

你是不是真的快乐？ 未来一根探针就能知道

多巴胺是一种重要的神经传导物质，用来帮助细胞传送脉冲，它与帕金森氏症、药物成瘾、精神分裂症、多动症和创伤后压力综合征等多种神经系统疾病密切相关。

为更好地研究多巴胺在生理和病理过程中的作用，研究人员需要拥有一种能够实时、灵敏、特异地监测多巴胺的趁手“兵器”。此前，北京大学生命科学学院李毓龙实验室开发了一系列监测神经递质的荧光探针，其中包括第一代多巴胺探针。

10月22日，李毓龙实验室与美国纽约大学和美国国立卫生研究院合作，在《自然·方法学》杂志在线发表论文，报告了新型红色荧光多巴胺探针和第二代绿色荧光多巴胺探针的开发应用成果。



A 绿色荧光探针让细胞自己发光

多巴胺是大脑中含量最丰富的儿茶酚胺类神经递质，这种脑内分泌物与运动控制、动机、学习、记忆、情绪等生理过程有关，负责传递兴奋及开心的信息，具有调控中枢神经系统的多种生理功能。

20世纪50年代，瑞典科学家阿尔维德·卡尔森确定了多巴胺是脑内信息传递者的角色，让人们认识到一旦人类多巴胺调节系统出现障碍，往往会出现帕金森氏症、精神分裂症、抽动秽语综合征、注意力缺陷多动综合征以及垂体肿瘤的发生等。卡尔森据此研制出治疗这类疾病的药物，并获得了2000年诺贝尔生理学或医学奖。

“科学家如果拥有一种能以高时空分辨率、高特异性和高灵敏度感知多巴胺浓度变化的工具，将有助于研究多巴胺在生理和病理条件下的多种功能，去追踪在活体模式生物中、复杂行为模式下多巴胺信号的动态变化情况。”李毓龙说。

传统的监测方法，主要是通过微透析对脑脊液进行采样并生化监测、通过碳纤维电极进行记录等。这些监测手段各自存在一些局限性，如缺乏足够的时间和空间分辨率，难以精确反映神经递质的真实动态信息；监测特定神经递质的特异性不够高；监测方法对生物的损伤性大等。因此，科学家一直致力于优化已有方法，或者开发新方法，力图弥补短板，取得突破。

自2018年起，李毓龙实验室就开发出可基因编码的荧光探针系列，即GRAB探针系列，其中包括多巴胺探针。李毓龙表示，最重要的一点是，他们的新

方法“能让细胞自己发光”。

此前，许多生物学家已经解决了如何把荧光蛋白“放”到细胞里的难题。只要在细胞中转入编码基因的特定信息序列，细胞自己就会通过“中心法则”，把这个信息序列“翻译”成特定的蛋白质。这个能被可见光激发产生红色或绿色荧光的蛋白质会自动“走”到细胞膜上，还会对多巴胺敏感，也就是结合神经递质后发出荧光信号，从而报告信号位置。

“然后你就可以拍照，或拍个视频，哪个地方亮，哪个地方就有多巴胺释放。”李毓龙向记者介绍，这样就可以通过荧光成像的方法，将原本不可见的神经递质的动态变化，转变成直观、易测的荧光信号，进行实时监测，创造性地克服了已有多巴胺监测手段中时空分辨率低、分子特异性差等诸多问题，而且对细胞几乎不会造成损伤。

他们通过转染、病毒注射等手段，将探针表达在细胞、小鼠脑片或活体的果蝇、斑马鱼、小鼠上，监测到了电刺激小鼠脑片引发的多巴胺释放，并在活体果蝇、斑马鱼和小鼠的大脑中监测到了与嗅觉刺激、视觉刺激、学习记忆、交配行为相关的多巴胺信号变化。

B 升级版探针可以多色“合作”

近两年来，李毓龙团队对研发的第一代探针进行了改造和优化。“就像电脑的芯片，从第一代到第二代，它的运算速度越来越快，多巴胺探针，更新换代后变得更灵敏，而且所带来的非损伤性或者说副作用要更少。”李毓龙说。

第一代多巴胺探针的局限在于，只

有在多巴胺释放较多的时候才能够监测到，监测也需要较长的时间。但如果有了更灵敏的探针，就可以实时地和一些精细的动物行为学上——比如说受奖赏或受惩罚时，抑或是在成瘾或疾病发作时，更精准地监测多巴胺的动态变化。针对新一代多巴胺探针，李毓龙等人在细胞、脑片、果蝇、小鼠中对其表现进行了系统地研究，并通过一系列对照实验，对探针信号的特异性进行了验证。

新一代探针还提供了多样化监测的可能。“探针是由荧光蛋白和神经递质受体二者组合而成的。我们在第一代探针的基础上，对这两部分蛋白交互界面的重要氨基酸依次尝试了不同的种类变化，并逐个监测探针的特性；随后对表现优秀的氨基酸变化形式进行排列组合，以实现‘强强联合’，达到最优化的探针监测效果。”李毓龙说。此外，他们尝试更换不同种类的荧光蛋白，开发出不同荧光颜色的探针。

