



2015年度浙江大学学术进展

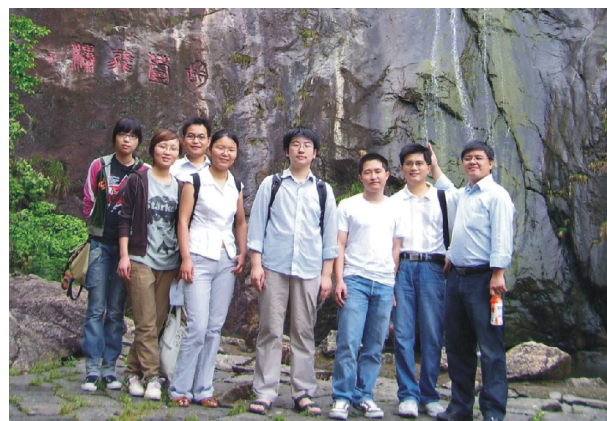
Numb 调节代谢型谷氨酸受体和协调性运动

★★★★★

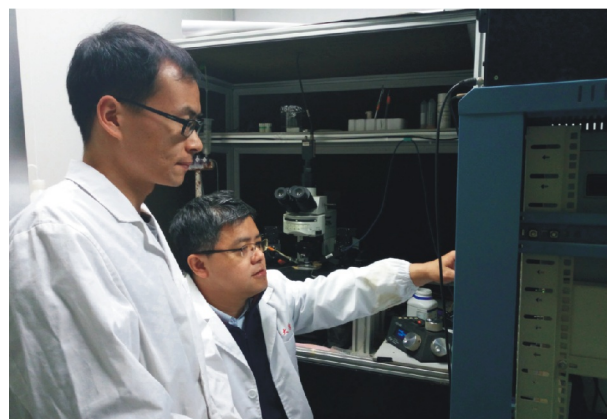
首次发现接头蛋白Numb在成熟神经元的重要作用：调节代谢性谷氨酸受体的突触表达，并影响小脑突触可塑性和协调性运动。有助于进一步理解小脑对运动学习的精细调控机制。

项目负责人：沈颖

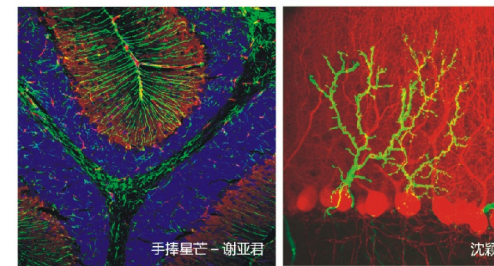
小脑功能是脑科学研究的热点之一。浦肯野细胞是小脑的主要抑制性神经元，可以精细地调节和控制外部神经和肌肉的功能。平行纤维、攀缘纤维和中间神经元到浦肯野细胞的长时程增强或抑制造成突触传递效率改变，并且是运动记忆形成和消退的基础。临床研究还发现小脑可以调节认知和情感：小脑病变伴有情感障碍、焦虑以及语言、学习、音乐和社会交际障碍，如自闭症。许多工作揭示了小脑和浦肯野细胞的工作机制，但是小脑如何精细调节运动和精神行为的还不清楚。



四年之前，我们注意到了可能参与clathrin复合体的蛋白Numb。25年前，加州大学旧金山分校的Lily Jan实验室在果蝇中鉴定了Numb，认为其是决定果蝇前体细胞不对称分裂的命运决定因子。体外研究表明哺乳动物中的Numb主要维持神经干细胞的增殖，但其在成熟神经元中的作用一直不清楚。我们前期发现Numb表达于小脑浦肯野细胞，进一步利用cre-loxp技术条件性敲除Numb，发现了一系列令人兴奋的实验结果：敲除Numb

