

· 综述 ·

小窝蛋白-1 与神经可塑性

任艺 崔伟华 韩如泉

小窝蛋白-1(caveolin-1, Cav-1)是一种功能广泛的膜脂筏(membrane lipid raft, MLR)绞手架蛋白,参与多种细胞过程,对神经结构和功能可塑性有重要调节作用。Cav-1 可通过影响微管稳定性、与神经营养因子受体发生作用、调控细胞膜胆固醇合成及再分布等机制,促进神经突出芽、延伸、反应性突触发生,参与末端重塑,从而影响结构可塑性;并通过增强神经信号传导^[1]、参与构成分泌相关蛋白复合体、参与 LTP 期间的神经分泌、调节神经递质释放等方式影响功能可塑性。本文就 Cav-1 对神经可塑性的影响进行综述。

神经可塑性

大脑发生结构或功能改变以适应内外环境变化的特性称为神经可塑性。过去观点认为神经系统是“不可再生”的,直到后来的学者提出了神经可塑性概念——神经突及突触并非不可再生,受到打击后,可通过结构和功能重塑以保持或代偿特定功能,该能力可持续一生^[2]。

神经可塑性包括结构可塑性和功能可塑性,结构可塑性改变时,神经突长度、分支、树突棘密度和突触数量等发生改变。功能可塑性则表现为突触传递效能改变,如突触效能长时程增强(long-term potentiation, LTP)及长时程抑制(long-term depression, LTD)。突触后膜受体和信号蛋白活性改变是功能可塑性变化的重要分子生物学机制。N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptors, NMDAR)和 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole propionic acid receptors, AMPAR)是重要的突触强度长时程修饰作用元件,其活性改变可双向调节神经功能^[3]。突触前膜囊泡释放效率的改变亦与功能可塑性密切相关。位于囊泡膜上的突触囊泡蛋白(synaptobrevin)与位于突触前膜上的突触蛋白(synaptophysin)、突触融合蛋白(syntaxin)和突触小体相关蛋白(SNAP-25)聚合形成的可溶性 N-甲基马来酰胺敏感因子(NSF)附着蛋白受体复合物是突触囊泡胞吐过程中的核心成分,这些蛋白表达水平的改变也是可塑性改变的重要标志^[4]。

MLR 与 Cav-1

小窝(caveolae)是一种广泛存在于脊椎动物细胞质膜的

亚细胞结构,在中枢神经系统呈不连续的扁平舟状,故称 MLR,富含胆固醇等脂质成分、小窝蛋白(caveolin, Cav)等绞手架蛋白、神经生长及信号传导的受体和信号蛋白等^[5],具有维持神经细胞极性、引导轴突生长、维持突触密度和形态稳定、胞吞、物质转运、细胞代谢和信号传导、受体运输等多种功能^[6]。MLR 结构对神经生长有重要意义,生长锥前端 MLR 破坏可导致生长锥崩解、神经发生受阻。MLR 的形成和维持则依赖于 Cav。Cav 有 caveolin-1(又称 VIP21)、caveolin-2 和 caveolin-3(又称 M-caveolin)3 种同源基因,编码的 3 种蛋白均为 MLR 绞手架蛋白,可通过特殊的小窝-绞手架结构域募集信号分子,在多种细胞功能中发挥重要作用。其中,Cav-1 是 MLR 的主要组成蛋白。近期发现的 Cav-2,其编码基因定位于 Cav-1 基因上游 17 kb 处,与 Cav-1 功能基本相似,可与 Cav-1 结合,形成复合物,Cav-3 则主要表达于肌细胞,与肌营养不良蛋白相互作用。

