

综 述

神经细胞骨架在神经细胞迁移中作用的研究进展

王永生综述, 朱 虹审校

【摘要】 在中枢神经发育过程, 神经细胞的正确迁移是日后大脑发挥正常脑功能的基础, 而细胞骨架蛋白在整个迁移过程中起着至关重要的作用。文章主要通过总结神经细胞骨架蛋白微管、微丝及中间丝的基本组成结构, 了解蛋白在聚合和解聚过程中所受到的各种调控因素, 同时阐述了微管、微丝蛋白在神经细胞迁移中的作用, 并对其进一步研究提出了前瞻性思路。

【关键词】 中枢神经系统; 细胞骨架蛋白; 神经细胞迁移

【中图分类号】 R741

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-271X(2018)01-0054-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2018.01.012

0 引 言

在中枢神经系统发育过程中, 神经细胞迁移过程是复杂并被精细调控的, 神经细胞将接受到的胞外信号传递至胞内, 经过一系列信号途径传导最终到达胞内细胞骨架, 通过细胞骨架蛋白微管、微丝及神经细胞黏附分子等共同作用完成整个迁移过程, 到达大脑特定部位, 构成复杂的神经网络体系, 进而发挥正常的脑功能。神经细胞骨架在神经细胞迁移过程中起着非常重要的作用, 其出现异常会影响到神经细胞最终的正确定位, 继而导致大脑功能异常。本文主要对细胞骨架在神经细胞迁移中的作用作一综述。

1 细胞骨架与神经细胞迁移

细胞骨架是由三种蛋白纤维组成的网状结构系统, 包括微管、微丝和中间丝。每种纤维均由不同蛋白质亚基构成, 其聚合和解聚过程受胞内外各种因素的调控。

1.1 微管 微管是由微管蛋白组装成细长的、具有一定刚性的圆管状中空结构。其管壁由 13 根原纤维排列构成, 每根原纤维由微管蛋白 α 亚基和 β 亚

基靠非共价键结合以异二聚体的形式相间排列而成^[1]。在生理状态下, 微管的聚合先由微管组织中心开始, 微管组织中心决定细胞微管的极性, 在细胞迁移过程中维持细胞的两极性的状态, 微管的正端指向微管组织中心, 负端背向微管组织中心。每一微管蛋白异二聚体上均含有 2 个三磷酸鸟苷 (guanosine triphosphate, GTP) 的结合位点, 微管蛋白与 GTP 结合而被激活, 引起分子构象变化, 从而聚合成微管。

1.2 微管相关蛋白 在神经细胞内, 有一类辅助蛋白与微管共存, 和微管相结合参与微管的装配过程, 称为微管相关蛋白 (microtubule-associated proteins, MAPs)。微管相关蛋白包括 2 个主要区域: 一是羧基端的微管结合区, 该结构域可与微管结合, 加速微管的成核作用; 另一个是氨基端的突出区, 以横桥的方式与其他骨架纤维相连接, 突出区的长度可决定微管成束时的间距大小。目前, 已发现 4 种主要的经典微管相关蛋白, 包括 MAP₁, MAP₂, MAP₄ 以及 Tau 蛋白^[2]。

1.2.1 Tau 蛋白 Tau 蛋白是一种高度不对称的低分子量的含磷糖蛋白^[3], 含有四个结构区, 一级结构中蛋白质 C 端有 3~4 个含 31 或 32 个氨基酸残基的可结合微管的不完全重复序列区, 此区域是微管结合区的核心, 其侧翼序列能增强 Tau 蛋白与微管相结合的能力。当其 C-末端区拥有 6 个以上的二聚体时, Tau 蛋白可牢固的结合在微管的外表面, 促进微管组装和轴突运输。N-末端为向外伸展出的结构域, 可与其他细胞骨架分子和细胞膜相接

基金项目: 南京军区南京总医院科研基金 (2017058)

作者单位: 210002 南京, 南京大学医学院附属金陵医院 (南京军区南京总医院) 核医学科 (王永生、朱 虹)

