

新闻动态

- 图片新闻
- 综合新闻
- 学术活动
- 科技动态



所长信箱

纪检信箱

您现在的位置: 首页 > 新闻动态 > 科技动态

衰老诱发神经退行性疾病的分子机理研究获得重要发现

2018-08-24 中科院生物与化学交叉研究中心 | 【大】 【中】 【小】 【打印】 【关闭】

神经退行性疾病,包括阿茨海默症(AD)、脊髓侧索硬化(ALS)、额颞叶痴呆(FTD)等,都是与衰老相关的疾病。神经退行性疾病给患者以及家庭带来巨大的痛苦与负担,然而目前世界范围内还没有任何一种药物能够有效治疗神经退行性疾病⁽¹⁾。随着生活水平的提高和平均寿命的延长,该类疾病的患病人数会显著的上升。世界卫生组织预测,到2040年,神经退行性疾病将会取代癌症,成为人类第二大致死疾病⁽²⁾。但是目前我们并不了解衰老是如何促进神经退行性疾病的发生的。所以衰老促进神经退行性疾病的分子机理是目前神经科学研究的重点课题之一。

神经退行性疾病与基因突变有着密切的关联⁽³⁾。通过大量的测序分析发现,多种基因的突变,例如 *Optineurin*, *Tbkl1*等,与神经退行性疾病的发生有着很强的风险关联^(4,5)。但是我们并不清楚这些基因突变是如何与衰老相互作用来诱导神经退行性疾病的发生,这为开发治疗神经退行性疾病的药物和方法带来了很大困难。

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的美国科学院院士袁钧瑛教授,作为细胞程序性死亡领域的奠基人,长期从事细胞程序性死亡的分子机制以及神经退行性疾病的致病机理的研究。该课题组经过多年研究,发现了细胞死亡信号通路中的关键调节因子RIPK1在神经退行性疾病中的重要作用⁽⁶⁾。RIPK1是“受体作用蛋白激酶”家族成员之一,负责细胞凋亡、细胞坏死、细胞炎症等重要生理过程的开启与调控。袁钧瑛课题组多年的研究发现,RIPK1的活化可以在神经退行性疾病小鼠模型中以及人类阿茨海默症和脊髓侧索硬化的疾病样本中检测到^(7,8)。同时,抑制RIPK1活性可以减轻神经退行性疾病小鼠模型中的炎症及神经细胞死亡⁽⁹⁾。

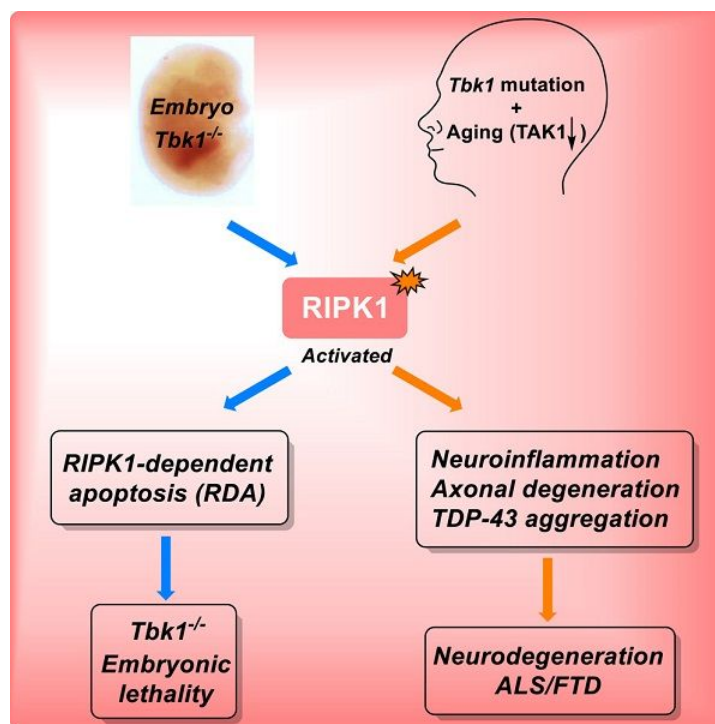
在最近一期的《细胞》(Cell)杂志上,袁钧瑛院士发表了题为“TBK1 suppresses RIPK1-driven apoptosis and inflammation during development and in aging”的重要文章⁽¹⁰⁾([文章链接](#))。该研究发现,ALS风险基因TBK1能够直接结合到细胞死亡复合物中磷酸化修饰RIPK1,进而抑制RIPK1的激活以及伴随的细胞程序性死亡。在TBK1缺失的情况下,RIPK1从被抑制的状态中得以解脱,因此在肿瘤坏死因子的刺激下更容易激活并引发细胞死亡。这一现象完美的阐释了TBK1缺失小鼠胚胎致死的原因。当RIPK1激酶活性缺失(RIPK1 D138N)的时候,TBK1缺失的小鼠便能很好的存活。RIPK1作为死亡信号调控的关键因子,其活性受到多种蛋白的调节。作者通过分析发现了一个有趣的现象,即另外一个RIPK1的抑制因子TAK1在TBK1缺失的时候活性增加,增强了对RIPK1的抑制作用,从而在一定程度上弥补了TBK1缺失导致的后果。

