

朊蛋白与神经变性病传播

王得新

【关键词】 朊病毒； 神经变性疾病； 综述

【Key words】 Prions; Neurodegenerative diseases; Review

Relationship between prion protein and spreading of neurodegenerative diseases

WANG De-xin

Department of Neurology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

(Email: drwania@gmail.com)

近年来,朊蛋白(PrP)与神经变性病传播是此类疾病发病机制研究的一个关注点。目前认为,神经变性病是由于多种蛋白质构象改变所致,而特定的空间构象是蛋白质发挥其生物学功能的结构基础,对朊蛋白病(PrD)的研究业已发现,蛋白质的氨基酸序列虽未改变,但其空间结构或构象改变也能诱发疾病^[1]。

神经变性病如阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)、亨廷顿病(HD)和朊蛋白病有许多关键的相似点,尤其是特异性蛋白在脑组织聚集和神经元缺失。有关此类疾病的研究焦点已发展为研究由单个蛋白质构象异常所导致的特定疾病。与神经变性病相关的蛋白质包括朊蛋白、淀粉样蛋白[β -淀粉样蛋白(A β)、tau 蛋白]、突触共核蛋白家族[α -突触共核蛋白(α -Syn)]和谷氨酰胺重复序列蛋白[亨廷顿蛋白(Huntingtin)]。病理性异常羊瘙痒病朊蛋白(PrP^{Sc})所致神经变性病中以 Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)最为著名。Creutzfeldt-Jakob 病和阿尔茨海默病均为老年期发病的痴呆类型,二者病理学特征几乎完全一致,根本区别在于发病机制或传播方式的不同。Creutzfeldt-Jakob 病是可以传播的,即具有传染性(非垂直传播),但当时尚未证明阿尔茨海默病是可以传播的。因此,笔者赞同著名病毒学家洪涛院士的观点,他主持编撰的关于 Creutzfeldt-Jakob 病和阿尔茨海默病的专著《传染性和非传染性痴呆

症:朊病毒病与阿尔茨海默病》,目的在于强调当时尚未证明阿尔茨海默病是可以传播的^[2]。

1994 年,有文献报道了除朊蛋白外的首个具有致病作用的蛋白质,即将阿尔茨海默病患者脑组织植入老年绒猴脑组织后出现了 A β 斑块的播散。其后,对淀粉样斑块有遗传易感性的转基因小鼠脑组织接种阿尔茨海默病患者脑组织抽提物后,可以加速淀粉样蛋白病的发病。而且,腹腔内接种富含 A β 的脑组织碎片也同样可以增强淀粉样蛋白病的神经病理改变。在动物实验中,如果不锈钢丝粘上极少量的 A β 脑组织抽提物即可造成易感小鼠脑组织发生淀粉样变^[3-5],因此理论上存在通过污染的手术器械造成 A β 淀粉样活性转移给患者的可能。

在所列举的神经变性病中仅有朊蛋白病是具有传染性的疾病。朊蛋白的正常构象异构体即正常细胞朊蛋白(PrP^C)错误折叠成异常构象异构体 PrP^{Sc} 后,后者犹如播种的种子从机体周围部位进入中枢神经系统,而且能够在相同或不同物种之间传播。然而,近来研究表明,能够在脑组织传播的错误折叠的蛋白质远不只 PrP^{Sc} 一种,非朊蛋白(如 tau 蛋白、 α -突触共核蛋白、A β 和 Huntingtin 蛋白)聚集也能够在细胞间移动,且其正常的构象异构体错误折叠后也能够播种^[1,3-4]。朊蛋白是一种可以自传播(self-propagating)的构象发生改变的蛋白质。一般而言,蛋白质转化为朊蛋白即发生 β -片层结构增加,同时具有聚集成寡聚体的倾向。某些朊蛋白(如 PrP^C)是有益的且能够执行细胞性功能,而其他朊蛋白(如 PrP^{Sc})则可以引起神经变性。目前已在哺乳动物脑组织中明确了 10 余种蛋白质成为朊蛋白,大

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2014.07.001

作者单位:100050 首都医科大学附属北京友谊医院神经内科,
Email: drwania@gmail.com

量证据表明, 朊蛋白可以引起许多神经变性病, 如阿尔茨海默病、帕金森病、Creutzfeldt-Jakob 病和肌萎缩侧索硬化症 (ALS), 以及 tau 蛋白病 (tauopathies)。

