

## 2022 年度云南省科学技术奖拟提名项目公示

**项目名称：**脑老化及相关神经退行性疾病的表观遗传调控机制及治疗运用探索

**提名者：**中国科学院昆明分院

**提名意见：**

表观遗传调控，如 DNA 去甲基化和非编码 RNAs，在脑的老化和相关的神经退行性疾病中具有重要的作用。该项目组以小鼠、树鼯、猕猴为研究对象并结合临床样本，获得了系列研究成果：（1）本研究发现 5hmC 及其偶联的主动去甲基化参与了 DNA 损伤应答调控；揭示了 ATM-TET1 和 ATR-TET3 调控轴应对不同 DNA 损伤的重要功能。（2）首次报道了 A-T 患者浦肯野神经元中 5hmC 选择性丢失的现象，并在基因组水平上分析和阐释了 5hmC 紊乱决定小脑浦肯野氏神经元易损性和退行病变的关键机制。证实了通过人为操控小脑中 5hmC 水平，阻断了浦肯野神经元退行的病理进程并改善了 *Atm*<sup>-/-</sup>小鼠的运动能力缺陷。（3）首次阐明了 5hmC 和 Tet 家族基因在树鼯的大脑发育和老化过程中的动态变化规律，为将来在树鼯模型上进行表观遗传因子在脑发育和衰老过程中的调控功能打下了基础。（4）利用中国猕猴解析了在中国猕猴大脑发育和老化过程中的动态变化特征，揭示了环形 RNAs 在灵长类大脑发育和老化过程中表达动态变化和作用。

该项目成果均发表于国际著名期刊包括脑医学顶级杂志 *Brain*（特选亮点文章）、国际高水平期刊 *EMBO Reports*、*Cell Discovery* 和表观遗传学著名杂志 *Epigenomics* 等，并受到 *Nature Review Genetics*、*Nature Communications* 等高水平杂志正面引用以及社会媒体报道，产生了积极的国际影响。总的来说，该研究进一步丰富了表观遗传系统在神经退行疾病中调控关系，为相关基础研究和疾病机理解析提供了新的思路，也为以治疗为目标的疾病动物模型建立打下基础。

同意提名申报 2022 年度云南省自然科学奖二等奖。

## 项目简介：

脑老化与相关疾病与遗传因素和环境等因素密切相关。神经退行性疾病已成为严重威胁大众健康的社会问题，研究脑老化中表观遗传改变对于老化和老化相关神经退行性疾病具有重要的意义。非编码 RNAs 表达水平具有高度复杂的时空和组织特异性，具有重要的生物学作用。另外，准确而有效的 DNA 损伤修复机制对于维持生命体的基因组完整性是十分重要的，越来越多的研究发现表观遗传系统在其中具有重要的调控功能。本项目发现表观遗传调控在脑老化以及 DNA 损伤修复通路中具有重要作用：

机制研究上，本项目发现了 1) 表观遗传学标记 5hmC 及其偶联的主动去甲基化过程与 DDR 调控密切相关；2) 揭示了 ATM-TET1 和 ATR-TET3 调控轴线在应对不同类型 DNA 损伤过程中的重要功能及其分子机制；3) 揭示了脑老化过程中非编码 RNA 动态的时空表达变化特征，以及关键分子的生物学调控作用及其参与脑老化过程的分子机制。4) 以较接近灵长类的树鼯为模型，我们首次发现了树鼯各脑区与发育和衰老相关的甲基化动态变化规律，且与 Tet 家族基因的时空表达差异密切相关。运用探索方面，本项目以 ATM 功能缺失的病人 (A-T) 样本为基础，首次报道了脑区特异的 5hmC 丢失影响患者小脑浦肯野神经元的易损性和退行性病变，并在全基因组水平阐释了去甲基化紊乱的分子机制；在 *Atm*<sup>-/-</sup> 小鼠模型上，通过人为操控 5hmC 水平阻断了 PC 神经元退行的病理进程，并改善了患病小鼠的运动能力缺陷，为临床前模型运用和治疗尝试打下了基础。

本项目首次报道了 5hmC 和 TET 蛋白水平能对多种类型的 DNA 损伤产生应答，为相关疾病的病理研究和 DNA 损伤机理的基础研究提供了新的思路。发现和探讨了可能参与调控大脑老化进程的候选 circRNA 的生物学功能，揭示了与脑老化相关 circRNA 的神经生物学功能及调控机制，为未来深入理解脑老化的复杂性及其对脑功能影响的动态调控机制提供了重要的实验依据和研究方向。

本项目全部工作均在云南省完成，代表论文发表于脑医学顶级杂志 *Brain* (特选亮点)、国际高水平期刊 *EMBO Reports*、*Cell Discovery* 和表观遗传学著名杂

