



2015年度浙江大学学术进展

# 细胞器与神经系统健康态维持

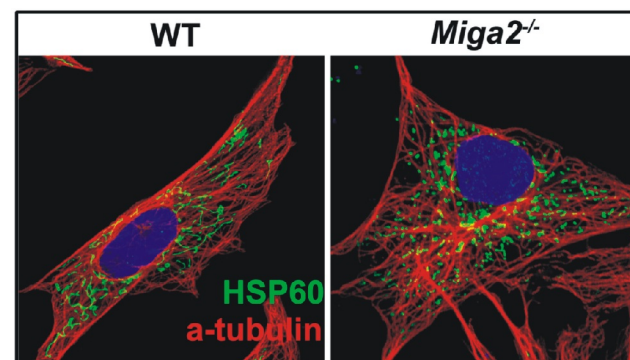
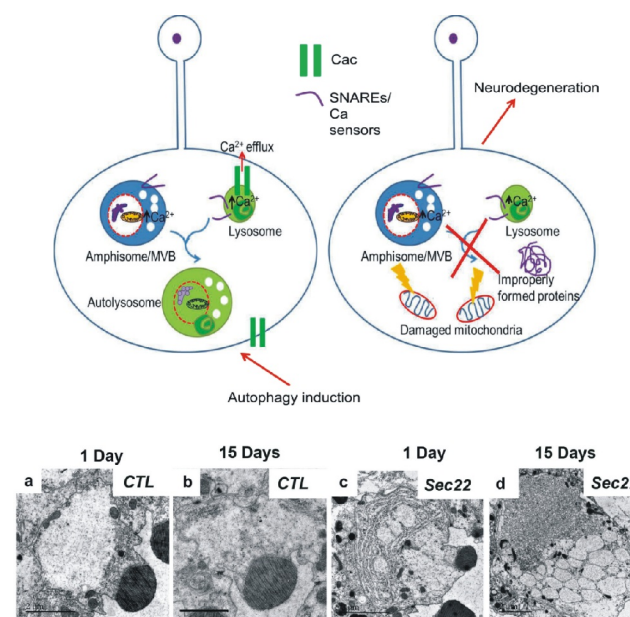
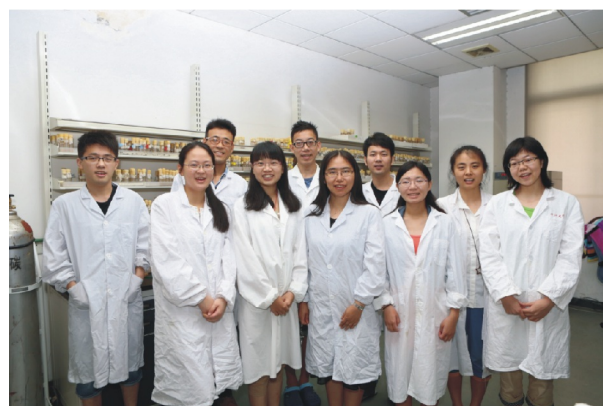
★★★★★ (入选年度十大学术进展)

细胞器与神经系统稳态维持关系密切，佟超教授实验组近期研究加深了人们对神经细胞中细胞器结构功能调控的了解，为揭示神经退行性疾病致病机理做出了贡献。

项目负责人：佟超

随着人类寿命的延长，神经退行性疾病的发生日益普遍，老年性痴呆，帕金森氏症，渐冻症等神经退行性疾病的发生严重影响人们的生活质量。与诸多发达国家相似，我国已逐步步入老龄社会，神经退行性疾病在老年人中的普遍发生势必造成严重的社会和经济负担。然而，人们对神经退行性疾病发生发展的分子机理还知之甚少，治疗和缓解神经退行性疾病不但是我国也是整个世界都面临的巨大挑战。

