



www.most.gov.cn

## 我国科学家发现中介体MED23突变的致病机制

日期：2023年03月02日 18:37 来源：科技部生物中心 【字号：大 中 小】

转录中介体是一类在进化上高度保守的多亚基复合物，被称为真核生物基因转录的中央控制器，其中MED23亚基突变与家族性智力障碍有关，但发病机制仍不清楚。近期，复旦大学和中国科学院大学的联合研究团队发现，MED23突变通过改变染色质构象和增强子活性而使基因表达失调。研究成果发表在《Nucleic Acids Research》期刊，标题为“An intellectual disability-related MED23 mutation dysregulates gene expression by altering chromatin conformation and enhancer activities”。

研究人员首先构建了与智力障碍相关的MED23 R617Q突变小鼠和细胞系，研究结果表明，在小鼠中，MED23蛋白水平显著降低，并表现出胚胎致死性；但在人类细胞系HEK293T中，MED23蛋白可以正常表达。然后，通过RNA-seq以及血清刺激等方法，研究人员发现，在HEK293T细胞系中，R617Q突变不会改变MED23表达和中介体完整性，但会损害其结合转录因子ELK1和E1A的转录活性，并且导致即刻早期基因（IEG）FOS和JUN的表达异常升高，而IEG对于神经系统发育和智力发育至关重要。接下来，结合染色质免疫共沉淀、高通量测序（ChIP-seq）和Hi-C等技术，研究人员发现，MED23 R617Q突变特异性降低增强子活性，从而减弱增强子与启动子之间的相互作用，进而改变染色质的三维构象，导致DACH1基因表达下调，最终导致与学习记忆密切相关的FOS和JUN表达的异常升高，引发智力障碍。

总之，这项研究为与MED23 R617Q突变相关的智力障碍提供了新的解释，并为智力发育相关疾病的诊疗提供了新的视角。

注：此研究成果摘自《Nucleic Acids Research》期刊原文章，文章内容不代表本网站观点和立场，仅供参考。

扫一扫在手机打开当前页



打印本页

关闭窗口

