

北京生科院等发现调控神经管发育新基因

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/21341.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！

北京生科院等发现调控神经管发育新基因

。12月12日，中国科学院北京生科院孙中生团队、温州医科大学、首都儿科研究所合作，在Advanced Science上，在线发表了题为Loss-of-Function of p21-Activated Kinase 2 Links BMP Signaling to Neural Tube Patterning Defects的研究论文。该研究聚焦神经管畸形的致病机制，综合运用神经生物学、人类遗传学、多组学等技术手段，在多种模式生物中揭示了PAK2调节背外侧铰链点形成和神经管发育及其功能异常所致神经管畸形的致病机理，为探究神经管畸形的病理机制提供了崭新视角。神经管是中枢神经系统发育的基础，在胚胎后期发育成脑和脊柱。在脊椎动物中，神经管闭合是高度复杂的动态调控过程，涉及许多由遗传和表观遗传因素精确控制的细胞事件。神经管闭合异常会导致神经管畸形。神经管畸形致死率和致畸率较高，给患者家庭带来沉重的经济与精神负担。神经管畸形是胎儿和新生儿中最严重的出生缺陷类疾病之一。

PAK家族是一类可以调控细胞骨架的蛋白激酶。该团队的前期研究确定了PAK2在脑发育中的重要功能，并阐明了PAK2在自闭症发病中的分子机制(Wang et al., 2018)。本研究发现Pak2纯和缺失小鼠在胚胎期9.5天时发育迟缓，表现出颅脊柱裂的表型。进一步研究发现，在胚胎期9.5天时，Pak2纯和缺失小鼠未能在后脑和脊柱部位抬起双侧神经板，导致背外侧铰链点形成失败。这提示PAK2基因对于整个头尾胚轴的背外侧弯曲是必要的。研究通过分析胚胎期9.5天的转录组发现，Pak2纯和缺失小鼠的差异表达基因显著富集到初级神经管形成、前脑、中脑、后脑发育、模式特化过程和脊柱发育过程。这些差异表达基因还显著地富集于BMP信号通路。BMP信号通路的多个配体，如BMP4/5和下游Smad9的磷酸化水平，均在Pak2纯和缺失小鼠中显著增加。科研团队进一步将Smad9蛋白417位点丝氨酸突变后可减弱PAK2和Smad9蛋白的相互作用，并解除PAK2对Smad9蛋白465位点丝氨酸磷酸化的抑制。上述工作提示PAK2可通过调控Smad9蛋白的磷酸化水平，从而抑制BMP信号通路，促使双侧神经板的抬起和神经管背外侧铰链点形成。

单细胞测序技术进一步显示，Pak2纯和缺失后可影响中胚层细胞向神经管及前脑和脊柱的分化轨迹，使得与神经管和神经管发育而成的前脑、后脑、脊柱等相关的细胞类型显著下降。与野生型胚胎相比，Pak2纯和缺失胚胎的神经管发育分数及前脑(尤其是间脑部分)发育分数降低。同时，BMP信号通路及该信号通路中的基因表达在Pak2纯和缺失胚胎中增加。这提示Pak2纯和缺失胚胎中异常的分化时序与异常的转录状态相关。

该团队在流产的神经管畸形胎儿中检测到5个位于PAK2基因的点突变。研究运用NanoString检测方法，发现携带PAK2突变的胎儿脑组织中PAK2的水平降低而BMP信号通路中多个基因的水平增加。同时，研究发现PAK2突变点可影响PAK2蛋白的稳定性，抑制ATP转化ADP的水平，显著降低PAK2的活性形式pPAK2的水平，提示该突变位点影响PAK2激酶活性。

研究在斑马鱼中用CRISPR-Cas9系统构建了pak2a的特异敲除模型。该模型在出生后48小时后在头部背前侧区域出现了一个明显的空腔，提示其神经管发育异常。研究在敲除pak2a的斑马鱼中过表达神经管畸形患者携带的PAK2突变位点，发现不能改善斑马鱼神经管畸形的表型。

综上，该研究以神经管特定发育事件(背外侧铰链点形成)为出发点、从细胞动态时序发育过程(单细胞测序技术)、分子机制(磷酸化激酶活性)和信号通路(BMP通路)等多水平，在多种脊椎类生物中阐明了PAK2在神经管发育的作用机制。