志 Epigenomics 等，引用超 98 次。项目进行期间培养博士生 2 人、硕士生 3 人，有 1 人晋升高级职称；主要完成人获中科院百人计划优秀、云南省高层次外国专家、国家基金重点培育项目、中科院西部之光人才计划等支持。

代表性论文专著目录：

序号	论文专著 名称/刊名 /作者	年卷页码 (xx 年 xx 卷 xx 页)	发表时 间 (年 月 日)	通讯作 者 (含 共同)	第一作者 (含共 同)	国内作者	他引 总次 数	论文署 名单位 是否包 含国外 单位
1	Alteration in 5-hydroxymethylcytosine-mediated epigenetic regulation leads to Purkinje cell vulnerability in ATM deficiency. / <b>Brain</b> /Jiang, DW; Zhang, Y; Hart, RP;	2015, 138: 520-3536	2015 年 10 月 27 日	Li JL (李家立)	Jiang DW (蒋德伟)	Jiang DW (蒋德伟), Zhang Y(张莹), Li JL(李家立)	32	是
2	TET3-mediated DNA oxidation promotes ATR-dependent DNA damage response. / <b>EMBO Reports</b> / Jiang, DW; Wei S; Chen, F; Zhang, Y; Li, JL	2017, 18(5): 781-796	2017 年 3 月 21 日	Li JL (李家立)	Jiang DW (蒋德伟)	Jiang DW (蒋德伟), Wei S(魏姝), Chen F(陈菲), Zhang Y(张莹), Li JL(李家立)	26	否

	Annotation and functional clustering of circRNA expression in rhesus macaque brain during aging/ <b>Cell Discovery</b> / Xu KY, Chen D, Wang ZB, Ma J, Zhou J, Chen NH, Lv LB, Zheng YT, Hu XT, Zhang Yi, Li JL.	2018, 4: 48	2018 年 9 月 18 日	Zhang Y(张翼), Li JL(李家立)	Xu Kaiyu(徐开宇), Chen Dong(陈栋), Wang Zhengbo(王正波)	Xu KY(徐开宇), Chen D(陈栋), Wang ZB(王正波), Ma J(马建), Zhou J(周健), Chen NH(陈南晖), Lv LB(吕龙宝), Zheng YT(郑永唐), Hu XT(胡新天), Zhang Y(张翼), Li JL(李家立)	25	否
4	The role of epigenomics in the neurodegeneration of ataxiatelangiectasia/ <b>EPIGENOMICS</b> /Li, JL; Jiang, DW	2015, 7(2): 137-141	2015 年 5 月 5 日	Li JL(李家立)	Li JL(李家立)	Li JL(李家立), Jiang DW(蒋德伟)	6	否
5	Dynamic changes in DNA demethylation in the tree shrew (Tupaia belangeri chinensis) brain during postnatal Development and aging <b>ZOOLOGICAL RESEARCH</b> /Wei, S; Hua, HR; Chen, QQ; Zhang, Y; Chen, F; Li, SQ; Li, F; Li, JL	2017, 38(2): 96-102	2017 年 3 月 18 日	Li F; Li JL(李凡, 李家立)	Wei S; Hua HR(魏姝, 华海荣)	Wei S(魏姝), Hua HR(华海荣), Chen QQ(陈千权), Zhang Y(张莹), Chen F(陈菲), Li F(李凡), Li JL(李家立)	7	否

6	5-羟甲基胞嘧啶在脑发育和神经系统疾病中的作用/中国生物化学与分子生物学报/蒋德伟	2015, 31(6): 549-555	2015年7月8日	蒋德伟	蒋德伟	蒋德伟	2	否
7	药物依赖的表观调控研究现状和应用前/中国药物依赖性杂志/张莹, 熊婉迪, 徐开宇, 李家立/	2019, 28(01)	2019年2月15日	李家立	张莹	张莹, 熊婉迪, 徐开宇, 李家立	0	否
8								
合 计							98	-

#### 主要完成人基本情况:

- 1. Li, JL (李家立)**, 职称: 研究员, 完成单位: 中国科学院昆明动物研究所, 工作单位: 中国科学院昆明动物研究所
- 2. 蒋德伟**, 职称: 研究员, 完成单位: 中国科学院昆明动物研究所, 工作单位: 中国科学院昆明动物研究所
- 3. 张莹**, 职称: 实验师, 完成单位: 中国科学院昆明动物研究所, 工作单位: 中国科学院昆明动物研究所
- 4. 徐开宇**, 职称: 无, 完成单位: 中国科学院昆明动物研究所, 工作单位: 中国科学院昆明动物研究所
- 5. 魏姝**, 职称: 无, 完成单位: 中国科学院昆明动物研究所, 工作单位: 中国科学院昆明动物研究所