

新聞稿

即時發放

## 港大生物學者發現由細菌產生的捲曲澱粉樣蛋白促使神經退化 開發治療神經退化性疾病新靶點

2021年9月7日

近年越來越多的研究證據顯示，腸道微生物群對神經退化性疾病，如帕金森症（Parkinson's Disease）和認知障礙症（Alzheimer's Disease）的病情發展起着關鍵作用，但是對於細菌和宿主在分子機制下具體的相互作用卻不甚了解。最近，由香港大學（港大）生物科學學院鄭超固博士領導的團隊，對上述機制的研究有了突破性的發展。團隊發現由細菌產生的捲曲澱粉樣蛋白纖維（Curli amyloid fibril）會促使宿主的神經元退化。

這項研究發現，細菌能夠分泌捲曲澱粉樣蛋白形成澱粉樣纖維，這些纖維可以進入神經元，並推動神經元內的蛋白不適當地聚集，從而引致神經元退化。這項發現提供了直接的證據，指出抑制細菌分泌捲曲澱粉樣蛋白，可能是預防神經退化性疾病的一種方法。研究結果最近於頂尖國際學術期刊《美國科學院院刊》（PNAS）中發表。

### 腸道微生物群的秘密武器

神經退化性疾病由神經元中的蛋白質聚集所引起。過去幾年有不少研究顯示，腸道細菌可能在神經退化性疾病的發病機制中起著重要作用：例如，抗生素治療會殺死大部分的細菌，在小鼠模型中可以緩解帕金森症的症狀。雖然「微生物群 - 腸 - 腦」連結的概念已被廣泛接受，但科學家對調節神經退化性疾病進程的細菌分子，仍然知之甚少。

為了解答這疑問，鄭博士的研究團隊對大腸桿菌中的所有基因進行了遺傳篩選，並利用「秀麗隱桿線蟲（*Caenorhabditis elegans*）」作為帕金森症動物模型。秀麗隱桿線蟲是一種用顯微鏡才能觀察得到的模式動物，由於其結構簡單而被科學家廣泛地應用於生物學研究上。因為線蟲以細菌為食，研究團隊將其開發成一個研究細菌和宿主相互作用的重要工

具。通過對細菌基因組的篩選，團隊找出了 38 個能夠促進神經退化的細菌基因，其中兩個捲曲澱粉樣蛋白的基因編碼能形成澱粉樣纖維，並被細菌分泌到胞外。研究人員發現由細菌產生的捲曲澱粉樣蛋白能夠進入神經細胞，促使其他澱粉樣蛋白聚集，比如人源的  $\alpha$ -synuclein 蛋白不適當地聚集而導致神經元退化。通過這一機制，捲曲澱粉樣蛋白可引發蛋白聚集而導致毒性反應和線粒體功能障礙，最終導致神經元死亡。因此，如可以在遺傳基因上剔除捲曲基因或者通過藥物抑制捲曲蛋白的形成，都可以顯著抑制帕金森的症狀，並提高神經元的功能。

### 針對神經退化性疾病的新療法

研究團隊進一步發現捲曲澱粉樣蛋白也能在認知障礙症、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症 (Amyotrophic lateral sclerosis) 和亨廷頓舞蹈症 (Huntington's Disease) 的動物模型中促使神經元退化。這意味着由細菌產生的捲曲澱粉樣蛋白可能對一系列神經退化性疾病造成破壞性的影響。因此，如果以腸道菌群中的捲曲澱粉樣蛋白作為靶點，可能對預防蛋白聚集引起的神經退化性疾病有治療作用。

研究的第一作者汪辰吟博士提到一個有趣的發現：「我們發現綠茶提取物中的兒茶素 (EGCG) 可以在細菌中完全抑制捲曲澱粉樣蛋白的產生，對神經元退化有很強的抑制效果。這說明飲用綠茶可能對預防神經退化性疾病有一定效果。」更重要的是，這項研究開發了細菌捲曲澱粉樣蛋白纖維的藥物靶點，為預防和治療神經退化性疾病開啓了新的研究方向。鄭博士表示：「這項工作為理解腸道菌群來源的分子，如何影響動物和人體的神經健康建立了一個新的範式。」

展望未來，鄭博士希望能夠繼續研究其他由細菌產生的分子，發掘它們影響宿主神經元退化的分子機制。他表示：「這些對『細菌 - 宿主相互作用』的研究，將有助發現更多治療神經退化性疾病的藥物靶點。」

相關研究論文：《美國科學院院刊》(PNAS)

“Wang, C., Lau, C.Y., Ma, F., and Zheng, C. Genome-wide screen identifies curli amyloid fibril as a bacterial component promoting host neurodegeneration. Proc Natl Acad Sci USA. 2021 Aug 24;118(34):e2106504118.”

