

## 亨廷顿舞蹈症中分子迁移的益处

HD是一种发育疾病吗？HD会组织发育中大脑神经元的迁移，但是或许我们可以重启这个过程

Dr Michael Flower撰写 | 2017年3月27日 | Dr Ed Wild编辑 | Xi Cao译制

最早发布于2017年2月10日

**亨**廷廷蛋白是导致亨廷顿舞蹈症的主要原因，同时它也对子宫中发育的胎儿非常重要，但我们还不知道它在胎儿发育的过程中到底扮演什么角色。正常情况下，神经元从发育中的大脑深处开始发芽，再迁移到表面，然后再和其他神经元连接成网络，但Sandrine Humbert的研究小组发现，那些没有亨廷廷蛋白的神经元会停止生长。和没有亨廷廷蛋白的神经元相比，携带突变亨廷廷蛋白的神经元的生长也好不到哪去。然而，恢复了正常的亨廷廷蛋白后，神经元就可以正常生长、迁移，这或许为解决亨廷顿舞蹈症提供了一个新思路。

## 大脑是如何生成的？

当父亲的精子和母亲的卵子结合成受精卵后，我们的生命就开始了。受精卵细胞不断地分裂，先变成一团圆圆的细胞团，然后再生长成一个像虫一样的形状、叫做胚胎。沿着胚胎的背面，一条管子从上到下开始生长，这就是“神经管”，它形成了我们的神经系统-我们的大脑，脊髓和所有的神经。神经管的墙壁有几好几层，神经元就是从最里面的那一层开始形成。我们一直都知道亨廷廷蛋白对胚胎的大脑发育很重要，这项研究将告诉我们为什么会这样、以及亨廷廷蛋白会如何影响大脑发育。



这个研究告诉我们为甚亨廷廷蛋白对胚胎的大脑发育非常重要。

通常，神经元会伸出两根触手，一个向外指向发育中大脑的外表层，一个向内指向神经管的中心。然后，神经元会一边变成熟、一边向外表层移动，这个过程叫迁移。最终，大脑的外层会充满了神经元，那层叫做皮质。一旦神经元到达大脑表面，它们就会伸出更多的触手，与其他神经元接触以传递信号。

大脑皮质是我们大脑思维的关键部分，不同部分的大脑皮质分工不同，会影响感觉、运动和个性等等。破坏大脑发育的疾病叫神经发育障碍，会导致大脑结构的改变，从而损害思维过程或引起癫痫发作。

## 亨廷廷蛋白如何影响大脑的发育呢？

我们已经知道，亨廷廷蛋白对胚胎的生长是很重要的，因为拥有低亨廷廷蛋白水平的小鼠胚胎，会出现神经系统缺陷，然而完全缺乏亨廷廷蛋白的小鼠胚胎，会在出生之前死亡。然而，我们不知道亨廷廷蛋白在胚胎发育过程中竟然如此重要！Sandrine Humbert在法国的研究小组有了新的发现。

在小鼠胚胎发育早期，研究小组设法关闭了小鼠神经元里的亨廷廷基因。虽然这些神经元可以发展成成熟，但它们没有发展出两个触手、神经元不能迁移到大脑的表面，结果只有一层薄薄的大脑皮质。许多神经元陷在大脑的深层，从未进入大脑皮质。即使是那些进入大脑皮质的神经元看起来也不正常，与其他神经元的连接也更少。随着时间的推移，小鼠长大了，而这些缺陷并没有得到改善。

然而，在小鼠胚胎发育后期，在神经元迁移到大脑皮质后、再关闭神经元里的亨廷廷基因，对大脑皮质的厚度没有影响，但是，仍然神经元之间的连接依然非常有限。

“我们现在知道了为什么亨廷廷蛋白对是胚胎发育非常重要，这个信息可以帮助我们开发亨廷顿舞蹈症的新疗法”

然后，研究小组将正常亨廷廷基因放回到这些神经元里，结果显示神经元可以再次正常迁移。

所以现在我们已经有了更多的关于亨廷廷蛋白对大脑发育的重要性的信息，但我们仍然不知道这些事如何发生的。

## 亨廷廷蛋白是如何控制大脑的？

亨廷廷蛋白经常和一个叫做RAB11的蛋白在一起，RAB11蛋白控制神经元周围物质的移动。另一种N-钙黏着蛋白对神经系统的发育非常重要、也会在神经元迁移中移动。

当研究小组关闭亨廷廷蛋白时，N-钙黏着蛋白会在神经元的中心被卡住，不会被移动到它在迁移细胞的通常位置。然而，当神经元接到通知生产RAB11蛋白时，N-钙黏着蛋白就能继续移动到它通常的位置。这意味着，我们已经确定了一些亨廷廷蛋白作恶的帮手，取代那些、我们就可以恢复正常的大脑发育。

所以，研究小组已经开始研究发育中大脑的亨廷廷蛋白的正常功能。然而，亨廷顿舞蹈症患者并不缺乏亨廷廷蛋白，但是，患者的亨廷廷蛋白是对神经元有害的。那么，这个研究对亨廷顿舞蹈症有什么意义呢？



这项研究确定了一些亨廷廷蛋白影响神经元迁移的帮手。

## 那么突变的亨廷廷蛋白呢？

我们之前也看到，关闭小鼠胚胎的亨廷廷蛋白、会导致神经元停止迁移到大脑的表面。而重新引入正常的亨廷廷蛋白允许神经元继续迁移到目的地。然而，当研究小组重新加入突变的亨廷廷蛋白，神经元仍然停留在神经管深层、停止迁移。这表明，突变亨廷廷Htt蛋白已经失去了一些帮助大脑发育的正常功能

## 那么大脑发育异常会引起亨廷顿舞蹈症的症状吗？

研究小组发现；关闭发育中神经元的亨廷廷蛋白会导致神经元不能形成正确的形状、不能迁移到大脑正确的位置、也不能形成与其他神经元的联系。突变的亨廷廷蛋白也有类似的效果。这表明，亨廷廷蛋白在大脑发育中有关键作用，但它并不是一个人在战斗...它通过控制对神经元迁移中重要的蛋白质的运输来发挥作用。重要的是，如果你能替换这些蛋白质，你就可以重新开始正常的神经元发育。

我们一直认为亨廷顿舞蹈症主要是一种成人疾病，因为通常症状从成年后开始出现。然而，根据这个新的证据，我们是否应该重新考虑它是一种神经发育疾病？我们知道，在症状开始之前，脑部扫描可以在症状出现十年前，在突变携带者大脑中捕捉到细微的变化。另一方面，没有足够证据表明在病人和他对我的发病前、这里描述的神经元迁移问题会出现。为了快速得到结果，研究人员会把小鼠模型放到极端的情景里，完全关闭掉一些蛋白或加入非常严重的HD突变，这些在人类身上通常是不存在的。HD突变的人类大脑往往更微妙-但这些老鼠研究工作可以帮助我们发现问题和研究它，甚至利用它来开发新的药物来防止亨廷顿舞蹈症。

所以，我们现在了解为什么亨廷廷蛋白对胚胎发育非常重要，这些信息可以帮助我们研究亨廷顿舞蹈症的疗法。这也给我们带来了关于基因沉默重要的信息，帮助我们决定什么时候、以及如何输送“基因沉默”的药物，以确保关闭突变亨廷廷蛋白的风险最低。

---

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。

---

## 词汇表

基因沉默 用目标分子告诉细胞不要产生有害亨廷顿蛋白的一项治疗亨廷顿病的方法

---

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](http://hdbuzz.net)

于2020年10月21日打印 — 从<https://zh.hdbuzz.net/232>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。