

· 综述 ·

神经变性疾病的朊蛋白样作用机制研究进展

邱雨 综述 吴云成 审校

上海交通大学附属第一人民医院神经内科, 上海市 200080

摘 要:神经变性疾病是一类病因未明、起病隐匿,慢性进行性发展的神经系统疾病,其病理学改变包括异常折叠蛋白沉积、神经元变性及脱髓鞘改变。越来越多文献报道,这类异常折叠蛋白与朊蛋白在分子结构与生物学行为上具有相似性,朊蛋白可能是影响神经变性疾病发生和发展的原因。本文就神经变性疾病的朊蛋白样作用机制作出探讨。

关键词:神经变性疾病;阿尔茨海默病;帕金森病;异常折叠蛋白;朊蛋白

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2016.06.016

神经变性疾病(neurodegenerative disease)是一类病因未明、起病隐匿,慢性进行性发展的神经系统疾病,其不受内、外科医疗措施的影响,并具有家族发病现象。这类疾病可选择性侵犯某一解剖或生理相关部位的神经元,也可同时或先后选择性损伤多个系统的神经元,引起中枢或周围神经系统的神经元变性和继发性脱髓鞘变化^[1]。神经变性疾病的发病机制未明,假说众多,包括氧化应激、线粒体功能障碍、兴奋性毒素作用、免疫炎症、钙离子失衡和细胞凋亡等。

最近,越来越多的学者认为,朊蛋白可能是影响神经系统变性疾病发生和发展的重要因素。病理性蛋白质的聚集产物使得蛋白质失去原有功能,或对神经系统产生毒性,造成神经系统变性和功能障碍^[2]。大量研究结果表明,帕金森病及帕金森叠加综合征、阿尔茨海默病、多系统萎缩、亨廷顿舞蹈病等神经变性疾病的发生与发展均与朊蛋白样作用密切相关。

1 朊蛋白病

朊蛋白是一种高度保守,在神经系统内表达较高的蛋白质。人类朊蛋白(prion protein, PrP)由位于20号染色体短臂的朊蛋白基因(PRNP)编码,且具有两种异构体:一种是存在于正常细胞的正常朊蛋白(PrP^C),其为 α -螺旋结构的水溶性蛋白质,

能被蛋白酶水解;另一种是病理性朊蛋白(PrP^{Sc}),为 β -片层结构的蛋白质,不溶于水,亦不能被蛋白酶水解^[3]。正常朊蛋白具有重要而复杂的生理功能。首先,朊蛋白与神经系统正常结构与功能的维持相关。有文献报道,敲除了朊蛋白基因核心区段的小鼠在低龄期便发生了神经变性^[4, 5],且敲除朊蛋白基因的不同区段会对神经系统产生不同的影响^[6]。其次,朊蛋白与长期记忆的维持有关。有研究者发现,哺乳动物大脑内的功能性朊蛋白CPEB3可通过肌动蛋白/CPEB3反馈,实现突触的可塑性,以维持长期记忆^[7]。除此之外,朊蛋白在神经系统中还有调节细胞膜内外氧化压力以及离子平衡的作用^[8]。功能性朊蛋白的作用尚待明确,异常结构的朊蛋白则可导致朊蛋白病,如羊瘙痒病、克雅病(CJD)、库鲁病等。病理性朊蛋白对理化因素具有较强的抵抗力,以自身为模板复制,并可通过食用病变组织的方式在人和动物间传播^[9]。

许多神经变性疾病的标志蛋白被证明与朊蛋白具有相似特征:错误折叠并成团聚集,组成小到寡聚体、大到大分子的淀粉样物质^[10]。鉴于这些蛋白质在播种、聚集和转移模式上的相似性,有学者建议,应将“朊蛋白”在传统定义的基础上进行扩充,由“蛋白质感染颗粒”更改为“蛋白质核粒

基金项目:国家自然科学基金(81371410; 81671251);上海交通大学医工交叉基金项目资助(YG2014MS31)

收稿日期:2016-09-06; **修回日期:**2016-11-13

作者简介:邱雨(1994-),女,主要从事神经变性疾病方面的研究。

通讯作者:吴云成(1972-),男,主任医师,教授,博士生导师,主要从事脑血管病、神经变性和运动障碍疾病的临床和基础研究。E-mail: yunchw@medmail.com.cn。

