



当前位置： 首页 > 新闻 > 科研进展 > 2020年

《自然-神经科学》发表脑智卓越中心关于昼夜节律中枢的研究成果

发布时间：2020-02-17

2020年2月18日,《自然-神经科学》期刊在线发表了题为《小鼠视交叉上核基因表达的时空单细胞分析》的研究论文。该研究由中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心(神经科学研究所)、上海脑科学与类脑研究中心、神经科学国家重点实验室严军研究组完成。该研究通过单细胞测序技术对小鼠昼夜节律中枢——视交叉上核进行了系统性的细胞分型,发现了新的神经元亚型,揭示了这些细胞亚型的基因表达在昼夜节律过程中和光照刺激下的差异,同时在单细胞水平完整重构了各亚型细胞的三维空间分布,为研究哺乳动物昼夜节律的神经机制奠定了重要的基础。

昼夜节律在生物体中广泛存在,对调节人们一天之中的运动、睡眠、代谢等诸多生理过程起着重要的作用。目前认为哺乳动物的昼夜节律是由位于大脑中的视交叉上核(Suprachiasmatic Nucleus, SCN)控制的。SCN能够接收视网膜传递而来的外界光暗信号,自持地产生昼夜节律振荡,并将节律信号传递到全身。在分子水平,昼夜节律是由一系列核心节律基因构成的转录翻译反馈环路(transcription-translation feedback loops, TTFL)所产生。以往的研究表明核心节律基因的表达在SCN的神经元中呈现出同步的振荡,并且处于不同空间位置的细胞有不同的振荡相位。有研究指出,SCN细胞表达多种多样的神经肽段和受体,由它们构成的细胞间通讯网络是SCN细胞节律基因表达同步化的重要基础。以往对SCN的研究仅集中于表达VIP和AVP这两种神经肽段的细胞,但是SCN全面的细胞分型、不同细胞类型在SCN中的空间分布、以及这些细胞类型在昼夜节律中如何发挥作用目前都不清楚。

本研究利用液滴单细胞测序(Drop-seq)、单分子荧光原位杂交(smFISH)和激光显微切割测序(LCM-seq)等技术对不同昼夜时间点取样的小鼠SCN进行分析,通过转录组对SCN进行系统性细胞分型的同时获得了不同细胞类型中基因的节律表达情况,并且重构了这些细胞类型在SCN中的三维空间位置信息。本研究首先发现SCN中包括室管膜细胞、胶质细胞等在内的各种非神经元细胞和神经元一样都存在广泛的节律基因表达,暗示了SCN中的各类细胞都有细胞特异性的节律功能。有趣的是所有非神经元细胞中的核心节律基因振荡相位都明显晚于神经元中的振荡相位。在神经元

中，SCN的神经元相对于非SCN神经元有明显更高的核心基因表达。研究组进一步将SCN中的神经元分为了五种亚型，根据它们表达的基因分别命名为 Avp^+/Nms^+ , Grp^+/Vip^+ , Vip^+/Nms^+ , $Cck^+/C1ql3^+$ 和 $Cck^+/Bdnf^+$ (图A-B)。其中， Avp^+/Nms^+ , Vip^+/Nms^+ 和 $Cck^+/C1ql3^+$ 三种亚型表现出强烈的节律基因表达 (图C)。位于SCN背侧的 Avp^+/Nms^+ 细胞和位于腹侧的 Vip^+/Nms^+ 细胞中节律基因表达的相位要领先于位于SCN前侧的 $Cck^+/C1ql3^+$ 细胞。通过光刺激实验，本研究发现SCN不同神经元亚型对光照反应有明显差别，其中 Grp^+/Vip^+ 细胞对光照的反应最为强烈，而 $Cck^+/C1ql3^+$ 和 $Cck^+/Bdnf^+$ 两类细胞对光反应最弱。这体现了SCN神经元亚型在节律振荡产生与光敏感性上存在功能区分。最后，本研究通过组织透明化成像完整重构了SCN神经元亚型在SCN中的三维空间分布 (图D)，并通过激光显微切割结合RNA测序技术，揭示了SCN内部存在三维空间的基因表达梯度 (图E)，为SCN细胞亚型的划分以及功能上的空间各向异性进一步提供了证据。

