



《分子精神病学》期刊发表复旦大学与神经所合作研究成果揭示自闭症致病的分子机理

2月7日国际精神疾病研究领域的权威期刊《分子精神病学》在线发表了题为《孤独症相关的Dyrk1a无义突变影响神经元树突、树突棘生长及皮层发育》的研究论文。该研究由哈佛大学波士顿儿童医院、复旦大学吴柏林教授研究组与中科院神经科学研究所、脑科学与智能技术卓越创新中心仇子龙研究组合作完成。该研究首先在自闭症病人中筛查到DYRK1A基因的9个错义突变，其次通过构建突变型Dyrk1a并对其在细胞生长、皮层发育等过程中的功能作进一步研究，发现Dyrk1a在神经发育过程中扮演了重要角色，并且与自闭症相关关的两个无义突变（R205X、E239X）导致了DYRK1A蛋白的功能缺失。此研究首次对DYRK1A这一重要自闭症候选基因的相关突变进行神经发育相关的功能研究，为深入研究DYRK1A基因功能及探索自闭症的致病分子细胞机理提供了重要基础。

自闭症是一种复杂的遗传性症候群和神经精神发育类疾病，多发于儿童早期，临床诊断由三个典型特征所判定，分别是社交障碍、重复刻板行为以及语言沟通障碍。目前没有有效的药物治疗方法。且近年来自闭症的患病率逐渐升高，引起社会各界广泛关注。关于自闭症的基础与临床研究以及相关动物模型的研究已成为当前医学与神经科学领域的热点之一。

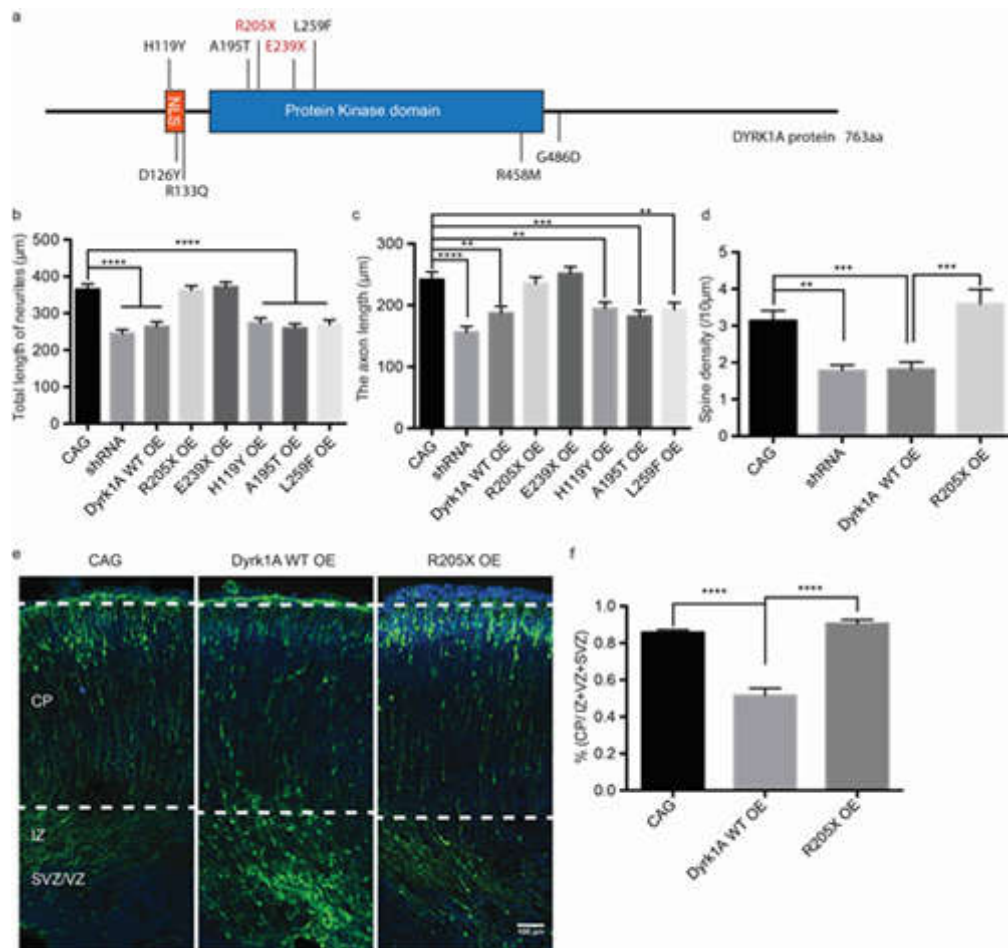
目前已有的研究认为，与该病发生相关的遗传机制多元复杂，包括染色体异常，基因组上的大片段失衡或小片段拷贝数变异，以及单基因突变等。已报道有数百种基因可能与该病相关，但确认的仅数十种。其中位于第21号染色体上的DYRK1A基因即在近年来被识别的自闭症候选基因之一。该基因被大家所熟知是由于其在唐氏综合征中扮演了重要角色。之前的研究也多集中在该基因的三倍型与神经发育迟滞之间的关联性。但近来的外显子测序数据显示，自闭症病人也检测到DYRK1A基因的突变，因此，该基因与自闭症之间的相关程度如何，也成为了一个急需解答的科学问题。

