

脑源性神经营养因子在突触可塑性中的作用

刘志娟¹ 综述 吕佩源^{1,2} 审校

1. 河北医科大学研究生学院, 河北省石家庄市 050017

2. 河北省人民医院神经内科, 河北省石家庄市 050051

摘要: 脑源性神经营养因子(BDNF)作为神经营养因子家族中的重要一员,参与神经元的生长、发育、分化和维持。其在大脑中以前体蛋白和成熟体的形式表达,通过与神经细胞膜上不同的受体结合,激活多种信号通路引起突触的形态结构及长时程增强和长时程抑制的改变,从而对突触可塑性进行调节,对于改善学习记忆功能具有显著的疗效,已成为近年来神经科学和神经精神科学领域研究的重点内容。本文就 BDNF 的生物学特性和在突触可塑性中的作用做一综述。

关键词: 脑源性神经营养因子; 突触可塑性; 长时程增强; 长时程抑制

突触是神经元之间在功能上发生联系的部位,也是信息传递的关键部位。突触的形态和功能发生较为持久的改变的特性或现象被称为突触可塑性。突触的可塑性是多种学习形式的基础,其损害可以导致认知功能的障碍,在神经退行性疾病中起着重要的作用^[1]。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是神经营养因子家族中重要的一员,广泛存在于大脑皮质、海马、基底前脑、纹状体、下丘脑、脑干和小脑等部位,参与神经元生存、分化、发育,可促进神经元损伤后的再生,维持神经系统的生存及功能,调节海马突触传递和突触可塑性,改善受损的学习记忆能力,对神经系统多种退行性疾病,诸如阿尔茨海默病、血管性认知功能障碍、帕金森病等具有潜在应用前景。

1 BDNF 生物学特性

1.1 BDNF 的概念及其分子结构

BDNF 是德国神经生物学家 Brade 及其同事^[2]于 1982 年首次从猪脑中纯化,并发现其具有防止神经元死亡功能的一种蛋白质。已知 BDNF 基因定位于人类 11q13,前体为 247 个氨基酸残基前多肽原,随后被分解成一个 18 个氨基酸的残基信号序列、一个 110 氨基酸残基前序列(ProBDNF)和一个 119 氨基酸残基的成熟序列(mBDNF),其分子量为 13 KDa,等电点为 9.99,链内有 3 对二硫键,在体内以二聚体的形式存在^[3]。脑源性神经营养

因子前体蛋白 proBDNF 是成熟性脑源性神经营养因子 mBDNF 的前体形式,在分泌过程中被前体转化酶切割形成 mBDNF,此后两者可以通过与不同的受体结合发挥生物学作用^[4]。

1.2 BDNF 受体及信号通路

BDNF 通过靶源性、自分泌、旁分泌方式分泌后,顺行性轴浆运输至轴突末梢与两种不同的跨膜受体结合,即酪氨酸蛋白激酶(tyrosine kinase B, TrkB)受体家族和 p75NTR(p75 pan-neurotrophin receptor)受体^[4]。Trk 家族受体包括 TrkA、TrkB 和 TrkC 受体,神经营养因子与特定 Trk 受体特异性结合发挥生物学效应。例如神经生长因子(NGF)与 TrkA 结合,BDNF 和 NT4 与 TrkB 结合,NT3 与 TrkC 结合。其中 BDNF 与 TrkB 受体高亲和力结合,通过分子受体的二聚化,导致细胞内磷酸化和激活细胞内信号级联反应,如磷脂酰肌醇 3-蛋白激酶 K(PI3K)、磷脂酶 C γ (PLC- γ)和细胞外信号调节酶 1/2^[5],进而参与促进神经元发育、分化、再生,导致突触传递和可塑性增强^[6]等一系列生物学效应。p75NTR 受体属于肿瘤坏死因子家族(TNF)跨膜受体。类似于 Fas 和 TNF 受体,p75NTR 在 C 端拥有标准的死亡结构域。BDNF 与其亲和力较低,而 ProBDNF 与其高度结合,与诱导长时程抑制(long-term depression, LTD)相关,除此之外还可以促进细胞凋亡。

基金项目:河北省自然科学基金(H2013307046);河北省重大医学科研课题项目(zd2013005)

收稿日期:2014-12-29;修回日期:2015-02-13

作者简介:刘志娟(1989-),女,在读研究生,主要从事血管性认知功能障碍相关研究。

通讯作者:吕佩源(1962-),男,医学博士,博士生导师,主任医师,教授,主要从事神经内科临床及血管性认知功能障碍研究工作。E-mail: peiyuanlu@163.com。

