
内质网应激蛋白MANF促进阿尔兹海默症病程发展

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/30003.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！

内质网应激蛋白MANF促进阿尔兹海默症病程发展。暨南大学粤港澳中枢神经再生研究院研究员杨甦、教授李晓江团队在国家重点研发计划、国家自然科学基金等项目的资助下，研究发现内质网应激蛋白中脑星形胶质细胞源性神经营养因子（MANF）促进阿尔兹海默症的病程发展。相关成果近日发表于《分子神经退行性疾病》（Molecular Neurodegeneration）。

阿尔兹海默症是全球患病人数最多的神经退行性疾病，其典型病理特征是海马区 and 大脑皮层出现进行性的神经突触丢失。内质网应激是阿尔兹海默症的早期病理标志之一，然而内质网应激对阿尔兹海默症疾病发生发展的作用和机制尚不明确。MANF是一种非典型神经营养因子，同时也是内质网应激响应蛋白。以往研究显示，MANF对急性内质网应激的细胞模型具有保护作用，并且MANF的表达在阿尔兹海默症患者脑内增加，然而MANF对阿尔兹海默症病理的影响仍然未知。

研究团队发现MANF过表达会导致突触蛋白表达水平下降和突触数量减少，进而影响小鼠的学习和记忆功能。在阿尔兹海默症小鼠模型中增加或降低MANF的表达会相应的加剧或缓解阿尔兹海默症病理表型。这些结果与以往研究中MANF发挥神经保护功能的发现不同，提示MANF具有复杂的神经生物学功能，同时也揭示了内质网应激与阿尔兹海默症发病机制的关联。

研究人员首先验证了MANF的表达水平在5xFAD小鼠和阿尔兹海默症病人海马区中明显上升，并且MANF的表达与突触蛋白的表达呈负相关。接着通过行为学实验发现MANF转基因小鼠或AAV-MANF病毒海马区注射的小鼠学习记忆能力受损，焦虑水平上升。同时发现MANF转基因小鼠或AAV-MANF病毒海马区注射的小鼠海马区突触蛋白表达水平下降，突触数量明显减少，突触的电生理功能出现异常。通过对MANF转基因小鼠海马区组织进行转录组学和蛋白组学分析，找到了MANF的互作蛋白ELAVL2，MANF通过结合ELAVL2对突触相关基因的表达产生影响。最后在5xFAD小鼠海马区中进行MANF表达的调控，发现增加MANF表达加重5xFAD小鼠的突触丢失和学习记忆能力受损；而减少MANF则缓解5xFAD小鼠的突触丢失和学习记忆能力受损。

该研究首次发现MANF作为内质网应激响应蛋白在阿尔兹海默症小鼠海马体表达升高会导致神经突触丢失，神经元功能异常，以及学习和记忆能力下降。并且揭示了该现象背后的潜在分子机制，即MANF结合并调控ELAVL2的功能，进而影响突触相关基因表达。以往研究显示，MANF可以保护急性内质网应激导致的细胞损伤。

研究表明，长期的、持续性的MANF表达上调可能特异性影响神经元的功能并导致退行性疾病，例如阿尔兹海默症。此外，MANF作为非典型神经营养因子，正在尝试用来治疗帕金森病、视网膜变性等。MANF既可以通过未知的细胞膜受体调控细胞内信号通路活性，也在内质网内发挥作用。

该研究提示MANF的神经保护功能可能主要通过细胞外途径实现，而其在细胞内的作用机制更加复杂。这对于开发基于MANF的疾病治疗方法有重要的指导意义。（来源：中国科学报 朱汉斌）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1186/s13024-024-00771-3>

作者：杨甦等 来源：《分子神经退行性疾病》

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