

提名 2026 年度云南省科学技术奖励项目公示

一、项目名称：神经系统发育调控机制及相关疾病机理研究

二、提名者及提名等级

提名者：中国科学院昆明分院

提名等级：云南省自然科学奖二等奖

三、项目简介

本项目在多个国家自然科学基金项目的支持下，围绕神经系统发育的调控机制及相关疾病的致病机理开展了系统深入的研究，系统阐述了神经发育障碍性疾病因子 RNF220/ZC4H2 在神经系统发育图式形成、神经元分化与功能调控中的作用与分子机制，并阐明了其基因突变/缺失导致运动障碍性疾病和脑白质发育不良等神经系统疾病的致病机理，为相关疾病的诊疗提供了新的认识和潜在靶点。项目的主要创新点如下：

1. 阐明了泛素连接酶复合体 RNF220/ZC4H2 通过多个靶点调控神经系统图式形成、神经元分化与功能的分子机制。项目团队通过对基因敲除小鼠模型的系统性分析揭示了 RNF220/ZC4H2 在脊髓、小脑和脑干发育中的功能与作用机制。在脊髓发育中，RNF220 通过介导 Gli 的 K63 类型多泛素化修饰维持了脊髓腹侧 Shh 信号的活性梯度，决定了包括运动神经元在内的多种类型神经元的分化发育。在小脑发育中，RNF220 通过维持 PRC2 复合体成员 EED 蛋白稳定性参与 Shh 信号靶基因表达水平的表观遗传调控，进而维持小脑颗粒

祖细胞的增殖和小脑的扩张。另外，RNF220 通过促进转录因子 Phox2a/2b 的单泛素化修饰调控蓝斑核中去甲肾上腺素能神经元的分化。项目还解析了 Smurf1/2 和 RLIM 分别作为 RNF220 和 ZC4H2 的泛素连接酶调控其稳定性并参与小脑发育的机制。此外，还发现 RNF220 通过靶向 STAT1 调控干扰素通路活性，提示其可能参与神经-免疫稳态调控。

2. 揭示了 RNF220 基因突变引起运动障碍和脑白质发育不良的致病机理。髓鞘低下型脑白质发育不良和运动障碍是 RNF220 突变患者的主要病理表现。项目团队通过构建条件性敲除小鼠模型以及携带 RNF220 致病突变位点的基因敲入小鼠模型发现，RNF220 突变和敲除的小鼠模型能有效复现 RNF220 突变患者运动障碍和脑白质发育不良的病理表现。在具体机制上，项目团队发现：在运动神经元中，RNF220 通过调控肌萎缩侧索硬化症（ALS）相关蛋白 TDP43 的稳定性参与 ALS 样运动障碍表型的发生发展；在中枢神经系统少突胶质细胞中，RNF220 通过对 Olig1/2 蛋白的多泛素化修饰促进其蛋白稳定性，而 RNF220 致病突变导致其与 Olig1/2 蛋白的相互作用减弱，并损害了其对 Olig1/2 蛋白的泛素化修饰活性。

本项目的相关成果推动了对神经系统发育调控机制的理解，加深了对相关疾病致病机理的认识，为其干预治疗提供了理论基础和动物模型支撑。研究成果以第一单位、第一和/或通讯作者（含共同）在 Science Advances、Cell Reports 和 Development 等国际知名杂志发表论文 16 篇，累积被他人引用 340 余次。相关研究成果得到国际同行

的广泛关注和高度认可，被发表在 Science、Cell、Nature Review Genetics 等国际权威杂志的研究论文和综述正面引用，并应邀参加国际 ZC4H2 相关疾病专题研讨会。

四、 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	RNF220-mediated K63-linked polyubiquitination stabilizes Olig proteins during oligodendroglial development and myelination	Science Advances	Yuwei Li, Li Pear Wan, Ning-Ning Song, Yu-Qiang Ding, Shuhua Zhao, Jianqin Niu, Bingyu Mao, Nengyin Sheng, Pengcheng Ma	2024 年 10 卷 eadk39 31 页	2024 年 2 月 9 日	Bingyu Mao, Nengyin Sheng, Pengcheng Ma	Yuwei Li	李雨薇, 万梨, 宋宁宁, 丁玉强, 赵树华, 牛建钦, 毛炳宇, 盛能印, 马鹏程	6	否
2	Fine-Tuning of Shh/Gli Signaling Gradient by Non-proteolytic Ubiquitination during Neural Patterning	Cell Reports	Pengcheng Ma, Ning-Ning Song, Yongxin Li, Qiong Zhang, Lei Zhang, Longlong Zhang, Qinghua Kong, Li Ma, Xiangcai Yang, Biyu Ren, Chaocui Li, Xudong Zhao, Yan Li, Ying Xu, Xiang	2019 年 28 卷 541-553 页	2019 年 7 月 9 日	Xiang Gao, Yu-Qiang Ding, Bingyu Mao	Pengcheng Ma, Ning-Ning Song, Yongxin Li	马鹏程, 宋宁宁, 李永鑫, 章琼, 张磊, 张龙龙, 孔清华, 马莉, 杨相彩, 任碧玉, 李朝翠, 赵旭东, 李艳, 徐缨, 高翔, 丁玉强, 毛炳宇	32	否

