亮点

“癫痫”线虫解析突触维持新机制

丁梅

中国科学院遗传与发育生物学研究所, 分子发育生物学国家重点实验室, 北京 100101

E-mail: mding@genetics.ac.cn

收稿日期: 2016-01-25; 接受日期: 2016-01-29; 网络版发表日期: 2016-02-02

突触是神经元与其靶细胞之间形成的执行信号传递功能的特化结构, 由信号输出的突触前膜(通常位于轴突)和信号输入的突触后膜(通常位于树突)组成. 高等动物的突触浸润于复杂的微环境当中并受其影响. 例如, 在中枢神经系统中, 神经胶质细胞, 尤其是星形胶质细胞和小胶质细胞, 可通过释放多种因子以及直接的细胞-细胞接触, 来调控突触的形成和功能. 低等生物秀丽隐杆线虫(*Caenorhabditis elegans*)虽然没有发达的神经胶质细胞体系, 但其神经元及突触所处位置与多种非神经细胞相邻, 暗示着这些非神经细胞可能发挥着类似神经胶质细胞相似的功能. 过去的研究发现, 表皮细胞表达的一些富含免疫球蛋白结构域的蛋白参与了突触的形成^[1]; 表皮细胞也可以通过 TRPM 通道蛋白来调控神经递质的活性^[2]. 在最近一期 *Neuron* 发表的研究成果中, 来自加州大学圣地亚哥分校的 Jin Yishi(金亦石)实验室运用精巧的遗传学工具和显微成像技术分析了一个表皮表达的新型免疫球蛋白 ZIG-10 (zwei immunoglobulin domain protein 10)对突触维持的影响^[3].

与高等动物类似, 线虫不同神经元通过释放不同的神经递质来激活(如乙酰胆碱)或抑制(如 γ -氨基丁酸)靶细胞的活性. 金亦石教授实验室以往的研究发现, 乙酰胆碱受体 ACR-2 (acetylcholine receptor 2) 功能增强的突变体线虫, 其肌肉细胞持续收缩, 产生

类似“癫痫”的表型. 线虫的神经肌肉接头, 即神经元与肌肉细胞之间形成的突触, 与表皮细胞紧密接触, Cherra 和金教授猜测表皮细胞可能通过表达或分泌某些蛋白, 调控突触的形成. 为了探明这类调控因子, 他们开展了特异性的在表皮细胞中降低基因表达的 RNAi 筛选. 其基本的设想是: 降低促进突触形成或维持因子的基因表达, 线虫的“癫痫”状态会减弱; 而降低抑制突触形成或维持因子的基因表达, “癫痫”状态会加剧. 通过筛选, 他们发现, 在表皮细胞中降低 *zig-10* 基因的表达会导致线虫“癫痫”状态加剧, 并伴随着乙酰胆碱而不是 γ -氨基丁酸突触数目的特异性增加. ZIG-10 蛋白在表皮细胞和乙酰胆碱神经元中同时作用来调控突触维持, 这暗示 ZIG-10 可能通过同型(homophilic)互作发挥作用. 有意思的是, 在 γ -氨基丁酸神经元中过表达 *zig-10* 基因会加剧“癫痫”状态, 原因可能是过表达 *zig-10* 降低了 γ -氨基丁酸突触数目, 导致了乙酰胆碱能突触与 γ -氨基丁酸能突触比例的进一步失衡. Cherra 等人利用加强版“癫痫”线虫(*acr-2; zig-10* 双突变体), 进一步开展抑制子筛选来寻找 ZIG-10 的下游作用分子. 他们发现, ZIG-10 可能通过 SRC-2 蛋白激酶和 CED-1 吞噬受体作用于细胞吞噬过程(phagocytosis)来调控突触维持.

ZIG-10 功能的揭示, 彰显了遗传学模式生物秀丽隐杆线虫在揭示发育神经生物学分子调控机制方

引用格式: 丁梅. “癫痫”线虫解析突触维持新机制. 中国科学: 生命科学, 2016, 46: 341–342

Ding M. Dissecting the novel mechanism underlying synapse maintenance using “seizure” worms. *Sci Sin Vitae*, 2016, 46: 341–342. doi: 10.1360/N052016-00078

面的强大作用, 进一步明确了表皮细胞等非神经元细胞在调控神经突触维持的重要地位. 未来的发展重点将是综合利用线虫等低等模式生物的优势和高

等动物神经系统发育独特性, 来深度解析非神经元细胞如何调节和控制神经元及突触发育的分子细胞生物学机制.

参考文献

- 1 Shen K, Fetter R D, Bargmann C I. Synaptic specificity is generated by the synaptic guidepost protein SYG-2 and its receptor, SYG-1. *Cell*, 2004, 116: 869–881
- 2 Stawicki T M, Zhou K, Yochem J, et al. TRPM channels modulate epileptic-like convulsions via systemic ion homeostasis. *Curr Biol*, 2011, 21: 883–888
- 3 Cherra S J 3rd, Jin Y. A Two-immunoglobulin-domain transmembrane protein mediates an epidermal-neuronal interaction to maintain synapse density. *Neuron*, doi: 10.1016/j.neuron.2015.12.024