
研究揭示WDR81调控成体神经发生的机制

作者：writer 来源：中国科学院

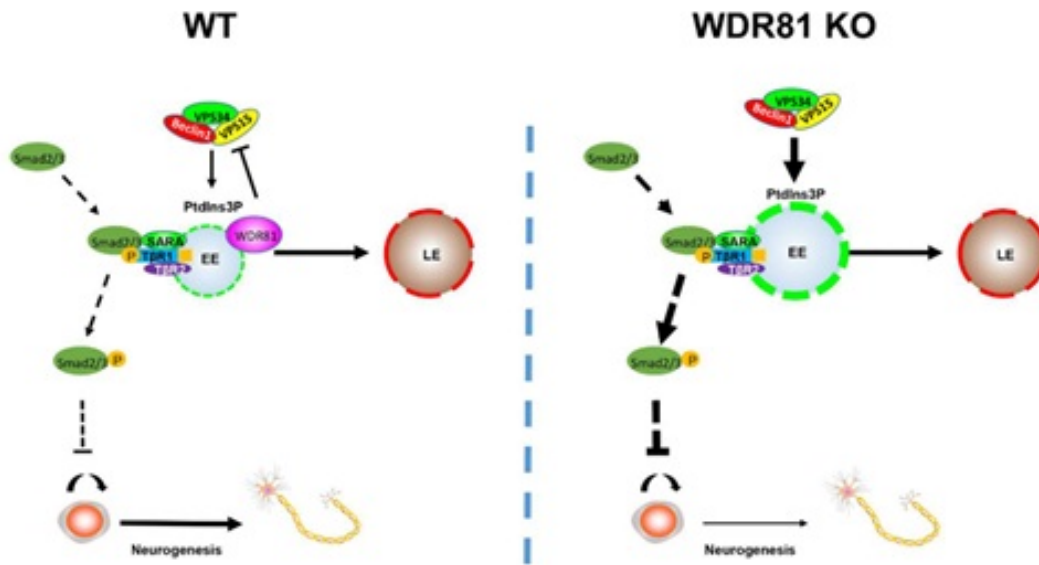
本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/3230.html>

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WDR81调控成体神经发生的机制。20世纪60年代初，Joseph Altman首次观察到了成体神经发生现象。90年代后，以Fred Gage为首的研究人员揭示，成体神经发生主要参与大脑可塑性以及学习记忆。此外，神经疾病常常伴随着成体神经发生的异常。因此，阐明成体神经发生的异常与神经疾病的因果关系仍是此研究领域的研究热点之一。云南大学杨崇林研究组的前期研究结果表明，WDR81和WDR91通过与Beclin1形成复合物，从而抑制内体Ptd Ins3P的合成，从而促进早期内体到晚期内体的转变(Liu K et al., J. Cell Biol. 212: 181-198, 2016)。随后，中国科学院遗传与发育生物学研究所郭伟翔研究组和杨崇林研究组的合作研究表明，WDR91是Rab7的一个新的效应因子，在对神经元的发育中发挥不可或缺的作用(Liu K et al., 216:3307-3321, 2017)，而WDR81则通过促进受体分子对泛素化蛋白聚集体的识别，并与自噬体膜上的LC3C发生互作，使泛素化的蛋白聚集体通过自噬而被清除(Liu X et al., 216:1301-1320, 2017)。与此同时，研究发现WDR81的突变能够导致小脑性共济失调，智力低下，和四足运动综合征(CAMRQ2 syndrome)以及小颅畸形。然而，WDR81突变在神经发育疾病中的致病机制仍不清楚。

郭伟翔研究组和杨崇林研究组合作，运用成体神经干细胞谱系追踪、免疫荧光、免疫共沉淀以及动物行为学等实验手段，发现WDR81的突变导致成体神经干细胞增殖以及分化异常以及海马依赖性学习能力的下降。进一步研究发现，WDR81能够抑制内体中PI3K-III复合体的组装，进而维持PI3P在正常水平。当缺少WDR81时，内体中PI3P的水平有显著的提升，导致内体中PI3P结合蛋白SARA的提高，进一步导致SARA依赖的TGF β 信号活性的上调。抑制PI3K的活性或者抑制SARA依赖的TGF β 信号通路，能够改善缺乏WDR81导致成体神经发生的缺陷以及海马依赖性的学习行为。此研究不仅揭示了WDR81-SARA-TGF β 轴对成体神经发生的重要性，而且从成体神经发生的角度解析了CAMRQ2综合症的发病机制，从而为该疾病的预防和治疗提供理论基础。

该成果于12月7日在线发表于神经科学期刊Molecular Psychiatry上(DOI:10.1038/s41380-018-0307-y)。郭伟翔研究组工程师王敏和博士研究生汤常永为该论文共同第一作者，郭伟翔和杨崇林为通讯作者。该研究得到科技部重点研发计划、中科院先导专项、国家自然科学基金委和中组部青年千人计划等的资助。



图：WDR81通过内体SARA-TGF 信号通路调控成体神经发生

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](http://www.iikx.com)转发