研究揭示CMPK2基因缺陷导致线粒体障碍和家族性脑钙化症

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/21050.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！

研究揭示CMPK2基因缺陷导致线粒
体障碍和家族性脑钙化症

。11月29日，中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心熊志奇研究组、福建医科大学附属第一医院神经内科陈万金/王柠团队、山东大学齐鲁医院焉传祝/赵翠萍团队合作，在*Cell Discovery*在线发表了题为*Loss of function of CMPK2 causes mitochondria deficiency and brain calcification*的研究论文。该研究发现*CMPK2*基因双突变可导致线粒体功能障碍，并引起家族性脑钙化症（Familial Brain Calcification，FBC）。

脑钙化病是影响广泛的神经疾病，其发病机制不清楚，临床上缺乏有效的治疗手段。FBC是以双侧基底节、小脑等脑区病理性钙化灶沉积为特征的神经遗传病，临床症状包括进行性运动、精神、认知障碍和头痛等。常见的FBC包括原发性家族性脑钙化症（PFBC）、Aicardi-Gouti è res综合征（AGS），假性甲状旁腺功能减退症等。FBC的遗传基因鉴定对解析脑钙化发生的分子细胞机理颇为重要。研究已发现多个FBC特别是PFBC的关联基因，仍有约40%以上的家族性患者的遗传因素尚未明确。

陈万金团队建立了117个FBC家系和365个散发脑钙化患者的临床队列。运用全外显子测序技术，研究发现福建和山东的两个具有类似临床表征与脑钙化影像特征的家系患者均带有*CMPK2*基因的隐性突变或双杂合突变。进一步，研究采用Sanger测序验证了两个家系中的*CMPK2*基因突变与脑钙化符合共分离特征。*CMPK2*基因编码一种定位于线粒体的UMP-CMP kinase 2（CMPK2）蛋白质，是线粒体中负责将(d)CMP/UMP转化成(d)CDP/UDP关键酶。

熊志奇研究组与陈万金团队构建了突变蛋白质表达质粒，发现病人的突变造成CMPK2不能定位在线粒体。研究采集新鲜外周血提取血细胞RNA进行转录组测序，并采用基因功能注释的GO分析发现患者群体的差异性生物学通路出现多个线粒体和能量代谢相关通路的富集。研究利用原位杂交技术等表达分析技术发现，小鼠脑内的*Cmpk2*基因主要在神经元和血管内皮细胞呈现表达富集。*Cmpk2*

敲除的小鼠脑组织线粒体DNA拷贝数减少。原代神经元培养分析显示，CMPK2缺失可造成线粒体关键蛋白如COX4, Cytochrome C的表达量降低，ATP合成减少，以及细胞内无机磷酸根浓度增高。电镜观察显示，对线粒体功能至关重要的线粒体嵴结构在CMPK2缺失的细胞中被破坏。在钙化表型方面，*Cmpk2*基因敲除小鼠（*Cmpk2*
-KO）以及带有患者突变的*Cmpk2*基因突变敲入（knockin，*Cmpk2*
-KI）小鼠的丘脑区均出现年龄依赖的异常钙化沉积。

该研究证明了*CMPK2*
基因突变是FBC的遗传致病因素之一，拓展了此前关于脑钙化发生的细胞学机制，即CMPK2缺失引发线粒体核苷酸合成缺陷，并或影响线粒体内的无机磷酸根稳态，导致脑钙化和多种临床症状的发生。

陈万金、王柠等与熊志奇研究组，致力于疾病基因的筛查与机理研究：在发作性运动诱发性运动障碍（PKD）领域，发现首个致病基因PRRT2（*Nature Genetics*，2011）和第二个致病基因TMEM151A（*Cell Discovery*，2021）；在家族性脑钙化病方向，发现首个PFBC的隐性突变致病基因MYORG（*Neuron*，2018）以及本成果。该团队发表分析文章，探讨单基因脑疾病的研究现状和未来展望（*BMJ Cell Resarch*，2017；*Cell Reports*，2021），有望为疾病的诊治带来重要进展。

研究工作得到国家自然科学基金委员会、中科院、科技部的支持。中科院脑智卓越中心光学成像平台、实验鼠房、电镜平台和非人灵长类研究平台在疾病模型制作、饲养和成像方面对本研究提供了协助。

