
科学家揭示TDP-43蛋白参与神经退行性疾病的分子机制

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/25111.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！

科学家揭示TDP-43蛋白参与神经退行性疾病的分子机制。11月11日，中国科学院生物物理研究所朱笠研究组在《细胞死亡与疾病》在线发表研究论文，报道了线粒体自噬受体FUNDC1参与调节TDP-43进入线粒体及降解的分子机制，为进一步理解神经元细胞中TDP-43的稳态调控机制提供线索。

TDP-43是一个多功能的DNA和RNA结合蛋白，由TARDBP基因编码，在细胞内的RNA转录、选择性剪接及mRNA稳定性调节等过程中发挥功能。在大多数肌萎缩侧索硬化症、近一半比例的额颞叶变性病和阿尔茨海默病，以及边缘主导型年龄相关TDP-43脑病患者大脑或脊髓受损区域的神经细胞中，均能检测到TDP-43的异常沉积。中国科学院生物物理研究所的研究团队一直关注并研究TDP-43蛋白参与神经退行性疾病的分子机制，他们在2019年的研究发现TDP-43蛋白可被转运至线粒体并引起线粒体损伤，但是对于TDP-43如何进入线粒体仍然知之甚少。此外，线粒体损伤是TDP-43在线粒体错误定位引起的，还是线粒体介导的TDP-43降解的副作用，仍有待深入研究。

研究人员通过生物信息学分析、结合细胞模型和果蝇模型系统地研究了线粒体自噬受体FUNDC1调节TDP-43蛋白质稳态的分子机制。对GEO数据库中TDP-43蛋白病RNA-seq数据进行相关性分析和共表达网络构建，发现线粒体自噬受体基因FUNDC1与TDP-43以及HSP70/HSP40/TOM家族的多个成员存在共表达关系。在细胞模型中，尽管FUNDC1与TDP-43没有直接的蛋白-蛋白相互作用，但是过表达TDP-43会增加FUNDC1的水平，且FUNDC1促进TDP-43的线粒体定位。生化实验表明，FUNDC1和TDP-43可分别与HSPA8、DNAJA2和TOM70相互作用，而且后三种蛋白与TDP-43的线粒体输入密切相关。

进一步实验证明，FUNDC1通过促进TDP-43-TOM70和DNAJA2-TOM70的相互作用来增加TDP-43的线粒体定位，且此效应独立于FUNDC1的LC3相互作用区域LIR。在TDP-43蛋白病转基因果蝇模型中，过表达FUNDC1会增强TDP-43诱导的线粒体损伤，而下调FUNDC1可部分挽救TDP-43诱导的线粒体损伤。在类神经元细胞SH-SY5Y中，过表达FUNDC1通过增加线粒体蛋白酶LONP1水平和激活线粒体自噬来调节细胞质中TDP-43的蛋白水平。总之，FUNDC1通过调节与线粒体蛋白输入途径相关的蛋白质机器促进TDP-43的线粒体输入，且FUNDC1介导的线粒体质量控制在TDP-43蛋白的稳态调控中发挥重要作用。

中国科学院生物物理研究所朱笠研究团队已毕业博士生马金法为本文的第一作者，脑与认知科学国家重点实验室研究员朱笠和美国西北大学医学院教授吴瑛为共同通讯作者，中国科学院动物研

究所研究员刘垒和南开大学生命科学学院教授陈仨为本文作出重要贡献，研究组成员刘江红、宋露和杨凌垚也为本文作出贡献。该研究工作得到了国家重点研发计划和国家自然科学基金项目的资助，电镜实验得到生物物理所生物成像中心协助。（来源：中国科学报 孟凌霄）

相关论文信息：<https://www.nature.com/articles/s41419-023-06261-6>

作者：朱笠等 来源：《细胞死亡与疾病》

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