

遗传发育所神经系统早期发育研究取得新进展

文章来源：遗传与发育生物学研究所

发布时间：2013-06-20

【字号：小 中 大】

Joubert综合征（Joubert syndrome, JBTS）是一种十分罕见的常染色体隐性遗传神经系统发育迟滞疾病。主要是小脑蚓部发育不良加上其他异常，常见症状是发作性气喘，在新生儿期出现发作性呼吸急促或呼吸暂停。眼球常有急促运动，智力发育迟钝，由于小脑蚓部发育不良而致共济失调和平衡障碍，某些患者的视网膜发育不良或缺失，导致先天性失明，也有脉络膜脱落者。此外，尚可有手指（趾）畸形、舌部肿瘤等。研究发现，Abelson helper integration site-1 (AHI1) 基因突变可导致N-端Ahi1蛋白片段形成，并导致Joubert综合征。但是AHI1基因突变引起发育迟滞的机制尚不明确。

中科院遗传与发育生物学研究所李晓江研究员课题组研究发现，亨廷顿-相关蛋白1（Hap1）是一种对出生后幼鼠存活率起关键作用的蛋白，可与全长Ahi1蛋白相结合，而不能与N-端Ahi1蛋白片段结合。这一Ahi1-Hap1结合在神经分化过程中受到神经生长因子（NGF）的调控。NGF诱导Hap1A的去磷酸化，并降低其与Ahi1的结合，同时Hap1A在神经突起末端的分布增多。对小鼠脑组织蛋白的分析也表明，Ahi1在胞浆而非突触部分与磷酸化的Hap1A结合，提示Ahi1主要在神经元胞体发挥生理作用。对小鼠脑组织胞浆成分进行抗Ahi1抗体免疫共沉淀后的质谱分析发现，除Hap1外，Ahi1还与CEND1/BM88蛋白结合。CEND1/BM88是一种特异表达于神经元的蛋白，参与调控神经分化和神经发生，在出生后小鼠的脑组织中高度表达。在Ahi1基因敲除小鼠的下丘脑组织中，Ahi1蛋白的缺失导致CEND1/BM88水平下降，小鼠发育迟滞。而在N2a细胞中过表达Ahi1则能稳定CEND1/BM88。此外，对Ahi1基因敲除小鼠下丘脑神经元进行原代培养发现，神经元的突起较野生型减少，长度较短。而在该原代神经元中过表达CEND1/BM88则可促进其神经元突起生长。

本研究的发现提示，在早期发育过程中，CEND1/BM88参与Ahi1相关的下丘脑神经元分化。上述发现对于研究Joubert综合征中出现的发育迟滞的相关病理机制提供了新的思路。

该文章于近期发表在*Journal Neuroscience*杂志上。文章的第一作者是湘雅医学院和美国Emory大学联合培养的博士研究生翁翎，李晓江研究员为通讯作者。

打印本页

关闭本页