



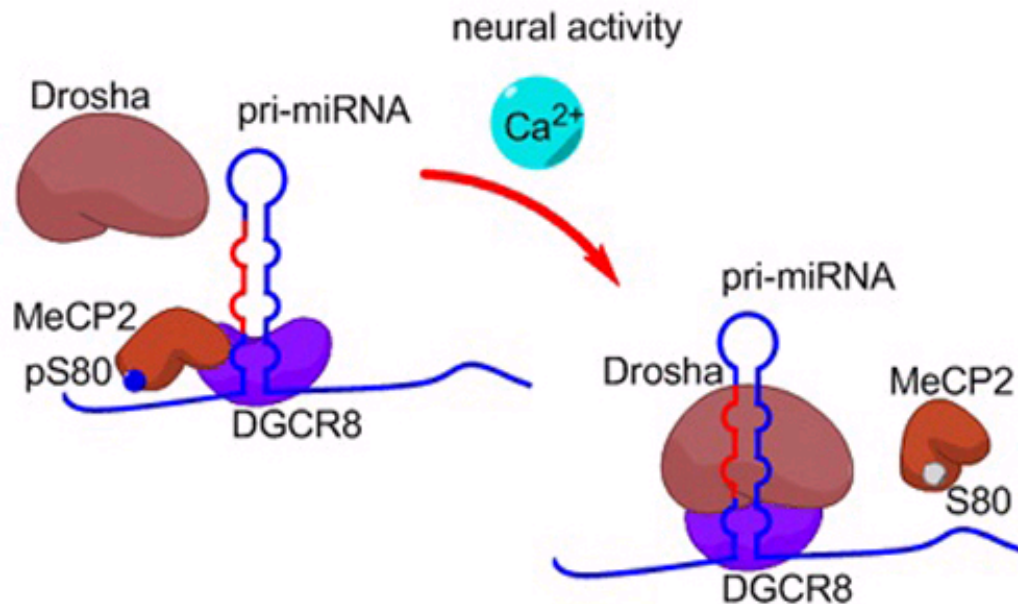
《发育细胞》在线发表神经所关于孤独症相关蛋白MeCP2调控小RNA剪切加工影响大脑发育新成果

2014年3月10日，中科院上海生科院神经科学研究所仇子龙研究组在国际著名学术期刊《发育细胞》(Developmental Cell)在线发表了题为《MeCP2调控DGCR8/Drosha复合物抑制microRNA加工和树突发育》的论文。该工作发现了孤独症相关蛋白MeCP2通过直接调控DGCR8/Drosha复合物影响microRNA加工及靶基因表达，进而影响大脑发育的新机制。

MeCP2是一种甲基化DNA结合蛋白，负责招募转录抑制复合物并且关闭基因表达。人类MeCP2基因的突变或者拷贝数增多均会导致瑞特综合征(Rett syndrome)、孤独症(Autism)等发育性神经系统疾病。前人的研究认为MeCP2在神经元中主要扮演着转录调控因子的角色，通过与甲基化的CpG岛结合参与基因转录调控。

本研究利用高通量测序技术对MeCP2基因敲除小鼠海马区的成熟小RNA进行定量分析，发现MeCP2抑制了大量小RNA的产生。通过多种实验方法检测，发现MeCP2与小RNA转录后加工复合物DGCR8/Drosha有直接相互作用，而且该过程与MeCP2结合DNA的能力无关。结果表明MeCP2通过与DGCR8结合，抑制核内小RNA剪切加工复合物DGCR8/Drosha的形成。进一步的实验表明，MeCP2第80位的丝氨酸磷酸化(pSer80)对其与DGCR8的结合至关重要。神经元电活动引发的钙离子内流会使MeCP2 Ser80位点发生去磷酸化，导致MeCP2的C-末端与N末端结合引发构象改变从而解除MeCP2对DGCR8的抑制作用(图)。该研究还发现，MeCP2表达过量会通过抑制小RNA的剪切加工过程导致神经树突发育受阻。该研究揭示了孤独症相关蛋白MeCP2参与小RNA剪切加工的新功能，并提示此功能是MeCP2基因突变导致发育性神经系统疾病的相关致病机理。

该课题主要由博士生程田林在仇子龙研究员指导下完成，合作者包括美国华盛顿大学Wenqing Xu教授、Zhizhi Wang博士以及研究助理廖秋明、朱莹等。该课题受科技部大973项目、中国科学院脑先导计划和中国科学院百人计划等资助。



仇子龙研究组的研究成果发现了MeCP2调控miRNA表达的新机制：神经元中，MeCP2与DGCR8直接结合抑制了DGCR8/Drosha复合物的形成，阻碍了miRNA初级产物(pri-miRNA)的加工过程。神经元被激活后导致钙离子内流，会促进MeCP2蛋白第80位丝氨酸的去磷酸化，从而改变MeCP2蛋白的构象，解除MeCP2对DGCR8/Drosha复合物的抑制作用。