
我国科学家找到阿尔茨海默病认知损伤“开关”

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/39423.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！

我国科学家找到阿尔茨海默病认知损伤“开关”

阿尔茨海默病竟会让星形胶质细胞“黑化”，使它从营养神经元的“守护者”变成加速神经元死亡的“谋杀者”。如果找到控制星形胶质细胞行为的转录因子，就有望让它们“改邪归正”，使病情反转。

可是，人体内的转录因子数以千计，哪个才是关键？上海科学家开发了一项新技术，可一次性筛选上千个转录因子。他们由此绘制出世界首张“星形胶质细胞转录因子功能图谱”，不仅找到了那个能改善阿尔茨海默病小鼠认知损伤的关键“开关”，更为帕金森病、渐冻症等多种脑疾病打开了全新治疗大门。今天凌晨，相关论文发表于国际顶尖学术期刊《科学》。

40万“工作日志”绘出功能图谱

我们的大脑中，除了负责各种脑活动的神经元外，还住着数量庞大的星形胶质细胞，它们默默滋养、支持着神经元的正常运作。但当大脑生病，比如患上阿尔茨海默病、帕金森病时，这些“守护者”也会“黑化”，转而释放毒素，加速神经元死亡。

一直以来，科学家试图找到控制星形胶质细胞行为的关键转录因子。论文通讯作者、中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心研究员周海波介绍，转录因子就像细胞里的“总指挥”，决定着一系列基因的表达或沉默。人体内有超过1000个转录因子，谁才是左右星形胶质细胞的“总司令”？过去，科学家们只能一个个排查，效率极低，且研究多在培养皿中进行，脱离了大脑的真实环境。

经过多年努力，周海波团队与合作者一起，开发了一种名为“iGOF-Perturb-seq”的新技术，可对这1000个转录因子进行一次性排查——他们先给近千个转录因子的“指令包”分别打上独特的“条形码”，再让携带星形胶质细胞特异性启动子的腺相关病毒（AAV）载体充当“智能快递员”，把“指令包”一一精准送达小鼠的星形胶质细胞内。

随后，研究人员利用单细胞测序技术，读取了近40万个星形胶质细胞的转录组“工作日志”，并通过“条形码”把每个细胞的状态和它收到的“指令包”一一对应起来。由此，他们绘制出第一张“星形胶质细胞转录因子功能图谱”。

“这是我做过的工作量最大的研究，附图就有整整30张。”但周海波认为这十分值得，因为有了这张功能图谱，他们就能快速筛选出能抑制星形胶质细胞“黑化”的候选“总指挥”。

揪出关键因子成功防止“黑化”

果然，在“星形胶质细胞转录因子功能图谱”指引下，研究团队将候选分子的范围缩小到39个。在模仿神经炎症进行测试后，他们真的发现了一个最出色的神经元“守护者”——转录因子Ferd3l。

为了检验Ferd3l的真实效果，团队在模拟人类阿尔茨海默病的小鼠上进行了测试——通过静脉注射，将Ferd3l的“指令包”递送到阿尔茨海默病小鼠的大脑星形胶质细胞中。令人振奋的是，过表达Ferd3l的阿尔茨海默病小鼠在新物体识别和Y迷宫测试中，其认知表现竟与健康小鼠相近。

团队在深入分析后发现，Ferd3l不仅让星形胶质细胞本身变得“温和”，还重建了它们与神经元、小胶质细胞等其他脑细胞之间的健康“对话”。周海波感叹：“它就像一个调解员，让原本混乱、充满攻击性的脑内环境，恢复成有序、协作的网络。”

这项研究不仅为治愈阿尔茨海默病找到了一个新方向，更为科学家提供了一个全新的强大平台，为帕金森病、渐冻症等多种脑疾病，寻找更多的潜在治疗靶点。不过，目前该研究仅在小鼠疾病模型中获得初步验证，距离临床应用仍有很长距离。

在周海波看来，这项新技术本身就是一个强大的“平台”，它首次实现在活体大脑中对上千个基因进行高通量筛选，未来可推广到其他脑细胞或脑区，帮助各种神经系统疾病寻找新的治疗靶点。

“目前大部分神经系统疾病缺乏有效药物，核心瓶颈之一就是没有好的靶点。”周海波表示，这项研究恰好提供了一个包含近千个潜在靶点的“武器库”，团队正计划将这一成果拓展到其他疾病模型。

（原标题：上海科学家成功绘制星形胶质细胞转录因子功能图谱
找到阿尔茨海默病认知损伤“开关”）

作者：许琦敏 来源：文汇报

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