
科学家揭示Synaptotagmin-7缺陷促使抑郁样行为和双相波动表型发生的机制

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/34934.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Synaptotagmin-7缺陷促使抑郁样行为和双相波动表型发生的机制。双相情感障碍(bipolar disorder, BD)、精神分裂症、抑郁症等神经精神疾病曾被广泛认为必须要有多个基因的缺陷共同作用才可能导致发病。但是，精神疾病通常表现出较高的遗传率(40~85%)，这一现象直接挑战了多基因起源假说的正确性。生命学院姚骏课题组采用诱导多能干细胞(iPSC)手段，探索具有不同遗传缺陷的散发型双相障碍患者的共性致病机制。在课题组前期的研究中，根据双相障碍与胰岛素代谢异常的共病率高达40%的特点，课题组提出假设，认为双相障碍和代谢障碍可能在一定程度上共享发病机制，只是在不同器官中的作用导致不同的疾病症状。通过将已知的胰岛素代谢障碍相关基因与双相病人iPSC分化神经元中的基因表达水平进行对比，课题组锁定Syt7蛋白功能缺陷可能是导致双相障碍与代谢障碍共病的风险因子。在进一步研究中，课题组阐释了Syt7缺陷通过引发脑内谷氨酸GluN2B-NMDA受体的活性不足导致躁狂样行为发生的机制。然而，Syt7缺陷诱发抑郁样行为以及形成躁狂-抑郁波动表型的机制并不清楚。

近日，iScience杂志发表了清华大学生命学院、清华-IDG/麦戈文脑科学研究院姚骏课题组完成的题为Synaptotagmin-7 (Syt7) 缺失导致的胰岛素低活性促进抑郁样行为及昼夜行为波动的发生(Insulin hypoactivity caused by Synaptotagmin-7 deficits contributes to depression-like behaviors and diurnal behavioral fluctuation) 的研究论文，阐述了Syt7缺陷诱发抑郁样行为发生以及形成躁狂-抑郁波动表型的机制，为完整理解Syt7参与双相障碍发病的机制取得了最关键的一项进展。

在本研究中，作者发现 Syt7 KO 小鼠的胰岛素分泌缺陷可通过脑内胰岛素受体直接诱导小鼠在光照相出现抑郁样行为。课题组在此前曾经报道，海马神经元GluN2B-NMDAR 活性不足是产生躁狂样行为的重要原因。因此，作者比较了GluN2B-NMDAR与胰岛素分泌的生物节律，发现外周胰岛素分泌和大脑海马神经活动呈现相反的昼夜节律。因此，Syt7 缺失导致胰腺与大脑的活动异常出现了节律性、对抗式的循环往复波动，从而引发双相样行为波动。进一步，作者在小鼠海马脑区中进行了转录组测序分析，比较了分别处于躁狂相、抑郁相的Syt7 KO小鼠和使用药物诱导后处于躁狂/抑郁状态的野生型小鼠的基因表达谱，发现由Syt7缺陷诱发和由药物诱导产生的躁狂/抑郁行为具有相似的下游分子通路机制，这些通路的活性在Syt7 KO小鼠的躁狂-抑郁相表现出与行为表型相似的波动（图一）。并且，临床上常与双相障碍共病的几类自身免疫疾病的相关通路都位于胰岛素/GluN2B-NMDAR通路的下游，说明双相障碍与这些自免疾病的共病可能也与Syt7-GluN2B-insulin通路异常相关。最后，作者展示了双相障碍患者iPSC分化的类胰岛器官中存在Syt7 依赖性的胰岛素分泌缺陷。综合以上结果，本研究结果有助于理解 Syt7 KO小鼠中双相样行为表型发生的机制，以及双相障碍与代谢疾病/自免疾病产生共病的机理。

结合本文与课题组之前发表论文 (Nature, 2015; Nat Neurosci, 2018; PNAS, 2020a, 2020b; PLOS Biology, 2021), 这一系列研究完整展示了课题组对双相障碍的研究历程, 提供了单个基因的缺陷导致两个相反表型的产生并且形成节律性波动的一个研究范例。需要指出的是, Syt7作用并不仅限于两条代表性通路的节律性对抗, 小鼠双相样行为表型是由Syt7在下游多个子系统中的作用综合形成。

图1.Syt7缺陷依赖的胰岛素分泌与大脑海马神经元活动节律的周期性对抗导致双相行为波动表型的形成

清华大学生命学院姚骏副教授是本文的通讯作者, 生命学院已出站博士后刘要南是本文的第一作者。为本文工作提供重要帮助的研究者包括: 姚骏实验室已出站博士后沈伟, 以及江苏师范大学卢思瑶实验室、中国科学院北京基因组所米双利实验室和美国索尔克研究所弗雷德·盖奇(Fred Gage)实验室的研究人员。该研究工作得到了清华大学蛋白质化学与组学平台和膜生物学国家重点实验室的技术支持, 以及北京市自然科学基金、国家科学自然基金、清华-北大生命科学联合中心、以及江苏省语言能力协同创新中心开放课题的经费支持。(来源: 清华-IDG/麦戈文脑科学研究院)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2025.112354>

特别声明: 本文转载仅仅是出于传播信息的需要, 并不意味着代表本网站观点或证实其内容的真实性; 如其他媒体、网站或个人从本网站转载使用, 须保留本网站注明的“来源”, 并自负版权等法律责任; 作者如果不希望被转载或者联系转载稿费事宜, 请与我们联系。

作者: 姚骏等 来源: iScience

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