



阿尔茨海默病的症状是记忆力减退。(图片来源百度图片)

改造蛋白质能长记性?

提高记忆力是我们关注的永恒话题。随着年龄的增长,人们会出现记忆力下降的现象,这是一种自然的生理规律。同时,一些疾病,如阿尔茨海默病,最常见的症状就是记忆力减退。有没有什么办法能让人增强记忆力呢?

近日,发表在《科学进展》杂志上的一篇论文称,神经科学家设计了一种合成蛋白质,能促进老年认知退化人群的记忆功能。他们对LIMK1蛋白质进行了基因修改,并嵌入一个合成肽分子开关,该开关能在免疫抑制药物的作用下被激活,可显著提高实验动物的记忆力。这一发现为阿尔茨海默病和其他神经退行性疾病患者带来了希望,并有望彻底改变神经病学领域。

记忆是如何形成的?合成肽分子开关又是如何发挥作用的?围绕这些问题,记者采访了论文第一作者、意大利圣心天主教大学克里斯蒂安·里波利副教授,以及论文资深作者、意大利圣心天主教大学医学院神经科学系主任克劳迪奥·格拉西教授。

记忆是一个复杂的过程

记忆是一个复杂的过程,涉及位于大脑特定区域(如海马体)连接神经元的突触的改变。这种突触改变的现象叫突触可塑性。格拉西说,

里波利在采访中向记者介绍了记

忆的形成过程:记忆通常被理解为外显记忆。而外显记忆包括关于地点、人和物体的信息。临床证据和对哺乳动物的临床前研究已经确定了参与信号处理和记忆形成的关键大脑区域包括海马体和内侧颞叶的相关区域。

在这些大脑区域的神经回路中,突触通过电信号传递信息。这些传递导致蛋白质修饰、激活或失活以及蛋白质表达的变化,这反过来又引发了突触连接强度的长期变化。这些蛋白质的改变能够让人在某些时刻回忆起相同神经元的激活,从而有助于随着时间的推移保存和恢复记忆。

那么,记忆是如何增强和减弱的?里波利表示,这与LTP有关。

长时程突触可塑性指的是神经元突触对于长时间刺激的应对。LTP就是一种重要的长时程突触可塑性,指在一定刺激条件下,神经元之间的突触效能可被长时间增强。树突棘是神经元间形成突触的主要部位。而LTP就发生在树突棘上。在树突棘上,数百种蛋白质可以在LTP发生期间改变功能。

树突棘增强了神经网络中的信息传输,对学习和记忆过程至关重要。记忆正是通过这种可塑性来调节的。

LIMK1与记忆力密切相关

里波利说,除非受到LTP的影响,

否则树突棘会保持相对稳定的结构。结构的维持依赖于两种蛋白质(丝切蛋白和肌动蛋白)的相反活性。肌动蛋白自然倾向于聚合,而丝切蛋白会切割肌动蛋白聚合体,从而形成一种平衡。

这时,就不得不提到LIMK1蛋白质了。LIMK1蛋白质是一种激酶,一种结合腺苷三磷酸(ATP)并磷酸化其靶标的蛋白质。里波利说,LIMK1蛋白质在决定神经元结构变化,即树突棘的形成方面发挥着至关重要的作用。

LIMK1蛋白质能磷酸化丝切蛋白并抑制它,同时,允许肌动蛋白聚合和扩大树突棘。通过增加树突棘的体积,神经元更容易进行交流。

事实上,在阿尔茨海默病中,树突棘的数量和体积都有所减少。里波利说,此次,研究团队的目标是调节LIMK1蛋白质的活性。用药物控制LIMK1蛋白质意味着能够促进突触可塑性,从而调节记忆。

研究团队设计了LIMK1蛋白质,在其中引入了一个合成肽分子开关,并用雷帕霉素控制该分子开关。里波利表示,LIMK1蛋白质与ATP结合部位靠近该分子开关,如果没有雷帕霉素,合成肽分子开关就会保持关闭。有了雷帕霉素,合成肽分子开关就会被开启,进而重新激活LIMK1蛋白质。

里波利进一步介绍,雷帕霉素是一种以其穿过血脑屏障的能力而闻名的药物,已获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准。研究表明它可以延长寿命、增强认知能力。因此,雷帕霉素可能与研究人员设计的LIMK1蛋白质协同作用,以潜在地减缓或逆转在各种神经和精神疾病的实验模型中观察到的认知障碍。

能否用于人类还需进一步验证

里波利说:工程化的LIMK1蛋白质通过增加海马体的树突棘体积和神经通讯来增强小鼠的记忆力。这种改善对于患有认知缺陷的老年小鼠来说非常显著,它们在对新物体的识别和对物体位置的识别等测试中,表现出了记忆力增强的迹象。

这种方法使研究人员能够在生理和病理条件下操纵突触可塑性过程和记忆。此外,格拉西强调,它为进一步工程化蛋白质的开发铺平了道路,这些蛋白质可能会彻底改变神经病学领域的研究和治疗。

格拉西表示,接下来,他们将在表现出记忆缺陷的神经退行性疾病(例如阿尔茨海默病)的实验模型中验证这种治疗方法的有效性。当然,还需要更多研究,才能确认这种方法是否可以安全有效地应用于人类。

(张佳欣)

(来源:《科技日报》)