

亨廷廷蛋白质游记：在细胞间来回的有害蛋白

有害亨廷廷蛋白通过外泌体在细胞之间转移

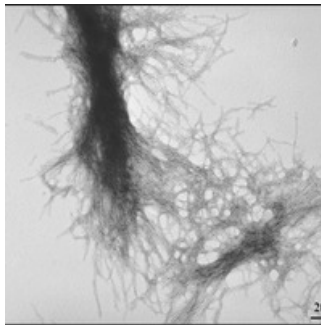
Dr Leora Fox撰写 | 2016年6月08日 | Dr Jeff Carroll编辑 | Xi Cao译制

最早发布于2016年6月06日

脑 入侵

细胞中出现突变亨廷廷 (Htt) 蛋白块是亨廷顿舞蹈症开始发展的标志，蛋白质慢慢积累，占据越来越多的细胞。最近在小鼠体内的研究表明，这个有害蛋白质可以在神经元之间穿梭，引发一系列反应，导致更多的病人出现疾病细胞和症状。

被诊断为神经退行性疾病的人，如亨廷顿舞蹈症、阿尔茨海默氏症或帕金森，患者的症状会逐渐出现，意味着他们的身体逐渐恶化。亨廷顿舞蹈症的这个特性体现在大脑中，细胞控制情绪和运动的地方变得脆弱、并且逐渐减少。同时，大脑中的神经元慢慢地积累了一堆堆的生物垃圾。



在实验室的纯化亨廷廷蛋白聚合物，在亨廷顿舞蹈症患者的大脑细胞中也可发现这些

这些有害物，通常被称为“聚合物”，包含异常亨廷廷蛋白和其他粘糊糊的东西。即使一个患者大脑中的每一个细胞都含有HD突变，但聚合物不会一次出现在所有地方，它们最初出现在一个细胞中的小部分，最终在整个大脑中扩散。这个大规模的积累是如何发生的呢？这个问题是正在进行的研究课题。

最近的研究证据表明，携带异常蛋白的细胞可以把亨廷廷蛋白扩散到四周的细胞，慢慢渗透到健康细胞的附近。然后，这些细胞开始出现聚合物和有害影响。对健康小鼠进行含有HD突变的细胞移植会产生毒性，能够诱导类似HD的行为症状。这一发现对寻找HD的治疗方法具有重要意义。

有害的蛋白质可以在细胞中传播

HD的基因突变导致一种蛋白质，亨廷廷蛋白质 (Htt)，这个蛋白质很长并且很难折叠起来。想像一下，我们自己折叠短裙是不是要比折叠飘逸的长裙简单很多。你可以选择不折你的裙子，但是蛋白质需要折叠成正确的三维形状，来正常工作。当蛋白质折叠失败时，折错了的蛋白质不能正常工作、开始在细胞中积累、并对细胞造成持久性损害，这是几乎所有的已知大脑疾病里的祸害。

在HD患者身上，突变在大脑和身体的每一部分都会出现，所以每个细胞有亨廷廷蛋白质错误折叠的问题。原因我们暂时不懂，有些细胞较早地遭遇这个问题、并开始积累有害突变亨廷廷蛋白质块。而有些细胞在很晚期的时候才会出现蛋白质错误折叠的问题，或者根本不出现。以前的时候，科学家们认为，聚合体在每个细胞中独立形成，称为“细胞自主”聚集。然而，在过去的十年中，一个“非细胞自主”理论已经出现，认为在一个细胞中形成的聚集体可以传播到相邻的细胞。

这种现象已在培养皿和其他神经退行性疾病的小鼠模型中观察到，包括老年痴呆症，帕金森，和ALS。在HD领域，一些研究暗示，培养皿甚至人体内的突变亨廷廷蛋白（Htt）可以通过细胞扩散。近日，一组韩国和加拿大的合作研究表更明确地表示细胞可以释放突变亨廷廷蛋白Htt到周围的健康细胞，使他们生病。

““研究显示，异常亨廷廷蛋白Htt在细胞中转移的可能性，将使我们更好地开发和评估未来的治疗能力。””

四处旅行的聚合体，患病的大脑

Jihwan Song领导的研究从韩国CHA大学开始，从志愿者HD患者获得成纤维细胞。成纤维细胞是一种皮肤细胞，科学家可以在在一个培养皿里培养出来并直接用于实验，也可以被“重新编程”成为类似脑细胞。研究团队做了手术，在心神健康小鼠大脑中植入HD成纤维细胞或重新编程的神经细胞，直到成年期之前一切正常。

