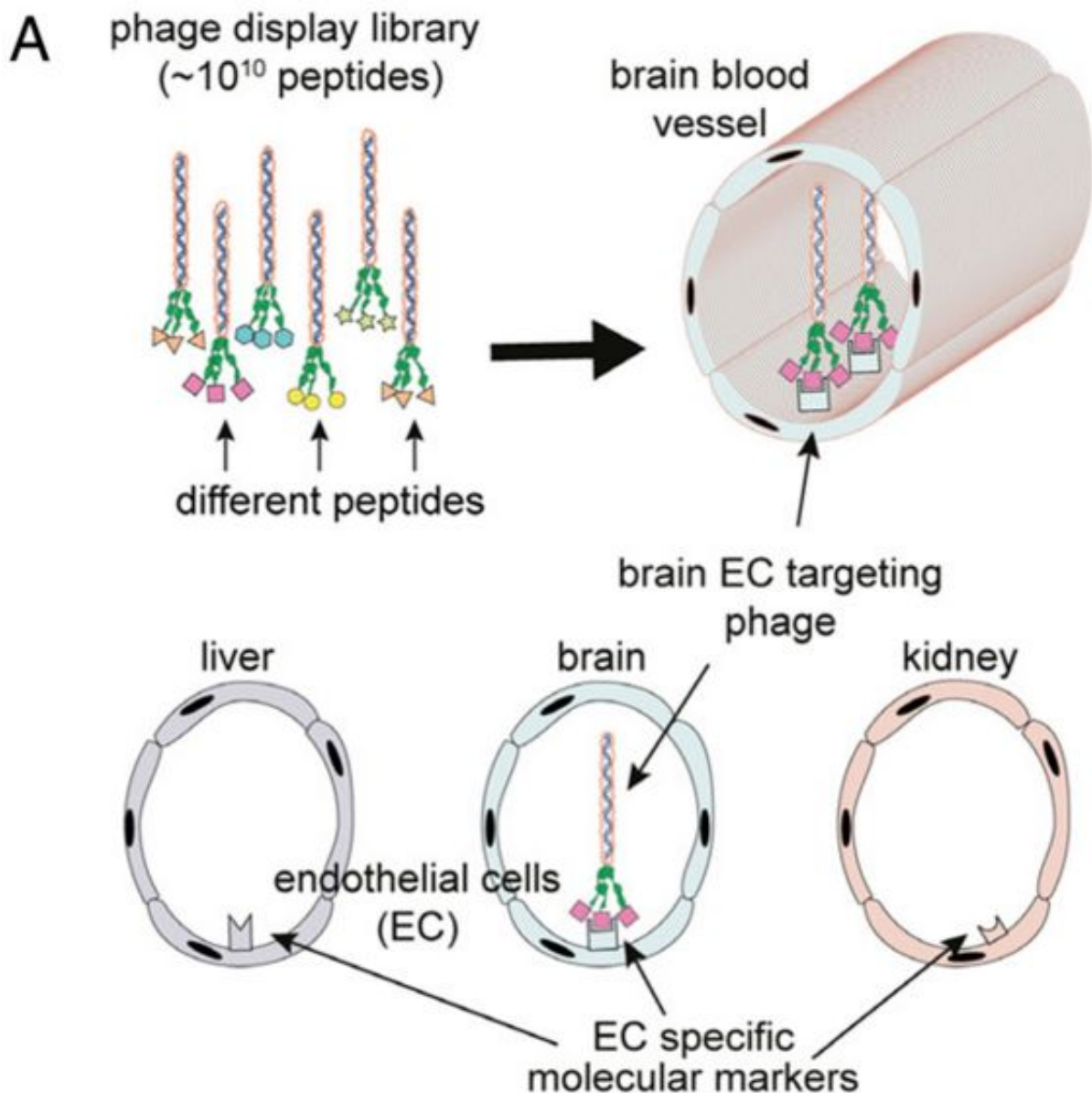


图1：噬菌体展示文库选择针对血管表皮细胞的肽

为了进行这项研究，研究人员使用了噬菌体筛选库，这些噬菌体通常被称为噬菌体病毒，它们可以感染细菌，并常用来传递生物分子，因为它们对其他生物无害。

"文库中的每一个噬菌体都经过基因工程改造，使其表面肽(蛋白质片段)与原始病毒不同。"这种肽带有一种标记物，当它与特定的蛋白质结合时就会被检测到，不管是在脑血管系统、肿瘤、肾脏还是生物体的其他区域，"Giordano 说。

