



刘佳佳研究组揭示神经元树突棘急性结构可塑性的分子机制

突触可塑性是神经元响应神经活性的变化调节其突触传递效能的特性, 被认为是大脑高级功能学习与记忆的细胞基础。中枢神经系统中神经元树突表面被称作树突棘的膜状突起是兴奋性神经递质的主要接收位点。大脑海马区CA1兴奋性神经元的长时程突触增强 (LTP) 是突触可塑性的经典形式, 其主要特征是神经活性依赖的树突棘膨大及位于树突棘突触后膜的谷氨酸神经递质受体AMPA受体数量增加, 这两种变化分别代表了树突棘的结构与功能可塑性。神经信号如何诱导树突棘产生结构可塑性是一个重要而有趣的神经细胞生物学问题。

最近, 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刘佳佳研究组与中国科学院生物物理所李栋研究员、华中科技大学马聪教授、清华大学梁鑫教授及南京大学石云教授课题组合作, 运用超高分辨活细胞成像、分子遗传学、细胞生物学、生物化学、电生理及动物行为学等研究技术, 揭示了海马区兴奋性神经元在结构可塑性急性期树突棘迅速膨大的分子机制及其生理意义。

他们前期的研究显示endophilin A1在海马区CA1的基因敲除导致兴奋性神经元的LTP受损, 小鼠呈现长期记忆缺陷 (Yang et al. Front. Mol. Neurosci. 2018. DOI: 10.3389/fnmoli.2018.00177)。他们的深入研究表明, LTP信号诱导的树突棘迅速膨大依赖于膜蛋白endophilin A1。在LTP诱导期, 神经活动激活位于树突棘突触后膜的离子通道NMDA受体使之开放, 细胞外钙流入和钙调蛋白结合。他们发现被活化的钙/钙调蛋白与endophilin A1结合, 一方面增强其膜结合能力使之定位于树突棘质膜内表面, 另一方面增强endophilin A1与下游效应因子p140Cap的相互作用, 通过招募p140Cap及其效应因子cortactin, 在质膜下方促进微丝分支状聚合而产生推动力, 使树突棘头部迅速膨大。因此, endophilin A1作为钙/钙调蛋白的直接效应分子, 驱动树突棘产生急性结构可塑性。他们进而通过拯救实验发现, endophilin A1的功能突变体不能恢复其基因敲除神经元的LTP和小鼠的学习记忆功能。这些结果证明了树突棘急性结构可塑性在LTP和学习记忆尤其是长期记忆维持中的生理意义。

该项研究成果以题为“Endophilin A1 drives acute structural plasticity of dendritic spines in response to Ca^{2+} /calmodulin”的研究长文形式于2021年5月14日在线发表于Journal of Cell Biology (*J Cell Biol* (2021) 220 (6): e202007172. <https://doi.org/10.1083/jcb.202007172>)。刘佳佳实验室副研究员杨艳蕊和南京大学石云教授实验室博士后陈江为该论文的共同第一作者, 杨艳蕊博士和刘佳佳研究员为该论文共同通讯作者。该研究得到了科技部、国家自然科学基金委和中国科学院战略性先导科技专项B的资助。

