



·综述·

α/β 水解酶结构域-6在中枢神经系统中的研究进展

张昊阜子, 廖丹, 罗鹏, 蒋晓帆

中国人民解放军空军军医大学第一附属医院 神经外科, 陕西 西安 710032

摘要: α/β 水解酶结构域-6 (ABHD6) 是近些年来被发现的一种具有丝氨酸水解酶活性的分子, 在中枢神经系统中发挥重要调控作用。作为突触后内源性大麻素的主要水解酶, ABHD6 参与调节神经元内源性大麻素系统 (ECS); 此外, ABHD6 还是 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体 (AMPA) 复合体的重要组成部分, 可抑制 AMPAR 向突触后膜转位和 AMPAR 的兴奋性。随着不断深入的研究, ABHD6 在神经炎症通路和自身免疫调节中发挥着潜在的调控效应, 有望成为干预神经系统疾病的新型靶点。该文从 ABHD6 的分子结构与表达、中枢神经系统中的作用机制等方面, 对其在神经系统疾病治疗中的最新研究进展进行综述。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(5): 485-489.]

关键词: 神经系统疾病; α/β 水解酶结构域-6; 内源性大麻素系统; α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体

中图分类号: R714. 143

DOI: 10. 16636/j. cnki. jinn. 1673-2642. 2021. 05. 016

Research advances in α/β -hydrolase domain-containing 6 in the central nervous system

ZHANG Hao-Fu-Zi, LIAO Dan, LUO Peng, JIANG Xiao-Fan

Department of Neurosurgery, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China

Corresponding author: JIANG Xiao-Fan, Prof. Dr. Chief Physician, Major in neurosurgery research, Email: jiangxf@fmmu.edu.cn.

Abstract: Recent studies have found that α/β -hydrolase domain-containing 6 (ABHD6) is a molecule that has the activity of serine hydrolase and plays an important regulatory role in the central nervous system. As the main hydrolase of postsynaptic endocannabinoid, ABHD6 is involved in the regulation of the neuronal endocannabinoid system; in addition, ABHD6 is an important part of the α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor (AMPA) complex and can inhibit the translocation of AMPAR to postsynaptic membrane and the excitability of AMPAR. In-depth studies show that ABHD6 plays a potential regulatory role in the neuroinflammation pathway and autoimmunity and is expected to become a new target for the intervention of nervous system diseases. This article reviews the latest research advances in the role of ABHD6 in the treatment of nervous system diseases from the aspects of its molecular structure, expression, and mechanism of action in the central nervous system. [Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2021, 48(5): 485-489.]

Keywords: nervous system disease; α/β -Hydrolase domain-containing 6; endocannabinoid system; α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor

内源性大麻素系统 (endocannabinoid system, ECS) 是一种脂类信号传导系统, 包含内源性大麻素、大麻素受体以及内源性大麻素酶类, 在中枢神经系统功能调节中发挥重要作用。 α/β 水解酶结构域-6 (α/β -hydrolase domain-

containing 6, ABHD6) 是一种具有丝氨酸水解酶活性的膜蛋白分子, 主要表达在富含免疫细胞的组织和中枢神经系统, 其水解底物主要为内源性大麻素 2-花生四烯酸甘油 (2-arachidonoylglycerol, 2-AG) 等单酰甘油 (monoacylg-

收稿日期: 2021-06-02; 修回日期: 2021-09-16

作者简介: 张昊阜子 (1996—), 男, 在读硕士研究生, 课题研究方向为 ABHD6 调控星形胶质细胞转化在脑缺血后胶质瘢痕修复中的作用机制研究, Email: zhanghaofuzi@stu.xjtu.edu.cn

通信作者: 蒋晓帆 (1965—), 男, 博士, 教授、主任医师, 主要从事神经外科学研究, Email: jiangxf@fmmu.edu.cn

lycerols, MAG),水解产物中的花生四烯酸是合成前列腺素及其他炎症介质的前体。最新的研究证实,ABHD6在突触功能调控中发挥重要作用,其抑制剂已应用于镇痛、抗焦虑、抗炎等领域,并在中枢神经系统炎性和退行性疾病的治疗中越来越发挥出重要的作用^[1]。因此,本文就ABHD6在中枢神经系统中的研究进展进行综述。