通信作者: 朱 虹, E-mail: zh_zy@163.com

触,维持轴突的稳定性。Tau 蛋白的中央区富含脯氨酸,为与微管和几种激酶作用的靶点,对于微管从头组装非常重要^[4-5]。研究表明,正常 Tau 蛋白含有 2~3 个磷酸化位点,而当 Tau 蛋白过度磷酸化时,减弱了与微管结合以及促进微管组装的能力^[6-8]。

1.2.2 MAP₁、MAP₂、MAP₄ 蛋白 MAP₁ 有 3 种不同的亚型:MAP_{1A}, MAP_{1B} 和 MAP_{1C}。MAP₁ 常在微管蛋白间形成横桥,可控制微管的延长,但不能使微管成束。MAP₂ 也有 3 种不同的亚型:MAP_{2A}, MAP_{2B} 和 MAP_{2C}。MAP₂ 能在微管间以及微管与中间丝之间形成横桥。与 MAP₁ 不同,MAP₂ 能使微管成束^[9]。MAP₂ 分子上含有一些磷酸化部位,当 cAMP 依赖性蛋白质激酶具有调节功能的亚基与 MAP₂ 延伸出的长臂结合时,可使 MAP₂ 磷酸化,抑制微管装配^[10-11]。MAP₄ 蛋白广泛存在于各种细胞中,具有高度的热稳定性。

1.3 微丝 微丝是一种直径 5~8 nm 的细丝状结构,主要由 2 条平行的肌动蛋白单链接右手螺旋法则盘绕形成,可成束状或分散存在于真核细胞细胞质中。微丝在神经细胞中称为神经丝,存在于神经细胞的突触中,起到支架作用同时还参与神经细胞内的物质运输过程。在细胞的形态维持以及细胞运动中起着重要的作用。微丝可在两端通过添加肌动蛋白单体来增长,微丝具有极性,肌动蛋白单体加到微丝两端的速率是不相同的,添加速度快的一极为正端,添加速度慢的一极为负端,从而表现出显著的“踏车”现象。微丝的装配在体外受 ATP, Ca²⁺, Na⁺ 和 K⁺ 浓度的影响。在具有 ATP 或 Ca²⁺ 或低 Na⁺、K⁺ 的溶液中,微丝解聚形成肌动蛋白单体;而在含有 Mg²⁺ 和高 Na⁺ 和 K⁺ 的溶液中,肌动蛋白单体则聚合组装成微丝。

1.4 中间丝 中间丝是由神经元纤维组成,主要包括神经元纤维蛋白和 α -内连蛋白,在神经元轴突中高浓度存在。中间丝在外与细胞膜和细胞外基质有直接的联系,内与核膜、核基质相联系,贯穿整个细胞起着广泛的骨架功能。该骨架具有一定的可塑性,对维持细胞质的整体结构和功能的完整性有重要作用。因此中间丝在细胞内外起着多方面结构的构成与功能联系的作用,特别对细胞核的定位和固定有关。中间丝结构非常稳定,很少参与神经细胞迁移运动。

2 细胞骨架在神经细胞迁移中的作用

2.1 微管在神经细胞迁移中的作用 在神经细胞迁移过程中,微管维持细胞两极性的状态,为胞内物质提供运输轨道,帮助促进迁移相关的物质向前转运并对运输方向具有指导作用^[12-14]。另外,微管还给细胞迁移过程中的细胞核提供运动轨道^[15-16]。在神经细胞迁移过程中,微管与胞内某些信号分子直接或间接发生作用,来介导细胞的迁移过程,目前已经证实微管参与了 hedgehog, JNK, Wnt, ERK 蛋白激酶信号转导通路。

