
上海有机所揭示 α -syn 家族性遗传突变导致帕金森病的机理

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/13841.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

5月11日，中国科学院上海有机化学研究所生物与化学交叉中心刘聪课题组与何凯雯课题组合作完成的研究成果 *Wild-type α -synuclein inherits the structure and exacerbated neuropathology of E46K mutant fibril strain by cross-seeding*，在线发表在 *PNAS* 上。研究发现， α -突触核蛋白（ α -synuclein, α -syn）的家族性突变E46K诱导其形成具有比野生型（wild-type, WT）纤维更强病理毒性的病理性纤维，导致小鼠出现早发性运动缺陷。E46K纤维可通过交叉接种（cross-seeding）的方式，诱导WT α -syn形成类似E46K的纤维结构（hWTcs纤维），且hWTcs纤维可诱发小鼠表现出类似E46K纤维的病理特征和早发运动障碍。该研究为理解 α -syn纤维形成的选择性以及家族性帕金森病（familial Parkinson's disease, fPD）的致病机理提供了新视角。 α -Syn病理性淀粉样纤维聚集是帕金森病（Parkinson's disease, PD）的主要病理性标志。 α -Syn病理性纤维的形成及其在细胞间的扩散与PD的发生发展密切相关。目前，在fPD中，研究已发现八个 α -syn的常染色体显性遗传突变位点。由 α -syn不同点突变引起的fPD通常具备早发性且病程发展迅速等特点，但其致病机理尚不清楚。刘聪课题组前期研究发现 α -syn不同位点的突变（如E46K、A53T等）能够诱导 α -syn形成结构有别于WT的病理性纤维。然而， α -syn蛋白纤维结构多态性与疾病高度异质性之间的关联是什么？ α -Syn病理性纤维结构多态性是如何被选择性诱导产生？早发性fPD中，杂合体病人体内同时存在的突变型和野生型 α -syn在病程发生发展中如何作用？这些均是该领域内尚未解决的重要科学问题。研究中，科研人员通过脑立体定位注射 α -syn病理性纤维构建出PD小鼠模型，发现E46K纤维能够引发小鼠早发性运动缺陷，且在小鼠脑内引发内源 α -syn形成大量病理性聚集体。相比于WT α -syn纤维，E46K纤维诱导内源性 α -syn产生更多尺寸更小的聚集体且多分布于神经突而非胞体，该聚集体传播到相连脑区如黑质也更高效，显示出更强的流动性和细胞间传播的能力。研究显示，在体外用E46K纤维作为种子能够有效地诱导WT α -syn形成类似于E46K纤维结构的纤维（图1），且同样能在体内引起类似E46K纤维的病理变化。研究进一步从注射E46K纤维的PD小鼠脑内提取出内源诱导产生的 α -syn纤维聚集体，并进行体外扩增。研究运用原子力显微镜表征发现E46K诱导小鼠内源WT α -syn产生的纤维拷贝了E46K纤维的结构特点。以上体内外实验结果均表明，E46K纤维能够通过cross-seeding作用把其病理构象传递给WT α -syn，从而共同作用引起早发性PD。由于目前发现的包括E46K在内的大部分 α -syn的家族性突变均是杂合突变，故在病人体内WT与突变型 α -syn蛋白共同存在。该研究有助于全面理解fPD致病机理（图2）。上海有机所研究员刘聪和何凯雯为论文的共同通讯作者，博士研究生龙厚芳和郑玮彤为论文的共同第一作者。研究工作得到国家重点研发计划、国家自然科学基金委员会和上海市科学技术委员会等的资助。北京大学冷冻电镜平台对该工作提供了设施支持。

图1.E46K纤维体外交叉接种WT α -syn蛋白，形成与E46K纤维类似的结构

图2.E46K家族遗传性帕金森病病理机制假说示意图
研究团队单位：上海有机化学研究所

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发