1 ABHD6基因与蛋白

ABHD6基因位于3号染色体p14.3,由10个外显子组成,其开放阅读框编码的蛋白包含337个氨基酸^[2]。ABHD6的一级结构在不同物种间具有良好的保守性。从氨基酸序列上看,ABHD6是一种II型整合膜蛋白,属于“丝氨酸水解酶”家族^[3]。ABHD6蛋白空间结构由八链平行的 α 螺旋和 β 片层组成,其中第2个 β 片层为反向平行(图1),ABHD6蛋白的水解酶活性源于其细胞膜胞质侧的催化三联体Ser148-Asp278-His306^[4],现已证明Ser148突变会降低其水解酶活性^[5]。

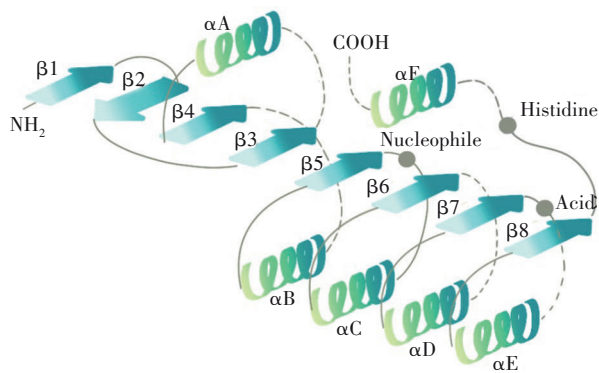


图1 α/β 水解酶折叠结构

2 ABHD6在中枢神经系统的表达分布

ABHD6广泛表达于全身多个系统,其中在中枢神经系统、脾脏和小肠中高表达,同时在肝脏、肾脏和卵巢中也普遍存在^[6]。在中枢神经系统中,ABHD6已被确定为是人脑中高表达的内源性大麻素信号系统的关键调控点^[7-8]。研究表明,ABHD6在中枢神经系统的分布在不同发育阶段存在差异。小鼠大脑单细胞测序结果显示,ABHD6在幼年小鼠脑组织中主要分布在祖细胞和星形胶质细胞中,而在成年小鼠脑组织中主要表达在特定类型的神经元(如GABA能)和星形胶质细胞中^[7,9]。并且ABHD6的表达受雌激素等激素的调节,提示其表达存在性别差异。

此外,ABHD6酶活性测定结果显示,其在额叶皮质、海马、纹状体和小脑的酶活性最高^[10]。尽管单酰甘油酯酶(monoacylglycerol lipase, MAGL)是大脑中与2-AG降解相关的主要酶,但ABHD6的作用独立于MAGL,控制完整神经元中2-AG的积累^[9,11]。在亚细胞层面,ABHD6主要表达在谷氨酸能神经元树突胞浆内,并与突触后蛋白微

管相关蛋白2(microtubule-associated protein 2, MAP2)共定位,提示其在突触后神经功能调节中具有重要作用^[9]。

3 ABHD6参与中枢神经系统功能调节的作用机制

3.1 ABHD6与ECS

ABHD6作为2-AG的重要水解酶,直接参与ECS的调节过程。ABHD6调控ECS可影响神经元突触可塑性,在癫痫、颅脑损伤等中枢神经系统损伤性疾病中发挥作用^[1]。

Muccioli等研究发现,小鼠小胶质细胞BV-2不表达MAGL,但能有效水解2-AG^[12],第一次证明了除脂肪酰胺水解酶(fatty acid amide hydrolase, FAAH)和MAGL外,还存在另一种酶水解2-AG。进一步的研究发现,ABHD6在BV-2中发挥2-AG水解酶作用,是一种新型2-AG水解酶^[9]。除小胶质细胞外,ABHD6还可表达在神经元、星形胶质细胞中,抑制其表达或活性可增强2-AG对大麻素受体1(cannabinoid receptor 1, CB1)和大麻素受体2(cannabinoid receptor 2, CB2)的激活程度^[9](图2)。

