

Parkinson's disease in clinical therapy via inducing different kinds of stem cells from human being into dopaminergic neurons.

Key words sonic hedgehog N-terminal protein, fusion protein, protein purification, neural progenitor cells, TH⁺ neurons

* This work was supported by a grant from The National Natural Sciences Foundation of China (30070245).

** Corresponding author. Tel: 86-10-62788677, E-mail: zuopingx@mail.tsinghua.edu.cn

Received: April 8, 2003 Accepted: June 2, 2003

安定结合抑制蛋白 (DBI) 的研究进展

井明艳 孙建义

(浙江大学动物分子营养学教育部重点实验室, 杭州 310029)

1983年, Alessandro等首先从小鼠脑中分离纯化得到一种高度保守的肽类物质, 它能拮抗安定物质——diazepam与脑突触膜相结合, 故称之为安定结合抑制蛋白 (DBI)。此肽的相对分子质量为 10 ku, 含 86 个氨基酸残基, N 端为封闭型, C 端具有高度保守性, 是活性功能的重要组成部分。它可与 CBR (central-type benzodiazepine receptor) 结合, 变构调节 GABA_A 受体的活性。同时, DBI 也可与 PBR (peripheral-type benzodiazepine receptor) 结合, 促进类固醇的合成。DBI 还可影响动物胃肠消化、饮食等, 因此被认为是一种新型的脑肠神经肽。

1 DBI 的分布

DBI 主要分布于哺乳动物的中枢神经系统 and 外周组织中。Bal 等通过放射免疫法测定了 DBI 在鼠中的含量, 发现它以高浓度集中于突触、小脑和黑质中, 以亚当量存在于外周和淋巴组织中。DBI 还以高含量存在于胃肠道中。Yanase 等 (2000 年) 体外杂交实验表明, DBImRNA 可在鼠的胃肠道中高水平表达。

2 DBI 的生物学功能

a. 参与类固醇合成。合成类固醇是在线粒体内进行的, 由胆固醇在细胞色素 P450 侧链切割酶的作用下, 先生成孕烯醇酮, 而后由孕烯醇酮合成类固醇。整个过程分两步来完成: 一是胆固醇由胞质向线粒体内膜转运; 二是细胞色素 P450_{scc} 酶合成类固醇。PBR 是合成类固醇中的一个重要的调控元件, 当与胞浆蛋白 DBI 结合后, 可携带胆固醇进入线粒体。同时, PBR 在维持线粒体膜外的稳定性和预防细胞凋亡等方面也起着重要作用。DBI 是 PBR 的一种内源性配体, 二者特异性结合参与类固醇的合成。一方面, 在激素的诱导下, PBR 的结构和微环境发生改变, 使 PBR 易与 DBI 结合; 另一方面, 激素也可诱导大量的 iDBI (DBI 前体物) 释放, 直接刺激细胞色素 P450_{scc} 酶作用于胆固醇, 从而合成类固醇。

b. 降低性激素水平。DBI 可降低性激素水平, 如雌二醇和睾丸激素, 其作用机理如图 1 所示。Dong 等 (2001 年) 分别给每个雌雄鼠注射 DBI 0.3 ~ 10 nmol, 发现鼠血清中的性激素水平下降, 且降低的程度与 DBI 添加量成正比。

c. DBI 与焦虑。DBI 是一种内源性致焦虑肽, 当给动物注射一定量的 DBI 后, 可增加动物焦虑、恐慌等。其作用机理是: DBI 可竞争性地抑制 BZD 与 GABA_A 受体的特异性结合, 而 BZD 是一种镇静剂, 因此 DBI 可抑制 BZD 活性而

导致机体焦虑。

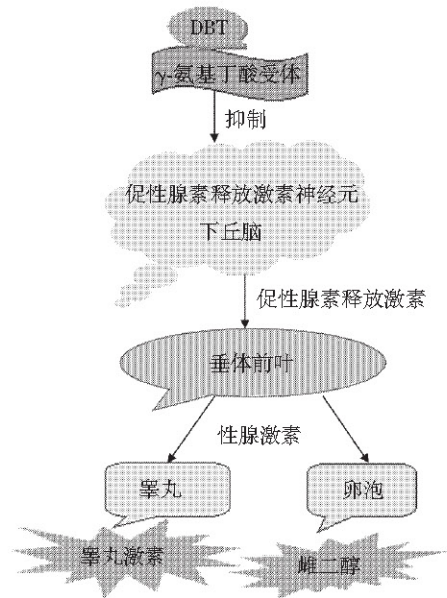


Fig. 1 The interaction between DBI and Hypothalamus-anterior pituitary-gonad axis

图 1 DBI 与下丘脑-垂体前叶-性腺轴间的相互作用

3 影响 DBI 的因素

a. 雄激素。雄激素可促进 DBI 基因的转录。Johannes 等 (1994 年) 的小鼠实验结果表明, 小鼠阉割后, 体内 DBImRNA 水平在 6 天内比对照组下降 1.7 ~ 2.7 倍, 但在阉割后第三天注入雄激素则可使 DBI 基因的转录水平提高 4.2 ~ 7.5 倍 (相对于对照组)。

b. 乙醇。Masashi 等 (1996 年) 报道, 乙醇可以刺激大脑皮层神经元中的 DBI 基因转录。试验发现, 当神经元接触乙醇一定时间, 可使 DBImRNA 水平升高; 若可长期地接触乙醇, 则 DBImRNA 含量会更高。

c. 烟酸。烟酸通过作用于烟酸乙酰胆碱受体来增强 DBI 基因的转录和翻译。Masashi 等 (1996 年) 给老鼠的大脑皮层内注射定量烟酸 (1 mg/kg), 结果发现老鼠大脑内的 DBI 和 DBImRNA 水平均升高, 且与烟酸作用的时间有关。