一．通路

1.

positive regulation of transcription by RNA polymerase II”以及“negative regulation of transcription by RNA polymerase II

突变的亨廷丁蛋白会干扰RNA聚合酶II介导的基因转录，导致诸如脑源性神经营养因子（BDNF）等关键神经营养因子表达减少，从而加剧神经元的退行性改变。

Zuccato等人（2001）在《Science》上发表的研究已证明，突变亨廷丁蛋白会导致BDNF基因转录减少，从而影响神经元存活。

**Zuccato, C., Ciammola, A., Rigamonti, D., et al. (2001).** Loss of huntingtin-mediated BDNF gene transcription in Huntington's disease. Science, 293(5529), 493-498. DOI: [10.1126/science.1062033](https://doi.org/10.1126/science.1062033" \t "_new).

**Zuccato, C., Valenza, M., & Cattaneo, E. (2010).** Molecular mechanisms and potential therapeutical targets in Huntington's disease. Physiological Reviews, 90(3), 905-981. DOI: [10.1152/physrev.00018.2009](https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2009" \t "_new).

2.

actin cytoskeleton organization

涉及细胞骨架的重构和维持，对于神经元的形态、轴突和突触的稳定至关重要。已有研究显示，HD患者中细胞骨架的异常可能导致神经元突触功能受损，进而影响神经信号传导，促进神经退行性病变。

Sepers & Raymond（2014）综述了HD中突触功能障碍及兴奋性毒性机制，指出细胞骨架失调在其中可能发挥作用

**Sepers, M. D., & Raymond, L. A. (2014).** Mechanisms of synaptic dysfunction and excitotoxicity in Huntington's disease. Drug Discovery Today, 19(7), 990-996. DOI: [10.1016/j.drudis.2014.06.008](https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.06.008" \t "_new).

3.

### 轴突初段（Axon Hillock）

通过对亨廷顿病模型中纹状体神经元的电生理研究，揭示了神经元信号传导的异常，提示细胞膜及其相关区域（包括轴突初段）的功能可能受到影响。

# **Disrupted striatal neuron inputs and outputs in Huntington's disease**

[Anton Reiner](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term="Reiner A"[Author])

\*\*Bates, G. P. et al.\*\* (2015). \*Huntington disease\*. Nature Reviews Disease Primers.

- 概述HD的遗传机制和神经病理特征，包括轴突运输障碍和突触功能异常。

4.

树突干（Dendritic Shaft）

· 在亨廷顿病中，已有大量研究发现患者及动物模型中存在树突棘丢失和树突结构退化的现象，这直接导致突触功能障碍和神经元间信号传递异常。

· GO条目中涉及的**KIRREL3**和**CNIH2**，分别与细胞粘附和调控AMPA受体功能相关，这些因子对突触结构的稳定及神经信号的精确传递具有重要作用。因此，其异常也可能与HD中突触和树突结构的病理变化有关。

**Milnerwood, A. J. & Raymond, L. A. (2007)** 综述了亨廷顿病早期的突触病理变化，指出树突结构和功能的异常在病程中扮演了重要角色。

Milnerwood, A. J., & Raymond, L. A. “Early synaptic pathophysiology in neurodegeneration: insights from Huntington’s disease.” Trends in Neurosciences, 30(7), 407–413.

**Gauthier, L. R. et al. (2004)** 在转基因HD小鼠模型中观察到了树突结构异常和树突棘丢失，为HD中树突相关病理变化提供了实验证据。

Gauthier, L. R., et al. “Dendritic abnormalities in a transgenic mouse model of Huntington's disease.” Journal of Neuroscience,

二．基因

· **CNIH2**

* **通路归属：** GO:0043198（dendritic shaft）
* **与HD关系：** CNIH2调控AMPA受体的功能和细胞表面表达，可能参与HD中突触传递异常和兴奋性毒性的发生。（Milnerwood & Raymond, 2007）

CNIH2与亨廷顿病的相关性已被研究。CNIH2与AMPAR（AMPA受体）相互作用，而AMPAR在神经元兴奋性和突触可塑性中发挥重要作用。以下是相关研究：

* 研究表明，CNIH2在亨廷顿病的动物模型中呈现下调，并且可能参与亨廷顿病的突触损伤机制
* **Milnerwood, A. J., & Raymond, L. A. (2007).** Early synaptic pathophysiology in neurodegeneration: insights from Huntington's disease.

