

新闻动态

- ▶ 头条新闻
- ▶ 图片新闻
- ▶ 科研动态
- ▶ 综合新闻
- ▶ 学术报告
- ▶ 通知公告
- ▶ 传媒扫描

首页>新闻动态>科研动态

上海光源用户研究成果揭示一种神经系统突触蛋白组织的新机制

2016/08/31 | 【大 中 小】 【打印】 【关闭】 | 访问次数:

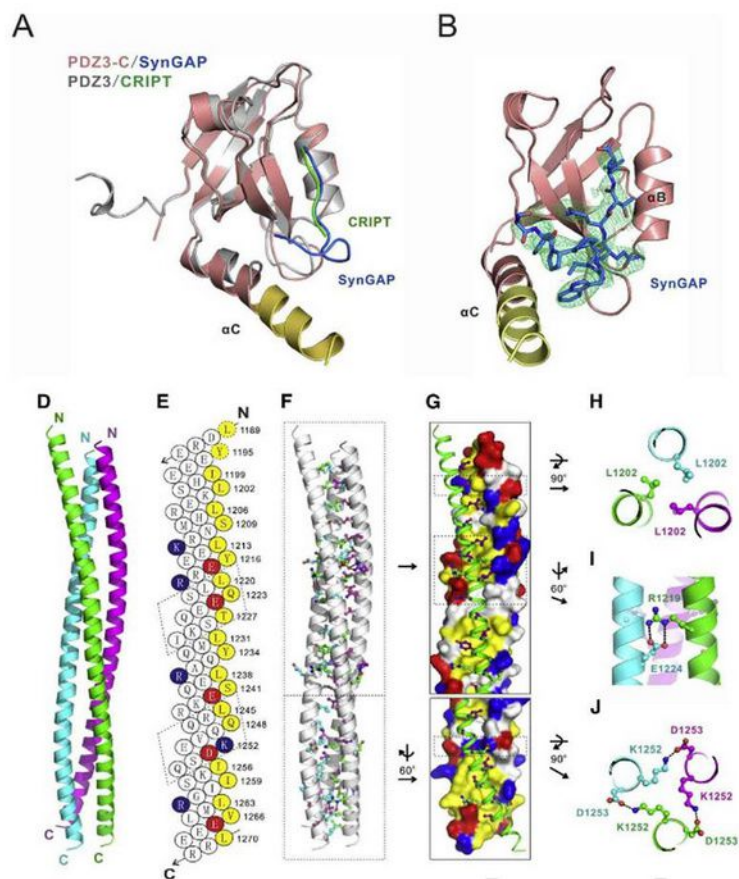
2016年8月26日, 国际权威学术期刊《细胞》(Cell) 在线发表了香港科技大学张明杰院士团队的研究论文“Phase Transition in Postsynaptic Densities Underlies Formation of Synaptic Complexes and Synaptic Plasticity”, 揭示了一种神经系统突触蛋白组织的新机制。

人类的大脑拥有一个庞大的神经网络。突触(synapse)作为这个网络的节点, 是所有神经细胞之间相互连接和通讯的结构及功能单元。位于突触后膜下方, 存在着一个高度致密却又高度动态的蛋白质复合物结构——突触后致密区(postsynaptic density, PSD)——它负责接收由突触前端释放的神经递质, 参与调控突触信号的传递和突触的可塑性。近年来, 遗传学研究表明突触后致密区蛋白的基因突变会导致一系列严重的神经发育性疾病。比如, 突触后致密区的两个主要组成蛋白——PSD-95和SynGAP的突变会导致自闭症、精神分裂症和智力发育障碍等疾病。自从60年前突触后致密区被发现以来, 科学家们就对它进行了大量研究。然而, 突触后致密区如何形成? 其组成蛋白如何特异性地富集在指定的区域? 如何响应大脑活动? 其突变如何导致大脑疾病? 对此, 我们所知甚少。

在此项研究中, 张明杰院士团队利用上海光源生物大分子晶体学线站(BL17U1)解析了PSD-95和SynGAP的复合物晶体结构, 发现PSD-95通过C端延伸的PDZ结构域特异性地识别SynGAP。研究团队还在SynGAP的C端鉴定出一个coiled-coil结构域。通过这个结构域, SynGAP形成同源三聚体, 并能结合多个PSD-95分子。有意思的是, 通过这种多价态的相互作用(multivalent interaction), PSD-95和SynGAP能自发组装成一种蛋白质网络结构。随着浓度的提升, 该结构经由液相-液相的相变过程(liquid-liquid phase separation, LLPS), 在试管中和细胞内均能形成一种致密而动态的“油滴状”无膜包被结构。PSD-95和SynGAP均自发地富集在该“油滴状”结构中, 同时还能与周围水相环境进行快速的分子交换。这一现象暗示着蛋白的相变也许是突触后致密区的形成机制。基于PSD-95/SynGAP复合物结构以及SynGAP三聚体结构设计的一点突变实验进一步确认多价态的相互作用是“油滴状”结构形成的分子基础。海马体神经元的细胞学实验证实, 该类点突变会影响SynGAP在突触后致密区的定位、富集和对神经活动的响应, 并因此改变神经细胞突触的兴奋性, 或可解释自闭症的发病原理。

该研究发现了一种突触蛋白组织的新机制——神经细胞通过一项基本的物理变化“相变”将不同的功能原件组织在特定的位置, 完成特定的功能。这将有助于理解为什么这些突触蛋白上的遗传缺陷会导致一系列严重且常见的中枢神经系统疾病, 为这些疾病治疗方法的研发注入了新的灵感。

原文链接: [http://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674\(16\)30914-X](http://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674(16)30914-X)



图：PSD-95 PDZ3-C/SynGAP PBM复合物晶体结构和SynGAP coiled-coil 三聚体晶体结构

Copyright 2006.11 中国科学院上海应用物理研究所 沪ICP备05005479号
通信地址：上海800-204邮政信箱(201800) 电话：+86-21-59553998
嘉定园区：嘉定区嘉罗公路2019号 (201800) 张江园区：浦东新区张衡路239号 (201204)