



电子、语音版

·综述·

## 突触后致密蛋白95与离子型谷氨酸受体棕榈酰化在中枢神经系统疾病中的研究进展

廖丹, 张昊阜子, 李新, 罗鹏

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:**突触可塑性的调节与离子型谷氨酸受体的活性密切相关。突触后致密蛋白95(PSD-95)作为一种突触后支架蛋白,对 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体(AMPA)和N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)为代表的离子型谷氨酸受体在突触后膜的稳定性有十分重要的作用。近年来,PSD-95棕榈酰化与离子型谷氨酸受体(AMPA、NMDAR)之间的相互作用也受到了广泛关注。该综述聚焦PSD-95与离子型谷氨酸受体(AMPA、NMDAR)的棕榈酰化过程,以及上述棕榈酰化过程在癫痫、阿尔茨海默病、亨廷顿病和神经元蜡样脂褐质沉积症中的研究进展,为中枢神经系统疾病的治疗提供新的研究思路。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(3): 82-87.]

**关键词:**中枢神经系统疾病;棕榈酰化;突触后致密蛋白95; $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体;N-甲基-D-天冬氨酸受体

中图分类号:R741

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2022.03.016

### Research advances in palmitoylation of postsynaptic density protein 95 and ionotropic glutamate receptors in central nervous system diseases

LIAO Dan, ZHANG Hao-Fu-Zi, LI Xin, LUO Peng

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

Corresponding author: LI Xin, Email: li\_xin\_mail@126.com; LUO Peng, Email: lpmail\_19@126.com

**Abstract:** The regulation of synaptic plasticity is closely related to the activity of the ionotropic glutamate receptor. Postsynaptic density protein 95 (PSD-95) is a postsynaptic scaffold protein. It plays a very important role in maintaining the stability of ionotropic glutamate receptors, such as  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor (AMPA) and N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR), at the postsynaptic membrane. In recent years, the interaction between palmitoylation of PSD-95 and ionotropic glutamate receptors (AMPA and NMDAR) has also attracted extensive attention. This review focuses on the palmitoylation process of PSD-95 and ionotropic glutamate receptors (AMPA and NMDAR), as well as the research progress of the above palmitoylation process in epilepsy, Alzheimer's disease, Huntington's disease, and neuronal ceroid lipofuscinosis, so as to provide new research ideas for the treatment of central nervous system diseases.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2022, 49(3): 82-87.]

**Keywords:** central nervous system diseases; palmitoylation; postsynaptic density protein 95;  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid receptor; N-methyl-D-aspartate receptor

基金项目:国家自然科学基金(82171321, 82171363)。

收稿日期:2021-12-01;修回日期:2022-03-02

作者简介:廖丹(1992—),女,研究实习员,硕士,主要从事突触后蛋白棕榈酰化研究。Email:danielle19920906@outlook.com。

通信作者:李新(1984—),女,副教授,博士,主要从事脑缺血损伤及神经保护。Email:li\_xin\_mail@126.com。

罗鹏(1986—),男,副教授,博士,主要从事脑损伤基础与临床转化研究。Email:lpmail\_19@126.com。

谷氨酸是中枢神经系统(central nervous system, CNS)主要的兴奋性神经递质,可激活突触后谷氨酸受体进行快速的兴奋性突触信号传递<sup>[1]</sup>。谷氨酸受体可分为离子型谷氨酸受体和代谢型谷氨酸受体,其中离子型谷氨酸受体通过其可渗透  $\text{Ca}^{2+}$  的离子调节功能介导 CNS 兴奋性突触传递<sup>[2]</sup>。 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor, AMPAR)和 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)是2种最具代表性的配体门控离子型谷氨酸受体,在 CNS 中广泛表达,与突触可塑性、学习和记忆相关<sup>[3-4]</sup>。突触后致密蛋白95(postsynaptic density protein 95, PSD-95)是与 NMDAR 和 AMPAR 直接相连的突触后支架蛋白,通过与受体相互作用,维持其在突触后膜的稳定性<sup>[5]</sup>。棕榈酰化修饰(S-palmitoylation, 或称 S-acylation)是长链脂肪酸(通常是指16个碳的棕榈酸)通过硫酯键共价修饰到特定 Cys 残基上的一种广泛存在于生物体内动态、可逆的翻译后修饰过程,在调控神经元突触后特定蛋白的转运、亚细胞定位和稳定性等方面都具有非常重要的作用,并与许多神经系统疾病的发生、发展关系密切<sup>[6]</sup>。本文就 PSD-95 与离子型谷氨酸受体棕榈酰化在中枢神经系统中的研究进展进行综述。