2 突触可塑性

突触可塑性一般可分为形态结构可塑性和传递效能可塑性,在很大程度上反应了整个神经网络回路的可塑性。前者指突触形态的改变、新的突触连接形成和突触功能的建立,是一种持续时间较长的可塑性;后者指突触的反复活动导致传递效率的提高或降低,主要包括长时程增强(long-term potentiation, LTP)和LTD,它们被认为是突触可塑性的细胞模型和学习记忆的神经生物学基础^[7]。此外,中枢神经系统突触可塑性的变化与突触相关蛋白的改变密不可分。BDNF与突触可塑性和记忆密切相关。下面我们将从形态结构的可塑性、传递效能的可塑性及突触相关蛋白变化三个方面探讨BDNF对突触可塑性的作用。

2.1 BDNF与突触形态可塑性

神经营养因子特别是BDNF有能力可以诱导轴突和树突末端结构和功能变化^[8]。体外研究生长锥的应答试验表明BDNF激活细胞内信号级联反应,是参与轴突导向的分子。对非洲爪蟾视觉回路的体内研究发现,BDNF调节突触前轴突乔木的靶点和突触连接性的形态学成熟^[9,10]。此外,Alsina等^[10]进一步证明在轴突靶点BDNF急性治疗可以快速诱导新的分枝的延伸和个别视网膜神经节细胞轴突乔木的突触前特化作用的形成。树突是接受神经信息传入的主要部位,树突的形态发生对突触信息的输入、处理和神经环路的形成起重要作用。形态学研究也表明,BDNF调制树突在大脑皮质的生长和复杂性。海马BDNF对突触形态分化的影响实验也证明,在BDNF存在下培养基初级树突和树突棘大量增加^[11]。树突棘是存在于神经细胞树突上的小突起,其高度的形态多样性被认为是突触可塑性的形态基础。BDNF可以促进树突棘数量和体积的增加,因为海马CA3-CA1区突触棘持续性扩大被证实是依赖于内源性神经营养因子和蛋白合成。

2.2 BDNF与突触传递效能可塑性

2.2.1 BDNF与LTP LTP一般是指在高频强直刺激后,相同的测试刺激所引起的长时间突触反应增强的现象,一般认为,幅度增强30%,持续超过30min,即产生了LTP现象^[12]。LTP作为学习与记忆的电生理学细胞模型,已受到众多神经科学家的重视。BDNF是海马和其他脑区域中的突触传递和LTP的重要调节器,一定程度上可以改变学习与记

忆功能^[13]。LTP可以分为两个时相,早期LTP(early-phase LTP, e-LTP)和晚期LTP(late-phase LTP, l-LTP)。Edelmann等^[14]报道,BDNF可以通过突触前和突触后受体同时促进海马e-LTP和l-LTP。进一步研究表明,BDNF基因敲除小鼠的LTP出现明显抑制,补充外源性BDNF后,被抑制的海马LTP能恢复到正常大小^[15,16]。此外,LTP主要由分布在大脑皮质与海马的N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体依赖的突触传递效能的持续性增强所引起的,并且Molinuevod^[17]发现NMDA受体拮抗剂美金刚可以抑制LTP的产生,进一步证实了上述观点。Carvalho等^[18]报道,BDNF可以磷酸化海马CA1区椎体神经元突触后NMDA受体NR1和NR2亚基从而诱导LTP,迅速增加神经元间的突触传递。除了调节NMDA受体,BDNF上调AMPA受体亚基GR1和GLU2/3蛋白^[19],而AMPA受体在突触上的重新分布被认为是LTP形成的突触后机制之一。

2.2.2 BDNF与LTD 对于学习和记忆来说,LTD与LTP同样重要。学习记忆的获得和形成与LTP密切相关,而LTD可能参与学习和记忆的整合和遗忘。对于突触来讲,一旦受到LTP的持续增加,所有突触效率都可能达到极限,意味着不能产生新的应答,所以必须存在LTD来减弱某些突触的强度,使突触更好的发挥作用。大量证据证实,成熟BDNF与LTP密切相关,而proBDNF信号与LTD相关。现已证实,位于突触外的NR2B-NMDA受体参与调节LTD的产生。已有报道表示ProBDNF可以高亲和力结合并激活p75^{NTR}受体,增强海马区域NMDA-NR2B受体依赖的LTD和NR2B介导的突触电流^[20],去除p75^{NTR}基因或者使用p75^{NTR}抗体阻断p75^{NTR}功能可以抑制Pro对NR-LTD的效应。

