

---

# 昆明动物所揭示DNA去甲基化与阿尔茨海默病病变之间的关联

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/11513.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！**

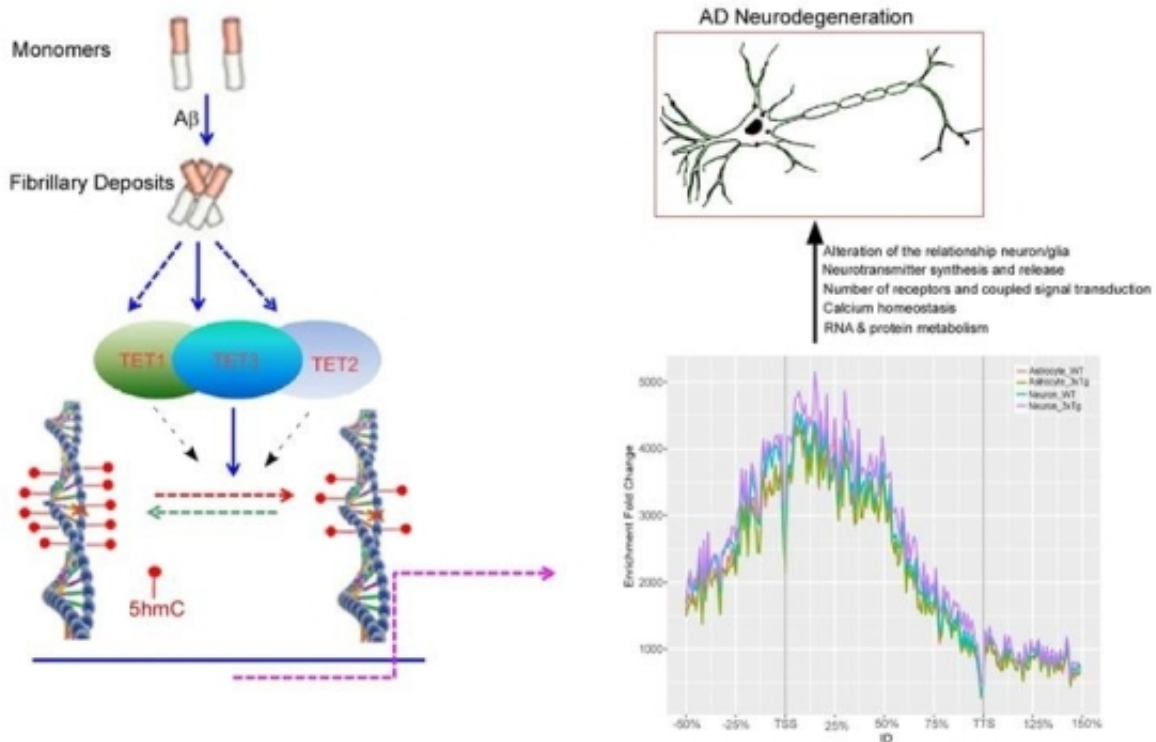
阿尔茨海默病（Alzheimer Disease，AD）是一种与衰老密切相关而复杂的多因素疾病，其发病机理较复杂。AD主要的神经病理特征为 $\beta$ -淀粉样蛋白沉积形成斑块和微管蛋白tau过度磷酸化形成神经纤维缠结。学界研究之前的AD病人脑组织样本和模型小鼠，发现在AD神经元退行性病变过程中存在明显的表观调控改变和功能失调，包括DNA甲基化和去甲基化。作为机体重要的表观调控系统，DNA甲基化和去甲基化参与诸多生物学过程，与许多疾病的发生发展密切相关。但是学界尚不清楚“发生在AD神经元退行性病变中的DNA甲基化和去甲基化异常改变的特征如何？”“其是否参与和影响AD神经元退行性病变？”等问题。

为此，中国科学院昆明动物研究所研究员李家立课题组利用AD病人脑组织样本和3xTg AD模型小鼠，检测和分析AD神经元退行性病变中DNA去甲基化的动态变化特征，深入研究在AD神经元退行性病变中可能的作用及机理。5-羟甲基胞嘧啶（5hmC）是DNA去甲基化的重要中间产物，其介导的表观调控涉及较多生物学过程。研究发现，AD病人和3xTg AD小鼠的大脑皮层及海马等脑区5hmC水平发生显著丢失。点杂交及hMeDIP-seq结果表明，在AD小鼠中，与神经胶质细胞相比，神经元5hmC整体水平表现出更明显的降低；生物信息学结果显示，5hmC丢失与神经元生存和突触可塑性相关基因的表达失调关系密切。目前的研究认为，5-甲基胞嘧啶（5mC）转化为5hmC的过程主要由TET酶家族催化调节。研究人员发现，AD病人和模型小鼠大脑皮层及海马区域中TET酶水平显著降低，表明这可能是导致5hmC水平下调的重要原因。为明确TET酶不同亚型在AD中的作用，研究人员将TET酶家族3成员的酶活性区域在AD小鼠海马进行过表达，发现TET3酶活性区域能够有效改善小鼠神经元退行性病变，包括减少A $\beta$ 沉积、老年斑形成及tau蛋白过度磷酸化和神经纤维缠结形成；突触功能及LTP得到显著改善。该研究揭示5hmC介导的表观调控失调在AD神经元退行性病变过程中的重要作用，有利于深入理解由DNA甲基化和去甲基化异常变化在衰老相关的神经退行性疾病中的生物学作用。

近期，相关研究成果在线发表在FASEB Journal

上。李家立为论文通讯作者，昆明动物所博士研究生张莹、北京大学博士研究生张钟玉、昆明动物所博士研究生李连伟和徐开宇为论文的共同第一作者。研究工作获得香港中文大学助理教授周熙文、美国匹兹堡大学教授Herrup Karl、华中科技大学教授刘恭平及昆明动物所研究员马占山的帮助，并得到国家自然科学基金委和科技部重点研发计划等的资助。

[论文链接](#)



### The Schematic of Loss of 5hmC associated with Neurodegeneration of Alzheimer's Disease

昆明动物所揭示DNA去甲基化与阿尔茨海默病病变之间的关联

研究团队单位：昆明动物研究所

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](http://www.iikx.com)转发