中枢神经系统中,Cav-1 是神经系统中占主要地位的 Cav 亚型,表达于大脑皮层、海马和下丘脑等多个脑区的神经细胞,广泛分布于轴突生长锥、膨体和树突脊柱状结构等。作为绞手架蛋白,可募集 G 蛋白亚基、酪氨酸激酶受体、非酪氨酸激酶受体和小 GTP 酶等信号分子,组织一系列神经受体^[4, 6],在多种细胞功能中发挥重要作用^[7]。Cav-1 可与肌动蛋白网络直接相连,调节细胞骨架运动^[8],与细胞极性、细胞迁移、微绒毛和伪足等细胞膜突起的运动均有关。Cav-1 基因过表达可促进海马元代培养神经元 MLR 形成、神经递质和神经营养因子受体表达、生长信号传递(如 TrkB 信号通路)及神经元突触生长和分支^[6],对 MLR 和上述细胞功能至关重要。

Cav-1 与神经可塑性

神经可塑性的物质基础是细胞膜胆固醇的重新分布,以合成新的质膜成分。Cav-1 是膜胆固醇水平的调节蛋白,新合成和循环利用的游离胆固醇被运输至小窝后,可以观察到 Cav-1 水平升高,表明 Cav-1 对胆固醇运输和稳态的维持十分重要。此外,细胞质膜特殊亚细胞结构域配体-受体复合物形成是细胞信号传导的第一步,也是启动一系列细胞事件,导致神经可塑性改变的第一步。MLR 可以为内源性神经营养因子或神经递质结合神经细胞膜微结构域受体提供环境,能够引起功能性受体-信号复合体的特异性级联反应,是组织、调控可塑性的关键结构^[4, 9]。Cav-1 作为 MLR 的重要功能蛋白,与神经可塑性密不可分。

Cav-1 与神经结构可塑性 Cav-1 过表达可促进神经突

基金项目:国家自然科学基金青年科研基金(81100823);首都医科大学基础-临床合作科研项目(11JL44,16JL51);中华医学会麻醉学分会力邦科研基地基金项目(CSA2010LB005)

作者单位:100050 首都医科大学附属北京天坛医院麻醉科

通信作者:韩如泉,Email:ruquan.han@gmail.com

出芽、末端膨大和神经元旁串珠样结构形成,提示 Cav-1 参与突触和神经末梢重塑。海马神经元 Cav-1 特异性过表达,显著增加 CA1 区尖部和基底神经细胞树突分支和辐射层、起始层总棘突密度。测量颗粒细胞层神经元突起末梢至胞体的长度,发现 Cav-1 引起的结构可塑性改变表现为树突分支从 150 μm 增加至 200 μm (末梢至胞体)。然而也有研究表明,虽然 Cav-1 可引起总神经突密度增加,对已存在的神经突有抑制作用,表现为神经突赘疣和分支显著减少,可能与 Cav-1 过表达影响轴突及末端微管稳定性有关,或与神经营养因子受体同 Cav-1 的相互作用有关。在神经突延伸和反应性突触发生的过程中,胆固醇合成及再分布对神经细胞膜重塑非常重要。小鼠海马神经元除胞体表达 Cav-1 外,生长锥处也观察到含量丰富的 Cav-1,而此处正是神经可塑性引起新合成的脂质进入生长中的细胞膜的部位,提示 Cav-1 可调节末端重塑和神经生长。此外,Cav-1 可通过 MLR-神经营养因子信号通路提高突触结构可塑性。BDNF-TrkB 信号传导对调控神经生长锥结构和功能具有重要意义。Cav-1 可通过增加鞘磷脂和 Rac 介导的信号通路引起 TrkB 磷酸化激活,通过 TrkB 胞吞和循环,调节 TrkB 在亚细胞结构的分布。Cav-1 过表达可使 TrkB 向细胞膜 MLR 等微结构域的再分布增加,是 TrkB 激活所必须的过程^[1],而 TrkB 激活则可引起神经细胞的结构可塑性改变^[1]。小鼠海马神经元 Cav-1 过表达,引起 MLR 对 TrkB 募集增加,并伴有海马神经元树突分支增加等形态学改变,表明突触结构可塑性增强^[1]。

