
水生所揭示自闭症相关蛋白ADNP在神经诱导和分化中的关键作用

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/10025.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

神经发育障碍性疾病（如自闭症）的发病率在世界范围内呈现不断攀升的趋势。中国自闭症患者中，青少年患者的比例高达20%，并以每年20万患者的速度增加。根据个体遗传背景的不同，患者表现出不同程度的神经系统功能异常，如智力、语言、行为、发育延迟以及颜面部发育缺陷等。但是，由于目前缺乏对相关疾病病因的深入认知，临床上尚无有效的治疗手段。功能依赖性神经保护蛋白（ADNP）是一种广泛表达在大脑的转录因子。ADNP突变会引发一种非常罕见的神经发育障碍疾病——Helsmoortel-VanDerAa综合症。同时，ADNP也是突变频率最高的自闭症易感基因之一。然而，ADNP突变的致病机制尚不清楚。近日，中国科学院水生生物研究所研究员孙玉华团队利用小鼠胚胎干细胞和斑马鱼作为体外和在体模型，首次揭示了ADNP在神经诱导和分化中的关键作用。研究团队发现，在小鼠胚胎干细胞朝神经诱导分化过程中，ADNP缺失显著抑制神经前体细胞的诱导和分化（图1）。通过蛋白质组学互作分析，发现ADNP与WNT信号关键因子 β -catenin互作。进一步研究发现，在胚胎干细胞朝神经前体细胞分化的过程中，两者主要在细胞质中共定位，提示ADNP可能在细胞质中调控 β -catenin的稳定性。蛋白质竞争性实验发现，ADNP通过与AXIN1-APC竞争性结合 β -catenin的狄狄序列，抑制蛋白降解复合物的形成，减少 β -catenin的蛋白泛素化，从而促进其蛋白的稳定性（图2）。重要的是，WNT信号小分子激动剂CHIR能够挽救ADNP缺失导致的神经诱导缺陷表型。同时，通过构建adnp基因敲除的斑马鱼模型，研究团队进一步阐明，ADNP可能不是WNT信号通路的核心组分，而是时空或组织特异性地在神经组织中参与调控WNT信号通路（图3）。

该研究揭示了ADNP通过WNT/ β -catenin信号通路，参与神经诱导和早期分化的分子机制，为解释ADNP突变导致神经发育缺陷相关疾病的发病机制提供了理论依据，对治疗相关疾病的药物研发提供了新思路。此项工作近日发表于Nature子刊Nature Communications上。水生所助理研究员孙晓云为该论文的第一作者，博士研究生彭喜霞和硕士研究生曹好卿参加了该研究工作，孙玉华为通讯作者。该研究得到国家重点研发项目干细胞专项、国家自然科学基金面上项目等资助。

图2 : ADNP与AXIN1-APC竞争性结合 β -catenin的猕猴序列

图3 : Adnp时空或组织特异性地调控WNT信号通路

研究团队单位：水生生物研究所

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://www.iikx.com)转发