

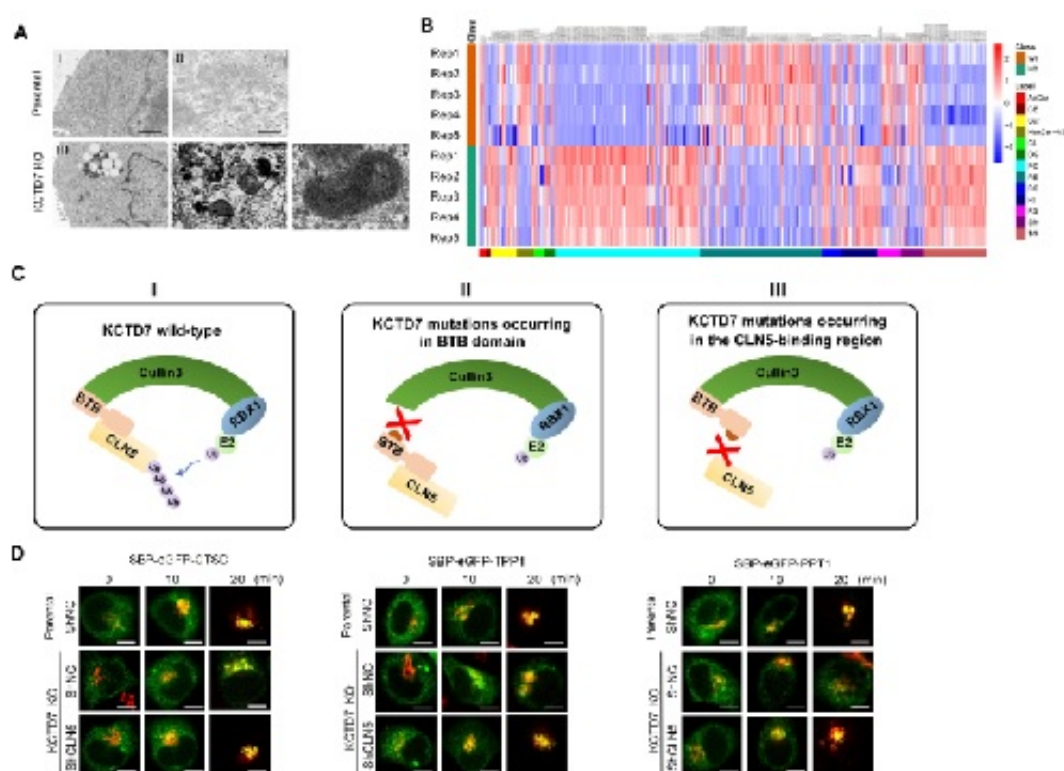
新研究揭示神经元脂褐质沉积症基因突变致病机制

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/19553.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！

新研究揭示神经元脂褐质沉积症基因突变致病机制。近日，复旦大学附属妇产科医院教授王红艳团队和生命科学学院副研究员王陈继团队合作，发现神经元脂褐质沉积症中KCTD7（一个染色体基因）失活，干扰溶酶体水解酶类的分选和转运，进而导致溶酶体功能缺陷和疾病发生。相关研究已在《科学进展》在线发表。



溶酶体酶类分选效率下降示意 受访者供图

溶酶体有60多种酸性水解酶，能消化核酸、蛋白质、脂质及糖原等多种特定生物大分子, 这对受损蛋白和细胞器的回收、能量和代谢稳态维持、以及细胞信号转导至关重要。越来越多的研究发

现,溶酶体功能异常导致一系列代谢相关遗传疾病,即溶酶体贮积症(LSD)。其中神经元蜡样脂褐质沉积症(NCL)是LSD中数目最多的一类。该病的临床表现为渐进性失明、顽固性癫痫、进行性运动失调及早发夭折,由于严重的临床症状和极其有限的治疗方式,NCL给病人、家属和社会带来了沉重的精神和经济负担。

目前共发现13个基因突变会导致NCL,这些基因大多编码溶酶体定位的水解酶类或负责溶酶体酶类从内质网向高尔基体、溶酶体转运的调节蛋白。KCTD7是最新鉴定到的NCL致病基因,但是其生理功能以及突变致病的分子机制尚不清楚。

研究人员首先构建了KCTD7基因敲除的细胞株,发现KCTD7缺失细胞不仅可以重现病人所特有的电镜下深色嗜锇沉积物以及指纹样特征,而且还鉴定到了其他严重的溶酶体缺陷相关表型,包括中性脂质和糖原颗粒的异常积累、自噬缺陷、溶酶体水解酶类在溶酶体的定位效率下降、以及溶酶体相关的细胞死亡显著增加等。

后续研究发现,KCTD7介导了CLN5(一个染色体基因)的泛素化降解,在CLN5过量累积的情况下,该复合体的化学计量发生异常,继而导致溶酶体酶类从内质网到高尔基体的分选效率下降。

综上所述,研究人员揭示首次揭示了KCTD7在蛋白质稳态、溶酶体功能稳态维持中发挥关键作用,发现了KCTD7和CLN5这两种NCL相关蛋白在生化上相互关联,并解释了KCTD7突变的病理意义。该研究还提示,通过药物靶向降低CLN5蛋白水平是治疗KCTD7突变的NCL亚型的潜在靶向策略。(来源:中国科学报 张双虎 黄辛)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1126/sciadv.abm5578>

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:王红艳等 来源:《科学进展》

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