
科学家发现遗传性痉挛性截瘫致病新机制

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/16942.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！

科学家发现遗传性痉挛性截瘫致病新机制。

近日，中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心（神经科学研究所）、神经科学国家重点实验室研究员刘静宇研究组通过对遗传病家系的连锁分析和Sanger测序，并结合细胞系模型分析，发现遗传性痉挛性截瘫(HSP)致病基因SPAST编码的截短蛋白质spastin可以通过异构体特异性的方式干扰微管的动态平衡，进而导致HSP的发生。此研究进一步提出spastin的截短突变体可能通过长期的细胞积累方式影响皮质脊髓束的功能，为探究遗传性痉挛性截瘫4型（SPG4）的致病机制和开展治疗提供了新的方向。12月20日，该研究成果在线发表于《运动障碍》。

遗传性痉挛性截瘫是一种遗传和临床异质性神经退行性疾病，其主要特征是下肢进行性痉挛和无力。由SPAST基因突变引起的痉挛性截瘫4型是最常见的常染色体显性遗传的HSP亚型。目前普遍认为该基因突变导致的蛋白质功能丧失引起单倍量不足是该疾病的致病机制，但该学说并不能很好地阐明痉挛性截瘫的临床表型和突变蛋白质功能损伤程度之间的相关性，并且相应的临床干预治疗进展也十分缓慢。

SPAST基因主要编码M1（68 kDa）和M87（60 kDa）两种异构体并发挥微管剪切活性，维持微管的动态平衡。刘静宇研究组前期收集了六个自然村的三个大的遗传性痉挛性截瘫家系（247名成员，共67名患者），通过连锁分析将三个家系的致病区段同时定位到SPAST基因座，进一步的Sanger测序证实所有病人都携带SPAST的一个新的插入突变c.985dupA（p.Met329Asnfs*3），该突变产生两种截短异构体dupA-M1和dupA-M87，这两种突变体的蛋白质降解速率降低。与此同时，还发现dupA-M1与微管紧密结合（细胞内纤维状分布），并且阻断了微管的解聚过程；而dupA-M87却均匀地分布于胞质与细胞核中，并未显示出对微管解聚的干扰。

同时，研究人员发现SPAST突变导致的spastin截短体可以在细胞内长时程积累，因此可能导致高表达spastin的皮质脊髓束及其远端轴突中产生细胞毒性。此外，该研究一定程度上揭示了突变体spastin可能通过异构体特异性的方式影响皮质脊髓束的功能，从而导致遗传性痉挛性截瘫疾病。但是其具体的作用机制还有待进一步探索。（来源：中国科学报黄辛）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1002/mds.28885>

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。

作者：刘静宇等 来源：《运动障碍》

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](http://www.iikx.com)转发