

文章编号: 1004-0374(2009)01-0135-04

与精神发育迟滞有关的 *IL1RAPL1* 基因研究进展

薛 敏, 高晓彩*, 张富昌

(西北大学生命科学学院人口与健康研究所, 西安 710069)

摘 要: *IL1RAPL1* 基因缺失、倒置以及突变会导致非特异性精神发育迟滞, 因而与人类认知能力密切相关。研究该基因的生物学功能与认知功能将为临床诊断和防治精神发育迟滞提供参考。本文综述了 *IL1RAPL1* 基因产物、基因的生理功能与认知功能的研究现状, 并对今后的进一步研究工作进行了展望。

关键词: 非特异性精神发育迟滞; *IL1RAPL1* 基因; IL1 受体辅助蛋白; 认知功能

中图分类号: Q754; K749.33 **文献标识码:** A

Research progress on mental retardation related gene *IL1RAPL1*

XUE Min, GAO Xiao-cai*, ZHANG Fu-chang

(Institute of Population and Health, College of Life Science, Northwest University, Xi'an 710069, China)

Abstract: Deletion, inversion and mutations of *IL1RAPL1* (interleukin-1 receptor accessory protein-like, gene 1) are associated with non-specific mental retardation (MR). It may be associated with human cognitive ability. Studying the biological and cognitive function of *IL1RAPL1* is important for MR diagnosing and prevention. This paper reviews the progress on *IL1RAPL1* including its production, biological and cognitive function. The further study work in this domain is also reviewed here.

Key words: nonsyndromic/non-specific MR; *IL1RAPL1* gene; IL-1 receptor accessory protein; cognitive function

由遗传因素引起的精神发育迟滞或智力低下 (mental retardation, MR) 很早就受到人们的关注。近年来, 对非特异性 MR (non-syndromic/non-specific mental retardation, NSMR) 相关基因的搜寻、定位和功能研究工作不仅是分子精神病学研究的热点问题, 同时也成为搜寻与智力或一般认知能力有关的基因研究的热点问题。当前对 MR 基因的搜寻研究方面取得了很大进展, 数以百计的 MR 相关基因被克隆与定位, 其中仅有约 15 个基因与 NSMR 有关^[1], 重复报道最多的为 *FMR2*、*OPHN1*、*GDI1*、*PAK3*、*IL1RAPL1*、*TM4SF2*、*VCX-A*、*ARHGEF6* 等。本文仅对其中的 *IL1RAPL1* 基因研究情况简要进行综述。

1 *IL1RAPL1* 基因简介

1999年Carrié等^[2]在第34号X连锁非特异性精神发育迟滞 (MRX34) 家系成员的 X 染色体 Xp21.3 -

22.1 处发现了一段缺失区段, 并在该位置克隆出了 *IL1RAPL1* (interleukin-1 receptor accessory protein-like, gene 1), 称之为白介素1受体辅助蛋白基因1, 又名OPHN4 (oligophrenin-4) 或TIGIRR-2 (three immunoglobulin domain-containing IL-1 receptor-related 2), 属于白细胞介素受体 1 (IL-1R) 家族成员之一。

据NCBI数据库 (www.ncbi.nlm.nih.gov) 资料显示, *IL1RAPL1* 基因全长约 1 369kb, 由 11 个外显子组成, 除第 11 号外显子大小为 1 622bp 外, 其余 10 个外显子大小在 75 - 649bp 之间。该基因的转录产物 mRNA 长度为 3 624bp, 5' 翻译起始点在 mRNA 的第 631bp 处, 3' 非翻译区长度为 903bp,

收稿日期: 2008-09-01; 修回日期: 2008-09-19

基金项目: 国家自然科学基金项目 (30771182, 30470577); 陕西省自然科学基金项目 (2005C115)

