
上海有机所发表关于神经退行性疾病复杂性背后蛋白聚集的高度有序性和多态性的综述文章

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/18750.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！

蛋白病理性淀粉样聚集广泛存在于不同神经退行性疾病患者脑中（如阿尔兹海默病、帕金森病、渐冻人症等），并作为相应疾病的临床病理标志物，在神经退行性疾病的分型、诊断和药物研发中起到重要作用。然而，长期以来，对于蛋白病理聚集体在神经退行性疾病中的作用（发病原因 VS. 伴生现象或结果）存在一些争议，对蛋白病理性聚集的认识曾滞留在蛋白质的错误折叠与失活聚集的阶段。近年来，冷冻电镜螺旋重构、固态核磁共振及电子衍射等技术的进步推动了该领域的发展，使科学家逐渐有机会在原子分辨率水平探究病理蛋白纤维聚集体组装的分子机制。此前，研究表明，蛋白纤维聚集体的构象具有高度的结构有序性与多态性，且不同纤维聚集构象展现出不同的病理毒性。这颠覆了人们对于蛋白病理聚集的传统观念，为了剖析蛋白相变聚集的复杂组装机制及其在神经退行性疾病中的关键病理作用提供了机遇，但引发出一系列新的重要科学问题，例如，淀粉样纤维聚集体为何会表现出独特的结构多态性？不同病理条件下，聚集体结构多态性是如何被调控和决定？不同构象的病理纤维聚集体在不同甚至相同的神经退行性疾病的致病过程中扮演什么角色？中国科学院上海有机化学研究所生物与化学交叉研究中心刘聪课题组长期聚焦于蛋白病理性聚集的分子机制、化学调控和病理毒性的研究，揭示了病理性蛋白聚集的结构多态性，系统阐释了化学修饰、遗传突变、代谢小分子等对蛋白纤维聚集的动态组装和病理毒性的精密调控机制。基于在本领域的系统性研究成果，科研人员在Nature Reviews Neuroscience上，发表了题为Conformational strains of pathogenic amyloid proteins in neurodegenerative diseases

的长篇综述性文章。该论文全面、系统地总结了近几年来关于蛋白致病淀粉样聚集多态性的结构基础及分子机制的研究，探讨了聚集体构象多态性产生的结构基础以及在不同类型的神经退行性疾病中的病理学意义。综述首次提出蛋白纤维聚集体“构像原型”（prototype）和“病理功能画像”（pathological profile）两个新概念，阐释在不同的病理环境下蛋白纤维聚集体结构的演化关系，并提出应从多个不同病理毒性特征维度来定义与刻画具有不同结构特征的蛋白病理聚集体在相应疾病中所呈现的综合病理毒性。这两个新概念为探究具有高度复杂有序结构的蛋白病理聚集体在神经退行性疾病中的病理作用具有指导意义。该综述提出蛋白病理纤维聚集体的两个关键结构特征——同构性（isomorphism）和多态性（polymorphism）。对纤维同构性的了解，有助于寻找神经退行性疾病发病机制的共性，开发广谱的药物。而纤维聚集结构的多态性则对于理解高度异质性的神经退行性疾病的发病机制颇为重要。蛋白聚集结构多态性，是指同一种蛋白具有在不同病理条件下形成不同聚集结构与病理毒性的淀粉样纤维聚集体（即strains）的性质。针对神经退行性疾病患者脑组织来源及体外重组的病理纤维的研究显示，不同的蛋白纤维strains能够影响不同的细胞类型并在不同的脑区进行传播，对应临床表型的异质性。研究揭示不同strains的结构与相应疾病的对应关系将推动神经退行性疾病亚型的精准分类和分子诊疗的发展。研究进一步探讨了蛋白纤维聚集体的结构多态性的产生机制。天然的蛋白折叠通常形成三维的立体构象，

