

脑智卓越中心等在高功能自闭症基因致病机理研究中取得新成果

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/16412.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！

11月2日，《细胞报告》在线发表了题为《SENPI在压后皮层调控自闭症核心症状》的研究论文。该研究由中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心、神经科学国家重点实验室、上海脑科学与类脑研究中心仇子龙研究组与上海交通大学附属新华医院李斐团队、上海交通大学基础医学院程金科团队合作完成。

自闭症是一种在婴幼儿时期发病的神经发育性疾病。近年来，世界各国自闭症患病率逐年升高，引发社会各界广泛关注。自闭症的核心症状为社交障碍和重复刻板行为，尽管大部分自闭症患儿同时伴随智力发育迟滞，但是一部分患儿只具有自闭症核心症状，智力发育正常，又被称为高功能自闭症儿童。目前对高功能自闭症是否存在自闭症核心症状所特有的遗传基因和神经环路缺乏研究。

仇子龙研究团队在一项针对超过700个自闭症核心家系的全外显子组二代测序项目中，发现一个发育商较高、不具有智力发育迟滞的自闭症患儿。该患儿仅在Sentrin特异性肽酶1(*SENPI*)基因上携带一个杂合新发突变 (*de novo* mutation)，该突变导致患儿*SENPI*基因半倍剂量不足。*SENPI*的基因突变引发自闭症的分子机制尚未被研究报道。

研究团队结合多种动物行为学实验发现，*Senp1*杂合小鼠具有社交记忆障碍和重复刻板行为的自闭症核心症状，但不具有认知障碍和空间记忆障碍等症状。利用脑片免疫荧光染色和膜片钳电生理记录等技术，研究团队发现*Senp1*杂合小鼠在压后皮层(RSA)特异性出现GABA能中间神经元数量增多、锥体神经元抑制性突触增多且兴奋性突触减少等表型（图一）。这提示RSA脑区对于自闭症核心症状具有潜在重要影响。进一步的研究表明，SENPI通过去苏木化酶活性介导脆性X智力低下蛋白(FMRP)去苏木化，从而调控FMRP在突触后的表达量，进而影响兴奋性和抑制性突触形成。

