7载培育一只猴，他们解开自闭症重要致病机制

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/22271.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！

7载培育一只猴，他们解开自闭症重要致病机制。

在实验室培育出一只模拟自闭症的小猴有多难呢?

在7年的时间里，暨南大学教授李晓江与中国科学院遗传与发育生物学研究所(以下简称遗传发育所)研究员张永清先后将通过体外受精方式培养的112个食蟹猴胚胎敲除部分CHD8基因后，移植到29个代孕母体内，最终仅有4只猴子怀孕，一只猴子出生。

为了不足1%的成功率，他们一直在坚持，因为他们想要摸清与自闭症相关的CHD8基因突变的致病机理。这是最常见的高危自闭症基因之一。

科学家已经发现，CHD8基因缺陷会导致自闭症与大头畸形，过往的小鼠实验一直认为这是由基因突变导致的神经细胞的异常增殖造成的。新研究修正了这一结论，发现该突变导致的大头畸形是胶质细胞过度增殖导致的。相关研究3月7日发表于国内开放获取学术期刊《细胞发现》(影响因子38.079)。

CHD8突变猴模型的研究结果将会对自闭症患者的早期干预治疗提供新的思路和靶点。美国耶鲁大学医学遗传学教授姜永辉评价说。



食蟹猴实验动物 受访者供图

7年培育一只宝贝猴

2012年，神经退行性疾病研究专家、时任美国埃默里大学教授李晓江来到遗传发育所，决定利用当时国际上十分炙手可热的基因剪刀CRISPR/Cas9等基因编辑技术制备重大疾病非人灵长类模型。

在那里，他遇到了同样聚焦神经疾病研究的张永清。同样的目标让他们成为一对志同道合的科研拍档。

随后十年，他们联手开展了许多神经疾病方面的研究。比如在2017年建立了世界首例敲除SHANK3基因的自闭症猴模型，结果发现该基因可特异性地调控灵长类胚胎大脑早期发育，促进了对自闭症病理机制的认识。

然而，在建立另一个基因编辑猴模型时，他们遇到了极大的挑战。

这一次，他们想要敲除另一个与自闭症相关的基因——CHD8。

自闭症的病因非常复杂，涉及数百个相关基因和后天的各种环境因素，一些单基因新发突变也可能极大地增加自闭症的患病风险，CHD8就是这样一个基因。在自闭症患者中，约0.35%的患者携带CHD8基因新发突变。这种突变可导致先天发育异常，如生长迟缓、智力障碍和自闭症症状，一个典型病理特征是大头畸形。

CHD8突变导致的自闭症有一个特别之处，它是杂合式突变(两条染色体上的目的基因一个拷贝正常，另一个拷贝突变)，很难找到两个拷贝都突变的病人。李晓江对《中国科学报》说。

过去的研究已经表明，如果在小鼠中把两条染色体上的CHD8全部敲除，小鼠将无法生存。这说明该基因对生长十分重要。

这让他们的实验变得十分棘手。敲基因本身的难度并不大，但‘火候’不好找。敲除多了，胚胎会致死;敲除少了，又没有表型。张永清对《中国科学报》说，这让他们最终获得的模型猴数量十分受限。

一开始，他们通过体外受精培育的第一批40多个胚胎无一成功。通过反复尝试，他们最终获得112个成功敲除CHD8的胚胎，并将其移植到29只代孕的母猴体内，有4只猴子成功妊娠。

但这些被研究团队寄予无限希望的孕妈们却接二连三地流产。最终只留下一只成活的后代。

来之不易得到的宝贝猴成了研究团队的团宠。就像自己家的孩子一样，大家照顾它，看着它长大、成年。张永清说。

宝贝猴也不孚众望，用它4.5岁的生命让研究人员获得了极为漂亮、具有说服力的成果，揭示了与CHD8缺陷相关的自闭症的病理机制。

为了这一天，团队里负责研究的研究生也换了两茬。

解决小鼠模型不能解决的问题

了解自闭症致病机理，为何要用猴子而非小鼠呢?

