



位置: [首页](#) > [新闻动态](#) > [科研进展](#)

搜索

张永清实验室发现抑制老年性痴呆病理发生的潜在药物靶标

阿尔兹海默病 (Alzheimer's disease, AD), 又叫老年性痴呆。其主要病理变化之一是病人大脑神经元中微管结合蛋白 Tau 的过度磷酸化而形成神经纤维缠结。除了AD, 多个相关神经退行性疾病的病理发生过程中也有Tau蛋白的过度磷酸化和神经纤维缠结的形成, 这类疾病统称为Tau蛋白病 (tauopathy)。正常生理情况下, Tau起着稳定微管的作用, 但在Tau蛋白病的病人大脑中, Tau蛋白功能异常, 从而导致微管结构破坏。前人的研究表明, 在Tau蛋白病的转基因小鼠模型中, 稳定微管的药物可以有效地挽救神经元功能和认知功能缺陷等表型, 但上述药物具有一定的副作用。

为了寻找和鉴定抑制 Tau 蛋白病病理发生的互作基因和药物靶标, 中科院遗传发育所张永清研究组将人类 Tau蛋白异源表达于方便观察微管骨架的果蝇肌肉细胞中。异源表达 Tau 被高度磷酸化, 并且造成了微管密度的降低和网络的破坏, 与AD病人和小鼠Tau蛋白病模型中的细胞病理特征相一致。通过遗传突变体筛选他们发现组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase) 家族成员HDAC6突变后可以有效地抑制Tau异源表达所致的微管破坏。点突变遗传互作分析和特异性抑制HDAC6微管去乙酰化酶活性的药物处理实验显示, HDAC6突变很可能是通过提高微管乙酰化水平来挽救Tau诱导的微管破坏。上述结果揭示HDAC6可以作为治疗AD和其他相关Tau蛋白病的潜在药物靶标。

该研究结果2013年3月4日在线发表于PNAS (doi:10.1073/pnas.1207586110)。张永清研究组博士研究生熊英为第一作者, 该研究得到了中科院和国家自然科学基金委的资助。