Science | 线粒体代谢与物种特异性神经元发育

人类大脑皮层神经元的发育时间与其他哺乳动物相比要长的多。这一发育以及成熟过程的延长可能正是人脑功能增强的基础【1】。线粒体代谢过程是否影响到不同物种中皮层神经元的成熟呢？为了揭开这一问题的答案，比利时鲁汶大学 Pierre Vanderhaeghen 在 *Science* 发文题为 ***Mitochondria metabolism sets the species-specific tempo of neuronal development***，通过对人类和小鼠皮层神经元高时间和细胞分辨率下的比较，**发现人类皮层神经元中线粒体发育较慢、代谢活性较低，刺激人类神经元中线粒体代谢可以加速神经元的发育，为理解线粒体代谢与不同物种神经元成熟过程提供了新的见解。**

Science RESEARCH ARTICLES

Cite as: R. Iwata *et al.*, *Science* 10.1126/science.abn4705 (2023).

Mitochondria metabolism sets the species-specific tempo of neuronal development

Ryohei Iwata[1,2,3]†, Pierre Casimir[1,2,3]†, Emir Erkol[1,2], Leïla Boubakar[1,2,3], Mélanie Planque[4,5], Isabel M. Gallego López[1,2], Martyna Ditkowska[1,2], Vaiva Gaspariunaite[1,2], Sofie Beckers[1,2], Daan Remans[1,2], Katlijn Vints[2,6], Anke Vandekeere[4,5], Suresh Poovathingal[1], Matthew Bird[7], Nikky Corthout[1,8], Pieter Vermeersch[9], Sébastien Carpentier[10], Kristofer Davie[1], Massimiliano Mazzone[11,12], Natalia V. Gounko[2,6], Stein Aerts[1,2], Bart Ghesquière[11], Sarah-Maria Fendt[4,5], Pierre Vanderhaeghen[1,2,3]*

研究表明代谢以及线粒体活性是许多系统中细胞命运转变、成熟等驱动因素【2】。为了对线粒体代谢对物种特异的神经元发育速度的影响进行研究，作者们首先分别使用了来自人和小鼠的体外培养的多能干细胞诱导的皮层锥体神经元，该体外培养体系能够概括皮层发生物种特异性特征。神经元的发生并不是同步的，因此想要对神经元成熟过程进行研究，需要对神经元的“年龄”进行检测。为此，作者们**开发了一个 NeuroD1 依赖的新生神经元标记系统**（NeuroD1-dependent Newborn Neuron labeling，**NNN labeling**）。该系统使用它结合了他莫昔芬诱导的 CreERT2，在 NeuroD1 启动子控制下进行表达，并使用 eGFP 或者短截形式的 CD8（tCD8）对新生神经元进行识别和标记（**图 1**）。NNN 标记系统中 NeuroD1 启动子在神经元生成时被短暂打开，他莫昔芬脉冲允许对精确时间内出生的一群神经元进行标记。

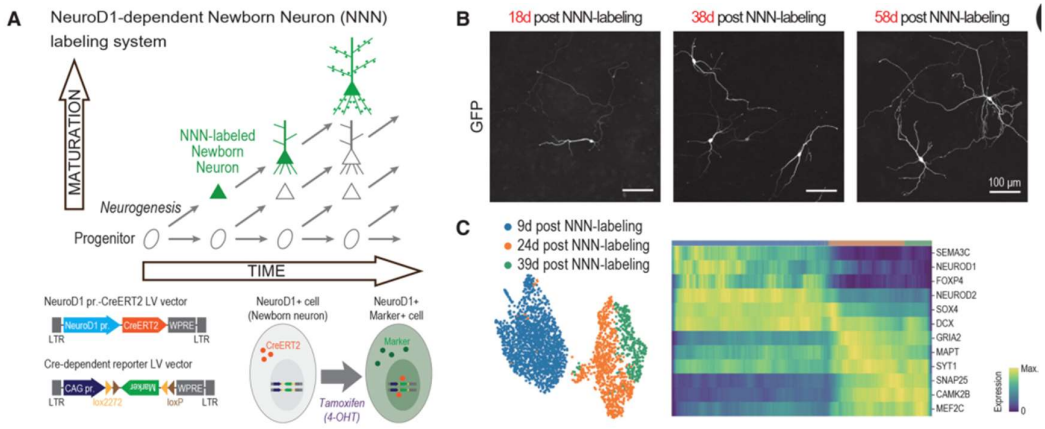


图 1 NeuroD1 依赖的新生神经元标记系统

为了进一步检测新生神经元中线粒体的活性，作者们将线粒体标记 Mito-Em GFP 引

入到 NNN 标记系统中。作者们发现，**与小鼠体外培养的神经元相比，人体外培养神经元线粒体发育的时间线显著延长，延长时间可达几个月**。通过胚胎电转以及异种移植人类神经元的体内时间同样说明了小鼠与人神经元成熟过程中线粒体活性的差异。因此，线粒体形态发育具有物种特异性，且与神经元的成熟高度相关。

为了进一步比较小鼠和人中神经元发育的线粒体功能特性比如氧化磷酸化以及电子传递链功能，作者们使用了 Oxygraphy 方法【3】对小鼠和人神经元的线粒体耗氧率进行了测量。作者们发现，人发育中的神经元中线粒体代谢活性远远低于小鼠的神经元。另外，通过 13C 对代谢产物追踪，人神经元中三羧酸循环代谢物的标记量相对低于小鼠神经元，也说明了先前的观点。

为了深入了解导致该差异的原因，作者们对小鼠以及人神经元单细胞 RNA-seq 数据进行分析，发现人与小鼠神经元中线粒体代谢基因无论是在体内还是体外都具有相似的表达模式，但小鼠中与氧化磷酸化等相关基因表达增加的时间点出现得更早。该结果说明线粒体活性具有物种特异性活性时间框。

最后，作者们希望通过对线粒体活性的药物处理对线粒体活性进行操纵，从而检测线粒体活性增加是否会影响神经元的成熟。作者们发现这些处理会促进神经元分化，显著促提前神经元的成熟速度。另外，作者们通过电生理实验提供了线粒体活性增加神经元成熟的功能性证据。

总的来说，作者们工作证明了线粒体代谢活性参与神经元的成熟，其活性在不同物种中具有不同的活性时间框，提高线粒体代谢活性能够加速神经元的成熟，这一工作为开发神经元发育加速或者减速的工具提供了重要理论依据。

原文链接：

https://www.science.org/doi/epdf/10.1126/science.abn4705