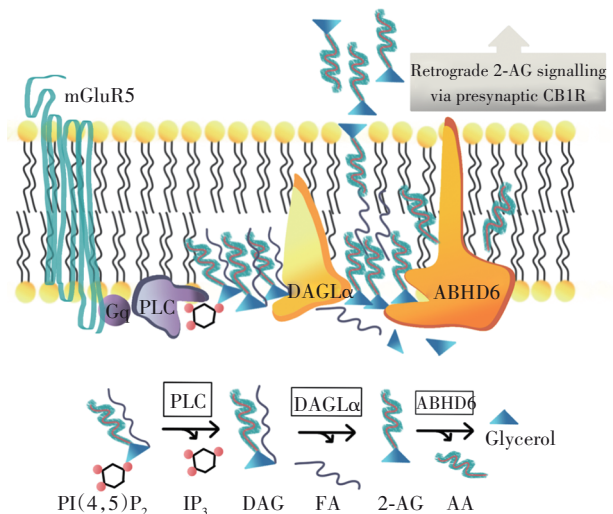


图2 ABHD6与内源性大麻素系统

有证据表明,ABHD6可通过ECS影响神经元突触可塑性。Marrs等首次提出ABHD6参与长时程突触抑制(long-term synaptic depression, LTD),其研究发现ABHD6抑制剂WWL70可降低谷氨酸突触的LTD阈值,并可在诱导后持续至少40 min^[9,13]。与之形成鲜明对比的是,WWL70对短期突触可塑性没有影响,例如去极化诱导的抑制性抑制(depolarization-induced suppression of inhibition, DSI)和去极化诱导的兴奋性抑制(depolarization-induced suppression of excitation, DSE)^[14-15]。具体来说,以上两种CB1受体介导的短期突触可塑性分别调节GABA能神经元和谷氨酸能神经元传递,并由逆行的2-AG信号途径介导^[16]。由于DSE和DSI的持续时间在很大程度上取决于对2-AG的水解,因此可以预测阻断2-AG的水解

将延长DSE/DSI的时间进程^[15-16]。然而,在体外对神经元的记录显示,MAGL和环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)介导了这一过程,而不是ABHD6^[14-15,17]。这些研究通过强调ABHD6、MAGL和COX-2在短期和长期突触可塑性机制中的参与,区分了ABHD6、MAGL和COX-2的生物学作用。

3.2 ABHD6与谷氨酸受体

α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor, AMPAR)是主要的突触后谷氨酸受体(图3),介导突触传递。ABHD6通过水解酶非依赖性机制特异性地降低突触后AMPA的表面表达。在脑组织利用高分辨率蛋白质组学研究发现,ABHD6作为AMPA大分子复合物的一部分^[18-19]。AMPA的表面表达减少是由于AMPA的一个亚基GluA1的表面表达减少而发生的。ABHD6与AMPA亚基GluA1、GluA2和GluA3的结合需要通过GluA1的C端^[20]。有证据表明,ABHD6对其丝氨酸水解酶活性至关重要的S148位点的突变并未影响ABHD6调节AMPA表达的能力,这表明ABHD6的这一功能并不依赖于该酶水解eCBs^[18]。ABHD6通过调节AMPA受体的功能表达来调低谷氨酸信号通路,这与它增强LTD诱导敏感性的eCB依赖作用形成对比^[18]。因此,ABHD6对兴奋性突触长期可塑性的影响存在eCB依赖性和eCB非依赖型两种机制^[8]。