* 通讯作者: gaexc@nwu.edu.cn

总开放阅读框(ORF)长度为 2 091bp, 从第 2 外显子至第 11 外显子编码 696 个氨基酸。

2 IL1RAPL1 蛋白结构及生理功能

IL1RAPL1 基因编码的由 696 个氨基酸组成的 IL1RAPL1 蛋白属于 IL-1/To11 受体家族成员之一。该蛋白除了 3 个胞外 Ig-like 结构域和 1 个胞内的 TIR 结构域(TIR 结构域是 IL-1/To11 受体家族的特征)之外, 还包含 1 个特殊的由 150 个氨基酸组成的 C 端结构域, 这个结构域与任何已知功能的蛋白都无显著同源性。Bahi 等^[3]的研究结果表明, IL1RAPL1 蛋白通过其特殊的 C 端结构域与神经元钙感受器-1 (neuronal calcium sensor-1, NCS-1) 相互作用, 调节 Ca²⁺ 依赖的出胞作用。Gambino 等^[4]研究发现, 在 PC12 细胞中稳定表达的 IL1RAPL1 可以诱导特定的 N 型电压门控钙离子通道(N-type voltage-gated calcium channels, N-VGCC)的沉默活性; 而在 NCS-1 过度表达的 PC12 细胞中可观察到特定的 N-VGCC 的功能性损失, 在 IL1RAPL1 细胞中下调 NCS-1 又可观察到 N-VGCC 活性的恢复。这些现象表明 NCS-1 能间接调节 N-VGCC 的活动, 同时也证明了

IL1RAPL1 和 NCS-1 功能关联之间的相互作用。进而也证实 IL1RAPL1 相关的精神发育迟滞是由于 N-VGCC 及或 NCS-1 依赖的突触和神经元活性的破坏造成的。Yoshida 和 Mishina^[5]通过研究斑马鱼与哺乳动物的 IL1RAPL1 的同源蛋白 *I11rap11b*, 发现 *I11rap11b* 对突触小泡的积累和随后的轴突末梢的形态重塑的调节作用表现出显著的区域性。*I11rap11b* 通过 TIR 结构域调节轴突末梢的形态改变, *I11rap11b* 和 NCS-1 在 C 端结构域刺激突触小泡的积累。这些结果提示在形成突触的过程中 *I11rap11b* 对突触前膜的分化起重要作用。

哺乳动物的白介素 IL-1 受体家族包括 IL-1RI、IL-1RII、IL-1 受体辅助蛋白(IL-1RACp)、IL-1 受体相关蛋白(IL-1RrP)、ST2、MyD88、人类 To11 样受体 1—5(hTLR1—5) 等 11 个成员。IL1RAPL1 蛋白与白细胞介素 1 受体辅助蛋白(IL-1RACp)具有较高的同源性。BLAST 分析表明, IL1RAPL1 蛋白与人类 IL-1RACp 蛋白约有 52% 的同源性。人类的 IL-1RACp 的生物学功能已在多篇文献中进行了详细描述^[6-9], 其生理机制见图 1。