## 1 离子型谷氨酸受体的棕榈酰化

很多神经递质受体都含有棕榈酰化修饰。从功能角度来看,棕榈酰化影响广泛神经递质受体的活动,包括转运、分选、稳定性、在膜表面分布、内吞、再循环和突触聚集<sup>[7]</sup>。多数离子性配体门控离子通道也常有棕榈酰化,包括 AMPAR、NMDAR、红藻氨酸受体(kainate receptor, KAR)<sup>[8]</sup>、烟碱乙酰胆碱受体(nicotinic acetylcholine receptor, nAChR)的  $\alpha 4$  亚单位<sup>[9]</sup>等。到目前为止,针对棕榈酰化调节突触可塑性的报道主要关注离子型谷氨酸受体中的 AMPAR 和 NMDAR 这2种亚型。虽然这2个受体都有一个近羧基末端和一个远羧基末端的棕榈酰化位点,但这2个位点的棕榈酰化和去棕榈酰化对2种受体表达的影响各不相同。

### 1.1 AMPAR与棕榈酰化

AMPA 是由 GRIA1-4 基因编码的由 GluA1-4 亚单位组合而成的四聚体配体门控通道<sup>[10]</sup>,其中 GluA1 和 GluA2 在受体功能可塑性中起显著作用<sup>[11]</sup>。GluA1-4 亚单位都在两个保守的 Cys 残基上进行棕榈酰化:一个紧邻跨膜域2(transmembrane domain 2, TMD2),包括(GluA1 C585、GluA2 C610、GluA3 C615、GluA4 C611);另一个紧邻C端旁膜区域的跨膜域4(transmembrane domain 4, TMD4),包括(GluA1 C811、GluA2 C836、GluA3 C841、GluA4 C817)(图1)<sup>[12-13]</sup>。TMD2 或 TMD4 的棕榈酰化对 AMPAR 在突触后的分布有着不同作用,有研究表明 TMD2 棕榈酰

化使 AMPAR 在胞内高尔基体中累积并降低 AMPAR 在突触后膜的表达,而 TMD4 棕榈酰化不影响 AMPAR 稳定状态下在突触后膜表达<sup>[13]</sup>。进一步的研究证实,羧基末端可逆性棕榈酰化是调控 AMPAR 在突触后转位的重要机制,而 GluA1 的异常棕榈酰化可导致大脑过度兴奋,破坏神经传导的稳定性,进而导致癫痫发作<sup>[14]</sup>。棕榈酰转移酶抑制剂 2-溴棕榈酸酯(2-bromopalmitate, 2-BP)可显著改善 AMPAR 棕榈化产生的神经异常活动,提示棕榈酰化抑制剂在预防癫痫发作方面有着潜在的应用前景<sup>[15-16]</sup>。

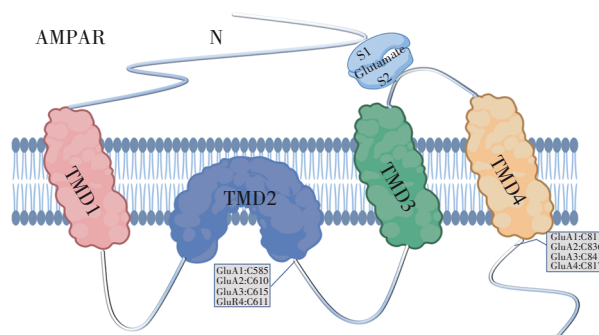


图1 AMPAR 受体的棕榈酰化位点

### 1.2 NMDAR与棕榈酰化

离子型谷氨酸受体 NMDAR 分布于突触后膜,功能性 NMDAR 是包含两个必需 GluN1 亚基和两个调节亚基的异聚体,通常 GluN2 亚基有4种亚型(GluN2A、GluN2B、GluN2C 和 GluN2D)。这些 GluN2 亚基通过影响受体通道动力学和相关细胞内信号蛋白,发挥不同的 NMDAR 功能<sup>[17-18]</sup>。GluN2A 和 GluN2B 都含有棕榈酰化的 Cys 残基簇(图2),残基簇 I 位于的羧基末端的近膜区域(GluN2A-Cys848、Cys853、Cys870; GluN2B - Cys849、Cys854、Cys871),残基簇 II 位于较远的羧基末端(GluN2A - Cys1214、Cys1217、Cys1236、Cys1239; GluN2B - Cys1215、Cys1218、Cys1239、Cys1242、Cys1245)<sup>[19]</sup>。但这2个 Cys 残基簇在棕榈酰化后对 NMDAR 的表面分布有着截然相反的作用。残基簇 I 的棕榈酰化会阻止 NMDAR 内化,稳定突触后膜上的 NMDAR 并增强其表面表达<sup>[19-20]</sup>。若将残基簇 I 中的3个 Cys 突变为非棕榈酰化的 Ser,则会增加 NMDAR 的内吞作用,导致其表面分布减少<sup>[21]</sup>。而残基簇 II 的棕榈酰化会促进 NMDAR 在高尔基体上累积,若该簇中的 Cys 突变为非棕榈酰化的 Ser,则导致 NMDAR 在膜表面的分布增加<sup>[20-21]</sup>。

