

神经精神病学全基因组关联研究 (GWASs), 包括自闭症谱系障碍和精神分裂症的研究, 显示在发育中的大脑中调控元件的富集程度很高。然而, 如果没有统一的调控图谱, 优先确定风险基因和机制是很有挑战性的。在 672 个不同发育阶段的人类大脑中, 我们鉴定了 15,752 个基因, 这些基因具有基因、异构体和/或剪接数量性状基因座, 并将其中 3739 个映射到细胞环境中。基因表达的遗传力在发育过程中下降, 可能反映了细胞异质性的增加和神经元成熟的内在特性。在第二孕期, 异构体水平的调控介导了 GWAS 遗传力的最大比例。通过共定位分析, 我们在五种疾病中优先确定了大约 60% 的 GWAS 基因座机制, 这一比例超过了成年大脑的研究结果。最后, 我们在基因和异构体共表达网络中对结果进行了背景化, 揭示了发育和疾病中转录组调控的综合景观。

精神分裂症的复杂性和异质性阻碍了其机制的阐明以及更有效治疗方法的发展。在此, 我们对 140 个个体的两个独立队列中人类前额皮质中的精神分裂症相关转录组变化进行了单细胞剖析。兴奋性神经元是受影响最大的细胞群, 其转录变化集中在神经发育和突触相关的分子通路上。转录改变包括已知的遗传风险因素, 表明稀有和常见基因组变异在精神分裂症中会聚在特定神经元群体的改变上。基于精神分裂症相关转录变化的幅度, 我们识别出了两个标志着特定兴奋性和抑制性神经元细胞状态表达的精神分裂症患者群体。这个单细胞图谱将转录组变化与病因遗传风险因素联系起来, 将已有知识置于人类皮层细胞结构中, 为精神分裂症病理生理学和异质性的机制理解提供了背景。

最近的研究表明, 与人类相关的细菌与宿主产生的类固醇相互作用, 但这种相互作用的机制和生理影响仍不明确。在这里, 我们展示了人类肠道细菌 *Gordonibacter pamelaeae* 和 *Eggerthella lenta* 通过 21-脱羟化将丰富的胆汁皮质类固醇转化为孕激素, 从而将一类免疫和代谢调节类固醇转化为一类性激素和神经类固醇。通过比较基因组学、同源表达和异源表达, 我们确定了执行 21-脱羟化的细菌基因簇。我们还发现了肠道共生菌产生的氢气在促进 21-脱羟化中意想不到的作用, 这表明氢气调节了肠道中的二级代谢。包括全孕烷醇酮 (更为人熟知的是 *Brexanolone*, 这是一种 FDA 批准用于治疗产后抑郁症的药物) 在内的某些细菌孕激素在孕妇的粪便中显著增加。因此, 细菌将皮质类固醇转化为孕激素可能会影响宿主生理, 尤其是在怀孕和女性健康的背景下。

果蝇在响应竞争性的机械感觉信号时, 会以由前到后的顺序使用特定的腿进行梳理。在行为筛查中, 我们鉴定出一对胆碱能指挥样神经元, 名为 *Mago-no-Te* (MGT), 其光遗传激活会引发后腿进行胸部梳理。胸部梳理通常由身体扫动和腿部摩擦交替组成, 但通过克隆分析和截肢实验, 我们发现 MGT 的激活只指挥身体扫动: 腿部摩擦的启动需要腿与胸部接触。利用腹神经索 (VNC) 的新电子显微镜 (EM) 连接组数据, 我们揭示了刺激后胸部机械感觉毛引发后腿清洁的回路机制。我们之前的研究表明, 果蝇会权衡全身的机械感觉输入来选择梳理的部位, 但我们不知道为什么胸部总是最后被清洁。这里, VNC 的连接组使我们能够识别出一对 GABA 能抑制性神经元, *UMGT1*, 它接收多种感觉输入并与 MGT 及其下游回路的组件突触连接。*UMGT1* 的光遗传激活抑制胸部清洁, 代表了一种机制, 即其他身体部位的机械感觉刺激可以在梳理优先级中占据首位。我们还解剖性地映射了 MGT 下游的前运动回路, 包括可能在胸部梳理过程中实现肢体运动节奏和协调的抑制反馈连接。行为筛查和连接组分析的结合使我们能够识别出一个连接感觉神经元和运动神经元的神经回路, 这一回路有助于胸部梳理。