

• 综述 •

突触后支架蛋白与神经退行性疾病

杨甜^{1,2} 综述 罗鹏¹ 审校

1. 第四军医大学西京医院神经外科 陕西省西安市 710032

2. 第四军医大学学员一旅 陕西省西安市 710032

摘要: 突触后致密物质作为神经元兴奋性突触后膜上的特殊结构,在神经元功能调节中具有重要作用。PSD-95、Shank、Homer 是突触后致密物质中重要的支架蛋白,参与调节神经元信号传导、突触可塑性等过程,与神经系统疾病的发生和发展密切相关。该文就突触后支架蛋白在阿尔兹海默症、帕金森病等神经退行性疾病中的作用及机制进行综述,以此探讨突触后支架蛋白及其相关信号通路作为神经退行性疾病靶点治疗的可能性。

关键词: 突触后致密物质; 支架蛋白; 神经元; 神经退行性疾病

谷氨酸作为最重要的兴奋性递质可激活突触后膜上不同类型的离子型谷氨酸受体和代谢型谷氨酸受体 (metabotropic glutamate receptor, mGluR),通过调节这些受体不同亚基的结构和功能,进而影响包括复杂行为在内的几乎所有大脑功能^[1]。突触后致密物质 (postsynaptic density, PSD) 是由多种突触后膜蛋白质构成的一个特殊突触后结构,包括谷氨酸受体在内的多种突触后受体。在 PSD 中,有一组支架蛋白可以和谷氨酸受体的相关亚基相互作用,在突触后膜形成具有特定功能的分子复合体,在神经信号传递中发挥重要作用。这类复合体中包括突触后膜受体、黏附蛋白、激酶、磷酸酶、小分子 G 蛋白和细胞骨架蛋白等分子,而突触后支架蛋白通过聚集谷氨酸受体的不同亚基,调节谷氨酸受体的转位和信号传递,影响树突结构和功能、及突触可塑性。新近国内外的研究已经表明,突触后支架蛋白与阿尔兹海默症、帕金森病等神经退行性疾病密切相关,因此本文就该领域研究的最新进展进行综述。

1 突触后支架蛋白

1.1 PSD-95 家族

PSD-95 家族包含有 PSD-95、SAP102、PSD-93 和 SAP97,其结构上均具有 N 端 3 个 PDZ 结构域、

C 端 1 个 src-homology-3 (SH3) 结构域和 1 个鸟苷酸激酶结构域^[2],而 PSD-95 比 PSD-93、SAP102 和 SAP97 分别多出 6、8 和 40 个折叠^[3]。在功能上,PSD-95 通过 PDZ 结构域可分别与 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid, NMDA) 受体 (NMDA receptor, NMDAR) 的 NR2 亚基和 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸 (a-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate, AMPA) 受体 (AMPA receptor, AMPAR) 跨膜调节蛋白结合,直接调节离子型谷氨酸受体的功能。此外,PSD-95 和 SAP102 通过 PDZ 结构域与 NMDAR 相连,并将其定位于兴奋性神经元突触后膜^[4]。除了构成突触后膜上的受体相关复合物,PSD-95 还与神经元型一氧化氮合酶 (neuronal nitric oxide synthase, nNOS) 相互作用,形成 NMDAR/PSD-95/nNOS 复合体,发挥促氧化应激作用,从而影响细胞内信号通路。抑制 NMDAR 与 PSD-95 之间的相互作用,可减轻氧化应激引起的细胞损伤^[5]。

1.2 Shank 家族

Shank 蛋白由 Shank1、Shank2 和 Shank3 基因编码而成。虽然 Shank 蛋白不与突触后膜上谷氨酸受体直接相连,但可通过其他支架蛋白将不同的谷氨酸受体联系起来,从而参与突触后信号传导^[6]。

基金项目: 国家自然科学基金青年基金 (81301037)