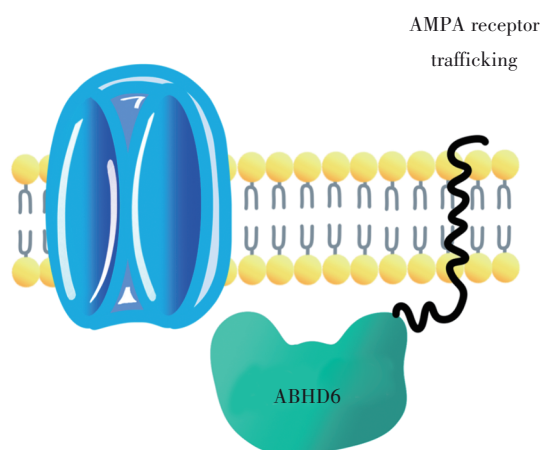


图3 ABHD6与谷氨酸受体

4 ABHD6与中枢神经系统疾病

ABHD6在中枢神经系统疾病中的作用,主要是通过ABHD6抑制剂在不同疾病模型中的调控效应来得到验证。

研究表明,ABHD6的阻断剂可以调节活性依赖性的2-AG的产生和随后CB1受体的激活,这是某些癫痫的特征^[9]。使用WWL123抑制ABHD6可以降低化学和遗传诱导的小鼠癫痫发作频率^[21]。但是,这种抑制效应是通

过增加GABAA受体(GABAA-receptor, GABAA-R)活性来减少癫痫发作,而不是激活CB1和CB2受体。这表明ABHD6抑制剂可通过两种机制抑制癫痫发作中过度的兴奋性传递,这为临床治疗提供了新的切入点。例如可以增加内源性配体2-AG的水平,而不是直接以受体为靶标(此处为GABAA-R);或是变构增加GABAA-R信号传导,而不是直接靶向受体的结合位点,否则会降低治疗耐受性。

ABHD6抑制剂对脆性X综合征(fragile-X Syndrome, FXS)和创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)是有益的。具体来说,在FXS的小鼠模型中,ABHD6抑制剂可以挽救受损的eCB依赖的长时程抑制^[22]。在TBI中,由兴奋性毒性、神经炎症和氧化应激介导的继发性损伤的发生,是因为2-AG水平的增加不足以抵消这些病理过程^[23]。在创伤性脑损伤小鼠模型中,ABHD6抑制剂WWL70可改善运动协调和工作记忆表现,但不影响空间学习或记忆障碍^[24]。研究ABHD6抑制在FXS和TBI中的作用是使用WWL70进行的,还需要使用遗传工具和更有选择性的ABHD6抑制剂进行进一步验证。

选择性抑制ABHD6在多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)小鼠模型中具有神经保护作用^[25]。慢性MAGL抑制导致2-AG超载,从而使特定大脑区域的CB1受体信号轴脱敏,从而导致不良副作用,如机能减退和反射亢进^[26-27]。然而以ABHD6为靶向,部分抑制2-AG在中枢神经系统中的水解,可能有助于避免CB受体脱敏和行为耐受^[28]。Alhouayek等报道,ABHD6抑制后,减少了脂多糖诱导的炎症,而不伴随有慢性MAGL抑制引起的特征性副作用^[29]。

ECS信号一直被认为在炎症过程和免疫系统之间存在联系,特别是在免疫细胞中发现CB2高表达^[30]。Wen等进一步提出,药物阻断ABHD6可增强2-AG水平,特别是在小胶质细胞中,通过2-AG介导的CB2信号发挥抗炎作用^[31]。最近的研究表明,高脂饮食喂养ABHD6-KO小鼠诱导炎症后,血浆中具有抗炎特性的成纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factor 21, FGF21)增加。相反,与野生型小鼠相比,ABHD6-KO小鼠中炎症细胞因子、抵抗素和晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end-products, RAGE)的水平降低,表明ABHD6抑制后产生抗炎作用^[32]。

ABHD6抑制剂在实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)也进行了测试,这是一种MS的小鼠模型^[25]。在本研究中,慢性WWL70治疗改善了临床症状,并相应降低了促炎介质肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和白细胞介素-1 β (interleukin-1 beta, IL-1 β)的mRNA水平,以及

CD4⁺T 细胞浸润和 TNF- α 阳性细胞的数量^[25]。但最近的研究重新审视了 ABHD6 的治疗价值,因为 WWL70 缺乏选择性^[33],需要对 ABHD6 抑制进行进一步验证。应用新一代 ABHD6 抑制剂 KT-182,结果显示治疗改善了 EAE 的神经系统症状,但对疾病进展的总体影响较小^[34]。

以上研究提示 ABHD6 在炎症通路和自身免疫调节中发挥潜在作用。因此,开发选择性 ABHD6 抑制剂可能为神经炎症和退行性疾病的治疗提供有效途径^[21,24-25]。

