



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。

——中国科学院办院方针



- 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

生物物理所揭示FUS诱导神经退行性疾病的新机制

文章来源: 生物物理研究所 发布时间: 2018-09-26 【字号: 小 中 大】

我要分享

9月24日,《美国国家科学院院刊》(PNAS)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 ATP synthase beta subunit and induces mitochondrial unfolded protein response in cellular and animal models 的研究论文,报道了RNA结合蛋白FUS与线粒体ATP合成酶beta亚基相互作用并诱导线粒体去折叠蛋白反应(UPR^{mt})的新机制。这一研究为核定位的RNA结合蛋白靶向线粒体ATP合成酶提供了重要证据,为未来开发治疗衰老相关神经退行性疾病的诊断工具和治疗方法提供重要研究思路。

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,且可以在细胞核与细胞质间穿梭。FUS蛋白在RNA的转录、RNA的剪接和microRNA的加工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相关的额颞叶变性病/痴呆(Frontotemporal lobar degeneration/dementia, FTLD-FUS)和运动神经元疾病,如肌萎缩侧索硬化症(Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS-FUS)等。到目前为止,已经在FUS蛋白病中发现50多个突变影响FUS基因,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。

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蛋白病的重要病理特征(Chen et al., 2011 Protein Cell)。随后的研究中,利用这一转基因果蝇模型并结合细胞模型及FTLD-FUS病理样本,他们发现FUS与线粒体的分子伴侣HSP60相互作用,由后者介导而定位到线粒体内并引起线粒体损伤,最终导致神经元细胞的死亡,提示线粒体损伤有可能成为治疗FUS蛋白病的新靶点(Deng et al., 2015 PLoS Genetics)。

在本文的研究中,研究人员利用FUS蛋白病的可诱导细胞模型进行实验,证明FUS表达引起的线粒体功能缺陷是发生在细胞死亡之前的早期变化。在细胞模型和转基因果蝇模型中,FUS进入线粒体并与线粒体内的ATP合成酶beta亚基(ATP5B)相互作用,破坏ATP合成酶复合物的组装,抑制线粒体ATP合成酶的活性,并激活线粒体去折叠蛋白反应(UPR^{mt})。在表达FUS的细胞和果蝇中,ATP5B的表达升高;而下调ATP5B的表达或者下调UPR^{mt}基因的表达,可以改善FUS诱导的线粒体损伤及神经退行性表型。FUS靶向线粒体ATP合成从而激活UPR^{mt}的研究结果,揭示了FUS诱导神经退行性疾病的新机制,提示线粒体损伤可能是FTLD-FUS和ALS-FUS等多种神经退行性疾病的共有机制,阻断线粒体损伤可能有助于治疗这些毁灭性疾病。

这项工作主要由吴瑛课题组完成,生物物理所博士后邓健文和博士生王鹏为论文的共同第一作者,吴瑛和课题组的项目研究员朱笠为论文的共同通讯作者。该研究得到国家自然科学基金项目的资助,同时得到生物物理所生物成像中心的协助。

论文链接

热点新闻

2018年诺贝尔生理学或医学奖、...

- “时代楷模”天眼巨匠南仁东事迹展暨...
中科院A类先导专项“泛第三极环境变化与...
中国科大建校60周年纪念大会举行
中科院召开党建工作推进会
中科院党组学习贯彻习近平总书记在国...

视频推荐

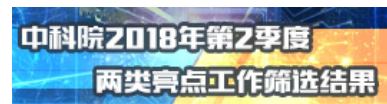


【新闻联播】“率先行动”计划 领跑科技体制改革



【朝闻天下】勋章的故事·“两弹元勋”郭永怀:心有人我 以身许国 誓死无憾

专题推荐



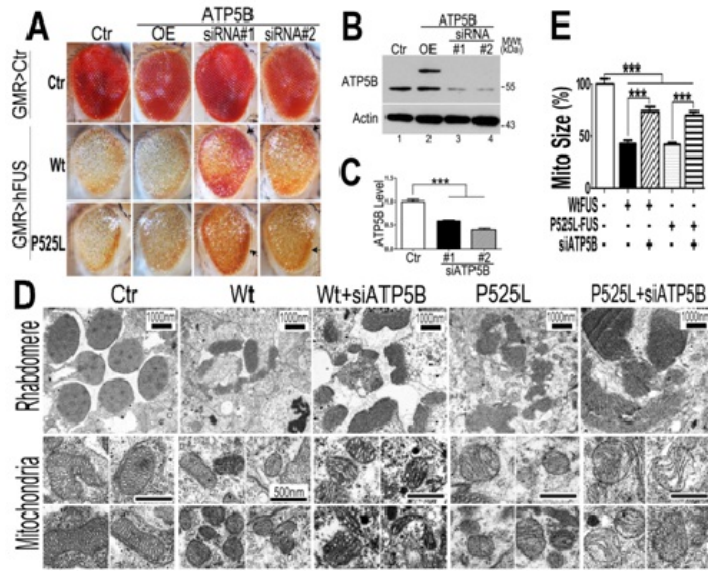


图1. RNAi沉默ATP5B可以挽救FUS转基因果蝇的神经退行性表型并减轻线粒体损伤。

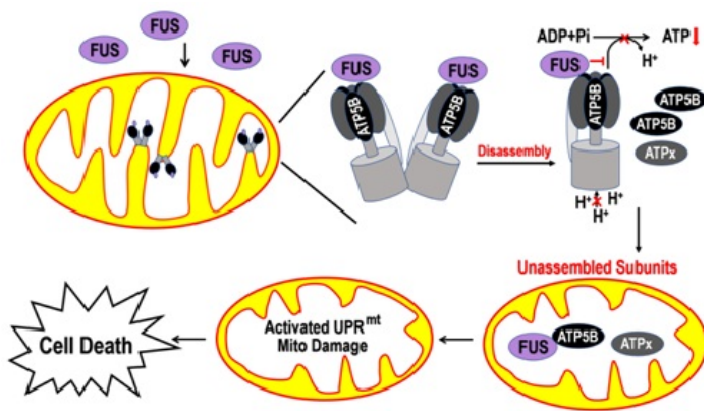


图2. FUS诱导线粒体损伤和神经毒性的分子机制模式图。

(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