
上海有机所等发现延缓受损神经退化新机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/3972.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！

上海有机所等发现延缓受损神经退化新机制。2月13日，国际学术期刊《科学进展》(Science Advances)发表了由中国科学院上海有机化学研究所生物与化学交叉研究中心方燕珊课题组联合香港科技大学、暨南大学研究团队的最新研究成果“Rapid depletion of ESCRT protein Vps4 underlies injury-induced autophagic impediment and Wallerian degeneration”。该工作首次发现了Vps4蛋白在神经损伤中的重要作用，揭示了Vps4和内吞体分选转运复合物(endosomal sorting complexes required for transport, ESCRT)具有调控神经束中自噬水平的功能，并运用多种神经损伤模型充分证明了提高神经元中Vps4水平可以明显延缓受损神经的退化，为治疗神经损伤和神经退行性病变带来了新希望。

神经轴突退化(axonal degeneration)是急性神经损伤和多种慢性神经退行性疾病的重要病理变化之一。特别是神经损伤中，远离神经元胞体的神经纤维会逐渐发生肿胀，继而发生串珠样、碎片样改变，并最终被周围的神经胶质细胞和巨噬细胞吞噬清理，这一过程被称为沃勒变性(Wallerian degeneration)。神经轴突的沃勒变性是一个主动的、在细胞和分子水平上受到高度调控的“自我毁灭”过程。近二三十年的研究对于沃勒变性分子机制的认识有了长足进步，特别是关于调控NAD⁺代谢相关的基因如NAD⁺合成酶Nmnat和NAD⁺水解酶Sarm1以及它们的上下游通路。然而，神经损伤引发的是一系列复杂、多因素参与的细胞和分子反应，哪些未知的关键基因和分子机制介导了神经损伤中“死亡”信号的转导并最终导致神经轴突沃勒变性的发生是神经损伤领域的重要科学问题。

在这项由沪港粤三地研究团队联袂合作的工作中，研究人员首先通过基于果蝇模式动物的大规模遗传学筛选实验发现了一个全新的、从未被报道过的维持神经轴突完整性的关键基因——ESCRT复合物基因Vps4。进一步的研究表明，神经损伤引起Vps4蛋白水平迅速下降，造成ESCRT复合物功能异常，导致神经轴突自噬清理障碍。自噬是细胞通过溶酶体将细胞中错误折叠蛋白、受损细胞器等进行吞噬、清理和降解的过程，对于维持神经元生存和正常功能至关重要，并且与多种人类神经退行性疾病密切相关。此项研究则明确显示，神经损伤中自噬小体在神经纤维中的堆积导致或加剧了沃勒变性的发生。进而，研究人员在包括果蝇翼神经束、小鼠原代神经元以及小鼠视神经等多种不同的神经损伤模型中提高Vps4蛋白的表达水平，该方法不仅显著减轻神经损伤引起的自噬清理障碍而且有效延缓受损神经的退化。

Vps4新机制的发现，打破了过往认为只有Nmnat酶和NAD⁺相关通路可以有效阻止受损神经退化的论断，是理解神经轴突沃勒变性分子调控机制的重要发现。目前通过提高Vps4表达量的实验可以延缓受损神经退化3天左右，未来的研究中继续寻找阻止Vps4蛋白迅速降解的有效方法有望获得更强的神经保护作用。此外，该研究还指出，神经损伤中所谓的自噬水平“升高”并非简单的自噬被诱导激活，而是更多归结于Vps4蛋白下降造成的自噬清理障碍、自噬小体堆积。这也解释

了为什么在神经损伤的应对策略中，阻遏自噬发生不如增强自噬清理——犹如“大禹治水，疏胜于堵”。

上述工作由上海有机所研究员方燕姗、香港科技大学教授刘凯和暨南大学副研究员李昂为共同通讯作者，上海有机所生物与化学交叉研究中心博士生王海琼为第一作者。经费支持主要来自科技部“863”计划青年科学家专题、国家重点研发计划项目、国家自然科学基金委、国家青年千人计划、中科院和上海市科委等的资助。

