

细胞因子可能干扰脂前蛋白的代谢,而致AD的病理改变<sup>[13]</sup>。

6. 爱滋病(AIDS)的神经系统病变 目前认为,巨噬细胞在AIDS的神经系统病变中起重要作用。HIV的胞膜蛋白gp120能引起神经元变性。而病毒本身不进入神经元<sup>[1]</sup>。研究发现HIV可能是通过gp120与巨噬细胞结合而进入脑组织。gp120能刺激巨噬细胞产生氮氧化合物等细胞因子,破坏神经元,引致临床可见的神经系统症状<sup>[1]</sup>。

综上所述,巨噬细胞与神经系统关系非常密切,深入研究其作用机制,探索其在多种神经疾病中的意义,是神经免疫学的一大课题。

#### 参 考 文 献

- 1 Stefano GB, et al. Prog Neurobiol. 1994; 42 : 475
- 2 Solbach W, et al. Immunol Today, 1991; 12(1) : 4
- 3 Alving CR. Immunobiology, 1993; 187(3-5) : 430
- 4 Griffin JW, et al. J Neuropath Exp Neurol, 1993; 52(6) : 553
- 5 Lindholm D, et al. J Biol Chem, 1988; 263 : 16348
- 6 Gelman BB, et al. J Neuropathol Exp Neurol, 1991; 50 : 383
- 7 Hartung HP, et al. Brain, 1988; 11 : 1039
- 8 Prineas JW. Handbook of Clinical Neurology, Vol3(47) : 213. Amsterdam : Elsevier science Pub, 1985
- 9 Hart MN, et al. Trends Neurosci, 1995; 18 : 475
- 10 Perry VH, et al. Neurosci, 1985; 15 : 313
- 11 Perry VH, et al. TINS, 1993; 16(7) : 268
- 12 Lees GJ. J Neurol Sci, 1993; 114 : 119
- 13 Fabry Z, et al. Immunol Today, 1994; 15(5) : 218
- 14 Cua DJ, et al. Eur J Immunol, 1995; 25 : 2318

## 细胞骨架蛋白与神经系统疾病

湖南医科大学附属第三医院神经内科(410013) 彭 永综述

湖南医科大学附属湘雅医院神经内科(410008) 肖 波审核

**摘 要** 本文综述了细胞骨架蛋白的生理结构、功能和分布及异常表达时与神经系统疾病发生的关系,着重描述了细胞骨架蛋白在肌病和神经系统变性病发生发展的作用和地位。

**关键词** 细胞骨架 细胞骨架蛋白 肌营养不良症 神经变性疾病

细胞骨架蛋白异常表达与许多神经系统疾病发生有关,如Duchenne肌营养不良症和Rett综合征分别是由于肌营养不良蛋白和突触蛋白缺乏所致,Alzheimer病的神经元内可见大量遍在蛋白的聚集等。本文对近年来在细胞骨架蛋白的结构和功能以及与神经系统疾病的关系方面的研究进展作一综述。

### 一、结蛋白(desmin)

结蛋白分子量为52kd,是肌细胞的中间

纤维,与肌细胞的肌原纤维Z线连接。它提供机械支持,确保在收缩—松弛环节中肌原纤维的正常排列。胚胎发育早期,结蛋白形成纵向带;后期肌小管/早期肌原纤维期成为横向性Z线<sup>[1]</sup>。肌发生时,结蛋白明显增加。结蛋白在成肌细胞中表达很低,而在多核肌管中含量增加10至20倍。患病肌纤维最早改变是横纹失去了严格的规律性,病灶的细胞

丧失结蛋白标记。

中央轴空病(central core disease)、中心

核肌病(centronuclearmyopathy)、杆状体/棒状体病(nemaline/rodmyopathy)被发现与细胞浆包涵体中结蛋白累积有关,可能为在胚胎形成的肌小管阶段肌纤维的成熟受阻所致。三种肌病的共同点是肌张力降低和非进行性病程,神经原性病理机制很有可能<sup>[2]</sup>。