5 展望

在过去的十年中,有关 ABHD6 的研究使我们初步了解其在中枢神经系统中的分子机制和生物学功能,并利用 ABHD6 抑制剂探索其在中枢神经系统疾病治疗中的潜在效应。然而,ABHD6 在中枢神经系统不同细胞中的表达和功能仍未完全阐明,特别是在星形胶质细胞、小胶质细胞中的功能有待进一步研究。因此,深入探索 ABHD6 在中枢神经系统中的作用机制,既能够为中枢神经系统疾病的发生发展提供新的理论依据,又为中枢神经系统疾病救治提供新的靶点。

参 考 文 献

- [1] DENG H, LI WM. Therapeutic potential of targeting α/β -hydrolase domain-containing 6 (ABHD6)[J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 198: 112353.
- [2] POURSHARIFI P, MADIRAJU SRM, PRENTKI M. Monoacylglycerol signalling and ABHD6 in health and disease[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(Suppl 1): 76-89.
- [3] LONG JZ, CRAVATT BF. The metabolic serine hydrolases and their functions in mammalian physiology and disease[J]. *Chem Rev*, 2011, 111(10): 6022-6063.
- [4] LORD CC, THOMAS G, BROWN JM. Mammalian alpha beta hydrolase domain (ABHD) proteins: lipid metabolizing enzymes at the interface of cell signaling and energy metabolism[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1831(4): 792-802.
- [5] THOMAS G, BETTERS JL, LORD CC, et al. The serine hydrolase ABHD6 is a critical regulator of the metabolic syndrome[J]. *Cell Rep*, 2013, 5(2): 508-520.
- [6] DREHMER MN, MUNIZ YCN, MARRERO AR, et al. Gene expression of ABHD6, a key factor in the endocannabinoid system, can be modulated by female hormones in human immune cells[J]. *Biochem Genet*, 2019, 57(1): 35-45.
- [7] GOKCE O, STANLEY GM, TREUTLEIN B, et al. Cellular taxonomy of the mouse striatum as revealed by single-cell RNA-seq[J]. *Cell Rep*, 2016, 16(4): 1126-1137.
- [8] CAO JK, KAPLAN J, STELLA N. ABHD6: its place in endocannabinoid signaling and beyond[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2019, 40(4): 267-277.
- [9] MARRS WR, BLANKMAN JL, HORNE EA, et al. The serine hydrolase ABHD6 controls the accumulation and efficacy of 2-AG at cannabinoid receptors[J]. *Nat Neurosci*, 2010, 13(8): 951-957.
- [10] BAGGELAAR MP, ESBROECK ACMVAN, ROODEN EJVAN, et al. Chemical proteomics maps brain region specific activity of endocannabinoid hydrolases[J]. *ACS Chem Biol*, 2017, 12(3): 852-861.
- [11] OWENS RA, MUSTAFA MA, IGNATOWSKA-JANKOWSKA BM, et al. Inhibition of the endocannabinoid-regulating enzyme monoacylglycerol lipase elicits a CB₁ receptor-mediated discriminative stimulus in mice[J]. *Neuropharmacology*, 2017, 125: 80-86.
- [12] MUCCIOLI GG, XU C, ODAH E, et al. Identification of a novel endocannabinoid-hydrolyzing enzyme expressed by microglial cells[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(11): 2883-2889.
- [13] MARRS WR, HORNE EA, ORTEGA-GUTIERREZ S, et al. Dual inhibition of alpha/beta-hydrolase domain 6 and fatty acid amide hydrolase increases endocannabinoid levels in neurons[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(33): 28723-28728.
- [14] STRAIKER A, HU SSJ, LONG JZ, et al. Monoacylglycerol lipase limits the duration of endocannabinoid-mediated depolarization-induced suppression of excitation in autaptic hippocampal neurons[J]. *Mol Pharmacol*, 2009, 76(6): 1220-1227.
- [15] COLMERS PLW, BAINS JS. Presynaptic mGluRs control the duration of endocannabinoid-mediated DSI[J]. *J Neurosci*, 2018, 38(49): 10444-10453.
- [16] PIETTE C, CUI YH, GERVAISI N, et al. Lights on endocannabinoid-mediated synaptic potentiation[J]. *Front Mol Neurosci*, 2020, 13: 132.
- [17] LÓPEZ DE, BALLAZ SJ. The role of brain cyclooxygenase-2 (Cox-2) beyond neuroinflammation: neuronal homeostasis in memory and anxiety[J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(12): 5167-5176.
- [18] WEI MP, ZHANG J, JIA MY, et al. α/β -Hydrolase domain-containing 6 (ABHD6) negatively regulates the surface delivery and synaptic function of AMPA receptors[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(19): E2695-E2704.
- [19] CHEN SS, GOUAUX E. Structure and mechanism of AMPA receptor - auxiliary protein complexes[J]. *Curr Opin Struct Biol*, 2019, 54: 104-111.
- [20] WEI MP, JIA MY, ZHANG J, et al. The inhibitory effect of α/β -hydrolase domain-containing 6 (ABHD6) on the surface targeting of GluA2- and GluA3-containing AMPA receptors[J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10: 55.
- [21] NAYDENOV AV, HORNE EA, CHEAH CS, et al. ABHD6 blockade exerts antiepileptic activity in PTZ-induced seizures and in spontaneous seizures in R6/2 mice[J]. *Neuron*, 2014, 83(2): 361-371.
- [22] WANG W, COX BM, JIA Y, et al. Treating a novel plasticity defect rescues episodic memory in fragile X model mice[J]. *Mol Psychiatry*, 2018, 23(8): 1798-1806.
- [23] SCHURMAN LD, LICHTMAN AH. Endocannabinoids: a promising impact for traumatic brain injury[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 69.

