
生物物理所发现TDP-43激活线粒体UPR诱导线粒体损伤及神经退行性疾病的新机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/5258.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！

生物物理所发现TDP-43激活线粒体UPR诱导线粒体损伤及神经退行性疾病的新机制。TDP-43是一个多功能的DNA和RNA结合蛋白，由TARDBP基因编码，在细胞内的RNA转录、选择性剪接及mRNA稳定性调节等过程中发挥功能。在ALS (amyotrophic lateral sclerosis)和FTLD (frontotemporal lobar degeneration)患者大脑或脊髓受损区域的神经元和胶质细胞中，能检测到泛素化的蛋白质包涵体，TDP-43是其中的主要成分。而且，20-50%的阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)中有TDP-43蛋白的异常变化。在家族性的ALS病例中，已鉴定出40多个TARDBP基因的突变，它们多集中于该蛋白C端的甘氨酸富集区。关于TDP-43蛋白如何造成神经元细胞死亡及其引起神经退行性疾病的细胞和分子机制尚不清楚。

5月17日，PLOS Genetics 期刊在线发表了中国科学院生物物理研究所吴瑛研究组题目为TDP-43 induces mitochondrial damage and activates the mitochondrial unfolded protein response 的研究论文，报道了RNA结合蛋白TDP-43进入线粒体导致线粒体损伤并激活线粒体去折叠蛋白反应(UPRmt)。这一研究为核定位的RNA结合蛋白靶向线粒体提供了重要证据，为未来开发治疗衰老相关神经退行性疾病的诊断工具 and 治疗方法提供重要研究思路。

吴瑛研究组近年来一直关注并深入研究TDP-43参与神经退行性疾病的分子机制，在建立了转基因果蝇模型模拟神经退行性疾病病理特征(发表在2010年1月的《美国国家科学院院刊》(PNAS)上)后，发现了TDP-43蛋白C端片段与朊蛋白(prion)具有序列相似性、且能形成淀粉样纤维并导致神经细胞死亡(发表在2011年6月的Nature Structural & Molecular Biology上)。此后建立了高通量分析TDP-43多肽被神经元摄取而发生毒性变化的微灌流系统(发表在2014年2月的NeuroSignals上)，并且发现TDP-43突变多肽不仅自身形成淀粉样纤维，而且能诱导或加速不能形成纤维的其他TDP-43多肽及AD相关多肽A β 1-40的纤维化，运用NMR方法解析TDP-43突变多肽，发现其呈反平行 β 结构，为其在体外形成淀粉样纤维和在神经元细胞内诱导TDP-43蛋白从细胞核重新分布至细胞质并造成神经元死亡提供了重要的结构基础(发表在2014年9月的Human Molecular Genetics上)。

在该文的研究中，他们利用FTLD-TDP患者脑样本结合TDP-43蛋白病的细胞模型和转基因果蝇模型进行系统性研究，发现TDP-43表达引起线粒体功能缺陷，包括线粒体嵴结构严重损坏，膜电位下降，ROS产生增加，ATP合成降低。在细胞模型和转基因果蝇模型中，TDP-43进入线粒体并激活线粒体去折叠蛋白反应(UPRmt)，而且下调UPRmt相关的线粒体蛋白酶LonP1使得线粒体内的TDP-43水平增加、并加重TDP-43诱导的线粒体损伤和退行性表型。这些结果证明了TDP-43诱导的线粒体损伤是TDP-43蛋白病的关键环节，不仅揭示了LonP1参与调节线粒体内TDP-43水平的

重要作用，而且有助于人们深入理解线粒体损伤可能是多种神经退行性疾病的共有机制，阻断线粒体损伤可能有助于治疗这些毁灭性疾病。

这项工作由吴瑛领导的合作课题组完成，FTLD-TDP患者的脑样本由美国西北大学医学院病理与神经学系的Bigio和Mesulam两位教授提供。生物物理所博士后王鹏和邓健文为论文的共同第一作者，吴瑛和项目研究员朱笠为论文的共同通讯作者。合作团队主要成员朱笠和刘江红由国家自然科学基金项目和中科院交叉创新团队项目支持，王鹏和邓健文由中国博士后科学基金和国家自然科学基金项目支持。电镜和免疫电镜实验得到生物物理所生物成像中心的协助。

