

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.07.052

突触后致密物基因与孤独症*

葛陈捷¹ 雷礼磊¹ 邬素萍^{2△} 吴 铮² 唐春玲²

(1 哈尔滨医科大学 黑龙江 哈尔滨 150081; 2 哈尔滨医科大学第一附属医院 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:孤独症是一种病因不明的广泛性发育障碍疾病,它是孤独症谱系障碍的代表疾病,发病年龄早,大多在3岁以内起病,以社会交往障碍,言语交流障碍,动作行为的重复刻板 and 兴趣范围狭窄为三大临床核心症状。孤独症发病率呈逐年增高趋势,我国患者量已超过一百万。但是迄今为止仍没有特异的方法与手段对孤独症进行彻底有效地诊治,为社会和家庭带来了沉重的负担,因此,其发病机制是迫切需要研究的难题。目前国际上公认为遗传因素在孤独症的发病中起着重要作用,但对于致病基因的确定仍不明确。突触后致密物(PSD)在中枢神经系统神经递质和信息的传递过程中起重要作用,影响学习记忆及认知相关功能,而孤独症患者存在认知相关功能损伤的表现,二者可能存在一定的联系。本文对 PSD 基因功能以及与孤独症关系的研究加以综述,希望有助于孤独症的病因学研究,以期早日改善该病的诊疗及预防。

关键词:孤独症;突触后致密物;基因

中图分类号:R749.94 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)07-1395-03

The Relationship between Postsynaptic Dense Gene and Autism*

GE Chen-jie¹, LEI Li-lei¹, WU Su-ping^{2△}, WU Zheng², TANG Chun-ling²

(1 Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150081, China;

2 First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Autism is a pervasive developmental disorder with an unknown etiology. It is the representative of autism spectrum disorders and the onset within 3 years old. The three prominent characteristic areas of malfunction of are impairments in social interaction, impairments in verbal communication and restricted repetitive and stereotyped patterns of behavior, interests and activities. Autism has an increasing incidence, and the number of autism patients has already been more than one million in China. But now there is no specific way to cure autism and it is a heavy burden for the society and family. So its pathogenesis is an urgent need to study. However, most researchers in the world has generally accepted that there is strong evidence for genetic components in the development of idiopathic autism. But the role of gene in the pathogenesis of autism remains unclear. The PSD plays an important role in the transmission of neural information. It affects learning, memory and cognitive function. It may have a certain relationship with autism. The function of PSD and previous studies of PSD gene and autism will be reviewed in the article. It may be helpful to provide clues to the etiology research.

Key words: Autism; PSD; Gene

Chinese Library Classification(CLC): R749.94 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)07-1395-03

前言

孤独症(Autism)是一种广泛性神经发育障碍性疾病,是复杂的多基因遗传疾病,以社会交往障碍,言语交流障碍,行为重复刻板及兴趣范围狭窄为三大核心症状^[1],多于3岁内起病。该病的发病率有升高趋势,孤独症患者存在感觉异常,执行功能紊乱以及感知他人情绪能力的低下,为家庭和社会带来沉重负担。

1 孤独症概况

1.1 概念

孤独症有三大临床症状:社会交往障碍、言语交流障碍、行为重复刻板及兴趣范围狭窄^[1]。它是孤独症谱系障碍(autism spectrum disorders, ASDs)的代表性疾病,ASDs除传统意义上的孤独症外还包括广泛发育障碍未注明(pervasive developmental disorders-not otherwise specified, PDD-NOS),阿斯伯格综合征(asperger syndrome, AS), Rett 综合征(Rett syndrome)和儿童瓦解性精神障碍(childhood disintegrative disorder)^[2]。约有1/3孤独症患者存在癫痫,75%-78%患者伴有不同程度的精神发育迟滞^[3]。

* 基金项目:国家自然科学基金项目(30971045/C090302);教育部留学回国人员科研启动基金项目(37 批)

作者简介:葛陈捷(1986-),女,硕士研究生,主要研究方向:孤独症遗传学,电话:18267233183, E-mail:gcjie16@sina.com

△通讯作者:邬素萍, E-mail:wsping01@126.com

(收稿日期:2013-05-21 接受日期:2013-06-18)

1.2 流行病学

孤独症多在3岁以内发病,有些患者在5-6岁时才出现明显症状,男女发病率不一致,男患可高于女患数倍,二者发病率之比为2.3-6.5:1。国外报道该病患率为0.48‰,在儿童患病率高达1.1‰-2.5‰,但近年来有增高的趋势,在2005年达到1.5‰-2‰^[4],而2009年美国疾控中心(Center for Disease Control, CDC)调查数据显示儿童患病率为1:110,与2007年相比提高了78%。我国该病患率与国外相近,目前患者量已超过一百万。