			Gao, Yu-Qiang Ding, Bingyu Mao							
3	RNF220 mediates K63-linked polyubiquitination of STAT1 and promotes host defense	Cell Death and Differentiation	Xiaomin Guo, Pengcheng Ma, Yuwei Li, Yanan Yang, Chaoming Wang, Tao Xu, Huishan Wang, Chaocui Li, Bingyu Mao, Xiaopeng Qi	2021 年 28 卷 640-656 页	2021 年 2 月 1 日	Bingyu Mao, Xiaopeng, Qi	Xiaomin Guo, Pengcheng Ma	郭晓敏, 马鹏程, 李雨薇, 杨亚楠, 王朝明, 徐涛, 王绘山, 李朝翠, 毛炳宇, 齐晓朋	27	否
4	Smurf1 and Smurf2 mediated polyubiquitination and degradation of RNF220 suppresses Shh-group medulloblastoma	Cell Death and Disease	Yuwei Li, Huishan Wang, Bin Sun, Guifeng Su, Yu Cang, Ling Zhao, Shuhua Zhao, Yan Li, Bingyu Mao, Pengcheng Ma	2023 年 14 卷 494 页	2023 年 8 月 3 日	Yan Li, Bingyu Mao, Pengcheng Ma	Yuwei Li, Huishan Wang	李雨薇, 王绘山, 孙彬, 苏桂锋, 仓宇, 赵玲, 赵树华, 李艳, 毛炳宇, 马鹏程	7	否
5	Haploinsufficiency of the TDP43 ubiquitin E3 ligase RNF220 leads to ALS-like motor neuron defects in the mouse	Journal of Molecular Cell Biology	Pengcheng Ma, Yuwei Li, Huishan Wang, Bingyu Mao	2021 年 13 卷 374-382 页	2021 年 8 月 18 日	Bingyu Mao	Pengcheng Ma, Yuwei Li	马鹏程, 李雨薇, 王绘山, 毛炳宇	18	否
6	ZC4H2 stabilizes RNF220 to pattern ventral spinal cord through modulating Shh Gli signaling	Journal of Molecular Cell Biology	Pengcheng Ma, Ning-Ning Song, Xiaoning Cheng, Liang Zhu, Qiong Zhang, Long Long Zhang, Xiangcai Yang, Huishan	2020 年 12 卷 337-344 页	2020 年 6 月 11 日	Deli Shi, Yu-Qiang Ding, Bingyu Mao	Pengcheng Ma, Ning-Ning Song, Xiaoning Cheng	马鹏程, 宋宁宁, 程肖宁, 朱良, 章琼, 张龙, 杨相彩, 王绘山, 孔清华, 石德利, 丁玉强, 毛炳宇	28	否

			Wang, Qinghua Kong, Deli Shi, Yu-Qiang Ding, Bingyu Mao							
7	RNF220 is required for cerebellum development and regulates medulloblastoma progression through epigenetic modulation of Shh signaling	Development	Pengcheng Ma, Tao An, Liang Zhu, Longlong Zhang, Huishan Wang, Biyu Ren, Bin Sun, Xia Zhou, Yan Li, Bingyu Mao	2020 年 147 卷 dev188 078 页	2020 年 6 月 15 日	Yan Li, Bingyu Mao	Pengcheng Ma, Tao An	马鹏程, 安涛, 朱良, 张龙, 王绘山, 任碧玉, 孙彬, 周霞, 李艳, 毛炳宇	16	否
8	Rnf220/Zc4h2-mediated monoubiquitylation of Phox2 is required for noradrenergic neuron development	Development	Ning-Ning Song, Pengcheng Ma, Qiong Zhang, Lei Zhang, Huishan Wang, Longlong Zhang, Liang Zhu, Chun-Hui He, Bingyu Mao, Yu-Qiang Ding	2020 年 147 卷 dev185 199 页	2020 年 3 月 30 日	Bingyu Mao, Yu-Qiang Ding	Ning-Ning Song, Pengcheng Ma, Qiong Zhang	宋宁宁, 马鹏程, 章琼, 张磊, 王绘山, 张龙, 朱良, 贺春晖, 毛炳宇, 丁玉强	25	否

五、主要完成人基本情况

序号	姓名	职称	职务	工作单位	完成单位
1	毛炳宇	研究员	无	中国科学院昆明动物研究所	中国科学院昆明动物研究所
2	马鹏程	副研究员	无	中国科学院昆	中国科学院昆

				明动物研究所	明动物研究所
3	丁玉强	教授	无	复旦大学	同济大学
4	李雨薇	助理研究 员	无	中国科学院昆 明动物研究所	中国科学院昆 明动物研究所
5	宋宁宁	副研究员	无	复旦大学	同济大学