为研究DYRK1A蛋白功能及自闭症相关突变的意义，我们构建了该基因的野生型、Dyrk1a_shRNA及九个突变型Dyrk1a的质粒（图a）。将其与对照组分别表达于小鼠皮层神经元细胞（图b、图c）、大鼠海马神经元（图d）以及在体的胚胎期皮层细胞（图e、图f）中，并观测各类型细胞对应的生长发育状态。

在培养的小鼠皮层神经元中，与对照组相比较，Dyrk1a野生型过表达的细胞表现出突起生长以及树突棘发育明显被抑制，同时，当本底DYRK1A被特异性敲减时也有类似被抑制表型的出现（图b-d）。三个错义突变型的表现与野生型相同。而两个无义突变（R205X、E239X）的过表达并没有改变神经元树突生长及树突棘发育，且与对照组表型类似（图b-d）。此外，为进一步了解Dyrk1a在皮层发育过程中的作用，研究者将野生型及R205X突变型过表达于胚胎14.5时期的小鼠皮层，至出生时对皮层神经元迁移情况作以观察，发现野生型过表达会极大程度抑制神经元迁移，而R205X突变型则未影响该过程（图e-f）。说明Dyrk1a在神经元突起生长、树突棘发育以及皮层发育过程中起着重要作用，并且自闭症相关的无义突变导致了DYRK1A蛋白的功能缺失。

此研究对自闭症候选基因DYRK1A在神经发育过程中的功能进行研究，揭示该基因的精确剂量对于正常的神经发育极其重要。此外，还对在自闭症患者中检测的该基因相关突变进行了功能研究，发现两个无义突变R205X、E239X影响了蛋白质功能，推测该突变可能与自闭症的发生相关。此研究首次对Dyrk1a在自闭症中的特异突变进行相关神经发育功能研究，检测到两个无义突变导致了蛋白的功能缺失，为之后深入研究DYRK1A蛋白功能以及其与自闭症相关的发病机理打下基础。

该项工作由博士研究生党婷在吴柏林教授与仇子龙研究员的共同指导下完成。课题组的其他成员积极参与，并得到了哈佛大学波士顿儿童医院、复旦大学附属儿科医院、复旦大学生科院张锋教授的大力协助，是多个单位及课题组通力合作的重要成果。本工作得到科技部973项目（2013CB945404，2010CB529601 and 2011CBA00400）、中科院战略性先导（B类）科技专项（XDB02050400），基金委重大研究计划培育项目的资助。



图示：a. 自闭症相关的DYRK1A点突变在蛋白结构上的位置示意。 b-c. Dyrk1a野生型、shRNA以及五个突变型过表达时对应的神经元树突发育统计分析 (b) 与神经元轴突发育统计分析 (c)。 ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$ 。 d. Dyrk1a野生型、shRNA以及突变型R205X过表达时对应的神经元树突棘发育统计分析 e-f. Dyrk1a野生型与突变型R205X过表达对应的皮层神经元迁移 (e) 及其统计分析 (f)

关闭窗口