2.3 BDNF与突触相关蛋白

突触可塑性的发生与突触相关蛋白、兴奋性递质释放的作用密切相关^[21]。突触后致密物(post synaptic density, PSD)是位于突触活性区突触后膜下方与胞浆相连的一层致密电子结构,积极参与调节神经递质的分泌、集聚及相应受体的生物功能,在突触可塑性中有举足轻重的作用。其中PSD-95和钙调依赖性蛋白酶(CaMK)是兴奋性PSD的主要蛋白质成分。已有研究证实,BDNF可以上调PSD骨架蛋白Homer2、SAP97等的表达。Takei等^[22]提出BDNF可以诱导CaMK II α 的翻译过程,进而通过上调PSD改善突触可塑性。此外,活性

调节的细胞骨架蛋白 (activity regulated cytoskeletal protein, Arc) 是一种即刻早基因,是一种编码 PSD 中的细胞骨架相关蛋白的活性基因,通过与神经元骨架相互作用来影响神经元突触可塑性。Messaoui 等^[23]发现树突 Arc 蛋白的大量合成对于维持 LTP 是必须的。有趣的是,海马内注入 BDNF 也能导致树突 Arc 转录的增加,并且能诱发 LTP。此外,Rao 等^[24]在皮质神经元培养中发现 BDNF 可以增加树突 Arc mRNA 和蛋白水平的表达。充分证实了 Arc 在 BDNF 依赖的 LTP 维持中起重要的作用。

3 “阴阳”假说——mBDNF 与 proBDNF 的相反作用

“阴阳假说”是指 proBDNF 通过 p75^{NTR} 受体导致细胞凋亡和 LTD 的阴性作用,而 mBDNF 通过 TrkB 受体诱导细胞生存和 LTP 的阳性作用。这个假说是基于几个已确立的重大发现提出的。首先,proBDNF 被分泌后可以充当信号分子发挥功能,而不仅仅是未激活的前体^[25],已经证明 proBDNF 和 mBDNF 可引起不同的信号传导途径而发挥不同的生物学效应。其次,proBDNF 和 mBDNF 均可与 TrkB 受体和 p75^{NTR} 受体结合,但是与 mBDNF 优先结合 TrkB 受体相比,proBDNF 则表现出与 p75^{NTR} 受体的高亲和力结合,以前认为 p75^{NTR} 受体是低亲和力泛神经营养因子受体。最后,proBDNF 和 mBDNF 通常引起相对的作用,除各自引起的 LTD 和 LTP 外,proBDNF 还可激活包括 NF- κ B 和 c-jun N 末端激酶-p53-Bax 在内的促凋亡信号通路,而 mBDNF 则表现为促进细胞生存的作用。在简单的模型下,神经营养因子的二进制作用依赖于神经营养因子的形式 (pro vs. mature) 和活化的受体 (p75^{NTR} vs. Trk's)。此外,在细胞生存和突触可塑性的最近研究,已经发现 proBDNF 通过 p75^{NTR} 受体可以引发轴突回缩^[25,26],抑制神经元迁移^[27],减少树突生长和树突棘^[28]。这些结果可能提示 BDNF 在神经元突触可塑性中发挥双向调节作用,但是神经营养因子阴和阳的作用是否同样普遍存在仍待确定^[29]。

4 结语

有报道已证实 BDNF 调节受损已经参与到情绪和焦虑症,老化,认知功能和神经退行性疾病形成^[30]。因此,BDNF 在神经系统中的作用日益被重视。BDNF 除参与神经再生,神经元生存和分化,还可以调节突触可塑性,改善学习记忆功能。BDNF 在神经系统的作用是复杂的,已有大量的研究

从 BDNF 的基因和蛋白水平出发来探讨 BDNF 在突触可塑性方面的作用机理,也取得一些进展,但其复杂的作用机制仍未完全阐明。我们相信对于 BDNF 的进一步研究,或许会为神经退行性疾病的治疗开辟新的方向。