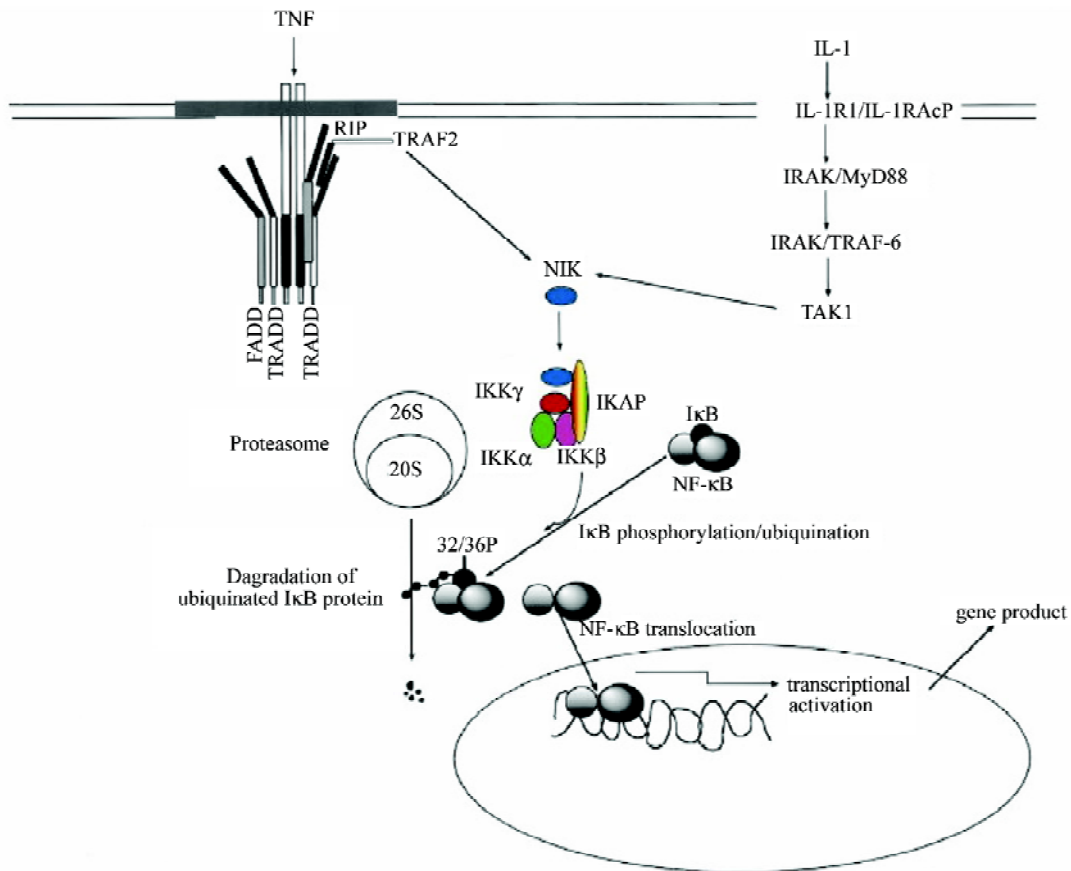


图1 IL-1及其受体辅助蛋白(IL-1RACp)生理机制图

IL-1家族三个成员都能与IL-1RI及IL-1RII结合。IL-1与受体结合后,IL-1RI与IL-1RAcP结合形成IL-1受体复合物,激活IL-1受体复合物的下游信号IL-1受体相关蛋白激酶(IRAK),然后IRAK1与转导IL-1信号的TRAF6相互作用,从而启动一系列的信号级联放大事件,包括c-Jun氨基端激酶(JNK)和转录调控因子NF- κ B,调控核中许多促炎基因(proinflammatory genes)的表达。通过对诱导炎症反应的研究,在刻画IL-1信号机制方面取得很大进展。尽管有证据表明IL-1受体在海马体的齿状回中表达,以及在海马体中引入IL-1后引起海马神经递质水平的持续变化等证据证明细胞因子也许对精神病学稳定状况具有某种影响,但对IL-1信号通路在中枢神经系统生理学中的级联放大仍知之甚少。