TBK1的基因突变是导致一部分家族性ALS/FTD的重要因素,但是大部分TBK1突变的携带者仍然在60岁之后发病⁽⁵⁾,暗示了衰老在TBK1突变引发ALS/FTD的过程中起到了重要的推动作用。该文章重点研究了衰老是如何在TBK1部分缺失的情况下促进ALS的发生。作者分析了青年与老年人额叶皮层的基因表达变化,发现另一个RIPK1的抑制因子TAK1在老年人脑中表达显著降低。这一现象提示了衰老会导致TAK1对于RIPK1的抑制作用逐渐降低。所以,在TBK1部分缺失的人群中,衰老导致的TAK1下降会与TBK1的缺失有叠加作用,进一步促进RIPK1的活化而导致神经退行性疾病的发生。

作者进一步通过小鼠实验发现,在TBK1杂合子小鼠体内,如果敲除一半髓系来源细胞,如小胶质细胞中的TAK1,便会导致胶质细胞的过度活化与神经炎症显著增加,同时引起运动神经轴突的脱髓鞘、错误折叠蛋白TDP-43的聚集以及神经元的退化死亡等一系列的ALS/FTD疾病特征,而且该小鼠也表现出焦虑状的异常行为学改变。更为重要的是,通过将疾病小鼠与RIPK1激酶活性缺失(RIPK1 D138N)的小鼠杂交,发现RIPK1的活性抑制能够很好的挽救所有的ALS/FTD疾病症状与行为学变化,证明了RIPK1的过度活化才是ALS/FTD发病的关键因素,这一发现进一步证明了RIPK1是治疗ALS/FTD的重要靶点。

该研究首次清楚地阐释了TBK1缺失以及基因突变导致ALS/FTD发病风险增加的原因,同时也是第一次发现了衰老对于ALS/FTD发病的分子机理。TBK1的突变削弱了对于RIPK1的束缚,衰老引起的RIPK1抑制因子的降低同样促进了RIPK1的活化,多方面因素共同作用导致RIPK1的激活成为诱发ALS/FTD的关键。TBK1是先天免疫与细胞自噬过程中的重要调节蛋白,研究人员耗费了大量的时间与精力从这两个生理过程中寻找ALS/FTD的发病机理以及

治疗靶点。袁钧瑛教授课题组的研究及时的证明了TBK1的突变只能部分的影响ALS/FTD，靶向抑制RIPK1以及RIPK1相关的病理过程可能才是更有效的ALS/FTD治疗方案。



衰老诱发神经退行性疾病的分子机理

文献引用

1. M. A. White, J. Sreedharan, Amyotrophic lateral sclerosis: recent genetic highlights. *Current Opinion in Neurology* 29, 557-564 (2016).
2. K. Gammon, Neurodegenerative disease: brain windfall. *Nature* 515, 299-300 (2014).
3. M. A. Lodato *et al.*, Aging and neurodegeneration are associated with increased mutations in single human neurons. *Science* 359, 555-559 (2018).
4. E. T. Cirulli *et al.*, Exome sequencing in amyotrophic lateral sclerosis identifies risk genes and pathways. *Science* 347, 1436-1441 (2015).
5. A. Freischmidt *et al.*, Haploinsufficiency of TBK1 causes familial ALS and fronto-temporal dementia. *Nature Neuroscience* 18, 631 (2015).
6. A. Caccamo *et al.*, Necroptosis activation in Alzheimer's disease. *Nature Neuroscience* 20, 1236 (2017).
7. D. Ofengeim *et al.*, Activation of Necroptosis in Multiple Sclerosis. *Cell Reports* 10, 1836-1849 (2015).
8. D. Ofengeim *et al.*, RIPK1 mediates a disease-associated microglial response in Alzheimer's disease. *PNAS* 114, E8788-E8797 (2017).
9. Y. Ito *et al.*, RIPK1 mediates axonal degeneration by promoting inflammation and necroptosis in ALS. *Science* 353, 603-608 (2016).
10. D. Xu *et al.*, TBK1 suppresses RIPK1-driven apoptosis and inflammation during development and in aging. *Cell* In press (2018).