



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)

Institute of Neuroscience Chinese Academy of Sciences



当前位置： 首页 > 新闻 > 科研进展

> 2020年

DHA促进大脑神经发育的机制

发布时间：2020-05-19

2020年5月19日,《Cell Reports》期刊在线发表了题为《类视黄醇X受体 α 调节DHA依赖的树突棘发育和功能性突触形成的在体机制》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)、神经科学国家重点实验室于翔研究组完成。该研究结合在体基因操纵(转基因小鼠、病毒注射和胚胎电转等)、药理学、荧光染料微注射、RNA测序、脑片电生理及行为学等实验,发现了大脑内游离DHA通过RXRA依赖的信号通路调节树突棘及功能性突触的发育,解析了DHA促进大脑发育和功能的新机制,给相关疾病的治疗提供了新思路。

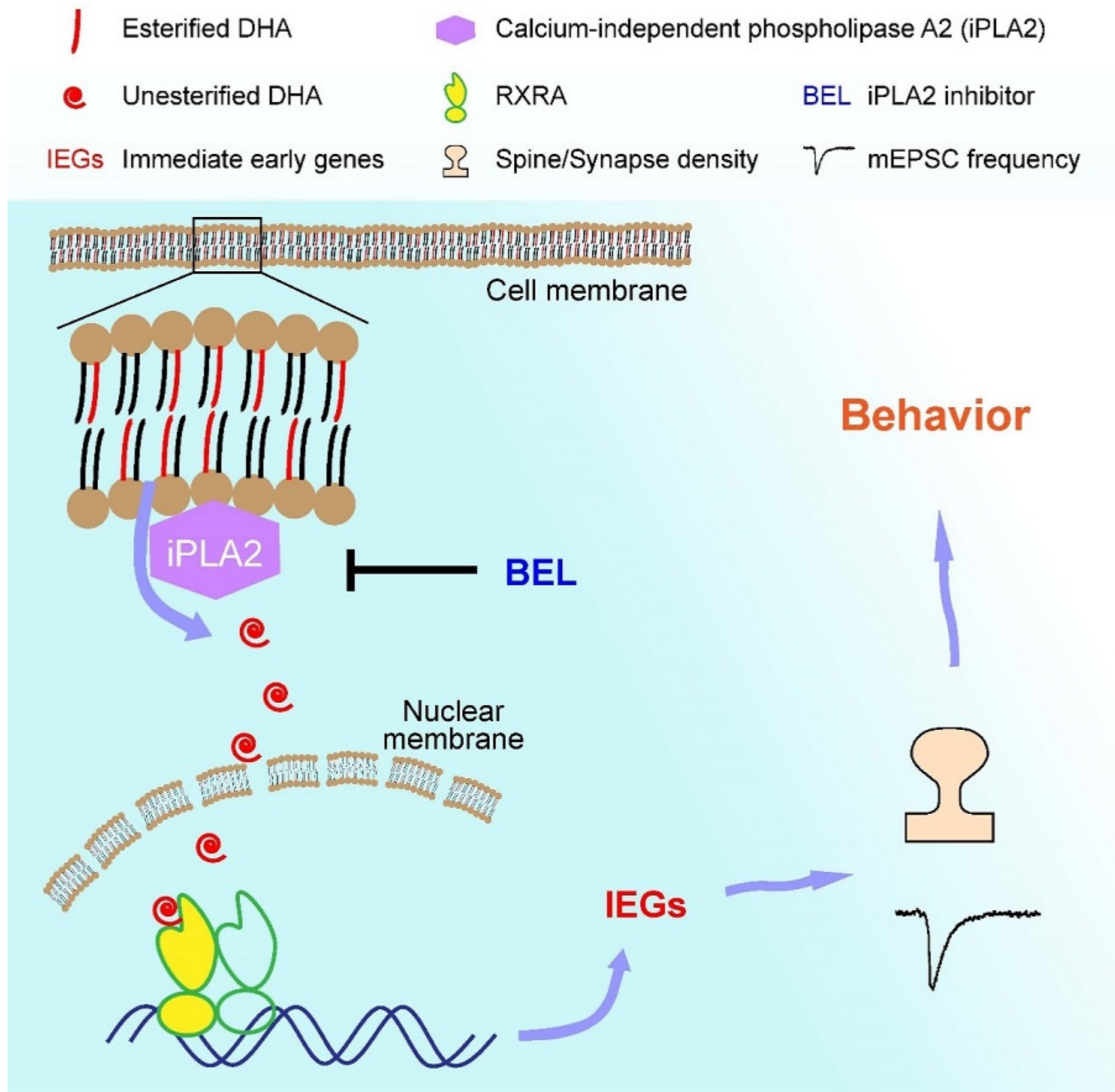
神经环路的形成高度依赖于功能性突触的形成,且该过程受细胞内外信号的协同调控。二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)是神经元质膜的重要组成部分——在大脑皮层灰质区,质膜磷脂30%—40%的脂肪酸为DHA。DHA主要以酯化方式存在于质膜磷脂,但同时也可在磷脂酶的作用下从膜上释放下来,以游离方式或通过其衍生物参与多种信号转导。有研究表明游离DHA是类视黄醇X受体(RXR)的体内受体,但是一直缺乏功能上的关联。

