上海药物所等发现抑制YTHDF1可缓解脆性X染色体综合症

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/25086.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！

脆性X染色体综合症（Fragile X syndrome，FXS）是常见的遗传性智力障碍疾病。

FXS的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，导致FMR1基因沉默。FXS的重要特征之一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。亦有研究报道，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翻译调控中的作用可能涉及多条调控途径。其中，一些途径可能在FXS的病理中起到更重要的作用，但仍需进一步探索。

11月9日，中国科学院上海药物研究所研究员罗成与美国芝加哥大学教授何川基于前期合作研究的基础，并与美国埃默里大学教授金鹏合作，在《分子细胞》（*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，并揭示了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。进而，研究通过降低HEK293T细胞中FMRP的表达量同样观测到YTHDF1的激活。因此，研究猜想，FMRP蛋白表达水平以及它的磷酸化对YTHDF1的翻译相关功能具有重要的调控作用。进一步，科研人员利用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。为了证明YTHDF1相分离与其调控mRNA翻译的关系，该研究构建了一系列YTHDF1突变体，并发现了失去相分离能力的YTHDF1无法再促进靶向mRNA的翻译过程。这解释了在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，同时表明抑制YTHDF1有望成为治疗FXS的新策略。

为了证明YTHDF1是潜在的缓解FXS的靶点，该工作通过靶向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，获得了YTHDF1活性化合物SAC。研究显示：SAC可在神经细胞中抑制YTHDF1的相分离以及基于YTHDF1的翻译活性，同时，可以特异性地在有FXS特征的类器官（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类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；在类器官中敲低YTHDF1亦可以达到同样的效果。

综上所述，该研究揭示了m^6A“阅读子”YTHDF1的抑制在改善脆性X染色体综合征的调控机制和潜在的干预效果，为相关临床治疗提供了新的潜在靶标。YTHDF1小分子抑制剂不仅为YTHDF1的功能研究提供了工具，而且为靶向YTHDF1的药物开发提供了先导结构。同时，该研究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。

