



中国科学院昆明分院
Kunming Branch Chinese Academy of Sciences



公告: 昆明分院拟提名申报2020年度云南省科学技术奖励项目(版纳植物园)相关信息公告 (../zylz/202007/t2020070...)

Q 请输入关键词

搜索

首页 (../..) > 科研进展 (../)

科研进展 (../)



昆明动物所揭示RLIM/RNF220/ZC4H2轴调控Shh信号和小脑发育

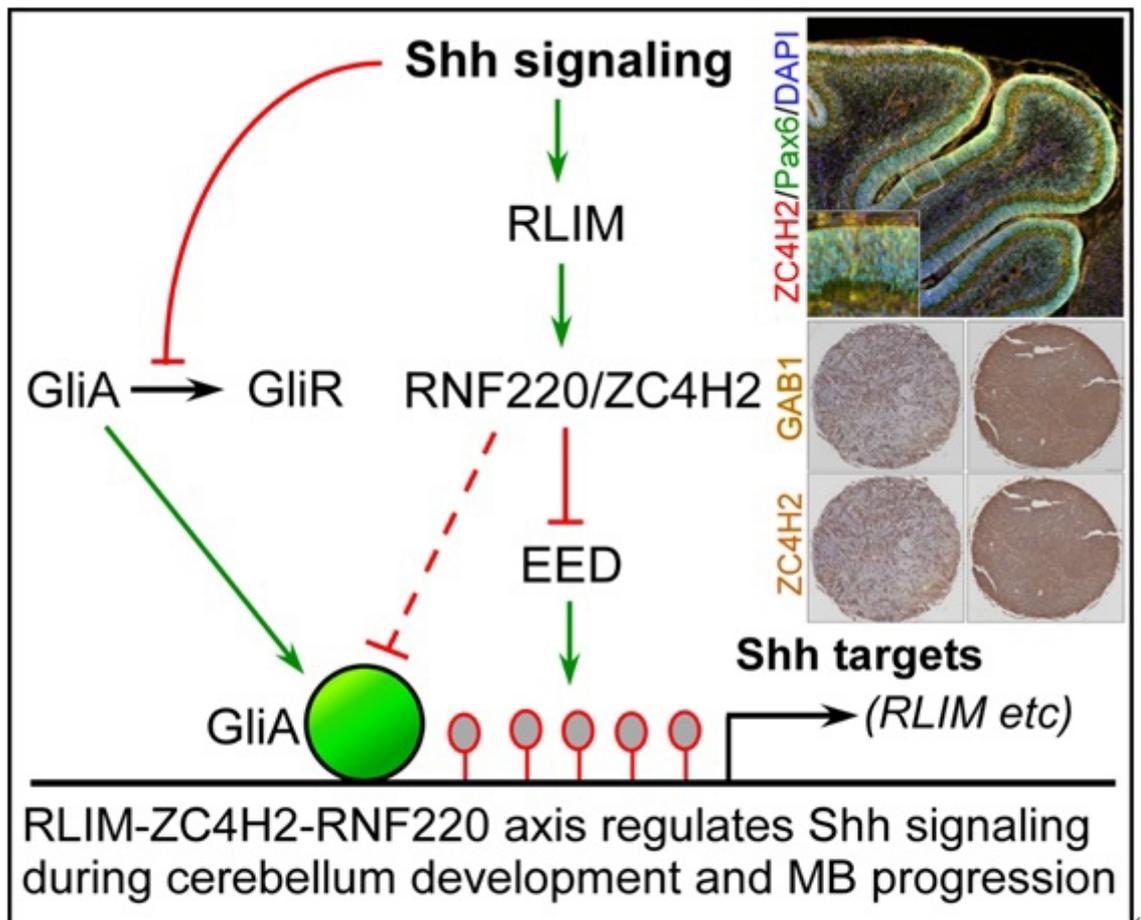
昆明动物研究所 2022-05-11 小中大

脊椎动物的小脑发育起源于后脑翼板背侧部的菱唇,左右两菱唇在中线融合,形成小脑板。小脑板外表面的外颗粒细胞层(External granular layer, EGL)的神经上皮细胞保持高度分裂增殖的能力,在小脑表面形成一个细胞增殖区,使小脑表面迅速扩大并产生皱褶,形成小脑叶片。浦肯野细胞分泌的Shh信号因子与位于EGL的小脑颗粒祖细胞上膜受体Ptch1结合,激活颗粒祖细胞内Shh信号通路,促进下游靶基因的转录激活,促进颗粒祖细胞的增殖,以此维持EGL的快速扩增,促进小脑的发育。小脑发育后期Shh信号通路的持续活化会导致髓母细胞瘤的发生。虽然Shh信号通路在小脑发育中起重要作用,但小脑发育过程中Shh信号通路传导的调控机制仍不是很清楚。

中国科学院昆明动物研究所毛炳宇课题组一直致力于早期神经发育机制和相关疾病致病机理研究。前期的研究工作揭示了泛素连接酶RNF220通过调控Shh信号通路，参与神经管图式形成和小脑发育 (Ma et al., 2019, *Cell Rep*; Ma et al., 2020, *Development*) ; 同时，还发现小核蛋白ZC4H2作为RNF220的蛋白稳定因子参与了Shh信号调控和神经图式形成 (Ma et al., 2020, *JMol Cell Biol*) 。在此基础上，进一步研究发现，ZC4H2在小鼠胚胎的小脑颗粒祖细胞中特异高表达；并且，在*Ptch1*^{+/-}小鼠自发的髓母细胞瘤和人Shh亚型髓母细胞瘤中，RNF220/ZC4H2蛋白异常累积和高表达。为了探究RNF220/ZC4H2在小脑颗粒祖细胞特异表达以及在髓母细胞瘤中异常累积的机制，研究人员通过酵母双杂交方法筛选其潜在调控蛋白，并发现泛素连接酶RLIM与ZC4H2特异结合，通过非降解的泛素化修饰促进RNF220/ZC4H2蛋白复合体的稳定性。