



首页

学院概况

机构设置

教职员工

校友工作

招聘信息

招生信息

学院黄页

其他

- » 活动预告
- » 学院动态
- » 科研动态
- » 友情链接
- » 系所链接
- » 各实验室链接

当前位置：首页 | 其他 | 科研动态

生化所金勇丰团队在Cell Reports发文揭示Dscam1可变剪接偏爱性在神经系统中作用

时间：2021-07-15 访问次数：596

2021年7月13日，浙江大学生命科学学院金勇丰教授课题组在*Cell Reports*上在线发表了题为“*Intron-Targeted Mutagenesis Reveals Roles for Dscam1 RNA Pairing Architecture-Driven Splicing Bias in Neuronal Wiring*”的研究论文。该研究揭示果蝇Dscam1（唐氏综合征细胞粘附分子）亚型偏好性在神经系统中的重要作用。

果蝇Dscam1（唐氏综合征细胞粘附分子）可以通过可变剪接方式可产生38,016种不同的亚型，是RNA可变剪接的一个极端例子，在许多教科书和专著中被用作经典案例予以描述。遗传分析表明这种可变剪接亚型多样性对神经发育功能所必需的。传统的模型认为，每个神经元通过随机方式表达数十种Dscam1亚型而赋予其独特的细胞表面身份标签，进而介导神经元的自我规避和神经元间自我-非自我区分。但该模型显然无法解释Dscam1亚型表达的高度偏爱性。恰恰相反，高度偏爱性严重限制神经元编码Dscam1亚型多样性的能力。Dscam1可变剪接偏好性的生物学意义一直不清楚。更为重要的是，以前大多数功能和表型研究依赖于Dscam1基因功能缺失突变或使用单个Dscam1亚型的过表达系统，这样很难说清楚表型缺陷是Dscam1本身的功能缺失引起的，还是由于Dscam1亚型多样性减少或偏爱性改变导致的。