· **EIF5A （真核翻译起始因子5A）在HD中通过调节翻译延伸过程参与疾病进展**

**Ribotoxic collisions disrupt proteostasis in Huntington's Disease**

* **关联性**: 这篇文章研究了EIF5A在HD细胞中的作用，特别是在翻译应激反应（ISR）中的作用。EIF5A的功能与蛋白质合成相关，可能会影响转录过程，特别是在RNA聚合酶II的转录过程中调节基因表达。

### · BCL6 and GFI1

### ****所在通路****：negative regulation of transcription by RNA polymerase II

A study investigates the transcriptional dysregulation in Huntington's disease using RNA sequencing, identifying BCL6 as a critical gene involved in HD-related pathways. The study suggests that BCL6 is upregulated in HD and could play a role in the disease's pathogenesis.

**参考文献**：A Systematic Review of Transcriptional Dysregulation in Huntington’s Disease Studied by RNA Sequencing

Tsuda, H.,Jafar-Nejad, H.,Patel, A.J., Sun, Y., Chen, H.K., Rose, M.F., Venken, K.J., Botas, J., Orr, H.T., Bellen, H.J., et al. (2005). The AXH domain of Ataxin-1 mediates neurodegeneration through its inter action with Gfi-1/Senseless proteins. Cell 122, 633–644.

· **ACTN3**

* **所在通路**：actin cytoskeleton organization

· **ACTN3**, an actinin isoform expressed in muscle fibers, has been implicated in several neurological conditions, including Huntington's disease. In skeletal muscle models of Huntington's disease, ACTN3 expression changes could be involved in muscle atrophy associated with the disease. Some studies have shown that ACTN3 may interact with mutant proteins and contribute to the degeneration seen in HD.

· **Reference**: Strand, A. D., et al. (2005). "Gene expression in Huntington's disease skeletal muscle: a potential biomarker." Human Molecular Genetics, 14(13), 1863-1877.

Sepers & Raymond（2014）综述了HD中突触功能障碍及兴奋性毒性机制，指出细胞骨架失调在其中可能发挥作用

**Sepers, M. D., & Raymond, L. A. (2014).** Mechanisms of synaptic dysfunction and excitotoxicity in Huntington's disease. Drug Discovery Today, 19(7), 990-996. DOI: [10.1016/j.drudis.2014.06.008](https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.06.008" \t "_new).

· **TPX2 (找和**轴突初段/microtubule nucleation的关系，然后推到细胞骨架异常上，然后就停**)**

* **所在通路**：轴突初段/microtubule nucleation
* **HD关联机制**：TPX2参与微管的成核和组织，对轴突初段的结构完整性至关重要。HD中细胞骨架及微管动力学的异常可能部分源于TPX2功能失调，从而影响神经信号的产生和传递。

Sepers & Raymond（2014）综述了HD中突触功能障碍及兴奋性毒性机制，指出细胞骨架失调在其中可能发挥作用

**Sepers, M. D., & Raymond, L. A. (2014).** Mechanisms of synaptic dysfunction and excitotoxicity in Huntington's disease. Drug Discovery Today, 19(7), 990-996. DOI: [10.1016/j.drudis.2014.06.008](https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.06.008" \t "_new).

\*\*Bates, G. P. et al.\*\* (2015). \*Huntington disease\*. Nature Reviews Disease Primers.

- 概述HD的遗传机制和神经病理特征，包括轴突运输障碍和突触功能异常。

· **KIRREL3**

* **通路归属：** GO:0043198（dendritic shaft）
* **与HD关系：** KIRREL3参与树突干及突触结构的稳定，HD中常见的树突及突触异常提示其潜在贡献。KIRREL3参与神经元细胞粘附及突触结构的稳定，异常可能导致树突结构异常和突触功能障碍，这与HD中观察到的树突退化及突触失调一致。
* **参考文献**：Gauthier et al. (2004) 在HD小鼠模型中观察到树突结构和突触功能的异常。**Huntingtin controls neurotrophic support and survival of neurons by enhancing BDNF vesicular transport along microtubules**

**Milnerwood, A. J. & Raymond, L. A. (2007)** 综述了亨廷顿病早期的突触病理变化，指出树突结构和功能的异常在病程中扮演了重要角色。

Milnerwood, A. J., & Raymond, L. A. “Early synaptic pathophysiology in neurodegeneration: insights from Huntington’s disease.” Trends in Neurosciences, 30(7), 407–413.