



## J Neurosci: 李晓江等神经系统早期发育方面获进展

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, 也有脉络膜脱离者。此外, 尚可有指(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。

本研究发现, 亨廷顿-相关蛋白1 (Hap1), 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2013年5月发表在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, 李晓江研究员是本文的通讯作者, 负责实验的设计、数据结果的分析、文章的撰写和修改。