
遗传发育所揭示人类II型高赖氨酸血症发病机理

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/3503.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！

遗传发育所揭示人类II型高赖氨酸血症发病机理。细胞生物学期刊The Journal of Cell Biology 于12月20日以Article形式在线发表了中国科学院遗传与发育生物研究所杨崇林实验室和郭伟翔实验室合作的研究论文“ The lysine catabolite saccharopine impairs development by disrupting mitochondrial homeostasis ” (DOI:10.1083/jcb.201807204)。该研究发现赖氨酸代谢产物酵母氨酸累积破坏线粒体稳态并影响发育，从而阐明了人类II型高赖氨酸血症发病机理。线粒体是细胞内氨基酸降解的重要场所，然而人们对氨基酸代谢异常对线粒体的影响却所知甚少。该团队的研究表明，线粒体中酵母氨酸的正确降解对于线粒体稳态和动物正常发育是必要的。科研人员以秀丽线虫为模式，筛选到两个影响线粒体动态的突变体，yq170和yq211。突变体表皮细胞内的线粒体异常增大(图1)。进一步研究发现，两个突变体影响的是同一个基因，该基因编码的蛋白质与人类 α -氨基半醛合酶(α -amino adipic semialdehyde synthase, AASS)同源，所以研究组将该基因命名为aass-1。AASS是赖氨酸代谢通路中的双功能酶，N端是赖氨酸-酮戊二酸还原酶(LKR)结构域，C端是酵母氨酸脱氢酶(SDH)结构域。yq170和yq211两个突变体中aass-1基因发生了功能缺失突变，而且突变位点都在C端的酵母氨酸脱氢酶(SDH)结构域。在aass-1突变体中，线粒体中的赖氨酸代谢产物酵母氨酸产生累积，从而破坏了线粒体的动态和功能，最终导致线虫生长受阻。在小鼠模型中，线粒体内酵母氨酸氧化缺陷会造成肝脏内线粒体的损伤，导致小鼠生长迟缓和过早死亡。此外，该研究还发现，抑制线粒体内酵母氨酸的前体——赖氨酸和 α -酮戊二酸的产生，可以阻止SDH突变导致的酵母氨酸的累积和线粒体损伤。该研究证明了赖氨酸的正常代谢对于线粒体稳态的维持以及动物的发育是必须的(图2)。人类II型高赖氨酸血症(酵母氨酸血症)是一种严重影响人类发育的氨基酸代谢缺陷症，该研究揭示了酵母氨酸血症的发病机理，并为其治疗提供了重要依据。杨崇林和郭伟翔为该论文的共同通讯作者。杨崇林实验室博士生周骏翔为该论文的第一作者。杨崇林实验室王鑫提供了电镜分析，郭伟翔实验室王敏和博士后郭野参与了小鼠部分的工作。王国栋研究组在代谢组学分析方面、钱文锋研究组在生物信息方面给予了帮助。该研究由科技部、国家自然科学基金委以及中科院项目资助。文章链接

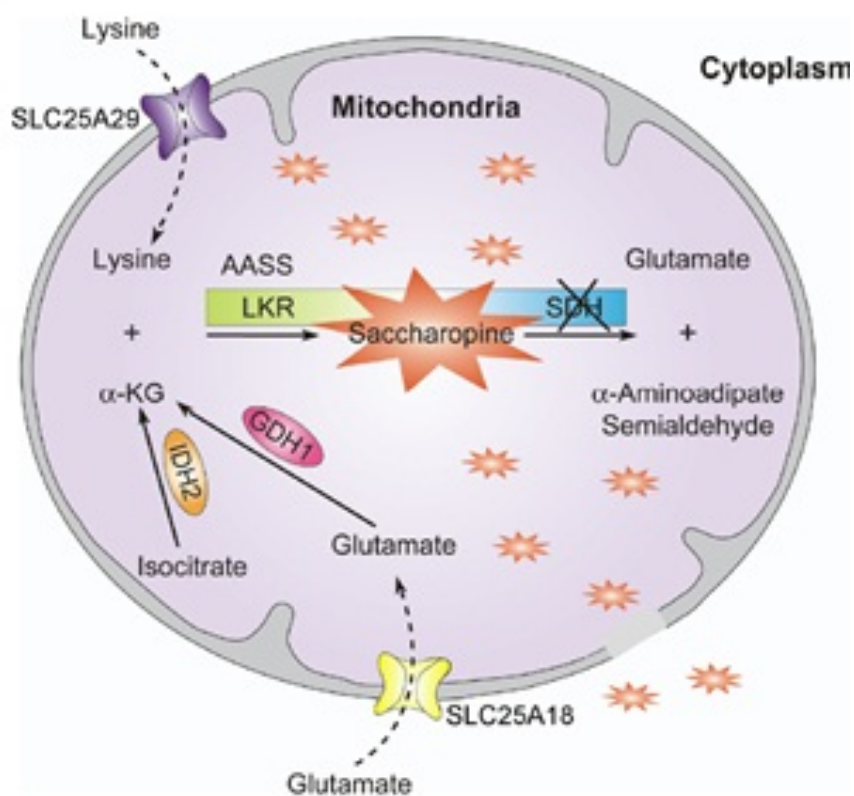
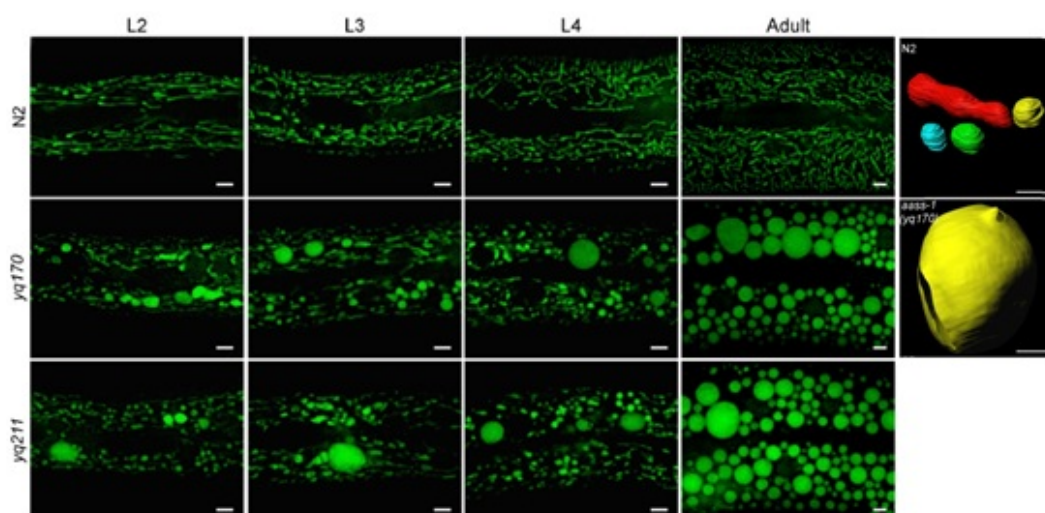


图1：aass-1基因的两个功能缺失突变体yq170和yq211中表皮细胞内的线粒体异常增大，右侧为线粒体的三维重构图 图2：赖氨酸代谢相关通路以及酵母氨酸累积造成线粒体损伤的机制示意图

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://iikx.com)转发