### 2 PSD-95棕榈酰化调节突触可塑性

PSD-95 又名突触相关蛋白90(synapse-associated protein 90, SAP90),是膜连接鸟苷酸激酶家族1(MAGUK)的成员,是兴奋性神经元突触后致密物质内的主要支架蛋白。PSD-95 调控皮质发育过程中 NMDAR 和 AMPAR

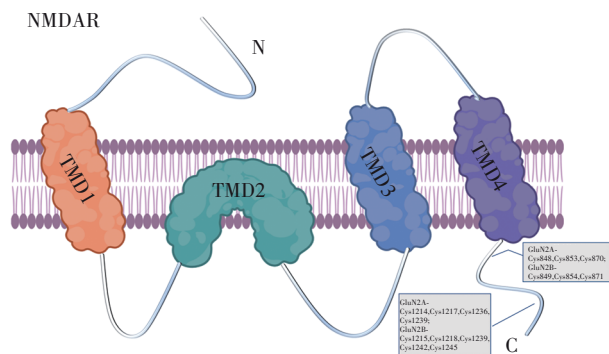


图2 NMDAR受体的棕榈酰化位点

在突触后膜的募集、转运和稳定,并且与神经发育过程中的谷氨酸信号传递、突触可塑性和树突棘形成密切相关<sup>[22]</sup>。

## 2.1 PSD-95与棕榈酰化

PSD-95在其氨基末端结构域的Cys 3和Cys 5棕榈酰化对其突触后靶向性至关重要(图3)<sup>[23]</sup>。PSD-95在Cys残基完成棕榈酰化后,可发生构象改变,对其突触后聚集和膜支架功能的调控有着重要作用<sup>[24]</sup>。PSD-95因其棕榈酰化循环对突触强度和可塑性的重要调节功能而受到广泛关注,而谷氨酸受体诱导的PSD-95棕榈酰化是一个负反馈的过程。谷氨酸受体激活会促使PSD-95去棕榈酰化,从而促进受体的内化,减弱突触传递强度<sup>[25]</sup>。同时,谷氨酸受体抑制可增加PSD-95棕榈酰化,维持受体在突触后膜的稳定性<sup>[24]</sup>。此外,NMDAR介导Ca<sup>2+</sup>内流、激活一氧化氮合酶、Cys残基亚硝基化均可抑制PSD-95棕榈酰化,为调控CNS功能和治疗CNS疾病提供了新思路<sup>[26]</sup>。

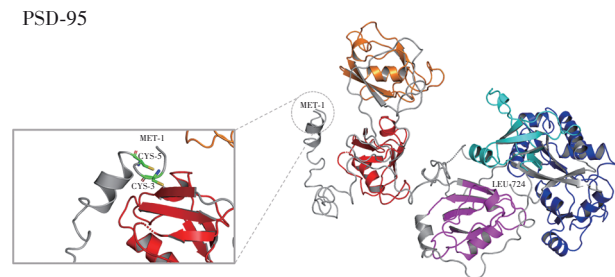


图3 PSD-95结构图

## 2.2 PSD-95棕榈酰化与AMPA的相互调节

Stargazin是一种4次跨膜的蛋白,它与AMPA之间的相互作用,对调节AMPA在突触后膜表达、聚集与循环转位,以及提高AMPA对谷氨酸的响应均有意义。Stargazin蛋白的羧基末端可与PSD-95的Discs large-ZO1(PDZ)结构域相互作用,促使AMPA转运至细胞膜表面,并将固定在突触后膜<sup>[27-28]</sup>。细胞内的棕榈酰化主要由DHHC(Asp-His-His-Cys)棕榈酰转移酶家族进行调

节<sup>[29]</sup>。有研究表明,DHHC2在树突棘中维持PSD-95棕榈酰化和去棕榈酰化之间的平衡<sup>[30]</sup>。当谷氨酸受体活性增加时,PSD-95通过棕榈酰蛋白硫酯酶(palmitoyl protein thioesterase, PPT)去棕榈酰化,导致PSD-95在突触后膜聚集减少,使AMPA发生内吞转位。与此相对,抑制谷氨酸受体活性将诱导DHHC2从树突棘转移到突触后膜,使PSD-95棕榈酰化,从而增加其在突触后的聚集,进而促进AMPA向突触后膜的特定位置募集(图4)<sup>[31]</sup>。由此可见,PSD-95和AMPA相互作用共同调节突触可塑性。