收稿日期: 2015-10-21; 修回日期: 2015-12-18

作者简介: 杨甜 (1995-), 女, 在读本科生, 本科生物科研课题方向为突触后支架蛋白在神经系统疾病中作用与机制研究。

通讯作者: 罗鹏 (1986-), 男, 博士, 讲师, 主治医师, 本科生导师, 主要从事突触后致密物质与神经系统疾病的相关研究。E-mail: pengluo@fmmu.edu.cn。

Shank 蛋白可通过聚集 NMDAR、AMPA 和 mGluR 复合物形成突触后分子网络平台,使各种突触后膜蛋白、细胞黏附分子、信号转导分子、支架蛋白、肌动蛋白、细胞骨架等物质结合成为整体,进而在兴奋性突触传递过程中发挥重要作用^[7]。研究表明,Shank2 基因敲除小鼠表现出极度活跃、焦虑、刻板行为和社会干预受损,而这些社会干预能力的丧失可通过激活 NMDAR 和 mGluR5 得到改善和恢复^[8]。此外,Shank2 和 Shank3 的异常表达可影响 Shank 相关突触后分子网络平台的正常调控,提示谷氨酸受体构成及功能发生紊乱^[9]。

1.3 Homer 家族

Homer 蛋白家族包括 Homer1、Homer2 和 Homer3 三种亚型,可通过富含脯氨酸的 PPXFR 结构域与 mGluR 等蛋白相连^[10]。其中,Homer1 有两种异构体,分别是 186 个氨基酸构成的 Homer1a 和 366 个氨基酸构成的 Homer1b/c。其中,Homer1b/c 在未受到外界刺激的情况下,可在离体细胞或脑组织中稳定表达,其氨基末端可与 mGluR 相连从而影响其功能调节。Homer1a 则主要作为一种负性调节分子,竞争性结合 Homer1b/c 相关结合蛋白,从而解聚 Homer1b/c 构成的分子复合体。此外,Homer2、Homer3 作为与 Homer1b/c 结构类似的长 Homer 蛋白,也可受到 Homer1a 的影响^[11]。在许多神经系统疾病中存在 Homer1 表达及相关 PSD 分子网络结构变化,而这些改变是引起神经元树突棘密度和形态变化的基础,对突触可塑性和神经功能有重要影响^[12]。

2 突触后支架蛋白与神经退行性疾病

神经退行性疾病是一类多发于中老年人的慢性进行性神经系统疾病,以神经元的退变和消失为主要病理基础。神经退行性疾病的发病机制复杂,尚未阐明。近年来研究发现,突触后支架蛋白作为神经元兴奋性突触后膜上重要组成成份和调节分子,参与神经退行性疾病的发生和发展。

2.1 阿尔茨海默病

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种常见的神经退行性疾病,临床表现以记忆衰退、认知及语言障碍为主。研究表明,AD 伴随有 PSD 破坏造成的突触大量丢失,因此 PSD 的破坏可能是早期 AD 突触功能紊乱和神经功能损害发生的重要原因之一^[13]。一方面,可溶性 β 淀粉样蛋白通过多种信号通路,可快速降低 PSD 主要成分在

突触部位的表达,调节突触后 mGluR1 等受体的可用性。另一方面,可溶性 β 淀粉样蛋白可参与 PSD-95 降解,并影响 Homer1b 和 Shank1 两种支架蛋白的表达。 β 淀粉样蛋白可在数小时内使突触后 Homer1b 和 Shank1 水平下降,并在不依赖蛋白酶体的条件下,促使 Homer1b 和 Shank1 相关复合体解聚^[14]。AD 患者脑组织中 Shank 水平发生明显改变。富含脯氨酸的突触相关蛋白 ProSAP/Shank 是 PSD 中核心构架蛋白复合体,对突触可塑性有重要影响,因此 ProSAP/Shank 的缺失被认为是 AD 发生的基础之一^[7]。另外,Shank 蛋白直接与胰岛素受体底物 p53 相关联,胰岛素可改变 Shank 相关突触后分子网络平台中的蛋白平衡状态,具有改善 AD 引起的突触功能损害^[15]。与 AD 发病紧密相关的 β 淀粉样蛋白由淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)经裂解产生,APP 高浓度聚集并纤维化可产生神经毒性,是 AD 发生和发展的重要机制^[16]。Homer 与 APP 相互作用,可抑制 APP 向淀粉样蛋白转化,而增加细胞外 Ca^{2+} 内流和细胞内 Ca^{2+} 释放均可抑制 APP/Homer3 之间的相互作用^[17]。由此可见, Ca^{2+} 异常调节影响 APP/Homer3 之间相互作用是 AD 重要的发病机理之一,而调节 APP/Homer3 相互作用可作为干预 APP 功能、治疗 AD 的新靶点。