MAPs 如 Tau 蛋白和 MAP₂ 蛋白,诱导和促进微管蛋白亚基聚合形成微管,调节微管装配过程,并在微管聚合过程中通过和微管二聚体直接可逆的结合来防止新聚合的微管解聚,从而稳定微管的聚合过程,帮助微管沿轴突方向延伸^[17-18]。实验证实,大鼠成纤维细胞中注入 Tau 蛋白后,微管聚合增加^[19]。而在转染表达 Tau 蛋白的细胞中也发现微管的聚合能力增强^[20]。磷酸化的 Tau 蛋白和 MAP₂ 蛋白通常会导致其在微管聚合过程中无法和微管二聚体相结合而影响微管的聚合^[21-22]。Tau 蛋白可通过维持微管的稳定状态,给轴突生长延伸提供有利条件^[23]。另外 Tau 蛋白还可被钙调素激酶 II、蛋白激酶 A 及 MAP 激酶磷酸化,降低了其与微管蛋白的结合能力从而使微管聚合减弱,进而调控微管的延长。

2.2 微丝在神经细胞迁移中的作用 微丝是由肌动蛋白 actin 组成的,微丝蛋白 F-actin 在神经细胞迁移中的作用体现在 2 个方面:①在细胞核运动中产生一个向前的推力;②与细胞外基质相黏附在一起,在细胞尾部运动时差生一个向前的拉力^[24]。神经细胞迁移过程中,肌动蛋白在神经细胞生长锥周边聚合形成微丝,在细胞尾部位置收缩产生一个向前的拉力来推动神经细胞迁移^[25]。同时,肌动蛋白纤维还能与各种跨膜蛋白相结合,在维护细胞形态、运动和分裂中起着至关重要的作用^[26,27]。早期体外培养的神经细胞研究表明,破坏肌动蛋白微丝 F-actin 能够阻碍颗粒神经元沿放射状胶质细胞迁移的过程^[28]。

3 结 语

神经元迁移过程是大脑发育的一个关键阶段,

任何干扰神经元迁移因子的因素均会导致迁移过程出现异常。目前,有关神经细胞迁移过程的研究已经取得了重大的进展,然而神经细胞骨架在神经元迁移过程中的作用尚未安全阐明,仍有很多种类的骨架蛋白在细胞迁移过程中的作用并不明确,如微丝相关蛋白在神经细胞迁移过程所起的作用?发生作用的机制?这些问题均有待进一步解决。