Cav-1 与神经功能可塑性 Cav-1 参与构成信号传导复合体,介导神经元物质传递及可塑性变化。Cav-1 过表达可增强神经信号传导,增强突触功能可塑性^[1]。在突触后膜,Cav-1 与多种氨基酸递质受体和信号蛋白相互作用。Cav-1 表达于兴奋性突触并在后期浓集于突触后致密部分,调节 I 型代谢型谷氨酸受体(metabotropic glutamate receptors I, mGluR)运输和信号传导^[5]。Cav-1 与谷氨酸受体的相互作用表现为通过自身绞手架结构域调节谷氨酸和 AMPA 离子型受体的磷脂酶 A2 的活性,调节谷氨酸神经递质传递。CSD 相关肽段能够抑制磷脂酶 A2 介导的 AMPA 与其受体的结合,提示 Cav-1 与神经元活性密切相关。在突触前膜,一些突触传递的特异组分可以与 Cav-1 发生直接作用。Syntaxin、SNAP25 等一些神经蛋白与突触囊泡外分泌直接有关。这些蛋白可通过形成复合体实现分泌功能,参与 LTP 期间的神经分泌,利用化学交联试剂法研究完整海马脑片上突触蛋白复合体时发现,很多复合体含有突触蛋白、SNAP25 等囊泡相关的膜蛋白,如 100 kDa 的 SNAP25-syntaxin-VAMP-2 复合体、55 kDa 的 VAMP-2-synaptophysin 复合体。研究表明 Cav-1 与这些复合体的功能密切相关。诱发持续的突触电位可使海马脑片上形成大量 SNAP25-Cav-1 复合体,调节神经递质的释放^[10]。通过免疫共沉淀技术发现 Cav-1 可与 SNAP25 发生一过性相互作用,参与早期神经突及突触可塑性增强。神经元轴突膨体中 Cav-1 和

SNAP25 共定位形成的 40 kDa SNAP25-caveolin 复合物在突触增强过程中一过性出现,与后期长时程可塑性改变也有密切关系。Synaptophysin 和 GAP-43 是神经突可塑性和突触可塑性的标记物。Cav-1 表达上调可引起海马传入神经阻滞小鼠模型神经修复期 Synaptophysin 和 GAP-43 表达量增加^[10]。脑损伤后 Cav-1 与 Synaptophysin 均呈增加趋势,表明 Cav-1 在调节中枢神经系统受损突触及末端重塑中发挥重要作用。

Cav-1 对病理状态下神经元的影响及其治疗靶点潜在价值

神经可塑性既是学习、记忆等生理过程的神经生物学基础,也是应激、创伤等病理情况下适应性产生的机制^[11],广泛参与神经系统损伤后的功能代偿和修复,因此对于脑卒中等疾病的康复治疗有重要意义。对于脑卒中、创伤等引起的脑损伤,Cav-1 在伤后脑结构重塑和功能恢复中起到重要作用^[12, 13]。可通过调节损伤引起的炎症反应^[14],增强促生存、促生长信号,募集神经营养因子受体,增加 cAMP 形成,神经递质释放,激活 NMDA、BDNF 介导的促生存激酶(pro-survival kinases),引起神经突生长和分枝,因此 Cav-1 对神经修复和组织再生非常重要,其过表达可能是脑损伤治疗的新靶点^[6]。目前在卒中后缺血-再灌注对 Cav-1 表达的影响上,并未获得一致结论,但普遍认为 Cav-1 与脑缺血-再灌注损伤时血脑屏障通透性增加有关,而血脑屏障通透性增加是卒中后缺血-再灌注早期死亡的主要危险因素之一^[15]。