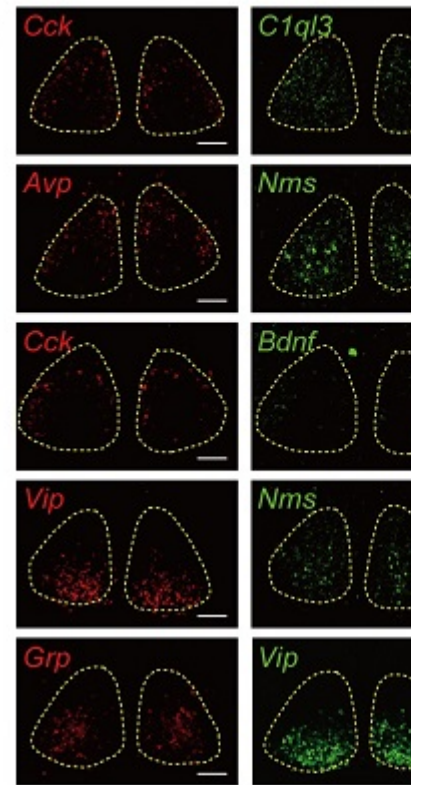
本研究采用先进的单细胞技术，首次对昼夜节律中枢SCN进行了全面的细胞分型、重构和分析，得到的SCN不同细胞类型以及神经元亚型的时空基因表达以及细胞构筑等信息为研究哺乳动物昼夜节律的神经机制提供了重要的线索。本工作可以用F图来总结，寓意SCN作为生物节律核心起搏器，像棱镜一样把光信号转换为节律信号，并且不同的神经元产生不同相位的振荡，折射到中国古老的日晷上的不同时辰。在人类社会，昼夜节律紊乱会导致包括睡眠障碍在内的各种疾病，因此理解昼夜节律现象在神经系统中如何产生、维持以及发挥作用对人类健康具有重要意义。

该项工作在严军研究员的指导下，主要由博士研究生温绍昂和马丹宜共同完成，同时课题组的研究助理赵蒙、吴清勤和范钰奇，博士研究生谢路成和朱传镇，高级工程师王海芳，博士后苟凌峰也做出了重要贡献。本工作得到中科院战略性先导科技专项、上海市科技重大专项、国家自然科学基金委面上项目、国家自然科学基金委和上海市科委青年科学家项目的支持。

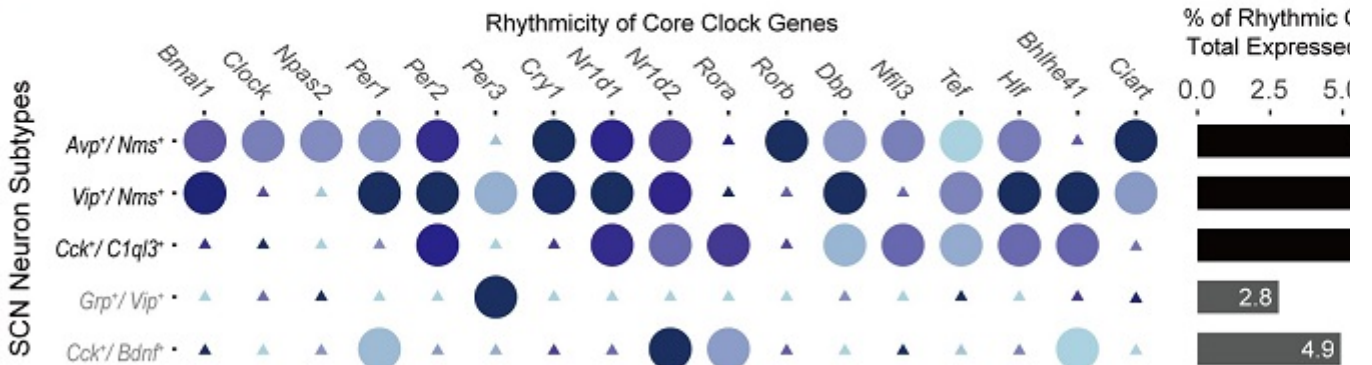
A.