作为神经系统的单元，神经元由于细胞结构特殊，寿命很长，对能量要求高，因此，神经元中的细胞器的合成、运输、功能、以及清除均受到严格调控。细胞器的功能异常导致多种神经退行性疾病的发生。佟超实验组通过大规模遗传筛选发现多个基因的突变体果蝇具有神经退行性变化，进而研究了这些基因的作用机制，并在小鼠和人的细胞中对其机制进行了更为深入的探讨。2015年，相关研究在著名国际期刊Molecular Cell, PLOS Biology, JBC等杂志上发表，受到了业界关注。其中，新基因Miga功能的发现是佟超实验组近期工作的一个亮点。Miga的突变可以导致果蝇的感光神经元随着年龄增长出现退化、死亡。Miga编码一个进化上高度保守的基因，但它的功能在任何物种中都鲜有报道。他们发现



Miga编码一个线粒体外膜蛋白。当Miga缺失，线粒体呈现碎片化。而Miga过表达则可以导致线粒体聚团和高度融合，暗示Miga调控线粒体融合过程。线粒体是细胞中的能量工厂和代谢中心，是人们最为熟悉的一种细胞器。在传统的细胞模式图中，线粒体被描绘为一个一个类似“豆子”的独立个体。但事实上，在大多数细胞中，线粒体在不断地分裂和融合，形成一个高度动态的网络。这种高度动态的融合和分裂过程对维持线粒体功能至关重要。因此，参与调控线粒体融合和分裂的分子如果发生突变则可以导致多种人类遗传疾病，特别是神经退行性疾病，如视神经萎缩，腓骨肌萎缩症等。广为人知的帕金森氏病和阿尔兹海默症也都伴随着线粒体融合和分裂的异常。然而，目前人们对线粒体融合和分裂的分子机制的了解还十分有限。佟超实验组进一步发现Miga的同源基因Miga1和Miga2的功能在小鼠和人

的细胞中也是高度保守的。MIGA1/2可以形成同源或异源的二聚体，并与一个调控线粒体融合的磷脂酶MitoPLD相结合。MitoPLD通过形成二聚体调控线粒体表面磷脂组成。而MIGA1/2则可以稳定MitoPLD并促进MitoPLD二聚体形成，从而调控线粒体融合。这一发现为线粒体融合的分子机制的研究翻开了新的一页，也为探索与线粒体功能异常相关的遗传疾病的致病原因提供了新的思路。相关研究发表在Molecular Cell 和Oncotarget上，获得了国内外同行的认可和关注。

在同一个遗传筛选中，佟超实验组发现一个编码果蝇电压门控通道(VGCC) $\alpha$ 亚基的基因cacophony (cac) 的突变也会导致果蝇视神经系统发生退行性变化，并伴随着大量细胞自噬小泡在感光神经元突触末端积累。进一步研究表明不但cac参与调节细胞自噬，整个VGCC复合体都参与这一过程，而且它们在细胞自噬过程中的作用在小鼠中也高度保守，小鼠中cac的同源基因Cacna1a的突变也会导致小鼠小脑神经元出现自噬障碍。有趣的是，Cacna1a的突变在人类中导致多种神经系统疾病包括：二型间歇性共济失调 (episodic ataxia 2)、一型家族性偏瘫型偏头痛familial hemiplegic migraine 1 (FHM1)、失神癫痫 (absence epilepsy)、6型脊髓小脑性共济失调 (SCA6) 等，但其致病机制并不非常清楚。他们发现CACNA1A不但定位于细胞质膜也定位于溶酶体膜上，溶酶体上的CACNA1A对溶酶体与自噬小泡及晚期吞小泡的融合非常重要。这一发现不但填补了溶酶体与自噬小泡融合过程中缺失的一环，而且为治疗Cacna1a突变导致的神经系统疾病提供了新思路。最为重要的是，这项研究发现细胞自噬过程中的溶酶体融合过程与神经突触中神经递质的释放过程并无质的区别，两个过程使用了非常类似的机制和“机器”，从而为研究这些基本细胞生物学过程的起源和进化，提供了重要实验证据。这一研究相关论文在PLOS Biology发表，被Faculty1000推荐阅读。

他们也发现多个Sec22的突变体的视觉神经系统有退行性变化。有趣的是，果蝇的Sec22并不像它的酵母同源基因那样调控细胞自噬，而是通过维持内质网形态和调控内质网与高尔基体之间的运输维持神经系统功能的。这一研究成果近期也发表在JBC上，为人们了解内质网形态调节提供了新的切入点。