
新研究发现调控神经轴突退化机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/35937.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！

新研究发现调控神经轴突退化机制。

神经轴突损伤后，远离胞体的一侧发生渐进性串珠化、碎片化改变，进而崩解并被清除，这一病理过程被称为沃勒变性。NMNAT2

是维持轴突完整性的关键蛋白，在神经损伤后快速耗竭而致沃勒变性发生，但在神经元中调控其蛋白降解的具体机制尚不完全清楚。

近日，中国科学院上海有机化学研究所方燕姗团队，鉴定出FBXO21是介导神经元中NMNAT2泛素化和降解的特异性F-box蛋白和关键因子。研究发现，在小鼠背根神经节神经元中，敲低Fbxo21引起NMNAT2蛋白水平升高，并延缓损伤引起的轴突退化。

时间动态分析证明，NMNAT2蛋白在神经元胞体和轴突中、损伤前后的降解速率基本相当，提示NMNAT2降解具有相同的调控机制，而受损轴突中NMNAT2的快速耗竭主要归因于缺少胞体来源的新生NMNAT2蛋白。无论是在胞体还是轴突、无论是完好还是受损的轴突，FBXO21对NMNAT2蛋白稳定性以及轴突完整性均发挥着重要的调控作用。

变性免疫沉淀和体外泛素化实验显示，FBXO21可与SKP1、CUL1和RBX1形成SCF^{FBXO21}E3泛素连接酶复合物，介导NMNAT2的泛素化。SCF^{FBXO21}泛素化NMNAT2中ISTID结构域的赖氨酸155（K155），该位点的泛素化缺陷突变K155R延长NMNAT2半衰期，具有更强的轴突保护作用。将NMNAT1或NMNAT3亚型中的ISTID域替换为NMNAT2的ISTID，导致原本稳定的前两者蛋白快速降解，而在其中引入K155R突变则可消除此效应。这说明，在进化上

，NMNAT2的超短半衰期依赖于ISTID中的K155泛素化，揭示了NMNAT2独特的蛋白不稳定性的分子结构基础。

科研团队构建出Fbxo21敲除小鼠，并发现NMNAT2蛋白水平在该小鼠的神经组织中特异性升高。进而，团队利用小鼠坐骨神经损伤模型，证实了Fbxo21敲除可在体内延缓受损神经轴突的退化。

上述研究揭示了FBXO21是调控NMNAT2稳定性的关键因子，为轴突退化机制提供了新见解。同时，研究鉴定出SCF复合物中决定NMNAT2底物特异性的F-box蛋白FBXO21，为靶向NMNAT2治疗神经损伤和神经退化疾病提供了可能的靶点和干预策略。

相关研究成果在线发表在《细胞生物学杂志》（Journal of Cell Biology）上。研究工作得到国家自然科学基金、国家重点研发计划、中国科学院相关项目等的支持。

FBXO21介导NMNAT2泛素化和蛋白降解从而调控轴突退化的机制示意图

研究团队单位：上海有机化学研究所

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