昆明动物所揭示肌萎缩侧索硬化症相关蛋白TDP43稳定性调控新机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/12323.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！

肌萎缩侧索硬化症（ALS）俗称渐冻症，是一种以脑运动皮质、脑干和脊髓运动神经元退行性改变为特征的进行性麻痹行疾病，其临床表现主要为逐渐加重的肌肉无力、萎缩、肌束震颤、延髓麻痹及椎体损害，最终导致吞咽困难，呼吸肌无力而死亡。ALS的核心病理改变为运动皮质及脊髓运动神经元凋亡，伴随有星形胶质细胞、小胶质细胞及少突胶质细胞增生的神经炎症反应。ALS的另一个典型病理学特征是脊髓下行运动神经元和外周肌肉的神经肌肉接头的退化和功能丧失以及外周肌肉系统的萎缩和痉挛。

全球范围内的流行病学调查显示，每年新发ALS患者为每10万人中1-2例，发病率和患病率随着年龄的增大而增加，大约10%的ALS为家族遗传性，其余为散发性。对ALS致病基因与致病机制的研究一直是该领域的研究热点。自从第一个ALS致病基因SOD1被报道以来，一共有近50个基因相继被报道，其突变/功能异常参与或者影响了ALS的发生和发展，其中包括TDP43、FUS、C9orf72、HNRNPA1、SQSTM1、VCP、OPTN、PFN、CHCHD2以及CHCHD10等。这些基因广泛参与了细胞内蛋白质稳定性、RNA代谢及稳定性和细胞骨架动态变化等过程的调控。其中TDP43、FUS、C9orf72和SOD1基因突变导致了约70%的家族遗传性ALS的发生。TDP43和SOD1致病突变的病理学原因是突变蛋白在运动神经元胞体中的异常累积导致的神经毒性。正常生理状态下，TDP43主要定位在运动神经元的细胞核中，参与RNA代谢调控。TDP43由细胞核向细胞质的转定位和蛋白聚集体的累积是遗传性和散发ALS的典型特征，常被认为是ALS病变运动神经元的标志之一。

RNF220是中国科学院昆明动物研究所研究员毛炳宇团队鉴定的一个新的泛素连接酶，在神经系统发育中具有重要作用。该团队早期研究发现，泛素连接酶RNF220通过调控不同靶蛋白不同类型的泛素化修饰参与多个神经
系统发育过程的调控。虽然RNF220$^{-/-}$
小鼠出生致死，但是约1/3的RNF220$^{+/-}$
小鼠成年后表现出进行性的运动障碍，最后瘫痪而死。开放场和转棒等行为学分析发现，RNF220$^{+/-}$
小鼠的运动能力显著降低。通过组织切片和病理学染色分析发现，RNF220在成年小鼠的脊髓运动神经元中
特异表达，且其蛋白主
要定位在细胞质中；与野生型小鼠相比，RNF2
20$^{+/-}$
小鼠脊髓运动神经元细胞中的TDP43蛋白表现出由细胞核到细胞质的转定位现象且蛋白水平增多

