



## 我国学者在脑发育疾病机制研究方面取得进展

日期 2023-12-25 来源：医学科学部 作者：孙宇 康开江 朱元婵 【大中小】 【打印】 【关闭】



政务微信

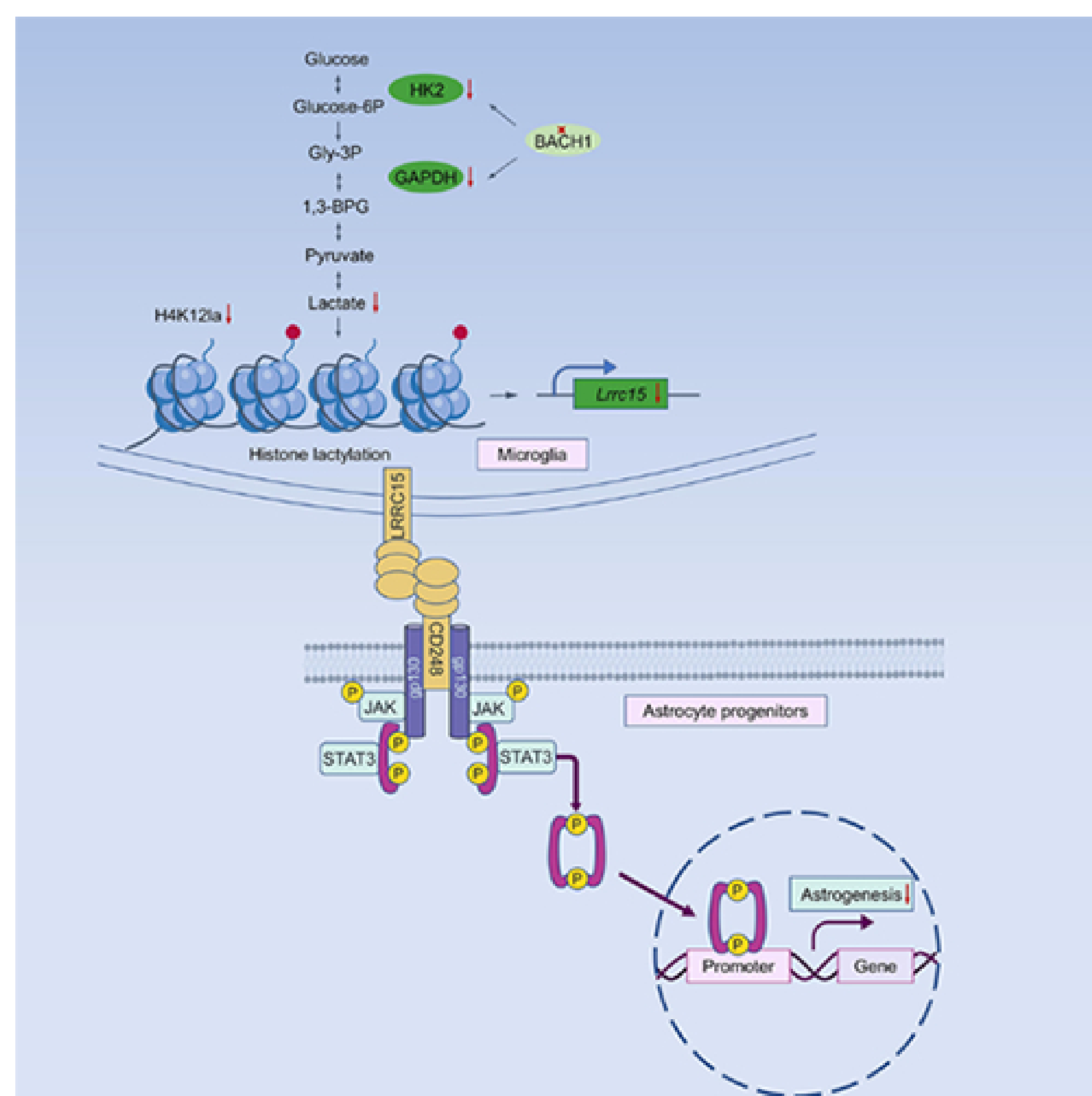


图 *Bach1*改变小胶质细胞代谢进而影响星形胶质质发生

在国家自然科学基金项目（批准号：81825006、32230040）等资助下，中国科学院动物研究所焦建伟教授团队在脑发育疾病机制研究方面取得进展。研究成果以“小鼠脑发育过程中BACH1改变小胶质细胞代谢进而影响星形胶质细胞异常（BACH1 changes microglial metabolism and affects astrogenesis during mouse brain development）”为题，于2023年12月14日在《发育细胞》（*Developmental Cell*）杂志上在线发表。论文链接：<https://doi.org/10.1016/j.devcel.2023.11.018>。

在早期脑发育过程中，需要多个系统协同工作以确保大脑皮层的有序组装，各个系统如何实现精确的自我调节和相互通信是有待解决的重要科学问题。小胶质细胞作为中枢神经系统的固有免疫细胞，为维持稳态及协调其他系统的发育需要经历一系列的重编程。然而，目前尚不清楚小胶质细胞是否在神经发育的不同阶段进行代谢重编程，以满足大脑有序发育的需求。星形胶质细胞是中枢神经系统的另一类重要胶质细胞，起源于神经元和少突胶质细胞的共同神经祖细胞，在神经炎症的情况下小胶质细胞与星形胶质细胞之间的相互交流更为明显。研究表明小胶质细胞发育异常及星形胶质细胞发生紊乱均有可能是焦虑样行为的成因。因此有必要探讨胶质细胞发生与脑疾病的关联性。