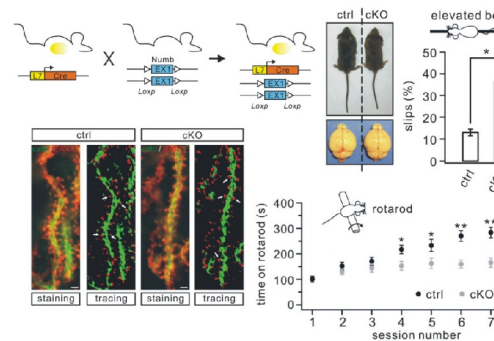


层次分明的小脑皮层结构

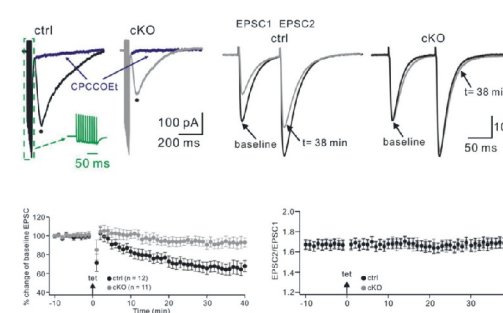


小脑的胶质细胞染色：显示两类胶质细胞形态既有个性，又有共性，像是一双手挥起了星芒。此图获浙江大学医学院最美科研图片二等奖和奥林巴斯全国显微图像大赛大奖。
小脑浦肯野细胞和攀缘纤维染色：红色显示浦肯野细胞的胞体和非常复杂的树突网络；绿色显示逆向注射染料特异性标记攀缘纤维，显示小脑清晰的分层。

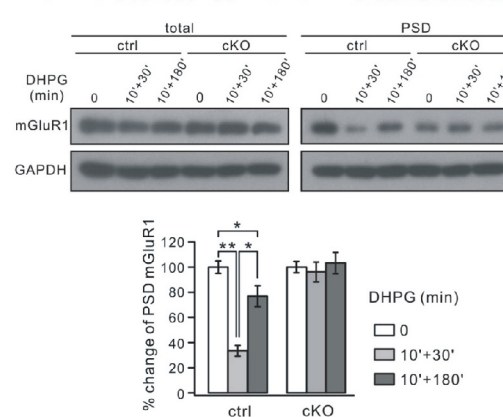
Numb缺失造成小鼠运动学习缺陷



Numb缺失小鼠的mGluR1和突触可塑性变化



Numb缺失影响mGluR1的胞内运输



不影响浦肯野细胞的树突生长和突触数目，提示体外培养实验结果不正确；Numb缺失特异性地下调了突触内代谢性谷氨酸受体mGlu1的表达，对于离子型谷氨酸受体则没有影响；Numb通过干扰mGlu1的内吞和再循环影响mGlu1的表达；条件性敲除Numb造成了小脑浦肯野细胞长时程抑制的缺失和动物协调性运动的异常。本项目的创新点有：①首次揭示Numb在成熟神经元中的功能；②发现Numb差异性地调节膜蛋白转运，提示与clathrin相关联的接头蛋白，如Numb，决定转运何种膜蛋白，而不是clathrin或AP2等复合体中的核心分子；③发现Numb缺失可以造成运动功能受损。

项目成果形成论文后直接投稿到美国科学院院刊(PNAS)。在PNAS发表论文有很高的挑战性，其审稿率和接受率都非常低，尤其针对来自中国的工作。我们的论文能够在五个月内被接受发表，充分说明了工作的高度创新性和重要性。论文评审人和审稿编辑给予高度好评，如“This paper is a remarkably original contribution. This is an interesting, solid and well-written study. I only have minor comments and a request for some clarification. The topic of this manuscript is very interesting, and the results are in high-quality and convincing”。这是我们在小脑领域的第二个重要成果，前一篇小脑长时程增强的论文发表在Journal of Neuroscience，说明了我团队在小脑研究领域的国际声誉。

本项目由医学院基础医学系沈颖教授研究组完成，第一作者是周亮，杨东和王德娟。沈颖和荷兰Erasmus大学的Chris De Zeeuw是共同通讯作者。

本项目有助于进一步理解小脑对运动的精细调控机制。代谢性谷氨酸受体mGlu1异常可能是一些自闭症模型鼠的重要病因，但一直不清内在机制。本项目提示Numb可能通过调节mGlu1参与自闭症。我们将继续深入探讨Numb与重要运动和精神疾病之间的相关性。