3 *IL1RAPL1* 基因与精神发育迟滞关系的研究

对*IL1RAPL1*基因与精神发育迟滞的关系研究,主要是以MR患者及其家系人群为对象开展的。通过对MRX患者基因突变的研究结果显示,*IL1RAPL1*基因出现无重复缺失、倒置以及突变等是造成MR的主要原因,提示*IL1RAPL1*基因的功能丧失或非正常表达与人类精神发育迟滞具有相关性。Jin等^[10]在对具Backer肌肉萎缩症、甘油激酶缺陷、先天肾上腺发育不全及智力低下症状兄弟的缺失相邻基因研究中发现,抗肌营养不良蛋白基因和*IL1RAPL1*基因首尾相连,其缺失导致编码IL1RAPL1蛋白细胞内信号结构域的3号外显子缺失。因而他们认为,IL-1、IL-18等相似分子在中枢神经发育和功能方面都具有很重要的作用;Sasaki等^[11]在1个2岁和1个9个月日本MR幼童中也检测出了该基因的缺失现象;Lepretre等^[12]在对1个6岁MR儿童研究中,确定存在X染色体倒置现象inv(X)(p21.3-q27.1),其母亲也发生了X染色体倒置,经荧光原位杂交法(FISH)诊断,*IL1RAPL1*基因在Xp21.3处被倒置所打断;Carrié等^[2]对在三兄弟为非特异性MR的家系中,发现在*IL1RAPL1*基因的第11号外显子中有C/A转换,导致错义突变tyr/stop(将酪氨酸密码子突变为终止子)。其他研究^[13-15]也发现了不同类型的*IL1RAPL1*基因突变与非特异性MR(NSMR)的关系。

4 *IL1RAPL1* 基因的认知功能研究进展

对*IL1RAPL1*基因与认知功能关系的研究,目前主要是以模式动物为研究对象而开展的。真正该基因与人的认知能力关系的研究还少见报道。

以动物为材料对*IL1RAPL1*基因认知功能的研究主要集中在对该基因的动物同源基因的脑结构表达研究以及对IL-1信号通路对学习记忆生理过程的影响作用研究方面。Carrié等^[2]对*IL1RAPL1*基因克隆的同时,还以小鼠为材料对鼠类*Il1rapl1*基因的表达状况进行研究。结果表明,鼠类*Il1rapl1*基因除在诸如海马、齿状回、嗅内皮层等脑结构中高度表达外,还在杏仁核、嗅旁回、乳头体等脑区中表达,这些区域都是与记忆、注意密切联系的脑结构。继Katsuki等^[16]报道了IL-1信号通路对鼠类海马CA3区的长时程增强有促进作用后,其他研究^[17-19]也证实了IL-1信号通路可以通过调整海马中枢神经的活性从而对调控学习和记忆生理过程具有重要作用。此外,这一结果还被一些IL-1信号通路损伤实验设计^[20-22]所得到的IL-1信号通路损伤会对海马记忆过程和突触可塑性产生影响的结果所证实。

4 展望

当前,对*IL1RAPL1*基因及其产物的结构、基因的生理、生化功能已做了大量研究,已有了较为丰富的认识,但对该基因与人和动物认知能力关系的研究仍有不足。在对*IL1RAPL1*基因与人类认知能力关系的研究中尚有不少需要解决的问题,主要表现在:第一,以人类MR个体为对象的研究,虽提示了*IL1RAPL1*基因的功能丧失或非正常表达与人类精神发育迟滞具有相关性,但该基因的正常多态性与人类认知能力的关系还未确定,需要采用较大样本的随机人群作为对象,通过对其基因多态性与认知成绩的关联分析,间接探讨*IL1RAPL1*基因多态性与人类认知能力的关系;第二,IL-1RACPs的生物学功能以及认知功能的研究结果虽已暗示了参与IL-1信号通路之中的*IL1RAPL1*基因对人类认知能力可能具有潜在的影响以及可能的影响机制,但仍需要建立动物模型,通过对基因表达水平与动物不同学习记忆能力的关联分析,进一步探讨了该基因对认知能力影响的可能机制。

[参 考 文 献]

- [1] Martinez-Castellano F. Non-specific X-linked mental retardation. RevNeurol, 2006, 42(1):77-83
- [2] Carrie A, Jun L, Bienvenu T, et al. A new member of the IL-1 receptor family highly expressed in hippocampus and involved in X-linked mental retardation. Nat Genet, 1999, 23(1):25-31
- [3] Bahi N, Friocourt G, Carrie A, et al. IL1 receptor accessory proteinlike, a protein involved in X-linked mental retardation,

