神经稳态可塑性的启动机制是这样的

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/15243.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！

神经稳态可塑性的启动机制是这样的。在神经系统中，有一种内在机制维持其正常功能，科学家将其称为稳态可塑性。进一步可解释为，当神经元的兴奋性处于持续改变状态时，神经元会主动启动程序化的分子和细胞反应，对突触功能进行调节以对抗神经活性的持续性改变，从而使得突触传递和神经兴奋性维持在相对稳定的水平，维持正常的神经功能。

然而，神经系统的稳态可塑性这一机制到底是如何启动的，至今仍是谜。

8月17日，中科院上海药物研究所研究员周子凯团队与加拿大多伦多大学/多伦多儿童医院教授Zhengping Jia团队合作在Cell Reports上报道了驱动神经稳态可塑性的神经营养因子NGPF2及其相关分子机制，也就是一种神经稳态可塑性的启动机制。而NGPF2是首个报道的由神经失活诱导表达的神经营养因子，提示NGPF2动态调节的异常很可能与神经网络的兴奋-
抑制失衡及神经退行性疾病的进展相关。

与自闭症等疾病密切相关

可塑性是指神经系统因内在或外在因素影响转变为另一个构造态或功能态。它是大脑认知功能的基础，人类正常的学习、记忆和认知等都是大脑可塑性的体现。对于神经系统来说，维持自身稳态性和可塑性至关重要。已有研究表明，神经系统的稳态可塑性参与调控多种重要的生理过程，如视、听觉皮层发育；稳态可塑性也受到睡眠/觉醒周期等生理过程的调控等。

以动物生长过程的一个短暂的睁眼期为例，周子凯向《中国科学报》介绍，这段时间眼睛突然接收大量的光线刺激，视觉皮层的主要神经元的突触传递会发生相应的适应性调节，如突触后微小电流的幅度下降和频率的骤升。这一过程对大脑视觉皮层正常发育十分关键。

然而，稳态可塑性有时也会失常，使精神、记忆或认知出现异常。

多种造成神经精神疾病的遗传或环境因素都可导致其异常。周子凯表示，大脑中神经环路的兴奋-抑制失衡被普遍认为是造成儿童孤独症表型的重要机制，许多明确的孤独症关联遗传异常都与孤独症伴发的癫痫高度相关。近期研究表明，神经稳态可塑性异常可能驱动阿尔兹海默症的早期病程，且与抑郁症、精神分裂症等神经精神疾病密切相关。

除此之外，研究还发现，神经稳态可塑性可能是精神药物的重要药理学机制。氯胺酮和锂盐是两种典型的精神药物，用于快速抗抑郁的氯胺酮可以诱导突触放大，而用于控制躁狂的心境稳定剂锂盐则诱导突触缩小。

围绕突触缩放范式探究启动机制

神经稳态可塑性的作用非常显著，但促使神经元主动起始调节的分子机制研究迟迟未取得重要进展。

在稳态可塑性研究中，突触缩放是最常用的实验模型。所谓突触缩放，是指在神经活性水平全局性的持续性降低或升高的条件下，神经元之间相互连接的特化结构，即突触，会分别发生代偿性的功能增强或抑制，以对抗这一持续性的变化，以维持原先的突触传递水平。周子凯合作团队也采用这一范式。

在研究中，研究人员首先使用河豚毒素阻断体外培养的原代皮层神经元的动作电位，剥夺神经活性；然后，通过技术改进，纯化了神经元培养基中极其微量的蛋白质，其中含有神经元分泌的驱动突触放大的信号分子。经过分析，得到首个突触放大条件下的神经元蛋白质分泌组。比较发现，分泌组中的促神经突生长因子（NGPF2）急剧且短暂升高。

通过神经电生理记录、谷氨酸能AMPA受体膜定位及树突棘形态学分析发现，内源性和重组表达的NGPF2蛋白都可显著促进突触传递、树突棘成熟等突触放大效应。周子凯说。

在下游的分子机制层面，进一步研究发现，在上述神经失活条件下，NGPF2是由FMRP1调控的蛋白翻译机制快速合成并大量分泌到外周，进而激活受体酪氨酸激酶ALK（渐变性淋巴瘤激酶），引起下游LIMK-cofilin介导的细胞骨架重组，以支撑突触传递的增强及树突棘成熟，最终表现为神经活性剥夺所引起的代偿性突触功能增强，即突触放大。

值得一提的是，目前已有报道的其他神经营养因子的表达合成均与神经活性水平呈正相关。该研究发现的NGPF2是首个报道的由神经失活诱导表达的神经营养因子，提示NGPF2动态调节的异常很可能与神经网络的兴奋-抑制失衡及神经退行性疾病的相关。

后续，我们会围绕以持续性神经失活为主要病理过程的神经系统疾病，研究将重组NGPF2蛋白作为治疗这类疾病的生物技术药物。周子凯说。（来源：中国科学报秦志伟）

相关论文信息：https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109515

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。
作者：周子凯等 来源：《细胞报告》

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发