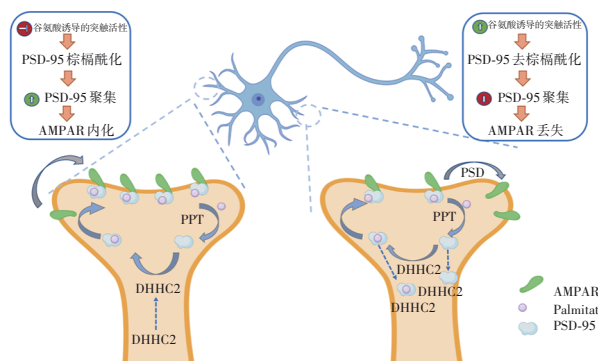


图4 PSD-95棕榈酰化与AMPA的相互调节

## 2.3 PSD-95棕榈酰化与NMDAR的相互调节

与AMPA相似,PSD-95棕榈酰化与NMDAR也存在相互调节。一方面,PSD-95棕榈酰化可通过增强NMDAR在突触后膜的稳定性,影响NMDAR介导的突触信号传递<sup>[19]</sup>。另一方面,NMDAR介导的Ca<sup>2+</sup>内流可触发钙调素与PSD-95的氨基末端结合,阻止PSD-95棕榈酰化,使PSD-95在突触后膜的稳定性减弱,从而促进Ca<sup>2+</sup>诱导的PSD-95与突触后膜分离,导致其从树突棘转位<sup>[32, 33]</sup>。进一步的研究发现,α-肌动蛋白也与PSD-95的氨基末端结合,但并不影响其棕榈酰化,并可将PSD-95锚定在突触后特定位置。当发生Ca<sup>2+</sup>内流后,且α-肌动蛋白结合区正是钙调素结合区域,此时,钙调素会与α-肌动蛋白竞争性结合PSD-95,从而导致PSD-95去棕榈酰化并从突触后膜分离<sup>[34]</sup>。见图5。

## 3 棕榈酰化与中枢神经系统疾病

棕榈酰化参与神经元发育、突触活动等许多CNS中的生理过程调节,而突触后特定蛋白的棕榈酰化失调会导致CNS疾病发生。目前发现,有6种不同的棕榈酰基转移酶(palmitoyl acyltransferase, PAT)(HIP14、HIP14L、ZDHHC8、ZDHHC9、ZDHHC12和ZDHHC15)和1种PPT(PPT1)与癫痫、亨廷顿病(Huntington disease, HD)、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、精神分裂症、智力发育迟滞以及神经元蜡样脂褐质沉积症(neuronal ceroid lipofuscinosis, NCL)等CNS疾病有关<sup>[35]</sup>。