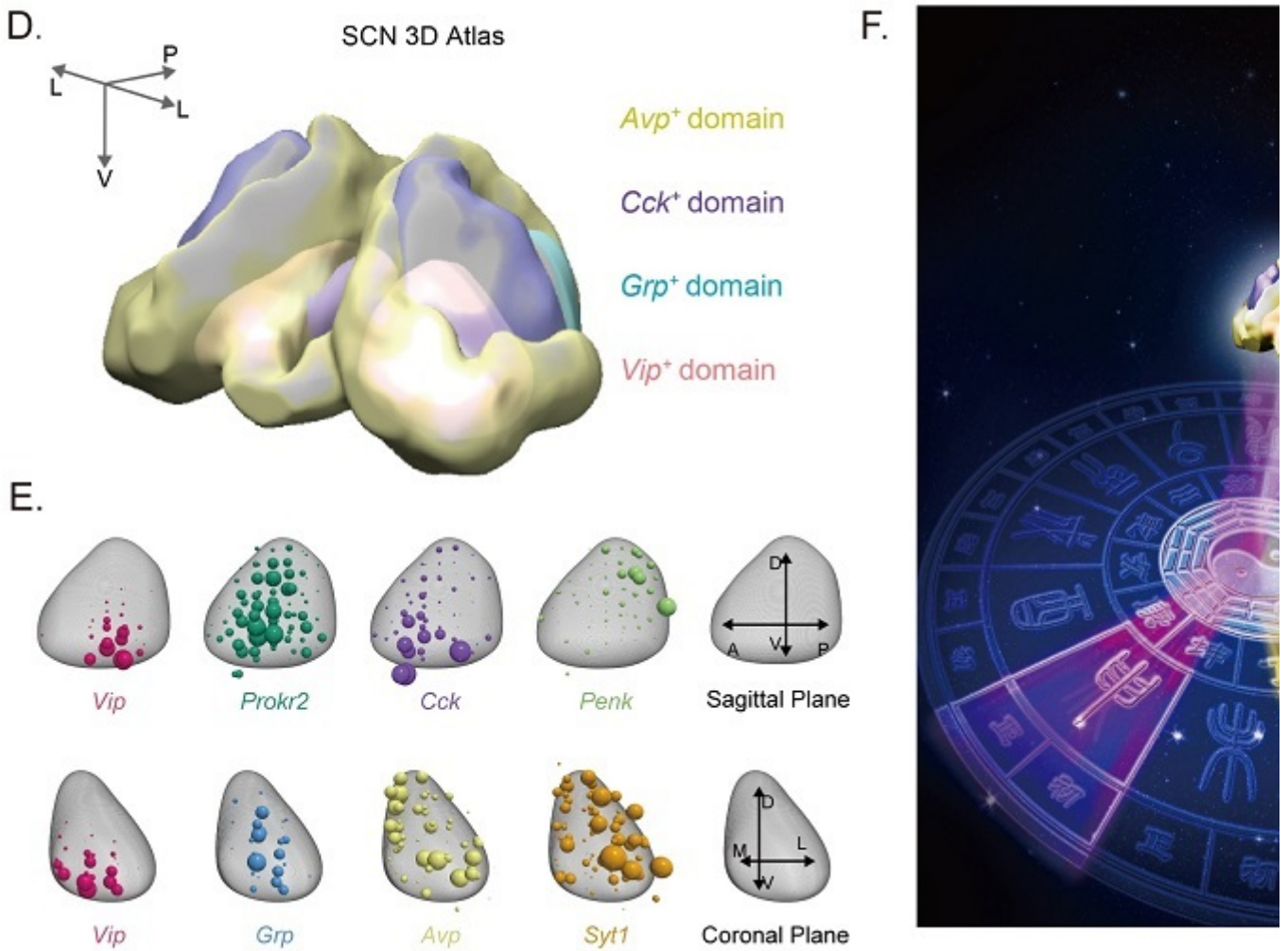
B.



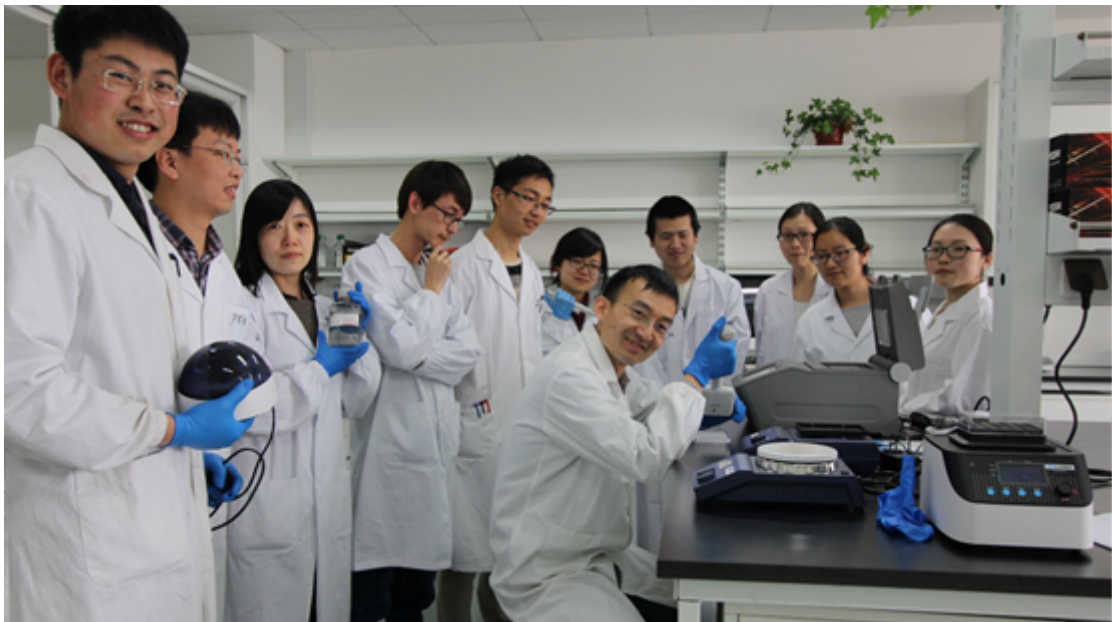
C.



图注 A: 单细胞测序得到的五个SCN神经元亚型。B: smFISH展示SCN神经元亚型的标记基因的共标结果。C: 五个SCN神经元亚型中的节律基因表达。



图注 D：用透明化成像得到的SCN神经元亚型的三维空间分布。E：从LCM-seq获得的SCN中基因的三维空间表达。F：这张图寓意SCN作为生物节律核心起搏器，把光信号转换为节律信号，并产生不同相位的振荡，折射到中国古老的日晷上的不同时辰。





版权所有 © 2006-2020 中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心 (神经科学研究所)

上海市岳阳路320号 邮编: 200031

电话: 86-21-54921723

传真: 86-21-54921735

邮件: query@ion.ac.cn

沪IC备05033115号