
科学家发现原基侏儒症新致病基因

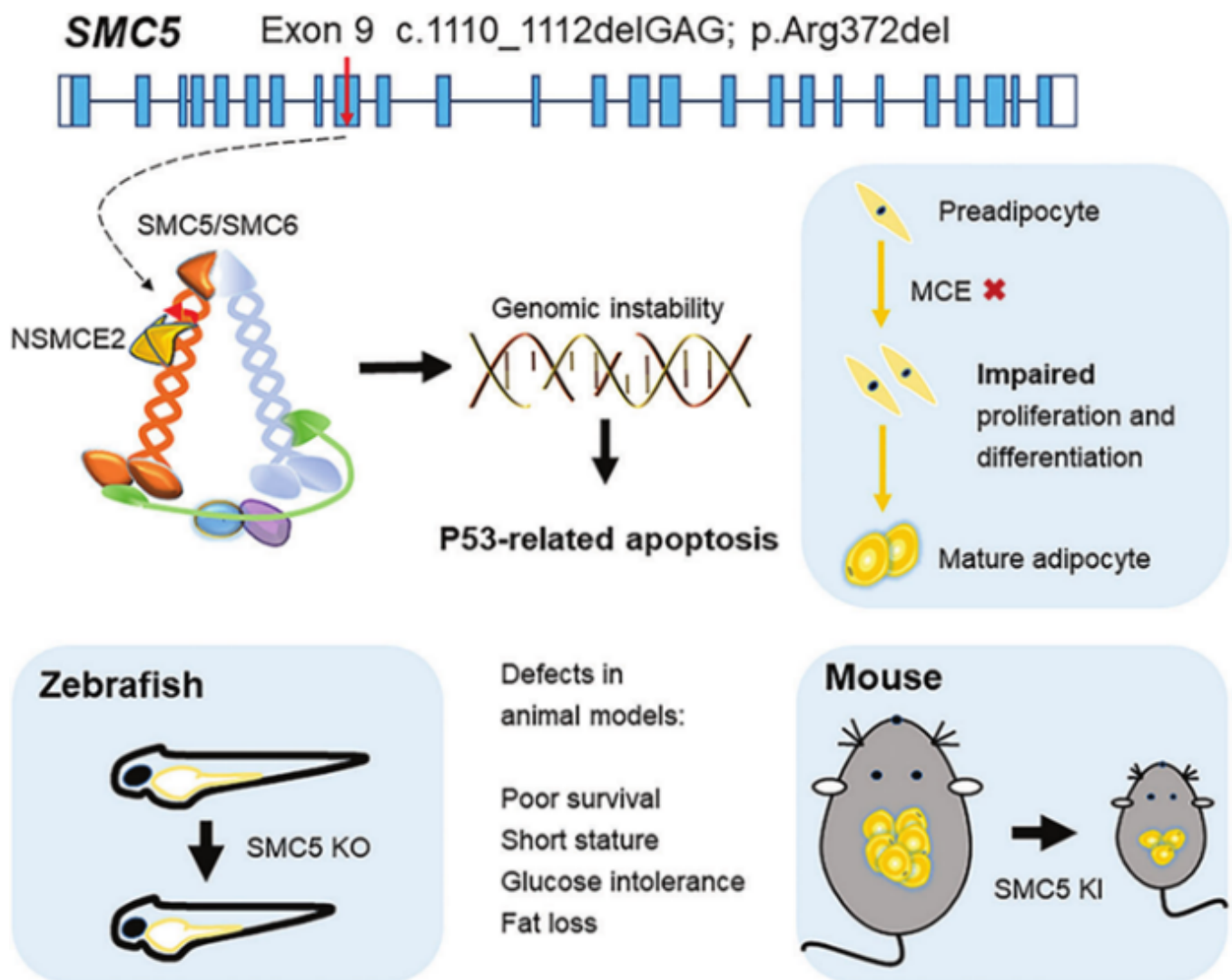
作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/21807.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！

科学家发现原基侏儒症新致病基因。

近日，上海交通大学医学院附属第九人民医院乔洁团队和宋怀东团队合作，通过全外显子组测序，在严重胰岛素抵抗合并侏儒症病例中，发现染色体结构维持蛋白5(SMC5)框内纯合缺失突变;体内外实验证实，SMC5缺陷通过影响细胞增殖和脂肪细胞分化阻滞胚胎发育并导致血糖升高，从而确认了SMC5是小头畸形型原基性侏儒症(MPD)新的致病基因。相关研究已在《临床和转化医学》杂志发表。



SMC5框内纯合缺失突变示意。受访者供图

MPD 是一组罕见的单基因遗传病，可与胰岛素抵抗状态同时发生。致病基因已被确定参与中心体功能障碍、DNA损伤修复受损或基因组不稳定。染色体结构维持蛋白复合体(SMC)包括粘结对蛋白复合体、凝结对蛋白复合体和SMC5/6复合体，在染色体结构和动力学中发挥重要作用。

目前，人们对SMC5/6复合体的功能所知较少，也罕有人类疾病表型的报道。在对来自近亲结婚家系的侏儒症患者检查时，乔洁发现该患者具有严重的黑棘皮症表现;通过糖耐量试验发现，患者存在糖尿病，伴有严重胰岛素抵抗。通过对该患者病因的详细追踪，分子诊断科通过全外显子测序，发现并验证了患者存在SMC5/6复合体的核心蛋白SMC5基因框内纯合缺失突变。

研究小组在患者的原代细胞中发现，细胞增殖减慢，微核和核浆桥比例增加，胞核形态异常，核膜不光滑。通过斑马鱼模型发现，SMC5敲除的导致斑马鱼小头畸形、体长变短和糖代谢异常。研究人员对胚胎期斑马鱼进行分析，发现敲除SMC5激活了相关的凋亡信号，可以部分挽救其生长缺陷表型。进一步在小鼠模型研究发现，该突变导致小鼠生存率显著降低，仅存的纯合子小鼠出现严重的生长迟缓以及脂肪含量减少。在某些细胞中，敲减SMC5导致细胞DNA损伤修复缺陷，阻滞了前脂肪细胞分化为成熟脂肪细胞的早期关键阶段，即有丝分裂克隆扩增，影响了脂肪细胞分化。

因此，该研究首次发现SMC5是MPD以及特殊类型糖尿病新的致病基因，而且阐释了SMC5可通过一个相关通路影响胚胎发育和脂肪分化，从而影响糖代谢，将原始的DNA损伤修复过程和代谢联系起来。本研究有助于深入了解SMC5/6复合体在真核细胞的功能，探索发现这类与脂肪萎缩有关疾病的分子靶点。(来源：中国科学报 张双虎 黄辛)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1002/ctm2.1007>

作者：乔洁等 来源：《临床和转化医学》

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