



## 生物物理所等发现TDP-43基因突变导致蛋白质聚集并产生神经毒性

文章来源：生物物理研究所

发布时间：2011-06-29

【字号：小 中 大】

6月12日, *Nature Structural & Molecular Biology*在线发表了中国科学院生物物理研究所国家“千人计划”人才吴瑛课题组及其合作团队关于TDP-43基因突变导致其蛋白质聚集并产生神经毒性的研究论文 (*An ALS-associated mutation affecting TDP-43 enhances protein aggregation, fibril formation and neurotoxicity*)。这项工作是与协和医科院基础所沈岩一许琪课题组以及国家纳米科学中心王琛课题组等合作完成的,并得到了科技部973计划和中国科学院的资助。

TDP-43是一个多功能的DNA和RNA结合蛋白,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作用。在肌萎缩侧索硬化(ALS)和额颞叶变性(FTLD)病人脊髓或大脑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是其特征性成分。在家族性或散发性ALS病例中,已鉴定出30多个TDP-43的突变,它们多集中于该蛋白C端的甘氨酸富集区。到目前为止,TDP-43形成蛋白质聚集体的机制及其与神经退行疾病的关系尚不清楚。

吴瑛课题组于2010年1月在美国《国家科学院院刊》(*PNAS*)上报导了TDP-43蛋白果蝇模型方面的研究工作,证明了在果蝇不同种类神经元中过表达人源TDP-43蛋白,能引起类似神经退行性疾病的特征。在此果蝇模型基础上,郭维锐等发现,在果蝇的运动神经元中过表达野生型和A315T突变型TDP-43蛋白均能引起神经元轴突和胞体肿胀,并导致果蝇幼虫运动能力和存活力降低(图1)。TDP-43包含A315T突变位点的C端片段与朊蛋白(prion)具有序列相似性,对该片段进行结构预测发现其有形成 $\beta$ -sheet的趋势。合成的野生型和A315T突变型肽段在体外能形成电镜可见的纤维样沉淀(图2),二者均对体外培养的神经元有毒性,并引起细胞死亡,而且A315T突变型肽段的毒性较野生型更强。

这些结果证明了TDP-43的野生型和A315T突变型在生物化学性质和结构方面有差异,显示出TDP-43的C端片段与朊蛋白的生化及结构性质的相似性,并提示了在病理条件下产生的TDP-43毒性肽段在神经细胞之间横向传播可能是其引起ALS和FTLD疾病的分子机制之一。

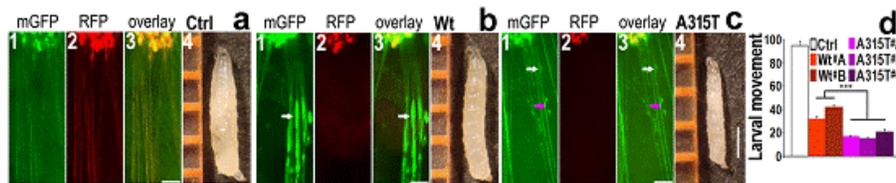


图1 在果蝇运动神经元中表达hTDP-43引起神经元轴突肿胀,并使果蝇幼虫运动能力受损,且A315T突变型较野生型引起的表型更严重。

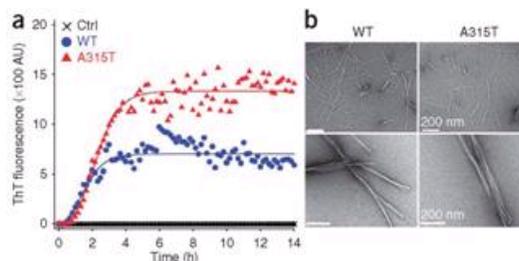


图2 合成的野生型和A315T突变型hTDP-43肽段在体外形成能与ThT结合及电镜可见的纤维样沉淀。

[打印本页](#)

[关闭本页](#)

© 1996 - 2011 中国科学院 版权所有 京ICP备05002857号 京公网安备110402500047号 联系我们  
地址：北京市三里河路52号 邮编：100864