2.2 亨廷顿病

亨廷顿病(Huntington's disease, HD)是一种以影响运动功能为主的迟发型神经退行性疾病,与亨廷顿蛋白(Huntingtin, HTT)基因突变有关,属于常染色体显性遗传疾病。HD 患者不同脑区突触后支架蛋白水平有不同改变,纹状体中 PSD-95 和 GluA2 水平下降,而海马区 PSD-95 和 GluN1 水平上升,导致 HD 患者海马区亚细胞结构发生特异性改变^[18]。亨廷顿病和皮质纹状体突触功能早期改变有关,阻止这种变化可能延缓临床病程进展或预防神经退行性病变。研究发现,HTT 不但影响纹状体棘状投射神经元(striatal spiny projection neurons, SPNs)中 PSD-95 的分布,同时还对 PSD-95 的聚集具有双向调控作用;HTT 在 SPNs 中过表达可导致 SPNs 突触后 PSD-95 聚集增加;与此相反,敲除 HTT 基因会导致 SPNs 中 PSD-95 聚集减少^[19]。另有研究表明,NMDAR 的 GluN2B 亚基与 PSD-95 结合,对 NMDA 诱导 HD 模型所产生的神经元兴奋性毒性损伤具有调节作用。HD 转基因小鼠(YAC128)

p38 通路活性改变会增强突变 HTT 对 GluN2B/PSD-95 通路的激活,从而增加 NMDAR 依赖性神经元兴奋性毒性损伤^[20]。

2.3 帕金森病

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种老年人多发的神经退行性疾病,发病原因与中脑黑质多巴胺能神经元变性死亡,继而引起纹状体多巴胺含量明显减少有关。Homer1 蛋白作为 PSD 中一种重要的支架蛋白,已被证实在中枢神经系统 Ca^{2+} 信号调节中发挥重要作用。研究表明,抑制 Homer1 表达对 PD 模型导致的神经损伤具有保护作用,其机制与抑制细胞内钙超载而使细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成减少有关,并且这一保护作用可能部分依赖于 Homer1 对细胞膜和内质网膜上钙通道功能的调控^[21]。在 1-甲基-4-苯基-吡啶离子(1-methyl-4-phenyl-pyridinium ion, MPP⁺)诱导 PD 细胞损伤模型中,下调 Homer1 的表达可明显增加神经元对多巴胺的再摄取,并且减缓受损细胞的凋亡和坏死^[21]。此外,用抑制剂阻断 PSD-95 和 nNOS 之间的联系,可明显减少 MPP⁺引起的小鼠皮质神经元损伤和细胞凋亡,提示以 PSD-95/nNOS 相互作用为靶点可以产生针对 PD 的神经保护的作用,为 PD 的治疗提供新的治疗靶点^[22]。

3 结语

突触后支架蛋白通过影响突触结构及功能、调节突触可塑性和干预突触后信号通路转导,与神经退行性疾病有着密切的联系。以 APP/Homer3、PSD-95/nNOS、ProSAP/Shank 等突触后支架蛋白复合物与其他 PSD 相关分子相互作用为靶点,可能为治疗神经退行性疾病提供新思路。