## 二、肌营养不良蛋白(dystrophin)

肌营养不良蛋白(分子量427Kd)的基因位于X染色体短臂的p21区,与 $\alpha$ -辅肌动蛋白(actinin)的N末端具有高度的同源性。它包括四个区域即N末端区域、杆状区域、脯氨酸区、半胱氨酸区,其中半胱氨酸区域与 $\alpha$ -辅肌动蛋白的C末端结合。肌营养不良蛋白位于正常肌小管的肌纤维膜的胞液表面,保护肌小管的皱褶表面膜。此外,还大量分布于大脑的皮质锥体细胞和小脑的Purkinje氏细胞的突触后膜致密区,即化学性突触的突触后膜碟状的蛋白质结构。该区可机械地固定突触结构,锚定突触后受体和传导信号。utrophin(87Kd)是一种常染色体编码的肌营养不良蛋白基因多种产物之一,与肌营养不良蛋白同源,在大小及结构组成上相似。在神经肌肉接头的突触后膜,这两种蛋白质有精确的互补性分配:utrophin位于突触折叠区的嵴部,即AChR集中区;肌营养不良蛋白位于折叠区的受体缺乏区。多数严重的DMD患者的肌营养不良蛋白C末端断裂<sup>[2,3,4]</sup>。肌营养不良蛋白的异常或缺乏,将导致肌膜的缺陷,进而引起肌细胞的慢性变性和变坏。

## 三、肌营养不良蛋白相关蛋白质复合物(dystrophin-associated protein complex, DAP)

DAP至少包括六个胞外的和胞内膜蛋白,一端与基底膜连接<sup>[7]</sup>,另一端与肌营养不良蛋白的C末端区结合:①syntrophin(59Kd)是细胞浆周边膜蛋白,它是由三个独立的基因编码的,其中至少一种是突触特有的; $\beta$ -syntrophin选择性地集中于神经肌肉接头。②四种跨膜的DAP,分子量分别是

25Kd、35Kd、43Kd及50Kd。其中43KdDAP又称 $\beta$ -肌营养不良蛋白聚糖( $\beta$ -dystroglycan),50Kd又称adhelin。adhelin的基因位于13q和17q21,常产生无义突变和错义突变。无义突变不能表达adhelin,临床症状最重。错义突变有多种类型,最严重者为同一氨基酸两个不同突变的杂合子(Arg98Cys, Arg98His)。错义突变使adhelin畸形加工或与其他DAP成分畸形聚合,从而出现DAP功能障碍,最终导致纤维膜与胞外基层的连接破坏。adhelin缺陷见于严重幼儿常染色体隐性肌营养不良症(SCARMMD),但肌营养不良蛋白是正常的。adhelin突变分析有利于基因诊断和基因治疗<sup>[5]</sup>。③ $\alpha$ -肌营养不良蛋白聚糖(156Kd)是一种大分子的糖基化的胞外蛋白质,它与基底膜蛋白质即层粘连蛋白(laminin)、分层蛋白(merosin)和集聚蛋白(agrins)结合,把细胞外基质和肌动蛋白细胞骨架连接起来。 $\alpha$ -和 $\beta$ -肌营养不良蛋白聚糖是由同一mRNA编码的,该mRNA产生一个蛋白质前体(97Kd)然后被修饰为41Kd和56Kd两个蛋白质。前者糖基化变成 $\beta$ -肌营养不良蛋白聚糖(43Kd),后者糖基化变成 $\alpha$ -肌营养不良蛋白聚糖(156Kd)。 $\alpha$ -肌营养不良蛋白聚糖、肌营养不良蛋白和 $\beta$ -肌营养不良蛋白聚糖成串珠状连结再与肌膜结合。DAP有多种变异体,在特定的细胞和细胞区域有不同的功能,DMD患者的DAP的缺乏,降低了肌膜表面的机械力量,导致细胞从深部裂开<sup>[6,7]</sup>。

Vater发现肌营养不良蛋白和DAP在时间和空间上是单独合成的,只是在肌再生后期在肌膜上再发生联系。肌营养不良蛋白与syntrophin和 $\beta$ -肌营养不良蛋白聚糖相连, $\alpha$ -肌营养不良蛋白聚糖在基底膜上与层粘连白连结。肌再生时,DAP表达并定位于肌膜上早于肌营养不良蛋白,而且DAP是一种锚定剂,插入肌膜和肌营养不良蛋白之间<sup>[8]</sup>。