1.3 遗传学研究

自1943年Leo Kanner医生首次观察到此病,并将其归类于儿童精神分裂症后,直至1980年孤独症才被认为是一种神经发育障碍性疾病,在DSM-III中被归类于广泛性发育障碍性疾病;研究人员发现它主要受遗传因素的影响而发病,并且还受多种环境因子的影响^[5]。至今孤独症的病因仍不明确,研究人员通过遗传学、解剖学等多方面的研究,发现遗传因素在孤独症的病因学中占有很大作用,少见的遗传变异和拷贝数变异已被证实孤独症的发病中起作用^[6]。多数学者认为该病存在的遗传缺陷是由多种不同的遗传机制和基因导致的,并不是由少数基因或单个环境因素引起的^[7]。

2 PSD 基因

PSD基因是指与突触后致密物相关的基因。众所周知,脑的学习记忆等认知功能依赖神经元间的信息传递,而PSD是该过程的结构基础,PSD基因的改变可能会影响认知功能,而孤独症存在一定的认知障碍,此病的发生极可能与该类基因的变异有关。目前研究较多的基因包括:DOC2A基因、GABRB3基因及SHANK3等基因。

2.1 PSD

突触是神经细胞间相接触的部位,是神经细胞之间传递信息和(或)神经递质的关键结构,是大脑学习、记忆和认知的重要结构基础。PSD是指在电镜下所见的突触后膜胞质面聚集的一层均匀、致密的物质,是由神经递质受体、信号分子及支架蛋白组成的复合物,见于中枢神经系统中所有轴-树突的突触后膜上,主要集中在Gray I型突触上^[8]。它是脑内突触的一个重要结构,在突触的神经信息传递中起重要作用,并可能参与学习记忆过程中的某个机制。PSD的形态结构、生化组分及生理功能都有很大的可塑性。

PSD形态结构:电镜下观察PSD厚约50 nm,呈圆盘状或呈有孔的不规则状,直径约300 nm - 500 nm,对于有孔的PSD,其孔径为100 nm;根据PSD形态特征可将穿孔突触分为以下三种亚型:环形穿孔突触(annular, doughnut-shaped PS),马蹄形穿孔突触后致密物(horseshoe-shaped PS)和碎片状穿孔突触(segment PS)^[9]。在穿孔型PSD的孔内没有突触间隙物质,对应于此处的突触前膜常向内凹陷,此外,在平行于突触连接面的切片上可以观察到PSD周围存在突触小泡,而突触小泡是突触前终扣(由神经元轴突末呈球状膨大组成突触前结构)的特征性结构,这说明PSD嵌入突触前终扣。这种结构让PSD出现多个活性区,使得突触的传递功能增强。

PSD分子构成:由突触后膜内侧细胞骨架成分和调节蛋白共同形成,包括5类蛋白:神经递质受体,细胞粘附蛋白,衔接

分子,信号酶和细胞骨架蛋白;其中包含约30种蛋白质:微管蛋白、伏衬蛋白、肌动蛋白、神经丝蛋白、离子通道蛋白或受体蛋白以及钙调素依赖性蛋白激酶(CaMK)、磷酸二酯酶、糖原分解酶等多种酶类^[9],其中大多数参与突触的传递。CaMK II和PSD-95是兴奋性PSD中蛋白的主要成分,其中CaMK II在PSD中含量较高。

PSD生理功能:PSD与突触后膜上的多种受体相连,是突触信息整合的基本组成部分。部分PSD与离子通道相连,将信号分子、调节分子和靶联系起来,起着组建突触后信号传导作用,影响突触后结构形成及功能活动。PSD中CaMK II可增加突触的活动强度,并可影响与有学习记忆相关受体。PSD是长时程增强(long-term potentiation, LTP)发生的结构基础之一,LTP与长时程抑制(long-term depression, LTD)是学习记忆的基础。由此可见,PSD与学习记忆功能相关。

2.2 突触可塑性与学习记忆

突触可塑性即突触改变的能力,突触数量增减和生理功能的改变,是指在外界环境作用下,突触活动引起突触传递效率的异化或抑制,从神经元细胞到神经环路可能发生适应性变化来维持相对稳定^[10,11]。突触可塑性包括突触发育的可塑性,突触形态的可塑性和突触传递的可塑性,其主要表现形式为LTP和LTD,这两种现象已经被公认为是学习记忆的生物学基础。

研究显示,LTP包括诱导和表达两个过程,它的形成和维持都与PSD有关。在LTP形成的过程中出现PSD厚度、长度和面积增加的现象,因此有研究者推测PSD的上述变化也许是突触效能增强的物质基础。

