

- 头条新闻
- 综合新闻
- 学术活动
- 科研动态
- 传媒扫描

## 李家立实验室发现影响和决定小脑浦肯野氏神经元易损性和退行病变的关键因素

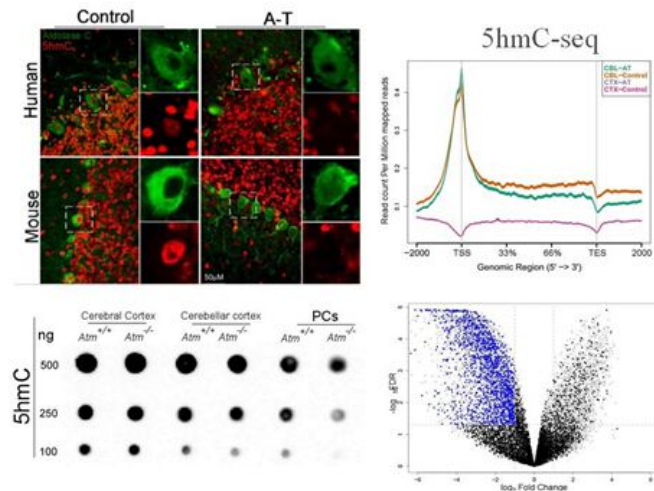
2015-10-29 | 作者: | 来源: 表观遗传与神经退行性疾病组 | 【小中大】 【打印】 【关闭】

“小儿共济失调毛细血管扩张综合症” (Ataxia-telangiectasia, A-T) 是发生在儿童的常染色体隐性遗传并涉及多系统病变的一种神经退行性疾病; 其主要临床特征为小脑共济症状、面部皮肤和眼球结膜毛细血管扩张。因为其由单基因Atm突变导致且具有大多数衰老相关的神经退行性疾病的神经元病变的主要特征, 所以通常被认为是研究神经退行性病变发生与发展机理的最佳模型。表观遗传与神经退行性疾病学科组在之前的研究中发现, 在A-T神经退行性病变过程中, 组蛋白去乙酰化酶II 家族成员HDAC4核聚集和甲基化组蛋白H3K27me3的异常升高是A-T的重要致病因素。最近, 李家立研究员受邀撰写相关综述, 深入地探讨了A-T疾病中表观遗传变化对小脑神经元功能失调和退行性病变过程的调控机理。该文章于2015年5月在Epigenomics杂志发表 ( www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/epi.14.81 )。

然而, 关于A-T病人小脑神经元退行性病变的一个长期悬而未决的重要问题是: ATM ( DNA损伤和修复反应中重要的核心蛋白激酶之一) 功能缺失后浦肯野氏神经元 ( Purkinje cells, PCs) 易损性和退行性病变产生的原因和机理是什么? 表观遗传与神经退行性疾病实验室的最新研究发现, 在A-T患者和AT模型小鼠的PC细胞中发生了特异性的5-羟甲基化胞嘧啶 ( 5hmC) 丢失现象。研究进一步证实了, Ten eleven translocation ( TET ) 蛋白家族中的TET1是ATM激酶的特异底物, 且ATM的功能缺失直接影响了TET1的酶活性进而造成了5hmC水平的下降。通过hMeDIP-seq比较了正常人和AT患者不同脑区的全基因组5hmC分布状况, 发现了A-T小脑和PC神经元中特异的5hmC丢失发生在DNA重要调控原件和重复序列上; 而转录芯片分析则进一步揭示5hmC改变造成了一些神经元发育和功能相关的重要基因失调, 特别是PC功能相关的Pcp2, En1, Hsph1 和 Cbln1。该研究阐明了特异性5hmC丢失与ATM缺失后PC神经元易损性的产生、以及A-T神经退行性病变之间的重要关系和意义; 同时也为探索和发现有效的药物和治疗方法来缓解、或者阻断A-T 神经退行性病变过程, 从而为改善临床患者的神经系统症状和提高患者的生活质量提供了一个新的理论依据和实验支持。

该项工作于2015年10月28日在线发表在脑科学国际著名杂志《Brain》, 并被编辑选为亮点文章 (<http://brain.oxfordjournals.org/content/early/2015/10/27/brain.awv284>)。

博士研究生蒋德伟为第一作者, 李家立研究员为唯一通讯作者。



图注: 选择性DNA去甲基化产物5hmC丢失现象特异性发生在A-T患者和AT模型小鼠的小脑PC神经元, 并且由此引发DNA甲基化和去甲基化介导的相应表观遗传调控失调。

友情链接

- 动物进化与遗传前沿交叉卓越创新中心
- 云南实验动物网
- “中国两栖类”信息系统
- 中国科学院科技产业网
- 灵长类动物模型学术论坛
- 政府采购机票管理网站
- 云南省地方税务局发票查询
- 职工之家--工会
- 中央政府采购网
- 中国政府采购网
- 中科院昆明分院
- 昆明植物研究所
- 西双版纳热带植物园
- 云南医保网
- 国家自然科学基金委员会
- 中华人民共和国科学技术部



Copyright© 2007-2019 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