而在形成淀粉样纤维时，每个蛋白质单体通常形成富含β-折叠且在同一平面展开的二维构象。同时，蛋白单体分子层之间通过β-折叠之间的分子间氢键网络沿纤维轴向重复堆叠形成超分子复合体。与蛋白天然构象的三维折叠相比，纤维聚集体的二维折叠缺少更严格的分子内限制，导致同一蛋白单体能够形成多个能量相似的拓扑结构（图1），从而组装形成具有多种不同构象的蛋白纤维聚集体。不同纤维结构之间的差异主要包括蛋白单体内β-折叠的排列不同以及原纤维间的相互作用界面不同（图1）。研究探索了纤维聚集构象多态性的动态调控机制。蛋白质序列的改变（如错义突变、截短等）以及共价或非共价化学修饰（如翻译后修饰、辅因子等），会引起分子内相互作用的重排或建立新的分子互作模式，从而决定特定病理情况下的纤维聚集组装结构。通过进一步分析已报道的帕金森病关键病理蛋白α-syn的多种纤维聚集体结构，研究提出纤维聚集体“构象原型”（prototype）的概念，分析了对于特定的病理蛋白，众多的纤维聚集构象可能衍生于有限的几个构象原型，在不同的病理环境下，这些构象原型通过不同调控因子的作用，演化形成具有不同结构的病理聚集体。研究进一步显示，对比现有的大量病理纤维聚集体组装及调控机制的研究，对于不同结构纤维在不同疾病中的致病机制研究尚处在初期阶段，人们尚无法从现有的结构信息解读其病理特征。目前，病理纤维聚集可以通过多种不同的途径发挥其病理毒性，驱动疾病的发展，包括阻遏蛋白质降解、打破蛋白稳态、诱导线粒体等重要的细胞器功能失调、破坏细胞膜以及病理纤维聚集的自我复制与细胞间传播。研究认为，不同的strains之所以对应不同的病理毒性，是由于构象的变化赋予纤维不同的特性（如形成以及复制纤维的能力、纤维的稳定性、对细胞降解的敏感性、被细胞摄取的效率等），从而在多个不同角度同时作用来影响上述不同途径的病理毒性。研究提出，pathological profile概念（图2）将理解蛋白病理聚集体的病理毒性，放在一个复杂多因素共同决定的模型中，系统性地研究不同构象strains的病理毒性，及其与疾病亚型的因果关联。研究提出，在疾病发展过程中，同一蛋白形成的病理聚集体结构与毒性存在动态变化的特征，与病程的发展密切相关。随着病理纤维聚集体在不同细胞和脑区间传播，细胞环境的变化能够通过翻译后修饰、辅因子等作用，在病理纤维的自我复制过程中发生改变，重塑其结构构象，进而改变病理毒性。未来，关于病理纤维聚集体的结构及毒性随病程变化的研究，将有助于疾病的精准分子分型、临床诊断分期以及针对疾病不同发展阶段的特定靶向疗法的开发。该论文展望了本领域若干有潜力的研究方向，包括推进基于病理纤维strains的神经退行性疾病的精准分型及分期、靶向特定病理纤维strains的分子诊断示踪剂和药物开发、发展体外重构特定结构纤维strains的新方法以及表征不同strains的pathological profile的化学生物学新工具、发展基于冷冻电镜断层扫描技术的细胞原位病理纤维聚集体结构表征技术。 [论文链接](#)