LTP的诱导主要包括:突触后膜除极化,N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate Receptor, NMDAR)的激活,从而导致Ca²⁺内流。NMDAR是由不同亚单位聚集的四聚体或五聚体,可影响突触的定位及活性。如前所述,PSD-95和CaMK II是PSD的蛋白主要成分,二者都与NMDAR紧密相关。PSD-95属于膜相关鸟苷酸激酶蛋白家族中一员,作为一种脚手架蛋白聚集NMDAR,影响NMDAR的功能定位。NMDAR被激活后表现出对Ca²⁺的强通透性。大量Ca²⁺进胞后与CaMK II结合,使后者活化。活化后的CaMK II在PSD内形成复合物,参与NMDAR磷酸化调节,启动一系列反应后形成LTP,从而产生学习记忆。

2.3 PSD基因与孤独症

DOC2A基因:位于染色体16p11.2区域,编码Doc2a蛋白。Doc2a蛋白特异性在脑内表达,并且在突触囊泡中富集,在突触传递中发挥作用,该蛋白的错译也许会造成突触传递的异常,从而导致孤独症某些临床症状的出现。Weiss等多个研究小组^[12-14]发现孤独症患者染色体16p11.2区域,包括DOC2A基因在内,存在频发地复制或缺失。Kumar等人^[15]对染色体16p11.2区域孤独症候选基因的变异分析发现:DOC2A基因中M225I存在变异,导致该基因编码的Doc2a蛋白功能发生改变,而且该发现并未在健康对照组中发现。被敲除Doc2a的小鼠在突触传递中LTP发生改变,表现出包括异常被动回避任务在内的学习和行为障碍,而这些表现也常在孤独症患者中出现。另外DOC2A基因启动子区域也存在异常,可能因此改变一些转录因子的结合位点,从而影响大脑和行为发育。由此可见,DOC2A基因与孤独症的发生存在一定联系,它的多态性可能

与孤独症存在关联。

GABRB3 基因:位于染色体 15q12 区域,全长跨 250kb,包含 10 个外显子,编码 GABAA 受体的 $\beta 3$ 亚单位,在神经发育早期表达最高,而成人脑内则在与学习记忆相关的海马区高表达。GABA 属于氨基酸类抑制性的中枢神经系统神经递质,有研究^[9]发现,当抑制 GABA 受体功能时,可增强海马特定区域内突触传递,形成 LTP 样效应;而在 LTP 形成后若给予微量 GABA 则会导致 LTP 的抑制,再给予 GABAA 型受体拮抗剂会结束 LTP 的抑制。可见在 LTP 的诱导和维持两个过程之中,GABA 和 GABAA 型受体起着重要作用。

早期 Cook 等人^[7]对 132 例孤独症核心家系进行了 9 个微卫星标记分析,结果发现孤独症与 GABRB3 155CA-2 存在连锁不平衡。Buxbaum 等人^[8]在 2002 年研究得出一致的结果,他们注意到 Prader-Willi 和 Angelman 综合征的重要印记区(15q11-q13)在孤独症中也有报道,且二者与孤独症症状相关,随即对该区域进行包括 155CA-2 在内的五个标记物分析,结果表明 155CA-2 与孤独症存在关联。另外有研究即对日本孤独症患者的研究表明 GABRB3 基因上 SNP 位点的突变可间接引起孤独症表型改变。另外,近期有科研人员^[9]认为该基因的多态性与人类触觉灵敏度有关,并在对孤独症患者的研究中得到证实。

SHANK3 基因:位于染色体 22q13,在人类大脑皮层和小脑优先表达。Moessner^[20]研究小组发现在孤独症患者中存在该基因的突变(从头平衡易位),表明该基因在孤独症的发病中发挥重要作用,可能影响着孤独症的某些表型。对于我国孤独症患者的研究^[21]表明,SHANK3 基因的突变与孤独症有关,可以解释约 2% 的该病病例。

3 小结

综上所述,孤独症是一种多基因遗传疾病,存在认知功能异常。PSD 在认知过程中起重要作用,该类基因的异常可能与孤独症的发生或某些表型有关。孤独症与 PSD 基因的关系值得进行深入研究,从而揭示孤独症的遗传发病机制,为未来寻找诊治及预防该病奠定基础。

参考文献(References)

