

领域前沿 · 中国



于翔, 中国科学院上海生命科学研究院神经科学研究所研究员。1995年毕业于英国剑桥大学三一学院自然科学(生物化学)专业; 1999年获英国剑桥大学分子生物学专业博士学位; 1999–2005年, 在美国斯坦福大学医学院从事博士后研究。自2005年任中国科学院上海生命科学研究院神经科学研究所研究员、研究组组长、博士生导师。于翔研究组主要研究感觉经验调节大脑皮层神经环路形成与可塑性的分子机制, 发现了cadherin/catenin细胞黏附复合物在介导电活动依赖的神经元树突形态发生过程中起重要作用。于翔研究组近期的工作发现, 相邻树突棘之间对cadherin/catenin复合物的竞争决定了它们在树突棘修剪过程中的不同命运——胜者更加成熟与强壮、败者则被修剪——从而揭示了发育过程中神经环路精确化的新机制和重要规律。于翔研究组的工作还发现, 发育早期丰富环境饲养这一增强多模态自然感觉刺激的行为范式可促进小鼠神经环路的发育。进一步研究发现, 早期感觉刺激可跨模态调节小鼠大脑感觉皮层的兴奋性突触传递, 且催产素这种由下丘脑分泌的神经肽是介导该跨模态可塑性的关键分子。于翔研究员曾获国家杰出青年基金、第七届上海青年科技英才、第十一届中国青年女科学家奖等荣誉。曾在*Cell*、*Nature Neuroscience*等国际学术刊物发表通讯作者论文。现任*Neuropharmacology*、*Scientific Reports*期刊编委和*Frontiers in Cellular Neuroscience*期刊审稿编辑。

竞争机制介导树突棘的协同修剪与成熟

边文杰* 于翔*

(中国科学院上海生命科学研究院神经科学研究所, 神经科学国家重点实验室,
中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心, 上海 200031)

摘要 树突棘是中枢神经系统中绝大多数兴奋性突触的突触后位点。在出生后早期, 脑内树突棘大量形成; 当个体进入青少年期, 脑内树突棘总数逐渐减少, 这一过程被称为树突棘修剪, 并被认为是神经环路精确化的重要过程。在孤独症谱系障碍、精神分裂症等发育性神经系统疾病中被报道存在树突棘修剪的异常。虽然树突棘修剪的现象已被广泛描述, 然而介导该过程的分子机制尚待进一步研究。该研究组近期工作发现, 在小鼠触须所对应的感觉皮层, 树突棘的修剪与成熟是协同发生的, 并且受感觉经验的双向调控。进一步研究发现, 神经电活动可以引起相邻树突棘对cadherin/catenin细胞黏附复合物的竞争, 导致该复合物的重新分布, 并使这两个树突棘的命运产生分化: 得到cadherin/catenin复合物的树突棘变得更加成熟而相邻失去这些分子的树突棘变小或被修剪。这一cadherin/catenin复合物依赖的竞争机制为树突棘的协同成熟与修剪提供了特异性, 对于理解介导神经环路精确化的机制至关重要。

关键词 树突棘修剪; 树突棘成熟; cadherin/catenin复合物; 树突棘间竞争; 神经环路精确化

*通讯作者。Tel: 021-54921803, E-mail: wjbian@ion.ac.cn; Tel: 021-54921827, E-mail: yuxiang@ion.ac.cn

*Corresponding authors. Tel: +86-21-54921803, E-mail: wjbian@ion.ac.cn; Tel: +86-21-54921827, E-mail: yuxiang@ion.ac.cn

网络出版时间: 2015-12-11 15:12:02

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20151211.1512.006.html>

A Competition-based Mechanism for Coordinated Spine Pruning and Maturation

Bian Wenjie*, Yu Xiang*

(Institute of Neuroscience, State Key Laboratory of Neuroscience, CAS Center for Excellence in Brain Science and Intelligence Technology, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

Abstract Dendritic spines are the postsynaptic sites of most excitatory synapses in the central nervous system. In early postnatal life, spines are rapidly formed during the process of spinogenesis. However during the transition through adolescence, a significant amount of spines are actively pruned, a process believed to be critical for neural circuit refinement. Although the phenomenon of spine pruning has been extensively described, and its defects have been implicated in developmental neurological disorders including autism spectrum disorders and schizophrenia, its underlying mechanism remains largely unknown. Our recent study found that in the mouse sensory cortical region receiving tactile inputs from the whiskers, the pruning and maturation of spines were coordinated and bidirectionally regulated by neural activity. We further found the inter-spine competition for cadherin/catenin complexes induced by neural activity mediated the fate differentiation of neighboring spines with the cadherin/catenin-enriched spine becoming more mature at the expense of its neighbor. This cadherin/catenin-dependent and competition-based model provides specificity for concurrent spine pruning and maturation, and is critical for our understanding of the molecular control of neural circuit refinement.