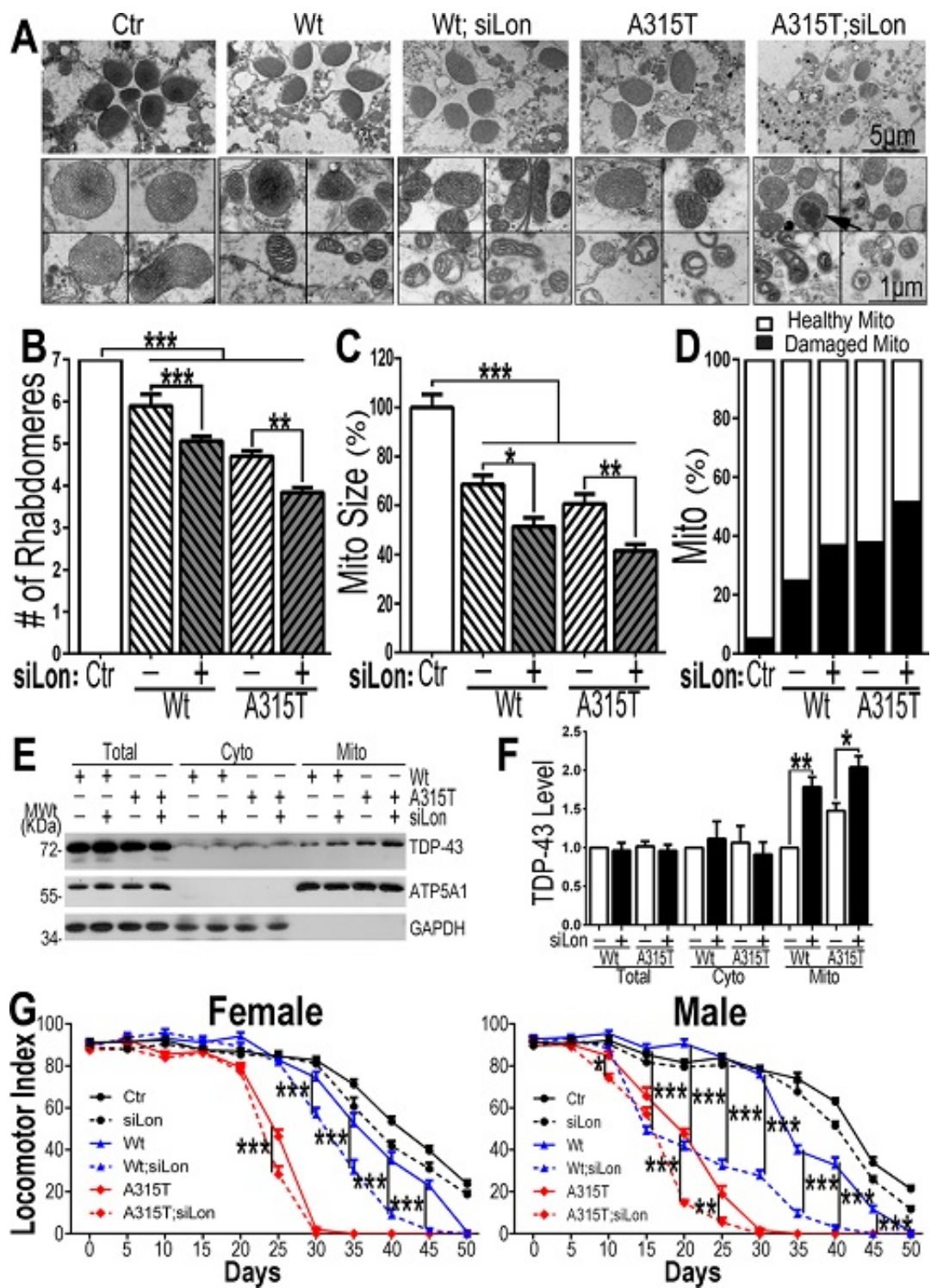


图1.RNAi下调LonP1同源的果蝇基因Lon加重TDP-43转基因果蝇复眼的退行性表型、视神经元的线粒体损伤和运动能力的缺陷。

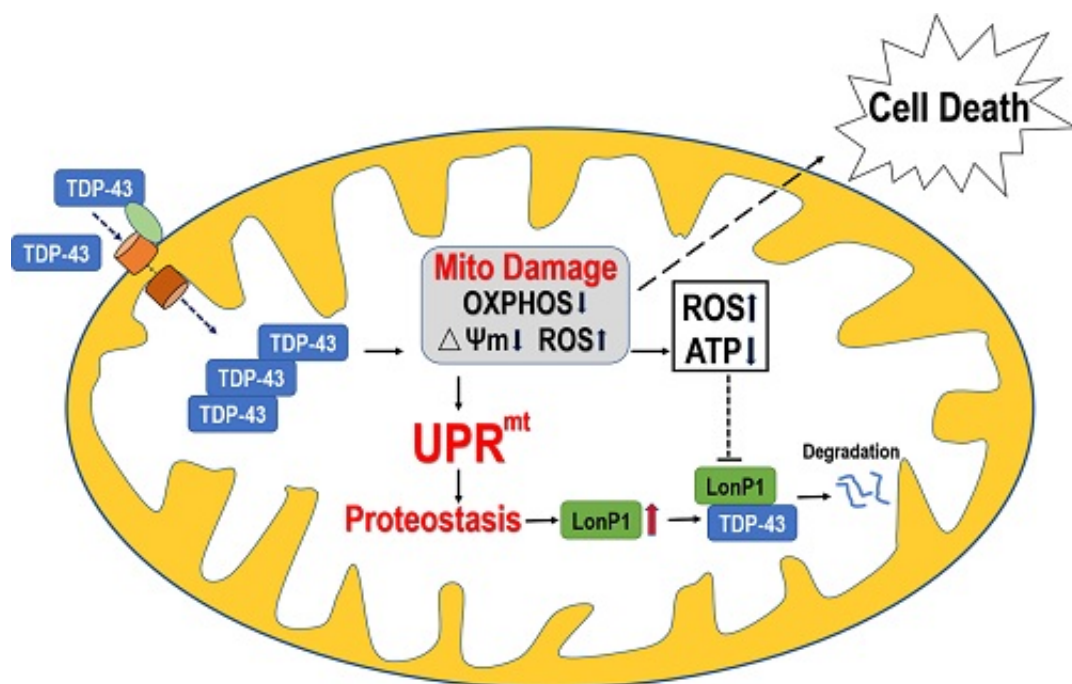


图2.TDP-43诱导线粒体损伤并激活UPRmt的分子机制模式图。

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