李晓江表示，小鼠与人的一个很大的区别是神经系统发育时间的巨大差异。小鼠繁殖快、生存时间短，只要20天左右大脑就会发育完全。而人的妊娠期近300天。这使得人跟小鼠的脑结构具有很大的不同。

例如，人或大动物的大脑皮层都有折叠(即沟回形状)，但小鼠的大脑皮层很平滑，没有沟回;小鼠大脑的神经细胞多于胶质细胞，人类则与此相反。李晓江说，这些都是小鼠等小动物模型在神经疾病研究中的局限，而同属灵长类动物的猴子妊娠期是150天左右，其大脑发育与人类更加类似。

此前的研究已经构建和分析了一系列CHD8基因突变的小动物模型，包括小鼠、果蝇、斑马鱼。这些实验表明，CHD8蛋白功能削弱或缺失，会导致神经系统发育障碍而引起自闭症症状。

新研究的结果则给出了不同的结果：CHD8突变后，猴脑中神经细胞的数量并未受到明显影响，但胶质细胞数量显著增加。这表明胶质细胞过度增殖可造成大脑白质体积增加从而导致大头畸形。

除了培育体外受精的猴模型以外，研究团队还开展了两个验证性的实验。他们分别通过对正常怀孕的胚胎以及新出生的小猴进行基因操作，再次验证了这一结果。



实验室中的食蟹猴 受访者供图

神经细胞和胶质细胞是动物大脑的两大类细胞。前者主要负责人体的电生理活动，比如人的思维就是靠神经环路的电生理过程实现的;后者相当于有氧细胞，主要功能是为神经细胞提供营养液，维持神经元的生长、发育和生存及正常电生理功能。

正常的大脑内神经元细胞与胶质细胞有一定的比率，姜永辉认为，这一新发现提示，过度的胶质细胞增加可以影响神经环路功能，也可能影响情感认知功能。

胶质细胞在神经发育疾病中的作用长期被低估，通常被认为只是辅助神经元发挥作用。这项研究指出了一个新的探索方向，对胶质细胞增生及发育异常与早期神经发育障碍性疾病的关系值得研究。北京师范大学认知神经科学与学习国家重点实验室教授王晓群评价说。

为自闭症治疗提供新思路

自闭症，又称孤独症，是一种早期神经发育障碍性疾病，主要表现为社会交往障碍、交流障碍、兴趣狭窄和刻板重复的行为方式。目前尚无有效治疗方法。据统计，中国的自闭症患病率约为0.7%，其中自闭症儿童(14岁以下)超200万。

这项研究对自闭症治疗有何意义呢?张永清表示，未来一方面或可靶向大脑内增生的胶质细胞进

行干预治疗;另一方面或可直接弥补大脑内缺失的部分CHD8进行干预治疗。但这并非一夕之功。

目前，CHD8突变中胶质细胞增生的具体分子机制是什么?CHD8突变猴模型是否表现出明显的自闭症行为?这些问题都需要进一步研究和更多的突变猴个体表型分析才能回答。

这项研究的发现在之前CHD8基因突变的小鼠中并未报道过，体现了非人灵长类动物模型模拟人类复杂疾病的重要价值。上海交通大学医学院松江研究院研究员仇子龙说，相关研究是两个团队数十年如一日在非人灵长类脑疾病模型领域做出的又一重要贡献。

谈到未来非人灵长类动物的建模研究，张永清建议，国家进一步建立猴模型相关研究体系与实验标准，使我国在生物医学应用基础研究与基础研究临床转化在世界上占有一席之地。

据悉，美国早在本世纪初就将实验猴列为战略资源，每年会从海外进口2.5万~3万只猴子用于研究。

猴子是高等动物，尊重生命、保护动物，这是基本的价值观。但针对重要的复杂疾病，要严格按照国家标准，落实到具体研究项目中。张永清说。



实验室中的食蟹猴 受访者供图

暨南大学博士李邦、研究员涂著池、研究员杨伟莉和中国科学院遗传发育所博士赵晖为文章共同第一作者。李晓江与张永清为本文共同通讯作者。(来源：中国科学报 冯丽妃)

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s41421-023-00525-3

作者：李晓江等 来源：《细胞发现》

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