Cav-1 亦与多种神经系统退行性疾病密切相关。年龄增长使认知能力明显下降,与相关脑区 MLR 结构和功能破坏、影响细胞膜延展和突出形成,突触数量减少、神经元缺失、LTP 受损、可塑性降低有关^[16, 17],因此神经可塑性的重建和认知功能的保持对于老龄脑是一个巨大挑战。由于年龄增长,神经细胞质膜结构、受体分布和下游信号通路组分均发生改变^[18],Cav-1 可通过重建结构和功能可塑性,保护认知功能。研究表明,Cav-1 可激活 TrkB 信号通路,显著增加老龄动物功能性神经元生长,改善学习和记忆功能^[1],而年幼动物 Cav-1 丧失可加剧衰老和神经蜕变^[19]。

越来越多的研究指出 MLR 结构和功能与神经系统退行性变有关^[20]。其成分改变在肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)、阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD)和汉丁顿舞蹈症(Huntington's disease, HD)动物^[21, 22],以及人类帕金森病(Parkinson's disease, PD)及 AD 患者大脑皮层^[23, 24]均有发现。作为 MLR 重要蛋白,Cav-1 与癌变、胰岛素抵抗、衰老、神经系统退行性变^[25]等多个病理过程有关。虽然 Cav-1 与多种神经系统退行性疾病的发生发展密切相关,但对于其确切作用尚存争议。

PD 相关蛋白 Parkin^[26]和 α -synuclein^[27]等引起的 Cav-1 水平异常可加速衰老,引起神经退行性变。PD 早期发生与编码 Parkin 蛋白的 PARK2 基因变异密切相关。Parkin 蛋白具有 E3 泛素-蛋白连接酶活性,近期研究表明,Cav-1 是

其底物之一^[26],可在 Parkin 作用下通过泛素-蛋白酶体途径降解^[28]。Parkin 变异导致的 Cav-1 表达异常与 PD 早期发生有关。其他 PD 相关基因如 PINK1、 α -synuclein、LRRK2 和 DJ-1 也与 Cav-1 等脂筏蛋白有关。

Cav-1 与 AD 的关系则存在很大争议。有研究表明 AD 动物海马 Cav-1 水平显著降低,亦有研究得出相反结论,即 AD 动物皮层和海马 Cav-1 水平升高,机制与质膜胆固醇稳态破坏有关^[29]。AD 患者神经元胰岛素受体 (insulin receptor, IR) 信号传导水平下降,与突触减少和神经退行性变有关。IR 内吞作用与 Cav-1 有关。Cav-1 异常积累可介导 IR 内化,并认为 Cav-1 的淀粉样扩散配体 (amyloid- β -derived diffusible ligands, ADDL) 毒性与 AD 发生有关^[30]。进一步明确 Cav-1 在神经系统退行性疾病发生发展中所起作用,对于上述疾病的防治非常重要。

此外,Cav-1 与吗啡等阿片类药物成瘾密切相关,可能是药物成瘾防治的新靶点。慢性阿片类药物成瘾与 Cav-1 和 μ 阿片受体的相互作用有关。阻滞 Cav-1 绞手架结构域,可逆转慢性吗啡引起的 μ 阿片受体、蛋白磷酸酶 2A、腺苷酸环化酶等信号蛋白激活及 cAMP 产生,从而治疗阿片类药物成瘾^[31]。

小 结

神经可塑性是环境影响下神经系统结构和功能发生调整及适应的重要机制,是学习、记忆等正常生理过程的神经生物学基础,亦与多种病理生理过程密切相关。Cav-1 是神经元细胞 MLR 结构中参与神经细胞信号传导,细胞内物质转运,促进细胞功能协调发展的核心蛋白,与认知、学习和记忆等脑功能密切相关,在可塑性改变中发挥重要作用。因此 Cav-1 在神经可塑性改变中的作用是未来研究的重点,所获成果可以进一步丰富对神经可塑性机制的认识,可能为治疗神经退行性疾病、脑卒中和脑外伤等脑损伤,以及药物成瘾的防治提供新的靶点。

