



面向世界科技前沿, 面向国家重大需求, 面向国民经济主战场, 率先实现科学技术跨越发展, 率先建成国家创新人才高地, 率先建成国家高水平科技智库, 率先建设国际一流科研机构。

中国科学院院办方针



官方微博



官方微信

- 首页 组织机构 科学研究 人才教育 学部与院士 资源条件 科学普及 党建与创新文化 信息公开 专题

搜索

首页 > 科研进展

生物物理所等揭示FUS蛋白异常导致神经退行性疾病的致病机理

文章来源: 生物物理研究所 发布时间: 2015-09-09 【字号: 小 中 大】

我要分享

FUS (全称为fused in sarcoma/translocated in liposarcoma, FUS/TLS) 是一个多功能的DNA/RNA结合蛋白, 主要定位于细胞核, 但可以在细胞核与细胞质中穿梭。FUS蛋白在RNA的转录、RNA的剪接和microRNA的加工等过程中发挥重要作用。FUS蛋白病是一组致命性、累及多种神经元的神经退行性疾病, 包括FUS相关的额颞叶脑退行病变/痴呆 (frontotemporal lobar degeneration/dementia, FTL-D-FUS) 和运动神经元疾病, 如非肌萎缩侧索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS-FUS) 等。到目前为止, 已经在FUS蛋白病的病例中发现50多个FUS基因的突变, 然而, 关于FUS蛋白如何造成神经元细胞死亡及其引起神经退行性疾病的细胞和分子机制尚不清楚。

9月3日, PLOS Genetics 期刊在线发表了中国科学院生物物理研究所吴瑛课题组题为FUS Interacts with HSP60 to Promote Mitochondrial Damage 的研究论文, 报道了FUS蛋白定位到线粒体上并且造成线粒体损伤的致病机制。

吴瑛课题组早期的研究工作成功地构建出FUS蛋白病的转基因果蝇模型, 该模型可以很好地模拟FUS蛋白病的重要特征(Chen et al., 2011)。对FUS转基因果蝇模型的深入研究发现, FUS蛋白的过表达可以引起线粒体片段化, 造成线粒体损伤。利用果蝇遗传学筛选的方法, 发现线粒体的分子伴侣HSP60可与FUS相互作用, RNAi沉默HSP60的果蝇同源基因可以在一定程度上挽救FUS转基因果蝇的神经退行性表型 (图1)。进一步的免疫电镜、细胞和生化实验显示, FUS蛋白与HSP60蛋白直接相互作用; 有意思的是, FUS蛋白可以直接定位到线粒体中, 该过程由HSP60蛋白所介导。这些研究结果揭示了在病理或者FUS突变的情况下, FUS蛋白会过多地定位到线粒体中引发线粒体损伤, 最终导致神经元细胞的死亡 (图2), 并且提示线粒体损伤有可能成为治疗FUS蛋白病的新靶点。

这项工作主要由吴瑛在生物物理所领导的课题组完成, 得到了协和医科院基础所许琪课题组和南京大学都思丹课题组的帮助, FUS蛋白病的患者脑样本由美国西北大学医学院病理与神经学系的Bigio和Mesulam两位教授提供。该研究得到了科技部“973”计划和国家自然科学基金委等方面的资助。文章第一作者是生物物理所博士生邓健文, 吴瑛和课题组的项目研究员朱笠为本文的共同通讯作者。

文章链接

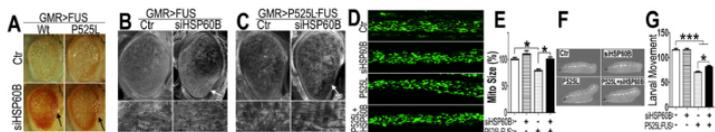


图1. RNAi沉默HSP60B可以挽救FUS转基因果蝇的神经退行性表型

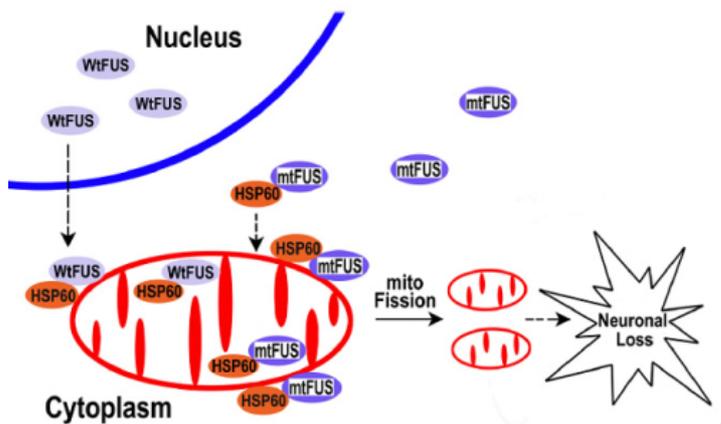


图2. FUS蛋白引起神经毒性的分子机制模式图

热点新闻

中科院与铁路总公司签署战略合...

- 中科院与内蒙古自治区签署新一轮全面科... 发展中国家科学院中国院士和学者代表座... 中科院与广东省签署合作协议 共同推进粤... 白春礼在第十三届健康与发展中山论坛上... 中科院江西产业技术创新与育成中心揭牌

视频推荐



【新闻联播】“率先行动”计划 领跑科技体制改革



【新闻联播】伟大的变革——庆祝改革开放40周年大型展览 中国制造：从大国重器到智能科技

专题推荐



(责任编辑: 叶瑞优)



© 1996 - 2018 中国科学院 版权所有 京ICP备05002857号 京公网安备110402500047号 联系我们
地址: 北京市三里河路52号 邮编: 100864