## 四、集聚蛋白(agrins):

集聚蛋白(约 220Kd)是一种主要由运动神经元合成并释放的大分子蛋白质,有重复区及高度保留性。集聚蛋白只在神经组织中发现,而且严格局限于神经元中。除了运动神经元,集聚蛋白还可在大脑中其神经元中合成,DMD 患者常有智力低下支持这一观点。它在突触发生早期使 AChR 集聚于神经肌肉接头新位点的肌膜上,集聚蛋白也可能指导局部蛋白质的合成和突触上的蛋白质插入<sup>[9]</sup>。集聚蛋白与上述肌营养不良蛋白聚糖结合可能是将突触后膜固定于突触基底膜上并导致 AChR 集聚<sup>[10]</sup>。

#### 五、微管相关 tau 蛋白(tau-protein)

中枢神经系统中的 tau 蛋白包括一系列同工型分子,分子量从 50 到 68Kd 不等;它们由同一 tau 蛋白基因编码,通过不同的剪接方式产生。tau 蛋白、MAP2(microtubule-associated protein)和非神经元性 MAP4 都有高度同源的微管结合,在它们的 C 末端部分有 3 或 4 个同源的由 18 个氨基酸组成的重复区。这些重复区通过可逆磷酸化,调节微管的聚集和非聚集状态。

高分子量的 tau 蛋白质(HMW-tau),包含所有的低分子量 tau 蛋白(LMW-tau)的主要抗原决定簇,在大脑中含量很低,脊髓中的侧柱部位高,它是成人后根神经节或坐骨神经中唯一的 tau 蛋白形式。HMW-tau 蛋白形式。HMW-tau 蛋白和 LMW-tau 蛋白是同一 tau 蛋白基因以同一方式产生的,只是前者的 mRNA 较大。它包含了 4 个微管结合重复区,LMW-tau 蛋白的间距约 15nm, HMW-tau 蛋白的间距为 25-30nm<sup>[11]</sup>。

Alzheimer 病的主要病理改变之一是在神经元中可见到大量神经原纤维缠结,其中发现了成对的螺旋状纤维,其主要成分是异常磷酸化 tau 蛋白。神经元中糖原合成酶激酶 3 $\alpha$  和 3 $\beta$  是 tau 蛋白磷酸化的激酶。Iqbal 及其合作者通过对刚死亡的 Alzheimer 病患者的脑分析,发现是微管聚集缺陷,微管蛋

白的数量并无异常。孤立的微管蛋白与结合的微管蛋白均可以异常磷酸的方式与其他配体结合形成稳定的 tau 蛋白,tau 蛋白构成了神经原纤维缠结的主要成分。因为微管是轴浆流所必需的,这种轴浆流任一地方发生阻塞,将引起神经原纤维包涵体形成和紊乱的神经传递<sup>[2]</sup>。有人用 ELISA 法定量测定 Alzheimer 病患者的脑脊液中的 tau 蛋白,结果明显高于 Alzheimer 病患者和正常人。脑脊液中磷酸化 tau 蛋白有:50Kd 和 65Kd 两种成份,提示 Alzheimer 病患者存在神经元进行性坏死和 tau 蛋白的积累<sup>[12]</sup>。

#### 六、遍在蛋白(ubiquitin)

遍在蛋白(8.6Kd)是一种高度保留的蛋白质。人类至少有三种遍在蛋白基因,其中两种为多聚遍在蛋白 B 和 C 基因。遍在蛋白与细胞对损伤的反应有关。遍在蛋白可与特异性的 Z 线蛋白质( $\alpha$ -辅肌动蛋白、vinculin)结合,这些蛋白质与肌动蛋白的插入和结合,以及随后的蛋白质水解有关。目前发现遍在蛋白与以下慢性神经变性疾病有关:① Alzheimer 病的神经原纤维缠结中存在遍在蛋白;海马神经元、皮质神经元粒状囊变性时,空泡中有遍在蛋白-靶蛋白结合物,即遍在化蛋白。②运动神经元疾病中,皮质运动区和脊髓的前角细胞中的丝状包涵体与遍在蛋白有关。③遍在蛋白介导新陈代谢的酶类及遍在蛋白 C 末端的水解酶,不仅存在于少数球状神经原纤维缠结中,而且存在于 Parkinson 病神经元胞浆中的 Lewy 小体中<sup>[13]</sup>。