研究团队首先发现在脑发育过程中，缺失*Bach1*的小胶质细胞表现出稳态失衡及星形胶质细胞发育紊乱。进一步通过慢病毒与腺相关病毒敲降策略实现体内和体外小胶质细胞源性*Bach1*的特异性缺失，观察到与*Bach1*<sup>CKO-Cx3cr1</sup>鼠类似的表型。在机制方面，通过免疫共沉淀实验发现小胶质细胞源性的*Bach1*限制糖酵解过程中两个关键限速酶*Hk2*和*Gapdh*的转录来减少乳酸的产生。进一步通过RNA-seq聚焦到*Bach1*的潜在下游靶点*Lrrc15*。筛选常见的乳酸化修饰位点（H4K12la, H4K51a和H3K18la）后发现，小胶质细胞*Bach1*缺失引起的乳酸减少导致*Lrrc15*启动子处H4K12la富集减少，从而抑制转录。此外，研究发现LRRC15与星形胶质前体细胞的受体（CD248）之间存在直接的相互作用，进而激活JAK/STAT3通路调控星形胶质细胞发生，并诱导了焦虑样行为，如探索能力受损和社交障碍（图）。

该研究阐明了小胶质细胞代谢重编程的重要调控因子影响星形胶质细胞发生，进而导致脑发育疾病的病理机制。揭示了小胶质细胞-星形胶质细胞的通讯机制，为脑发育相关疾病的诊断和治疗提供了理论支持。

机构概况：概况 职能 领导介绍 机构设置 规章制度 专家咨询 评审程序 资助格局 监督工作

政策法规：国家科学技术相关法律 国家自然科学基金条例 国家自然科学基金规章制度 国家自然科学基金发展规划

项目指南：项目指南

申请资助：申请受理 项目检索与查询 下载中心 代码查询 常见问题解答 科学基金资助体系

共享传播：年度报告 中国科学基金 大数据知识管理服务 优秀成果选编

国际合作：通知公告 管理办法 协议介绍 进程简表

信息公开：信息公开制度 信息公开管理办法 信息公开指南 信息公开工作年度报告 信息公开目录 依申请公开

相关链接 政府 新闻 科管