

2004, 17(6): 471-473.

- [19] 姜春子. GB 发病机制与治疗. 中风与神经疾病杂志, 1989, 6(3): 191.
- [20] Feiole W. Neuritis Cordis to the acute polyneuritis of the Guillain-Barré syndrome Virchows. Arch A pathol Anal Hist, 1988, 413(6): 573.
- [21] Barsheshet A, Marai I, Appel S, et al. Acute ST elevation

myocardial infarction during intravenous immunoglobulin infusion. Ann N Y Acad Sci, 2007, 1110: 315-318.

- [22] 钱桂生. 呼吸衰竭. 见: 王吉耀, 主编. 内科学. 北京: 人民卫生出版社, 2005, 162.
- [23] Govoni V, Granieri E. Epidemiology of the Guillain-Barré syndrome. Curr Opin Neurol, 2001, 14(5): 605-613.

## 活性调节细胞骨架蛋白在癫痫突触可塑性中的作用

张培松<sup>1</sup>, 王峰<sup>2</sup>, 徐文中<sup>1</sup> 综述 孙涛<sup>1,2</sup> 审校

1. 宁夏医科大学, 宁夏 银川市 750004;  
2. 宁夏医科大学附属医院神经外科, 宁夏 银川市 750004

**摘要:** 癫痫的发病机制复杂, 目前对其研究主要集中在突触可塑性方面。活性调节细胞骨架蛋白(Arc)是即早基因的一种效应子。其编码的 mRNA 在神经活性刺激下迅速表达, 翻译后的蛋白产物能移动、积聚于被激活神经元的突触, 特定蓄积于突触活性位点, 使其蛋白表达产物在活化的突触部位起作用, 使突触可塑性发生持久性改变, 因此, Arc mRNA / 蛋白的树突定位是突触可塑性的基础。Arc 参与突触可塑性需要多种受体共同参与, 但在这方面研究尚属空白。

**关键词:** 癫痫; 活性调节细胞骨架蛋白; 突触可塑性

癫痫是神经系统一种常见病, 其反复发作是导致人类生活自理能力下降的一个重要原因。大量的研究认为突触可塑性在癫痫的启动及维持中起到关键作用。突触可塑性主要表现为突触结合的可塑性及突触传递的可塑性。突触结合的可塑性指突触形态结构改变, 及新突触联系形成和传递功能建立, 是一种持续时间较长的可塑性。突触传递的可塑性即突触功能的可塑性指突触反复活动引起突触传递效率的增加(易化)或降低(抑制)。

活性调节细胞骨架蛋白(activity-regulated cytoskeleton-associated protein, Arc)是一种即早基因效应子, Arc 的表达与神经元的活性有关, 受到活性刺激时迅速表达产生, 从而在癫痫发作过程中起到一定的作用, 其具体作用尚不清楚。

### 1 Arc 与长时程增强的关系

Arc 的功能在神经可塑性方面有很多形式, 如长时程增强(long-term potentiation, LTP)、长时程抑

制(long-term depression, LTD)、稳态可塑性, 并且在动物行为神经网络方面有很广的作用。Arc 在神经活性刺激下迅速产生, 且其蛋白表达产物能移动、积聚于激活神经元的树突, 从而使其在突触可塑性、稳态可塑性以及记忆巩固中起到核心作用<sup>[1]</sup>。在海马内注射 Arc 反义寡核苷酸后 Arc 蛋白的表达受到干扰, 损害了 LTP 的维持, 但并不影响 LTP 的产生。Messaoudi 等<sup>[2]</sup>将反义 Arc(AS)寡核苷酸注入到海马齿状回内侧穿通路后在不同时间点进行高频刺激, 发现早期 Arc 合成必须有 LTP 的表达, 而晚期合成必须有 LTP 的巩固。Miyashita 等<sup>[3]</sup>研究显示通过 LTP 刺激激活了即早基因的转录, 增加了 Arc 的表达, 因此海马 LTP 的巩固需要即早基因 Arc 的表达。Panja 等<sup>[4]</sup>研究显示 Arc 蛋白持续合成依赖于 LTP 维持时持续的 Arc mRNA 表达。Kuipers 等<sup>[5]</sup>认为新生颗粒细胞产生 Arc 可以提示其功能。Yilmaz-Rastoder 等<sup>[6]</sup>对在体大鼠海马

**基金项目:** 国家自然科学基金(30750014); 宁夏自然科学基金(NZ09118)

**收稿日期:** 2010-09-15; **修回日期:** 2010-11-19

**作者简介:** 张培松(1982-), 男, 硕士在读, 主要从事岛叶癫痫的临床与基础研究。

**通讯作者:** 孙涛, 男, 博士生导师, Email: suntao@nxmu.edu.cn.

CA1 区研究时发现 Arc mRNA 在 LTP 时持续增加。Plath 等<sup>[7]</sup> 研究显示把小鼠 Arc 基因敲除掉,检测齿状回内和急性海马脑片 CA1 区发现早期 LTP 会增强,而晚期 LTP 被阻止。