- interacts with neuronal calcium sensor-1 and regulates exocytosis. *Hum Mol Genet*, 2003, 12(12):1415-25
- [4] Gambino F, Pavlowsky A, Begle A, et al. IL1-receptor accessory protein-like 1 (IL1RAPL1), a protein involved in cognitive functions, regulates N-type Ca^{2+} -channel and neurite elongation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(21):9063-8
- [5] Yoshida T, Mishina M. Zebrafish orthologue of mental retardation protein IL1RAPL1 regulates presynaptic differentiation. *Mol Cell Neurosci*, 2008, 39(2):218-28
- [6] Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 1993, 361(6407):31-9
- [7] Huang J, Gao X, Li S, et al. Recruitment of IRAK to the interleukin 1 receptor complex requires interleukin 1 receptor accessory protein. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94(24):12829-32
- [8] Sims JE, March CJ, Cosman D, et al. cDNA expression cloning of the IL-1 receptor, a member of the immunoglobulin superfamily. *Science*, 1988, 241(4865):585-9
- [9] Kopp EB, Medzhitov R. The Toll-receptor family and control of innate immunity. *Curr Opin Immunol*, 1999, 11(1):13-8
- [10] Jin H, Gardner RJ, Viswesvariah R, et al. Two novel members of the interleukin-1 receptor gene family, one deleted in Xp22.1-Xp21.3 mental retardation. *Eur J Hum Genet*, 2000, 8(2):87-94
- [11] Sasaki R, Inamo Y, Saitoh K, et al. Mental retardation in a boy with congenital adrenal hypoplasia: a clue to contiguous gene syndrome involving DAX1 and IL1RAPL. *Endocr J*, 2003, 50(3):303-7
- [12] Lepretre F, Delannoy V, Froguel P, et al. Dissection of an inverted X(p21.3q27.1) chromosome associated with mental retardation. *Cytogenet Genome Res*, 2003, 101(2):124-9
- [13] Wheway JM, Yau SC, Nihalani V, et al. A complex deletion-inversion-deletion event results in a chimeric IL1RAPL1-dystrophin transcript and a contiguous gene deletion syndrome. *J Med Genet*, 2003, 40(2):127-31
- [14] Zhang YH, Huang BL, Niakan KK, et al. IL1RAPL1 is associated with mental retardation in patients with complex glycerol kinase deficiency who have deletions extending telomeric of DAX1. *Hum Mut*, 2004, 24(3):273
- [15] Tabolacci E, Pomponi MG, Pietrobono R, et al. A truncating mutation in the IL1RAPL1 gene is responsible for X-linked mental retardation in the MRX21 family. *Am J Med Genet A*, 2006, 140(5):482-7
- [16] Katsuki H, Nakai S, Hirai Y, et al. Interleukin-1 beta inhibits long-term potentiation in the CA3 region of mouse hippocampal slices. *Eur J Pharmacol*, 1990, 181(3):323-6
- [17] Rada P, Mark GP, Vitek MP, et al. Interleukin-1 beta decreases acetylcholine measured by microdialysis in the hippocampus of freely moving rats. *Brain Res*, 1991, 550(2):287-90
- [18] Cassel JC, Jeltsch H. Serotonergic modulation of cholinergic function in the central nervous system: cognitive implications. *Neuroscience*, 1995, 69(1):1-41
- [19] Sims JE, Smith DE. Regulation of interleukin-1 activity is enhanced by cooperation between the interleukin-1 receptor type II and interleukin-1 receptor accessory protein. *Eur Cytokine Netw*, 2003, 14(2):77-81
- [20] Avital A, Goshen I, Kamsler A, et al. Impaired interleukin-1 signaling is associated with deficits in hippocampal memory processes and neural plasticity. *Hippocampus*, 2003, 13(7):826-34
- [21] Yirmiya R, Winocur G, Goshen I. Brain interleukin-1 is involved in spatial memory and passive avoidance conditioning. *Neurobiol Learn Mem*, 2002, 78(2):379-89
- [22] Schneider H, Pitossi F, Balschun D, et al. A neuromodulatory role of interleukin-1 beta in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(13):7778-83