#### 七、神经丝蛋白(neurofilament protein, NF)和外周蛋白(peripherin)

在神经元的中间纤维中,有三种神经丝蛋白。最小是 NF-L,形成了神经丝的核心,另两种是 NF-M 和 NF-H,围绕着核心排列。坐骨神经挫伤时神经元的轴变损伤,细胞体的中间纤维的密度明显增加,同时出现神经丝的磷酸化。Parkinson 病神经元胞浆中的 Lewy 体、Pick 病萎缩脑叶中的 Pick 体、Alzheimer 病中的神经纤维缠结,其主要成

分是神经蛋白,反映了神经变性。纵向的机械支持作用并在轴突再生时允许小直径的纤维取代神经丝。肌萎缩侧索硬化症患者中,外周蛋白具与神经丝有相同的分布,但神经丝蛋白含量下降,约为正常的 1/3,而外周蛋白的量增加了 3 倍<sup>[11,14]</sup>。

### 八、突触蛋白 I(synapsin I)

突触蛋白 I 是一种仅存在于神经元胞浆的磷蛋白。通过磷酸化,它和小的突触囊泡及微丝结合。脱磷酸化的突触蛋白 I 能抑制从突触囊泡向神经末梢神经递质的释放。神经末梢的突触前膜有两个神经递质池:一个与微丝有关,另一个代表“自由”池,贮存用以释放。这些池的大小受到突触蛋白 I 可逆的磷酸化进行调节,通过多种信息传递。

Pett 综合征是一种性染色体连锁的神经变性疾病,其遗传缺陷尚不清楚,仅发生于女性,目前认为突触蛋白 I 基因结构或基因表达的缺陷与 Rett 综合征有关。临床上以锥体外系症状和脑萎缩为主要表现<sup>[15,16]</sup>。

### 参 考 文 献

- 1 Cullen MJ et al. Acta Neuropathol, 1992; 83 : 158
- 2 Kunze D et al. Eur J Clin Chem Clin Biochem,

- 1993; Vol 31 : 477
- 3 Fallon JR et al. Trends Neurosci, 1994; 17(11) : 469
- 4 Tennyson CN et al. Nature Genet 1995; 9 : 184
- 5 Campbell KP Annals of Neurology, 1995; 38(3) : 353
- 6 Kim TW et al. Annals of Neurology, 1995; 38 (3) : 446
- 7 Campbell KP Cell, 1995; 80 : 675
- 8 Anderson LVB et al. J Neuropathol Exp Neurol, 1995; 54(4) : 557
- 9 Wallace BG et al. Neuron, 1991; 6 : 869
- 10 Sugiyama J et al. Neuron, 1994; 13 : 103
- 11 Anderton BH et al. J Neuropathol Exp Neurol, 1995; Suppl : 4S-5S
- 12 Shelanski ML et al. J Neurol Sci, 1994; 124 Suppl : 33
- 13 Hiroyuki A et al. Annals of Neurology, 1995; Vol 38 : 649
- 14 Mayer RJ et al. Journal of Pathology, 1991; 163 : 279
- 15 Vater R et al. Histochemical Journal, 1994; 26 : 916
- 16 Benfenati F et al. Proc Natl Acad Sci U. S. A., 1991; 88 : 575

## 细胞凋亡与神经系统疾病

第三军医大学附属新桥医院神经内科(630037)

赵士福综述 王东武审校

**摘 要** 近年,随着对细胞凋亡检测技术发展和调节机制研究的深入,人们发现细胞凋亡参与多种神经疾病的发生。本文简要综述了神经细胞凋亡的调节及其在脑老化、Alzheimer 病、脑缺血和变态反应性脑炎等疾病发生中作用。

**关键词** 细胞凋亡 神经病

细胞凋亡(apoptosis)是细胞死亡的一种形式,由于细胞内外因素激活细胞本身自杀程序而引起,又称程序性死亡(programmed

cell death, PCD),是一种生理性调节机制,参与调节机体的发育、细胞分化及体内正常细胞的更新。目前,人们对细胞凋亡的认识逐