## 2 Arc 与 $\alpha$ -氨基羟甲基恶唑丙酸 (AMPA) 的关系

Arc 是突触活动诱导产生的基因效应子,由 AMPA 受体介导内吞,在长期及稳态可塑性中起作用。Peebles 等<sup>[8]</sup> 研究显示体内缺失 Arc 会导致癫痫样兴奋性的神经网络形成。Arc 可以通过  $\alpha$ -氨基羟甲基恶唑丙酸 (AMPA) 受体与胞吞相互作用完成调节作用,这种作用可以促使 AMPA 受体缩短广泛的突触活动,因此诱导 Arc mRNA 的表达可能有助于减轻 AMPA 受体介导的突触电流。Waung 等<sup>[9]</sup> 研究显示抑制 Arc 急性期的合成可阻断 AMPA 受体内吞率的持续增加。应用酵母双杂交筛选技术证实,Arc 与 endophilin 2 和 dynamin 3 这两个与内吞机制相关的酶选择性结合,从而形成胞吞装置,可引起  $\alpha$ 2 氨基羟甲基恶唑丙酸 (AMPA) 受体内吞<sup>[10]</sup>。Arc 通过控制这两个蛋白来控制细胞吞噬其表面受体的频率,并借此转运与突触可塑性有关的物质。Arc 表达增加将减少细胞膜上 AMPA 受体数量,并降低该受体微兴奋突触后电流 (mEPSCs) 幅度。Rao 等<sup>[11]</sup> 研究发现 Arc 的表达影响短期的可塑性,AMPA 受体通过调控基因的表达影响长期的可塑性,另外在海马神经元及海马脑片通过与百日咳毒素敏感的 G 蛋白结合,AMPA 类型的谷氨酸受体可下调 Arc 基因的表达。

## 3 Arc 与 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (NMDA) 的关系

Arc/Arg3.1 的转录需要 NMDA 受体的激活,Pintchovski 等<sup>[12]</sup> 在体外研究显示,Arc 转录起始阶段有赖于 NMDA 受体的参与。Wang 等<sup>[13]</sup> 研究显示 Arc 的转录必须依赖于有活性的 NMDA 受体。有研究表明阻断 NMDA 受体 Arc 表达将降低,说明 Arc 蛋白的表达需要 NMDA 受体的激活<sup>[14]</sup>。Zheng 等<sup>[15]</sup> 通过研究脑源性神经生长因子 (BDNF) 刺激 Arc 的转录发现 BDNF 可能通过钙内流和 NMDA 受体起作用,但用乙二醇二乙醚二胺四乙酸 (EGTA) 螯合细胞内钙未能阻断 Arc 的转录。

## 4 Arc 与 钙离子/钙调素依赖性蛋白激酶 (CaMK)、环化腺核苷-磷酸 (cAMP)、促分裂素原活化蛋白激酶 (MAPK) 的关系

Wang 等<sup>[13]</sup> 研究发现 D-对羟基苯甘氨酸 (DH-PG) 通过 CaMK 诱导 Arc 的表达上调。Akiyama

等<sup>[16]</sup> 研究提示 Arc 可能通过与 CaMK II 相互作用,参与持久的突触重组。在 PC12 细胞和分离的海马神经元中都发现,诱导膜的去极化以及紧随其后的经由电压门控钙通道的钙离子内流均会诱导 Arc/Arg3.1 mRNA 的合成。cAMP 同样具有此种作用,且研究发现钙离子与 cAMP 都是经由 PKA 来诱导 Arc/Arg3.1 转录的。MAPK 也被证实参与 cAMP 依赖的 Arc/Arg3.1 激活,Tremere 等<sup>[17]</sup> 研究显示即早基因如 Arc 通过 MAPK 通路进行调节。Chotiner 等<sup>[18]</sup> 研究显示 Arc 在齿状回颗粒细胞转录的活化需要部分 MAPK 的活化,因此,MAPK 可能在突触可塑性中起着作用。Chamniansawat 等<sup>[19]</sup> 研究结果显示雌激素诱导的 Arc 在突触中的作用与记忆巩固中的作用一样,都通过 MAPK 调节。Kawashima 等<sup>[20]</sup> 研究结果显示 Arc 基因的转录依赖于下游活性调节信号如 CaMK 和 MAPK 的级联瀑布式反应。

## 5 展望

海马内神经元突触之间形成异常的放电环路导致癫痫反复发作,反过来癫痫反复发作可以促进异常的神经环路形成,形成恶性循环,究竟什么“物质”或“因素”导致癫痫反复自发的发作呢? 目前仍不清楚,但最近的研究显示 Arc 通过与多种受体相互作用影响突触的活动,这就提示 Arc 同样参与了癫痫的形成和反复发作,Arc 是不是癫痫形成的始动因素呢? 目前不得而知。总之,Arc 在癫痫发生与维持中可能起着关键作用,随着对 Arc 与癫痫的深入研究,Arc 在癫痫中的作用可能会有突破性的进展。

