研究揭示HAP40在亨廷顿舞蹈症中的作用

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/27315.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！

研究揭示HAP40在亨廷顿舞蹈症中的作用
。近日，暨南大学粤港澳中枢神经再生研究院研究员杨甦和教授李晓江团队通过在基因敲入小鼠模型中调控亨廷顿相关蛋白40（HAP40）的表达改变了亨廷顿舞蹈症的病理进程，从而揭示了HAP40的生物学功能及其在亨廷顿舞蹈症疾病中发挥的重要作用。相关成果发表于《细胞死亡与疾病》（Cell Death Disease）。

亨廷顿舞蹈症是一种常染色体显性遗传的神经退行性疾病，属于多聚谷氨酰胺疾病家族，由亨廷顿基因（Huntingtin，HTT）一号外显子区域中的CAG重复异常扩增（超过36次）所导致。HTT蛋白的分子量超过300kDa，可能与超过百种蛋白相结合并参与多种生物学过程。HAP40是目前已知与HTT蛋白结合最为紧密的蛋白之一。然而HAP40在生物体内的生物学功能及其在亨廷顿舞蹈症疾病中所扮演的角色至今尚不明确。

研究团队首先在小鼠的不同脑区内比较了HTT和HAP40蛋白的分布，发现HAP40的表达水平与可溶性HTT蛋白呈正相关，但与变异HTT聚集体呈负相关，提示HAP40参与调控变异HTT的聚集过程。进一步在亨廷顿舞蹈症基因敲入小鼠模型的脑内敲低HAP40的表达，发现可以促进变异HTT聚集体的形成并加剧神经元的损伤。与之相反，在亨廷顿舞蹈症基因敲入小鼠模型的脑内过表达HAP40能够抑制变异HTT聚集体形成并缓解亨廷顿舞蹈症的病理表型。在机制方面，研究团队发现HAP40特异性结合变异HTT蛋白，并促进其K48泛素化修饰从而被降解。

上述工作揭示了HAP40在亨廷顿舞蹈症病程发展中发挥的重要作用，拓展了对于亨廷顿舞蹈症病理机制的认知，同时也为亨廷顿舞蹈症的临床治疗及药物开发提供了新的思路。

该研究得到国家重点研发计划项目，国家自然科学基金面上项目，广东省科技厅项目，广东省非人灵长类动物模型研究重点实验室等基金的支持。

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s41419-024-06716-4

作者：朱汉斌 来源：中国科学报

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