

gustav / September 19, 2009 11:38PM

[\[神經科學\] 科學家追踪大腦發育過程中DNA損傷的影響](#)

科學家追踪大腦發育過程中DNA損傷的影響

駐美國台北經濟文化代表處科技組 / St. Jude Children's Research Hospital

<http://www.physorg.com/news167913152.html>

根據美國田納西州St.Jude兒童研究醫院科學家的一項新研究指出，如果關閉發育中神經系統中的DNA修復系統某個關鍵樞紐，將會影響大腦尺寸和大腦中其他重要構造。

發表於近期《自然神經科學雜誌 (Nature Neuroscience) 》的一篇研究報告提出了首次證據顯示，受損的DNA引發小腦內神經元 (cerebellar interneurons) 細胞損壞，可能是人類神經系統問題的來源。小腦協調人體運動及平衡功能，而小腦內神經元精細協調運動神經控制 (motor control) 。這些數據對瞭解受損DNA之反應在預防神經系統疾病所扮演的角色是相當重要的。

研究人員首次關閉小鼠器官系統內修復受損單鏈DNA的路徑 (大腦和神經系統) 後，發現某些腦細胞特別脆弱、易受到傷害，並在一段時間後，DNA傷害遍及了整個中樞神經系統。最終，一些實驗小鼠出現病症並且不良於行。St. Jude遺傳學腫瘤細胞生物學成員、研究資深作者Peter J. McKinnon博士表示，該研究提出了瞭解單鏈DNA傷害影響中樞神經系統的新模式，開啟追踪神經系統疾病起源的嶄新方向：人類各式各樣的疾病症狀的生成是起因於DNA修復系統失去作用。

DNA是一種幾乎可在每一個細胞中發現的雙鏈分子(double-stranded molecule)。在有機體中既簡單又複雜，它是組裝和維持生命的生化藍圖。如癌症這樣的疾病，一直以來被認為與未修復的這兩類DNA鏈有關。雖然單鏈DNA傷害是最常見的一種，但通常不被認為會對細胞會造成嚴重傷害。但在過去十年的證據顯示，單鏈DNA傷害與人類疾病，包括動眼神經失調症 (ataxia with oculomotor apraxia, AOA1) 和脊髓小腦運動失調軸索型神經病變 (spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy, SCAN1) 相關。這兩種疾病的特徵是行動逐漸不便。在日本和葡萄牙，AOA1是某些遺傳性運動障礙最常見的形式。

他們專注於Xrcc1 (一種參與鹼基缺失修復的基因 / X-ray repair cross complementing group 1) 研究，Xrcc1被認為是一種主控調節神經系統修復單鏈DNA不可缺少的蛋白質。因神經元需要大量氧氣，大腦特別敏感於此種傷害，因過多自由基的產生使之易受單鏈受損DNA的破壞。由於腦細胞不分裂，它們便無法利用在其他組織找到的備用修復系統。

研究人員開發出一種在小鼠大腦和神經系統開始發育時，關閉其Xrcc1製造的方法。但神經系統顯示Xrcc1仍然在身體其他部位正常運作。他們在小鼠的神經系統中開發一種特殊的基因重組酶 (cre recombinase) 。研究人員使用一隻帶有Xrcc1基因的小鼠，作好生化標記並定位該基因，使其受酶作用失去活性。結果發現，中樞神經系統缺乏Xrcc1的小鼠無法有效地修復單鏈DNA的損傷。這項關閉指令，引發整個小腦內神經元的急劇下降。在這些細胞的一個子群中，該傷害引起細胞凋亡或細胞死亡。但最大的損失發生於未成熟小腦內神經元，或原始細胞(progenitor cells)準備全面分化時。這些細胞中，Xrcc1的損失啟動了p53路徑，並阻斷細胞使之無法完成細胞週期。這些細胞似乎是遭受永久性抑制，它是p53路徑導致細胞週期阻滯，而不是凋亡的少數活體分子 (vivo) 例子之一。

在主導記憶和情緒的海馬迴 (hippocampus) 區，發現有異常基因及異常神經功能表現。一些神經元在此過程中最終被疤痕組織所取代，稱為神經膠質過多症 (gliosis) 。整個在海馬迴的變化，極似在患顳葉癲癇 (temporal lobe epilepsy) 成人大腦中所發現到的。在這項研究中，Xrcc1的減少，也導致小鼠癲癇發作。