北京生科院孙中生团队王彦副研究员，温州医科大学硕士生张开帆，首都儿科研究所郭金副研究员和杨淑艳助理研究员为该论文的共同第一作者，北京生科院孙中生研究员和首都儿科研究所张霆研究员为论文的共同通讯作者。研究工作得到国家自然科学基金和广东省重点领域研发计划等的支持。

[论文链接](#)

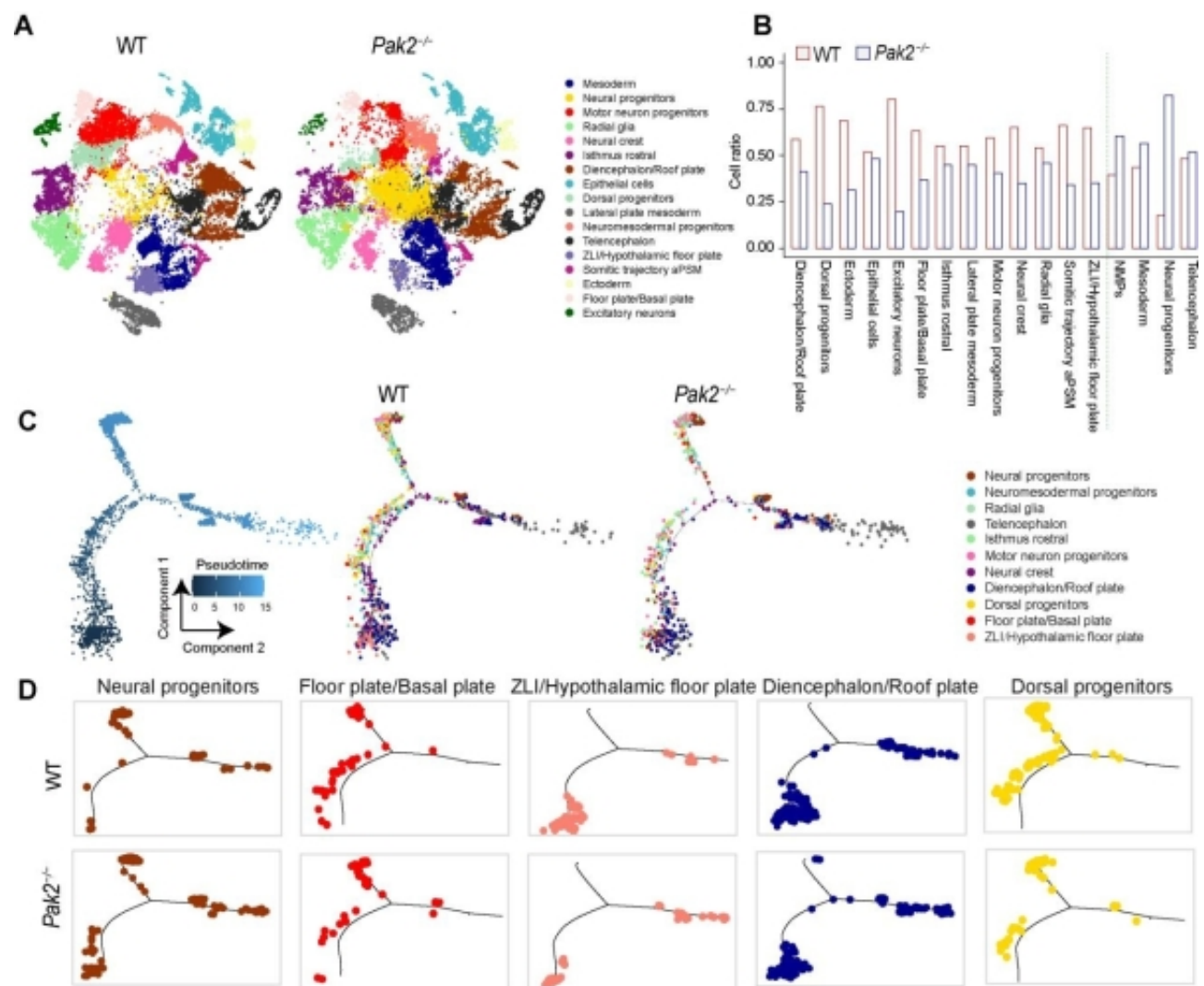