参 考 文 献

- [1] Kessels HW, Malinow R. Synaptic AMPA receptor plasticity and behavior. *Neuron*, 2009, 61(3): 340-350.
- [2] Barde YA, Edgar D, Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J*, 1982, 1(5): 549-553.
- [3] Leibrock J, Lottspeich F, Hohn A, et al. Molecular cloning and expression of brain-derived neurotrophic factor. *Nature*, 1989, 341(6238): 149-152.
- [4] Reichardt LF. Neurotrophin-regulated signalling pathways. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2006, 361(1473): 1545-1564.
- [5] Huang EJ, Reichardt LF. Trk receptors: roles in neuronal signal transduction. *Annu Rev Biochem*, 2003, 72: 609-642.
- [6] Park H, Poo MM. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nat Rev Neurosci*, 2013, 14(1): 7-23.
- [7] Luscher C, Isaac JT. The synapse: center stage for many brain diseases. *J Physiol*, 2009, 587(Pt 4): 727-729.
- [8] Cohen-Cory S, Kidane AH, Shirkey NJ, et al. Brain-derived neurotrophic factor and the development of structural neuronal connectivity. *Dev Neurobiol*, 2010, 70(5): 271-288.
- [9] Cohen-Cory S, Fraser SE. Effects of brain-derived neurotrophic factor on optic axon branching and remodelling in vivo. *Nature*, 1995, 378(6553): 192-196.
- [10] Alsina B, Vu T, Cohen-Cory S. Visualizing synapse formation in arborizing optic axons in vivo: dynamics and modulation by BDNF. *Nat Neurosci*, 2001, 4(11): 1093-1101.
- [11] Ji Y, Pang PT, Feng L, et al. Cyclic AMP controls BDNF-induced TrkB phosphorylation and dendritic spine formation in mature hippocampal neurons. *Nat Neurosci*, 2005, 8(2): 164-172.
- [12] Metz-Favre C, Pauli G, Bessot JC, et al. Molecular allergy in practice: an unusual case of LTP allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2011, 43(6): 193-195.
- [13] Yamada K, Mizuno M, Nabeshima T. Role for brain-derived neurotrophic factor in learning and memory. *Life Sci*, 2002, 70(7): 735-744.
- [14] Edelman E, Lessmann V, Brigadski T. Pre- and postsynap-

- tic twists in BDNF secretion and action in synaptic plasticity. *Neuropharmacology*, 2014, 76(Pt C): 610-627.
- [15] Escobar ML, Figueroa-Guzman Y, Gomez-Palacio-Schjetnan A. In vivo insular cortex LTP induced by brain-derived neurotrophic factor. *Brain Res*, 2003, 991(1-2): 274-279.
- [16] Lu B. BDNF and activity-dependent synaptic modulation. *Learn Mem*, 2003, 10(2): 86-98.
- [17] Molinuevo JL. Memantine: the value of combined therapy. *Rev Neurol*, 2011, 52(2): 95-100.
- [18] Carvalho AL, Caldeira MV, Santos SD, et al. Role of the brain-derived neurotrophic factor at glutamatergic synapses. *Br J Pharmacol*, 2008, 153(Suppl 1): S310-S324.
- [19] Narisawa-Saito M, Carnahan J, Araki K, et al. Brain-derived neurotrophic factor regulates the expression of AMPA receptor proteins in neocortical neurons. *Neuroscience*, 1999, 88(4): 1009-1014.
- [20] Woo NH, Teng HK, Siao CJ, et al. Activation of p75^{NTR} by proBDNF facilitates hippocampal long-term depression. *Nat Neurosci*, 2005, 8(8): 1069-1077.
- [21] 范鸣玥, 吕佩源. 氯化锂对突触可塑性的影响. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2014, 41(5): 483-486.
- [22] Takei N, Inamura N, Kawamura M, et al. Brain-derived neurotrophic factor induces mammalian target of rapamycin-dependent local activation of translation machinery and protein synthesis in neuronal dendrites. *J Neurosci*, 2004, 24(44): 9760-9769.
- [23] Messaoudi E, Kanhema T, Soule 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(39): 10445-10455.
- [24] Rao VR, Pintchovski SA, Chin J, et al. AMPA receptors regulate transcription of the plasticity-related immediate-early gene Arc. *Nat Neurosci*, 2006, 9(7): 887-895.
- [25] Yang F, Je HS, Ji Y, et al. Pro-BDNF-induced synaptic depression and retraction at developing neuromuscular synapses. *J Cell Biol*, 2009, 185(4): 727-741.
- [26] Sun Y, Lim Y, Li F, et al. ProBDNF collapses neurite outgrowth of primary neurons by activating RhoA. *PLoS One*, 2012, 7(4): e35883.
- [27] Xu ZQ, Sun Y, Li HY, et al. Endogenous proBDNF is a negative regulator of migration of cerebellar granule cells in neonatal mice. *Eur J Neurosci*, 2011, 33(8): 1376-1384.
- [28] Koshimizu H, Kiyosue K, Hara T, et al. Multiple functions of precursor BDNF to CNS neurons: negative regulation of neurite growth, spine formation and cell survival. *Mol Brain*, 2009, 2: 27.
- [29] Lu B, Nagappan G, Lu Y. BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction. *Handb Exp Pharmacol*, 2014, 220: 223-250.
- [30] Erickson KI, Weinstein AM, Lopez OL. Physical activity, brain plasticity, and Alzheimer's disease. *Arch Med Res*, 2012, 43(8): 615-621.