子”,以强调其分子行为,并减少大众对非传染性变性疾病不必要的恐惧^[11]。朊蛋白“从蛋白质到蛋白质”的复制过程,是中心法则到目前为止的唯一例外^[9]。因此,不论在生物学领域还是医学领域,朊蛋白都是一种特殊的存在。

2 朊蛋白与神经变性疾病

2.1 朊蛋白与阿尔茨海默病

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是最常见的神经变性疾病,其病理特征为神经元内部的神经纤维缠结和细胞外的淀粉样斑块。神经纤维缠结是由一种微管结合蛋白 (tau 蛋白) 因过磷酸化从微管上脱离,并自聚集为纤维状蛋白所致。此聚集容易造成神经元细胞骨架崩解,进而引发神经炎症。同时,聚集的纤维在细胞内堆积会造成神经信号通路的敏感性降低。淀粉样斑块则是由 β -淀粉样蛋白 (Amyloid- β , A β) 在大脑的海马区及皮质发生沉积和聚集形成的。A β 是一段长度为 40 多个氨基酸的多肽,由其前体——淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 水解得到。

研究显示,A β 与朊蛋白有许多共同之处。首先,A β 能以自身为模板进行复制^[12],改变多肽聚集的状态能组合成不同的 A β ^[13]。其次, β -淀粉样病变可以被外源性蛋白诱导。向转基因小鼠脑内注射含有聚合态 A β 的外源性脑组织,可诱导出小鼠的 β -淀粉样变性^[14]。另外,现已证实 A β 在一定条件下可实现人际间传播。有学者对使用外源垂体生长激素而患上医源性 CJD 的病人脑组织活检,意外发现灰质与脑血管壁有 A β 沉积,表明他们同时患有阿尔茨海默病和脑淀粉样血管病,而这些病人本身不具有病理性突变、APOE ϵ 4 或其他高危基因,说明是外源性的 A β 造成了脑组织的淀粉样变性^[15]。除此之外,研究者发现阿尔茨海默病和朊蛋白病具有共同调节机制,即可通过 TACE 介导的蛋白水解来干扰二者的进程。3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 (PDK1) 被细胞朊蛋白激活,调节膜相关的 TACE 水平,进而影响阿尔茨海默病和朊蛋白病的进展^[16]。

2.2 朊蛋白与帕金森病及帕金森叠加综合征

帕金森病 (Parkinson's disease, PD)、多系统萎缩 (multiple system atrophy, MSA) 和路易体痴呆均属于 α -共核蛋白病,它们的病理特征是 α -突触核蛋白 (α -synuclein, ASN) 沉积在神经组织内,形成路易小体,ASN 即为 α -共核蛋白病的分子标志物。

与 A β 相似,ASN 与朊蛋白也具有许多共同点:ASN 与朊蛋白在生理状态下都主要以无结构或 α -螺旋结构的形式存在,但在表达量较高或发生突变时可转变为富含 β -片层的构象,发生错误折叠而造成蛋白质的异常聚集,最终导致神经元变性;错误折叠的蛋白质能作为模板继续引发更多正常构象的蛋白质聚集;错误折叠的蛋白质均能被神经元摄取并可在细胞之间转移,促使受体细胞中的 ASN 发生聚集。有报道指出,有接受胚胎多巴胺能神经元植入治疗的 PD 患者在治疗十余年后,发现植入的神经元内有 ASN 阳性的路易小体,这表明错误折叠的蛋白质被植入的细胞摄取并发生了聚集^[17]。Braak 等^[18]对不同病程 PD 患者的研究发现,在 PD 的不同病程阶段,ASN 按照特定的顺序在神经系统内播散,虽不排除个体差异,但同样支持了神经变性疾病朊蛋白样作用机制的观点。另有实验从进行性核上麻痹患者的大脑匀浆中提取 ASN,发现其具有转移功能,且与 MSA 对照组的转移时间具有统计学差异。已证明该蛋白与 PD 的 ASN 不同源,同时在匀浆中发现了 tau 蛋白纤维^[19]。这种蛋白与上述其他变性疾病的标志蛋白生物学行为特点一致。

而共核蛋白不同的聚集形态将导致不同的疾病。有研究者分离出 ASN 的几种不同形态的聚合纤维^[20],Peelaerts^[21]带领的研究小组将这些纤维分别注入大鼠血液和脑组织内,发现“圆筒状”纤维可诱导 PD,而“带状”纤维则致使大鼠患上 MSA。