但大约八个月后，也就是老鼠的中年时期，科学家们开始看到疾病的征兆。老鼠慢慢地发展出了运动和思考的问题，四肢无力。他们的大脑出现纹状体细胞生病和死亡的迹象，纹状体是在亨廷顿舞蹈症中最脆弱的区域。由于携带HD突变的人类细胞的移植，完全正常的小鼠已经发展出的类似HD的行为和病理。一个引人注目的发现是老鼠的脑细胞，原本没有HD突变，可是后来也开始出现亨廷廷蛋白质聚合体！证据表明，植入的突变细胞能够传播异常突变亨廷廷蛋白到它们健康的邻居，使它们生病。

外泌体的生物投递服务：

那么，一个突变的蛋白质是如何在细胞间，像病毒一样扩散？答案可能是在外泌体中。这一类结构，通过共享化学物质和蛋白质来帮助邻近的细胞进行通信。细胞被包裹在膜中，一种弯曲的脂肪屏障，像一个巨大的泡沫。膜能掐掉自己的一小部分，形成一个新的小气泡，包装着想要送去一个细胞的货物。这个小气泡合并了一个新的细胞，就这样，货物被送到了现在的细胞里。

为了了解植入的HD细胞如何能够感染周围的细胞，科学家们在培养皿中培养健康细胞和HD皮肤细胞。当细胞在培养皿中一起生长，他们生活在营养物质的液体里，所以当外泌体产生时，他们也进入了相同液体里。就像在老鼠的大脑，HD外纤维细胞的邻居开始出现疾病迹象，然后他们最终发展出亨廷廷蛋白质聚合体。外泌体漂浮在HD细胞的液体中，而融入了健康的细胞，将它们暴露于有害的、错误折叠的蛋白质。



衣服可以不叠，但是蛋白质要叠好了才能正常工作

另一个实验也证明了外泌体是罪魁祸首。研究人员使用一系列压力和过滤步骤，从成纤维细胞中分离出外泌体，就像我们吃干拌面的时候会把面条里的水排掉一样，只不过试验是在微观层面上进行。当他们分离了HD外泌体，并移植到新生小鼠的大脑，这些小鼠长大以后发展出Htt聚合体和HD症状。所以，突变的亨廷顿蛋白可以通过外泌体在细胞之间走动，感染一个又一个细胞。

未来HD治疗的重要信息

这项研究表明，一个不正确折叠的疾病蛋白质可以引发健康细胞的连锁反应，使他们也生病。在HD的大脑，因为细胞想打发掉堆积的亨廷顿蛋白，可能会将一些错误折叠的突变亨廷顿蛋白扔进外泌体中。而当一个附近的细胞已经有HD的突变，从其他细胞传播过来的、过多的亨廷顿蛋白会火上浇油，导致它发展自己的聚合物。

这项工作的结果对目前和未来的治疗方法提供了详细的信息。特别是，对细胞替代治疗和基因沉默的影响，因为我们现在认识到突变亨廷顿蛋白质可以在细胞中扩散。细胞替代疗法的策略是：用新的、健康的细胞来带替代HD破坏的大脑区域，不幸的是可能这是不现实的，因为新的细胞有可能会被周边的疾病细胞感染。

至于基因沉默（沉默HD基因），我们目前的一些方法涉及到将药物送达到大脑的一个脆弱部位。这种方法很有前途，但很难让药物进入每个细胞。我们要考虑到，有可能未经治疗的细胞会把有害蛋白传递给已经治愈的细胞，破坏治疗。研究显示，异常亨廷顿蛋白在细胞中能够转移这一知识将会帮助我们的开发和评估治疗手段。最后，利用相关知识来阻止聚合体的扩散也可能是治疗亨廷顿舞蹈症的新途径，

作者没有利益冲突需要申明 [想了解更多关于本站公开制度的信息，请看常见问题解答。](#)

HDBuzz2011-2020. HDBuzz内容在创作共享许可证下免费共享。

HDBuzz不提供医疗建议。 了解更多请访问hdbuzz.net

于2020年11月06日打印 — 从<https://zh.hdbuzz.net/218>下载

此文还没有被翻译，它是以原文发表的语言刊登的，我们正在尽快翻译所有内容。