## 参 考 文 献

- [1] Bramham CR, Worley PE, Moore MJ, et al. The immediate early gene arc/arg3.1 regulation, mechanisms, function. J Neurosci, 2008, 28: 11760-11767.
- [2] Messaoudi E, Kanhema T, Soulé J, et al. Sustained Arc/Arg3.1 synthesis controls long-term potentiation consolidation through regulation of local actin polymerization in the dentate gyrus in vivo. J Neurosci, 2007, 27: 10445-10455.
- [3] Miyashita T, Kubik S, Haghighi N, et al. Rapid activation of plasticity-associated gene transcription in hippocampal neurons provides a mechanism for encoding of one-trial experience. J Neuroscience, 2009, 29: 898-906.
- [4] Panja D, Dagyte G, Michael B, et al. Novel translational control in Arc-dependent long term potentiation consolidation in vivo. J Biological Chemistry, 2009, 46: 31498-31511.

- [ 5 ] Kuipers SD, Tiron A, Soule J, et al. Selective survival and maturation of adult-born dentate granule cells expressing the immediate early gene Arc/Arg3.1. *PLoS One*, 2009, 4: e4885.
- [ 6 ] Yilmaz-Rastoder E, Miyamae T, Braun A, et al. LTP-and LTD-inducing stimulations cause opposite changes in arc/arg3.1 mRNA level in hippocampal area CA1 in vivo. *Hippocampal*, 2010, n/a. doi:10.1002/hipo.20838.
- [ 7 ] Plath N, Ohana O, Dammernann B, et al. Arc/Arg3.1 is essential for the consolidation of synaptic plasticity and memories. *Neuron*, 2006, 52(3): 437-444.
- [ 8 ] Peebles CL, Yoo J, Thwin MT, et al. Arc regulates spine morphology and maintains network stability in vivo. *PANS*, 2010, 107: 18173-18178.
- [ 9 ] Waung MW, PfeiVer BE, Nosyryeva ED, et al. Rapid translation of Arc/Arg3.1 selectively mediates mGluR dependent LTD through persistent increases in AMPAR endocytosis rate. *Neuron*, 2008, 59: 84-97.
- [ 10 ] Chowdhury S, Shepherd JD, Okuno H, et al. Arc/Arg3.1 interacts with the endocytic machinery to regulate AMPA receptor trafficking. *Neuron*, 2006, 52: 445-459.
- [ 11 ] Rao VR, Pintchovski SA, Chin J, et al. AMPA receptors regulate transcription of the plasticityrelated immediate-early gene Arc. *J Neuroscience*, 2006, 9(7): 887-895.
- [ 12 ] Pintchovski SA, Peebles CL, Kim HJ, et al. The Serum Response Factor and a Putative Novel Transcription Factor Regulate Expression of the Immediate-Early Gene Arc/Arg 3.1 in Neurons. *J Neurosci*, 2009, 29: 1525-1537.
- [ 13 ] Wang Y, Zheng F, Zhou X, et al. Converging signal on ERK1/2 activity regulates group I mGluR-mediated Arc transcription. *Neurosci Lett*, 2009, 460: 36-40.
- [ 14 ] Mokin M, Lindahl JS, Keifer J, et al. Immediate-Early Gene-Encoded Protein Arc Is Associated With Synaptic Delivery of GluR4-containing AMPA Receptors During In Vitro Classical Conditioning. *Neurophysiol*, 2006, 95(1): 215-224.
- [ 15 ] Zheng F, Luo Y, Wang H. Regulation of brain-derived neurotrophic factor-mediated transcription of the immediate early gene Arc by intracellular calcium and calmodulin. *J Neurosci Res*, 2009, 87: 380-392.
- [ 16 ] Akiyama K, Ishikawa M, Saito A. mRNA expression of activity-regulated cytoskeleton-associated protein (arc) in the amygdala-kindled rats. *Brain Res*, 2008, 1189: 236-246.
- [ 17 ] Tremere LA, Jeong JK, Raphael P. Estradiol Shapes Auditory Processing in the Adult Brain by Regulating Inhibitory Transmission and Plasticity-Associated Gene Expression. *J Neurosci*, 2009, 29: 5949-5963.
- [ 18 ] Chotiner JK, Nielson J, Farris S, et al. Assessment of the role of MAP kinase in mediating activity-dependent transcriptional activation of the immediate early gene Arc/Arg3.1 in the dentate gyrus in vivo. *Learn Mem*, 2010, 17: 117-129.
- [ 19 ] Chamniansawat S, Chongthammakun S. Estrogen stimulates activity-regulated cytoskeleton associated protein (Arc) expression via the MAPK-and PI-3K-dependent pathways in SH-SY5Y cells. *Neurosci Lett*, 2009, 452: 130-135.
- [ 20 ] Kawashima T, Okuno H, Nonaka M, et al. Synaptic activity-responsive element in the Arc/Arg3.1 promoter essential for synapse-to-nucleus signaling in activated neurons. *PNAS*, 2009, 106: 316-321.