另外，研究人员还在RLIM的启动子上鉴定出有功能的Gli结合位点，提示RLIM是Shh/Gli信号通路的直接靶基因。免疫荧光实验证明RLIM在位于EGL的小脑颗粒祖细胞中特异高表达；同时，在*Ptch1*^{+/-}小鼠自发髓母细胞瘤以及人的Shh亚型髓母细胞瘤临床样本中，RLIM与RNF220/ZC4H2的蛋白水平表现出明显的正相关性。综上，该研究进一步揭示了RNF220/ZC4H2蛋白在小脑颗粒祖细胞特异高表达及其在Shh亚型髓母细胞瘤中异常累积的分子机制。

近日，该研究成果以*Sequential stabilization of RNF220 by RLIM and ZC4H2 during cerebellum development and Shh-group medulloblastoma progression*为题，发表在*Journal of Molecular Cell Biology*上。昆明动物所博士研究生李雨薇和硕士研究生杨陈成为文章的共同第一作者，昆明动物所副研究员马鹏程和研究员毛炳宇为文章的共同通讯作者。该研究工作得到国家自然科学基金委员会、云南省基础研究计划和中国科学院等项目的支持。

文章链接：<https://academic.oup.com/jmcb/article/14/1/mjab082/6510822?searchresult=1> (https://academic.oup.com/jmcb/article/14/1/mjab082/6510822?searchresult=1)



图示 Shh 靶基因 RLIM 通过稳定 RNF220/ZC4H2 蛋白复合体参与 Shh 信号

通路调控的分子机制

-----相关链接-----

-----院属机构-----

-----友情链接-----



中国科学院
CHINESE ACADEMY OF SCIENCES

单位邮编：650204 电话：0871-65223106 传真：0871-65223217

单位地址：云南省昆明市茨坝青松路19号 电子邮件：office@mail.kmb.ac.cn

中国科学院昆明分院版权所有

滇ICP备05000233号 滇公网安备53010302001225号 网站标识码:bm48000015