参 考 文 献

- [1] Mandyam CD, Schilling JM, Cui W, et al. Neuron-targeted caveolin-1 improves molecular signaling, plasticity, and behavior dependent on the hippocampus in adult and aged mice. *Biol Psychiatry*, 2017, 81(2): 101-110.
- [2] Nyberg F. Structural plasticity of the brain to psychostimulant use. *Neuropharmacology*, 2014, 87: 115-124.
- [3] Havranek T, Zatkova M, Lestanova Z, et al. Intracerebroventricular oxytocin administration in rats enhances object recognition and increases expression of neurotrophins, microtubule-associated protein 2, and synapsin I. *J Neurosci Res*, 2015, 93(6): 893-901.
- [4] Francesconi A, Kumari R, Zukin RS. Regulation of group I metabotropic glutamate receptor trafficking and signaling by the caveolar/lipid raft pathway. *J Neurosci*, 2009, 29(11): 3590-3602.
- [5] Head BP, Hu Y, Finley JC, et al. Neuron-targeted caveolin-1 protein enhances signaling and promotes arborization of primary neurons. *J Biol Chem*, 2011, 286(38): 33310-33321.
- [6] Head BP, Patel HH, Insel PA. Interaction of membrane/lipid rafts with the cytoskeleton: impact on signaling and function: membrane/lipid rafts, mediators of cytoskeletal arrangement and cell signaling. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1838(2): 532-545.
- [7] Yang JX, Hua L. Caveolin-1 in the anterior cingulate cortex modulates chronic neuropathic pain via regulation of NMDA receptor 2B subunit. *J Neurosci*, 2015, 35(1): 36-52.
- [8] de Kreuk BJ, Nethe M, Fernandez-Borja M, et al. The F-BAR domain protein PACSIN2 associates with Rac1 and regulates cell spreading and migration. *J Cell Sci*, 2011, 124(Pt 14): 2375-2388.
- [9] Petrov AM, Zefirov AL. Cholesterol and lipid rafts in the biological membranes. Role in the release, reception and ion channel functions. *Usp Fiziol Nauk*, 2013, 44(1): 17-38.
- [10] Gaudreault SB, Blain JF, Gratton JP, et al. A role for caveolin-1 in post-injury reactive neuronal plasticity. *J Neurochem*, 2005, 92(4): 831-839.
- [11] Pittenger C. Disorders of memory and plasticity in psychiatric disease. *Dialogues Clin Neurosci*, 2013, 15(4): 455-463.
- [12] Koch JC, Solis GP, Bodrikov V, et al. Upregulation of reggie-1/flotillin-2 promotes axon regeneration in the rat optic nerve in vivo and neurite growth in vitro. *Neurobiol Dis*, 2013, 51: 168-176.
- [13] Santiago JM, Torrado AI, Arocho LC, et al. Expression profile of flotillin-2 and its pathophysiological role after spinal cord injury. *J Mol Neurosci*, 2013, 49(2): 347-359.
- [14] Niesman IR, Schilling JM, Shapiro LA, et al. Traumatic brain injury enhances neuroinflammation and lesion volume in caveolin deficient mice. *J Neuroinflammation*, 2014, 11: 39.
- [15] 邹容, 崔苏杨. 小窝蛋白与脑缺血-再灌注损伤的研究进展. *临床麻醉学杂志*, 2014, 30(5): 514-515.
- [16] Maren S, Phan KL, Liberzon I. The contextual brain: implications for fear conditioning, extinction and psychopathology. *Nat Rev Neurosci*, 2013, 14(6): 417-428.
- [17] Fjell AM, McEvoy L, Holland D, et al. What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer's disease on the cerebral cortex and the hippocampus. *Prog Neurobiol*, 2014, 117: 20-40.
- [18] Titus DJ, Furones C, Kang Y, et al. Age-dependent alterations in cAMP signaling contribute to synaptic plasticity deficits following traumatic brain injury. *Neuroscience*, 2013, 231: 182-194.
- [19] Head BP, Peart JN, Panneerselvam M, et al. Loss of caveolin-1 accelerates neurodegeneration and aging. *PLoS One*, 2010, 5(12): e15697.
- [20] Sonnino S, Aureli M, Grassi S, et al. Lipid rafts in neurodegeneration and neuroprotection. *Mol Neurobiol*, 2014, 50(1):