Keywords spine pruning; spine maturation; cadherin/catenin complex; inter-spine competition; neural circuit refinement

我们的大脑中由约一千亿(10^{11})个神经元组成,其中每个神经元又与其他神经元形成约一千个被称为“突触”(synapse)的联接节点^[1-3]。通过这些突触,一个神经元可以接受来自其他神经元的输入(兴奋性或抑制性),将其整合、处理,产生自身的输出信息,并通过轴突传递给其他神经元。这一千亿个神经元通过突触彼此相互联接形成精细的神经环路,进而构成一个复杂而庞大的神经网络系统。作为神经元之间相互联接和信息传递的物理基础,突触的总数目和单个突触强度的改变是检测神经环路动态变化的一个直观指标。

大脑中绝大部分的兴奋性突触(>90%)位于神经元的树突上一种被称为“树突棘”(dendritic spine)的棘刺状凸起结构上。这些树突棘最初是由被称为“现代神经科学之父”的十九世纪西班牙神经解剖学家Santiago Ramón y Cajal用手绘的方式记录与描述^[4],被预测为神经元之间的联接节点。这一预测在二十世纪中叶通过电镜、电生理等方法得到了验证^[5-6]。典型的树突棘形态包括一个膨大的“棘头”(spine head)和一个收缩的“棘颈”(spine neck)。我国神经科学先驱张香桐先生曾在上世纪50年代

对树突的生理功能进行了大量开拓性的研究,他最早提出,树突棘的这种独特结构可能具有重要的功能意义,负责了神经元兴奋性的精细调节^[7]。后续大量研究证实,树突棘头部的大小与突触强度正相关,而棘头和棘颈的形态变化对突触可塑性至关重要^[8-12]。

1 大脑可塑性与发育过程中的树突棘修剪

大脑具有很强的可塑性,其结构和功能受外界刺激的影响而发生改变。例如,普通人经过训练,逐渐能够分辨出原来不能分辨的色彩、形状、气味或材质。同样,人也能够通过学习获得一些永久的技能,例如说外语、骑自行车或者弹钢琴。对这些技能的学习往往具有一个“关键期”,过了这个关键期之后,学习的效果往往明显下降,甚至根本无法学会。大脑的这些可塑的特性提示,脑中神经环路的联接状态并非一成不变,而是不断地在来自外界刺激的“调教”下进行修正、重塑。哺乳动物大脑中绝大部分的神经元是维持一生的,其主要的变化是通过神经元之间相互联接的增多与改变^[13-16],即“神经环路布线”(neural circuit wiring)和“神经环路精确

化”(neural circuit refinement)。

树突棘的数目和形状与兴奋性突触联接的多少和强弱有很好的相关性。因此, 树突棘的形态分析可作为检测兴奋性神经环路改变的重要指标。树突棘的数目在出生后早期急速增加, 与早期发育过程中神经元之间大量突触联接的形成相吻合^[17]。有趣的是, 在个体经由青春期逐渐进入成年期的过程中, 树突棘的总数目显著减少, 即已形成的联接被“修剪”, 使整个神经网络的联接更加优化和精确^[17]。这一“树突棘修剪”过程被认为是神经环路精确化的体现, 对大脑的正常功能至关重要。在孤独症谱系障碍、精神分裂症等发育性神经系统疾病中均发现了树突棘修剪的异常以及突触大小和数目的改变, 提示树突棘修剪异常可能是这些疾病的一个重要病理改变^[18]。然而, 关于什么分子机制调控了这一修剪过程, 并在修剪过程中如何决定了树突棘的不同命运——被修剪掉或得以存活——尚有很多未知。