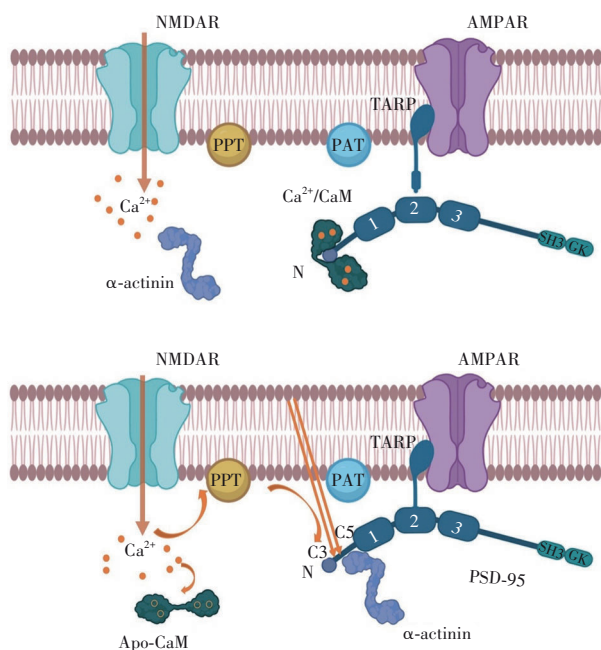


图5 PSD-95 棕榈酰化与 NMDAR 的相互调节

### 3.1 癫痫与棕榈酰化

癫痫是最常见的 CNS 疾病之一,影响着全球 7000 多万人<sup>[36]</sup>。AMPA 长期以来被认为是癫痫治疗的潜在药物靶点。有研究表明,突触后 AMPAR 中的 GluA1 亚基棕榈酰化可以抑制突触产生长期增强(long-term potentiation, LTP),有助于防止癫痫发作<sup>[37]</sup>。目前的抗癫痫药物通过抑制神经元兴奋(或增强抑制性神经传递)的方式减少癫痫发作,然而每 3 名患者中就有 1 名在长期服药后出现耐药性癫痫<sup>[38]</sup>。研究证实, GluA1 亚单位第 811 残基处的 Cys 棕榈酰化位点被丝氨酸(Ser)取代后,癫痫小鼠会对增强 GABA 能神经传递的抗癫痫药物(丙戊酸钠、苯巴比妥、地西泮)产生耐药性,表明 AMPAR 棕榈酰化的异常会影响抗癫痫药物降低耐药性的有效手段。此外, N-叔丁基羟胺(N-tertbutylhydroxylamine, NtBuHA)作为一种潜在的去棕榈酰化制剂,可以导致 PSD-95 和 A 型激酶锚定蛋白 79/150(A-kinase-anchoring protein 79/150, AKAP79/150)去棕榈酰化,降低海马区 AMPAR 在突触后膜上的分布及突触活性,提示其不仅在癫痫而且在其他与谷氨酸信号异常相关的 CNS 疾病(NCL、自闭症、缺血性脑损伤、可卡因成瘾)中可能有着广泛的应用前景<sup>[39]</sup>。

### 3.2 阿尔茨海默病与棕榈酰化

$\beta$ -淀粉样蛋白(amyloid  $\beta$ -protein,  $A\beta$ )的沉积是 AD 具有代表性的分子病理改变,进一步形成的脑组织淀粉样斑块和神经纤维缠结会导致神经元死亡,最终表现为痴呆等认知障碍<sup>[40-41]</sup>。 $A\beta$ 对突触后 AMPAR 的抑制效应与 NMDAR 中 GluN2B 的激活有关,而选择性阻断含有

GluN2B 的 NMDAR 可以减轻  $A\beta$  对 AMPAR 的影响<sup>[42]</sup>。进一步的研究发现,  $A\beta$  主要影响 NMDAR 羧基末端结构域(C-terminal domain, CTD)的构象,以及 CTD 与蛋白磷酸酶 1(protein phosphatase 1, PP1)的相互作用,从而导致突触活性减弱<sup>[43]</sup>。PSD-95 可与 NMDAR 的 CTD 结合,并通过棕榈酰化的方式维持 NMDAR 在突触后的功能,而大量的 PSD-95 会阻断  $A\beta$  对 NMDAR 作用<sup>[44]</sup>。在 AD 小鼠模型和 AD 患者的脑组织中,研究人员发现突触后 PSD-95 的表达明显减低<sup>[45]</sup>。在 AD 小鼠中使用去棕榈酰化抑制剂(Palmostatin B)会增加突触后 PSD-95 的含量,并逆转  $A\beta$  对 NMDAR 构象的影响,显著减弱  $A\beta$  对突触的抑制效应,为 AD 的治疗提供了新途径<sup>[44]</sup>。

### 3.3 亨廷顿病与棕榈酰化

HD 是一种常染色体显性遗传的神经退行性疾病,主要特征是不自主的舞蹈动作、行为改变和认知障碍(通常先于精神症状)<sup>[46]</sup>。研究表明,在 HD 小鼠(HDYAC128)模型中,纹状体神经元突触外 GluN2B 型 NMDAR (GluN2B-type NMDAR, 2B-NMDAR)活性增强,激活细胞死亡途径,导致纹状体变性<sup>[47]</sup>。GluN2B 棕榈酰化调节 2B-NMDAR 向皮质神经元突触后膜转运,增加突触外 NMDAR (extrasynaptic NMDA receptor, Ex-NMDAR) 的表达<sup>[48]</sup>。亨廷顿蛋白相互作用蛋白 14(huntingtin interacting protein 14, HIP14)是一种神经元 PAT,而 PSD-95 是 HIP14 的重要底物<sup>[49]</sup>。HIP14 样蛋白(HIP14-like protein, HIP14L)与 HIP14 具有 69% 的相似性,主要表达在高尔基体中,通过固有的 DHHC 结构域而具有 PAT 活性<sup>[50]</sup>。HIP14L 对 GluN2B 的棕榈酰化水平具有促进作用,而 PAT 抑制剂可减少 GluN2B 中的棕榈酰化,进而减少 Ex-NMDAR 的表达,抑制纹状体改变<sup>[51]</sup>。