2012 年, Liu 等^[5]和 de Calignon 等^[3]均发现, 阿尔茨海默病的特征性病理缠结形成能够在表达突变体 tau 蛋白的转基因小鼠内嗅皮质 (EC) 神经元中跨突触传播。Liu 等^[5]采用基因工程技术表达突变体 tau 蛋白, 在低龄小鼠内嗅皮质神经元中检测到老年大鼠脑组织中所见的病理变化, 淀粉样蛋白病传播至海马下回 (subiculum), 以及经突触传播至相连接的海马和皮质区域。de Calignon 等^[3]采取基本相似的研究途径, 也取得了与之相似的结果, 但发现沉积在下游神经元的 tau 蛋白也具有内源性小鼠 tau 蛋白。表明人类 tau 蛋白募集了小鼠蛋白一同沉积。上述两组研究团队的研究发现, 疾病的传播虽均按次序呈单突触传播, 但是所有下游神经元群并非受到完全相同的影响。2013 年以来的一些研究通过所建立的可以在人类神经元样细胞突触间进行传播的细胞模型发现, 阿尔茨海默病传播机制最可能通过神经突触连接将聚集于神经元内的可溶性 A β 在神经元之间进行传播^[6-11]。

阿尔茨海默病和朊蛋白病是 A β 和朊蛋白异常加工和聚集的神经病理性疾病。神经元中 β -淀粉样前体蛋白 (APP) 和 PrP^C 之间相互作用也已有所阐述。出于观察 A β 聚集是否可能影响朊蛋白活性, 以及不同数量的朊蛋白是否可能影响 A β 聚集的目的, Ordóñez-Gutiérrez 等^[12]采用阿尔茨海默病研究常用的 APP^{swE/PS-1dE9} 小鼠模型, 与过表达 (Tga20) 或缺乏朊蛋白 (敲除) 的转基因小鼠交叉, 其结果显示, 所制备的小鼠表达不同数量的朊蛋白且脑组织中出现 A β 沉积。通过这些不同品系的小鼠观察每种蛋白质对两种疾病演变的影响, 发现 APP/PS-1 和 A β 沉积对朊蛋白的感染力均无影响, A β 沉积依赖于 PrP^C, 通过增加朊蛋白聚集水平, A β 聚集亦明显增加。

朊蛋白病之发病机制是 PrP^C 构象转变为致病性 β -片层异构体 PrP^{Sc}, 因此公认该蛋白是超乎通常理解的一种传染性病原体, PrP^{Sc} 具有的毒性可以导致神经元死亡。然而, 目前业已证实, PrP^C 不依赖朊蛋白复制而直接通过富含 β -片层的构象异构体神经毒性信号的介导而具有细胞毒性作用^[13]。此外, PrP^{Sc} 和 A β 的共同属性均属于富含 β -片层的构象异构体,

因此成为解释蛋白质错误折叠疾病总体发病机制的关键。

帕金森病神经病理学特征是聚集在细胞内的蛋白质, 即路易小体 (LB) 和路易神经突 (LN) 沉积, 也称路易小体病理改变。 β -突触共核蛋白 (β -Syn) 是路易小体和路易神经突的主要成分, 因此在帕金森病发病机制中备受关注。最近的研究证据表明, β -突触共核蛋白可能是一种朊蛋白样蛋白质, 而帕金森病可能就是朊蛋白样病。其理由是细胞内 β -突触共核蛋白通常呈 α -螺旋构象, 然而在某种情况下, α -螺旋构象的 β -突触共核蛋白可以发生构象改变成为富含 β -片层构象的结构, 后者发生聚合作用形成毒性寡聚体和淀粉样斑块^[14]。2011 年, 对胎脑中脑黑质细胞移植的晚期帕金森病患者的尸检结果显示, 在移植后的 10 余年内, 作为供体的神经元发生典型的路易小体病理改变^[15]。表明 β -突触共核蛋白发生异常折叠, 这种富含 β -片层构象的结构已经从受影响的神经元转移至未受影响的神经元。动物实验证实, β -突触共核蛋白可以从受影响的神经元转移至未受影响的神经元, 在被影响的神经元内错误折叠的蛋白质可以作为一个模板促进宿主 β -突触共核蛋白的错误折叠, 从而导致蛋白质大量聚集、神经元功能失调和神经变性^[6]。事实上, 最近的研究表明, 在正常小鼠和转基因小鼠脑组织内接种错误折叠的 β -突触共核蛋白, 均可引起细胞内出现路易小体病理改变, 而且这种病理改变可以从受影响的区域传播至未受影响的区域, 诱导具有运动障碍的神经变性^[4, 11, 16-24]。此外, 将来源于 β -突触共核蛋白过表达的老年转基因小鼠脑组织接种给青年转基因动物, 可见病变加速。总体而言, 上述这些发现均支持 β -突触共核蛋白是朊蛋白样蛋白质的假说, 可凭借自传播构象机制导致神经变性。上述研究的意义在于: 一方面对出于治疗目的的移植提出质疑; 另一方面也有可能通过预防细胞间传播从而早期阻止此类疾病的进展。