原文連結如下: <https://doi.org/10.1073/pnas.2106504118>

此項研究工作獲香港大學、香港食物及衛生局，以及香港研究資助局所資助。

傳媒如有查詢，請聯絡理學院外務主任杜之樺（電話：3917 4948 ;電郵：[caseyto@hku.hk](mailto:caseyto@hku.hk) / 助理傳訊總監陳詩迪（電話：3917 5286 ;電郵：[cindycst@hku.hk](mailto:cindycst@hku.hk)）。

相片下載及說明：<https://www.scifac.hku.hk/press>

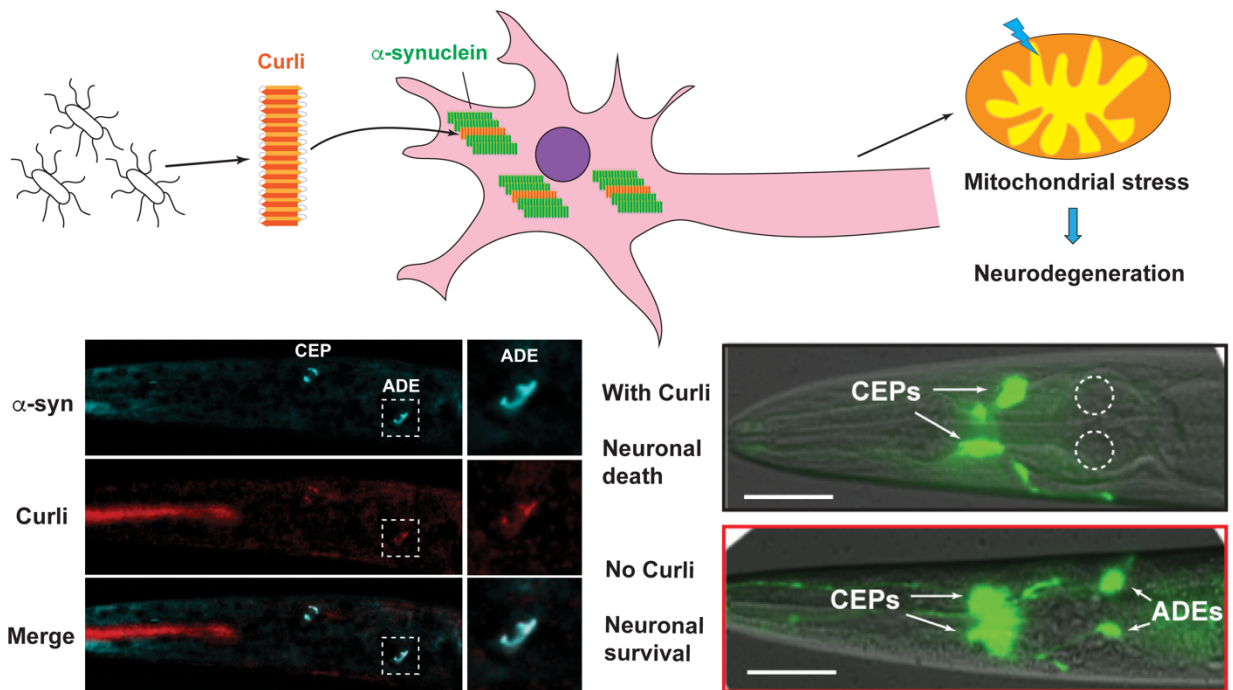


圖 1. 細菌來源的捲曲澱粉樣蛋白促進神經元中  $\alpha$ -synuclein 的聚集，導致線粒體應激和功能下降以及神經元退化。



圖 2. (左起) 率領研究的香港大學生物科學學院鄭超固博士和論文的第一作者、港大博士後研究員汪辰吟博士。