2 感觉经验依赖的协同树突棘修剪与成熟

小鼠的触须是一种非常发达的感觉器官。小鼠的觅食、探索、感知危险以及其他日常活动都有赖于其触须的感觉输入。在小鼠触须所对应的大脑躯体感觉皮层桶状区域(barrel field of the somatosensory cortex, S1BF), 我们的研究发现, 第2/3层锥体神经元基树突的树突棘密度在青少年期出现逐渐下降的趋势, 同时剩余的树突棘形态趋于成熟^[19], 表示该脑区的树突棘修剪与成熟是协同发生的。通过将小鼠长期饲养在有更多同伴、更多感官与运动刺激的丰富环境中, 从而增加其自然感觉、运动以及社会交往等输入^[20-21], 我们发现, 丰富环境饲养对S1BF的树突棘修剪和成熟均产生了加速的作用, 使树突棘的修剪和成熟同时提前完成^[19]。另一方面, 我们通过剪除小鼠触须从而剥夺其触须感觉输入, S1BF的树突棘修剪和成熟也被同时抑制了^[19]。这些结果提示, 发育过程中S1BF的树突棘修剪和树突棘成熟是协同进行的, 并且受到来自触须感觉经验的双向调控。我们进而推测, 树突棘的修剪与成熟是由同一种竞争机制所介导: 相邻的树突棘会竞争胞内的某种分子资源, 获胜的树突棘得以存留下来并走向成熟, 而失败的一方则接受被修剪的惩罚。

3 Cadherin/catenin复合物介导树突棘的命运分化

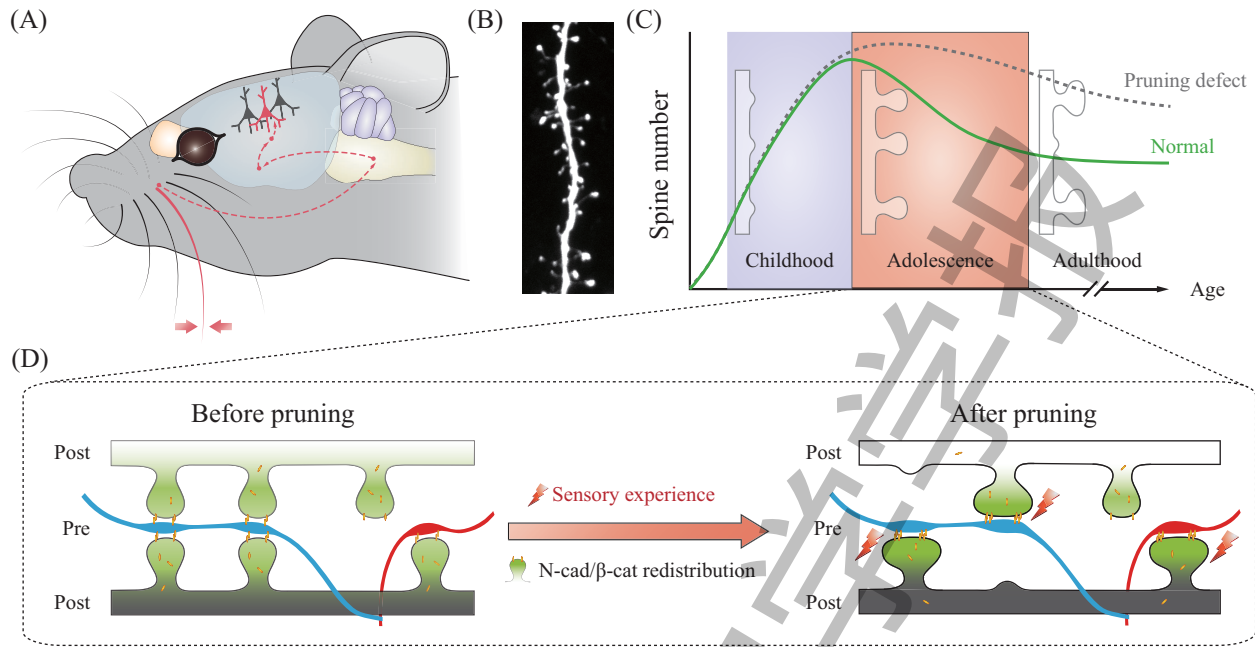
树突棘之间竞争的分子资源到底是什么呢? 基于对多种转基因小鼠树突棘密度随发育进程变化的分析, 我们推测一类突触定位的细胞黏附分子, cadherin/catenin细胞黏附复合物, 是介导这一竞争的关键分子。Cadherin/catenin复合物定位于突触前的递质释放区域与突触后致密带, 由N-cadherin、 β -catenin和 α N-catenin三个主要成员组成。N-cadherin是一类钙离子依赖的嗜同性单次跨膜细胞黏附蛋白, 树突棘上的N-cadherin与轴突末端的N-cadherin通过其胞外段的相互结合促进两者的突触联接。在细胞膜内, N-cadherin的胞内段和 β -catenin、 α N-catenin等蛋白形成复合体, 招募肌动蛋白的聚集, 从而为树突棘的结构提供物理性的支撑^[22]。尤为重要的是, cadherin/catenin复合物能够响应神经电活动发生上膜、内吞等变化^[23-24], 并与谷氨酸递质受体亚基GluA2直接相互作用, 从而将突触前电活动输入的变化和突触后树突棘内细胞骨架和递质受体的变化相互关联^[25]。