### 3.4 神经元蜡样脂褐质沉积症与棕榈酰化

NCL 是一类罕见的常染色体隐性遗传的神经退行性疾病<sup>[52]</sup>,根据其致病基因突变进行临床分型(CLN1~14)<sup>[53]</sup>。CLN1 基因编码一种来自溶酶体的 PPT1,催化已发生棕榈酰化的蛋白去棕榈酰化,以促进其降解和被溶酶体水解酶清除。CLN1 突变是婴儿神经元蜡样脂褐质沉积症(infantile neuronal ceroid lipofuscinosis, INCL)的基础,但发病的确切分子机制仍不清楚<sup>[54]</sup>。PPT1 通过调控 GluN2 亚基棕榈酰化,在神经元突触的发育过程中发挥关键作用<sup>[55]</sup>。研究表明,棕榈酰化抑制剂可减轻 INCL 小鼠神经元凋亡,使 INCL 小鼠的神经功能得到改善,这为 INCL 的治疗提供了新思路<sup>[55]</sup>。

### 4 展望

以往针对离子型谷氨酸受体棕榈酰化在 CNS 疾病中的作用机制研究,主要关注 AMPAR、NMDAR 自身的棕榈酰化。随着研究的深入和棕榈酰化作用机制的阐明,研究者们也把目光逐渐转向棕榈酰化在 PSD-95 与 AM-

PAR、NMDAR的相互调节过程中的作用机理。在未来的研究中,可以尝试通过多位点棕榈酰化的方法协同调控受体突触后表达。例如,在AMPA的TMD2处棕榈酰化的同时使PSD-95去棕榈酰化,观察AMPA在突触后膜上的表达是否更加减少,能否最终提升对癫痫的治疗效果。目前,棕榈酰化抑制剂大多为广谱抑制剂,但CNS疾病的治疗往往需要更为特异和精细的调控,以减少药物产生的不良反应。例如,AMPA或NMDAR的1个亚基上的2个棕榈酰化位点对于这个受体表面表达的调控效应也是截然相反的,选用广谱抑制剂则会导致治疗效果不佳。因此,靶向棕榈酰化和去棕榈酰化,限制非靶向效应,将成为未来棕榈酰化研究的热点方向。