2.3 朊蛋白与其他神经变性疾病

除上述几种神经变性疾病外,科学家在亨廷顿舞蹈病等疾病中也发现了朊蛋白样的作用机制。Tan^[22]和他的同事证明,BACHD 转基因大鼠与亨廷顿舞蹈病患者的脑脊液和合成的多聚谷氨酰胺低聚体可以使突变的亨廷顿蛋白在细胞模型及细胞裂解物中聚集,提示蛋白的播散需要突变的亨廷顿蛋白作为模板,可能具有潜在的朊蛋白样作用机制。

在肌萎缩侧索硬化 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 中也有相应的报道。有证据表明,在 ALS 中起重要作用的 SOD1 和 TDP-43 具有朊蛋白样折叠及复制行为^[23]。TDP-43 包含 A315T 突变位点的 C 端片段与朊蛋白具有序列相似性,科学家对该片段进行结构预测,发现其有形成 β -sheet 的趋势。吴瑛课题组于 2010 年报道了 TDP-43 蛋白病果蝇模型方面的研究工作,证明了在果蝇的不同种类神

经元中过表达人源 TDP-43 蛋白,能引起类似神经退行性疾病的表现^[24, 25]。

3 在诊断和治疗上的应用

随着神经变性疾病机制的逐步阐明,更加有效的诊疗手段也应运而生。Braak 等人提出的“ASN 可通过迷走神经从消化道转移到脑组织”假说已被动物实验证实,且证明该进程与微管运输相关^[26]。同样地,ASN 亦可经迷走神经系统,以朊蛋白样作用从中枢转移到外周,沉积在消化道^[27, 28]。因此,消化道的 ASN 检测有望成为帕金森病的早期诊断手段。在基因层面上,阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化等疾病存在 TDP-43 突变的可能,因而 TDP-43 相关基因检测是这类疾病早期诊断的潜在方法^[29]。治疗手段上,免疫疗法是最近的热点,大量研究表明,免疫疗法是一种很有前途的治疗方法,如接种抗 A β 、ASN 或 tau 蛋白的疫苗等。这类疗法可延缓毒性蛋白质的聚集和朊病毒样传播的进展^[30]。

4 展望

神经变性疾病相关病理性蛋白与朊蛋白在结构特征与生物学行为上的相似点提示,二者之间可能存在紧密联系。许多学者认为,神经变性疾病包涵体中的蛋白质不能被称为严格意义上的“朊蛋白”,因为它们没有普遍的传染性^[31]。但也有不同的观点,正如 Walker^[11]和他的同事所推崇的一样,“朊蛋白”不应只限于传染性的蛋白颗粒。

越来越多学者认为,所有造成神经系统变性疾病的蛋白质可能都是朊蛋白^[32]。这种在生物界归属难定的蛋白质或将成为影响人类健康的重要角色。也许在未来,“朊蛋白”的定义会被更改。对于临床工作而言,研究者可以根据朊蛋白的特点,对易感人群予以预防性干预,或对干扰病理性蛋白作用的特定环节,去延缓甚至阻止病情的发展。我们需要更多研究来进一步阐明神经系统变性疾病的发病机制,为这类“不治之症”寻找到治愈方法,变“变性”为“可逆”,给患者更多生存的希望。

