



科研动态

[首页](#) > [新闻动态](#) > [科研动态](#)

毛炳宇组研究揭示脊椎动物小脑发育和Shh信号转导调控的新机制

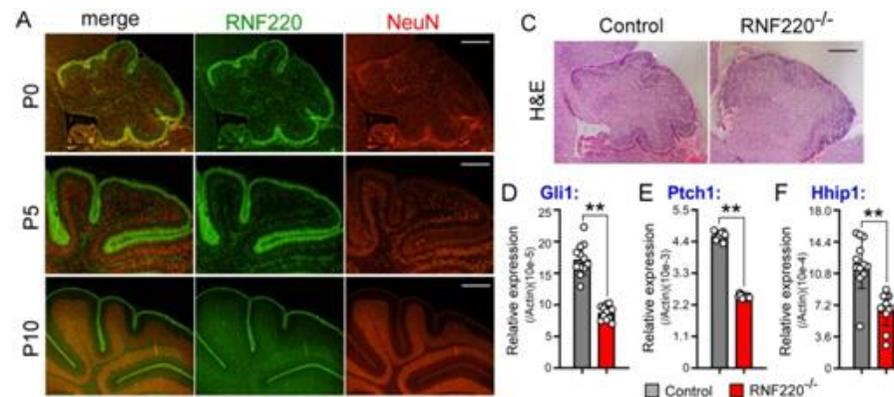
2020-05-07 来源：神经发育与进化学科组

2

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。小脑外颗粒细胞层细胞的发育与增殖对小脑最终的形态形成和功能起着重要作用。越来越多的研究证据表明，浦肯野细胞分泌的Shh信号因子对维持外颗粒细胞层细胞的增殖能力是必需的。Shh作为一种细胞增殖因子与位于EGL的小脑颗粒祖细胞上的抑制型细胞膜受体Ptc1结合，解除了Ptc1对Shh信号通路下游激活型跨膜受体的抑制并激活Smo下游信号传导过程，促进下游如Gli1、Ptc1和Cyclin D等在内的靶基因的转录激活，诱导位于外颗粒细胞层的颗粒神经元

毛炳宇课题组一直致力于胚胎早期发育过程中的信号调控机制的研究。课题组最近的研究工作揭示了泛素连接酶RNF220通过促进Gli的非降解性的泛素化修饰调控脊椎动物早期神经管腹侧的Shh浓度梯度，参与腹侧神经管的图式形成（Ma et al., 2019, Cell Reports; Ma et al., 2019 J Mol Cell Biol）。在此基础上，课题组的进一步研究发现，RNF220在小鼠早胚胎的小脑颗粒祖细胞中特异高表达；并且，在RNF220敲除小鼠胚胎中，小脑颗粒祖细胞增殖受抑制，小脑发育异常，Shh信号通路的靶基因下调；这提示RNF220在小脑发育中正调控Shh信号通路参与小脑发育。在具体的分子机制解析中，研究人员发现在小脑的发育过程中，RNF220可以绕过对转录因子Gli的调控，通过对PRC2蛋白复合体成员EED的蛋白稳定性的调控，直接影响Shh/Gli信号通路靶基因的表达水平，正调控Shh信号通路，从而促进小脑颗粒祖细胞的增殖。

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。研究人员还检测到RNF220在Shh亚型髓母细胞瘤的临床样本中高表达；RNF220敲降的髓母细胞瘤细胞的增殖水平和致瘤性降低，Shh信号通路的靶基因表达水平也受到显著下调。这提示RNF220的异常高表达参与了Shh亚型的髓母细胞瘤的发生发展。



图示RNF220在小脑发育中的表达模式以及RNF220敲除小脑发育异常并下调Shh信号通路

该研究进一步揭示了脊椎动物早期胚胎发育过程中Shh信号通路精细调控的具体机制，阐明了RNF220在小脑发育和髓母细胞瘤发生发展中的功能和作用机制。该研究近日以“RNF220 is required for cerebellum development and regulates”

为文章的共同第一作者，毛炳宇研究员和昆明植物研究所李艳研究员为文章的共同通讯作者。该研究得到国家自然科学基金委和遗传资源与进化国家重点实验室的资助。



Copyright © 2018-2021 中国科学院昆明动物研究所 .All Rights Reserved

地址：云南省昆明市五华区教场东路32号 邮编：650223

电子邮件：zhanggq@mail.kiz.ac.cn

滇ICP备05000723号  滇公网安备 53010202000920号