事实上, 路易小体和路易神经突即是包含 α -突触共核蛋白的神经元核内包涵体 (NIIs)。路易小体病理改变程度与临床症状之间的联系已十分充分, 但 α -突触共核蛋白聚集的启动机制, 以及如何将易受损的细胞群作为蛋白质聚集的靶点依然不明。最近的实验研究证实, 这种错误折叠形式的 α -突触共核蛋白可以在动物之间传播, 且能够通过自传播机制启动和诱导路易小体和路易神经突包涵体形

成,并由此联想到朊蛋白^[23]。动物模型显示,路易小体和路易神经突通过“播种”可以在预定的模式下扩散至多个邻近的细胞核,重现帕金森病进展过程中受累神经元功能障碍和变性的现象。总之,这些动物模型提供并印证了错误折叠的蛋白质可能导致神经变性病的一个新观点。

朊蛋白在突触共核蛋白病[如帕金森病、路易体痴呆(DLB)和多系统萎缩(MSA)]中起重要作用的证据日益增多。2013年,Watts等^[7]就朊蛋白在多系统萎缩发病机制中的作用进行研究,纯合突变体A53T α -突触共核蛋白转基因的TgM83(+/-)小鼠虽约在10月龄时自发性出现中枢神经系统功能障碍,但未孵育的半合子转基因TgM83(+/-)小鼠仍然保持健康。为了测定多系统萎缩小鼠脑组织中是否含有 α -突触共核蛋白,研究者将源自2例多系统萎缩患者的脑组织匀浆接种于TgM83(+/-)小鼠,约100天后小鼠即出现进行性中枢神经系统功能障碍,而接种自发性发病TgM83(+/-)小鼠脑组织匀浆的TgM83(+/-)小鼠则于210天后出现中枢神经系统功能障碍;与此同时,接种多系统萎缩患者脑组织匀浆的小鼠脑组织中出现明显的星形胶质细胞增生和小胶质细胞激活,以及磷酸化 α -突触共核蛋白沉积,这些蛋白质具有朊蛋白特性,对蛋白酶K十分敏感,可被甲酸抽提,但去污剂不能使其溶解。表明聚集在多系统萎缩患者脑组织中的 α -突触共核蛋白可以被传播,研究者认为此即为朊蛋白。多系统萎缩患者脑组织蛋白质如同朊蛋白病中的朊蛋白,代表了人类的一种独特病原体,可以致死性地传播给转基因小鼠,因此令人想起约50余年前接种Kuru病患者脑组织而被传染的黑猩猩。

曾几何时,一度被认为是悖于传统的“生物中心法则”的蛋白质自我复制理论,竟在时隔一二十年后与神经变性病发病机制相联系。这些近期研究结果虽令人振奋,但对于神经变性病仍应慎用朊蛋白病、类朊蛋白病或朊蛋白样病这些字眼。其原因是朊蛋白作为一种独特的传染性病原体已经在自然环境中存在多年,虽然在阿尔茨海默病、帕金森病和额颞叶痴呆(FTD)中确实存在错误折叠蛋白质的“自传播”现象,但是还不能完全证明这些神经变性病是朊蛋白病或其病原体即是朊蛋白。总之,有关蛋白质错误折叠理论和蛋白质“自传播”这种新见解不仅在神经变性病发病过程中起重要作用,而且有可能为治疗此类疾病提供新靶点。