参 考 文 献

- [1] Choudhury PR, Lahiri S, Rajamma U. Glutamate mediated signaling in the pathophysiology of autism spectrum disorders. *Pharmacol Biochem Behav*, 2012, 100(4): 841-849.
- [2] Xu W. PSD-95-like membrane associated guanylate kinases (PSD-MAGUKs) and synaptic plasticity. *Curr Opin Neurobiol*, 2011, 21(2): 306-312.
- [3] Nagura H, Ishikawa Y, Kobayashi K, et al. Impaired synaptic clustering of postsynaptic density proteins and altered signal transmission in hippocampal neurons, and disrupted learning behavior in PDZ1 and PDZ2 ligand binding-deficient PSD-95 knockin mice. *Mol Brain*, 2012, 5: 43.
- [4] Xu B, Xu ZF, Deng Y, et al. Protective effects of MK-801 on methylmercury-induced neuronal injury in rat cerebral cortex: involvement of oxidative stress and glutamate metabolism dysfunction. *Toxicology*, 2012, 300(3): 112-120.
- [5] Zhou L, Li F, Xu HB, et al. Treatment of cerebral ischemia by disrupting ischemia-induced interaction of nNOS with PSD-95. *Nat Med*, 2010, 16(12): 1439-1443.
- [6] Sheng M, Kim E. The Shank family of scaffold proteins. *J Cell Sci*, 2000, 113(Pt 11): 1851-1856.
- [7] Grabrucker AM, Schmeisser MJ, Schoen M, et al. Postsynaptic ProSAP/Shank scaffolds in the cross-hair of synaptopathies. *Trends Cell Biol*, 2011, 21(10): 594-603.
- [8] Schmeisser MJ, Ey E, Wegener S, et al. Autistic-like behaviours and hyperactivity in mice lacking ProSAP1/Shank2. *Nature*, 2012, 486(7402): 256-260.
- [9] Iasevoli F, Tomasetti C, de Bartolomeis A. Scaffolding proteins of the post-synaptic density contribute to synaptic plasticity by regulating receptor localization and distribution: relevance for neuropsychiatric diseases. *Neurochem Res*, 2013, 38(1): 1-22.
- [10] Brakeman PR, Lanahan AA, O'Brien R, et al. Homer: a protein that selectively binds metabotropic glutamate receptors. *Nature*, 1997, 386(6622): 284-288.
- [11] Shiraishi-Yamaguchi Y, Furuichi T. The Homer family proteins. *Genome Biol*, 2007, 8(2): 206.
- [12] Luo P, Li X, Fei Z, Poon W. Scaffold protein Homer 1: implications for neurological diseases. *Neurochem Int*, 2012, 61(5): 731-738.
- [13] 刘倩倩,石胜良,高怀清,等.钙调神经磷酸酶对阿尔茨海默病大鼠模型海马区 PSD-95 及 Homer、Shank 基因各亚型表达的影响. *中风与神经疾病杂志*, 2014, 31(11): 982-985.
- [14] Roselli F, Hutzler P, Wegerich Y, et al. Disassembly of shank and homer synaptic clusters is driven by soluble beta-amyloid (1-40) through divergent NMDAR-dependent signalling pathways. *PLoS One*, 2009, 4(6): e6011.
- [15] Chow F, Gong Y, Lippa CF. The Potential Role of Insulin on the Shank-Postsynaptic Platform in Neurodegenerative Diseases Involving Cognition. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 2014. (Epub ahead of print)
- [16] Kyratzi E, Liakos A, Papadogiannaki G, et al. Structural and regulatory elements of the interaction between amyloid- β protein precursor and Homer3. *J Alzheimers Dis*, 2015, 45(1): 147-157.
- [17] Kyratzi E, Efthimiopoulos S. Calcium regulates the interaction of amyloid precursor protein with Homer3 protein. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(9): 2053-2063.
- [18] Fourie C, Kim E, Waldvogel H, et al. Differential Changes in Postsynaptic Density Proteins in Postmortem Huntington's Disease and Parkinson's Disease Human Brains. *J Neurode-*

