Science：挑战常规！揭示腓骨肌萎缩症的真正病因

作者：writer 来源：本站

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/286.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！

在全球，这种疾病影响的发生率大约1/2500，并且当前没有治疗它的方法。2A型腓骨肌萎缩症(CMT2A)是腓骨肌萎缩症的一种形式，是由特定的基因突变导致的。性突变。健康的线粒体融合在一起并交换线粒体DNA。鉴于一种被称作线粒体融合蛋白2(mitofusin2, MFN2)的蛋白发生突变，这种健康的线粒体融合在这种疾病中受损，其中蛋白MFN2控制着线粒体融合。

鉴于线粒体不能够融合，患上这种疾病的患者的线粒体当在显微镜下观察到时是较小的和颗粒状的，并且聚集在一起。在此之前，人们普遍认为这种较小的线粒体尺寸是这种疾病的主要问题。较小的线粒体不能够产生足够的能量来维持神经存活，因此细胞慢慢地死掉。在一项新的研究中，来自美国华盛顿大学圣路易斯医学院的Gerald W. Dorn II教授和他的同事们通过研究2A型腓骨肌萎缩症，挑战了这种流行的观点。相关研究结果发表在2018年4月20日的Science期刊上，论文标题为“ MFN2 agonists reverse mitochondrial defects in preclinical models of Charcot-Marie-Tooth disease type 2A ”。Dorn知道这种疾病中的基因突变并不局限于神经，相反，它们存在于人体的每个细胞中的所有线粒体内。比如，神经细胞和心肌细胞高速地燃烧能量，因而需要健康的和稳健的线粒体提供能量。但是Dorn想知道患有这种疾病的患者为何没有心脏问题。

Dorn说，“ 这种疾病始于足部神经损失，向上发展到腿部，随后发展到手臂，但是对人体的其他部位不会产生较大的影响。患者最终可能需要坐轮椅，但是他们的寿命是正常的。 ”他说，“ 我们发现问题不在于线粒体太小，而在于线粒体不能移动较远的距离。在心脏细胞中，线粒体像沙丁鱼一样堆积着，不需要过多地移动，因此没有能量供应问题。但是线粒体想要成功地到达一个人的腿部，就需要从来自腰脊柱的坐骨神经移动到足部，这就好比是500英里的路程。如果一个人不能够不断地更新线粒体，那么多年之后，这些神经开始萎缩。一旦这些神经死亡，肌肉也会萎缩。 ”

Dorn指出随着距离被确定为一种关键因素，研究这种疾病的理想动物模型是长颈鹿。不过鉴于这并不是一种较好的选择，而且小鼠不会患上有症状的腓骨肌萎缩症(这是因为小鼠较小，线粒体不会移动较远的距离)，因此Dorn和他的同事们提取出小鼠的坐骨神经(身体中最长的神经)，并确定一种方法来比较线粒体在这种神经上下移动的速度。论文共同第一作者、华盛顿大学圣路易斯医学院博士后研究员Antonietta Franco博士发现携带者2A型腓骨肌萎缩症突变的小鼠坐骨神经中的线粒体几乎是静止不动的，在观察的时间内很少移动。相反之下，当在相同的时间条件下进行观察时，正常小鼠中的线粒体沿着它们的坐骨神经轴突移动。

这些研究人员随后往具有静止不动的线粒体的坐骨神经中添加了一种药物化合物(具体为MFN2激动剂)。他们设计出的这种药物变构地激活MFN2并促进线粒体融合。开发这种药物化合物的工作是由论文共同第一作者Agostinho G. Rocha博士领导的。Dorn说，“ 在接触这种化合物约15分钟后

，线粒体移动开始增加。一小时后，它看起来像是正常的坐骨神经。我们还发现当将这种药物加入到正常的坐骨神经中时，它没有效果。线粒体似乎存在移动速度限制。”Dorn说，这些发现可能对其他的存在着受损线粒体的神经退行性疾病(包括其他类型的腓骨肌萎缩症)产生重要的影响。

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