
科学家发现挽救驱动蛋白致病突变新方法

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/26010.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！

科学家发现挽救驱动蛋白致病突变新方法。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合作在美国《国家科学院院刊》上发表论文。该研究报导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，展示其在减轻KAND症状方面有潜在的治疗作用。

KIF1A是参与神经元轴突内物质运输的主要分子马达蛋白，对神经元的发育、维持和正常功能至关重要。其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，目前把这类神经系统疾病统称为KAND。然而，目前对这些突变的有效干预和治疗方法却知之甚少。

在该研究中，研究人员主要着眼于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。首先将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。接着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，进一步探究是否存在一种小分子也具有类似的挽救作用。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（fisetin），可以改善KIF1A(R11Q)突变线虫在运动和形态方面的缺陷。

中国科学院生物物理研究所研究员冯巍和清华大学生命科学学院教授欧光朔、博士柴咏平为文章的共同通讯作者，清华大学生命科学学院博士柴咏平和中国科学院生物物理研究所博士生李冬为共同第一作者。中国科学院生物物理研究所副研究员宫维斌在分子模拟对接方面给予很大的帮助。该研究工作得到清华-北大生命科学联合中心、膜生物学国家重点实验室、科技部、国家自然科学基金委的相关资助。（来源：中国科学报 孟凌霄）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1073/pnas.2311936121>

作者：冯巍等 来源：《国家科学院院刊》

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://iikx.com)转发