

研究发现黄酮类化合物可挽救驱动蛋白的致病突变

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/25948.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！

轴突运输是指在神经元轴突内部进行的物质运输过程。这一过程涉及细胞器、蛋白质、RNA和其他分子的定向移动，确保这些物质在神经元不同部位之间的传递和交换。轴突的货物运输依赖于微管轨道和分子马达蛋白。神经元内部的微管网络提供重要的通路，使得细胞器、蛋白质和其他分子能够在神经元各部位之间进行有序运输。分子马达介导的轴突运输确保神经元内部物质的正确分配和交换，对于维持神经元结构的稳定性、突触功能维持、神经元发育以及神经信号传导至关重要。

KIF1A是参与神经元轴突内物质运输的主要分子马达蛋白。作为驱动蛋白，KIF1A承担神经元信息传递的突触小泡等货物的轴突运输。KIF1A的功能对神经元的发育、维持和正常功能颇为重要。KIF1A的突变会导致轴突运输受损，进而引发神经系统疾病或神经发育障碍。目前，这类神经系统疾病统称为KAND。KAND的症状通常出现在婴儿出生时或儿童早期，严重程度不同，并可能导致在五岁以内死亡。临床研究从神经系统先天性疾病以及遗传性痉挛性截瘫等KAND患者中鉴定出100多个KIF1A的错义突变，但对这些突变的有效干预和治疗方法却知之甚少。

1月25日，中国科学院生物物理研究所冯巍研究组与清华大学欧光朔研究组，在《美国国家科学院院刊》（PNAS）上，发表了题为A Plant Flavonol and Genetic Suppressors Rescue a Pathogenic Mutation Associated with Kinesin in Neurons

的研究文章。该研究报道了一种名为非瑟酮的黄酮醇类化合物，可以挽救KAND的致病突变，展示了其在减轻KAND症状方面具有潜在作用。

该研究着眼于KAND相关R11Q致病突变。结构分析显示，该突变位于KIF1A马达结构域的ATP结合口袋附近，可能导致KIF1A的ATP结合能力发生缺陷。研究将R11Q突变引入线虫同源基因UNC-104中。结果显示，突变体线虫表现出行为不协调。进而，研究对这一突变体线虫进行遗传筛选，最终分离出20种突变可以纠正KIF1A（R11Q）突变引起的线虫行为学缺陷。体外实验表明，其中两个突变能够在一定程度上弥补R11Q导致的ATP结合口袋缺陷，并在一定程度上恢复KIF1A的运动活性。基于这一发现，研究探讨是否存在一种小分子具有类似的挽救作用。研究通过筛选已知能够改善神经系统健康的保健品发现，在线虫食物中补充一种植物黄酮醇-非瑟酮，可以改善KIF1A（R11Q）突变线虫在运动和形态方面的缺陷。体外生化和单分子运动实验表明，非瑟酮可以直接挽救人源KIF1A（R11Q）蛋白的ATP酶活性和持续运动能力，而对野生型KIF1A没有影响。这表明在生化和模式生物层面上有多种策略可用于挽救KIF1A（R11Q）等神经致病缺陷，并提供了治疗这一疾病的新思路。其中，小分子非瑟酮的干预，有助于增强KIF1A致病突变体的活性，从而可能改善KAND相关疾病症状。

研究工作得到清华大学-北京大学生命科学联合中心、膜生物学国家重点实验室、科学技术部和国家自然科学基金委员会的支持。

[论文链接](#)

非瑟酮模拟对接在KIF1A马达结构域（R11Q）突变体ATP结合口袋中的结构模型

研究团队单位：生物物理研究所

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](#)转发