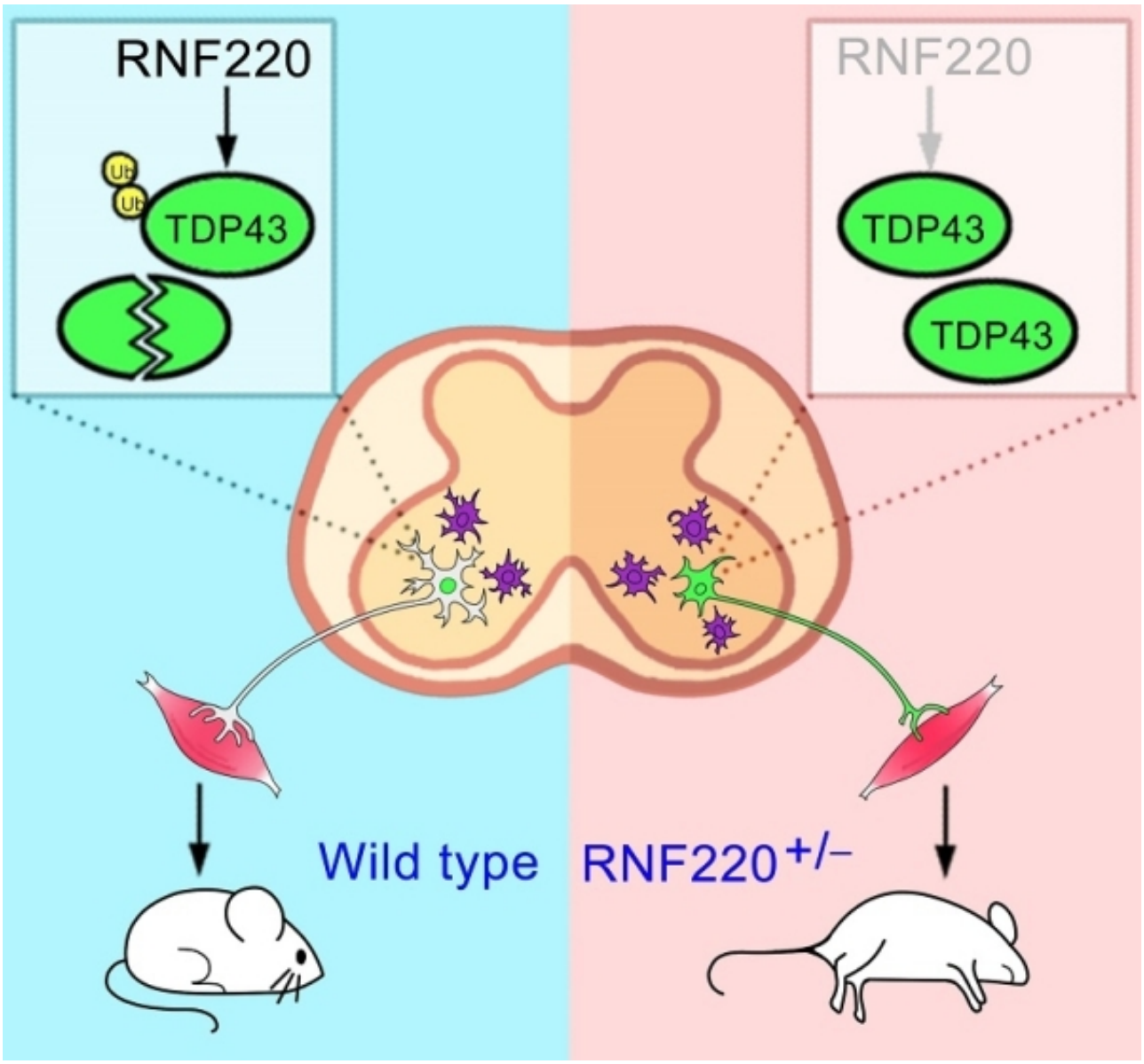
；RNF220$^{+/-}$

$^{+/-}$

小鼠表现出类似人ALS的行为和病理学特征。体内外的生化分析发现，RNF220通过促进TDP43蛋白K48类型的经典泛素化修饰参与TDP43蛋白稳定性的调控。

该研究揭示了ALS相关蛋白TDP43稳定性调控新机制，丰富了人们对ALS致机理的认识，为ALS的诊疗提供了新的潜在靶标和动物模型支撑。近日，该研究结果以*Haploinsufficiency of the TDP43 ubiquitin E3 ligase RNF220 leads to ALS-like motor neuron defects in mouse*为题发表在*Journal of Molecular Cell Biology*上。昆明动物所副研究员马鹏程和博士研究生李雨薇为文章共同第一作者，毛炳宇为文章通讯作者。该研究工作得到国家自然科学基金和云南省重点项目的支持。

论文链接



RNF220调控脊髓运动神经元TDP43蛋白稳定性及ALS的发生发展

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转发