该技术被称为噬菌体展示，其创造者 George P.Smith 和 Gregory P.Winter.Smith 于

1985年首次描述噬菌体展示技术，而获得2018年诺贝尔化学奖。在接下来的十年里，这项技术被 Renata Passqualini 应用于活体动物，Renata Passqualini 是美国 Rutgers大学的一名巴西研究员，也是 PNAS 上这篇文章的作者之一。

由 Giordano 领导的这项研究始于2011年，是圣保罗研究基金会(FAPESP)授予本文第一作者 Fenny Hui Fen Tang 的科学启动奖学金项目一部分。Tang 继续专注于她硕士的研究兴趣，且最近在 IQ-USP 完成博士学位。FAPESP 基金还通过青年研究员赠款和定期研究赠款向 Giordano 提供资金。

为了获得这种分子，研究人员给小鼠注射了包含大约100亿个不同噬菌体的整个文库。经修饰的病毒在血流中循环，尽管大部分被生物体消除，但一些病毒与包括血脑屏障在内的不同器官和组织的血管系统结合。

这些噬菌体从动物的大脑中提取出来，并在细菌中培养，使其繁殖。将经过筛选的下一代噬菌体注射到其它小鼠中以实现富集选择。在三个循环之后，大约3,000个噬菌体与脑中的血管结合。

