

研究发现转基因猕猴与部分自闭症患者的脑功能网络异常相似

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/9112.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！

4月8日，中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心（神经科学研究所）、上海脑科学与类脑研究中心、神经科学国家重点实验室王征研究组在《神经科学杂志》发表了题为MECP2 duplication causes aberrant GABA pathways, circuits and behaviors in transgenic monkeys: neural mappings to patients with autism

的研究论文。该研究联合运用基因组学、行为学、多通道脑电以及功能磁共振成像技术对转基因猕猴系统性分析发现，MECP2基因过表达引起一连串生理事件变化包括GABA信号通路， β 频段脑电信号同步性以及脑功能网络连接异常变化，并进一步展示转基因猕猴的脑功能网络异常与小部分临床自闭症患者的磁共振脑影像结果非常相似，为非人灵长类模型未来的转化应用奠定神经环路基础。

自闭症谱系障碍（ASD）是具有高度异质性的神经发育类疾病，其临床症状表现复杂多样，包括运动障碍、重复刻板行为、社交交流障碍等。到目前为止，这些多维度症状背后的遗传分子机制、以及伴随的脑功能神经环路机理还处于热点研究当中。

为了深入

剖析自闭症的生物

学致病机制，研究者们在猕猴上操纵

单个自闭症致病基因（MECP2），建立了转基因猴模型，期望建立基因-环路-

表型之间的因果联

系。因此，研究人员首先进行了全基

因组表达分析，发现与MECP2

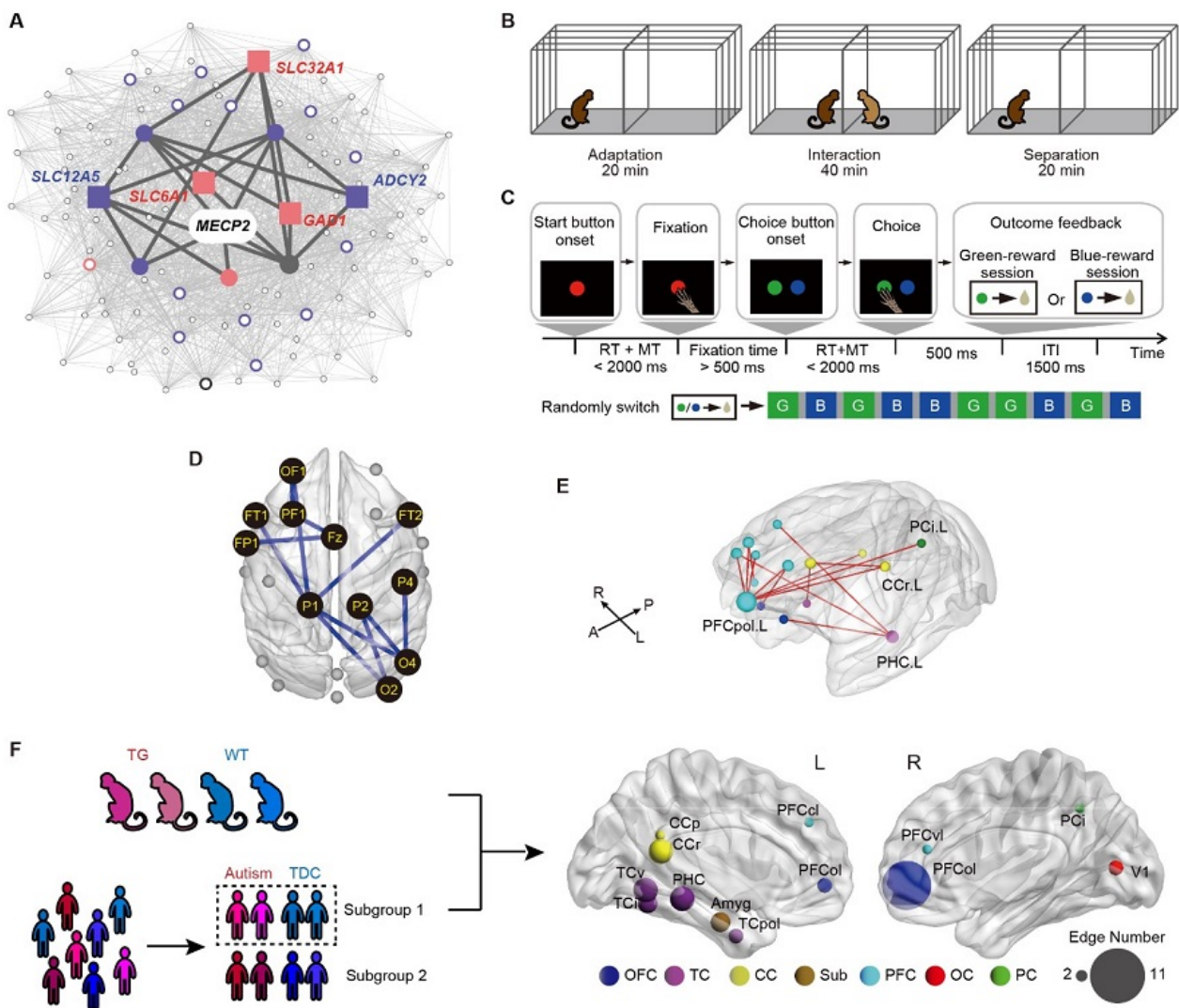
同步表达的基因富集在GABA相关的信号通路（图A）。接下来，设计了两种行为学范式考察转基因猴的运动行为和认知灵活性（图B，C），发现转基因猕猴不仅表现出焦虑相关的重复刻板运动，而且在执行反转学习的任务中出现更多的回退式错误。运用脑电图和功能磁共振成像技术对猕猴脑网络状态分析，结果发现转基因猴在额顶枕网络内的 β 频段神经活动同步性显著降低，并与刻板运动增多显著相关（图D）。同时，转基因猴在前额叶和扣带回网络的功能连接增强，并且该异常与认知灵活性缺陷显著相关（图E）。研究者进而根据磁共振影像的功能网络模式对112名自闭症患者和正常对照进行亚型分组，发现其中一组49名自闭症患者的脑网络异常与转基因猴在前额叶、颞叶等脑

区显著相似（图F）。这些新发现不仅揭示了MECP2

过表达猴模型的神经环路异常，而且首次证明了转基因猴模型的环路致病机制可以对应到特定的

自闭症亚型人群上，为解构自闭症的临床异质性提供了新的方法途径。

该研究由王征与复旦大学附属中山医院葛圣金共同指导，由博士蔡丹超、王志伟，博士研究生薄婷婷、鄢盛尧、刘忆霖在实验室其他成员的紧密合作下完成，期间得到了脑智卓越中心研究员叶铮、仇子龙和孙强，中科院马普计算生物学研究所研究员王光中，复旦大学类脑智能科学与技术研究院研究员张捷，复旦大学附属华山医院王英伟、儿科医院徐秀，上海市精神卫生中心杜亚松以及中科院昆明动物研究所等多家合作单位的科研团队大力帮助支持。该项目得到科技部、中科院、国家自然科学基金委员会、上海市和广东省的资助。



图注:(A) MECP2 基因共表达网络，其中五个基因富集于GABA相关的信号通道。(B)考察刻板运动的同伴分离范式。(C)考察认知灵活性的反转学习任务。(D)转基因猴的β频段神经活动同步性在额顶枕叶网络显著下降。(E)转基因猴的功能连接在前额叶和扣带回网络显著增加。(F)转基因猴和部分自闭症患者均显示出异常活动的脑区。

研究团队单位：脑科学与智能技术卓越创新中心

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