

# Angelman 综合征蛋白 Ube3a 通过抑制 BMP 信号通路调控神经突触的生长发育和内存

姚爱玉, 张永清



姚爱玉博士

中国科学院遗传与发育生物学研究所, 分子发育生物学国家重点实验室, 北京 100101

Angelman 综合征(Angelman syndrome, AS)是一种神经发育性疾病, 临床表现为严重的智力障碍、发育迟缓、共济失调、癫痫、语言缺失、自闭并伴随不合适大笑等异常行为, 因此又被称“快乐木偶症”(Happy puppet syndrome)。根据遗传学机制不同, AS 病人的病因主要分为以下 4 种情况: 约 68% 的 AS 病例是由于包含 *UBE3A* 在内的母源染色体 15q11-13 缺失导致; 约 13% 的 AS 病例是源于母源 *UBE3A* 基因突变; 约 6% 源于母源 *UBE3A* 基因的抑制和印记缺陷; 另外 3% 的 AS 病人则是源于父本 15q11-13 的单亲二体性。上述 4 种 AS 发病机制均与母源表达的 *UBE3A* 基因缺失或突变有关。此外, 含有 *UBE3A* 基因的染色体片段 15q11-q13 重复或 *UBE3A* 的活性增加可导致自闭症。自闭症是起病于婴幼儿时期的发育障碍疾病, 表现为社会交往障碍、语言交流障碍、兴趣狭窄和行为刻板等。因此, *UBE3A* 的不同突变导致两种不同的疾病。Angelman 综合征和自闭症不仅给患儿和家庭造成终生的痛苦, 同时也为家庭和社会带来沉重的经济负担。因此深入研究 *UBE3A* 在神经系统的功能对于理解 Angelman 综合征和自闭症的发病机制具有重要的理论意义, 同时也具有潜在的临床应用潜力。

骨形态发生蛋白(Bonemorphogenetic protein, BMP)属于转化生长因子- $\beta$ (Transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )超家族重要成员之一, 在细胞生长、分化、凋亡以及树突生长和突触形成中发挥重要作用。BMP 信号通路在脊椎和无脊椎动物中高度保守。BMP 配体首先结合并激活膜上 BMP II 型受体。激活的 II 型受体募集并激活 I 型受体。I 型受体磷酸化下游的效应分子 Smad。磷酸化的 Smad 进而转运到细胞核内调控目标基因的转录。目前已开发了一些 BMP 受体的小分子抑制剂, 如 LDN-193189 和 DM-3189, 它们能特异地作用于 BMP 的 I 型受体, 从而减弱 BMP 信号活性。

中国科学院遗传与发育生物学研究所张永清研究组多年来一直致力于研究神经发育相关的疾病病理发生机制, 发现了多个调控突触发育的基因。以经典的模式动物

果蝇为实验材料, 研究发现果蝇 *ube3a* 突变体的神经肌肉接头(NMJ)突触的形态发育异常, 突触扣结数明显增加。*ube3a* 突变体 NMJ 突触荧光染料内存能力明显减弱。电生理测试结果显示 *ube3a* 突变体在低频刺激下突触传导正常, 但在高频刺激下则不能有效维持突触传递, 表明突触存在内存缺陷。遗传互作分析结果表明, 在 *ube3a* 突变体背景下, 去掉一个拷贝的 *tkv*(编码 BMP I 型受体)或 BMP 信号通路的其他组份能挽救 NMJ 过度生长的表型与内存缺陷。生化分析实验表明, Ube3a 与 Tkv 存在物理相互作用, 且 Ube3a 通过泛素化 Tkv 的第 227 位点赖氨酸从而促进其通过蛋白酶体降解。当 Ube3a 突变或缺失时, BMP 信号通路上调, 从而导致突触过度生长和内存缺陷(图 1)。进一步与中国科学院上海生命科学研究院神经科学研究所的熊志奇博士研究组合作研究, 发现 Ube3a 对 Tkv 负调控作用在哺乳动物中保守。这些结果为理解 Angelman 综合征以及自闭症的发病机理以及治疗药物的筛选提供了新的思路和靶点。该研究结果在线发表于 2016 年 5 月 27 日的生物领域国际主流期刊 *PLoS Genetics* (Doi: 10.1371/journal.pgen.1006062)。

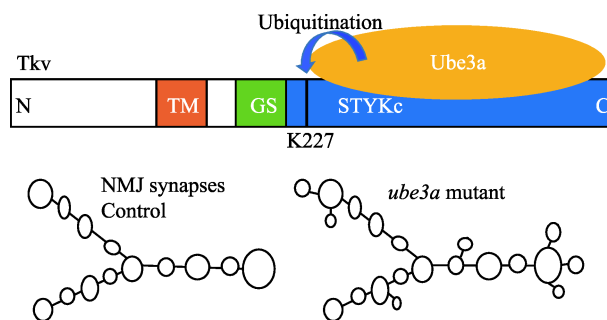


图 1 Ube3a 促进运动神经元中 BMP 受体 Tkv 蛋白的泛素化降解从而调控神经突触生长发育和内存

Fig. 1 A diagram depicting direct binding and ubiquitination of lysine 227 within the cytoplasmic tail of Tkv by Ube3a and overgrown NMJs caused by increased BMP signaling in *ube3a* mutants