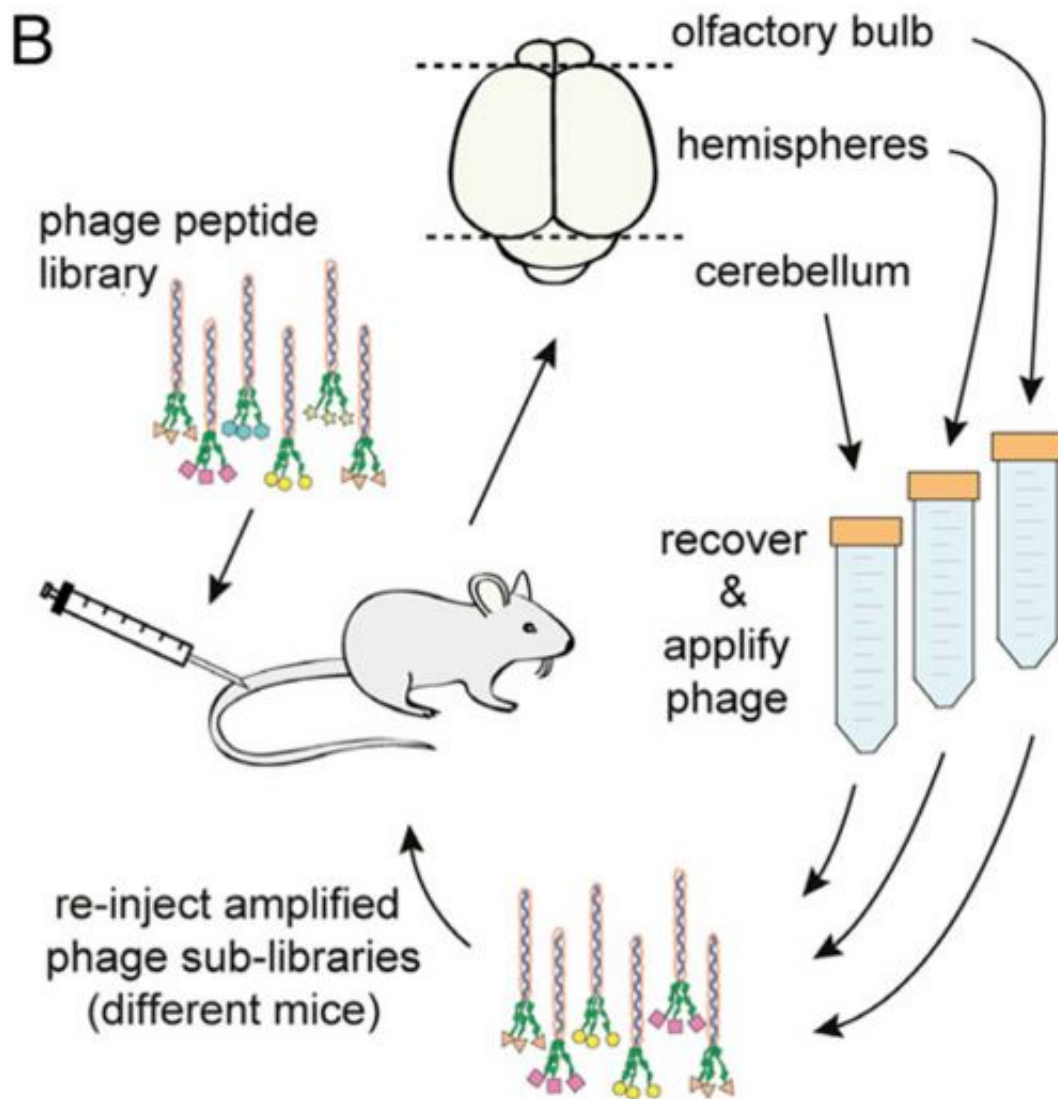


图2：噬菌体体内展示示意图

Giordano 解释说：“选择过程是由与脑血管系统最亲和的肽赢得的，因为它们繁殖最多。”在与血脑屏障结合的3,000多个肽中，有1,021条肽包含三个氨基酸序列：苯丙氨酸、精氨酸和色氨酸(FRW)。

“我们发现这个序列是大脑的全血管标记，因为它能识别所有的脑血管，”Giordano说。“然而，它不与其他组织的血管结合，这些组织也受到屏障的保护，比如结肠和睾丸。”