- [24] TCHANTCHOU F, ZHANG YM. Selective inhibition of alpha/beta-hydrolase domain 6 attenuates neurodegeneration, alleviates blood brain barrier breakdown, and improves functional recovery in a mouse model of traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2013, 30(7): 565-579.
- [25] WEN J, RIBEIRO R, TANAKA M, et al. Activation of CB2 receptor is required for the therapeutic effect of ABHD6 inhibition in experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *Neuropharmacology*, 2015, 99: 196-209.
- [26] SAVINAINEN JR, SAARIO SM, LAITINEN JT. The serine hydrolases MAGL, ABHD6 and ABHD12 as guardians of 2-arachidonoylglycerol signalling through cannabinoid receptors[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2012, 204(2): 267-276.
- [27] SCHLOSBERG JE, BLANKMAN JL, LONG JZ, et al. Chronic monoacylglycerol lipase blockade causes functional antagonism of the endocannabinoid system[J]. *Nat Neurosci*, 2010, 13(9): 1113-1119.
- [28] DENG H, LI WM. Monoacylglycerol lipase inhibitors: modulators for lipid metabolism in cancer malignancy, neurological and metabolic disorders[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(4): 582-602.
- [29] ALHOUAYEK M, MASQUELIER J, CANI PD, et al. Implication of the anti-inflammatory bioactive lipid prostaglandin D2-glycerol ester in the control of macrophage activation and inflammation by ABHD6[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(43): 17558-17563.
- [30] HUBLER MJ, KENNEDY AJ. Role of lipids in the metabolism and activation of immune cells[J]. *J Nutr Biochem*, 2016, 34: 1-7.
- [31] WEN J, JONES M, TANAKA M, et al. WWL70 protects against chronic constriction injury-induced neuropathic pain in mice by cannabinoid receptor-independent mechanisms[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 9.
- [32] ZHAO SG, MUGABO Y, BALLENTINE G, et al. α/β -Hydrolase domain 6 deletion induces adipose browning and prevents obesity and type 2 diabetes[J]. *Cell Rep*, 2016, 14(12): 2872-2888.
- [33] TANAKA M, TAKETOMI K, YONEMITSU Y, et al. The current status of nursing professionalism among nursing faculty in Japan [J]. *J Nurs Res*, 2017, 25(1): 7-12.
- [34] MANTEROLA A, BERNAL-CHICO A, CIPRIANI R, et al. Deregulation of the endocannabinoid system and therapeutic potential of ABHD6 blockade in the cuprizone model of demyelination [J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 157: 189-201.

责任编辑:王荣兵