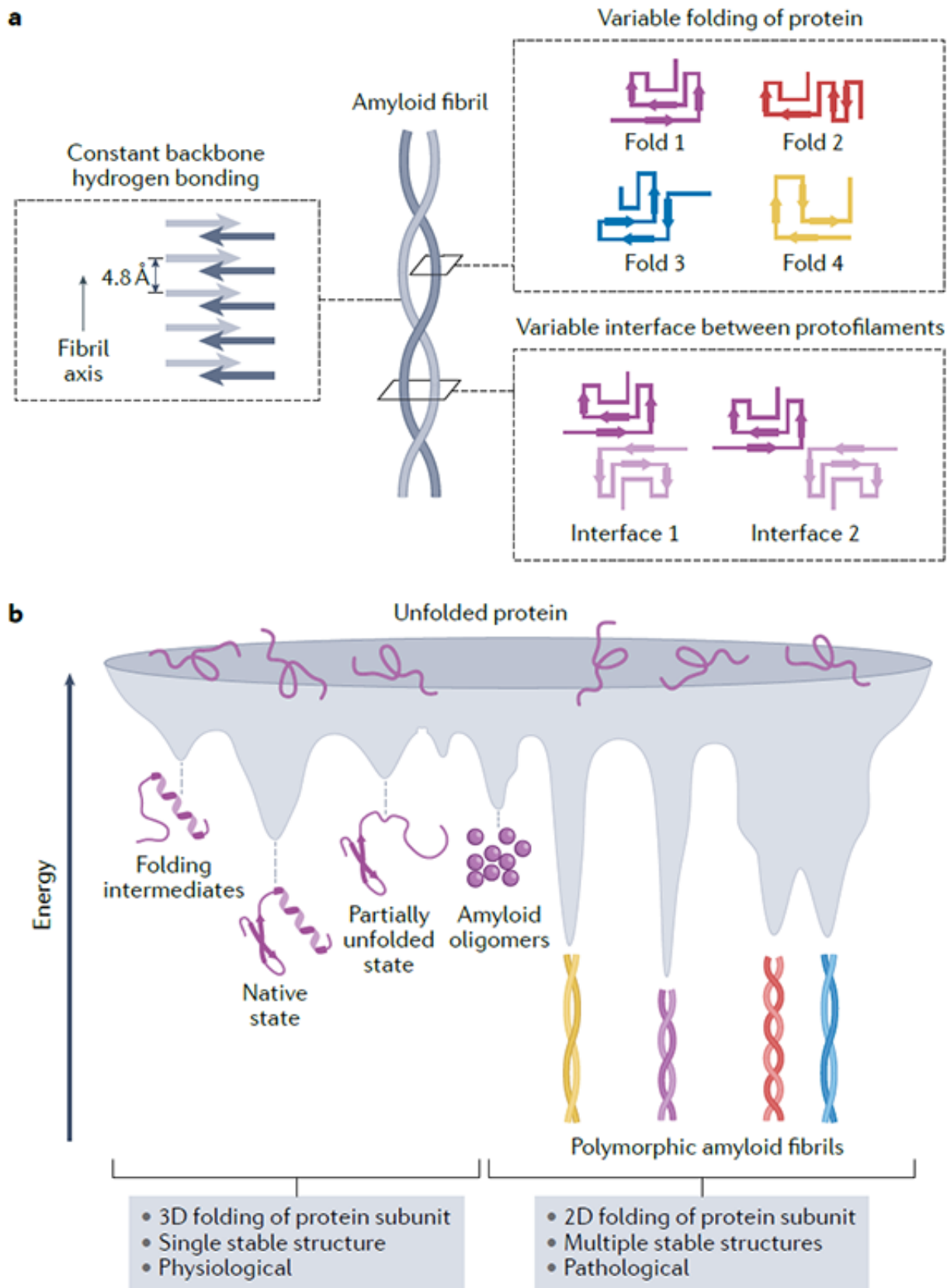


图1.病理纤维聚集体的构象多态性的产生机制

Pathological effects of fibril polymorphs

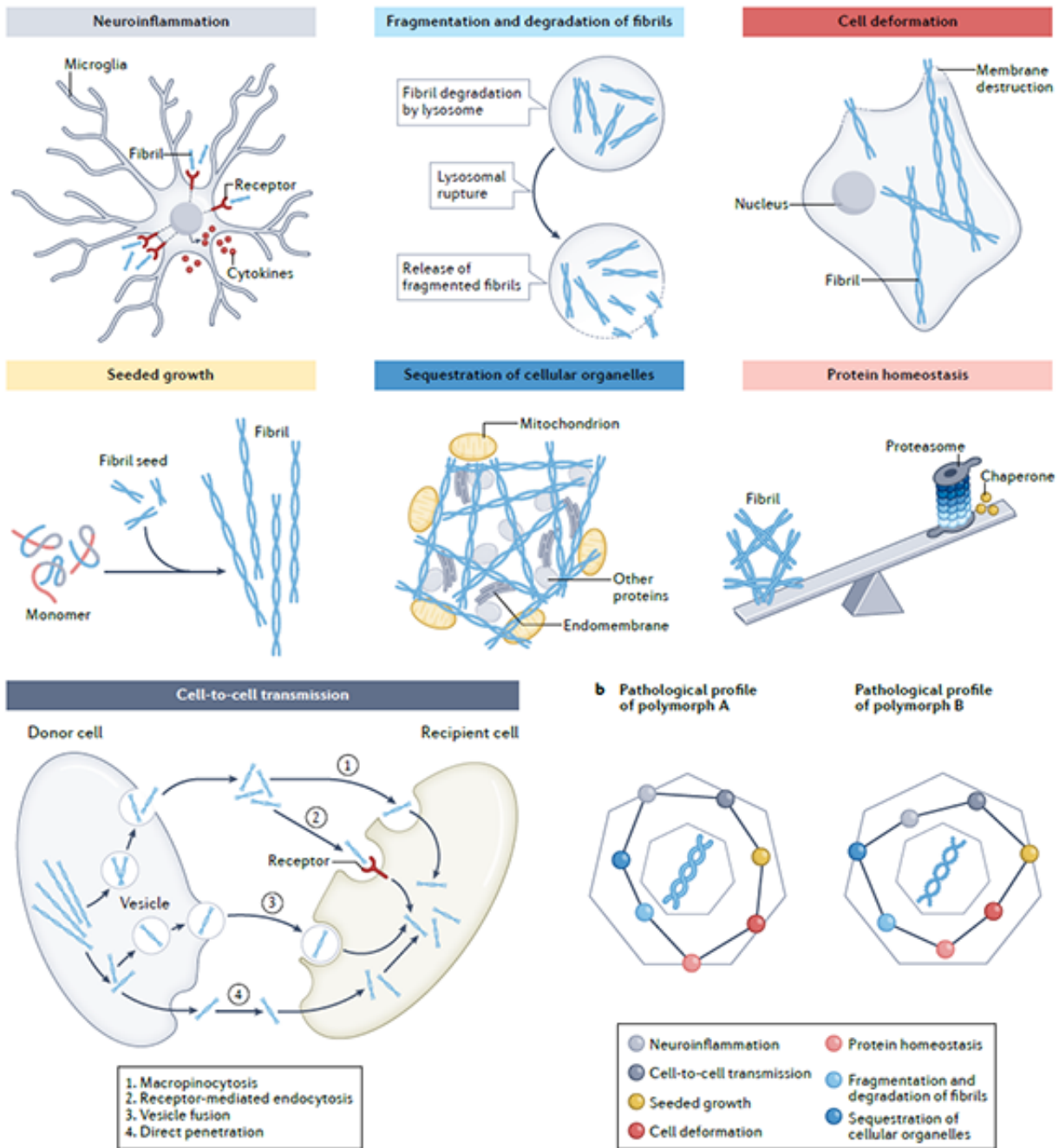


图2.具有不同结构的病理纤维聚集体的pathological profile
研究团队单位：上海有机化学研究所

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](http://iikx.com)转发