核受体RXRA被报道与认知能力及某些神经疾病的发生发展相关。大量的研究表明,DHA的缺失与多种神经发育障碍以及神经精神疾病相关,而DHA的补充则被认为能够缓解或治疗发育延缓或神经精神疾病,甚至提升正常人群的认知。然而通过饮食补充DHA对突触功能及行为表现的影响需要很长的周期,小鼠需要数周,人类则需要数月;这与在体外培养的神经元中添加未酯化DHA(游离DHA),在数小时到数天内促进突触发育和突触传递的现象,时效相距甚远。因而,进一步探究DHA在体促进大脑发育及功能的机制对理解其调控脑发育的功能至关重要。

根据已知现象,于翔研究组提出体内未酯化DHA可能通过其受体RXRA调节神经突触发育的假说。通过构建特异性在大脑皮层与海马兴奋性神经元中条件性敲除Rxra的Rxra cKO小鼠,发现其椎体神经元的树突棘密度明显降低。他们还进一步通过多种基因操控方法,发现Rxra对树突棘及功能性突触发育的调控是双向的,突触后介导的,细胞自主的,且该功能依赖于其DNA结合结构域(DNA-binding domain)。与RXRA的双向调控一致,未酯化DHA的脑室注射可以显著增加树突棘的密度,特异性抑制DHA的释放则明显减低树突棘的密度;重要的是,在Rxra cKO小鼠脑中注射DHA不能促进树突棘发育。此外,作为重要的突触发育调控因子,即早基因(immediate early genes, IEGs)的表达在Rxra cKO小鼠中减低,而DHA的脑内注射则可以提高即早基因的表达。最后,他们检测了Rxra cKO小鼠的基本行为表现,发现大部分行为正常,但是与社交记忆相关的行为有显著异常。

该研究提供了DHA与RXRA作为配体—受体组合,调控树突棘发育和功能性突触形成的在体证据,解析了DHA促进大脑发育及功能的新机制,为相关脑疾病的治疗提供了新思路。

该项工作在于翔研究员的指导下,主要由博士研究生曹华腾和李敏寅完成,博士后李光英、李舒婧、陆园、文彬丞等也有重要贡献。本项目得到科技部、基金委、中科院和上海市政府的资助。



图注: DHA与RXRA调控突触发育的作用机制示意图。DHA在特异性磷脂酶iPLA2的作用下, 从质膜上释放成为游离DHA; 在细胞核内结合其受体RXRA, 促进即早基因表达; 进而促进树突棘发育及功能性突触形成, 最终促进认知及行为表现



版权所有 © 2006-2021 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