- [1] Kanner L. Autistic disturbances of affective contact [J]. Acta Paedopsychiatr, 1968, 35(4):100-136
- [2] McPartland J, Volkmar FR. Autism and related disorders [J]. Handb Clin Neurol, 2012,106:407-418
- [3] 江开达. 精神病学第 2 版 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 249-255
Jiang Kai-da. Psychiatry 2ed Edition [M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2007:249-255
- [4] Chakrabarti S, Fombonne E. Pervasive developmental disorders in preschool children: confirmation of high prevalence [J]. American journal of psychiatry, 2005, 162(6):1133-1141
- [5] Blake J, Hoyme HE, Crotwell PL. A brief history of autism, the autism /vaccine hypothesis and a review of the genetic basis of autism spectrum disorders [J]. S D Med, 2013, Spec no:58-65
- [6] Heil KM, Schaaf CP. The genetics of Autism Spectrum Disorders--a guide for clinicians [J]. Curr Psychiatry Rep, 2013, 15(1):334-334
- [7] De Cock M, Maas YG, van de Bor M. Does perinatal exposure to en-

- docrine disruptors induce autism spectrum and attention deficit hyperactivity disorders? Review [J]. Acta Paediatr, 2012,101(8):811-818
- [8] Bartolomeis A, Fiore G. Postsynaptic density scaffolding proteins at excitatory synapse and disorders of synaptic plasticity: implications for human behavior pathologies [J]. Int Rev Neurobiol, 2004, 59: 221-254
- [9] 桂婷, 胡小令, 吕诚, 等. 突触后致密物与阿尔茨海默病[J]. 解剖学杂志, 2010,1:125-125
Gui Ting, Hu Xiao-ling, Lv Cheng. Postsynaptic density and Alzheimer's disease[J]. Chinese Journal of Anatomy, 2010,1:125-125
- [10] 林蕾, 张良成, 郭永正. 突触可塑性及相关物质的研究进展[J]. 中华全科医学. 2009, 7(9):995-996
Lin Lei, Zhang Liang-cheng, Guo Yong-zheng. Research progress in synaptic plasticity and related materials [J]. Chinese Journal of General Practice, 2009,7(9):995-996
- [11] 张永杰, 唐冬梅, 徐桂萍. 突触可塑性分子机制的相关研究 [J]. 医学综述, 2012, 18(8):1141-1143
Zhang Yong-jie, Tang Dong-mei, Xu Gui-ping. Molecular mechanisms of synaptic plasticity related research [J]. Medical Recapitulate, 2012, 18(8):1141-1143
- [12] Glessner JT, Wang Kai, Cai Guiqing, et al. Autism genome-wide copy number variation reveals ubiquitin and neuronal genes [J]. Nature, 2009, 459(7246):569-573
- [13] Weiss LA, Yiping Shen, Joshua M, et al. Association between microdeletion and microduplication at 16p11.2 and autism [J]. N Engl J Med, 2008, 358(7):667-675
- [14] Kumar RA, KaraMohamed S, Sudi J, et al. Recurrent 16p11.2 microdeletions in autism [J]. Hum Mol Genet, 2008, 17(4):628-638
- [15] Kumar RA, Marshall CR, Badner JA, et al. Association and Mutation Analyses of 16p11.2 Autism Candidate Genes [J]. PLoS One, 2009, 4(2):e4582-582
- [16] 李东升, 谷宇, 王立, 等. GABA 能联系对大鼠初级视觉皮层 II/III 层神经元突触可塑性的影响 [J]. 复旦学报. 2010;49(5):558-566
Li Dong-sheng, Gu Yu, Wang Li, et al. The impact of linkage between GABA neurons on rat primary visual cortex II / III layer neuron synaptic plasticity [J]. Journal of Fudan University (Natural Science), 2010, 49(5):558-566
- [17] Dwin H. Cook, Rachel Y. Courchesne, Nancy J. Cox, et al. Linkage-Disequilibrium Mapping of Autistic Disorder, with 15q11-13 Markers [J]. American Journal of Human Genetics, 1998, 62(5):1077-1083
- [18] Uxbaum JD, Silverman JM, Smith CJ, et al. Association between a GABRB3 polymorphism and autism [J]. Molecular Psychiatry, 2002, 17(3):311-316
- [19] Teresa Tavassoli, Bonnie Auyeung, Laura C Murphy, et al. Variation in the autism candidate gene GABRB3 modulates tactile sensitivity in typically developing children [J]. Molecular Autism, 2012, 3:6
- [20] Moessner R, Marshall CR, Sutcliffe JS, et al. Contribution of Shank3 mutations to autism spectrum disorder [J]. Am J Hum Genet, 2007, 81(6): 1289-1297
- [21] 陈碧媛, 邹小兵, 章钧, 等. 中国儿童孤独症 SHANK3 拷贝数变异及其临床表型特征[J]. 中华儿科杂志, 2011,49(8):607-611
Chen Bi-yuan, Zou Xiao-bing, Zhang Jun, et al. Copy-number variations of SHANK3 and related clinical phenotypes in children with autism[J]. Chin J Pediatr, 2011, 49(8):607-611