Giordano 和他的团队惊奇地发现 FRW 并不与视网膜血管结合，而视网膜血管一直被认为是中枢神经系统的延伸。

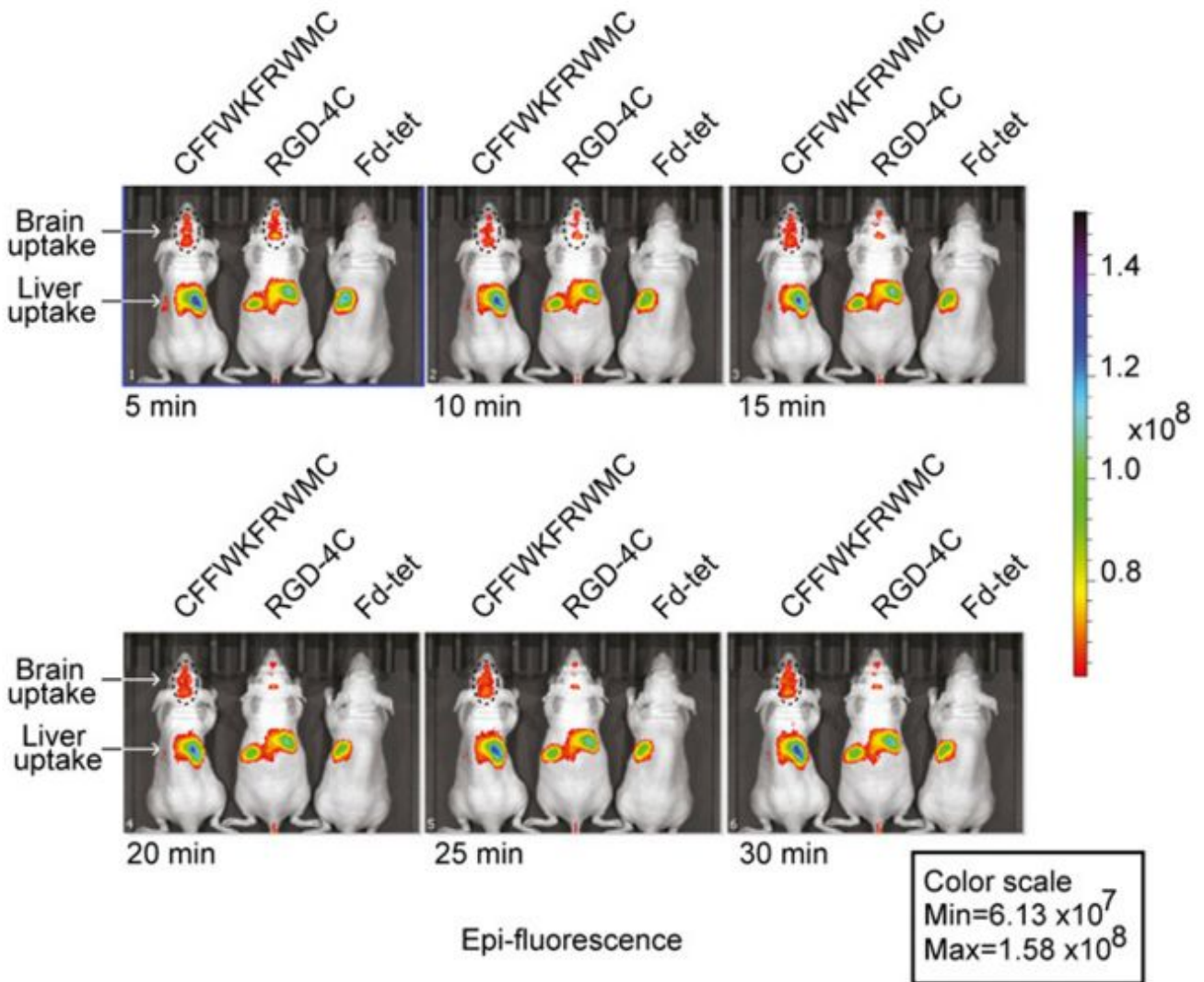


图3：CFFWKFRWMC 肽作为脑区成像的工具，小鼠的NIR成像。在不同的时间点中获得图像并显示肝脏中的NIR荧光积聚(非特异性RES捕获)和脑区域。标记依次为 CFFWKFRWMC-展示噬菌体，结合NIR染料的RGD-4C-噬菌体，阴性对照Fd-tet。

他说：“一般认为保护视网膜血管的屏障与血脑屏障非常相似，甚至完全相同，但我们发现了差异，至少在小鼠身上是如此，这要归功于这种分子。”
这一发现将导致对血视网膜屏障的更多研究。

合成分子

IQ-USP 的研究人员试图利用生物化学技术来鉴定噬菌体所结合的细胞受体，但未获成功，因此他们与圣保罗阿道夫·卢茨研究所(Adolpho Lutz Institute)专门从事透射电镜研究的同事合作。这个小组不仅帮助他们在大脑中看到分子，而且还证明了噬菌体结合到血脑屏障中的内皮细胞连接处。相关的连接被称为“紧密连接”，因为它们防止包括水在内的所有外来物质穿过血脑屏障。

"我们现在需要更详细地研究这个现象，因为这个结构是由几个分子组成的，"Giordano 说。

下一步将是合成肽，并观察在实验室中产生的结果是否与小鼠和噬菌体库的 FRW 结合的方式一致。

研究人员认为，合成的肽也能与大脑中的血管结合，但还没能在体内看到这一点。

另一个未来的方向将是探索不含 FRW 的其它肽，并选择保留在特定脑区(例如小脑、嗅球和半球)中的那些肽，从而允许将来进行更具体的诊断测试。

参考文献：

Tang F H F, Staquicini F I, Teixeira A A R, et al. A ligand motif enables differential vascular targeting of endothelial junctions between brain and retina[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2019, 116(6): 2300-2305.

作者信息

编译：Ben(brainnews创作团队成员)

校审/排版：Simon(brainnews编辑部)

更多 科研头条 请访问 <https://www.iikx.com/news/topnews/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发