



JCB: 新发现! 人类神经变性疾病蛋白或与胆固醇代谢缺陷有关!

发布时间: 2021-08-10 09:24:09 分享到:

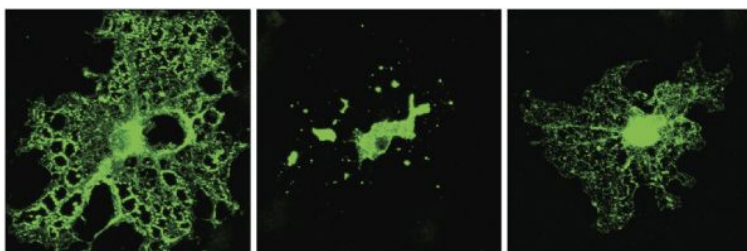
胆固醇的代谢在中枢神经系统 (CNS) 中能自主运作, 其中大部分的胆固醇会驻留在髓磷脂中, 近日, 一篇发表在国际杂志Journal of Cell Biology上题为“TDP-43 mediates SREBF2-regulated gene expression required for oligodendrocyte myelination”的研究报告中, 来自新加坡国立大学等机构的科学家们通过研究发现, 当缺少一种名为TDP-43的蛋白时, 大脑细胞或许就无法维持能保护和隔离神经元的富含胆固醇的髓磷脂的功能了, 相关研究结果表明, 恢复胆固醇的水平或能作为一种新型疗法来治疗与TDP-43相关的人类疾病。



图片来源: <https://rupress.org/jcb/article/220/9/e201910213/212536/TDP-43-mediates-SREBF2-regulated-gene-expression>

TDP-43蛋白与多种神经变性疾病的发生直接相关, 包括ALS、FTD等, 同时TDP-43还在细胞中发挥着多种重要的作用, 但在特定情况下, 其还会聚集起来形成毒性聚集物, 从而损伤细胞并阻止TDP-43发挥正常的功能。TDP-43能在绝大多数ALS患者和大约45%的FTD患者的大脑中聚集, 同时还与其它多种神经变性疾病发生相关, 包括某些形式的阿尔兹海默病等, 聚集物的形成不仅发生在神经元中, 还发生在诸如少突胶质细胞等其它脑细胞中, 少突胶质细胞能保护神经元, 并通过给神经元上覆盖髓磷脂来加速神经冲动的传输。

此前研究人员通过研究已经证明, 少突胶质细胞需要TDP-43才能得以生存并能给神经元包裹上髓磷脂, 具体而言, 研究者发现, 机体中少突胶质细胞缺少TDP-43的小鼠会出现进行性的神经系统表型, 从而导致小鼠过早死亡, 这些表型还会伴随少突胶质细胞的死亡和髓磷脂的进行性缺失。这篇研究报告中, 研究人员发现, 在缺失TDP-43的情况下少突胶质细胞或许会出现功能失调, 而其中一个原因或许就是其无法合成或吸收它们在维持髓磷脂产生过程中所需的胆固醇。



相比正常细胞 (左边) 而言, 缺失TDP-43的少突胶质细胞 (中间) 或能产生较少的髓磷脂 (绿色), 因为其无法合成或摄入足够的胆固醇, 而给予缺失TDP-43的少突胶质细胞补充胆固醇 (右边) 则能够恢复髓磷脂的产生。

图片来源: Ho et al, Journal of Cell Biology, 10.1083/jcb.201910213

胆固醇是髓磷脂的主要组分, 机体中总胆固醇的25%都能在中枢神经系统找到。众所周知, 少突胶质细胞自己也能够合成大量的胆固醇, 但其也能从

固醇代谢的相似缺陷可能也会发生在病人身上，在患者机体中聚集物的形成或许会阻断TDP-43发挥其正常的功能，而研究者Ling及其同事分析了来自FTD患者的大脑组织样本，结果发现，其少突胶质细胞产生合成胆固醇的两种关键酶类的水平较低，而低密度脂蛋白受体则会被纳入到TDP-43的聚集物中。

研究者Ling说道，本文研究结果表明，胆固醇合成和摄入同时被阻断或许是携带TDP-43缺失的少突胶质细胞小鼠所出现的脱髓磷脂表型的原因之一，这或许就表明，胆固醇代谢的缺失或许有助于促进ALS和FTD的发生，以及其它以TDP-43聚集物为主要特征的神经变性疾病的发生。研究者指出，能调节胆固醇代谢的药物或许能作为一种新型治疗性策略来治疗多种神经变性疾病。

综上，本文研究结果表明，TDP-43在少突胶质细胞的胆固醇平衡中扮演着关键角色，而胆固醇的代谢障碍或许与TDP-43蛋白病相关的人类疾病发生有关。

来源：生物谷

[联系我们](#) | [人才招聘](#)

© 版权所有 中国实验动物学会 京ICP备14047746号 京公网安备11010502026480

地址：北京市朝阳区潘家园南里5号（100021） 电话：010 - 67776816 传真：010 - 67781534 E-mail: calas@cast.org.cn

技术支持：山东瘦课网教育科技股份有限公司

| [站长统计](#)

