
科学家发现抑制YTHDF1可缓解脆性X染色体综合症

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/24952.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！

科学家发现抑制YTHDF1可缓解脆性X染色体综合症。脆性X染色体综合症（Fragile X syndrome, FXS）是最常见的遗传性智力障碍疾病，其病因主要是编码脆性X染色体智力低下蛋白（FMRP）的FMR1基因5'端非翻译区CGG重复片段的增多，最终导致FMR1基因沉默。FXS的一个重要特征是大脑中非正常活跃的mRNA翻译。FMRP通常被认为是mRNA翻译的抑制因子；也有研究报道FMRP可能在FMRP缺陷神经元中通过结合mRNA的编码序列（CDS）并且阻碍核糖体在mRNA上的移动从而增强其靶mRNA的翻译。FMRP对其靶mRNA翻译相互矛盾的调控提示其在mRNA翻译调控中作用可能涉及多条调控途径，其中一些途径可能在FXS的病理中起到更为决定性的作用，仍需进一步探索。

针对这些问题，中国科学院上海药物研究所罗成研究员与芝加哥大学何川教授基于前期合作基础（Nature Chem 2015, Cancer Cell 2023, Gut 2023），与美国埃默里大学金鹏教授组成联合团队，于2023年11月9日，在Molecular Cell上发表了题为FMRP phosphorylation modulates neuronal translation through YTHDF1的研究成果。该研究阐明了一条在神经元细胞内YTHDF1翻译功能受FMRP磷酸化调控的路径，发现了YTHDF1可作为治疗FXS的潜在药物靶标，并发现中药丹参重要成分丹酚酸C（Salvianolic acid C, SAC），可通过抑制YTHDF1，进而缓解FXS疾病症状的新策略。

研究人员利用Fmr1敲除以及磷酸化位点突变（S499A）的小鼠神经细胞发现未被磷酸化的FMRP抑制YTHDF1介导的mRNA翻译，而磷酸化FMRP会消除这种抑制作用，从而激活YTHDF1。之后，研究人员通过降低HEK293T细胞中FMRP的表达量同样观测到了YTHDF1的激活。因此，研究人员猜想FMRP蛋白表达水平以及它的磷酸化对YTHDF1的翻译相关功能有重要的调控作用。进一步，研究人员利用RNA酶（RNase）处理帮助相分离蛋白沉淀的功能，对YTHDF1相分离液滴中的YTHDF1相互作用蛋白进行研究，发现了未被磷酸化的FMRP会与YTHDF1结合并且抑制YTHDF1的相分离。为了进一步证明YTHDF1相分离与其调控mRNA翻译的关系，研究人员构建了一系列YTHDF1突变体，并且发现失去相分离能力的YTHDF1无法再促进靶向mRNA的翻译过程。这一结果解释了在FXS这个缺陷系统中由于FMRP蛋白缺失导致YTHDF1的非正常激活最终表现出的高翻译活性，同时也表明抑制YTHDF1有望成为治疗FXS的新策略。

图1. FMRP磷酸化通过YTHDF1调节神经元内靶mRNA翻译

为了进一步证明YTHDF1是潜在的缓解FXS的靶点，研究人员通过靶向YTHDF1开展化学干预研究。基于建立高通量筛选方法，开展了小分子抑制剂的筛选，获得YTHDF1活性化合物SAC。SAC可以在神经细胞中抑制YTHDF1的相分离以及基于YTHDF1的翻译活性，并且可以特异性地在有FXS特征的组织器官（从FXS病人中重编程的诱导多能干细胞分化获得）中抑制YTHDF1靶向转录组的翻译，以及将FXS组织器官中的神经前体细胞（neural progenitor cell）的增殖和大脑皮层组织结构（PAX6+和CTIP+细胞）回复至正常水平。同时，在组织器官中敲低YTHDF1亦可以达到同样的效果。

图2. SAC是选择性底物竞争性YTHDF1小分子抑制剂

综上所述，该研究揭示了m6A阅读子YTHDF1的抑制在改善脆性X染色体综合症的调控机制和潜在干预效果，为相关临床治疗提供了新的潜在靶标。获得的YTHDF1小分子抑制剂，不仅为YTHDF1的功能研究提供工具，也为靶向YTHDF1的药物开发提供先导结构。同时，该研究也为中药丹参重要成分在复杂性疾病的潜在治疗作用提供了线索。

美国芝加哥大学的何川教授、上海药物所罗成研究员及美国埃默里大学的金鹏教授为FXS论文的共同通讯作者，美国芝加哥大学Zhongyu Zou、Jiangbo Wei、原上海药物所陈彦韬博士（现哈佛大学博士后）和美国埃默里大学Yunhee Kang为该论文的共同第一作者。该研究还得到上海药物所蒋华良院士的支持，研究也得到国家科技创新2030脑科学与类脑研究、国家重点研发计划、基金委和国家中医药管理局国家中医药多学科创新团队项目的资助。（来源：中国科学院上海药物研究所）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2023.10.028>

作者：罗成等 来源：《分子细胞》

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