
北京生科院等发现自闭症新基因PAK2

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/1660.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！

8月21日，国际学术期刊Cell

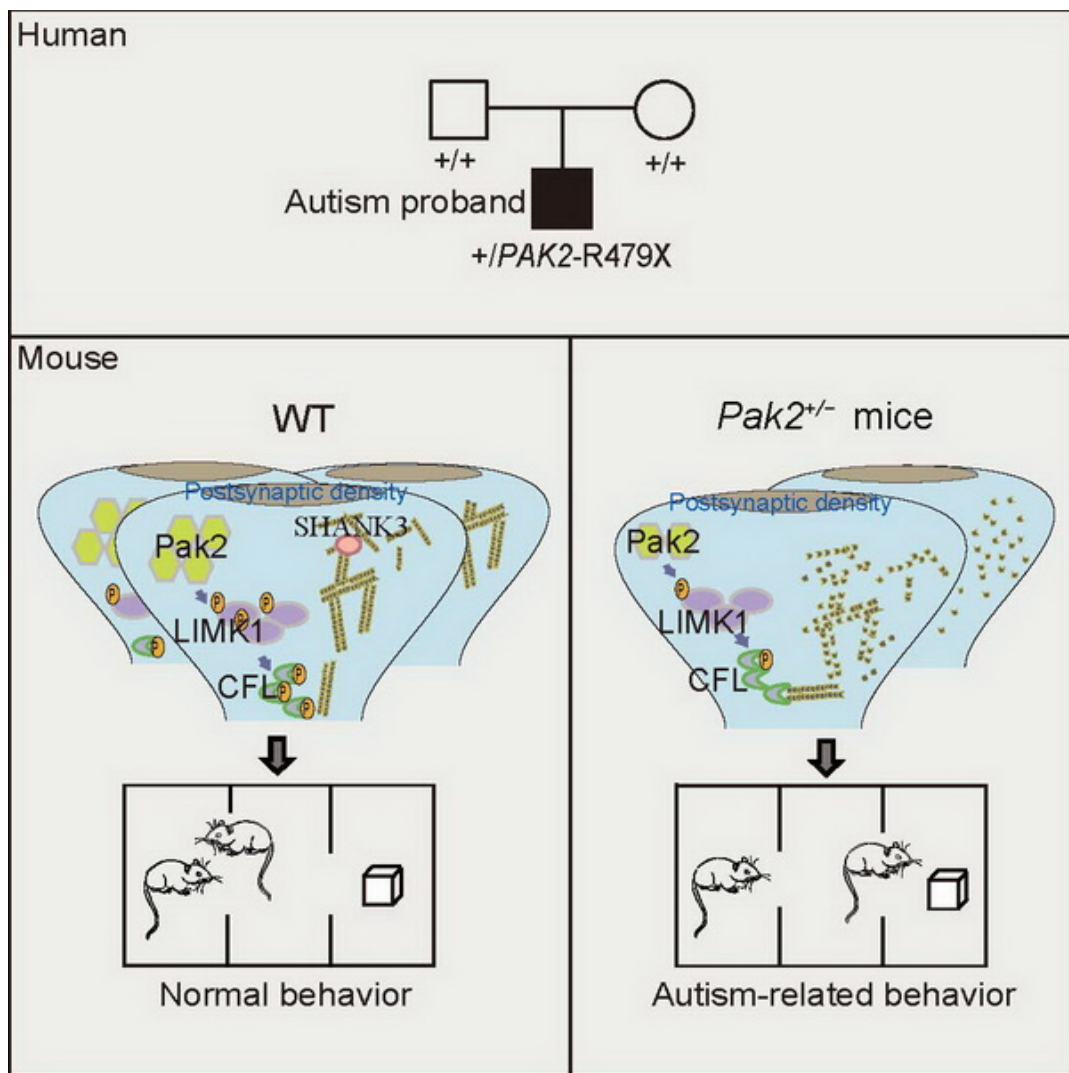
Reports在线发表了中国科学院北京生命科学研究院孙中生团队题为PAK2 Haploinsufficiency Results in Synaptic Cytoskeleton Impairment and Autism-Related Behavior的研究论文。这是继2018年从遗传学角度为自闭症(孤独症)分型与诊断标准提供依据之后，该团队在自闭症研究领域取得的又一进展。

自闭症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)是一类复杂的神经发育障碍性疾病的统称，简称自闭症。大量研究发现自闭症具有很高的遗传性，并为此开展了大规模的测序研究。迄今为止自闭症数据库(AutDB)中已收录了大约800个与自闭症相关的基因。但是，这些单个基因却只贡献了不到1%的遗传风险，也显示自闭症具有很强的异质性。此外，已经报道的数以百计的自闭症基因中，只有少数基因的致病机制得以阐述。这也是存在于自闭症临床诊断治疗和遗传学研究之间的巨大鸿沟。因此，寻找新的关键基因并阐明其致病机理是研究自闭症的发病机制及进一步应用到临床治疗中至关重要的一步。

孙中生团队一直致力于自闭症的遗传学研究。该团队通过对自闭症患儿进行大规模测序分析后发现了一个位于PAK2激酶结构域的新生无义突变位点(C1435T)。此外，他们还在另一名自闭症患儿中发现了一个包含PAK2基因的新生缺失片段。PAK2基因编码合成的PAK2蛋白是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族成员之一，参与细胞骨架重排、周期进程、凋亡等重要的生物学过程。然而，目前尚缺乏PAK2参与神经发育和相关行为的证据。而该团队取得的这些遗传学研究结果显示PAK2是一个新的自闭症风险基因。通过运用基因敲除小鼠，该研究首先发现Pak2基因缺失会导致神经元突触密度降低、突触可塑性受损以及自闭症样行为。然后，他们进行了分子机制方面的研究，结果显示调控肌动蛋白的关键分子LIMK1和Cofilin磷酸化水平以及这些分子调控的肌动蛋白聚合水平在PAK2杂合小鼠海马和皮层中显著下降。之后，他们通过建立PAK2缺陷细胞模型和胚胎电转试验，发现PAK2-C1435T在体内和体外都能够影响PAK2的功能，进而会在皮层发育早期影响神经元迁移。最后，他们还发现PAK2缺失可广泛地干扰多个与自闭症相关的功能网路，这也显示出PAK2/LIMK1/CFL调控的突触细胞骨架是自闭症相关基因突变后共同影响的通路。综上，该团队从分子生化、形态结构、行为学和遗传学等多个水平确定了PAK2在脑发育中的重要功能，并阐明了其在自闭症发病中的内在分子机制。这项研究不仅为自闭症的研究提供了新的动物模型，还为孤独症的精准诊断和治疗提供了实验依据。

孙中生团队博士王彦、博士生曾程和中南大学博士李津臣为论文的共同第一作者。该研究得到国家科技部“973”项目、公益性行业科研专项的资助和国家自然科学基金面上项目资助。

论文链接



PAK2型自闭症发病分子机制

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