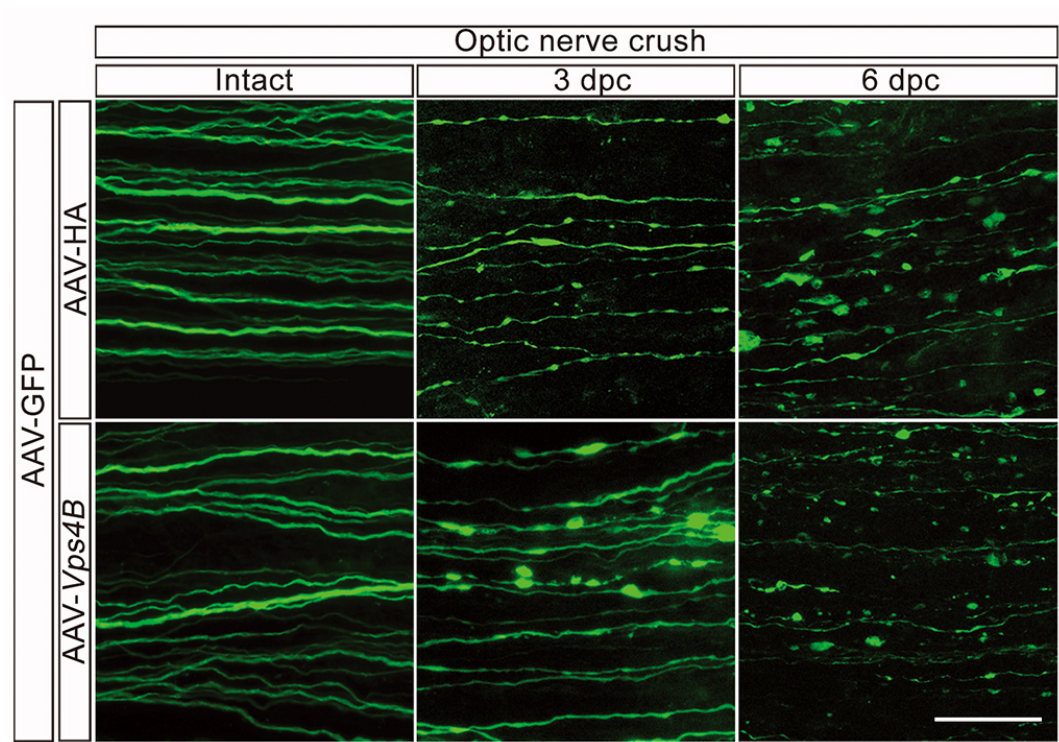


图1. Vps4的神经保护作用：在小鼠视神经中通过注射腺相关病毒感染神经元使其高表达Vps4蛋白 (AAV-Vsp4B)，与对照组小鼠 (AAV-HA) 相比，Vps4高表达组小鼠视神经束在损伤后3天(3 dpc) 依然保持较好的轴突形态，直到损伤后6天 (6 dpc) 才出现与对照组接近的轴突断裂、碎片化等退行性病理改变。

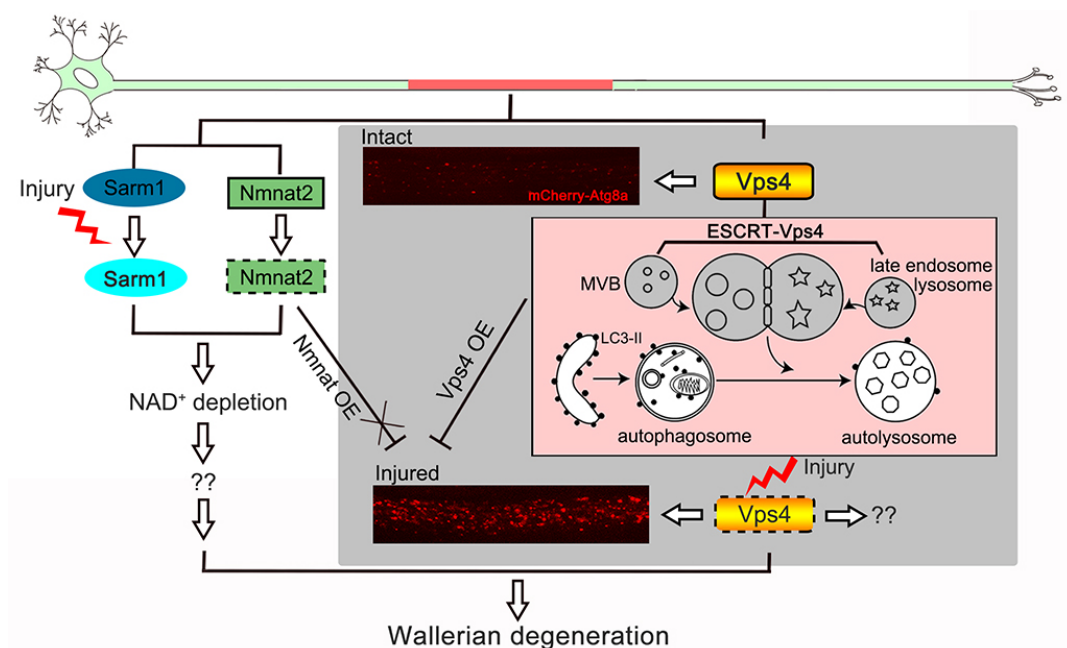


图2. Vps4机制示意图：神经损伤引起Vps4蛋白水平快速下降，造成ESCRT复合物介导的自噬溶酶体生成障碍，导致自噬清理不畅、自噬小体堆积，最终触发神经轴突沃勒变性。与此同时，神经损伤引起NAD⁺水解酶Sarm1激活和NAD⁺合成酶Nmnat2降解，造成神经轴突中NAD⁺耗竭，也可以导致受损神经的退化。这两条通路可能相对独立地进行着“损伤-死亡”信号的转导，共同介导了神经轴突沃勒变性的发生。图中“??”代表其它未知下游靶标。

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