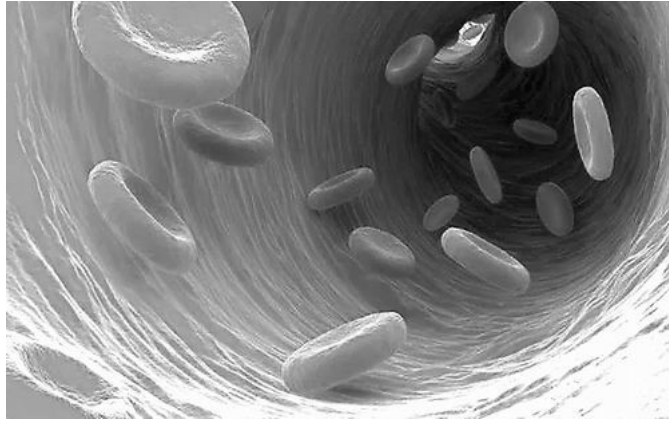




线粒体不稳定致高赖氨酸血症

发布时间: 2019-02-11 14:28:51 分享到:



高赖氨酸血症是一种罕见的遗传性氨基酸代谢病，临床上只能用价格不菲的串联质谱等技术才能得以确诊。

“但多数患者都经历过误诊，确诊年龄多集中在5~10岁。”北京儿童医院教授李巍向《中国科学报》表示，高赖氨酸血症可分为I型和II型。通常I型患者的临床症状并不明显，仅仅是血液中赖氨酸浓度偏高；而II型患者血液中除了赖氨酸浓度升高，还伴有酵母氨酸浓度增高，患者会表现出严重的神经损伤和发育迟缓，多数患者在成年之前便死亡。

遗憾的是，截至目前，临床上对于II型高赖氨酸血症尚无有效的治疗方法，只能给患者食用不含赖氨酸的食物。

历经几十年的研究，科学家们终于搞清楚了高赖氨酸症的致病基因，也比较清楚地了解到人体内的赖氨酸主要降解途径——酵母氨酸途径如何工作。但却对于高赖氨酸血症发病机理“一头雾水”。

为此，云南大学/中国科学院遗传与发育生物学研究所杨崇林实验室和遗传发育所郭伟翔实验室以经典模式生物秀丽线虫和小鼠进行基础研究，发现了赖氨酸代谢产物酵母氨酸累积破坏线粒体稳态并影响发育，从而阐明了人类高赖氨酸血症发病机理。相关论文于近日发表在The Journal of Cell Biology期刊上。

以秀丽线虫模型作为突破口

细胞是生命活动的基本结构单位和功能单位，细胞的生理活动需要能量维持，而生命体的能量主要以三磷酸腺苷（ATP）为载体，线粒体就是动物细胞合成ATP的主要场所。

此外，线粒体还是代谢的重要场所，三羧酸循环、脂肪酸的 β -氧化、血红素的合成以及某些氨基酸的代谢等都在线粒体内进行。同时，线粒体还控制着动物细胞凋亡的起始，中国科学院外籍院士王晓东等研究发现，细胞色素C从线粒体释放到细胞质，从而激活凋亡程序。所以，保持线粒体的稳定对细胞的生理功能至关重要，而目前，人们对于线粒体内氨基酸代谢紊乱对线粒体稳态的影响却知之甚少。

“我们想知道，氨基酸代谢紊乱影响线粒体稳态的机制是什么。”杨崇林告诉《中国科学报》，自己的实验室是一个以秀丽线虫为模式研究细胞器稳态调控机制的实验室。

秀丽线虫是一种非常经典和重要的模式生物，早在上世纪60年代英国科学家悉尼·布伦纳开始将秀丽线虫作为模式生物，以之为模式的研究涉及个体发育、细胞凋亡、RNA干扰、绿色荧光蛋白标记等多个领域，产生了3次诺贝尔奖。

线虫作为模式生物具有很多优势：成虫体长1毫米，以大肠杆菌为食，一个世代三天左右，易于在实验室培养；身体几乎透明，便于在显微镜下观察，绝大部分个体为雌雄同体，自体受精，这样可以保证遗传背景的一致性，同时又有千分之一的概率产生雄性，这样又可以用来和雌雄同体线虫杂交，便于遗传学操作。

细胞水平阐明机理



变化很大，有管状、棒状、分枝状、球状等，低倍镜下呈网状或线状。野生型线虫表皮内的线粒体呈管状。通过遗传学筛选，该研究团队筛选出多个线粒体形状改变的突变体。进一步的研究发现，其中两个突变体影响的是同一个基因，该基因编码的蛋白质与人类 α -氨基半醛合酶（ α -aminoaldolase, AASS）同源。所以研究组将该基因命名为aass-1。

据中国科学院遗传与发育生物学研究所助理研究员荆玉栋介绍，AASS是赖氨酸代谢通路中的双功能酶，N端是赖氨酸-酮戊二酸还原酶（LKR）结构域，C端是酵母氨酸脱氢酶（SDH）结构域。这两个突变体中aass-1基因发生了功能缺失突变，而且突变位点都在C端的酵母氨酸脱氢酶（SDH）结构域。

“在aass-1突变体中，线粒体中的赖氨酸代谢产物酵母氨酸产生累积，从而破坏了线粒体的动态和功能，最终导致线虫生长受阻。在小鼠模型中，线粒体内酵母氨酸氧化缺陷会造成肝脏内线粒体的损伤，导致小鼠生长迟缓和过早死亡。”荆玉栋对《中国科学报》说。

“这就在细胞水平阐明了人类高赖氨酸血症发病机理。”杨崇林认为，此次发现将有助于对高赖氨酸血症的诊断和分型。

期待更进一步研究

为探索高赖氨酸血症的治疗策略，实验室利用上述突变体进行了抑制筛选，获得了多个突变体并克隆了相应基因。研究发现抑制赖氨酸-酮戊二酸还原酶（LRK）、抑制向线粒体的赖氨酸或谷氨酸运输、抑制线粒体谷氨酸脱氢酶或异柠檬酸脱氢酶均可以抑制aass-1突变体中酵母氨酸的产生，从而使线粒体恢复正常。这就为II型高赖氨酸血症的治疗提供了重要的理论依据和治疗思路。

谈到未来如何围绕高赖氨酸血症开展研究工作，杨崇林表示：第一，针对抑制筛选发现的若干靶点，将筛选对应的抑制性小分子化合物，探索高赖氨酸血症的治疗；第二，基于筛选到的其他一些影响线粒体形态和氨基酸代谢的突变体，进行深入研究，以阐明影响这些突变体的基因的功能；第三，将对模型小鼠的肝细胞进行深入分析，还将研究神经细胞的异常变化以及对神经发育的影响。

采访中，郭伟翔告诉《中国科学报》，此次研究，两个实验室取长补短，合作共赢，实现了一加一大于二的效果。“杨崇林老师的实验室以秀丽线虫和培养动物细胞为模式，研究线粒体稳态的调控机制。而我的实验室主要以小鼠为模式进行研究，具有丰富经验。”

相关论文信息：DOI:10.1083/jcb.201807204

来源：《中国科学报》(2019-02-11 第5版 医药健康)

[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

