

张明杰院士为突触后密集区形成问题提供答案

Minjie Zhang Explain the Formation of Synaptic Complexes



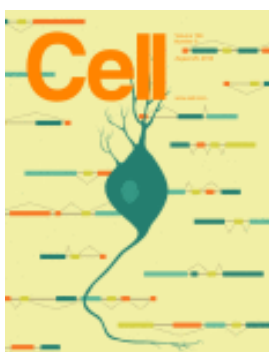
张明杰院士

【Cell 系列】突触后密集区的蛋白 SynGAP 和 PSD-95 突变时已知可引起自闭症，来自香港科技大学的科学家们发现，SynGAP 和 PSD-95 可以在试管和活细胞中形成一种自主组装的网络结构。这种组装体可通过一种叫做相变的现象在活细胞水状细胞质中形成稳定的“油样”液滴。这一研究发现为脑科学领域长期存在的有关突触后密集区形成的问题提供了一个可能的答案。

在此项研究中，张明杰院士团队解析了 PSD-95 和 SynGAP 的复合物晶体结构，发现 PSD-95 通过 C 端延伸的 PDZ 结构域特异性地识别 SynGAP。研究团队还在 SynGAP 的 C 端鉴定出一个 coiled-coil 结构域。通过这个结构域，SynGAP 形成同源三聚体，并能结合多个 PSD-95 分子。有意思的是，通过这种多价态的相互作用（multivalent interaction），PSD-95 和 SynGAP 能自发组装成一种蛋白质网络结构。随着浓度的提升，该结构经由液相-液相的相变过程（liquid-liquid phase separation, LLPS），在试管中和细胞内均能形成一种致密而动态的“油滴状”无膜包被结构。PSD-95 和 SynGAP 均自发地富集在该“油滴状”结构中，同时还能与周围水相环境进行快速的分子交换。这一现象暗示着蛋白的相变也许是突触后致密区的形成机制。基于 PSD-95/SynGAP 复合物结构以及 SynGAP 三聚体结构设计的点突变实验进一步确认多价态的相互作用是“油滴状”结构形成的分子基础。海马体神经元的细胞学实验证实，该类点突变会影响 SynGAP 在突触后致密区的定位、富集和对神经活动的响应，并因此改变神经细胞突触的兴奋性，或可解释自闭症的发病原理。

该研究发现了一种突触蛋白组织的新机制——神经细胞通过一项基本的物理变化‘相变’将不同的功能原件组织在特定的位置，完成特定的功能。这将有助于理解为什么这些突触蛋白上的遗传缺陷会导致一系列严重且常见的中枢神经系统疾病，为这些疾病治疗方法的研发注入了新的灵感。

文章相关信息和摘要



Phase Transition in Postsynaptic Densities Underlies Formation of Synaptic Complexes and Synaptic Plasticity

突触后密集区的相变引起突触复合物的形成和突触可塑性

香港科技大学 张明杰院士

2016年8月25日

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2016.07.008>

Abstract

Postsynaptic densities (PSDs) are membrane semi-enclosed, submicron protein-enriched cellular compartments beneath postsynaptic membranes, which constantly exchange their components with bulk aqueous cytoplasm in synaptic spines. Formation and activity-dependent modulation of PSDs is considered as one of the most basic molecular events governing synaptic plasticity in the nervous system. In this study, we discover that SynGAP, one of the most abundant PSD proteins and a Ras/Rap GTPase activator, forms a homo-trimer and binds to multiple copies of PSD-95. Binding of SynGAP to PSD-95 induces phase separation of the complex, forming highly concentrated liquid-like droplets reminiscent of the PSD. The multivalent nature of the SynGAP/PSD-95 complex is critical for the phase separation to occur and for proper activity-dependent SynGAP dispersions from the PSD. In addition to revealing a dynamic anchoring mechanism of SynGAP at the PSD, our results also suggest a model for phase-transition-mediated formation of PSD.