参 考 文 献

- [1] 维克托(美),罗普尔(美),郭斌,等主译. 亚当斯-维克托神经病学. 第 7 版. 北京:人民卫生出版社, 2002, 1112-1115.
- [2] Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, et al. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2011, 1(1): a6189.
- [3] Colby DW, Prusiner SB. Prions. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2011, 3(1): a6833.
- [4] Li A, Christensen HM, Stewart LR, et al. Neonatal lethality in transgenic mice expressing prion protein with a deletion of residues 105-125. *EMBO J*, 2007, 26(2): 548-558.
- [5] Baumann F, Tolnay M, Brabeck C, et al. Lethal recessive myelin toxicity of prion protein lacking its central domain. *EMBO J*, 2007, 26(2): 538-547.
- [6] Lauren J, Gimbel DA, Nygaard HB, et al. Cellular prion protein mediates impairment of synaptic plasticity by amyloid-beta oligomers. *Nature*, 2009, 457(7233): 1128-1132.
- [7] Stephan JS, Fioriti L, Lamba N, et al. The CPEB3 Protein Is a Functional Prion that Interacts with the Actin Cytoskeleton. *Cell Rep*, 2015, 11(11): 1772-1785.
- [8] Zomosa-Signoret V, Arnaud JD, Fontes P, et al. Physiological role of the cellular prion protein. *Vet Res*, 2008, 39(4): 9.
- [9] Hunter N. Prion diseases and the central dogma of molecular biology. *Trends Microbiol*, 1999, 7(7): 265-266.
- [10] Jucker M, Walker LC. Self-propagation of pathogenic protein aggregates in neurodegenerative diseases. *Nature*, 2013, 501(7465): 45-51.
- [11] Walker LC, Jucker M. Neurodegenerative diseases: expanding the prion concept. *Annu Rev Neurosci*, 2015, 38: 87-103.
- [12] Fritsch SK, Cintron A, Ye L, et al. Abeta seeds resist inactivation by formaldehyde. *Acta Neuropathol*, 2014, 128(4): 477-484.
- [13] Stohr J, Condello C, Watts JC, et al. Distinct synthetic Abeta prion strains producing different amyloid deposits in bigenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(28): 10329-10334.
- [14] Mulaj M, Foley J, Muschol M. Amyloid oligomers and protofibrils, but not filaments, self-replicate from native lysozyme. *J Am Chem Soc*, 2014, 136(25): 8947-8956.
- [15] Jaunmuktane Z, Mead S, Ellis M, et al. Evidence for human transmission of amyloid-beta pathology and cerebral amyloid angiopathy. *Nature*, 2015, 525(7568): 247-250.
- [16] Pietri M, Dakowski C, Hannaoui S, et al. PDK1 decreases TACE-mediated alpha-secretase activity and promotes disease progression in prion and Alzheimer's diseases. *Nat Med*, 2013, 19(9): 1124-1131.
- [17] Kordower JH, Chu Y, Hauser RA, et al. Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. *Nat Med*, 2008, 14(5): 504-506.
- [18] Braak H, Del TK, Rub U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 2003, 24(2): 197-211.

- [19] Woerman AL, Stohr J, Aoyagi A, et al. Propagation of prions causing synucleinopathies in cultured cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(35): E4949-E4958.
- [20] Rey NL, Petit GH, Bousset L, et al. Transfer of human alpha-synuclein from the olfactory bulb to interconnected brain regions in mice. *Acta Neuropathol*, 2013, 126(4): 555-573.
- [21] Peelaerts W, Bousset L, Van der Perren A, et al. alpha-Synuclein strains cause distinct synucleinopathies after local and systemic administration. *Nature*, 2015, 522(7556): 340-344.
- [22] Tan Z, Dai W, van Erp TG, et al. Huntington's disease cerebrospinal fluid seeds aggregation of mutant huntingtin. *Mol Psychiatry*, 2015, 20(11): 1286-1293.
- [23] Polymenidou M, Cleveland DW. The seeds of neurodegeneration: prion-like spreading in ALS. *Cell*, 2011, 147(3): 498-508.
- [24] Guo W, Chen Y, Zhou X, et al. An ALS-associated mutation affecting TDP-43 enhances protein aggregation, fibril formation and neurotoxicity. *Nat Struct Mol Biol*, 2011, 18(7): 822-830.
- [25] Li Y, Ray P, Rao EJ, et al. A Drosophila model for TDP-43 proteinopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(7): 3169-3174.
- [26] Holmqvist S, Chutna O, Bousset L, et al. Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats. *Acta Neuropathol*, 2014, 128(6): 805-820.
- [27] Lebouvier T, Chaumette T, Damier P, et al. Pathological lesions in colonic biopsies during Parkinson's disease. *Gut*, 2008, 57(12): 1741-1743.
- [28] Ruffmann C, Parkkinen L. Gut Feelings About alpha-Synuclein in Gastrointestinal Biopsies: Biomarker in the Making? *Mov Disord*, 2016, 31(2): 193-202.
- [29] Josephs KA, Murray ME, Whitwell JL, et al. Updated TDP-43 in Alzheimer's disease staging scheme. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(4): 571-585.
- [30] Valera E, Spencer B, Masliah E. Immunotherapeutic Approaches Targeting Amyloid-beta, alpha-Synuclein, and Tau for the Treatment of Neurodegenerative Disorders. *Neurotherapeutics*, 2016, 13(1): 179-189.
- [31] Goedert M. NEURODEGENERATION. Alzheimer's and Parkinson's diseases: The prion concept in relation to assembled Abeta, tau, and alpha-synuclein. *Science*, 2015, 349(6248): 1255555.
- [32] Prusiner SB. Cell biology. A unifying role for prions in neurodegenerative diseases. *Science*, 2012, 336(6088): 1511-1513.