
昆明动物所发现S-亚硝基化谷胱甘肽还原酶调控MPTP诱导小鼠帕金森病样病理的分子机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/19715.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！

近日，Free Radical Biology and Medicine在线发表了中国科学院昆明动物研究所研究员姚永刚团队撰写的题为GSNOR deficiency attenuates MPTP-induced neurotoxicity and autophagy by facilitating CDK5 S-nitrosation in a mouse model of Parkinsons disease的论文。该研究利用S-亚硝基化谷胱甘肽还原酶（S-nitrosogluthathione reductase, GSNOR）基因敲除小鼠，在1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶（1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP）诱导的帕金森病（Parkinson's disease, PD）模型中，阐明了GSNOR通过调控细胞周期蛋白依赖激酶5（cyclin dependent kinase 5, CDK5）的S-亚硝基化修饰，影响CDK5的激酶活性及其介导的自噬，进而参与PD的分子机制。

帕金森病是常见的神经系统退行性疾病，主要病理特征是黑质致密部多巴胺能神经元程序性丢失和残存神经元胞质中路易小体的聚集。PD临床表现有静止性震颤、肌肉僵硬、运动迟缓和姿势平衡障碍等运动症状，同时也表现出认知功能异常、抑郁、睡眠紊乱和胃肠道异常等非运动症状。PD发病机制复杂，近年来关于PD的研究取得系列进展，但具体分子机制尚不完全清楚，导致目前仍没有治愈PD的药物被成功研发。因此，探究PD的病理机制，对研发PD的预防和治疗药物具有重要作用。

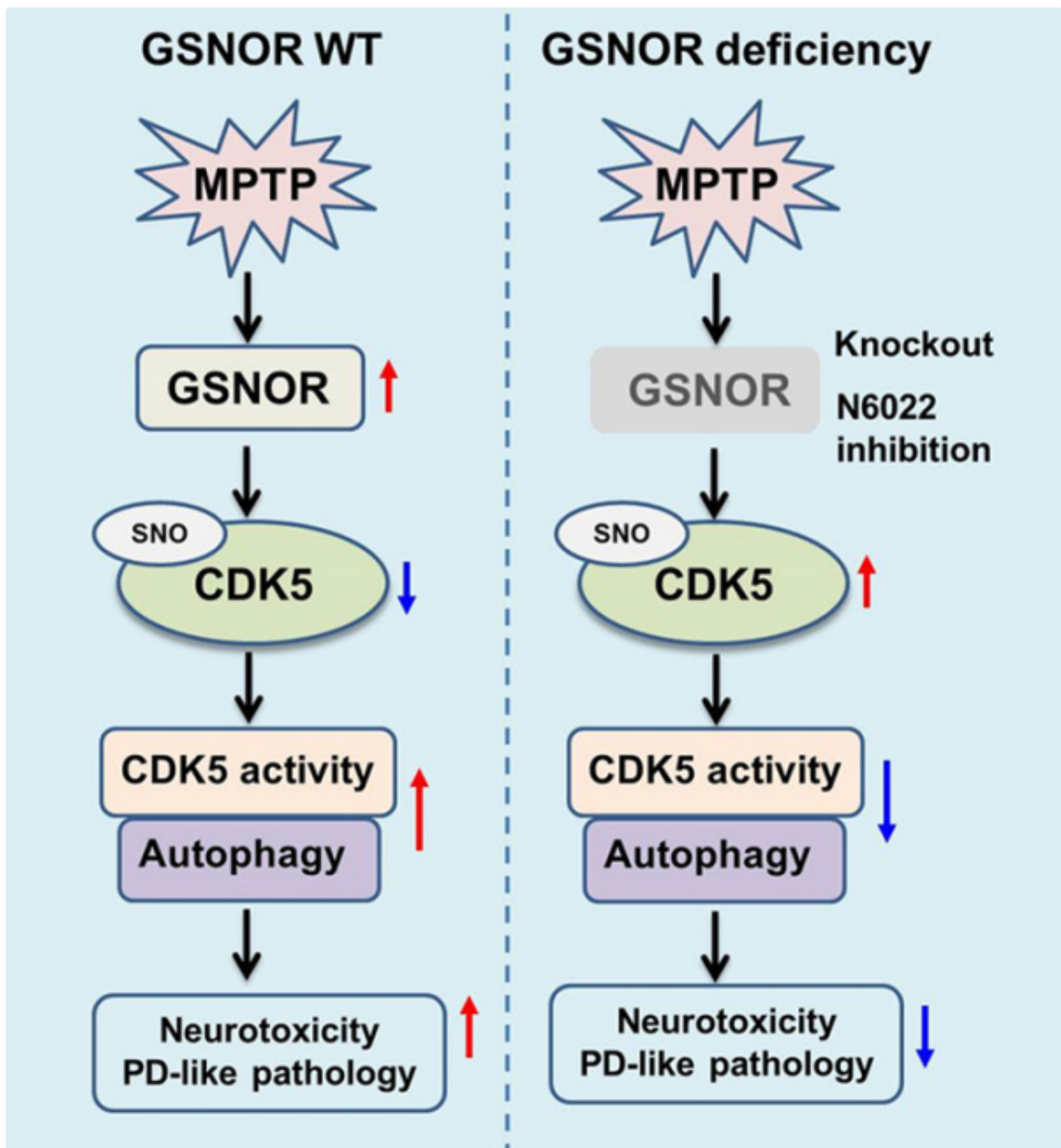
S-亚硝基谷胱甘肽还原酶（GSNOR）由ADH5基因编码，是乙醇脱氢酶（ADH）家族中的成员。前人研究发现，生物体内的GSNOR能调控多种蛋白的S-亚硝基化，参与多种生理和病理过程。CDK5是周期蛋白依赖激酶家族中的成员。姚永刚团队前期发现，MPTP能诱导CDK5介导的自噬发生，参与PD的发病（Autophagy, 2015）。然而，MPTP如何调控CDK5介导的自噬，进而参与PD的发生，并不清楚。

针对这一问题，姚永刚团队成员与合作者，从分子、细胞和小鼠动物模型等多层面开展研究。研究显示，在MPTP诱导的小鼠PD模型中，GSNOR蛋白表达上调，并伴随CDK5介导的自噬激活。在小鼠和细胞模型中，敲除GSNOR可抑制MPTP诱导的CDK5介导的自噬激活。同时，与野生型小鼠相比，GSNOR敲除明显改善了MPTP诱导的PD-样症状诸如运动障碍、多巴胺神经元的死亡。进一步研究发现，GSNOR敲除后，CDK5的S-亚硝基化修饰增加，这抑制了CDK5激酶活性，进而抑制CDK5介导的自噬，最终表现为改善MPTP诱导的PD-样症状。研究进一步探讨了采用GSNOR抑制剂N6022针对GSNOR靶点来进行PD预防和治疗的可行性，发现N6022预处理小鼠，可有

效改善MPTP诱导的神经毒性。这提示GSNOR可作为PD早期预防的干预靶点。

研究工作得到国家自然科学基金、云南省和中科院的支持，并获得中科院生物物理研究所的帮助。

[论文链接](#)



GSNOR通过促进CDK5的S-亚硝基化，进而改善MPTP诱导的神经毒性

研究团队单位：昆明动物研究所

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://www.iikx.com)转发