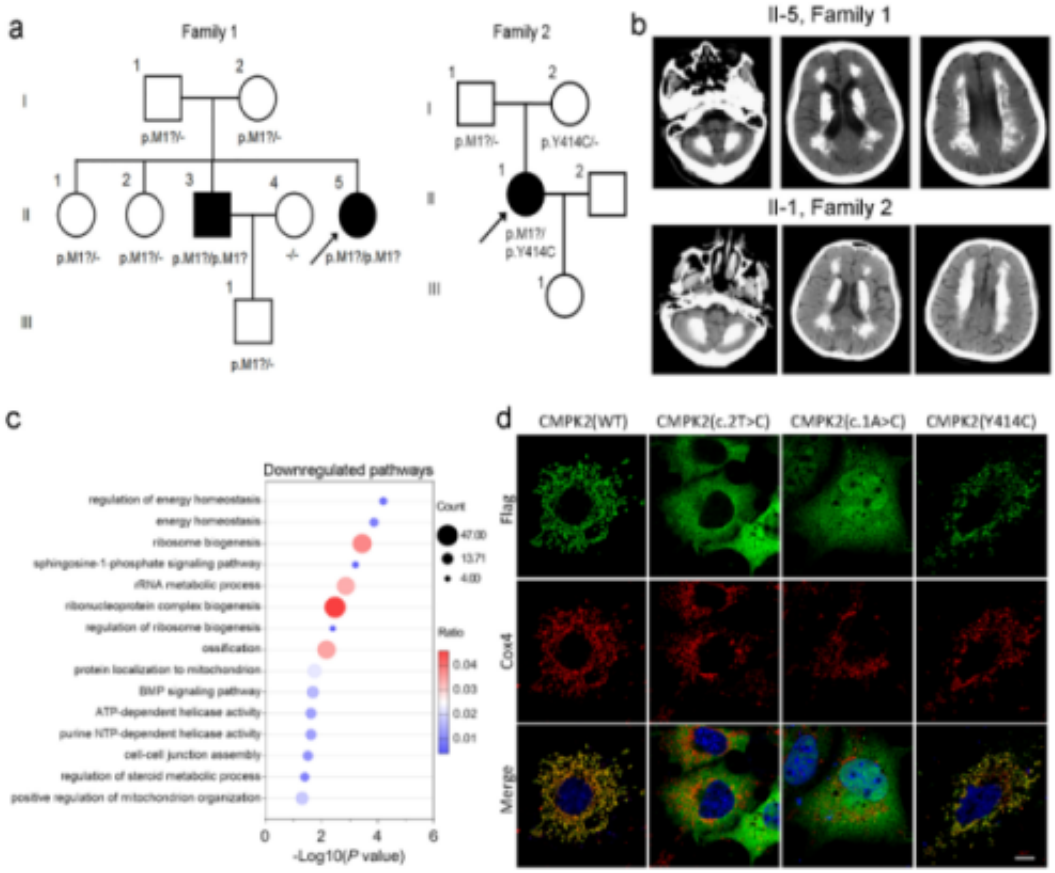


图1，脑钙化家系中的CMPK2基因突变 **a,** 家族性脑钙化家系，黑色实体为钙化病人。**b,** 箭头所指的脑钙化患者的CT影像。**c,** 钙化患者的血细胞转录组变化。**d,** CMPK2病人突变造成CMPK2蛋白不能进入线粒体。

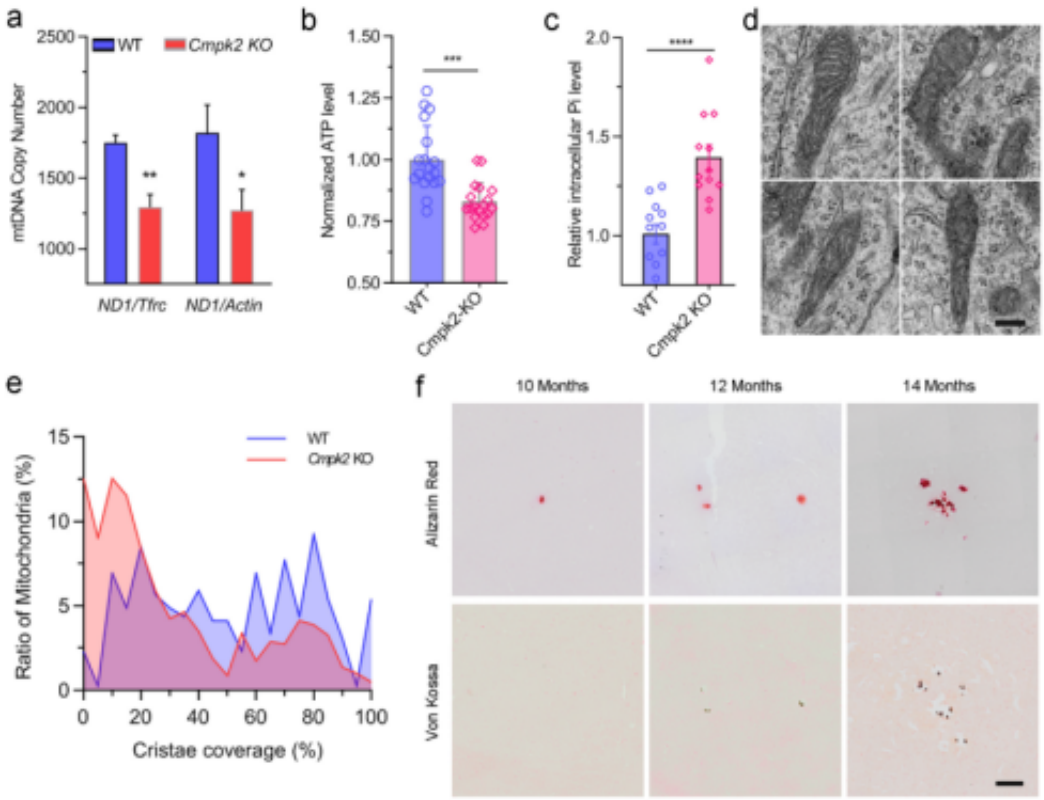


图2. *Cmpk2 KO*小鼠脑细胞线粒体形态功能障碍和脑钙化沉积 **a,** *Cmpk2 KO*小鼠脑组织线粒体DNA拷贝数下降。**b,** CMPK2缺失造成ATP合成能力下降。 **c,** *Cmpk2 KO*细胞内Pi上升。**d,** 电镜影像显示CMPK2缺失神经元的线粒体嵴结构被破坏。**e,** 统计显示CMPK2缺失神经元的线粒体内嵴结构的覆盖率下降。**f,** *Cmpk2 KO*小鼠中的脑钙化沉积。

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转发