- gener Dis, 2014, 2014: 938530.
- [19] Parsons MP, Kang R, Buren C, et al. Bidirectional control of postsynaptic density-95 (PSD-95) clustering by Huntingtin. J Biol Chem, 2014, 289(6): 3518-3528.
- [20] Fan J, Gladding CM, Wang L, et al. P38 MAPK is involved in enhanced NMDA receptor-dependent excitotoxicity in YAC transgenic mouse model of Huntington disease. Neurobiol Dis, 2012, 45(3): 999-1009.
- [21] Chen T, Yang YF, Luo P, et al. Homer1 knockdown protects dopamine neurons through regulating calcium homeostasis in an in vitro model of Parkinson's disease. Cell Signal, 2013, 25(12): 2863-2870.
- [22] Hu W, Guan LS, Dang XB, et al. Small-molecule inhibitors at the PSD-95/nNOS interface attenuate MPP+ - induced neuronal injury through Sirt3 mediated inhibition of mitochondrial dysfunction. Neurochem Int, 2014, 79: 57-64.

磁共振功能成像技术在帕金森病诊断及鉴别诊断中应用进展

赵然 综述 卢宏 审校

郑州大学第一附属医院神经内科 河南省郑州市 450052

摘要: 帕金森病(PD)的早期诊断一直是困扰神经内科医生,尤其是PD研究者的难题。多年来,国内外学者一直致力于寻找PD早期诊断的标志物。近年来,随着磁共振技术,特别是磁共振功能成像技术的广泛应用及不断发展,为我们研究PD脑内形态变化、生化改变及协助临床诊断提供了有效的工具。目前,国内外学者运用各种磁共振功能成像技术对PD进行了一系列研究,取得了一定的成果,该文就磁共振功能成像技术在PD诊断及鉴别诊断中应用进展作一综述。

关键词: 帕金森病; 磁共振功能成像技术; 诊断; 鉴别诊断

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见于中老年人的神经系统变性疾病,临床上以黑质多巴胺能神经元大量变性丢失所导致的静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势平衡障碍等锥体外系症状为主要特征。PD发展缓慢,对多巴胺制剂反应良好,若能得到早期诊断和治疗,多数患者在发病数年内仍能维持较好的生活质量,早期诊断对改善患者的生活质量有重大意义。随着人口老龄化的加剧,我国PD患者不断增多,且在临床工作中需与多种疾病相鉴别,如何进行早期诊断,并适时对其干预治疗一直是临床工作的难点。

PD的诊断主要依靠病史、症状、体征及对左旋多巴良好的药物反应,缺乏特异性的影像学表现。近年来,随着磁共振技术,特别是功能成像技术的发展,为PD的诊断及鉴别诊断提供了新的线索。目前用于PD研究的磁共振功能成像技术包括磁敏感加权成像(susceptibility-weighted imaging, SWI)、扩

散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)、扩散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)、磁共振波谱分析(magnetic resonance spectroscopy, MRS)及血氧水平依赖功能磁共振成像(blood oxygen level dependent functional magnetic resonance imaging, BOLD-fMRI)等。这些技术的应用为我们提供了微观结构、功能及代谢方面的信息,可在一定程度上进行量化分析,弥补了传统成像的不足。

1 各种磁共振功能成像技术在PD诊断及鉴别诊断中应用进展

1.1 常规磁共振成像在PD诊断及鉴别诊断中应用进展

PD患者在常规MRI上无特征性改变,临床上主要用于与其它疾病的鉴别诊断,如排除有明显病变引起的继发性帕金森综合征。此外,帕金森叠加综合征,如多系统萎缩(multiple system atrophy, MSA)患者发展至一定阶段在常规MRI上可见脑干

收稿日期: 2015-10-27; 修回日期: 2016-01-22

作者简介: 赵然(1989-),女,硕士,主要从事帕金森病研究。

通讯作者: 卢宏(1965-),女,汉族,教授,博士,主要从事脑血管病、帕金森病及神经免疫疾病研究。E-mail: luhong81@yeah.net。