## 参 考 文 献

- [1] MAHMOUD S, GHARAGOZLOO M, SIMARD C, et al. Astrocytes maintain glutamate homeostasis in the CNS by controlling the balance between glutamate uptake and release[J]. *Cells*, 2019, 8(2): 184.
- [2] MONTES DE OCA BALDERAS P. Flux-independent NMDAR signaling: molecular mediators, cellular functions, and complexities[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12): 3800.
- [3] NAKAGAWA T. Structures of the AMPA receptor in complex with its auxiliary subunit cornichon[J]. *Science*, 2019, 366(6470): 1259-1263.
- [4] HANSEN KB, YI F, PERSZYK RE, et al. Structure, function, and allosteric modulation of NMDA receptors[J]. *J Gen Physiol*, 2018, 150(8): 1081-1105.
- [5] COLEY AA, GAO WJ. PSD95: a synaptic protein implicated in schizophrenia or autism? [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 82: 187-194.
- [6] ZHANG MM, ZHOU LX, XU YJ, et al. A STAT3 palmitoylation cycle promotes  $T_H17$  differentiation and colitis[J]. *Nature*, 2020, 586(7829): 434-439.
- [7] NAUMENKO VS, PONIMASKIN E. Palmitoylation as a functional regulator of neurotransmitter receptors[J]. *Neural Plast*, 2018, 2018: 5701348.
- [8] HUBALKOVA P, LADISLAV M, VYKLICKY V, et al. Palmitoylation controls NMDA receptor function and steroid sensitivity [J]. *J Neurosci*, 2021, 41(10): 2119-2134.
- [9] AMICI SA, MCKAY SB, WELLS GB, et al. A highly conserved cytoplasmic cysteine residue in the  $\alpha 4$  nicotinic acetylcholine receptor is palmitoylated and regulates protein expression[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(27): 23119-23127.
- [10] SALPIETRO V, DIXON CL, GUO H, et al. AMPA receptor GluA2 subunit defects are a cause of neurodevelopmental disorders[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3094.
- [11] TZAKIS N, HOLAHAN MR. Investigation of GluA1 and GluA2 AMPA receptor subtype distribution in the hippocampus and anterior cingulate cortex of Long Evans rats during development[J]. *IBRO Rep*, 2020, 8: 91-100.
- [12] HAYASHI T, RUMBAUGH G, HUGANIR RL. Differential regulation of AMPA receptor subunit trafficking by palmitoylation of two distinct sites[J]. *Neuron*, 2005, 47(5): 709-723.
- [13] SOHN H, PARK M. Palmitoylation-mediated synaptic regulation of AMPA receptor trafficking and function[J]. *Arch Pharm Res*, 2019, 42(5): 426-435.
- [14] ITOH M, YAMASHITA M, KANEKO M, et al. Deficiency of AMPAR-palmitoylation aggravates seizure susceptibility[J]. *J Neurosci*, 2018, 38(47): 10220-10235.
- [15] DOLAH DKVAN, MAO LM, SHAFFER C, et al. Reversible palmitoylation regulates surface stability of AMPA receptors in the nucleus accumbens in response to cocaine in vivo[J]. *Biol Psychiatry*, 2011, 69(11): 1035-1042.
- [16] SPINELLI M, FUSCO S, MAINARDI M, et al. Brain insulin resistance impairs hippocampal synaptic plasticity and memory by increasing GluA1 palmitoylation through FoxO3a[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 2009.
- [17] TRAYNELIS SF, WOLLMUTH LP, MCBAIN CJ, et al. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function [J]. *Pharmacol Rev*, 2010, 62(3): 405-496.
- [18] GRAY JA, SHI Y, USUI H, et al. Distinct modes of AMPA receptor suppression at developing synapses by GluN2A and GluN2B: single-cell NMDA receptor subunit deletion in vivo[J]. *Neuron*, 2011, 71(6): 1085-1101.
- [19] MATT L, KIM K, CHOWDHURY D, et al. Role of palmitoylation of postsynaptic proteins in promoting synaptic plasticity [J]. *Front Mol Neurosci*, 2019, 12: 8.
- [20] HAYASHI T, THOMAS GM, HUGANIR RL. Dual palmitoylation of NR2 subunits regulates NMDA receptor trafficking [J]. *Neuron*, 2009, 64(2): 213-226.
- [21] MATTISON HA, HAYASHI T, BARRIA A. Palmitoylation at two cysteine clusters on the C-terminus of GluN2A and GluN2B differentially control synaptic targeting of NMDA receptors[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e49089.
- [22] COLEY AA, GAO WJ. PSD-95 deficiency disrupts PFC-associated function and behavior during neurodevelopment[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 9486.
- [23] CHOWDHURY D, HELL JW.  $Ca^{2+}$ /calmodulin binding to PSD-95 downregulates its palmitoylation and AMPARs in long-term depression[J]. *Front Synaptic Neurosci*, 2019, 11: 6.
- [24] JEYIFOUS O, LIN EI, CHEN XB, et al. Palmitoylation regulates glutamate receptor distributions in postsynaptic densities through control of PSD95 conformation and orientation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(52): E8482-E8491.
- [25] THOMAS GM, HUGANIR RL. Palmitoylation-dependent regulation of glutamate receptors and their PDZ domain-containing partners[J]. *Biochem Soc Trans*, 2013, 41(1): 72-78.
- [26] HO GPH, SELVAKUMAR B, MUKAI J, et al. S-nitrosylation and S-palmitoylation reciprocally regulate synaptic targeting of PSD-95[J]. *Neuron*, 2011, 71(1): 131-141.
- [27] NOWACKA A, BORCZYK M, SALAMIAN A, et al. PSD-95 ser-