参 考 文 献

- [1] Prusiner SB. Biology and genetics of prions causing neurodegeneration. *Annu Rev Genet*, 2013, 47:601-623.
- [2] Hong T. Infectious and non-infectious dementia: Prion and Alzheimer's disease. Beijing: Science Press, 2011: 53-95. [洪涛. 传染性与非传染性痴呆症: 朊病毒病与阿尔茨海默病. 北京: 科学出版社, 2011: 53-95.]
- [3] de Calignon A, Polydoro M, Suárez-Calvet M, William C, Adamowicz DH, Kopeikina KJ, Pittstick R, Sahara N, Ashe KH, Carlson GA, Spires-Jones TL, Hyman BT. Propagation of tau pathology in a model of early Alzheimer's disease. *Neuron*, 2012, 73:685-697.
- [4] Manuelidis L. Infectious particles, stress, and induced prion amyloids: a unifying perspective. *Virulence*, 2013, 4:373-383.
- [5] Liu L, Drouot V, Wu JW, Witter MP, Small SA, Clelland C, Duff K. Trans-synaptic spread of tau pathology in vivo. *PLoS One*, 2012, 7:E31302.
- [6] Luk KC, Lee VM. Modeling Lewy pathology propagation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20 Suppl 1:85-87.
- [7] Watts JC, Giles K, Oehler A, Middleton L, Dexter DT, Gentleman SM, DeArmond SJ, Prusiner SB. Transmission of multiple system atrophy prions to transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110:19555-19560.
- [8] Hatzipetros T, Bogdanik LP, Tassinari VR, Kidd JD, Moreno AJ, Davis C, Osborne M, Austin A, Vieira FG, Lutz C, Perrin S. C57BL/6J congenic Prp - TDP43A315T mice develop progressive neurodegeneration in the myenteric plexus of the colon without exhibiting key features of ALS. *Brain Res*, 2013. [Epub ahead of print]
- [9] Halliday M, Mallucci GR. Targeting the unfolded protein response in neurodegeneration: a new approach to therapy. *Neuropharmacology*, 2014, 76 Pt A:169174.
- [10] Šišková Z. How structure shapes (dys)function: a perspective to understanding brain region - specific degeneration in prion disease. *Prion*, 2013, 7:291-293.
- [11] Hallbeck M, Nath S, Marcusson J. Neuron - to - neuron transmission of neurodegenerative pathology. *Neuroscientist*, 2013, 19:560-566.
- [12] Ordóñez-Gutiérrez L, Torres JM, Gavín R, Antón M, Arroba-Espinosa AI, Espinosa JC, Vergara C, Del Río JA, Wandosell F. Cellular prion protein modulates β -amyloid deposition in aged APP/PS1 transgenic mice. *Neurobiol Aging*, 2013, 34:2793-2804.
- [13] Costanzo M, Zurzolo C. The cell biology of prion-like spread of protein aggregates: mechanisms and implication in neurodegeneration. *Biochem J*, 2013, 452:1-17.
- [14] Lin Z, Zhao D, Yang L. Interaction between misfolded PrP and the ubiquitin - proteasome system in prion - mediated neurodegeneration. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2013, 45:477-484.
- [15] Olanow CW, Brundin P. Parkinson's disease and alpha synuclein: is Parkinson's disease a prion-like disorder? *Mov Disord*, 2013, 28:31-40.
- [16] Masuda-Suzukake M, Nonaka T, Hosokawa M, Oikawa T, Arai T, Akiyama H, Mann DM, Hasegawa M. Prion-like spreading of pathological α -synuclein in brain. *Brain*, 2013, 136(Pt 4):1128-1138.
- [17] Hilton KJ, Cunningham C, Reynolds RA, Perry VH. Early hippocampal synaptic loss precedes neuronal loss and associates with early behavioural deficits in three distinct

- strains of prion disease. PLoS One, 2013, 8:E68062.
- [18] Mohamed NV, Herrou T, Plouffe V, Piperno N, Leclerc N. Spreading of tau pathology in Alzheimer's disease by cell-to-cell transmission. Eur J Neurosci, 2013, 37:1939-1948.
- [19] Clavaguera F, Akatsu H, Fraser G, Crowther RA, Frank S, Hench J, Probst A, Winkler DT, Reichwald J, Staufenbiel M, Ghetti B, Goedert M, Tolnay M. Brain homogenates from human tauopathies induce tau inclusions in mouse brain. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110:9535-9540.
- [20] Spillantini MG, Goedert M. Tau pathology and neurodegeneration. Lancet Neurol, 2013, 12:609-622.
- [21] Verma A. Protein aggregates and regional disease spread in ALS is reminiscent of prion-like pathogenesis. Neurol India, 2013, 61:107-110.
- [22] Costanzo M, Zurzolo C. The cell biology of prion-like spread of protein aggregates: mechanisms and implication in neurodegeneration. Biochem J, 2013, 452:1-17.
- [23] Natale G, Pompili E, Biagioni F, Paparelli S, Lenzi P, Fornai F. Histochemical approaches to assess cell-to-cell transmission of misfolded proteins in neurodegenerative diseases. Eur J Histochem, 2013, 57:E5.
- [24] Hofmann JP, Denner P, Nussbaum - Krammer C, Kuhn PH, Suhre MH, Scheibel T, Lichtenthaler SF, Schätzl HM, Bano D, Vorberg IM. Cell - to - cell propagation of infectious cytosolic protein aggregates. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110:5951 - 5956.