图1.Pak2纯和缺失胚胎中异常的分化时序

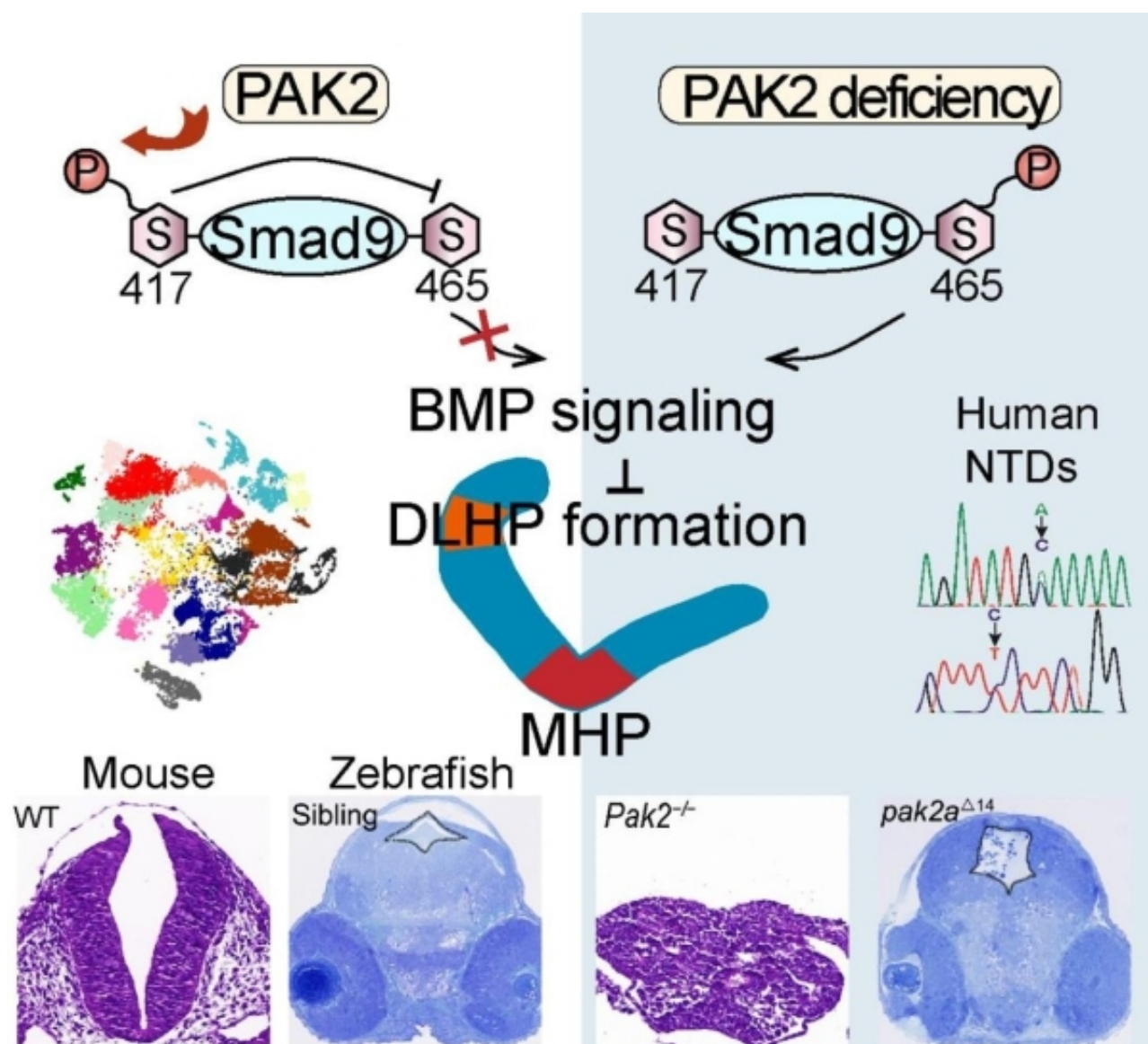


图2.PAK2在神经管发育的作用机制

研究团队单位：北京生命科学研究院

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