【参考文献】

- [1] 秦伟,王婷.细胞骨架与细胞迁移研究进展[J].中国民族民间医药,2014,23(23):24-25.
- [2] Dehmelt L, Halpain S. Actin and microtubules in neurite initiation; are MAPs the missing link? [J] *Neurobiol*, 2004, 58(1):18-33.
- [3] Weingarten MD, Lockwood AH, How SY, *et al*. A protein factor essential for microtubule assembly [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1975, 72(5):1858-1862.
- [4] Lee G, Neve RL, Kosik KS. The microtubule binding domain of tau protein [J]. *Neuron*, 1989, 2(6):1615-1624.
- [5] 张鸿日,彭静华,周洪龙,等. Tau 蛋白的研究进展[J].中华神经创伤外科电子杂志,2016,2(2):108-111.
- [6] 胡金凤,耿美玉,张均田.老年斑、神经元纤维缠结与硫酸多糖[J].中国药理学通报,2003,19(1):12-16.
- [7] Biernat J, Gustke N, Drewes G, *et al*. Phosphorylation of Ser262 strongly reduces binding of tau to microtubules; Distinction between PHF-like immunoreactivity and microtubule binding [J]. *Neuron*, 1993, 11(1):153-163.
- [8] 万章,王春梅. tau 蛋白过度磷酸化在阿尔兹海默病发病机制中的作用[J].医学研究生学报,2010,23(5):539-542.
- [9] Tang L, Lu Y, Zheng W, *et al*. Overexpression of MAP2-2 via formation of microtubules plays an important role in the sprouting of mossy fibres in epileptic rats [J]. *J Mol Neurosci*, 2014, 53(1):103-108.
- [10] Wang Y, Wang Y, Dong J, *et al*. Developmental hypothyroidism and hypothyroidism limit dendritic growth of cerebellar Purkinje cells in rat offspring; involvement of microtubule-associated protein 2 (MAP2) and stathmin [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2014, 40(4):398-415.
- [11] Pereno G, Beltramino CA. Timed changes of synaptic zinc synaptophysin and MAP2 in medial extended amygdala of epileptic animals are suggestive of reactive neuroplasticity [J]. *Brain Res*, 2010, 1328(1):130-138.
- [12] Padko R, Elizabeth KC, Bertalan C. Polarity of microtubule assemblies during neuronal cell migration [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93(17):9218-9222.
- [13] 蔡二朋,邱俊,王永生,等.甲状腺激素对氟致神经元迁移障碍的改善作用[J].中华放射医学与防护杂志,2012,32(6):588-592.
- [14] Pedersen JT, Sigurdsson EM. Tau immunotherapy for Alzheimer's disease [J]. *Trends Mol Med*, 2015, 21(6):394-402.
- [15] McManus MF, Lly MN, Maclean PM, *et al*. Lis1 is necessary for normal nonradial migration of inhibitory interneurons [J]. *Am J Pathol*, 2004, 165(3):775-784.
- [16] Shu T, Ayala R, Nguyen MD, *et al*. Ndel operates in a common pathway with LIS1 and cytoplasmic dynein to regulate cortical neuronal positioning [J]. *Neuron*, 2004, 44(2):263-277.
- [17] Tran PT, Salmon ED, Inoue S. UV cutting of MAPs-bound microtubules [J]. *Biol Bull*, 1997, 193(2):218-219.
- [18] Medina M, Avila J. Further understanding of tau phosphorylation; implications for therapy [J]. *Expert Rev Neurother*, 2015, 15(1):115-122.
- [19] Johnson GV, Bailey CD. Tau, where are we now? [J] *J Alzheimers Dis*, 2002, 4(5):375-398.
- [20] Kanai Y, Takemura R, Oshima T, *et al*. Expression of multiple tau isoforms and microtubule bundle formation in fibroblasts transfected with a single tau cDNA [J]. *J Cell Biol*, 1989, 109(3):1173-1184.
- [21] Kumar P, Jha SK, Ramani K, *et al*. Tau phosphorylation, molecular chaperones, and ubiquitin E3 ligase: clinical relevance in Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 43(2):341-361.
- [22] 段立晖,周国庆,孙芳,等. β -淀粉样蛋白对大鼠学习记忆、病理及 tau 蛋白磷酸化的影响 [J]. 东南国防医药, 2009, 11(5):389-393.
- [23] 孙爱民,王海萍,沈玉君,等. Ser202/Thr205 位点磷酸化 tau 蛋白在神经元中的定位 [J]. 中国药理学通报, 2011, 27(1):41-45.
- [24] Bellion A, Baudoin JP, Alvarez C, *et al*. Nucleokinesis in tangentially migrating neurons comprises two alternating phases: forward migration of the Golgi/centrosome associated with centrosome splitting and myosin contraction at the rear [J]. *J Neurosci*, 2005, 25(24):5691-5699.
- [25] Dehmelt L, Halpain S. Actin and microtubules in neurite initiation; are MAPs the missing link? [J] *Neurobiol*, 2004, 58:18-33.
- [26] Tsai JC, Wu CL, Chien HF, *et al*. Reorganization of cytoskeleton induced by 5-aminolevulinic acid mediated photodynamic therapy and its correlation with mitochondrial dysfunction [J]. *Lasers Surg Med*, 2005, 36(5):398-408.
- [27] Staruschenko A, Negulyaev YA, Morachevskaya EA. Actin cytoskeleton disassembly affects conductive properties of stretch activated cation channels in leukaemic cells [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1669(1):53-60.
- [28] Schaar BT, McConnell SK. Cytoskeletal coordination during neuronal migration [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2005, 102(38):13652-13657.

(收稿日期:2017-02-28; 修回日期:2017-11-15)
(责任编辑:刘玉巧)