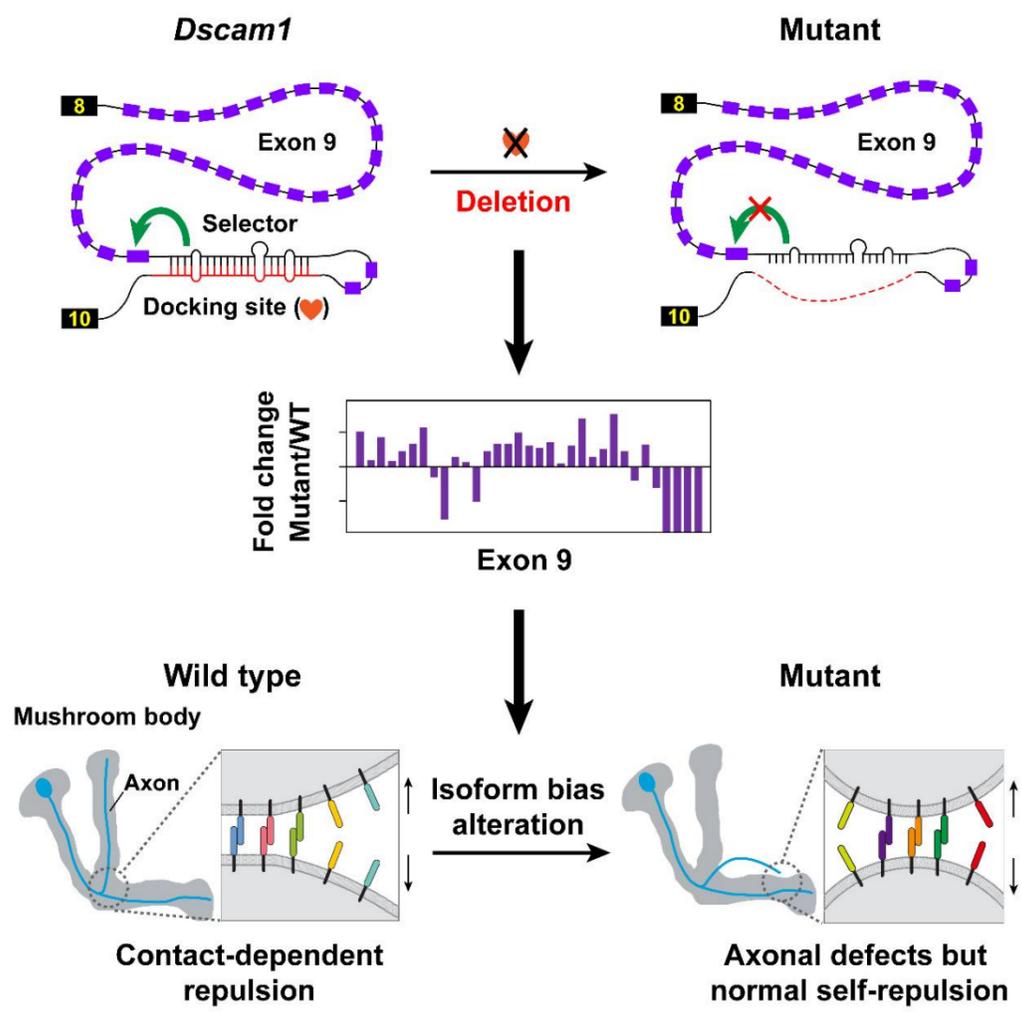
本研究中，金勇丰课题组在研究Dscam1可变剪接机制过程中出人意料地发现研究亚型偏爱性功能的新思路。他们最初目的是探究Dscam1可变剪接亚型的调控机制。为此，研究人员通过CRISPR-Cas9技术敲除Dscam1可变外显子簇的内含子特异顺式元件，分析其对可变剪接亚型表达的影响。通过系列实验证据表明特异顺式元件是通过形成竞争性RNA二级结构从而介导可变剪接亚型表达的调控。该研究结果驳斥了国外学者最近在《核酸研究》发表的有关Dscam1可变剪接的错误结论，他们由于未能寻找鉴定到RNA二级结构而认为Dscam1可变剪接不受RNA二级结构调控。

令人兴奋的是，获得的纯合可活突变体Dscam1总体蛋白水平没有变化，但可变剪接亚型的表达模式发生显著改变，这样构建了亚型偏爱性改变的果蝇突变体模型，可用于探究可变剪接偏爱性的生物学意义。通过对突变体表型分析表明，突变体树突分支神经元树突的自我规避和自我-非自我区分表型没有发生显著改变。但有趣的是，突变体的蘑菇体表现出显著的表型缺陷。单神经元分析表明，高达40%蘑菇体轴突具有缺陷，但是轴突分支的自我排斥并没有受到显著影响，因此认为，亚型偏爱性并不是通过传统的“自我规避”机制介导神经元轴突的发育。

该研究结果为阐明Dscam1可变剪接偏爱性在神经系统中作用提供了遗传学证据。更重要的是，这些结果提示，不同的Dscam1亚型的功能是有差异的。这一点与传统的观点相反，后者认为，Dscam1亚型之间的功能差异是不重要的。该结果为理解上万种Dscam1可变剪接亚型多样性的神经功能提供了崭新的视角。

浙江大学生命科学学院为论文第一作者单位，金勇丰教授为该论文的通讯作者，金勇丰课题组博士生洪伟玲、张健、董海洋和施杨为论文的共同第一作者，浙江大学医学院第一附属医院杨小锋主任医师，医学院龚哲峰教授，昆虫科学研究所黄健华研究员等参与了该项工作；该工作得到国家自然科学基金和浙江省自然科学基金等项目的资助。

原文链接：<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109373>



Dscam1亚型偏爱性改变导致蘑菇体轴突异常及机制的示意图

上一篇

下一篇