我们通过对体外培养的神经元进行活细胞成像, 发现在单个树突棘上局部富集cadherin/catenin复合物可以同时引起被操作树突棘的增大和相邻树突棘的缩小或消失^[19]。通过光遗传学手段激活单个树突棘并与相邻未激活的树突棘进行比较, 发现了类似的树突棘命运分化: 前者增大而后者被修剪。这一过程依赖于两个树突棘之间的物理距离和cadherin/catenin复合物在两个树突棘之间的重新分布, 而不依赖于蛋白合成或降解。进一步说明, 两个树突棘是对现存的cadherin/catenin分子进行竞争, 而不是各自对其进行合成或降解^[19]。

通过结合小鼠基因操作和定点病毒注射, 在体提高小鼠桶状皮层中部分树突棘的突触前cadherin/catenin复合物水平, 我们发现, 在经历了正常修剪之后, 这些树突棘更多的被保留下来, 并且形态更为成熟, 而其邻近相对低黏附的树突棘则更多地被修剪掉^[19]。进一步的实验表明, 感觉经验对于树突棘修剪和成熟的调控也依赖于cadherin/catenin复合物的作用^[19]。

4 基于有限分子资源的竞争机制

在个体经由青春期向成年期转变的过程中, 大



A: 小鼠触须接受到的感觉刺激传入到躯体感觉皮层神经元(虚线为其传导途径); B: 躯体感觉皮层桶状区域第2/3层锥体神经元的树突棘示例; C: 躯体感觉皮层神经元树突棘数目在正常(绿色)和修剪缺陷(灰色)情况下随年龄变化的趋势; D: cadherin/catenin复合物介导树突棘修剪的竞争模型: 由感觉经验所带来的神经电活动增强导致相邻树突棘之间相互竞争胞内的cadherin/catenin复合物, 这一竞争导致后者在树突棘之间的重新分布, 即获得cadherin/catenin复合物较多的树突棘得以存留、成熟, 而失去该复合物的树突棘则被修剪。

A: mice receive sensory stimuli through their whiskers and send the information to neurons in the somatosensory cortex (along pathways marked by the dotted lines); B: an example image showing spines on the basal dendrites of layer 2/3 pyramidal neurons in the barrel field of the mouse somatosensory cortex; C: dynamic changes in spine number in neurons of the somatosensory cortex during normal development or in diseases with pruning defects; D: a competition-based model for cadherin/catenin-mediated spine pruning. The increase of neural activity induced by sensory experience leads to inter-spine competition for intracellular cadherin/catenin complexes, resulting in the redistribution of these complexes in individual spines: the winner spine getting more cadherin/catenin complexes matures, while the loser spine losing the complexes is destabilized and pruned.

图1 Cadherin/catenin复合物介导树突棘的协同修剪与成熟(根据参考文献[19]修改)

Fig.1 Cadherin/catenin complex mediates coordinated spine pruning and maturation (modified from reference [19])

脑的功能趋于成熟, 神经环路的排布也经由树突棘的修剪得到精确化。我们的研究显示, 在这一过程中, 感觉经验带来的神经电活动输入驱使相邻的树突棘竞争有限的cadherin/catenin复合物资源, 导致cadherins和catenins的重新分配, 从接受较少电活动的树突棘转移到更活跃的树突棘中, 从而同时导致后者的成熟和前者的修剪。这一依赖于cadherin/catenin复合物的竞争模型(图1)协同了树突棘的修剪和成熟, 为神经环路精确化的特异性提供了亚细胞层面和分子机制层面的解释。这一基于有限分子资源的竞争机制印证了那条“用之或弃之”的神经科学基本概念, 拓展了我们对于神经环路精确化和大脑可塑性的理解, 并且很可能代表了生物系统传统的一种普遍策略。基于树突棘修剪异常与孤独症、精神分裂症等发育性神经系统疾病的密切关联, 我们的研究结果为解析这些发育性神经系统疾病的发病机理提供了新的视角。

