
科学家揭示cPcdh的规律性表达调节大脑精细结构和功能组织

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/21201.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！

科学家揭示cPcdh的规律性表达调节大脑精细结构和功能组织。

今天你是开心还是忧郁、学习还是睡觉，所有状态和行为的思考执行的背后都是由大脑控制。

作为神经系统的最高指挥中心，大脑神秘而复杂，调控着我们的感知、运动、语言、情感和认知等所有高级神经活动。

它究竟是如何发育组装、又是如何运行发挥控制力的？

哺乳动物大脑发育形成是一个复杂精细的过程，受到严密调控。研究大脑发育形成及其调控机制，不仅对深入理解大脑结构和功能至关重要，也为诊断治疗相关神经疾病提供思路 and 方向。清华大学大学生命科学学院教授时松海告诉《中国科学报》。

经过长期的潜心钻研，时松海团队首次揭示了cPcdh家族成员在大脑神经细胞中的规律性表达，并解析了其在精细结构和功能组织中的决定性作用，为理解复杂大脑在单细胞水平的精准结构和功能组织提供了全新的分子机制。相关研究成果于12月8日在《自然》杂志发表。

错综复杂又如何井然有序

大脑复杂，在于其成员结构庞大，包含着数量巨大、种类繁多的神经细胞，但同时它们非常有秩序，能够精准找到最亲的伴，连接成网，合力支配复杂行为。

发育过程也是复杂的。大脑主要需要经过神经干细胞增殖分化、神经细胞产生、迁移和成熟，以及神经连接形成、修剪等一系列过程，最终形成一个高度组织化的功能性网络。

作为神经科学家，时松海最关心的问题之一是，复杂多样神经细胞是如何实现有序空间排布和精准网络组装的？找到这个答案，或许能更快帮助自闭症、唐氏综合症、情感障碍、精神分裂症等患者找到治愈开关。

已有研究表明，神经细胞的有序排布和精准连接依赖于它们之间的相互识别和作用，且主要由细胞表面分子所介导。其中，在上世纪70年代，科学家发现了一类经典的细胞表面粘附分子，名为钙粘蛋白，被称为细胞间的胶水，它能有效调控细胞间的相互作用。

时松海介绍，在钙粘蛋白家族中，最大的亚类是集簇性原钙粘蛋白(cPCDH)，其主要表达在脊椎动物神经系统中。通过在小脑、视网膜和嗅球等神经组织的研究，人们认识到哺乳动物cPCDH家族通常包括50-60个成员，并串联分布在同一个染色体上，有着非常独特的性质。

一方面，cPCDH家族成员可以通过随机选择和多重组合的表达方式，形成数量巨大的细胞表面分子组合，与大脑神经元的数量几乎同一量级，从而原则上可使每个神经细胞表面都有一个特异的cPCDH分子标签，类似神经细胞身份证，用以区分和识别;另一方面，只有相同cPCDH家族成员之间才能配对实现相互作用，确保精准识别和功能发挥。

cPCDH在大脑神经细胞中的表达模式是怎样的、是否介导神经细胞的精准识别，进而在单细胞水平调控神经细胞空间排布和网络连接，仍不清楚。

发挥决定性作用的规律

在单细胞水平上解析集簇性原钙粘蛋白的表达模式非常难，因为其家族成员犹如多一母多胞，众多且又高度相似。

首先必须要解决认不清的问题，经过多年探索尝试，时松海团队成功建立起了一套在活体单细胞水平上，结合神经细胞发育谱系荧光标记示踪和单细胞基因表达深度测序的方法体系，该方法可定量分析cPcdh家族成员在特定单个神经细胞中的表达。

借助先进的遗传学、全脑三维重构和多通道电生理记录等技术手段，科研人员发现了与过去截然不同的现象。

之前的研究发现cPcdh家族成员的表达是随机组合的。出人意料的是，我们发现，cPcdh家族成员在大脑兴奋性神经细胞中的表达组合并不是随机的，而是具有规律性，它们与神经细胞发育谱系起源以及空间分布位置紧密关联。时松海告诉《中国科学报》。

更为重要的是，这一规律性表达调控了神经细胞的精细空间分布和网络连接。

为了充分了解cPcdh的功能，科研人员开展了一系列实验发现，去除cPcdh后，导致谱系相关兴奋性神经细胞空间水平分布更聚集，神经连接几率更高;过度表达单一cPcdh家族成员，则导致谱系相关兴奋性神经细胞空间水平分布更分散，神经连接几率更低。

这确认了cPcdh在神经细胞的精细空间分布和神经连接形成中的决定性作用。

通力合作探秘脑疾病

这一系列研究首次揭示了cPcdh家族成员在大脑神经细胞中的规律性表达，并决定了神经细胞的精细空间分布和神经连接形成，即大脑的精细结构和功能组织。

这项研究为理解复杂大脑在单细胞水平的精准结构和功能组织提供了全新的分子机制。时松海表示，神经细胞是大脑的基本组成，只有在单细胞水平理解大脑神经细胞的空间分布和神经连接规律，才能真正理解大脑这一极其复杂重要的脑器官的结构本质和工作原理，这也是我国脑计划的一个核心目标，

在时松海看来，新型技术的开发应用对前沿研究极为重要，选择切合研究目的的技术方法也很关键。最初，为解析单个神经细胞，他们投入了大量的时间和精力，结果只能检测到少量的cPcdh家族成员，未能达到实验目的。通过与上海交通大学吴强教授、清华大学史航教授课题组的通力合作下，最终建立起了一套可靠的技术方法，打开了局面。

做研究，需要团队的整体协作，以及跨单位之间的通力合作。科研的过程就是一个不断探索和协同的过程，以求解决重大科学问题。时松海说。

研究仍在继续。时松海说，诸多研究发现cPcdh的表达异常与多种神经系统疾病紧密相关，比如自闭症、唐氏综合症、情感障碍、精神分裂症等。未来系统定量解析cPcdh家族成员在不同脑疾病相关组织中表达模式以及其对功能神经网络组装和运行的影响，将为理解这些脑疾病的致病机理提供新的认知，也为诊断治疗提供新的思路和靶点。(来源：中国科学报 韩扬眉)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41586-022-05495-2>

作者：时松海等 来源：《自然》

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](https://www.iikx.com)转发