研究工作得到科技创新-2030“脑科学与类脑研究”、国家重点研发计划、国家自然科学基金和国家中医药管理局国家中医药多学科创新团队项目的支持。

论文链接

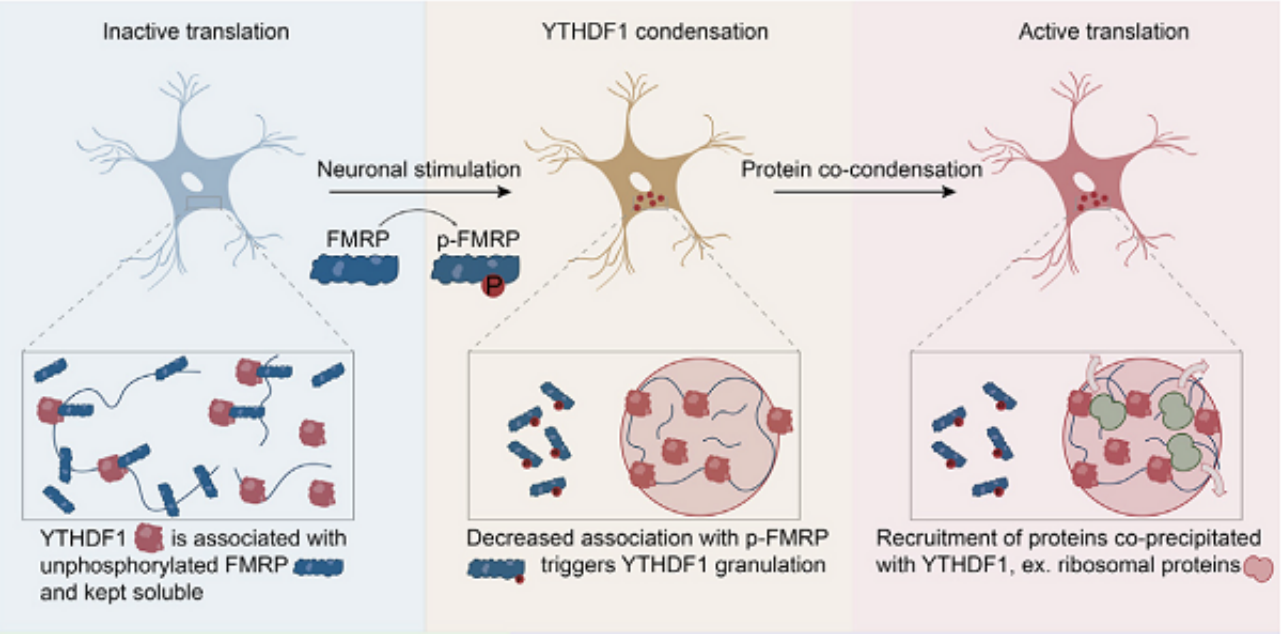


图1. FMRP磷酸化通过YTHDF1调节神经元内靶mRNA翻译

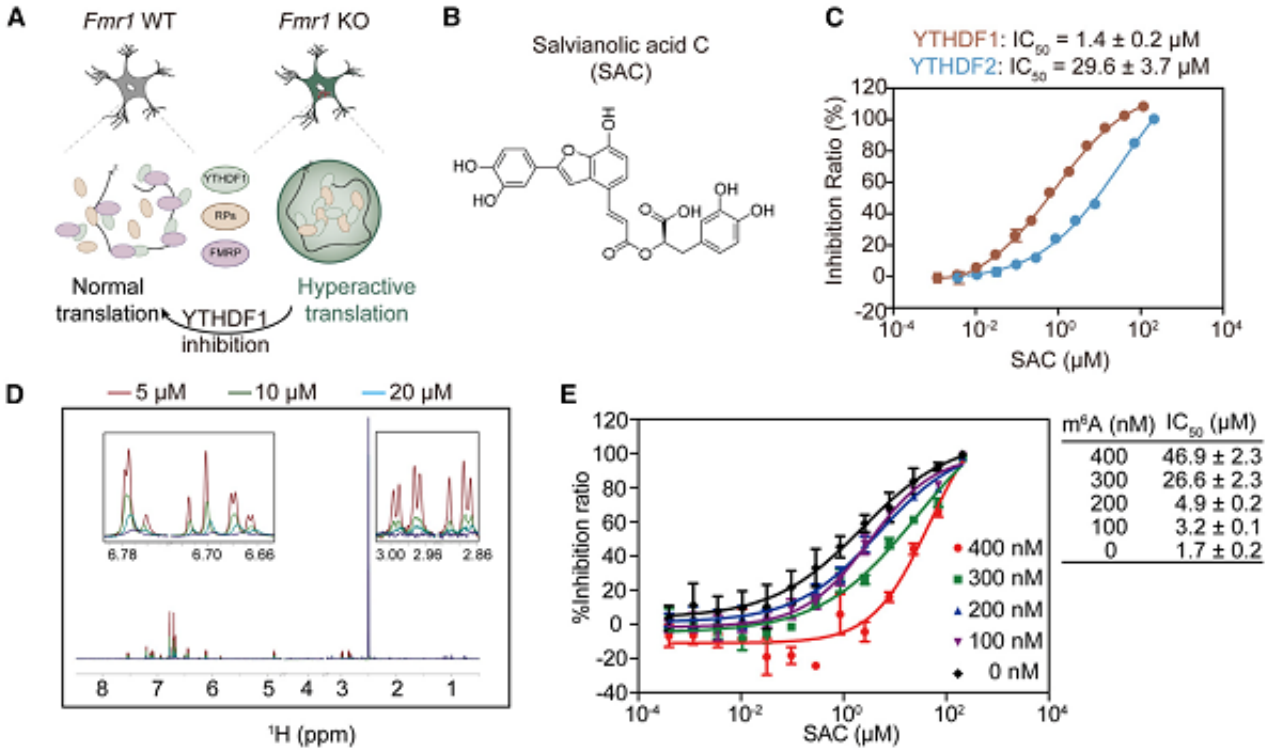


图2. SAC是选择性底物竞争性YTHDF1小分子抑制剂

研究团队单位：上海药物研究所

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