- 130-148.
- [21] Chadwick W, Brenneman R, Martin B, et al. Complex and multidimensional lipid raft alterations in a murine model of Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis*, 2010, 2010: 604792.
- [22] Martin MG, Pfrieger F, Dotti CG. Cholesterol in brain disease: sometimes determinant and frequently implicated. *EMBO Rep*, 2014, 15(10): 1036-1052.
- [23] Fabelo N, Martin V, Santpere G, et al. Severe alterations in lipid composition of frontal cortex lipid rafts from Parkinson's disease and incidental Parkinson's disease. *Mol Med*, 2011, 17(9-10): 1107-1118.
- [24] Martin V, Fabelo N, Santpere G, et al. Lipid alterations in lipid rafts from Alzheimer's disease human brain cortex. *J Alzheimers Dis*, 2010, 19(2): 489-502.
- [25] Sotgia F, Martinez-Outschoorn UE, Howell A, et al. Caveolin-1 and cancer metabolism in the tumor microenvironment: markers, models, and mechanisms. *Annu Rev Pathol*, 2012, 7: 423-467.
- [26] Cha SH, Choi YR, Heo CH, et al. Loss of parkin promotes lipid rafts-dependent endocytosis through accumulating caveolin-1: implications for Parkinson's disease. *Mol Neurodegener*, 2015, 10: 63.
- [27] Madeira A, Yang J, Zhang X, et al. Caveolin-1 interacts with alpha-synuclein and mediates toxic actions of cellular alpha-synuclein overexpression. *Neurochem Int*, 2011, 59(2): 280-289.
- [28] Kirchner P, Bug M, Meyer H. Ubiquitination of the N-terminal region of caveolin-1 regulates endosomal sorting by the VCP/p97 AAA-ATPase. *J Biol Chem*, 2013, 288(10): 7363-7372.
- [29] Gaudreault SB, Dea D, Poirier J. Increased caveolin-1 expression in Alzheimer's disease brain. *Neurobiol Aging*, 2004, 25(6): 753-759.
- [30] Herzer S, Meldner S, Rehder K, et al. Lipid microdomain modification sustains neuronal viability in models of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun*, 2016, 4(1): 103.
- [31] Chakrabarti S, Chang A, Liu NJ, et al. Chronic opioid treatment augments caveolin-1 scaffolding: relevance to stimulatory mu-opioid receptor adenylyl cyclase signaling. *J Neurochem*, 2016, 139(5): 737-747.

(收稿日期: 2016-10-07)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《临床麻醉学杂志》关于一稿两投问题的声明

为维护学术刊物的严肃性和科学性,也为了维护作者的名誉和向广大读者负责,本刊编辑部重申坚决反对一稿两投并采取以下措施:(1)作者和单位对来稿的真实性和科学性均应自行负责。刊出前需第一作者在校样首页亲笔签名,临床研究和实验研究来稿的通信作者也需亲笔签名。(2)来稿需附单位推荐信,应注明稿件无一稿两投,署名无争议,并加盖公章。(3)凡接到编辑部收稿回执后3个月内未接到退稿通知,系稿件仍在审阅中,作者欲投他刊,或将在他刊上发表,请先与编辑部联系撤稿,切勿一稿两投。(4)编辑部认为来稿有一稿两投嫌疑时,在认真收集有关资料和仔细核对后通知作者,并由作者就问题作出解释。(5)一稿两用一经证实,将择期在杂志上刊出其作者单位和姓名以及撤销该文的通知;向作者所在单位和同类杂志通报;2年内拒绝发表该作者为第一作者所撰写的任何来稿。