- ine 73 phosphorylation is not required for induction of NMDA-LTD[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 2054.
- [28] CHOWDHURY D, TURNER M, PATRIARCHI T, et al.  $\text{Ca}^{2+}$ /calmodulin binding to PSD-95 mediates homeostatic synaptic scaling down[J]. *EMBO J*, 2018, 37(1): 122-138.
- [29] DOGGA SK, FRÉNAL K. Two palmitoyl acyltransferases involved sequentially in the biogenesis of the inner membrane complex of *Toxoplasma gondii*[J]. *Cell Microbiol*, 2020, 22(9): e13212.
- [30] WOOLFREY KM, SANDERSON JL, DELL'ACQUA ML. The palmitoyl acyltransferase DHHC2 regulates recycling endosome exocytosis and synaptic potentiation through palmitoylation of AKAP79/150[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(2): 442-456.
- [31] FUKATA M, FUKATA Y. [Molecular mechanisms for AMPA receptor trafficking][J]. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*, 2008, 28(3): 131-134.
- [32] STURGILL JF, STEINER P, CZERVIONKE BL, et al. Distinct domains within PSD-95 mediate synaptic incorporation, stabilization, and activity-dependent trafficking[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(41): 12845-12854.
- [33] ZHANG YH, MATT L, PATRIARCHI T, et al. Capping of the N-terminus of PSD-95 by calmodulin triggers its postsynaptic release[J]. *EMBO J*, 2014, 33(12): 1341-1353.
- [34] MATT L, KIM K, HERGARDEN AC, et al.  $\alpha$ -Actinin anchors PSD-95 at postsynaptic sites[J]. *Neuron*, 2018, 97(5): 1094-1109.e9.
- [35] YOUNG FB, BUTLAND SL, SANDERS SS, et al. Putting proteins in their place: palmitoylation in Huntington disease and other neuropsychiatric diseases[J]. *Prog Neurobiol*, 2012, 97(2): 220-238.
- [36] THIJS RD, SURGES R, O'BRIEN TJ, et al. Epilepsy in adults[J]. *Lancet*, 2019, 393(10172): 689-701.
- [37] CHO E, PARK M. Palmitoylation in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases[J]. *Pharmacol Res*, 2016, 111: 133-151.
- [38] SCHMIDT D, LÖSCHER W. Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms[J]. *Epilepsia*, 2005, 46(6): 858-877.
- [39] XIA ZX, SHEN ZC, ZHANG SQ, et al. De-palmitoylation by N-(tert-Butyl) hydroxylamine inhibits AMPAR-mediated synaptic transmission via affecting receptor distribution in postsynaptic densities[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(2): 187-199.
- [40] MOIR RD, LATHE R, TANZI RE. The antimicrobial protection hypothesis of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(12): 1602-1614.
- [41] CONGDON EE, SIGURDSSON EM. Tau-targeting therapies for Alzheimer disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(7): 399-415.
- [42] KESSELS HW, NABAVI S, MALINOW R. Metabotropic NMDA receptor function is required for  $\beta$ -amyloid-induced synaptic depression[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(10): 4033-4038.
- [43] AOW J, DORE K, MALINOW R. Conformational signaling required for synaptic plasticity by the NMDA receptor complex[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(47): 14711-14716.
- [44] DORE K, CARRICO Z, ALFONSO S, et al. PSD-95 protects synapses from  $\beta$ -amyloid[J]. *Cell Rep*, 2021, 35(9): 109194.
- [45] SHAO CY, MIRRA SS, SAIT HBR, et al. Postsynaptic degeneration as revealed by PSD-95 reduction occurs after advanced A $\beta$  and tau pathology in transgenic mouse models of Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathol*, 2011, 122(3): 285-292.
- [46] CARON NS, DORSEY ER, HAYDEN MR. Therapeutic approaches to Huntington disease: from the bench to the clinic[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(10): 729-750.
- [47] KANG RJ, WANG L, SANDERS SS, et al. Altered regulation of striatal neuronal N-methyl-D-aspartate receptor trafficking by palmitoylation in Huntington disease mouse model[J]. *Front Synaptic Neurosci*, 2019, 11: 3.
- [48] DAU A, GLADDING CM, SEPERS MD, et al. Chronic blockade of extrasynaptic NMDA receptors ameliorates synaptic dysfunction and pro-death signaling in Huntington disease transgenic mice[J]. *Neurobiol Dis*, 2014, 62: 533-542.
- [49] HUANG K, YANAI A, KANG RJ, et al. Huntingtin-interacting protein HIP14 is a palmitoyl transferase involved in palmitoylation and trafficking of multiple neuronal proteins[J]. *Neuron*, 2004, 44(6): 977-986.
- [50] GOYTAIN A, HINES RM, QUAMME GA. Huntingtin-interacting proteins, HIP14 and HIP14L, mediate dual functions, palmitoyl acyltransferase and  $\text{Mg}^{2+}$  transport[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(48): 33365-33374.
- [51] YOKOI N, FUKATA Y, SEKIYA A, et al. Identification of PSD-95 depalmitoylating enzymes[J]. *J Neurosci*, 2016, 36(24): 6431-6444.
- [52] NITA DA, MOLE SE, MINASSIAN BA. Neuronal ceroid lipofuscinoses[J]. *Epileptic Disord*, 2016, 18(S2): 73-88.
- [53] KLINE RA, WISHART TM, MILLS K, et al. Applying modern Omic technologies to the Neuronal Ceroid Lipofuscinoses[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(9): 165498.
- [54] SARKAR C, SADHUKHAN T, BAGH MB, et al. Cln1-mutations suppress Rab7-RILP interaction and impair autophagy contributing to neuropathology in a mouse model of infantile neuronal ceroid lipofuscinosis[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2020, 43(5): 1082-1101.
- [55] KOSTER KP, FRANCESCONI W, BERTON F, et al. Developmental NMDA receptor dysregulation in the infantile neuronal ceroid lipofuscinosis mouse model[J]. *Elife*, 2019, 8: e40316.

责任编辑:龚学民