(收稿日期:2014-05-13)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(一)

- 阿尔茨海默病 Alzheimer's disease(AD)
- 癌胚抗原 carcinoembryonic antigen(CEA)
- 癌症基因组图谱计划 The Cancer Genome Atlas(TCGA)
- γ -氨基丁酸 γ -aminobutyric acid(GABA)
- 伴胼胝体压部可逆性病变的临床症状轻微的
脑炎和(或)脑病
clinically mild encephalitis and/or encephalopathy with a
reversible splenial lesion(MERS)
- 北美症状性颈动脉内膜切除术试验
North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
(NASCET)
- 边缘性脑炎 limbic encephalitis(LE)
- 表观扩散系数 apparent diffusion coefficient(ADC)
- Creutzfeldt-Jakob病 Creutzfeldt-Jakob disease(CJD)
- Graves病 Graves' disease(GD)
- JC病毒小脑颗粒细胞神经元神经病
JC virus granular cell neuronopathy(JCVGCN)
- 病理性异常羊瘙痒病朊蛋白
scrapie isoform of prion protein(PrP^{Sc})
- 波形蛋白 vimentin(Vim)
- 重复时间 repetition time(TR)
- 磁共振血管造影 magnetic resonance angiography(MRA)
- 促甲状腺激素 thyroid stimulating hormone(TSH)
- 促甲状腺激素释放激素
thyrotropin-releasing hormone(TRH)
- 促肾上腺皮质激素释放因子
corticotropin-releasing factor(CRF)
- 大脑后动脉 posterior cerebral artery(PCA)
- 大脑前动脉 anterior cerebral artery(ACA)
- 大脑中动脉 middle cerebral artery(MCA)
- 单纯疱疹病毒 herpes simplex virus(HSV)
- 单纯疱疹病毒性脑炎 herpes simplex encephalitis(HSE)
- 单核苷酸多态性 single nucleotide polymorphism(SNP)
- CpG岛 CpG island(CGI)
- 电压门控性钾离子通道
voltage-gated potassium channel(VGKC)
- β -淀粉样前体蛋白 amyloid β -protein precursor(APP)
- 多平面重建 multiple planar reformation(MPR)
- 多系统萎缩 multiple system atrophy(MSA)
- 额颞叶痴呆 frontotemporal dementia(FTD)
- 恶性综合征 neuroleptic malignant syndrome(NMS)
- 二氨基联苯胺 diaminobenzidine(DAB)
- C-反应蛋白 C-reactive protein(CRP)
- 风疹病毒 rubella virus(RV)
- 副肿瘤边缘性脑炎 paraneoplastic limbic encephalitis(PLE)
- 副肿瘤综合征 paraneoplastic syndrome(PNS)
- 改良Gomori三色 modified Gomori trichrome(MGT)
- 肝豆状核变性 hepatolenticular degeneration(HLD)
[Wilson病 Wilson's disease(WD)]
- 广谱细胞角蛋白 pan cytokeratin(PCK)
- 海绵状血管瘤 cavernous malformation(CM)
- 含缬氨酸蛋白 valosin-containing protein(VCP)
- 亨廷顿病 Huntington's disease(HD)
- 红细胞沉降率 erythrocyte sedimentation rate(ESR)
- 琥珀酸脱氢酶 succinodehydrogenase(SDH)
- 回波时间 echo time(TE)
- 混合性自主神经过度兴奋
mixed autonomic hyperactivity disorder(MAHD)
- 获得性免疫缺陷综合征
acquired immunodeficiency syndrome(AIDS)
- 肌萎缩侧索硬化症 amyotrophic lateral sclerosis(ALS)
- 肌阵挛性癫痫伴肌肉蓬毛样红纤维
myoclonic epilepsy with ragged-red fibers(MERRF)