
科学家揭示人源基因突变在孤独症中致病机制

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/27361.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！

科学家揭示人源基因突变在孤独症中致病机制。近日，我国科学家在国家自然科学基金，广东省自然科学基金等项目的资助下，研究揭示了人源锚蛋白重复结构域2（SHANK2）基因突变在孤独症中致病机制。相关成果发表于《分子精神病学》（Molecular Psychiatry）。

近年来，对于孤独症谱系障碍患者队列的大规模遗传学研究，揭示了一批孤独症谱系障碍相关风险遗传位点和候选基因变异。进一步利用患者成体细胞重编程诱导多能干细胞的靶向分化技术，可以深入分析人群特定遗传变异的靶向效应机制，并在一定程度上克服了跨物种研究的遗传背景偏差所造成的转化应用局限。然而，基于人源化神经细胞模型对特定神经元亚类的遗传机制研究还相对缺乏。

暨南大学粤港澳中枢神经再生研究院副研究员师玲玲、研究员张力团队，以及中国科学院广州生物医药与健康研究院研究员陈捷凯团队基于孤独症谱系障碍患者队列研究发现的既往未报道SHANK2Y29X基因突变，生物信息学预测这一突变导致SHANK2基因的SHANK2B转录本在翻译过程中提前生成一个终止密码子，阻碍了SHANK2蛋白的正常合成。

研究团队基于该孤独症谱系障碍患者家系分析、患者iPSC来源多亚类神经元分化培养模型及SHANK2BY29X KI基因敲入小鼠模型构建，创新性地发现：一是SHANK2BY29X对SHANK2不同转录本产生差异性影响，进而选择性损害了ALDH1A1阴性多巴胺神经元早期发育；二是通过患者来源iPSC细胞诱导分化模型和转基因小鼠模型，验证了SHANK2BY29X遗传变异在导致孤独症谱系障碍相关社交障碍中的潜在作用。

该研究通过精确的分子调控和细胞研究技术，弥补了以往研究中对SHANK2功能特异性缺乏深入了解的不足，为未来针对特定神经发育障碍的干预策略提供了可能的分子靶点。（来源：中国科学报 朱汉斌）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41380-024-02578-6>

作者：师玲玲等 来源：《分子精神病学》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://iikx.com)转发