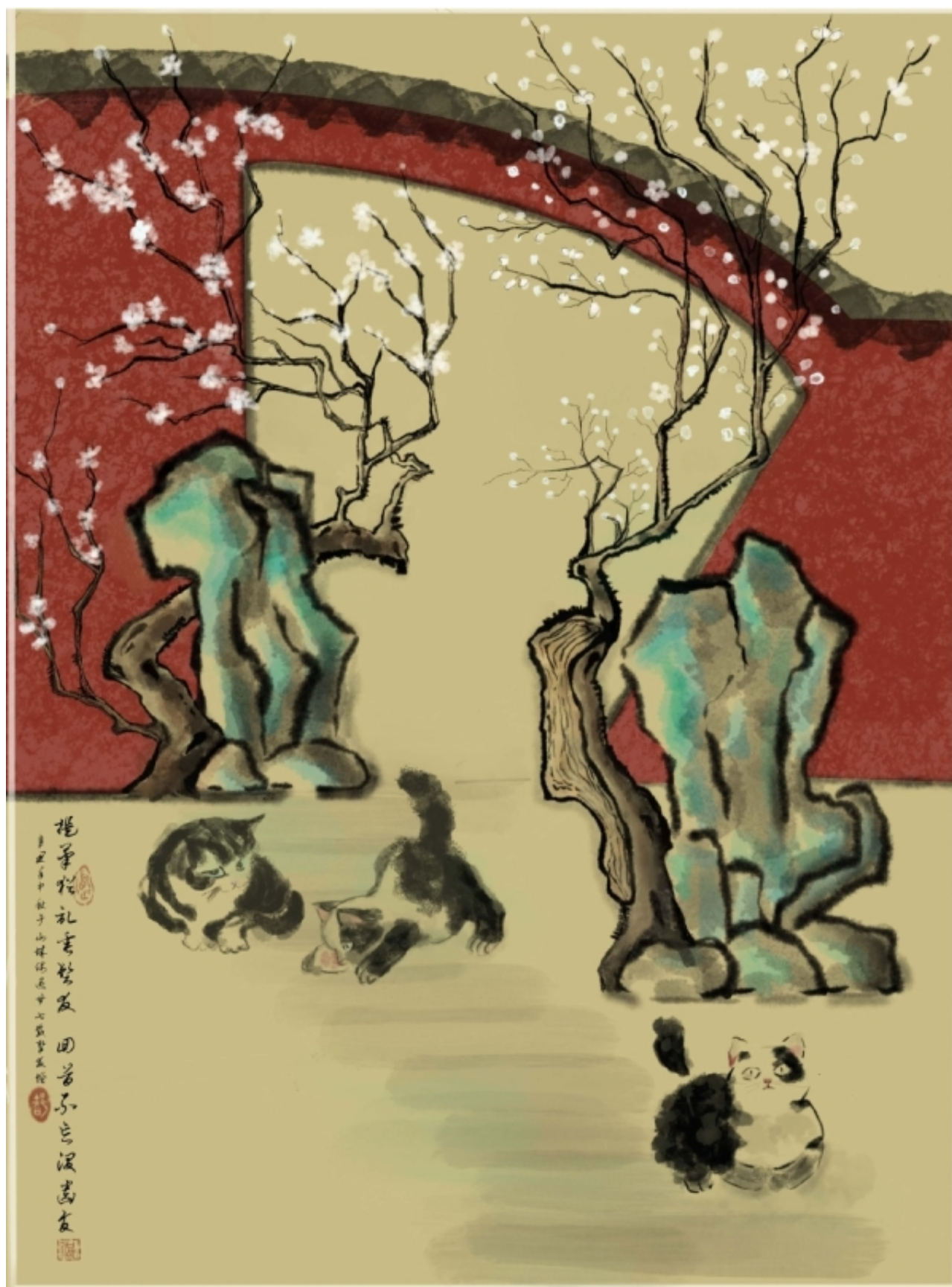
研究团队利用病毒立体定位注射技术结合动物行为学实验发现，在RSA脑区回补SENPI蛋白或者FMRP蛋白能有效改善*Senp1*杂合小鼠自闭症核心症状。

该研究首次报道了*SENPI*

作为全新自闭症风险基因在RSA脑区调控自闭症核心症状的分子机制，为深入理解哺乳动物社交行为的遗传基础提供了证据，为进一步干预和改善自闭症核心症状提供了新思路。

该研究由中科院、科技部、国家自然科学基金委、上海市科委和中国博士后基金共同资助完成。

图一：SENPI调控FMRP去苏木化影响自闭症核心症状的分子机制。SENPI半倍剂量不足效应导致FMRP被过度苏木化而过度降解。FMRP在抑制性和兴奋性突触后的表达量下调会导致抑制性突触增加以及兴奋性突触减少。RSA脑区中兴奋性-抑制性突触连接紊乱，将进一步导致RSA脑区无法正确整合感觉信号，从而最终引起自闭症核心症状。



图二：此幅中国画抽象地概括了SENP1在压后皮层调控自闭症核心症状的主要表型。SENP1半倍剂量不足效应（腊梅树干被劈开一半）导致压后皮层（中国式扇形拱门）中未成熟的树突棘（未

开放的腊梅花苞）数量增加、成熟的树突棘（开放的腊梅花）数量减少，并伴随大脑皮层变宽变厚（更大的园林假山）。这些表型与社交记忆受损相关（小猫与伙伴无社交互动）。此画由论文共同第一作者、共同通讯作者杨侃和青年画家邱永智共同创作。

研究团队单位：脑科学与智能技术卓越创新中心

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](https://www.iikx.com)转发