“在我们的大脑中，有很多很复杂的化学信号，多巴胺只是其中一种。”李毓龙解释说，除了令人愉悦的多巴胺，还有被认为管理着压力感的肾上腺素，或者是调节抑郁情绪的5-羟色胺。

因此，当有一个对“幸福感”敏感的多巴胺红色探针，以及对抑郁情绪或压力感敏感的绿色神经递质探针在一起工作时，人们就可以同时看到不同神经递质之间的关系，从而更好地理解大脑的化学物质如何进行协同变化。

他们开发的新型红色荧光多巴胺探针，可与其他钙离子探针、神经递质探针等绿色荧光探针共同使用，实现多种信号的同时记录。另外他们还优化出具有更高灵敏度及成像信噪比的第二代绿色荧光多巴胺探针。

C 体外实时探测多巴胺不是梦

人们监测大脑内化学物质之前多使用的是化学方法，比如通过试剂监测受体的化学反应；或者通过质谱法，来监测特定大小的分子。“化学试剂本身是有毒的；质谱法要首先让这些分子离子化，活细胞根本无法承受。”李毓龙表示，所以这些监测方法不适合在活体动物中使用。

李毓龙团队运用新一代多巴胺探针，在活体动物自由活动也能记录其深部脑区中多巴胺的动态变化。相比于第一代探针，经过优化得到的第二代绿色荧光探针，荧光更亮，结合神经递质后信号变化更显著。此外，新型红色荧光探针在对多巴胺监测时，从先前的单一绿色荧光拓展到多色荧光。因此，两款新型探针可以更容易与神经科学领域其他重要技术，如钙成像、光遗传学等结合使用。新型探针也为多巴胺受体的相关药物筛选优化提供了新的可能。

李毓龙向记者介绍，目前他们已着手研发更新一代的荧光探针，让红光更红。“因为在活体中，探针就像信号灯或者是导航灯，更红的光穿透力更强，信噪比更高，也更容易监测到。”现在监测这些荧光信号，人们还得给动物体内加一根光纤，才能够监测到多巴胺信息。

想要观测动物大脑里是“怎么想”的，更真实、准确地理解其神经系统怎么工作，需要荧光探针有足够的亮度，甚至在自由活动的动物体外也可直接看到红色的、穿透力足够强的光。“这些理论上是可以实现的。”李毓龙说，而这正是他们努力的方向。

据新华网

树木年轮或是超新星影响地球印迹

美国科罗拉多大学博尔德分校地球学家罗伯特·布拉肯里奇的最新研究表明，在距地球数千光年的地方发生的大规模能量爆炸，可能已经在地球的生物学和地质学中留下了痕迹。相关论文发表在最新出版的《国际天体生物学杂志》上。

研究探讨了超新星的影响。超新星是恒星在演化接近末期时经历的一种爆炸，是已知宇宙中最剧烈的事件之一。这种爆炸亮度极高，过程中爆发的电磁辐射往往可以照亮它所在的整个星系。一次这样的喷发，在短短几个月时间内就能释放出太阳整个生命周期所能释放的能量。

一颗非常近的超新星可能会把人类文

明从地球表面抹去。科罗拉多大学博尔德分校高山与极地研究所高级研究员布拉肯里奇说，即使在更远的地方，这些爆炸仍然可能造成损失——使我们的星球置于危险的辐射中，破坏保护我们的臭氧层。

布拉肯里奇解释说，碳的放射性同位素碳-14，在地球上存量很少。当来自太空的宇宙射线轰击地球大气层时，放射性碳就形成了。通常情况下，碳-14每年会有一个稳定的数量。树木吸收二氧化碳时，其中一些就是放射性碳。

然而，树木吸收的放射性碳量并不

稳定，有时同位素在树木年轮内的浓度会突然出现尖峰，而这与地球环境没有太大关系。许多科学家推测，这些长达数千年的峰值可能是由太阳耀斑或太阳表面巨大的能量喷射造成的。

布拉肯里奇说，科学家已经记录了其他星系中产生大量伽马射线的超新星，这种射线可以触发地球上放射性碳原子的形成。虽然这些同位素本身并不危险，但它们水平的激增可能表明，来自遥远超新星的能量跨越数百至数千光年传播，到达了地球。

为了研究这些可能存在的影

响，布拉肯里奇在树轮记录中搜寻这些遥远的宇宙爆炸的线索。他的发现表明，从理论上讲，距离地球较近的超新星在过去4万年间，至少引发了4次对地球气候的破坏。

他将这些恒星爆炸的估计时间与地面上树木年轮记录进行了比较，发现在研究的8个距离较近的超新星似乎都与地球上无法解释的放射性碳峰值有关。如“船帆座”中的一颗距离地球815光年的恒星，在大约13000年前变成了超新星。在那之后不久，地球上的放射性碳含量飙升了近3%——惊人的增长！这或许证实了此前的假设：遥远超新星对地球的潜在影响“印刻”在了树木年轮中。

据新华网