

人脑神经退行性疾病机制研究取得新进展

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/25810.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！

人脑神经退行性疾病机制研究取得新进展。暨南大学粤港澳中枢神经再生研究院教授李晓江、研究员殷鹏团队通过比较TDP-43基因敲除下的食蟹猴和小鼠模型，揭示了非人灵长类猴脑中TA R DNA结合蛋白-43（TDP-43）缺失通过抑制E3泛素连接酶PJA1介导神经毒性的作用。近日，相关成果发表于《细胞和分子生命科学》。

人口老龄化成为世界面临的巨大挑战。越来越多的老年人罹患神经退行性疾病，包括老年痴呆，帕金森病，亨廷顿疾病和肌萎缩侧索硬化症等。这一类疾病的共同特征是随着衰老出现脑部特异性神经细胞变性死亡最终导致病人无法生存。

研究人员一直在寻找神经退行性疾病的病理机制，以便能发现有效的治疗靶点。然而，现有的研究主要基于基因修饰小鼠模型，而这些小鼠模型并不能完全模拟病人脑组织中典型神经细胞死亡特性，限制了对疾病病理的深入研究。

例如，在肌萎缩侧索硬化症中，病人脑中可见内源性TDP-43从细胞核异常转移到胞浆并形成聚集体，造成其正常功能的丢失。李晓江/殷鹏团队前期在《神经病理学报》报道灵长类特有的CA SP4水解酶可促进TDP-43剪切，使缺失核定位信号的TDP-43片段产物累积在胞浆。然而，此现象并不表现在TDP-43转基因小鼠中。

基于上述种属间病理特征的差异，李晓江/殷鹏团队比较了TDP-43缺失在猴和小鼠脑中的作用，发现TDP-43敲降可显著抑制猴脑中PJA1基因的表达。PJA1属E3泛素连接酶家族，具有清除毒性底物的作用，PJA1表达下降可导致神经毒性底物升高而影响神经细胞生存。在猴脑中过表达PJA1可缓解因TDP-43功能缺失造成的神经细胞死亡。但在小鼠脑中，TDP-43减少并不降低PJA1。研究人员进一步发现PJA1基因的序列在猴与小鼠中不同而与TDP-43的结合也不一样，从而TDP-43对猴脑中和小鼠脑中PJA1基因的表达有不同的调控作用。

该研究不仅证实利用猴模型研究人脑神经退行性疾病机制的重要性，也提示PJA1可作为肌萎缩侧索硬化症治疗的新靶点。（来源：中国科学报 朱汉斌）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1007/s00018-023-05066-2>

作者：李晓江等 来源：《细胞和分子生命科学》

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