
分子细胞卓越中心等在Rett综合征致病机理研究中获进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/16304.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！

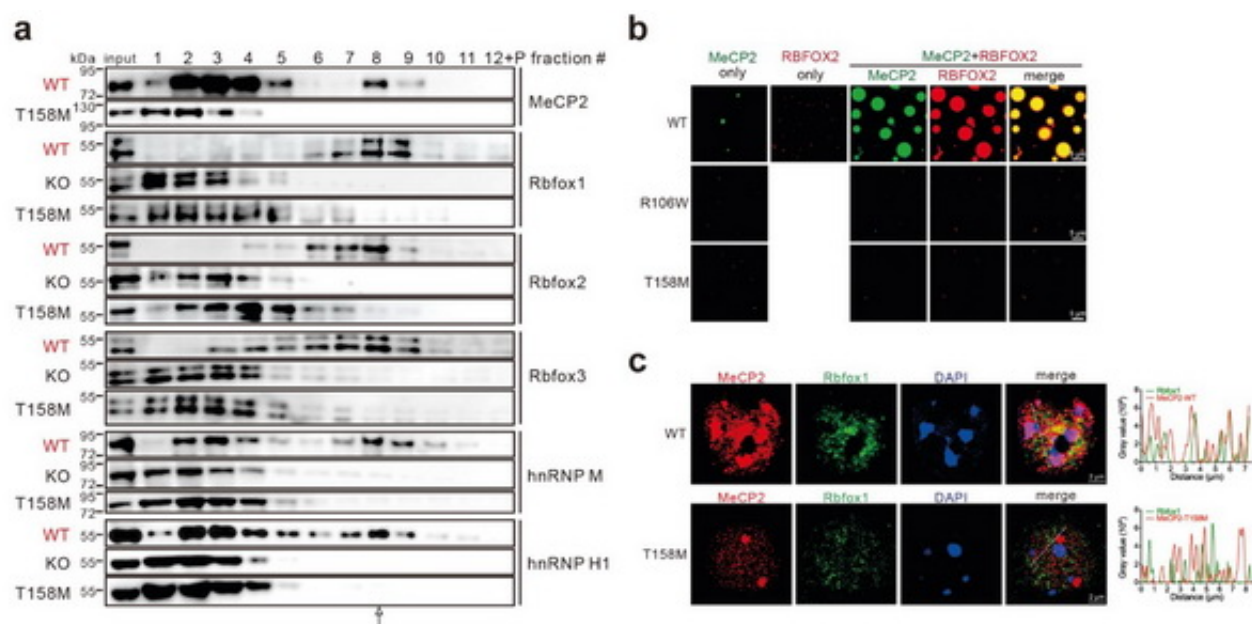
近日，中国科学院分子细胞科学卓越创新中心（生物化学与细胞生物学研究所）惠静毅团队与上海交通大学医学院附属新华医院黄昊团队合作完成的最新研究成果以 *Rett Syndrome Linked to Defects in Forming the MeCP2/Rbfox/LASR Complex in Mouse Models* 为题发表在 *Nature Communications* 上。该工作发现MeCP2（methyl-CpG binding protein 2）具有通过相分离组装超大剪接复合物的新功能，并揭示了Rett综合征（Rett syndrome）小鼠中mRNA异常剪接的机制。

Rett综合征是一种以女孩患者为主的神经发育紊乱，临床表现有手部刻板动作、智力低下、自闭障碍等。1999年，美国Huda Y. Zoghbi实验室报道了MeCP2基因突变导致Rett综合征。目前，尚无针对这一疾病的有效治疗手段。在过去二十多年对Rett综合征的研究中发现，MeCP2蛋白能够广泛地结合在染色体上，拥有很多蛋白质结合伴侣，受其转录调控的基因数目多但变化幅度较小，这些都给认识MeCP2蛋白的分子功能以及Rett综合征发病机理带来了困难。

为了深入理解MeCP2的分子功能，研究人员首先利用优化的细胞组分生化分离方法，通过IP/MS方法发现MeCP2是Rbfox/LASR（Large Assembly of Splicing Regulators）剪接复合物的一个新组分。有意思的是，MeCP2可以作为脚手架蛋白负责这一复合物的组装。在MeCP2 KO和T158M小鼠中，MeCP2/Rbfox/LASR复合物发生解离，导致Rbfox和LASR组分结合靶基因pre-mRNA减弱，改变了突触传递相关基因Neurexin和Neurologin等的可变剪接。此外，研究人员还发现MeCP2蛋白在体内、体外具有促进液-液相分离的能力，MeCP2突变后相分离能力减弱，并失去与Rbfox蛋白发生共相分离的能力。在MeCP2 KO和T158M小鼠的大脑皮层中，Rbfox形成的puncta数目和大小减少，Rbfox与LASR其他组分共定位也减少。这些结果建立了MeCP2相分离能力受损与Rbfox/LASR复合物解离的功能联系。

该工作将Rbfox/LASR剪接调控复合物与Rett综合征联系起来，报道了MeCP2具有通过相分离组装超大蛋白质复合物调控mRNA剪接的功能机制，并且为Rett综合征致病机理的研究提供了新的思路。

[论文链接](#)



MeCP2突变后相分离能力减弱，MeCP2/Rbfox/LASR复合物在Rett综合征小鼠中发生解离

研究团队单位：分子细胞科学卓越创新中心

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](https://www.iikx.com)转发