参考文献 (References)

- 1 Azevedo FA, Carvalho LR, Grinberg LT, Farfel JM, Ferretti RE, Leite RE, *et al.* Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. *J Comp Neurol* 2009; 513(5): 532-41.
- 2 Herculano-Houzel S. The remarkable, yet not extraordinary, human brain as a scaled-up primate brain and its associated cost. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109 Suppl 1: 10661-8.
- 3 Herculano-Houzel S. The human brain in numbers: A linearly scaled-up primate brain. *Front Hum Neurosci* 2009; 3: 31.
- 4 Cajal SRy. *Histologie du Systeme Nerveux de l'Homme et des Vertebres*. Paris: Maloine; 1911.
- 5 Gray EG. Axo-somatic and axo-dendritic synapses of the cerebral cortex: An electron microscope study. *J Anat* 1959; 93: 420-33.
- 6 Gray EG. Electron microscopy of synaptic contacts on dendrite spines of the cerebral cortex. *Nature* 1959; 183(4675): 1592-3.
- 7 Chang HT. Cortical neurons with particular reference to the apical dendrites. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1952; 17: 189-202.
- 8 Yuste R. Electrical compartmentalization in dendritic spines. *Annu Rev Neurosci* 2013; 36: 429-49.
- 9 Harris KM, Weinberg RJ. Ultrastructure of synapses in the mammalian brain. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012; 4(5):

- a005587.
- 10 Higley MJ, Sabatini BL. Calcium signaling in dendritic spines. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012; 4(4): a005686.
 - 11 Murakoshi H, Yasuda R. Postsynaptic signaling during plasticity of dendritic spines. *Trends Neurosci* 2012; 35(2): 135-43.
 - 12 Sheng M, Kim E. The postsynaptic organization of synapses. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2011; 3(12): a005678.
 - 13 Huttenlocher PR. Synaptic density in human frontal cortex—developmental changes and effects of aging. *Brain Res* 1979; 163(2): 195-205.
 - 14 Rakic P, Bourgeois JP, Eckenhoff MF, Zecevic N, Goldman-Rakic PS. Concurrent overproduction of synapses in diverse regions of the primate cerebral cortex. *Science* 1986; 232(4747): 232-5.
 - 15 Rakic P, Bourgeois JP, Goldman-Rakic PS. Synaptic development of the cerebral cortex: Implications for learning, memory, and mental illness. *Prog Brain Res* 1994; 102: 227-43.
 - 16 Huttenlocher PR. *Neural plasticity: the effects of environment on the development of the cerebral cortex*. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press, 2002.
 - 17 Bhatt DH, Zhang S, Gan WB. Dendritic spine dynamics. *Annu Rev Physiol* 2009; 71: 261-82.
 - 18 Penzes P, Cahill ME, Jones KA, VanLeeuwen JE, Woolfrey KM. Dendritic spine pathology in neuropsychiatric disorders. *Nat Neurosci* 2011; 14(3): 285-93.
 - 19 Bian WJ, Miao WY, He SJ, Qiu Z, Yu X. Coordinated spine pruning and maturation mediated by inter-spine competition for cadherin/catenin complexes. *Cell* 2015; 162(4): 808-22.
 - 20 Bennett EL, Diamond MC, Krech D, Rosenzweig MR. Chemical and anatomical plasticity brain. *Science* 1964; 146(3644): 610-9.
 - 21 Rosenzweig MR, Bennett EL, Hebert M, Morimoto H. Social grouping cannot account for cerebral effects of enriched environments. *Brain Res* 1978; 153(3): 563-76.
 - 22 Hirano S, Takeichi M. Cadherins in brain morphogenesis and wiring. *Physiol Rev* 2012; 92(2): 597-634.
 - 23 Tai CY, Mysore SP, Chiu C, Schuman EM. Activity-regulated N-cadherin endocytosis. *Neuron* 2007; 54(5): 771-85.
 - 24 Tan ZJ, Peng Y, Song HL, Zheng JJ, Yu X. N-cadherin-dependent neuron-neuron interaction is required for the maintenance of activity-induced dendrite growth. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(21): 9873-8.
 - 25 Saglietti L, Dequidt C, Kamieniarz K, Rousset MC, Valnegri P, Thoumine O, *et al*. Extracellular interactions between GluR2 and N-cadherin in spine regulation. *Neuron* 2007; 54(3): 461-77.