

专家介绍



董志芳:教授,博士生导师,现任重庆医科大学儿科学院教授,儿童神经发育与认知障碍重庆市重点实验室主任。入选国家重大人才计划特聘教授、国家优青、重庆英才创新领军人才、重庆市巴渝学者特聘教授、重庆市首席专家工作室领衔专家等称号。主要研究方向为认知发育障碍相关脑疾病发病机制与干预,包括阿尔茨海默病、孤独症谱系障碍、缺氧缺血性脑损伤等。主持国家自然科学基金、重庆市重点项目、重庆市高校创新群体等 20 余项;以第一/通讯作者在 *Neuron*、*J Clin Invest*、*Brain* 等期刊发表论著百余篇;研究成果先后荣获重庆市科技进步一等奖、重庆市自然科学奖二等奖和教育部科技进步二等奖等。

Brain | 神经元 SMG7 缺失通过 PKD1 上调诱导孤独症样行为

孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 是一类常见的神经发育障碍,核心临床表现为社会交往与沟通能力缺陷、行为重复刻板等,遗传因素是导致 ASD 发生的最大致病因素。越来越多的研究表明, RNA 代谢异常与 ASD 的发生密切相关。其中,无义介导的 mRNA 降解 (nonsense-mediated mRNA decay, NMD) 通路在神经元发育、突触功能及神经环路形成过程中发挥重要作用。然而, NMD 功能障碍如何影响神经发育并参与 ASD 发生,目前仍缺乏系统研究。

2026 年 6 月,重庆医科大学附属儿童医院董志芳教授团队 (通讯/最后作者) 联合重庆医科大学附属第一医院和杭州师范大学科研团队,在 *Brain* 发表题为“*Neural SMG7 deficiency induces autism-like behaviours via PKD1 upregulation*”的研究论文。该研究揭示了 NMD 通路关键因子 SMG7 在神经发育中的重要作用,并发现 SMG7 缺失可通过上调 PKD1 诱导神经元过度兴奋和 ASD 样行为,为理解 RNA 代谢异常参与 ASD 发生提供了新的分子机制。

研究团队构建了 *Emx1-Cre* 介导的 *Smg7* 条件性敲除 (*Smg7 cKO*) 小鼠模型。研究发现,尽管 *Smg7* 缺失未明显影响大脑整体发育及皮层结构形成,但小鼠表现出显著的 ASD 样行为表型,包括社会互动能力下降、社会新颖性识别受损以及重复刻板行为增加。同时,小鼠还伴随焦虑样行为和学习记忆功能障碍。进一步研究发现,*Smg7* 缺失导致前额叶皮层和海马 CA1 区神经元兴奋性显著增强,兴奋性突触传递增加,而抑制性突触传递未发生明显改变。与此同时,高尔基染色结果显示,*Smg7* 缺失小鼠前额叶皮层和海马区树突棘密度显著增加,提示神经回路连接异常和兴奋-抑制平衡失调可能参与 ASD 样行为的发生。

为探究其分子机制,研究团队对前额叶皮层和海马组织进行了转录组测序分析。结果发现,*Smg7* 缺失导致 NMD 通路功能受损,多个 NMD 底物异常积累。其中,蛋白激酶 D1 (protein kinase D1, PKD1) 在两个脑区均显著上调。进一步研究证实,PKD1 mRNA 能够直接与 SMG7 结合。SMG7 缺失可显著延长 PKD1 mRNA 半衰期,促进其异常积累,表明 PKD1 是 SMG7 依赖性 NMD 通路的重要靶基因。为验证 PKD1 在 ASD 样表型中的作用,研究团队利用 AAV 介导的 RNA 干扰技术敲低 PKD1 表达。结果发现,PKD1 敲低能够显著降低树突棘密度,改善神经元过度兴奋状态,并有效逆转 *Smg7 cKO* 小鼠的社会行为缺陷、重复刻板行为及认知功能障碍。

综上所述,本研究揭示了“SMG7-NMD-PKD1”调控轴在 ASD 发生中的关键作用。SMG7 缺失导致 NMD 介导的 PKD1 mRNA 降解受阻,进而引发 PKD1 异常积累、树突棘过度生长和神经元兴奋性增强,最终导致 ASD 样行为。研究结果不仅拓展了 RNA 代谢异常参与神经发育障碍的理论认识,也为 ASD 的精准诊断和靶向干预提供了新的潜在分子靶点。

摘译自:Pang Y, Hao A, Han H, et al. Neural SMG7 deficiency induces autism-like behaviours via PKD1 upregulation[J/OL]. *Brain*, 2026. Doi:10.1093/brain/awag201.

(重庆医科大学附属儿童医院 董志芳 田鑫 李唐亮 报道)